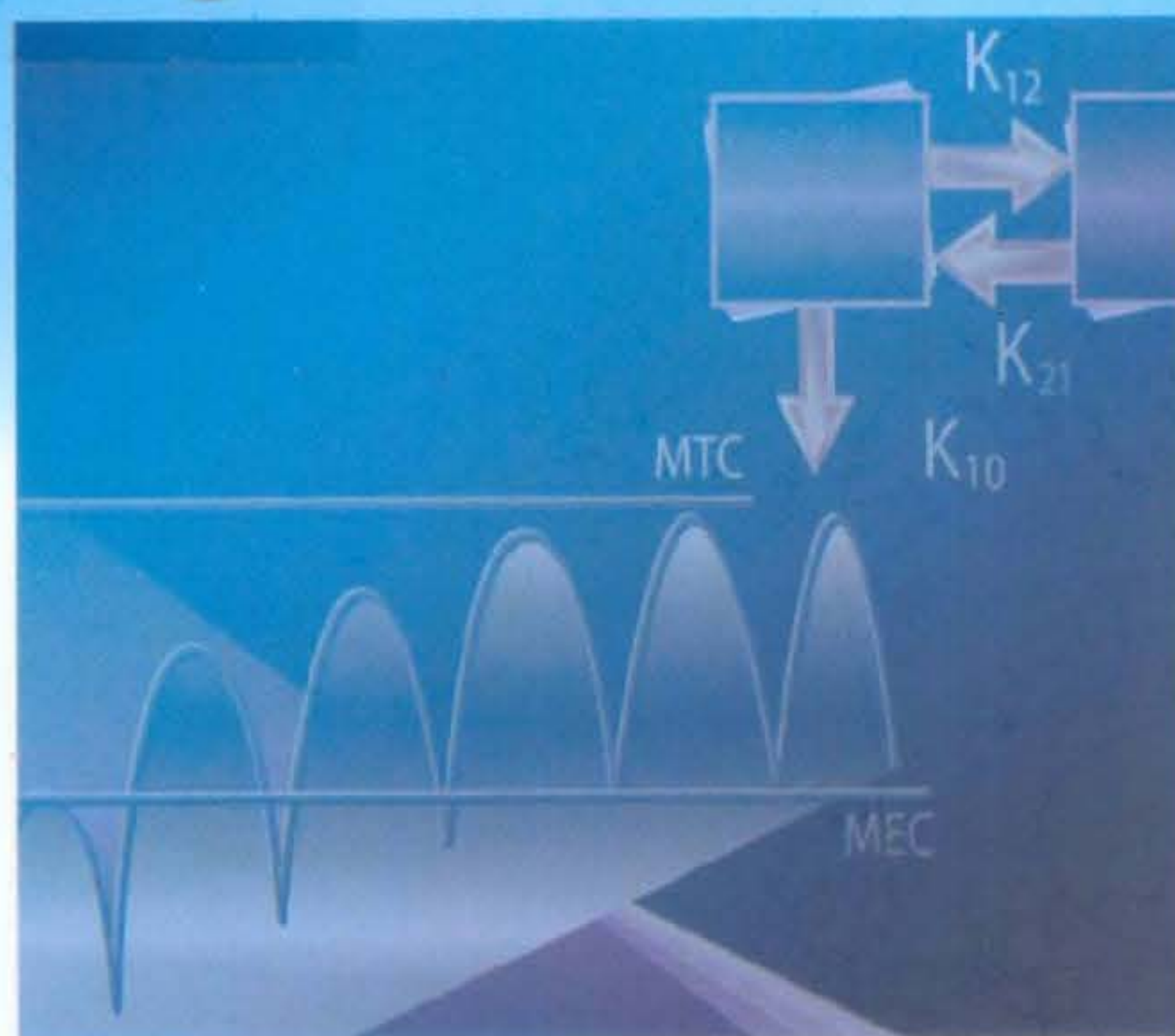


BỘ Y TẾ

Chủ biên: PGS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền



DƯỢC ĐỘNG HỌC

NHỮNG KIẾN THỨC CƠ BẢN

TÀI LIỆU HỌC TẬP DÀNH CHO HỌC VIÊN
TRONG VÀ SAU ĐẠI HỌC



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỘ Y TẾ
VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

DƯỢC ĐỘNG HỌC

NHỮNG KIẾN THỨC CƠ BẢN

(Tài liệu học tập dành cho học viên trong và sau đại học)

Mã số: Đ.20. W

Chủ biên: PGS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2011

Chỉ đạo biên soạn:

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO - BỘ Y TẾ

Chủ biên:

PGS.TS. HOÀNG THỊ KIM HUYỀN

Tham gia tổ chức bản thảo:

TS. NGUYỄN MẠNH PHA

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành Chương trình khung Đào tạo Dược sĩ đại học. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy - học các môn cơ sở, chuyên môn và cơ bản chuyên ngành theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn trong công tác đào tạo nhân lực Y tế.

Sách Dược động học được biên soạn dựa trên chương trình đào tạo sau đại học của trường Đại học Dược Hà Nội. Sách cũng được dùng làm tài liệu tham khảo tốt cho sinh viên Dược và các cán bộ Y tế. Sách được nhà giáo lâu năm và tâm huyết với công tác đào tạo biên soạn theo phương châm: Kiến thức cơ bản, hệ thống, cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn PGS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền đã dành nhiều công sức để hoàn thành cuốn sách này; cảm ơn PGS. TS. Mai Phương Mai và TS. Nguyễn Ngọc Chiến đã đọc phản biện rất tỷ mỉ và chính xác, góp phần hoàn thiện cuốn sách.

Lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được các ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn học viên, sinh viên và độc giả để lần xuất bản sau được tốt hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Dược động học (Pharmacokinetics) là môn học nghiên cứu về số phận của thuốc trong cơ thể nghĩa là tác động của cơ thể đến các quá trình hấp thu - phân bố - chuyển hoá - thải trừ thuốc. Đây là những kiến thức cơ bản để sử dụng thuốc theo cá thể. Nội dung dược động học (DDH) bao gồm 2 phần chính:

– Dược động học cơ bản:

Trình bày những kiến thức cơ bản về hấp thu - phân bố - chuyển hoá - thải trừ thuốc khi nghiên cứu trên cá thể bình thường khoẻ mạnh.

– Dược động học lâm sàng:

Trình bày những kiến thức liên quan đến sự thay đổi qua trình dược động học khi áp dụng thuốc trên bệnh nhân.

Hai mảng kiến thức này không bao giờ tách rời nhau vì thực tế khi sử dụng thuốc trong điều trị, các thông số gợi ý để đưa ra liều khuyến cáo đều dựa vào nghiên cứu dược động học cơ bản. Việc lựa chọn mức liều cụ thể cho các đối tượng đặc biệt phải dựa trên các khuyến cáo của các nhà sản xuất hoặc dựa vào nồng độ thuốc đo được trên cá thể để hiệu chỉnh liều.

Quyển sách này trình bày những kiến thức cơ bản, làm tài liệu học tập cho học viên Dược hệ đa khoa và chuyên khoa, cả trong và sau đại học (tùy lượng kiến thức yêu cầu); đồng thời cũng là tài liệu tham khảo cho các dược sĩ, bác sĩ trong điều trị.

Mục tiêu:

1. Trình bày được số phận của thuốc trong cơ thể (ADME), động học các quá trình và các yếu tố ảnh hưởng.
2. Trình bày được các thông số dược động học (DDH) đặc trưng cho mỗi quá trình và sự biến đổi các thông số DDH ở những đối tượng đặc biệt (trẻ em, người cao tuổi, phụ nữ có thai, bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan - thận).
3. Thực hành được việc hiệu chỉnh liều khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan - thận (không bao gồm quy trình theo dõi nồng độ và hiệu chỉnh liều cho các thuốc có phạm vi điều trị hẹp).

Để thực hiện được các mục tiêu trên, nội dung sách được chia làm các khối kiến thức chính sau:

– Dược động học cơ bản:

+ Vận chuyển thuốc qua màng tế bào: Những đặc điểm cấu tạo của màng tế bào liên quan đến quá trình vận chuyển thuốc trong cơ thể và các cơ chế thường gặp trong vận chuyển thuốc qua màng.

+ Các quá trình hấp thu - phân bố - chuyển hoá - thải trừ thuốc: Nguyên lý cơ bản, động học và các thông số cho mỗi quá trình; các yếu tố ảnh hưởng.

+ Định nghĩa và công thức tính 4 thông số cơ bản: F, Vd, Cl và $t_{1/2}$ đặc trưng cho mỗi giai đoạn trong chu trình tuần hoàn của thuốc trong cơ thể.

- Dược động học lâm sàng:

+ Những khác biệt về dược động học trong quá trình hấp thu - phân bố - chuyển hoá - thải trừ ở trẻ em, người cao tuổi, phụ nữ có thai so với người trưởng thành khoẻ mạnh và những lưu ý liên quan đến sự khác biệt này trong điều trị.

+ Sự biến đổi của 4 thông số DDH cơ bản (AUC, Vd, Cl và $T_{1/2}$) ở bệnh nhân suy gan - thận.

+ Các nguyên tắc lựa chọn thuốc và hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan - thận.

Hiện nay tài liệu tham khảo về dược động học trong nước rất ít còn tài liệu bằng tiếng nước ngoài thì đa phần có nội dung chuyên sâu, khó tiếp cận. Tài liệu này tác giả chỉ đề cập đến những nội dung cơ bản nhất. Những người có nhu cầu học sâu hơn về dược động học có thể tham khảo thêm các tài liệu chuyên biệt về lĩnh vực này được giới thiệu trong mục tài liệu tham khảo cuối sách. Do đây là lĩnh vực kiến thức còn ít được đề cập đến trong các chương trình giảng dạy cho dược sĩ từ trước tới nay nên việc trình bày để mọi đối tượng học viên có thể hiểu được có thể chưa đạt yêu cầu. Tác giả rất mong nhận được sự góp ý của các học viên và các bạn đồng nghiệp để những lần tái bản sẽ hoàn thiện hơn!

Tác giả

MỤC LỤC

<i>Lời giới thiệu</i>	3
<i>Lời nói đầu</i>	5
<i>Các từ viết tắt</i>	8
Chương 1. Vận chuyển thuốc qua màng sinh học	9
Chương 2. Hấp thu thuốc	18
Chương 3. Phân bố thuốc	31
Chương 4. Bài xuất thuốc	46
Chương 5. Các thông số dược động học cơ bản	63
Chương 6. Những biến đổi dược động học ở các đối tượng đặc biệt có thay đổi về sinh lý	91
Chương 7. Sự biến đổi các thông số dược động học và hiệu chỉnh liều khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan - thận	107
<i>Tài liệu tham khảo</i>	128
<i>Đáp án</i>	129

CÁC TỪ VIẾT TẮT

A (Absorption)	Hấp thu
A_{rem}	Lượng thuốc còn lại tại vị trí đưa thuốc
Aerosol	Phun mù, xịt
Cyt.P450	Cytocrom P450
C_p	Nồng độ thuốc trong huyết tương
BA (Bioavailability)	Sinh khả dụng
BE (Bioequivalence)	Tương đương sinh học
Cl (Clearance)	Độ thanh thải
D (Distribution)	Phân bố
E (Elimination)	Bài xuất
E (Excretion)	Thải trừ
E_H (Hepatic Extraction)	Hệ số chiết xuất qua gan
First pass, 1 st pass	Vòng tuần hoàn đầu
IV (Intravenous)	Tĩnh mạch
k_a hoặc k_{ab}	Hằng số tốc độ hấp thu
k_{el}	Hằng số tốc độ thải trừ
M (Metabolism)	Chuyển hoá
TTS	
(Therapeutic Transdermal System)	Hệ điều trị qua da
T (Tissue)	Tổ chức
TKTU	Thần kinh trung ương
v_{abs}	Tốc độ hấp thu
Vd (Volume of distribution)	Thể tích phân bố

Chương 1

VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG SINH HỌC

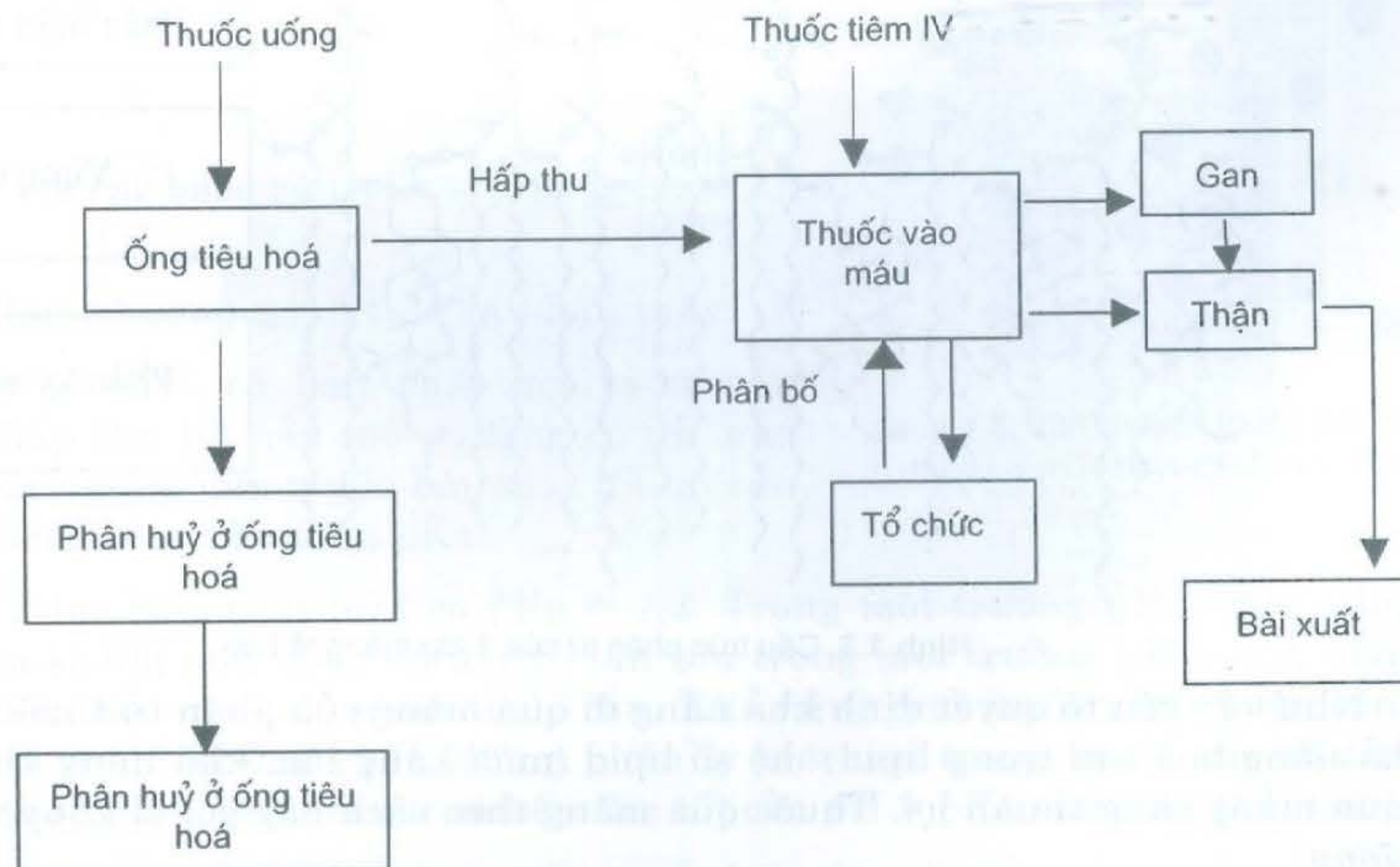
MỤC TIÊU

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Phân tích được những đặc điểm cấu tạo của màng tế bào liên quan đến quá trình vận chuyển thuốc trong cơ thể.
2. Trình bày được quá trình vận chuyển thuốc theo cơ chế thụ động và tích cực. Vận dụng để giải thích được các quá trình xảy ra khi sử dụng thuốc.

MỞ ĐẦU

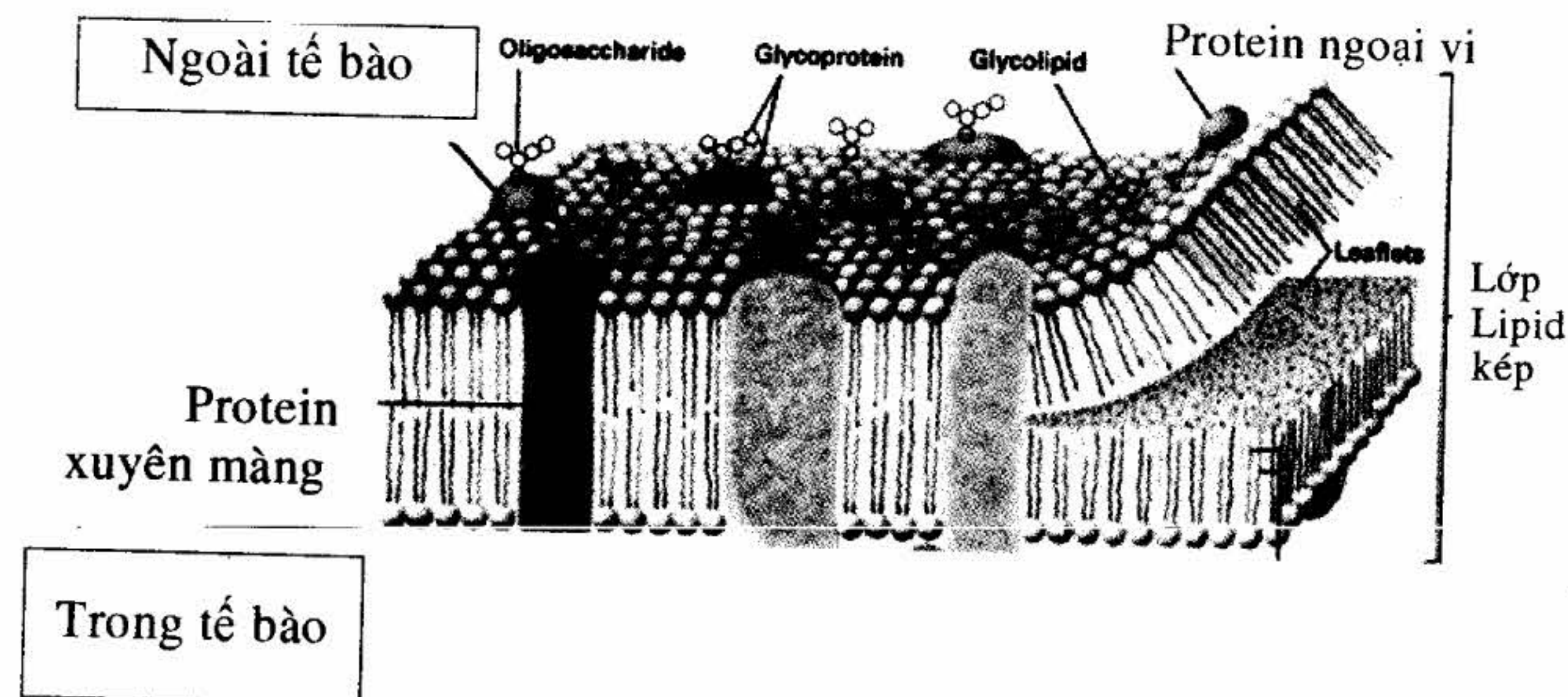
Số phận của thuốc trong cơ thể được tính từ khi thuốc thâm nhập vào cơ thể bắt đầu tại vị trí đưa thuốc, tiếp theo thuốc phải vượt qua các hàng rào sinh học để vào được vòng tuần hoàn rồi di chuyển trong máu; từ máu, thuốc đến các tổ chức và cơ quan khác nhau của cơ thể: Cơ quan đích (nơi tác dụng), tổ chức mỡ hoặc cơ (dự trữ) rồi được gan và thận đào thải. Có 4 giai đoạn liên quan đến số phận của thuốc trong cơ thể là hấp thu (A), phân bố (D), chuyển hoá (M), thải trừ (E).



Hình 1.1. Số phận của thuốc trong cơ thể

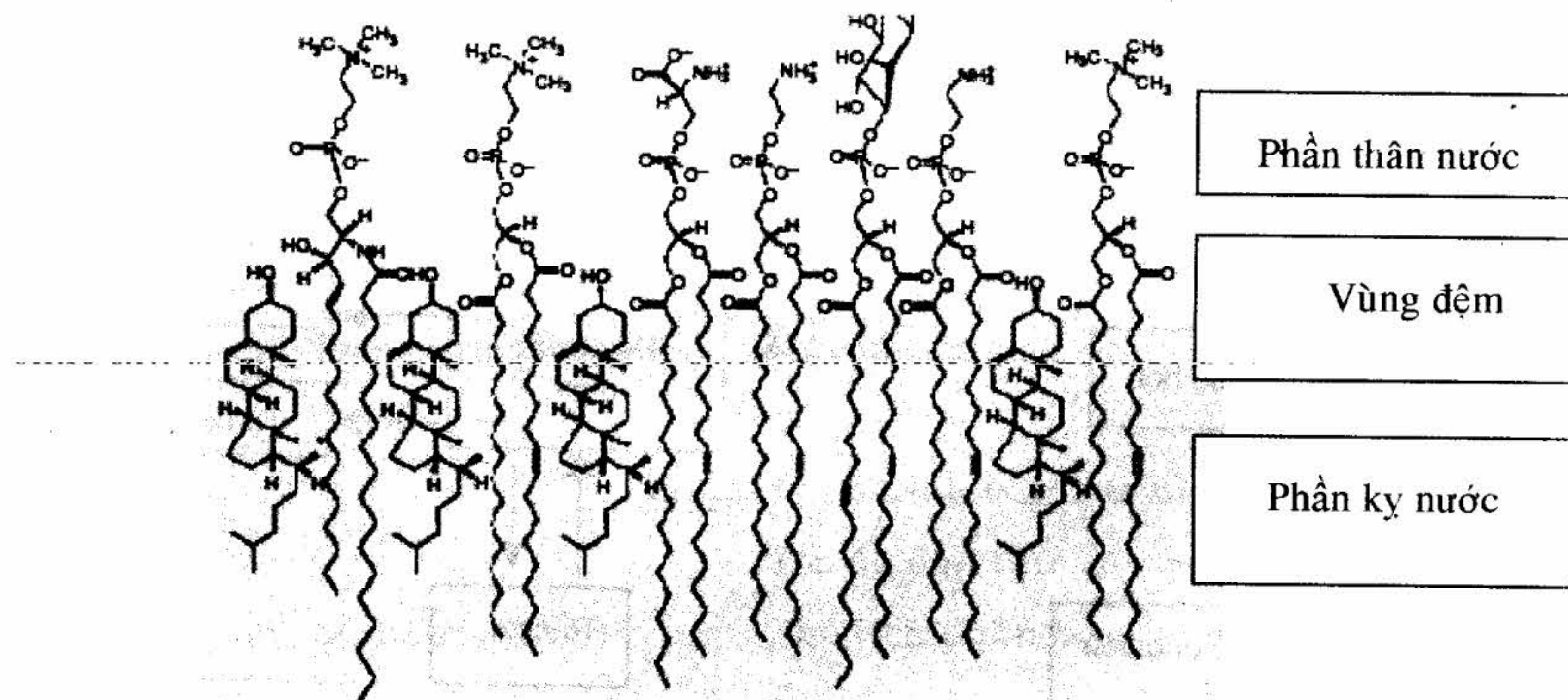
1. CẤU TRÚC MÀNG TẾ BÀO

Thuốc muốn di chuyển từ vị trí đưa thuốc vào máu hoặc từ máu vào tổ chức, từ tổ chức thải ra ngoài... đều phải vượt qua hàng rào sinh học - đó là màng tế bào.



Hình 1.2. Cấu trúc của màng tế bào

Cấu trúc cơ bản của màng tế bào là lớp lipid kép, tựa như một lá mỡ mỏng bao quanh tế bào. Lớp lipid chính là hàng rào ngăn cách không cho nước và các chất tan trong nước qua lại giữa 2 khu vực trong và ngoài tế bào.



Hình 1.3. Cấu trúc phân tử của 1 lớp màng tế bào

Như vậy yếu tố quyết định khả năng đi qua màng của phân tử thuốc chính là khả năng hoà tan trong lipid; hệ số lipid /nước càng lớn, khả năng khuếch tán qua màng càng thuận lợi. Thuốc qua màng theo cách này gọi là *khuyếch tán thụ động*.

Xen kẽ trong lớp lipid đó có các phân tử protein lớn, hình cầu xuyên qua màng, nhô ra 2 bên bề mặt; điều này giải thích tại sao các phân tử thuốc chỉ tan

trong lipid lại không thể qua màng được: do phân tử thuốc không thể tiếp cận được với bề mặt màng.

Các protein xuyên tạo thành các kênh, qua đó các chất tan trong nước, có phân tử nhỏ hơn đường kính của phân tử protein, có thể khuếch tán qua lại giữa dịch ngoại bào và dịch nội bào. Qua màng theo đường này gọi là *lọc*.

Trong số các phân tử protein này có những phân tử đóng vai trò là chất mang (carrier) nhờ khả năng biến dạng để đưa các phân tử đi qua các khe bên trong phân tử protein nghĩa là có khả năng gắn đặc hiệu với một số chất. Vận chuyển qua màng theo đường này gọi là *vận chuyển tích cực*.

2. CÁC CƠ CHẾ VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG TẾ BÀO

2.1. Khuếch tán thụ động

2.1.1. Nguyên lý cơ bản

Các chất vận chuyển qua màng theo cơ chế khuếch tán thụ động cần có hệ số lipid/nước cao. Với các chất có bản chất acid yếu hoặc base yếu, khả năng khuếch tán phụ thuộc hằng số phân ly (pK_a). Độ phân ly của các chất có bản chất acid yếu và kiềm yếu tuân theo phương trình Henderson - Hasselbach:

$$\text{* Với các acid yếu: } pK_a = pH + \lg \frac{[p.tu]}{[Ion]}$$

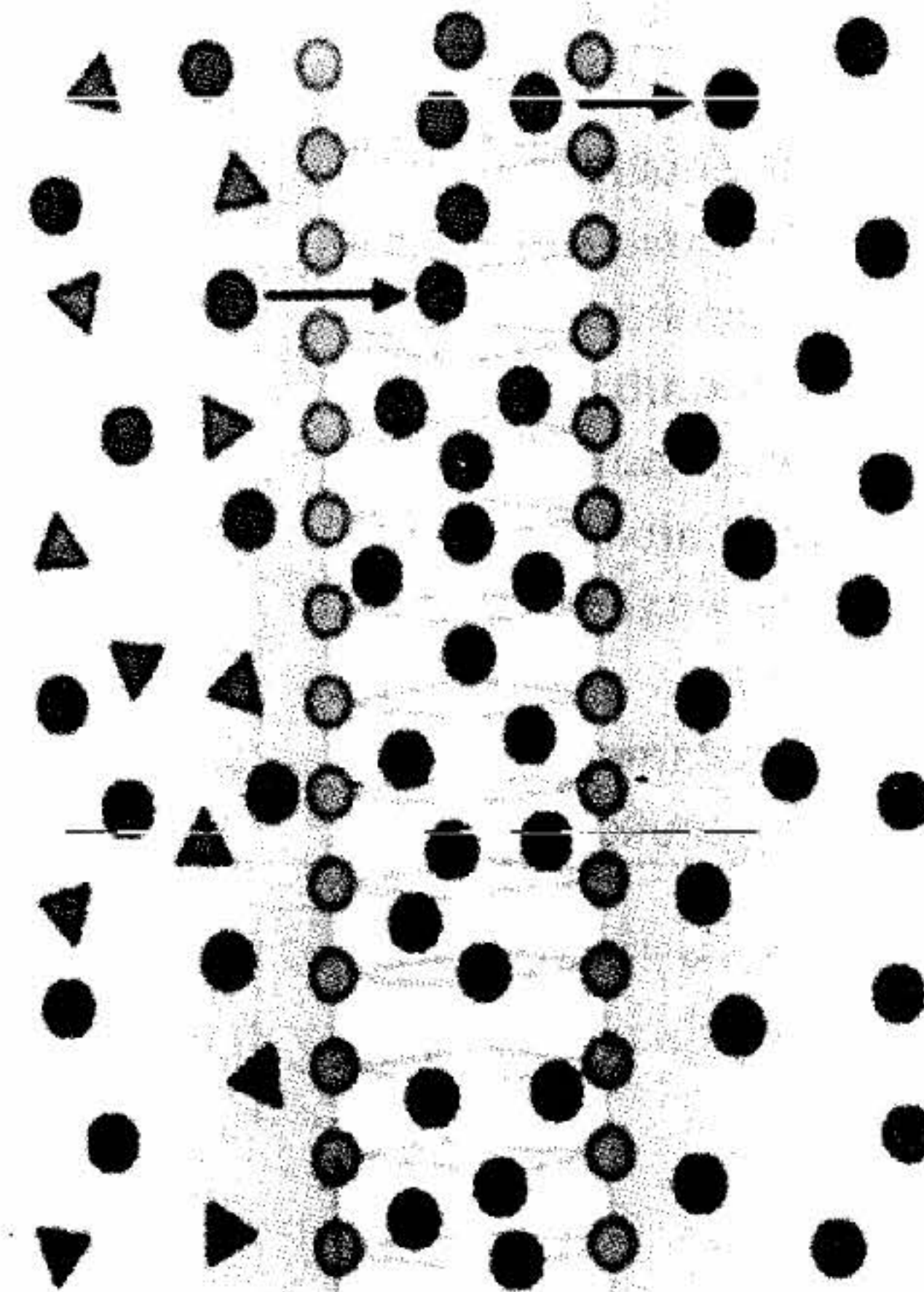
$$\text{* Với các base yếu: } pK_a = pH + \lg \frac{[Ion]}{[p.tu]}$$

Theo phương trình trên ta nhận thấy:

Các chất có bản chất acid yếu nếu muốn hấp thu tốt cần môi trường có pH nhỏ hơn pK_a nhưng nếu muốn bài xuất tốt lại cần môi trường có pH lớn hơn pK_a .

Ví dụ: Phenobarbital có $pK_a = 7,2$. Trong môi trường $pH = 6,2$, nồng độ phân tử sẽ lớn hơn nồng độ ion 10 lần còn trong môi trường $pH = 8,2$, nồng độ ion lại lớn hơn nồng độ phân tử 10 lần. Khả năng qua màng phụ thuộc nồng độ phân tử vì chỉ những chất không phân ly mới tan trong lipid, như vậy trong trường hợp $pH < pK_a$, thuốc sẽ hấp thu tốt còn $pH > pK_a$ thuốc sẽ thải trừ tốt.

Các chất có bản chất base yếu muốn hấp thu tốt cần môi trường có pH lớn hơn pK_a nhưng nếu muốn thải trừ tốt lại cần môi trường có pH nhỏ hơn pK_a .



Hình 1.4. Vận chuyển thuốc qua màng theo cơ chế khuếch tán thụ động

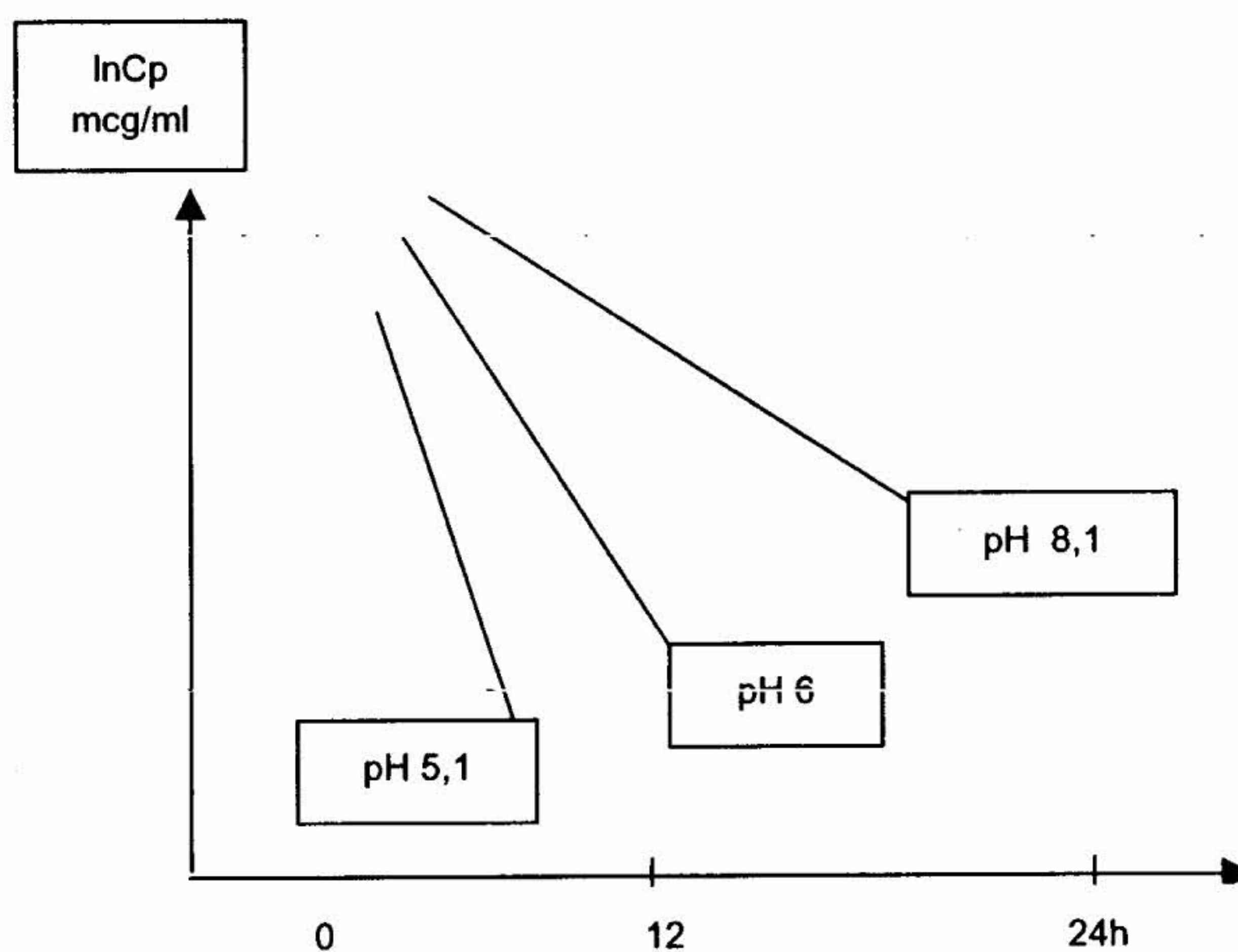
Bảng 1.1. pH của một số ngăn sinh lý

Ngăn	pH
Huyết tương	7,35 - 7,45
Nước tiểu	5,5 - 7,8
Dịch dạ dày	1,4
Bào tương	7,2 - 7,4
Bàng quang	4,0 - ,06
Mitochondries	~ 8

Khả năng hấp thu theo cơ chế khuếch tán thụ động thuận theo gradient nồng độ nghĩa là chuyển từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp. Chính vì vậy khi thay đổi pH ở 2 bên màng, quá trình khuếch tán của thuốc thay đổi đáng kể.

Bảng 1.2. pKa của một số thuốc thông dụng

Thuốc bản chất acid	pKa	Thuốc bản chất base	pKa
Aspirin	3,5	Theophylin	0,2
Phenylbutazon	4,5	Cafein	0,8
Tolbutamid	4,5	Phenazon	1,1
Dicoumarol	5,7	Aminophenazon	5,0
Phenobarbital	7,2	Reserpin	6,6
Acetazolamid	7,2	Pyrimethamin	7,2
Pentobarbital	7,6	Morphin	7,8
Thiopental	7,6	Codein	7,9
Barbital	7,8	Procain	8,2
Sulfanilamid	10,4	Ephedrin	9,4
Sulfaguanidin	> 10,5	Atropin	9,7



Hình 1.5. Sự biến đổi nồng độ pseudoephedrin theo pH nước tiểu

Hình 1.5 biểu thị liên quan nồng độ thuốc trong máu với pH nước tiểu, nơi bài xuất thuốc: quá trình vận chuyển ra ngoài từ máu vào nước tiểu sẽ diễn ra nhanh hơn ở pH acid vì khi đó pseudoephedrin ở dạng ion hoá trong nước tiểu, ngược lại khi pH nước tiểu kiềm, tỷ lệ pseudoephedrin ở dạng phân tử cao trong nước tiểu cao sẽ làm cho sự dịch chuyển theo chiều ngược lại nghĩa là cản trở quá trình bài xuất của thuốc.

2.2. Lọc

Vận chuyển thuốc theo các kênh protein gọi là lọc. Những thuốc vận chuyển theo cơ chế này là những chất tan trong nước, có phân tử lượng nhỏ (< 100). Khả năng qua màng phụ thuộc 3 yếu tố:

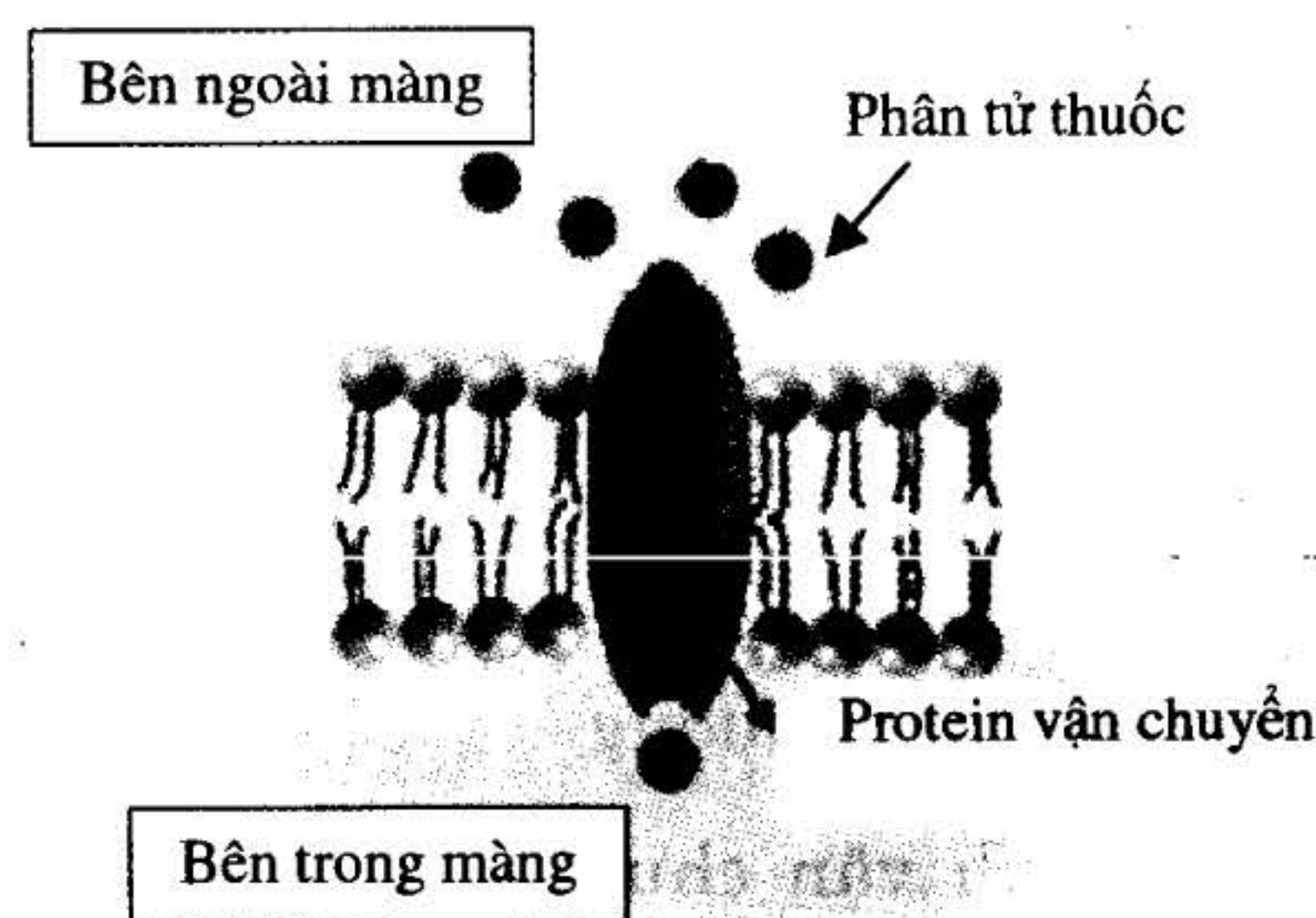
- Kích thước phân tử thuốc.
- Áp lực thuỷ tĩnh 2 bên màng (áp lực lọc).
- Kích thước lỗ màng.

Khả năng lọc mạnh nhất ở màng cầu thận vì tại đây áp lực lọc rất cao và kích thước lỗ màng lớn hơn ở các tổ chức khác. Mạng mao mạch cũng có khả năng lọc tốt với nhiều chất còn màng tế bào có sức lọc kém hơn cả.

Lọc không được coi là khuếch tán vì khả năng thấm ở đây có tính chọn cao do tính đa dạng về đường kính của kênh, về hình dáng, về điện tích ở mặt trong kênh.

2.3. Vận chuyển tích cực

Thuốc qua màng nhờ gắn vào protein nằm ở màng tế bào. Protein sau khi gắn thuốc, biến dạng và đẩy thuốc qua các kênh. Protein vận chuyển được gọi là chất mang (carrier).

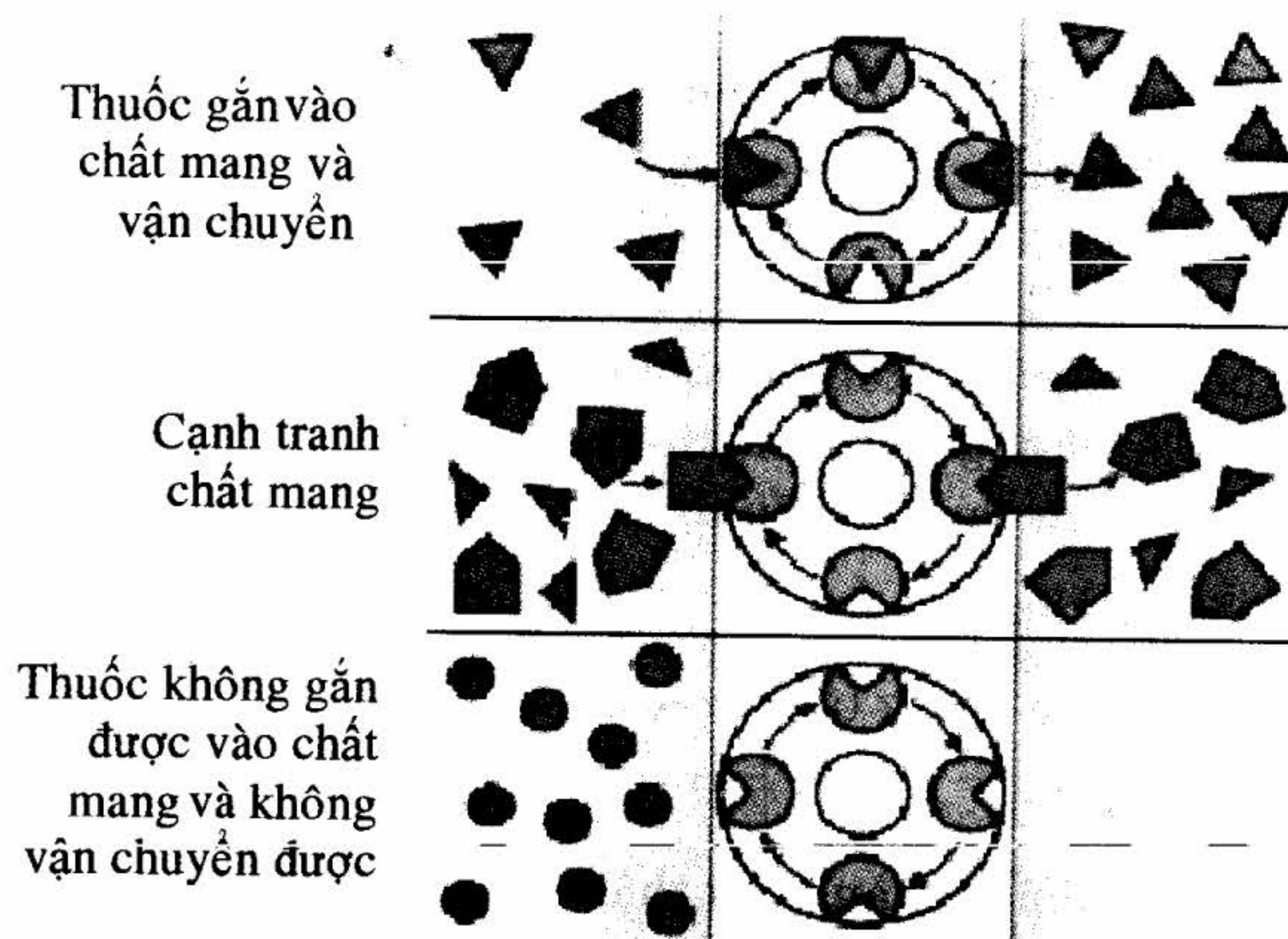


Hình 1.6. Sơ đồ vận chuyển thuốc theo cơ chế tích cực qua màng tế bào

Đặc điểm của kiểu vận chuyển này là:

- Có tính đặc hiệu:

Chất mang chỉ có thể gắn với một số loại thuốc nhất định, điều này dẫn đến tình trạng các thuốc chỉ được hấp thu tại một số vị trí nhất định ở ống tiêu hoá; nếu trượt qua vị trí này mà chưa được hấp thu thì có thể thuốc sẽ bị đào thải ra ngoài do các vị trí khác không có chất mang để vận chuyển loại thuốc đó.



Hình 1.7. Các cơ chế vận chuyển tích cực qua màng tế bào

– Có tính bão hoà:

Bão hoà nghĩa là lượng phân tử thuốc cần vận chuyển vượt quá lượng chất mang có ở mặt màng tế bào; lúc đó xảy ra tình trạng thiếu chất mang để vận chuyển. Chính nhờ quá trình này mà sự hấp thu các chất dinh dưỡng như acid amin, glucose, vitamin tan trong nước, chất khoáng và vi lượng (iod, sắt) ít khi bị thừa vì lượng chất mang chỉ đủ cho yêu cầu dinh dưỡng.

– Có tính cạnh tranh:

Những chất có cấu trúc hoá học tương tự nhau có thể gắn với cùng một loại chất mang. Nếu đồng thời cả 2 loại thuốc này có mặt tại màng tế bào thì sẽ xảy ra tình trạng tranh chấp chất mang, ví dụ sử dụng đồng thời probenecid và các kháng sinh penicilin.

– Có thể bị ức chế bởi một chất hoá học nào đó:

Ví dụ rượu làm giảm khả năng vận chuyển vitamin B1.

Để qua màng theo cơ chế này cần năng lượng.

Khi năng lượng cần cho quá trình vận chuyển lấy từ ATP, ta gọi là *vận chuyển tích cực nguyên phát*. Trường hợp này chất được vận chuyển có thể đi ngược bậc thang nồng độ (từ nơi có nồng độ thấp đến nơi có nồng độ cao). Hầu hết các chất dinh dưỡng như acid amin, các nguyên tố vi lượng và đa lượng (chất khoáng) đều hấp thu theo cơ chế này.

Khi năng lượng được lấy từ bậc thang nồng độ (thế năng), ta gọi là *vận chuyển tích cực thứ phát*. Đây là quá trình vận chuyển xảy ra từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp nên còn gọi là *khuyếch tán thuận lợi*, ví dụ: Na^+ vận chuyển qua màng nhờ chất mang và thường đi cùng glucose.

KẾT LUẬN

Màng sinh học ở dạng đơn giản nhất được cấu trúc bởi 2 hợp phần cơ bản là protein và lipid, trong đó lipid chiếm phần lớn. Các phân tử protein và lipid đan xen theo kiểu khảm trai (mosaic) tạo nên lớp thân nước, thân lipid và lỗ màng. Với cấu trúc như vậy, thuốc tùy thuộc cấu trúc phân tử, sẽ đi qua màng theo các cơ chế khác nhau. Như vậy trước khi đến được vị trí tác dụng, thuốc phải tương tác với màng.

Cơ chế quan trọng trong vận chuyển thuốc qua màng là khuếch tán thụ động, do đó khi tổng hợp phân tử thuốc, đích cần nhắm là tạo ra được các phân tử sao cho hệ số lipid /nước hợp lý nhất. Nếu điều đó không thành công thì việc tìm tòi các tá dược có khả năng mang thuốc tựa như các chất nội sinh là biện pháp hiện đang được ưa chuộng.

Hiểu biết cấu tạo của màng và các cơ chế vận chuyển thuốc qua màng còn giúp cho các nhà điều trị tác động vào các quá trình vận chuyển thuốc nhằm thay đổi nồng độ thuốc theo hướng có lợi.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời các câu hỏi ngắn:

1. Phân tích được những đặc điểm cấu tạo của màng tế bào liên quan đến quá trình vận chuyển thuốc trong cơ thể.
2. Trình bày phương trình Henderson Hasselbach.
3. Các chất có bản chất acid mạnh hoặc base mạnh có tuân theo phương trình Henderson Hasselbach?
4. Sử dụng L-DOPA cùng với bữa ăn giàu chất đạm có ảnh hưởng đến hấp thu L-DOPA? Giải thích?
5. Tại sao người bị cắt đoạn dạ dày lại có nguy cơ thiếu sắt và vitamin B12?
6. Bổ sung vitamin B12 cho những bệnh nhân này theo đường uống có hợp lý không? Tại sao?

Chọn câu trả lời đúng nhất:

7. Các chất vận chuyển qua màng theo cơ chế khuếch tán thụ động cần:

- I. Có hệ số lipid /nước cao.
 - II. Có hệ số lipid /nước thấp.
 - III. Chỉ tan trong lipid:
- A. I đúng.
 - B. II đúng.
 - C. III đúng.
 - D. I và II đúng.
 - E. II và III đúng.

8. Các chất vận chuyển qua màng theo cơ chế vận chuyển tích cực cần:

- I. Chất mang.
 - II. Năng lượng.
 - III. Chất mang và năng lượng:
- A. I đúng.
 - B. II đúng.
 - C. III đúng.
 - D. I và II đúng.
 - E. II và III đúng.

9. Các chất vận chuyển qua màng theo cơ chế lọc cần:

- I. Tan trong nước.
 - II. Không tan trong nước.
 - III. Có phân tử lượng nhỏ (< 100):
- A. I đúng.
 - B. II đúng.
 - C. III đúng.
 - D. I và II đúng.
 - E. I và III đúng.

10. Đặc điểm của vận chuyển tích cực qua màng là:

I. Có tính đặc hiệu.

II. Có tính bão hoà.

III. Có tính cạnh tranh:

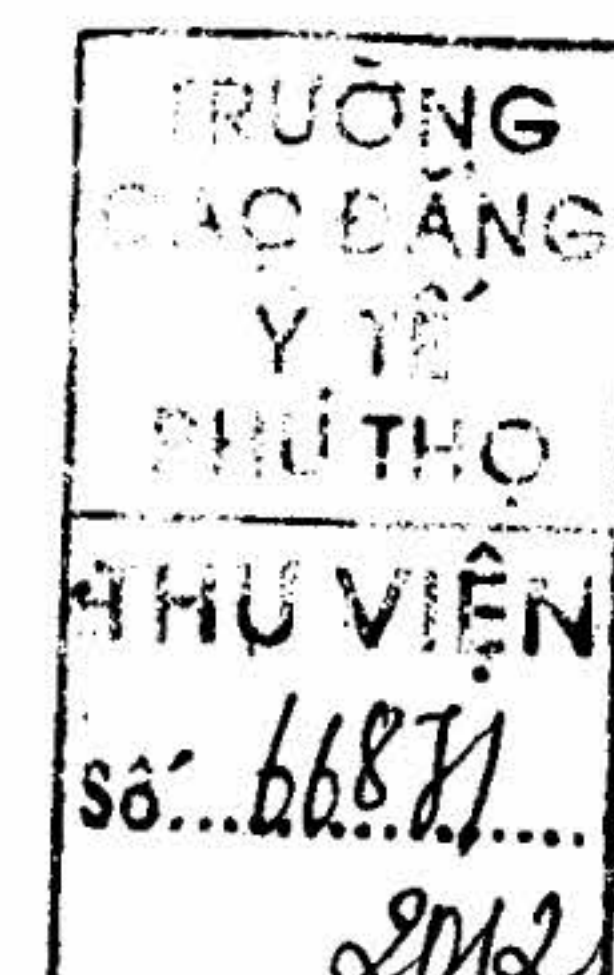
A. I đúng.

B. II đúng.

C. III đúng.

D. I và II đúng.

E. I và II và III đúng.



Chương 2

HẤP THU THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được quá trình hấp thu thuốc theo đường uống. Liệt kê và phân tích được các yếu tố ảnh hưởng và ý nghĩa trong điều trị.
2. Trình bày được đặc điểm hấp thu thuốc qua đường tiêm bắp và lưu ý khi áp dụng đường đưa thuốc này trong điều trị.
3. Trình bày được những điểm khác nhau của động học hấp thu bậc 1 và bậc 0. Nêu được các điều kiện để động học hấp thu của thuốc áp dụng được theo bậc 1, bậc 0.

MỞ ĐẦU

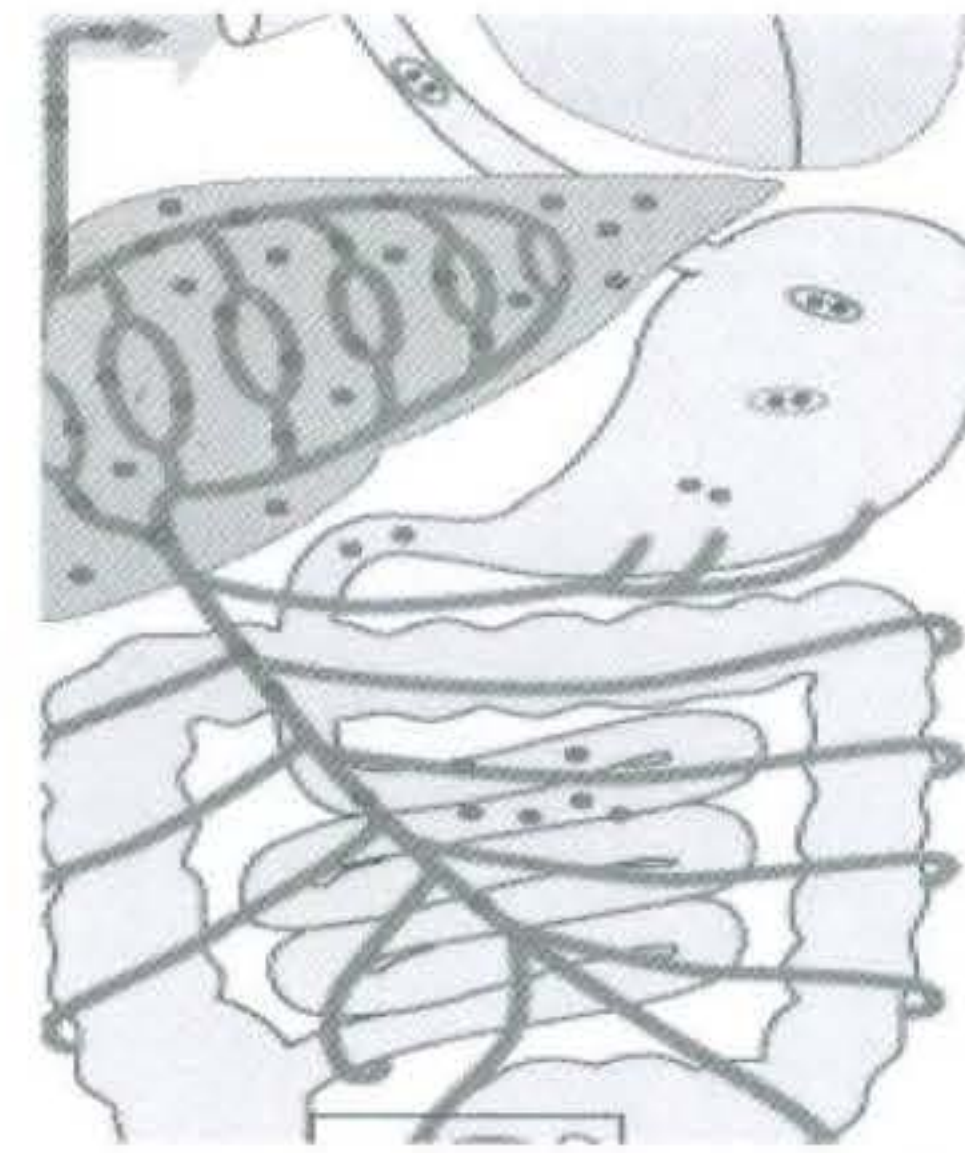
Hấp thu thuốc là quá trình vận chuyển thuốc từ nơi đưa thuốc vào vòng tuần hoàn chung. Theo định nghĩa này nếu thuốc được đưa thẳng vào tĩnh mạch thì sẽ không có giai đoạn hấp thu; các đường đưa thuốc khác được gọi là "đường ngoài mạch" và đều phải có sự chuyển thuốc vào mạch từ nơi đưa thuốc trước khi đến "đích" tác dụng. Các thuốc được đưa thẳng vào "đích", ví dụ: tiêm vào màng phổi, màng bụng, tuỷ sống, cơ tim hoặc tiêm thẳng vào động mạch (thuốc sẽ chỉ đến vùng mà động mạch tưới máu, trường hợp này có thể gặp khi điều trị ung thư), cũng được coi là không có quá trình hấp thu; thực chất quá trình hấp thu khi đưa thuốc vào thẳng đích xảy ra sau khi thuốc có tác dụng và do đó động học hấp thu không liên quan đến thời điểm xuất hiện tác dụng hoặc cường độ tác dụng.

1. HẤP THU THUỐC THEO ĐƯỜNG UỐNG

1.1. Quá trình hấp thu

Hấp thu thuốc theo đường uống chịu nhiều yếu tố ảnh hưởng hơn so với các đường đưa thuốc khác vì đây là đường đưa thuốc có sự hao hụt thuốc nhiều nhất trước khi thuốc đạt đến được vòng tuần hoàn chung.

Nhìn vào hình 2.1 ta thấy khi đưa thuốc qua đường uống, 2 vị trí hấp thu chủ yếu là dạ dày và ruột non.



Hình 2.1. Vận chuyển thuốc từ ống tiêu hoá vào vòng tuần hoàn

Tại dạ dày, thuốc được hấp thu theo cơ chế vận chuyển thụ động, như vậy khả năng hấp thu chỉ có ý nghĩa với các thuốc có bản chất acid yếu vì với pH khoảng 1-2, các thuốc này có tỷ lệ không phân ly cao thuận tiện cho hấp thu. Tuy nhiên do là túi chứa và thời gian lưu của thuốc tại dạ dày ngắn nên tỷ lệ hấp thu không nhiều.

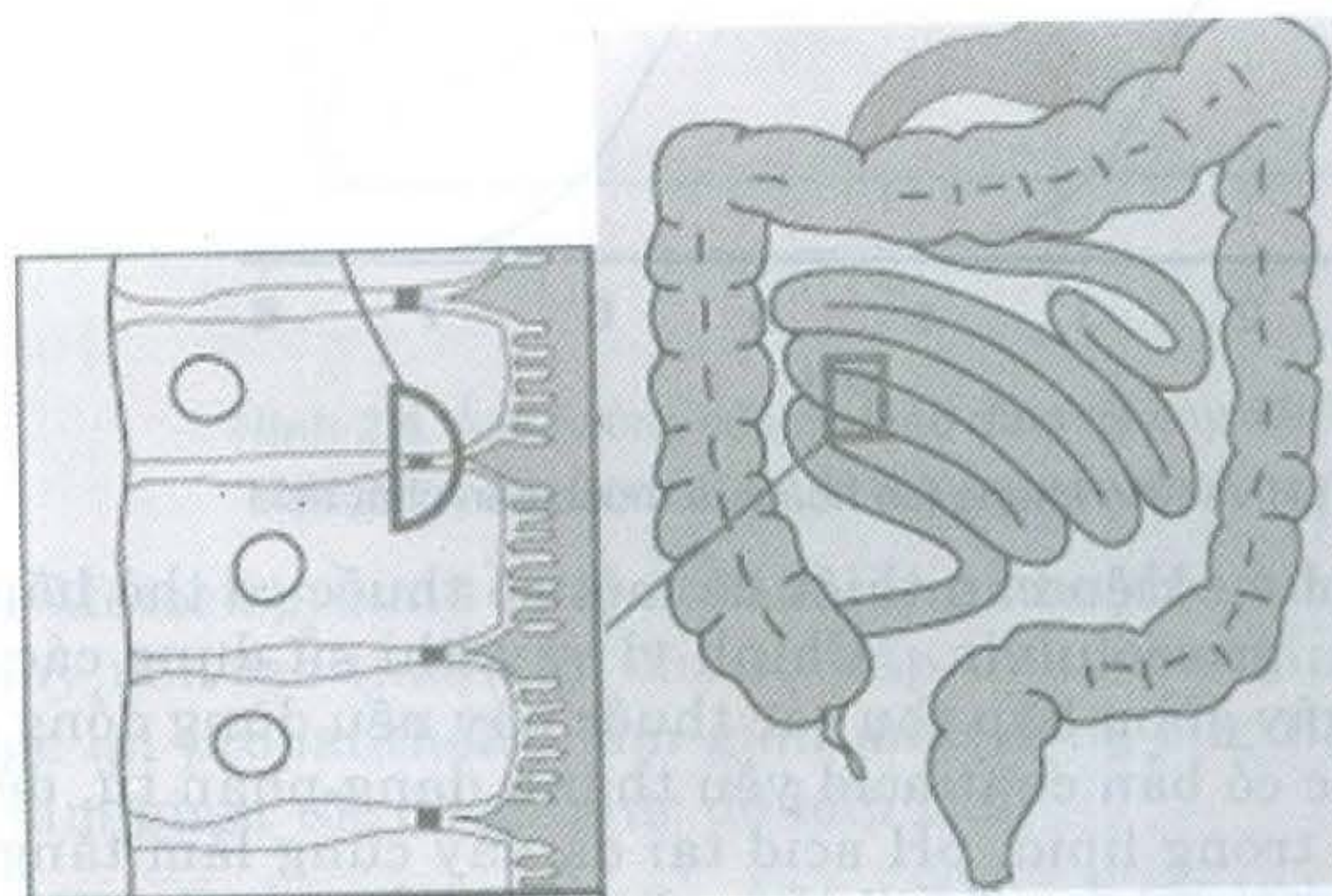
Nối tiếp với dạ dày là ruột. Đây là đoạn dài nhất và cũng là nơi có độ tưới máu phong phú với niêm mạc có bề mặt rộng chỉ chít nhung mao. Tại đây thuốc có thể qua màng theo mọi cơ chế vận chuyển thuốc qua màng như khuếch tán thụ động, vận chuyển tích cực nhờ chất mang hoặc khuếch tán thuận lợi... Điều đó nói lên vai trò quan trọng của ruột trong hấp thu thuốc.

Bảng 2.1. Trình bày pH và thời gian lưu thuốc tại ống tiêu hoá: dạ dày và ruột.

Bảng 2.1. pH sinh lý của ống tiêu hoá lúc đói

Vị trí	pH	Thời gian lưu thuốc (h)
Dạ dày	1,5 - 2,0	0 - 3 h
Tá tràng	4,9 - 6,4	3 - 4 h
Hỗng tràng	4,4 - 6,4	3 - 4 h
Hồi tràng	6,5 - 7,4	3 - 4 h
Đại tràng	7,4	đến 18h

Ruột non là phần chính của ống tiêu hoá dành cho hấp thu, bao gồm tá tràng (Duodenum), hỗng tràng (Jejunum) và hồi tràng (Ileum). Nếu so sánh các vị trí khác nhau của ruột thì tá tràng và hỗng tràng là những vị trí thuận lợi cho hấp thu hơn các đoạn còn lại vì pH tương đối trung tính và thời gian lưu thuốc đủ dài. Đại tràng có bề mặt hấp thu kém hơn còn đại tràng thì thời gian lưu thuốc ngắn nên hấp thu thuốc không bằng các phần trên của ruột non.



Hình 2.2. Hệ nhung mao trong hấp thu thuốc tại ruột non

1.2. Các yếu tố ảnh hưởng

1.2.1. Ảnh hưởng của cấu trúc phân tử thuốc:

Những thuốc ở dạng phân cực thường khó qua màng, ví dụ các kháng sinh nhóm aminosid (amikacin, gentamicin, neomycin, streptomycin), một số kháng

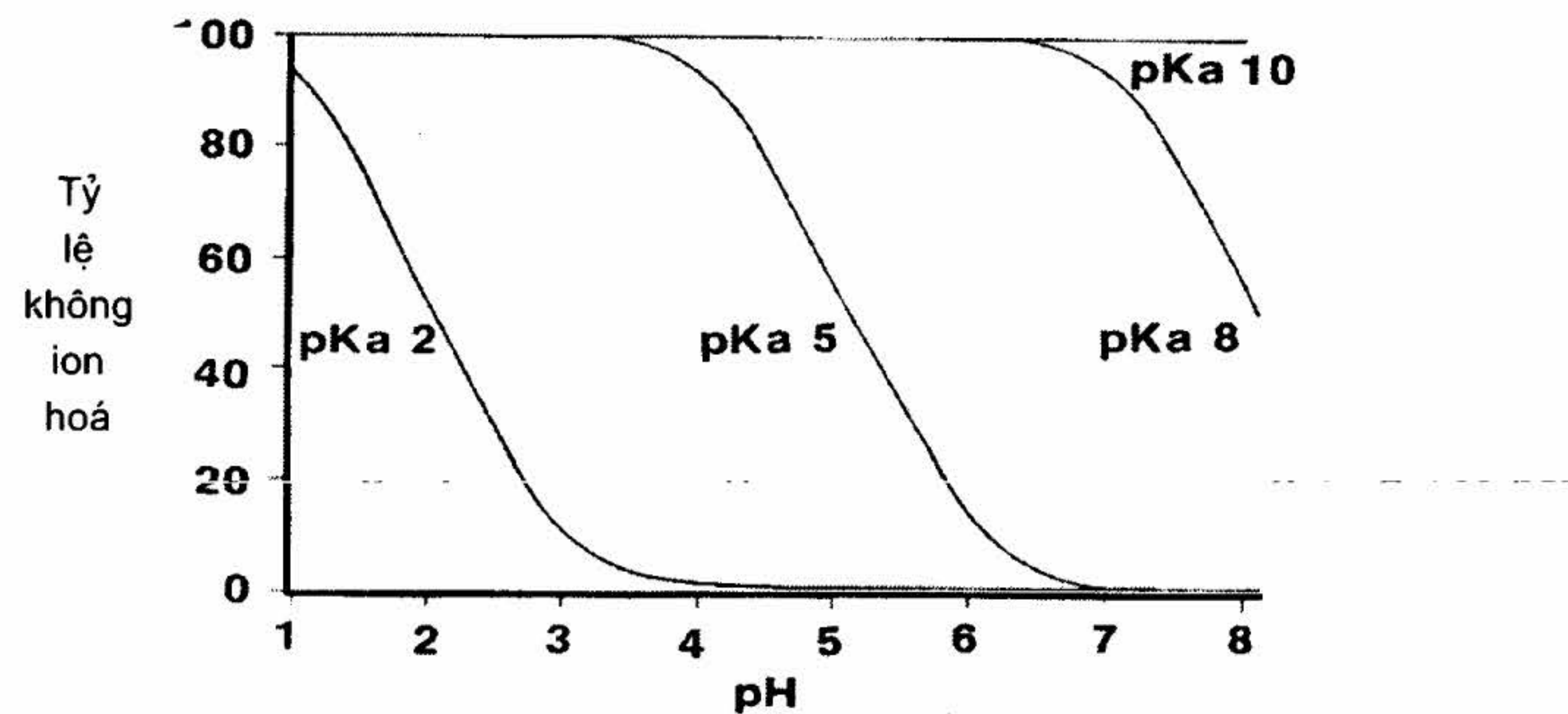
sinh betalactam (cefazolin, carbenicilin, ceftazidim...), teicoplanin, vancomycin, các amoni bậc 4 (thuốc mềm cơ cura). Những thuốc này hấp thu kém do tồn tại ở dạng phân cực trong môi trường dịch ruột (hấp thu chỉ 0,1 - 14%), vì vậy chỉ có dạng tiêm.

Bảng 2.2. Một số kháng sinh hấp thu rất kém khi đưa qua đường uống

Tên nhóm thuốc	Một số chất đại diện
Kháng sinh nhóm aminosid	Amikacin, gentamicin, neomycin, streptomycin
Kháng sinh nhóm beta -lactam	Carbenicilin, Cefamandol, cefazolin, cefotaxim, cetazidim
Kháng sinh khác	Vancomycin, Teicoplanin

1.2.2. Ảnh hưởng của pH dịch vị:

Độ phân ly của các chất có bản chất acid yếu và kiềm yếu tuân theo phương trình Handerson - Hasselbach như đã trình bày ở phần Vận chuyển thuốc qua màng sinh học. Hình 2.3 biểu thị mối liên quan giữa pH với tỷ lệ thuốc ở dạng không ion hoá. Chính tỷ lệ này quyết định khả năng qua màng của thuốc, do đó có thể thấy nồng độ thuốc trong máu khác nhau tương ứng với pH khác nhau tại vị trí hấp thu thuốc (hình 2.3).



Hình 2.3. Liên quan pH và tỷ lệ không ion hoá của thuốc bản chất acid

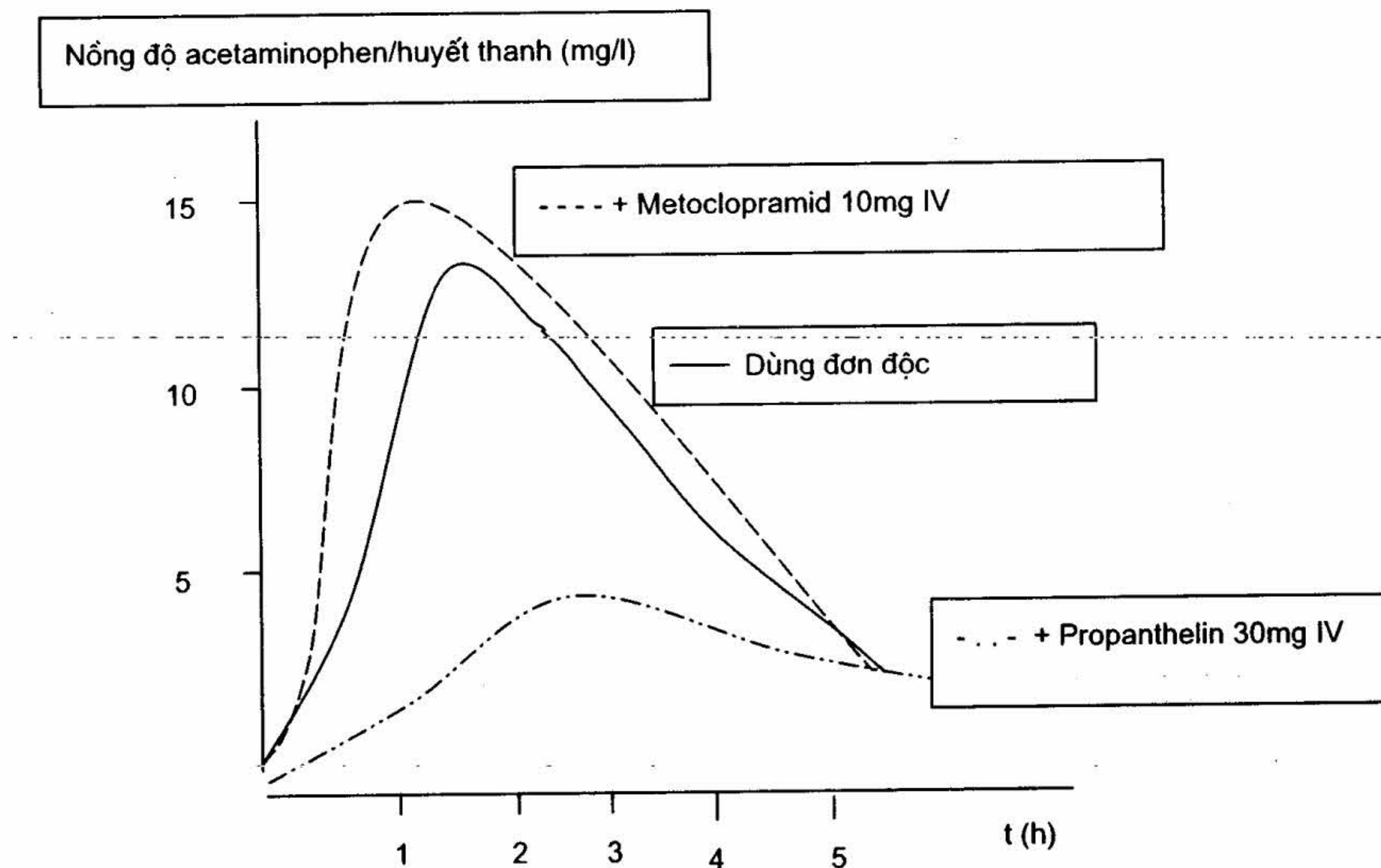
Tại dạ dày, pH acid là điều kiện cần thiết để một số thuốc có thể hấp thu được khi xuống ruột như sắt, griseofulvin... Chính vì vậy khi sử dụng các chất giảm tiết HCl dịch vị có thể gây giảm hấp thu các thuốc này nếu dùng đồng thời. Chính pH acid giúp các thuốc có bản chất acid yếu thành dạng phân tử, dễ qua màng hơn nhờ tăng tính tan trong lipid. pH acid tại dạ dày cũng làm tăng khả năng hoà tan của một số thuốc có bản chất kiềm nhờ đó khả năng hấp thu tại ruột sẽ thuận lợi hơn. Điều này liên quan đến cơ chế khuếch tán thụ động qua màng: với các chất có bản chất acid yếu hoặc base yếu, khả năng khuếch tán phụ thuộc hằng số phân ly pKa như trình bày ở phần trên.

Tuy nhiên mặt trái của độ acid tại dạ dày là phá huỷ một số thuốc kém bền trong môi trường acid (ampicilin, erythromycin...). Mặt khác trong môi trường acid một số thuốc sẽ chuyển sang dạng ion hoá; điều này có thể gây bất lợi cho hấp thu, ví dụ với các chất chẹn bơm proton (omeprazol, pantoprazol). Đây là

nhóm chất muốn được hấp thu phải ở dạng không mang điện tích mới xuyên qua được màng tế bào ở thành ruột vào máu. Nếu rã trong dạ dày, phân tử thuốc được gắn thêm 1 proton (H^+) tức là mang điện tích dương và không thể hấp thu được qua niêm mạc ruột.

1.2.3. Ảnh hưởng của độ tháo rỗng dạ dày

Với bất kỳ thuốc có bản chất acid hay base yếu, hấp thu theo cơ chế thụ động hay tích cực, ruột non đều là vị trí hấp thu thuận lợi nhất, do đó tháo rỗng dạ dày có vai trò hết sức quan trọng liên quan đến thời gian xuất hiện tác dụng và cường độ tác dụng của thuốc (hình 2.4).



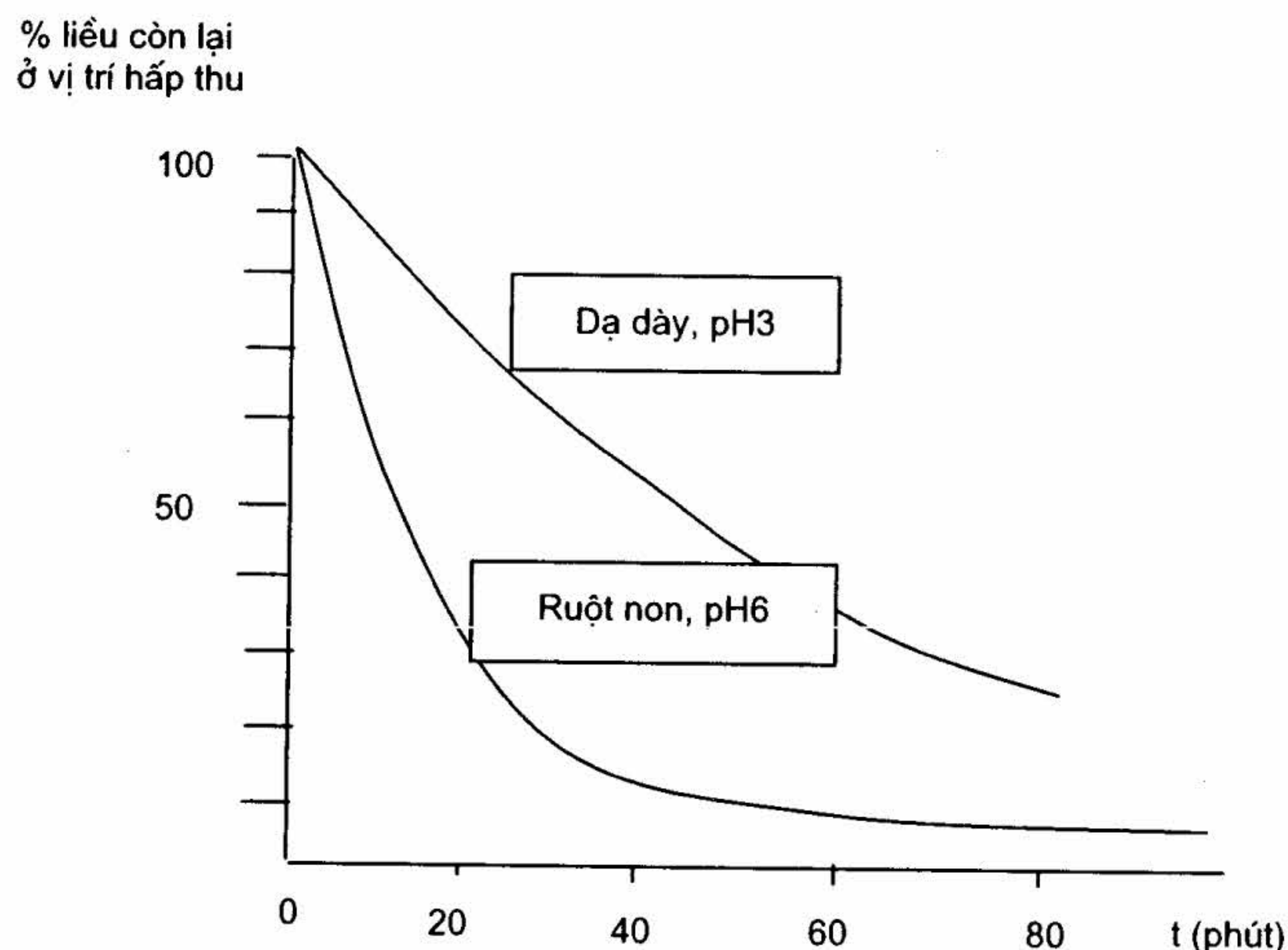
Hình 2.4. Ảnh hưởng của độ tháo rỗng dạ dày đến hấp thu acetaminophen
(Nghiên cứu trên 22 người tình nguyện khoẻ mạnh, Br. Med. J., 1973)

Metoclopramid là chất làm tăng nhu động dạ dày -ruột, tăng sự tháo rỗng dạ dày nên tạo thuận lợi cho sự hấp thu acetaminophen (paracetamol) tại ruột; ngược lại propanthelin làm giảm nhu động ống tiêu hoá nên thuốc ứ lại dạ dày lâu làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu.

Việc kiểm soát độ tháo rỗng dạ dày do đó là khâu quan trọng trong sử dụng thuốc theo đường uống. Thực chất tuy thuốc có hấp thu tại dạ dày nhưng với tỷ lệ không đáng kể so với tại ruột non và nên coi dạ dày là "túi" chứa thuốc chuẩn bị cho việc hấp thu tại ruột bởi vì thuốc chỉ lưu lại dạ dày một thời gian ngắn và bề mặt dạ dày không thuận lợi bằng bề mặt niêm mạc ruột non. Điều này có thể thấy qua ví dụ sau:

Khi đưa acid salicylic (sản phẩm chuyển hoá có tác dụng của aspirin) dưới dạng dung dịch ($pK_a = 3$) vào thẳng ống tiêu hoá: dạ dày hoặc ruột non (trong

thực nghiệm trên chuột cống trắng), nếu theo lý thuyết về ảnh hưởng của pH đến tỷ lệ ion hoá của thuốc thì lẽ ra dạ dày phải là nơi hấp thu thuận lợi hơn vì pH ở đây acid (pH3) nhưng trong thực tế ruột non lại là vị trí thuận lợi hơn do hội tụ được nhiều yếu tố: độ tưới máu phong phú, bề mặt niêm mạc rộng, nhờ đó lượng hấp thu không bị hạn chế, vì vậy hình 2.5 cho thấy khả năng hấp thu tại ruột non nhanh hơn dạ dày nhiều.



Hình 2.5. Hấp thu của acid salicylic tại dạ dày và ruột non
(Nghiên cứu trên mô hình in situ ở chuột cống trắng, *J. Pharm. Sci.*, 1969)

1.2.4. Tác động của các enzym ruột đến hấp thu thuốc

Thành ruột có nhiều enzym tham gia vào các phản ứng như liên hợp (sulfonic, glucuronic), oxi hoá - khử, thuỷ phân... Các thuốc chịu tác động của enzym có thể chuyển thành dạng hoạt tính hoặc ngược lại: bị mất hoạt tính.

Bảng 2.3. Một số phản ứng xảy ra trên thành ruột

Phản ứng	Thuốc bị phá huỷ	Kết quả
Liên hợp sulfonic	Isoprenalin	Mất hoạt tính
Liên hợp glucuronic	Salicylamid	Mất hoạt tính
Khử carboxyl	LevoDOPA	Mất hoạt tính
Thuỷ phân	Aspirin	Thành acid salicylic có hoạt tính mạnh hơn
	Pivampicilin	Giải phóng ampicilin hoạt tính từ ester.
	Insulin	Mất hoạt tính
Oxi hoá	Cyclosporin	Mất hoạt tính
Khử	Sulfasalazin	Tạo 5-aminosalicylic có hoạt tính mạnh hơn chất mẹ

Từ bảng 2.3 cho thấy bên cạnh tác động bất lợi, enzym ruột cũng là yếu tố được lợi dụng trong công nghệ tổng hợp thuốc: một số chất khả năng qua màng kém như ampicilin được tổng hợp dưới dạng ester như pivampicilin, sultamicin; sau khi thấm vào màng ruột, hoạt chất được thuỷ phân trở lại cho tác dụng dược lý với sinh khả dụng cao hơn nhiều so với hoạt chất ban đầu. Ester cũng là dạng được lợi dụng nhằm giảm khả năng kích ứng niêm mạc tiêu hoá như trường hợp erythromycin (dạng stearat, succinate) hoặc giảm vị đắng (cloraphenicol palmitat). Tuy nhiên cần lưu ý là các enzym thuỷ phân chưa có hoặc có ít ở trẻ nhỏ, vì vậy việc sử dụng thuốc ở dạng ester hoá là không hợp lý cho lứa tuổi này.

Do tác động của hệ enzym ở thành ruột, nhiều thuốc xảy ra tương tác qua cảm ứng hoặc ức chế enzym, dẫn đến thay đổi tỷ lệ thuốc được hấp thu. Ví dụ: các chất chẹn kênh Ca^{++} dùng trong tim mạch như nifedipin, felodipin bị phá huỷ một phần qua cyt. P450 ở thành ruột. Khi ta uống nước ép bưởi (grapefruit juice), bioflavonoid của bưởi gây kìm hãm cyt. P450 dẫn đến giảm tác dụng phá huỷ thuốc, làm tăng nồng độ thuốc lên 2 - 4 lần, gây nguy cơ quá liều thuốc chẹn kênh Ca^{++} .

2. HẤP THU THUỐC QUA CÁC ĐƯỜNG NGOÀI RUỘT

2.1. Đường tiêm bắp

Đường tiêm là đường đưa thuốc chính sau đường tiêu hoá. Trong các đường tiêm, tiêm tĩnh mạch hoặc động mạch (hiếm) không có quá trình hấp thu vì thuốc được đưa thẳng vào vòng tuần hoàn.

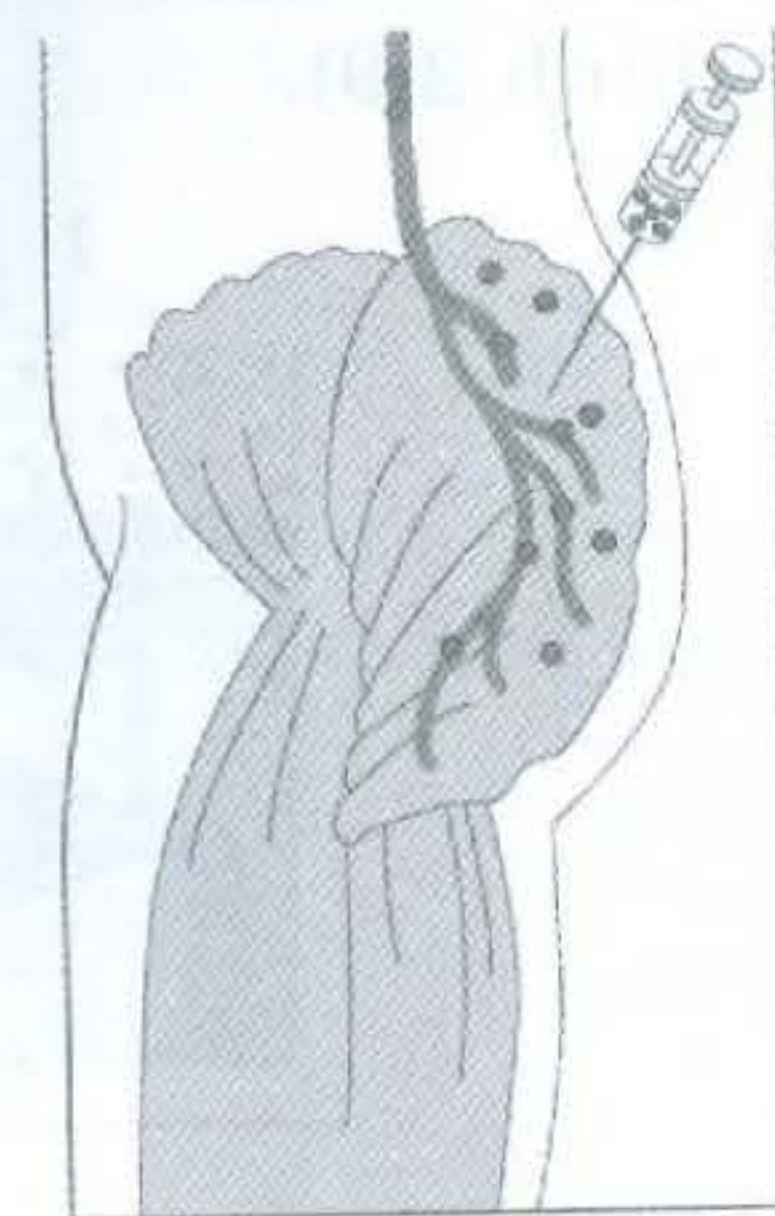
Quá trình hấp thu thuốc qua đường tiêm có những ưu điểm:

- Tránh được sự hao hụt khi phải vận chuyển trong ống tiêu hóa do bị ảnh hưởng của thức ăn, tránh được sự phá huỷ thuốc do dịch vị, enzym tiêu hóa.
- Tránh được tác động của vòng tuần hoàn đầu (với những thuốc bị phân huỷ mạnh bởi enzym gan).

Chính vì vậy, đây là đường đưa thuốc tối ưu với những thuốc không hấp thu khi uống (aminosid, heparin), bị phân huỷ bởi men tiêu hóa (insulin) hoặc bị phá huỷ gần 100% bởi vòng tuần hoàn đầu (estrogen).

Đường tiêm bắp được dùng rất phổ biến. Quá trình hấp thu thuốc từ chỗ tiêm vào mạch máu đi theo 2 con đường: phân tán vào dịch kẽ và xuyên qua thành mạch máu. Do cấu trúc của thành mạch lỏng lẻo hơn nhiều so với lớp biểu mô của ống tiêu hoá nên khả năng đi qua của phân tử thuốc dễ hơn. Ví dụ các kháng sinh nhóm aminosid như gentamicin hầu như không hấp thu khi uống nhưng lại hấp thu rất tốt khi tiêm bắp.

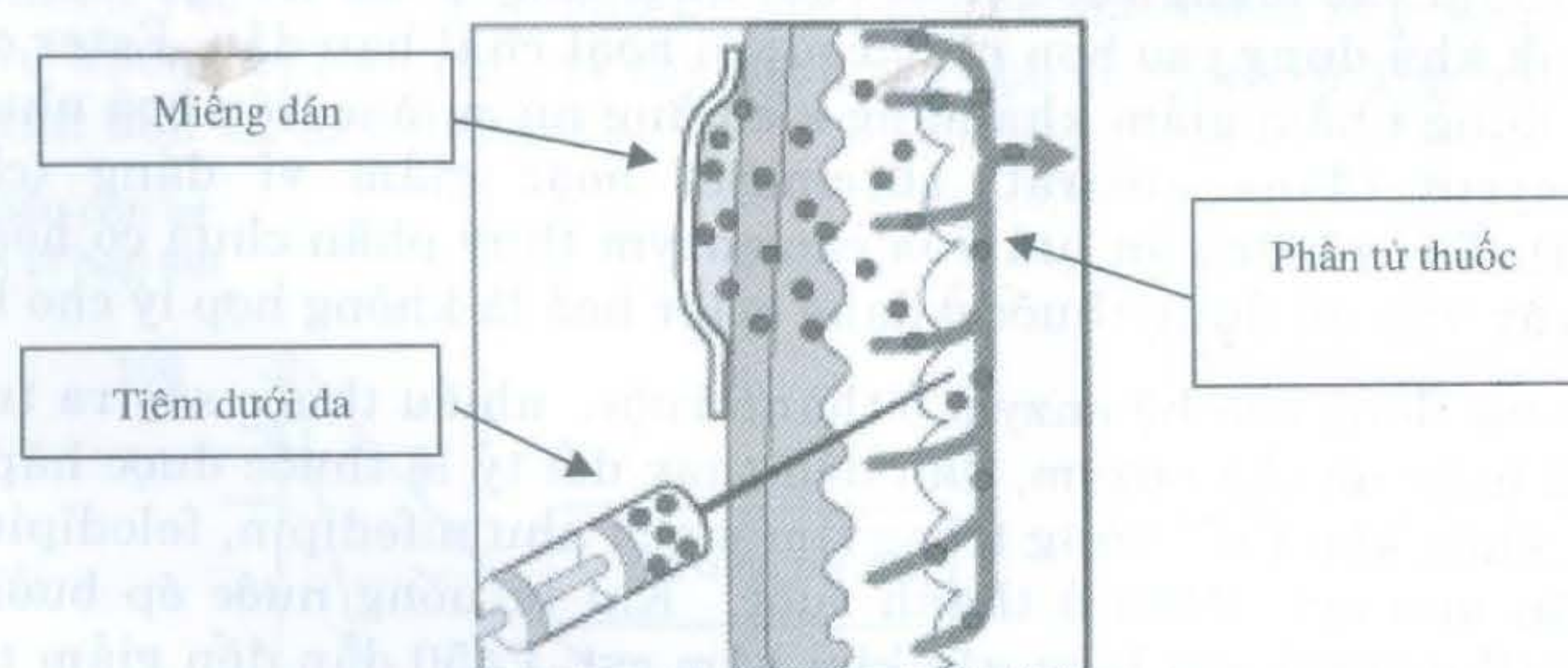
Yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu thuốc khi tiêm bắp chủ yếu là tuần hoàn tại chỗ và lượng dịch ngoại bào.



Hình 2.6. Đưa thuốc qua đường tiêm bắp

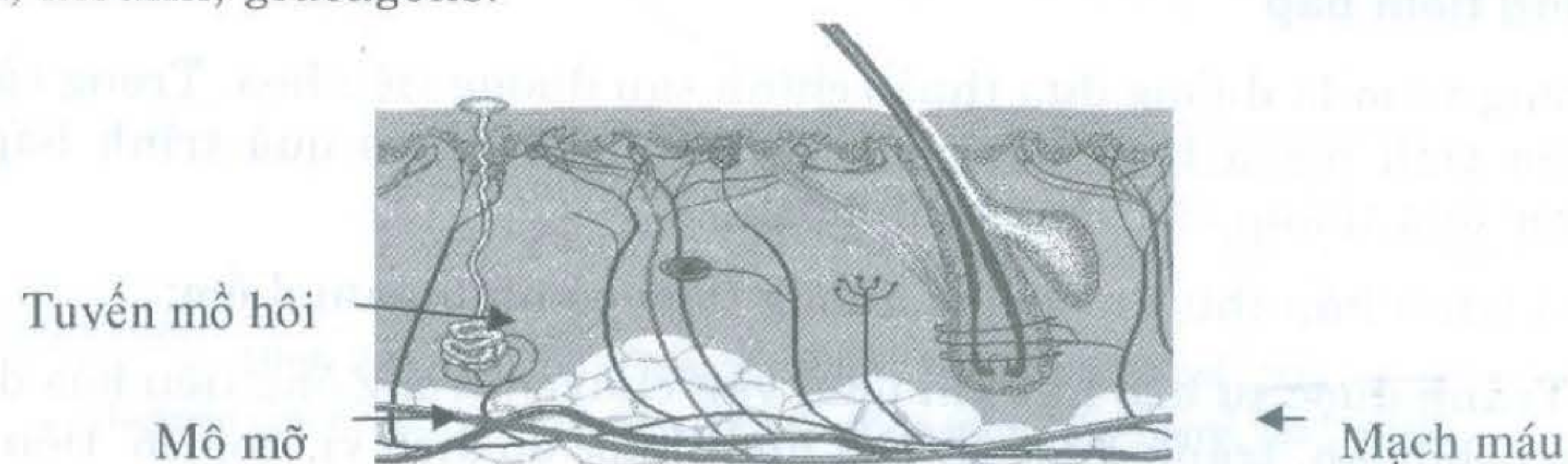
2.2. Qua da

Đưa thuốc qua da có thể là tiêm dưới da, bôi hoặc đưa qua miếng dán (hệ điều trị qua da (TTS, Therapeutic Transdermal System)).



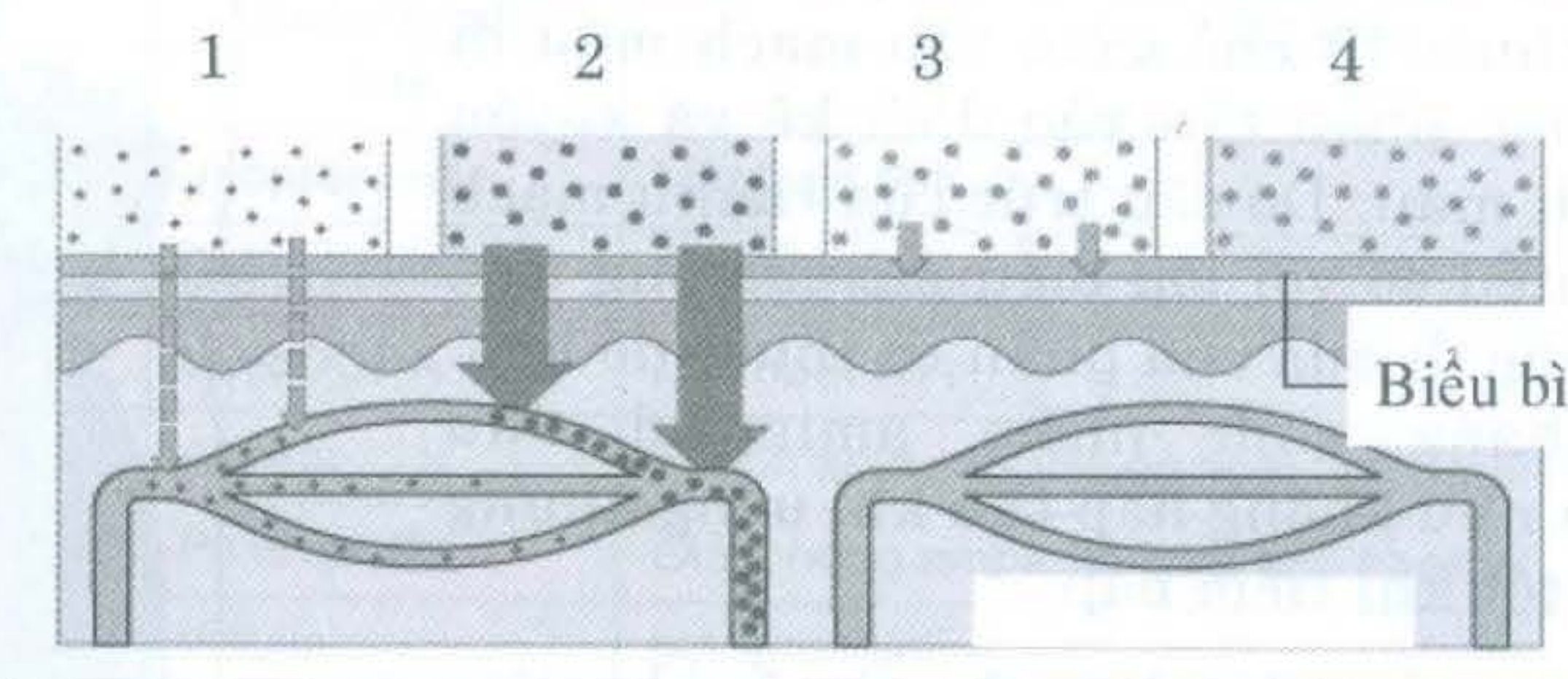
Hình 2.7. Đưa thuốc qua da

Khả năng hấp thu thuốc của đường tiêm dưới da chậm hơn so với tiêm bắp và nồng độ thuốc trong máu cũng giữ được lâu hơn, do đó người ta thường lợi dụng với những trường hợp cần kéo dài tác dụng của thuốc, ví dụ khi sử dụng morphin, insulin, glucagons.



Hình 2.8. Cấu trúc của da

Khi đưa thuốc qua miếng dán trên da, khả năng hấp thu thuốc phụ thuộc nhiều yếu tố: trạng thái sinh lý của da (trẻ nhỏ hay người cao tuổi), bệnh lý (xung huyết, tổn thương bề mặt biểu bì), do tác động của kiểu đưa thuốc (băng ép hay day, chườm). Ngoài ra tá dược ảnh hưởng rất lớn đến khả năng thẩm thấu thuốc (hình 2.9).



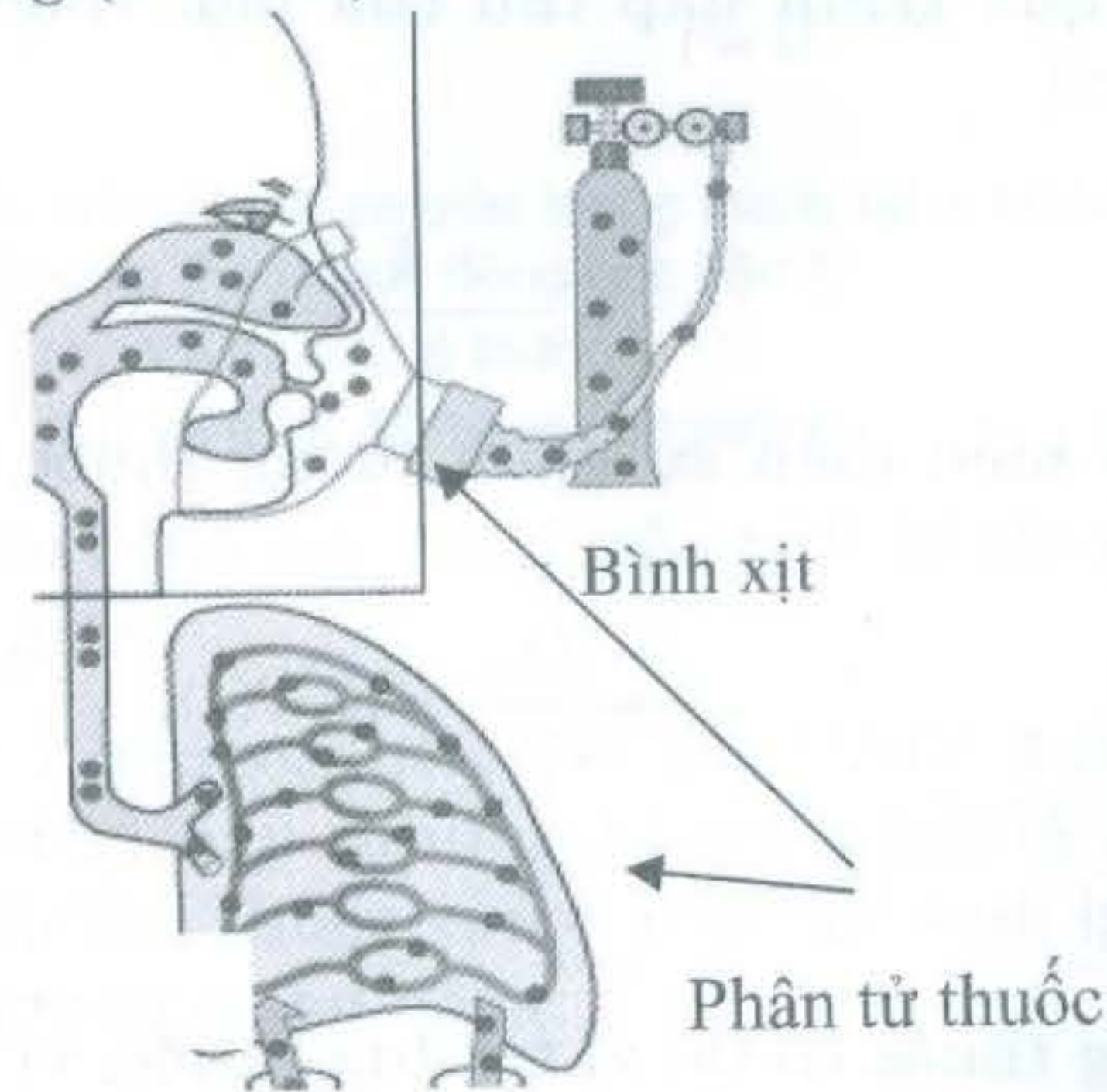
Hình 2.9. Ảnh hưởng của tá dược đến hấp thu thuốc qua da

Ghi chú:

1. Thuốc thân lipid trong tá được thân lipid.
2. Thuốc thân lipid trong tá được thân nước.
3. Thuốc thân nước trong tá được thân lipid.
4. Thuốc thân nước trong tá được thân nước.

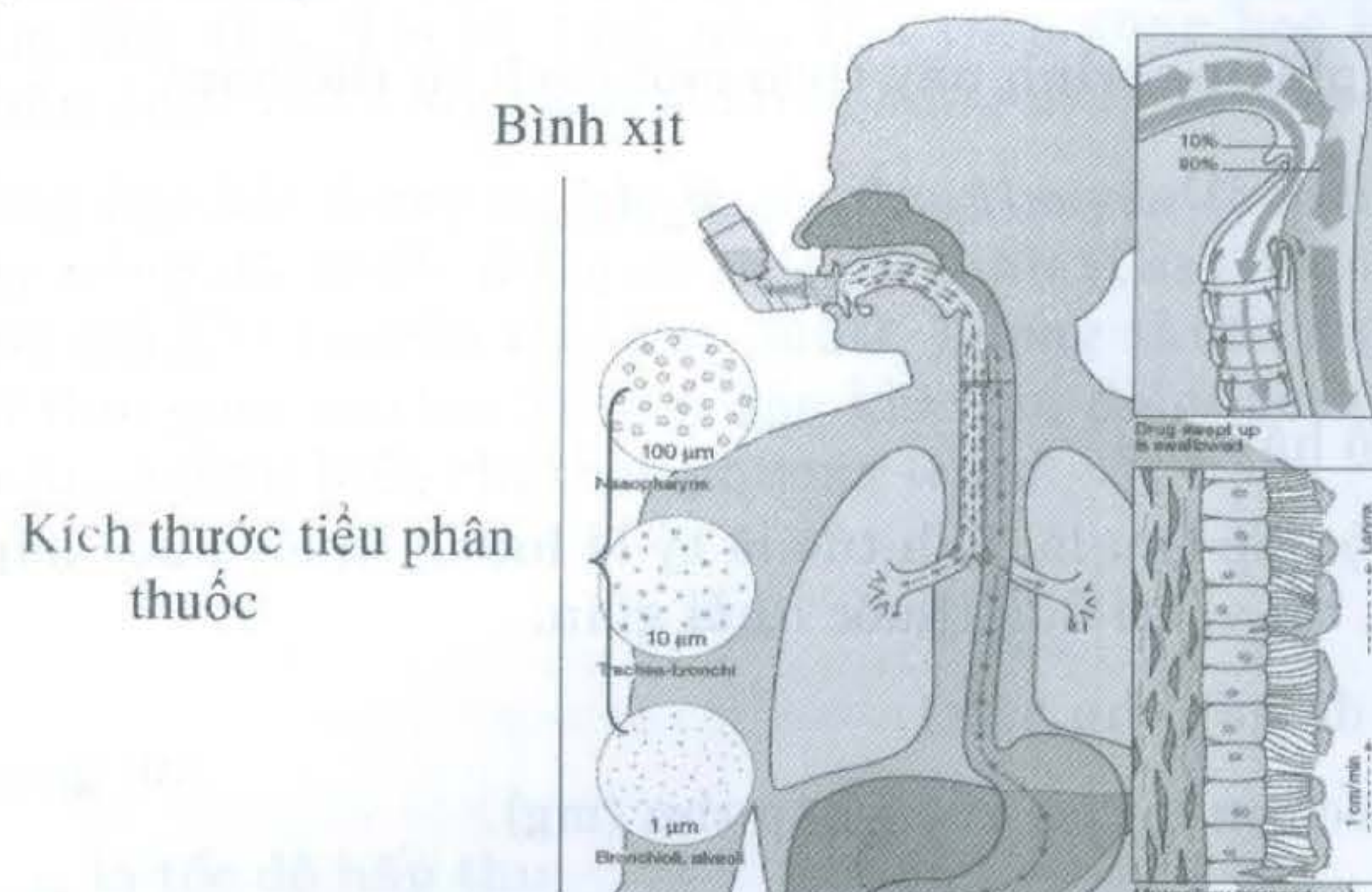
2.3. Qua đường hô hấp

Thuốc hấp thu qua đường hô hấp có thể do đưa qua niêm mạc mũi hoặc đưa qua đường phun vào họng (aerosol).



Hình 2.10. Hấp thu thuốc qua đường hô hấp

Khi xịt thuốc qua họng, thuốc vào vòng tuần hoàn theo hệ mạch phổi. Tuy nhiên một phần không nhỏ thuốc lọt vào ống tiêu hóa và cũng được hấp thu như khi dùng đường uống (tỷ lệ phụ thuộc kích thước tiểu phân thuốc có trong dạng bào chế, hình 2.11).



Hình 2.11. Hấp thu thuốc khi dùng thuốc dưới dạng phun mù (aerosol)

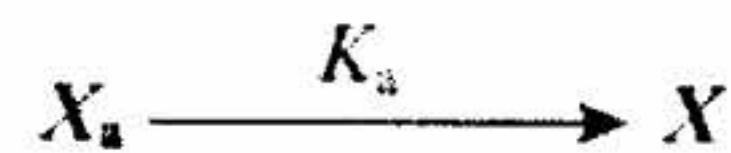
Khi xịt thuốc qua niêm mạc mũi, thuốc hấp thu từ hệ mạch ở niêm mạc mũi và vào thẳng tuần hoàn chung không qua gan. Chính vì vậy đây là đường đưa thuốc với một số thuốc bị phá huỷ bởi enzym hệ tiêu hoá như calcitonin, desmopressin (ADH). Hiện tại insulin cũng đang được nghiên cứu để đưa theo đường này.

3. ĐỘNG HỌC CỦA HẤP THU

3.1. Động học hấp thu bậc 1

(First order absorption).

Sơ đồ mô tả quá trình hấp thu của một thuốc khi đưa thuốc qua đường uống:



Phương trình biểu diễn sự giảm lượng thuốc tại vị trí hấp thu theo thời gian là:

$$\frac{-dX_a}{dt} = K_a(X_a)_t$$

Ở đây:

- X_a là lượng thuốc có tại vị trí đưa thuốc, ví dụ nếu đưa qua đường uống là tại ruột (vùng hấp thu).
- X là lượng thuốc thâm nhập được vào máu.
- K_a là hằng số tốc độ hấp thu.

Đây là mô hình dược động học phổ biến nhất, trong đó tốc độ hấp thu là một hàm tuyến tính với lượng thuốc còn lại tại vị trí đưa thuốc.

Có thể biểu diễn phương trình này theo một cách cụ thể hơn:

$$v_{abs} = k_a A_{rem}^I = k_a A_{rem}$$

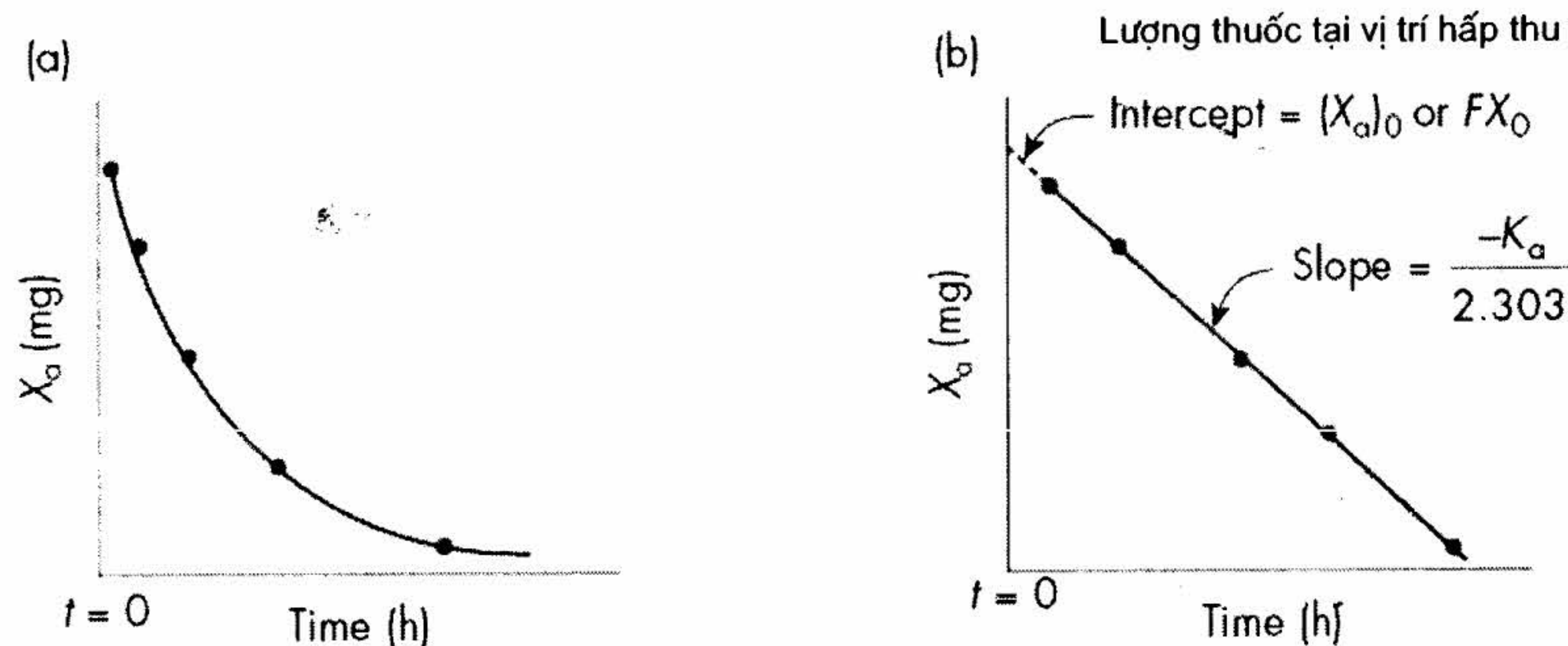
ở đây: -----

v_{abs} là tốc độ hấp thu.

Đơn vị của tốc độ hấp thu là: %/h tức là tỷ lệ lượng thuốc được hấp thu so với lượng thuốc còn lại tại vị trí đưa thuốc /thời gian.

k_a là hằng số tốc độ hấp thu bậc 1.

A_{rem} là lượng thuốc còn lại tại vị trí hấp thu (mg).



Hình 2.12. Đường biểu diễn liên quan giữa lượng thuốc tại vị trí đưa thuốc - thời gian theo được động học bậc 1:

(a): Vẽ theo tỷ lệ thường.

(b): Vẽ theo đồ thị semilogarith.

Thuốc được hấp thu theo động học bậc 1 nếu *tỷ lệ thuốc* vào được vòng tuần hoàn là *hằng định theo thời gian*.

Động học hấp thu bậc 1 gặp với hầu hết các thuốc đưa ngoài đường tĩnh mạch (uống, tiêm dưới da, tiêm bắp (nhưng không phải là dạng tác dụng kéo dài); xảy ra khi khả năng hấp thu thuốc vẫn ở giới hạn sinh lý và quá trình hấp thu diễn ra theo cơ chế vận chuyển thụ động.

Động học hấp thu bậc 0.

(Zero order absorption).

Theo quy luật này, lượng thuốc từ vị trí hấp thu thâm nhập vào vòng tuần hoàn hằng định theo thời gian.

Quá trình này xảy ra khi lượng thuốc tại vị trí đưa thuốc bão hoà so với khả năng hấp thu. Thuốc được hấp thu theo động học bậc 0 nếu *lượng thuốc* thâm nhập được vào vòng tuần hoàn là *hằng định theo thời gian*.

Động học bậc 0 xảy ra khi thuốc được truyền theo đường tĩnh mạch. Theo cách này nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định (C_{ss}) đạt được gần như tức thời ngay sau khi truyền (chỉ vài phút). Lượng thuốc được đưa vào máu hằng định với thời gian từ thời điểm 0 đến khi thời điểm kết thúc truyền (t). Tốc độ hấp thu (v_{abs}) được biểu thị theo phương trình:

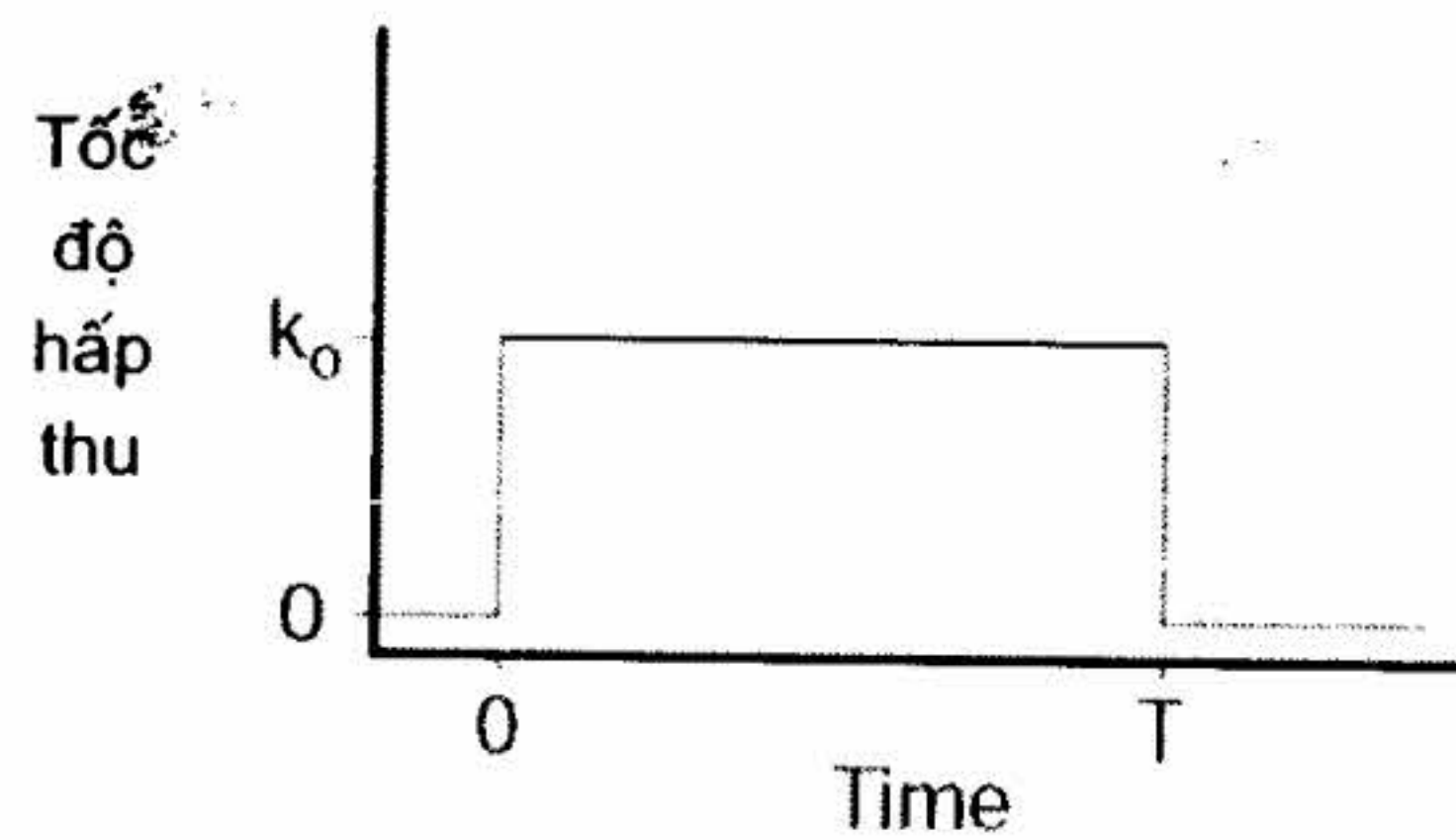
$$v_{abs} = k_0 A_{rem}^0$$

Trong đó:

- v_{abs} là tốc độ hấp thu.
- A_{rem} là lượng thuốc còn lại tại vị trí đưa thuốc.
- k_0 là hằng số tốc độ hấp thu bậc 0.

Đơn vị của tốc độ hấp thu là mg/h (khối lượng /thời gian)

Vì $A_{rem}^0 = 1$ nên $k_{abs} = k_0$ (trong thời gian $0 < t < T$) (hình 2.13).

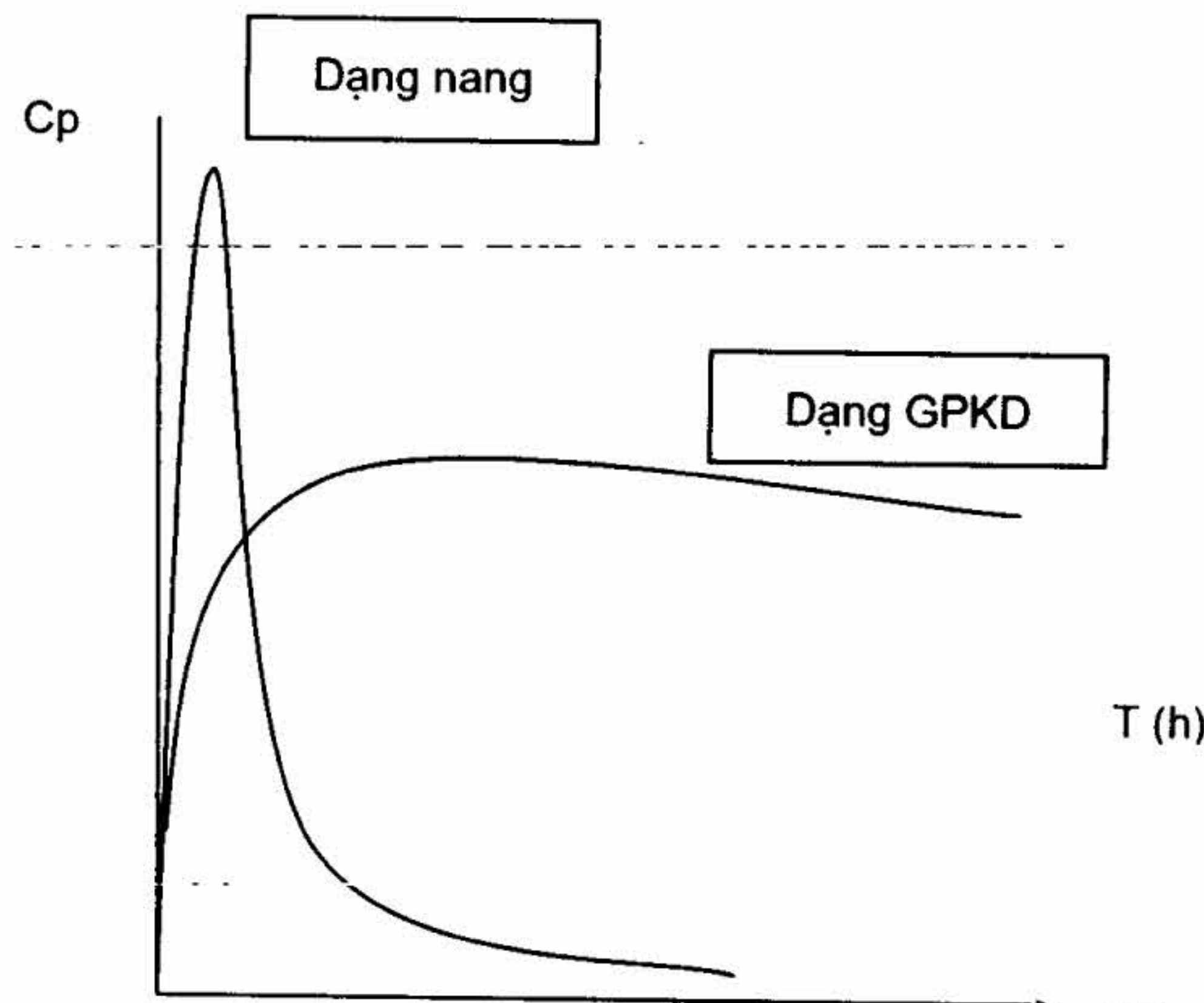


Hình 2.13. Đường biểu diễn liên quan tốc độ hấp thu thuốc - thời gian theo dược động học bậc 0

Các cách đưa thuốc khác cũng có được tốc độ hấp thu gần với bậc 0 là: cấy dưới da, hệ điều trị qua da (TTS) dưới hình thức miếng dán trên da hoặc các dạng thuốc tiêm bắp giải phóng kéo dài (depot).

3.3. Động học đảo ngược pha (Flip-flop kinetic)

Động học đảo ngược pha xảy ra khi quá trình hấp thu kéo dài còn quá trình bài xuất lại rất nhanh, nghĩa là khi hằng số tốc độ bài xuất (k_{el}) lớn hơn rất nhiều hằng số tốc độ hấp thu (k_{ab}): $k_{el} \gg k_{ab}$. Trường hợp này được nhận ra khi so sánh k_{ab} sau khi dùng đường uống với k tính được sau khi dùng đường tĩnh mạch (k_{el}).



Hình 2.14. Hình ảnh đảo ngược pha của thuốc giải phóng kéo dài Nifedipin 20mg:
 $t_{1/2}$ dạng nang 4h, $t_{1/2}$ dạng giải phóng kéo dài (GPKD) 8-12h

Những thuốc có $k_{el} > 0.69 \text{ h}^{-1}$ dễ gặp loại động học này hơn các thuốc bài xuất chậm. Đặc biệt đây là dạng động học đặc trưng cho các thuốc giải phóng kéo dài. Với dạng thuốc này, đường biểu diễn liên quan nồng độ - thời gian thực chất đã bị đảo ngược: pha mà ta vẫn nghĩ là thải trừ thực chất là pha hấp thu.

KẾT LUẬN

Hấp thu thuốc là bước đầu tiên trong số phận của thuốc. Nắm được cơ chế hấp thu, các yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu với mỗi đường đưa thuốc không chỉ giúp cho các nhà dược học tìm tòi, cải tiến công thức nhằm đạt hiệu quả hấp thu tối ưu mà còn giúp các nhà điều trị trong hướng dẫn sử dụng thuốc để có được nồng độ thuốc như mong muốn.

Động học hấp thu là phần kiến thức liên quan đến phương trình toán học nhằm dự đoán diễn biến nồng độ thuốc sau hấp thu, từ đó các nhà dược học thiết kế được dạng thuốc có tốc độ giải phóng phù hợp. Trong điều trị kiến thức về động học hấp thu giúp tiên đoán, lý giải các biểu hiện lâm sàng hoặc ngộ độc.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời các câu hỏi ngắn:

1. Trình bày quá trình hấp thu thuốc theo đường uống.
2. Trình bày đặc điểm hấp thu thuốc qua đường tiêm bắp.
3. Nêu những điểm cần lưu ý khi đưa thuốc theo đường tiêm bắp.
4. Trình bày những điểm khác nhau của động học hấp thu bậc 1 và bậc 0.
5. Nêu được các điều kiện để động học hấp thu của thuốc áp dụng được theo bậc 1, bậc 0.

Chọn câu trả lời đúng nhất:

6. Hấp thu thuốc tại dạ dày:
 - I. Theo cơ chế vận chuyển thụ động.
 - II. Theo cơ chế vận chuyển tích cực.
 - III. Thuận lợi cho các chất có bản chất acid yếu:
 - A. I đúng.
 - B. II đúng.
 - C. III đúng.
 - D. I và II đúng.
 - E. I và III đúng.
7. Hấp thu thuốc tại ruột non:
 - I. Theo cơ chế vận chuyển thụ động.
 - II. Theo cơ chế vận chuyển tích cực.
 - III. Mọi cơ chế hấp thu qua màng:
 - A. I đúng.
 - B. II đúng.

- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I và III đúng.

8. Các chất ~~chẹn~~ bơm proton (ví dụ: Omeprazol) cần bao màng kháng acid vì:

- I. Bị phá huỷ ở pH dịch vị.
- II. Kích ứng dạ dày.
- III. Chuyển sang dạng ion hoá ở dạ dày gây bất lợi cho hấp thu khi xuống ruột:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I và III đúng.

9. Vai trò của enzym tại thành ruột với hấp thu thuốc:

- I. Bất hoạt thuốc .
- II. Chuyển thuốc thành dạng hoạt tính trước khi hấp thu.
- III. Tuỳ hoạt chất:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I và III đúng.

10. Ưu điểm của đưa thuốc qua đường tiêm:

- I. Tránh được sự hao hụt thuốc khi phải vận chuyển trong ống tiêu hóa.
- II. Tránh được tác động của vòng tuần hoàn đầu (với những thuốc bị phân hủy mạnh bởi enzym gan).
- III. Xuất hiện tác dụng nhanh hơn đường uống:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

Chương 3

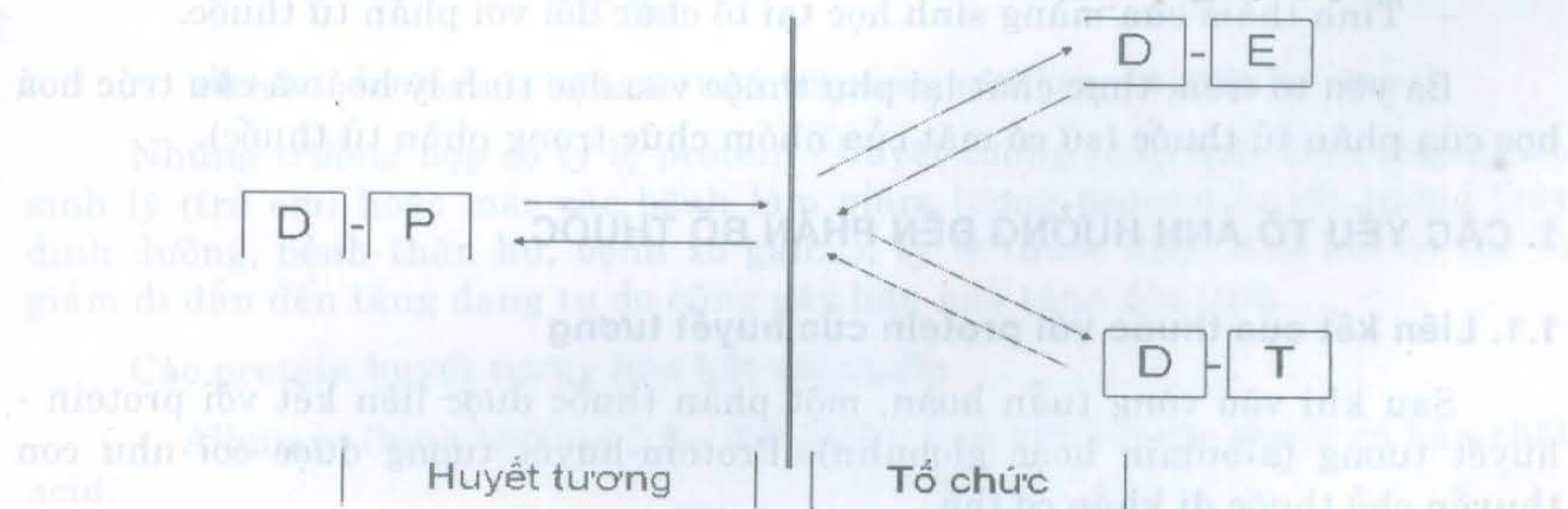
PHÂN BỐ THUỐC

MỤC TIÊU

1. Liệt kê và phân tích được các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình phân bố thuốc:
 - Tỷ lệ liên kết của thuốc với protein của huyết tương và tổ chức.
 - Độ tưới máu của tổ chức và cơ quan.
 - Tính thấm của màng sinh học tại tổ chức đối với phân tử thuốc.
2. Liệt kê được các trạng thái sinh lý và bệnh lý ảnh hưởng đến phân bố thuốc và ý nghĩa trong điều trị.
3. Trình bày được khái niệm ngăn trong phân bố thuốc. Nêu được những đặc điểm của mô hình 1 ngăn, 2 ngăn và không ngăn và vận dụng vào nghiên cứu động học của thuốc.

MỞ ĐẦU

Phân bố (D = Distribution) là bước thứ 2 trong vòng đời của thuốc trong cơ thể.



Hình 3.1. Sơ đồ quá trình phân bố thuốc trong cơ thể

Ghi chú:

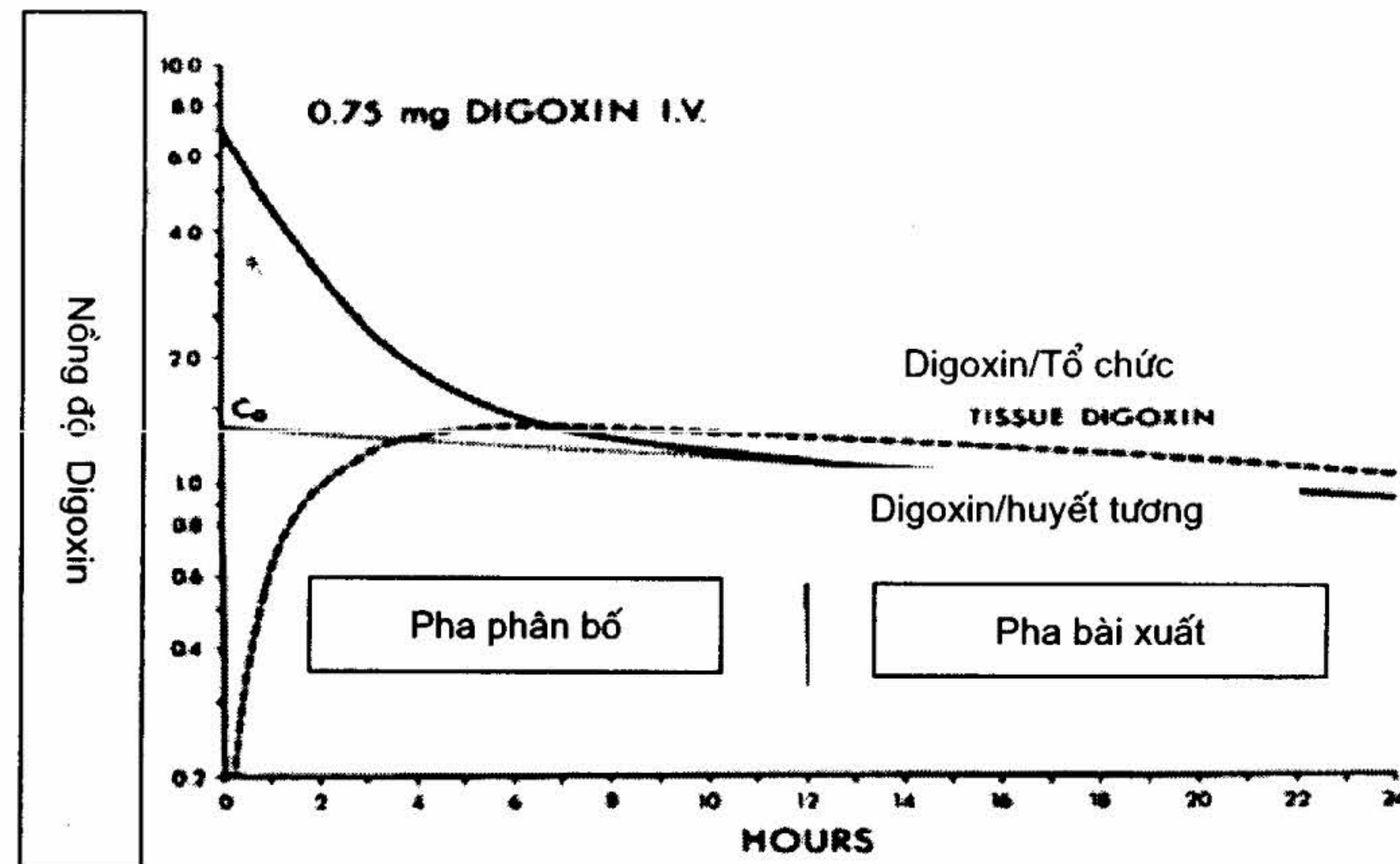
D: Thuốc

T: Tổ chức

P: Protein huyết tương

E: Enzym gan

Ngay sau khi vào được vòng tuần hoàn, thuốc được vận chuyển đến các tổ chức cơ quan trong cơ thể.



Hình 3.2. Diễn biến nồng độ digoxin sau khi tiêm tĩnh mạch

Đồ thị trong hình 3.2 cho thấy có sự liên quan mật thiết giữa pha phân bố và pha bài xuất. Khi tốc độ phân bố và bài xuất như nhau, đó là lúc nồng độ thuốc đạt đến cân bằng. Đây là thời điểm để đánh giá hiệu quả điều trị.

Tốc độ và mức độ phân bố phụ thuộc vào các yếu tố sau đây:

- Tỷ lệ liên kết của thuốc với protein của huyết tương và tổ chức.
- Độ tưới máu của tổ chức và cơ quan.
- Tính thấm của màng sinh học tại tổ chức đối với phân tử thuốc.

Ba yếu tố trên, thực chất lại phụ thuộc vào đặc tính lý hoá và cấu trúc hoá học của phân tử thuốc (sự có mặt của nhóm chức trong phân tử thuốc).

1. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN PHÂN BỐ THUỐC

1.1. Liên kết của thuốc với protein của huyết tương

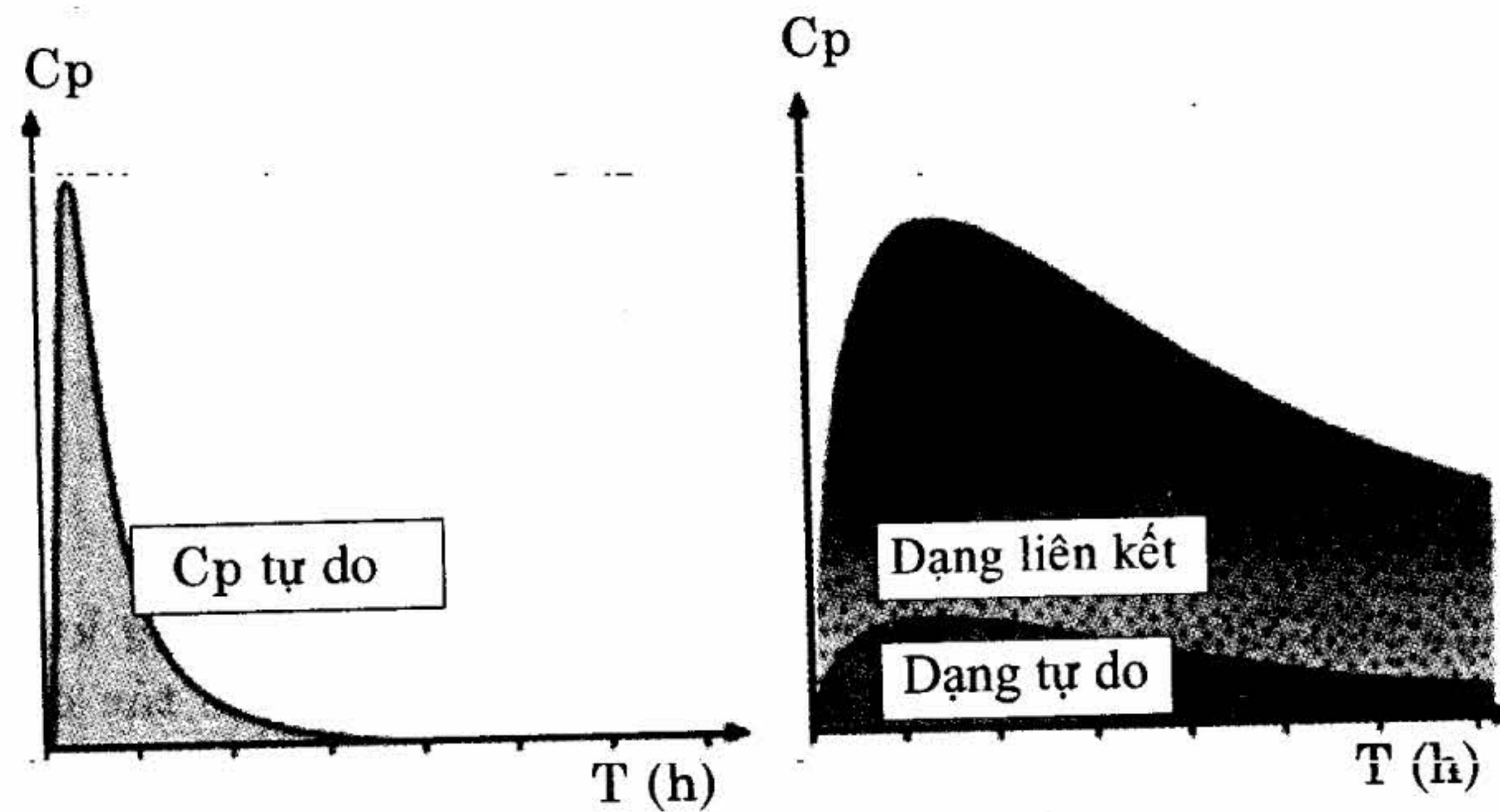
Sau khi vào vòng tuần hoàn, một phần thuốc được liên kết với protein - huyết tương (albumin hoặc globulin). Protein-huyết tương được coi như con thuyền chở thuốc đi khắp cơ thể.

Thuốc khi ở trạng thái liên kết với protein - huyết tương sẽ dễ dàng được vận chuyển trong máu. Tuy nhiên khi ở dạng liên kết, thuốc không có tác dụng dược lý mà chỉ có thuốc ở dạng tự do (không liên kết) mới có tác dụng dược lý. Tỷ lệ liên kết với protein - huyết tương tùy theo ái lực của từng thuốc.

Bảng 3.1. Tỷ lệ thuốc gắn vào protein -huyết tương của một số thuốc

Ái lực gắn	Tỷ lệ gắn (%)	Tên thuốc
Mạnh	75 - 100	Aspirin Clopromazin Diazepam Dicoumarol Digitoxin Phenytoin
Trung bình	25 - 75	Cloroquin Morphin Methotrexat Penicilin G
Yếu	< 25	Guanethidin Isoniazid Uabain Lithi

Những thuốc có tỷ lệ liên kết mạnh (> 80%) với protein - huyết tương nếu dùng đồng thời sẽ có xu hướng đẩy nhau ra khỏi vị trí liên kết, làm tăng nồng độ dạng tự do trong máu dẫn đến tăng tác dụng hoặc độc tính.



Hình 3.3. Ảnh hưởng của liên kết thuốc với protein huyết tương và độ dài tác dụng

Những trường hợp có tỷ lệ protein - huyết tương thấp hơn bình thường do sinh lý (trẻ em) hoặc mắc các bệnh làm giảm lượng protein huyết tương (suy dinh dưỡng, bệnh thận hư, bệnh xơ gan...), tỷ lệ thuốc được liên kết có thể bị giảm đi dẫn đến tăng dạng tự do cũng gây hậu quả tăng độc tính.

Các protein huyết tương liên kết với thuốc:

- Albumin (bình thường 3,5 - 5,0 g/dL), liên kết với các thuốc có bản chất acid.
- Alpha 1-acid glycoprotein (bình thường 0,04 - 0,1 g/dl) : Liên kết với hầu hết các thuốc có bản chất base.
- Lipoprotein (bình thường dao động): Liên kết với các thuốc có bản chất base.

Bảng 3.2. Một số trạng thái bệnh lý dẫn đến thay đổi lượng protein huyết tương

Protein huyết tương	Bệnh lý	Thay đổi
Albumin	Xơ gan	Giảm
	Bong	Giảm
	Hội chứng thận hư	Giảm
	Suy thận nặng	Giảm
	Có thai	Giảm
Glycoprotein	Nhồi máu cơ tim	Tăng
	Phẫu thuật	Tăng
	Bệnh Crohn	Tăng
	Chấn thương	Tăng
	Viêm khớp do thấp khớp	Tăng

1.2. Liên kết của thuốc với protein của tổ chức

Thuốc được chuyển vào các tổ chức nhờ khả năng vượt qua các hàng rào sinh học, từ đây thuốc sẽ phát huy tác dụng, được dự trữ hoặc đào thải ra ngoài cơ thể.

Tại tổ chức, thuốc được gắn vào các protein đặc hiệu được gọi là receptor. Receptor còn gọi là thụ thể.

Có 2 loại phức tạo ra khi thuốc gắn vào receptor:

- Tạo ra phức hợp có tác dụng dược lý nghĩa là tạo được luồng kích thích gây hiệu lực. Đây là khâu đầu tiên khởi phát tác dụng và cơ chế tác dụng đặc hiệu của mọi thuốc đều xảy ra nhờ quá trình này.

- Tạo ra phức hợp ngăn cản tác dụng dược lý của một chất trung gian hoá học có sẵn trong cơ thể (thí dụ: atropin ngăn tác dụng của aetylcholin trên receptor muscarinic) hoặc của một thuốc (thí dụ: Naloxon ngăn tác dụng của morphin lên các receptor morphinic).

1.3. Độ tưới máu của tổ chức cơ quan

Sự phân bố mạch máu tại cơ quan nhiều hay ít là một trong những yếu tố liên quan đến khả năng phân bố của thuốc vì thực chất mạch máu được coi như những dòng sông chở thuốc. Độ tưới máu được trình bày trong bảng 3.3.

Bảng 3.3. Khả năng tưới máu với một số cơ quan trong cơ thể

Cơ quan	Mức độ tưới máu
Nhóm 1: Tim, phổi, thận, gan, não	++++
Nhóm 2: Da, cơ	+++
Nhóm 3: Mô mỡ	++
Nhóm 4: Xương, gân, sụn, lông, móng	+

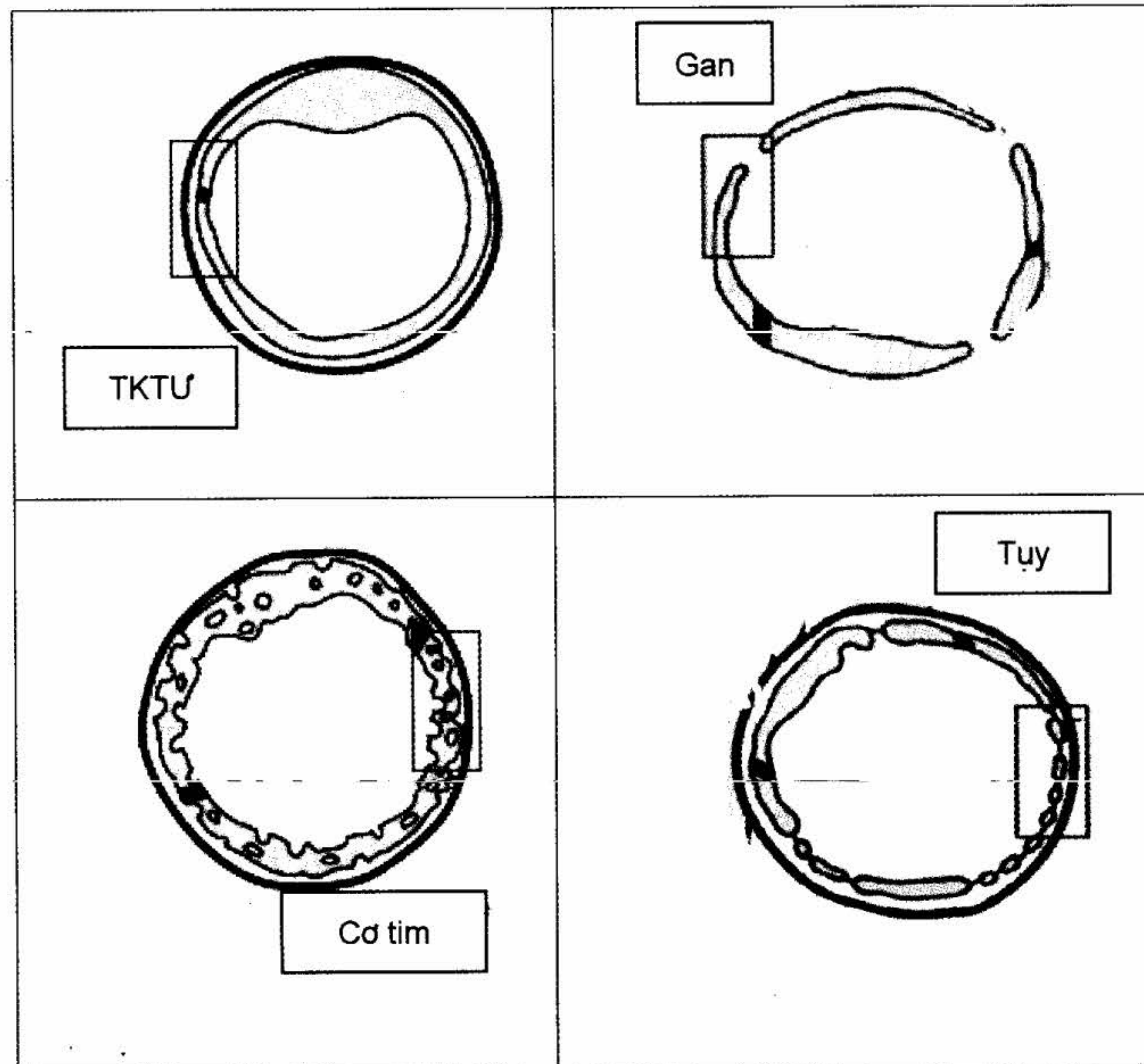
Những cơ quan thuộc nhóm 1 có mạng lưới mạch máu dày đặc nên lượng thuốc tập trung tại đây rất nhiều, tương đương với lượng thuốc trong huyết

tương (trừ não do cản trwor của khả năng thấm của hàng rào máu não với một số thuốc). Ngược lại, các cơ quan thuộc nhóm 4 lại được tưới máu rất ít làm cho nồng độ thuốc tại các cơ quan này thấp hơn nồng độ thuốc trong huyết tương nhiều, do đó khi điều trị các bệnh tại các cơ quan này thường cần thời gian điều trị dài hơn.

1.4. Khả năng qua màng sinh học tại tổ chức của phân tử thuốc

Quá trình thâm nhập của thuốc vào tổ chức bị cản trở bởi các hàng rào sinh học của màng tế bào tại tổ chức.

Để vào được dịch não tủy hoặc não, thuốc phải vượt qua những rào cản sau:

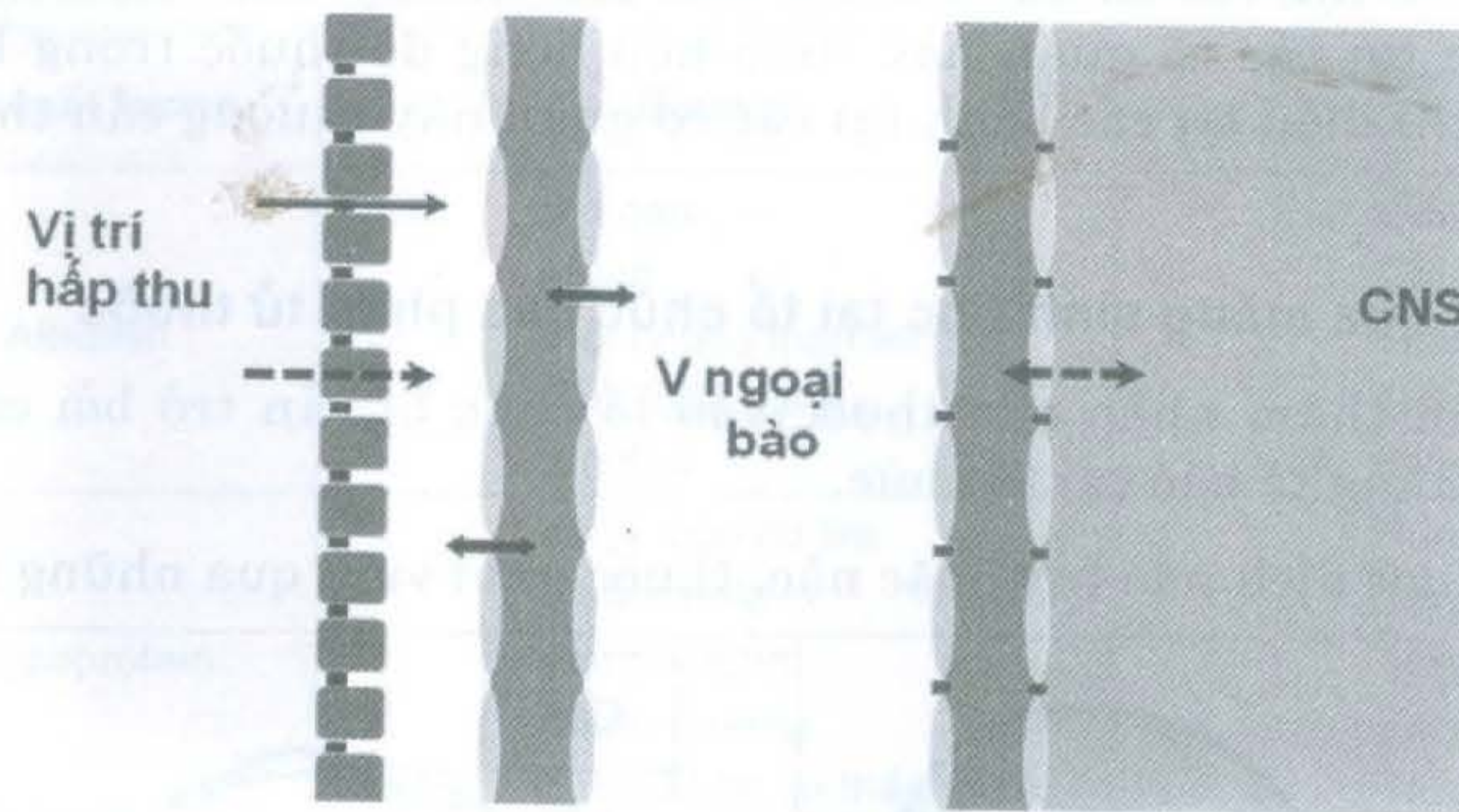


Hình 3.4. Cấu tạo hàng rào sinh học một số tổ chức - cơ quan: vùng ô vuông minh họa các khe hở thuốc có thể đi qua

Có những tổ chức hàng rào này rất lỏng lẻo như gan, thận, tụy tạng, lách thì việc xâm nhập của thuốc là thuận lợi. Tuy nhiên một số tổ chức lại có hàng rào cản trở rất nhiều sự thấm thuốc; ví dụ hàng rào bảo vệ hệ thần kinh trung ương (TKTU). Có 2 loại hàng rào bảo vệ hệ TKTU là hàng rào ngăn cách giữa máu với não và hàng rào ngăn cách giữa máu với dịch não tủy.

- Hàng rào máu - não với rào cản lớn nhất phải vượt qua là lớp tế bào hình sao dày đặc nằm ngăn cách giữa thành mao mạch và tế bào thần kinh (neuron).
- Hàng rào máu - dịch não tủy, ngăn cách thuốc đi từ máu thâm nhập vào dịch não tủy. Tại đây thuốc có thể đi qua khoảng gian bào của các tế bào nội mô,

qua màng đáy nhưng khi đến tế bào biểu mô của đám rối màng mạch thì gặp phải rào cản là các tổ chức liên kết.



Hình 3.5. Sự di chuyển thuốc qua các hàng rào để vào hệ TKTƯ:
Mũi tên chỉ hướng di chuyển của thuốc qua màng

Chính vì cản trở này mà khi điều trị bệnh tại các tổ chức khó thấm thuốc, liều thuốc thường cần cao hơn và nếu có thể thì tận dụng đường đưa tại chỗ, ví dụ khi điều trị viêm màng não do nhiễm khuẩn G (-) nặng, kháng sinh aminoglycosid có thể được tiêm thẳng vào ống sống (với dạng bào chế riêng cho đường đưa thuốc này!).

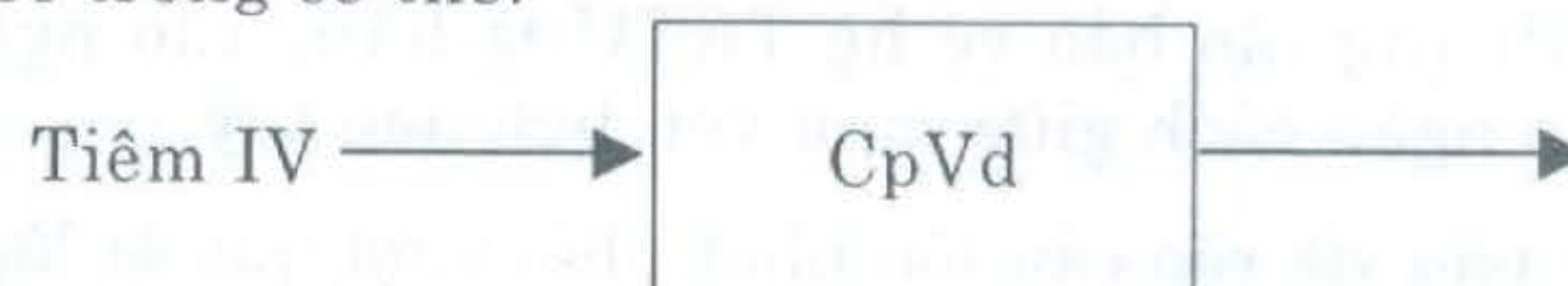
2. ĐỘNG HỌC CỦA PHÂN BỐ THUỐC

2.1. Ngăn

Thông thường người ta lấy mẫu máu để giám sát sự biến đổi lượng thuốc đưa vào cơ thể. Sự biến đổi nồng độ thuốc (C_p) theo thời gian (t) phản ánh quá trình phân bố thuốc. " Ngăn (compartment) là khái niệm tưởng tượng để mô hình hoá sự phân bố của thuốc trong cơ thể. Sự di chuyển thuốc từ ngăn này qua ngăn khác diễn biến theo cân bằng động và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như đã nêu trên. Trong nghiên cứu dược động học, có nhiều mô hình được sử dụng nhưng phổ biến là mô hình 1 ngăn và 2 ngăn; mô hình 3 ngăn và nhiều hơn ít sử dụng. Ngoài ra hiện nay còn có khái niệm về mô hình không ngăn. Sau đây là những thông tin liên quan.

2.2. Mô hình một ngăn (one-compartment model)

Mô hình một ngăn là mô hình đơn giản nhất để mô tả quá trình phân bố và bài xuất thuốc trong cơ thể.



Sơ đồ trên giả thiết rằng thuốc vào cơ thể, phân bố đồng đều ngay và quá trình thải trừ cũng diễn ra từ ngăn này ngay sau khi đưa thuốc. Loại này gọi là mô hình một ngăn mở. Mô hình này thường đúng với một thuốc phân bố nhanh khi đưa thuốc qua đường tĩnh mạch với cách đưa bolus (cả liều 1 lần). Mô hình

này coi cơ thể chỉ là một ngăn đồng nhất và sự phân bố thuốc là đồng đều nhau ở tất cả các tổ chức trong cơ thể nghĩa là nồng độ thuốc trong các tổ chức bằng nồng độ thuốc trong huyết tương (C_p). Lúc này lượng thuốc đã vào cơ thể (A) được tính theo phương trình:

$$A = C_p \times V_d$$

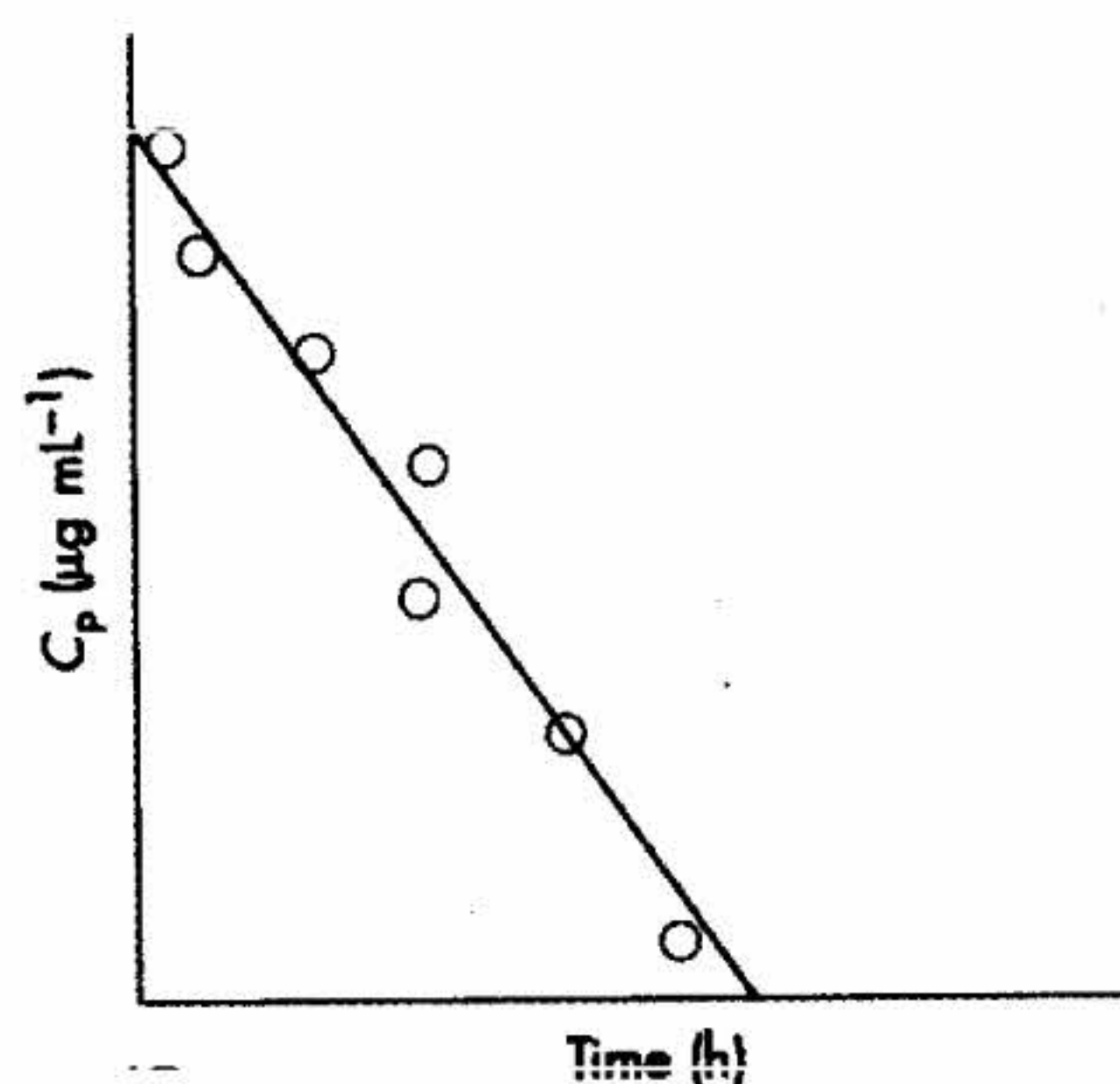
Ở đây:

V_d là thể tích mà thuốc đã phân bố.

C_p là nồng độ thuốc trong ngăn sau khi đưa thuốc.

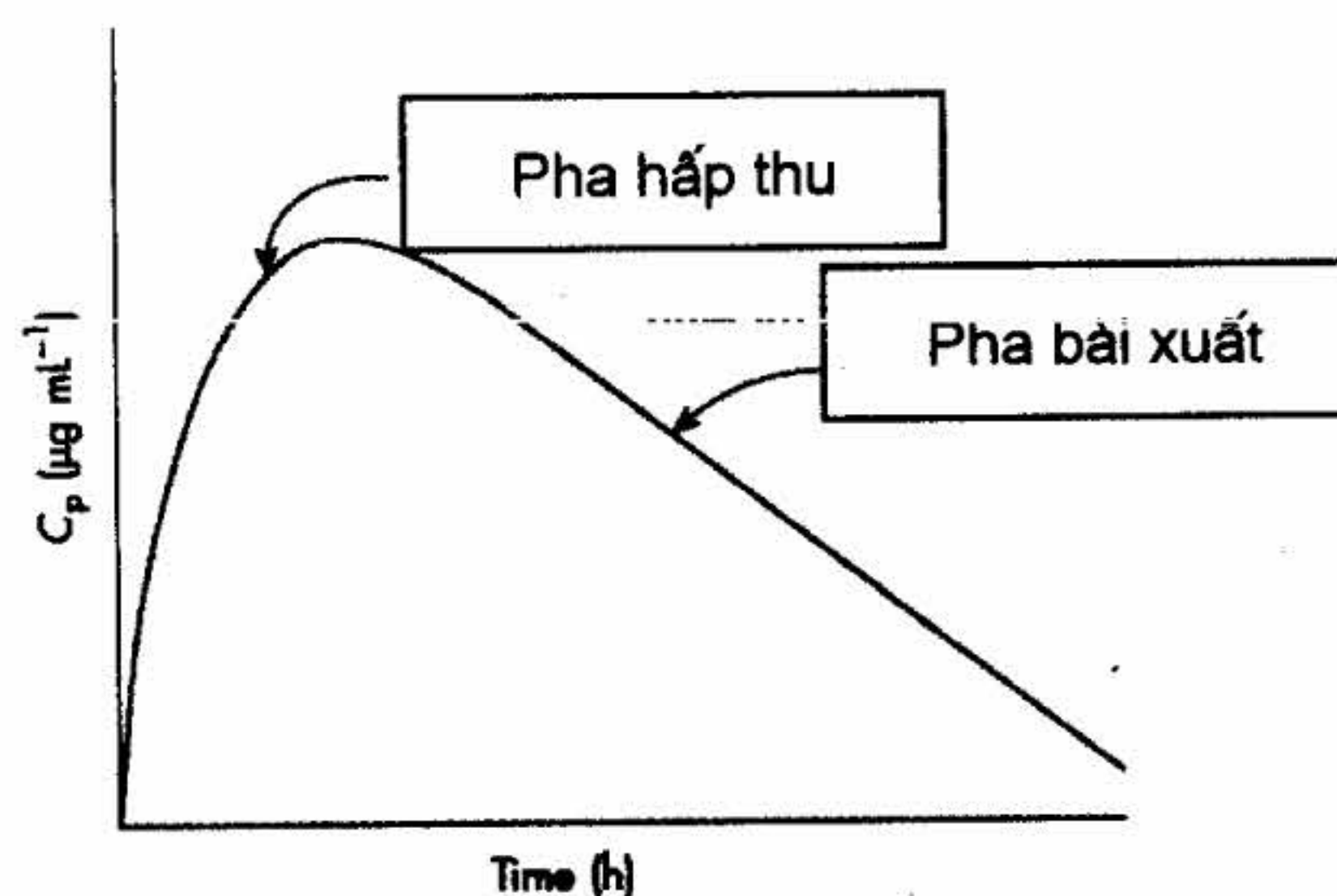
Đây là mô hình không giống với sự phân bố thực của thuốc trong cơ thể, tuy nhiên lại là mô hình được dùng nhiều nhất trong nghiên cứu dược động học vì đơn giản nhất. Với mô hình này, sự biến đổi nồng độ tại tổ chức giống như ở huyết tương (C_p).

$$C_p = (C_p)_0 e^{-Kt}$$



Hình 3.6. Diễn biến nồng độ thuốc trong huyết tương theo mô hình dược động học 1 ngăn mở khi đưa thuốc theo đường tĩnh mạch của 1 thuốc phân bố nhanh

Khi đưa thuốc ngoài đường tĩnh mạch (Ví dụ: Uống, tiêm bắp, tiêm dưới da...), diễn biến nồng độ thuốc trong máu theo thời gian theo mô hình 1 ngăn được mô tả trong hình 3.7.



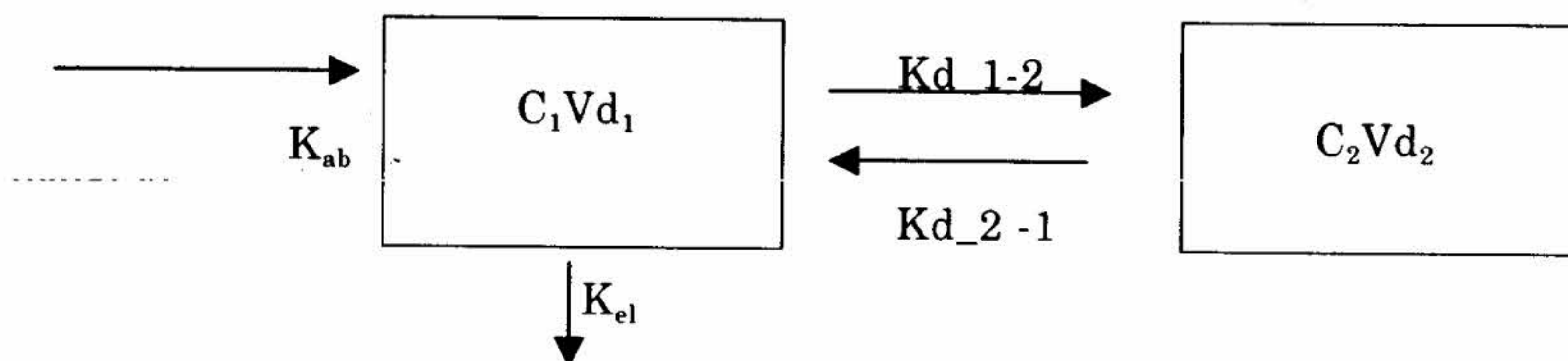
Hình 3.7. Diễn biến nồng độ thuốc trong huyết tương theo mô hình dược động học 1 ngăn khi đưa thuốc ngoài đường tĩnh mạch

2.3. Mô hình hai ngăn

Mô hình hai ngăn là mô hình có một ngăn trung và một ngăn ngoại vi. Ngăn trung tâm bao gồm mạch máu và các tổ chức có hệ mạch máu phong phú (tim, thận, phổi). Với mô hình này thuốc sau khi vào vòng tuần hoàn lập tức phân bố đồng đều ngay vào các tổ chức. Với các tổ chức ít mạch máu hơn (da, xương, mô mỡ), thời gian để thuốc phân bố đến chậm hơn và được gọi là ngăn ngoại vi.

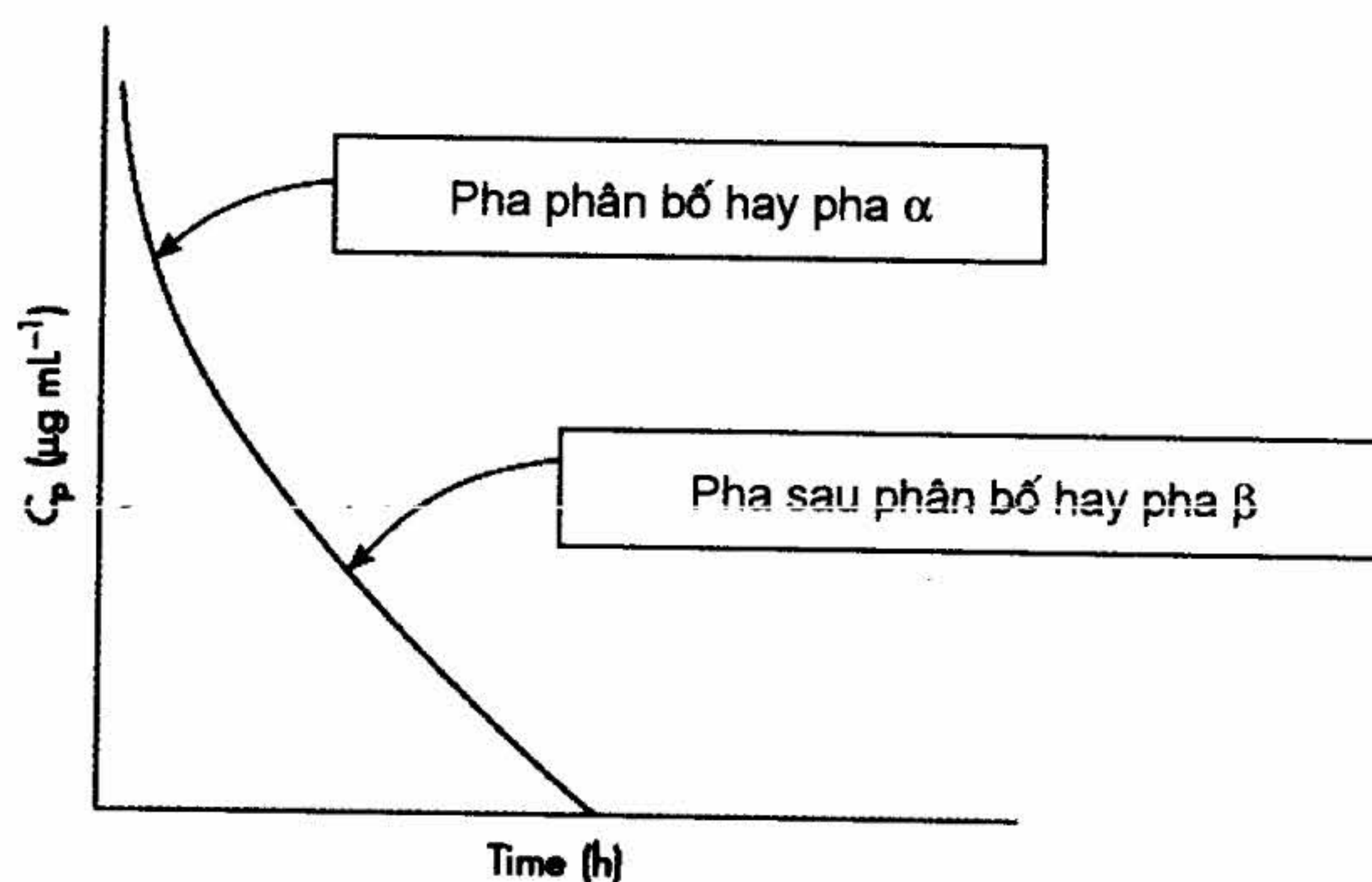
Theo mô hình này lượng thuốc đã vào cơ thể (m) được tính như sau:

$$m = C_1Vd_1 + C_2Vd_2$$

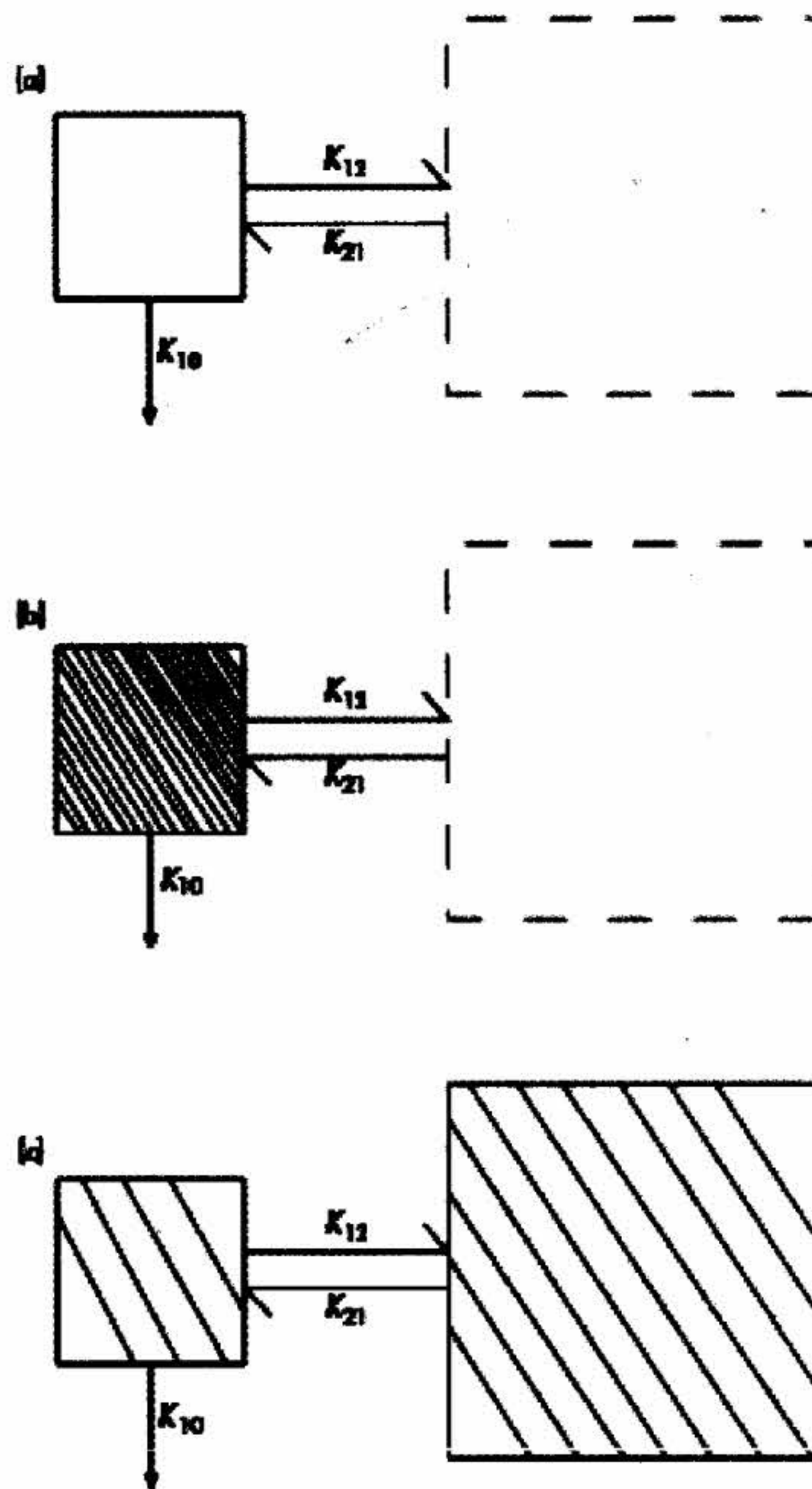


Theo sơ đồ trên, $K_{d\ 1-2}$ và $K_{d\ 2-1}$ là hằng số tốc độ phân bố của thuốc giữa ngăn 1 (ngăn trung tâm) và ngăn 2 (ngoại vi).

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (1.4)$$



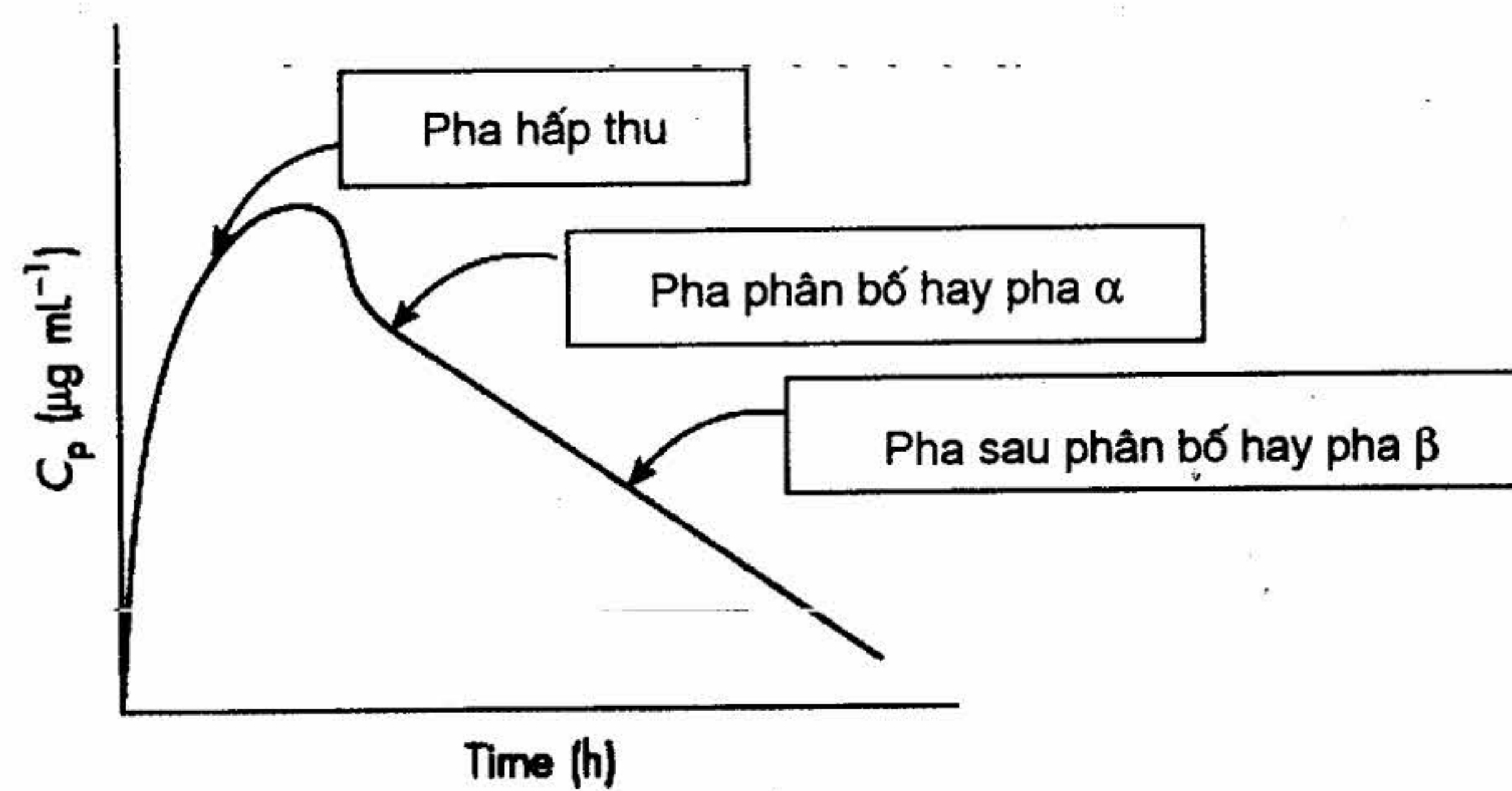
Hình 3.8. Đường biểu diễn liên quan C_p -t theo mô hình 2 ngăn sau khi đưa thuốc ở liều bolus theo đường tĩnh mạch



Hình 3.9. Mô hình hoá quá trình phân bố thuốc theo trình tự:

Trước khi đưa thuốc (b) khi thuốc vào ngăn trung tâm (c) khi thuốc đạt cân bằng nồng độ giữa 2 ngăn

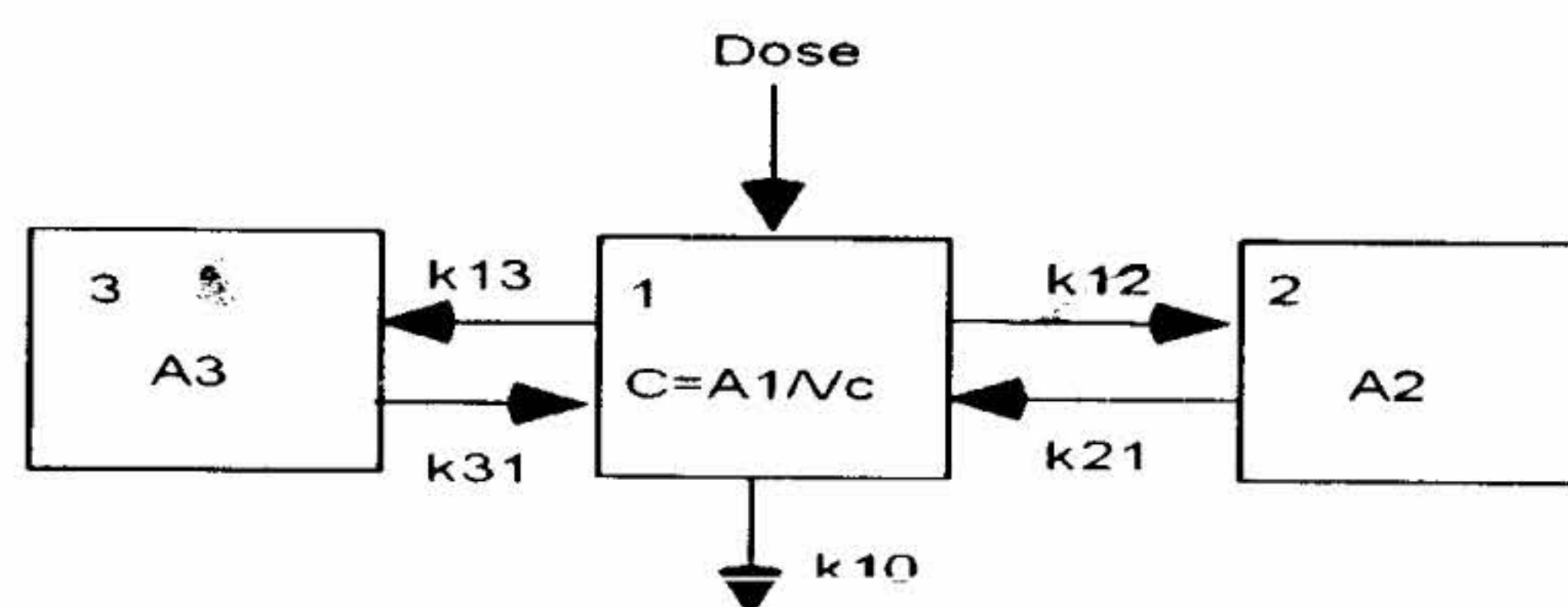
Khi đưa thuốc ngoài đường tĩnh mạch (ví dụ: uống, tiêm bắp, tiêm dưới da...), diễn biến nồng độ thuốc trong máu theo thời gian theo mô hình 2 ngăn được mô tả trong hình .



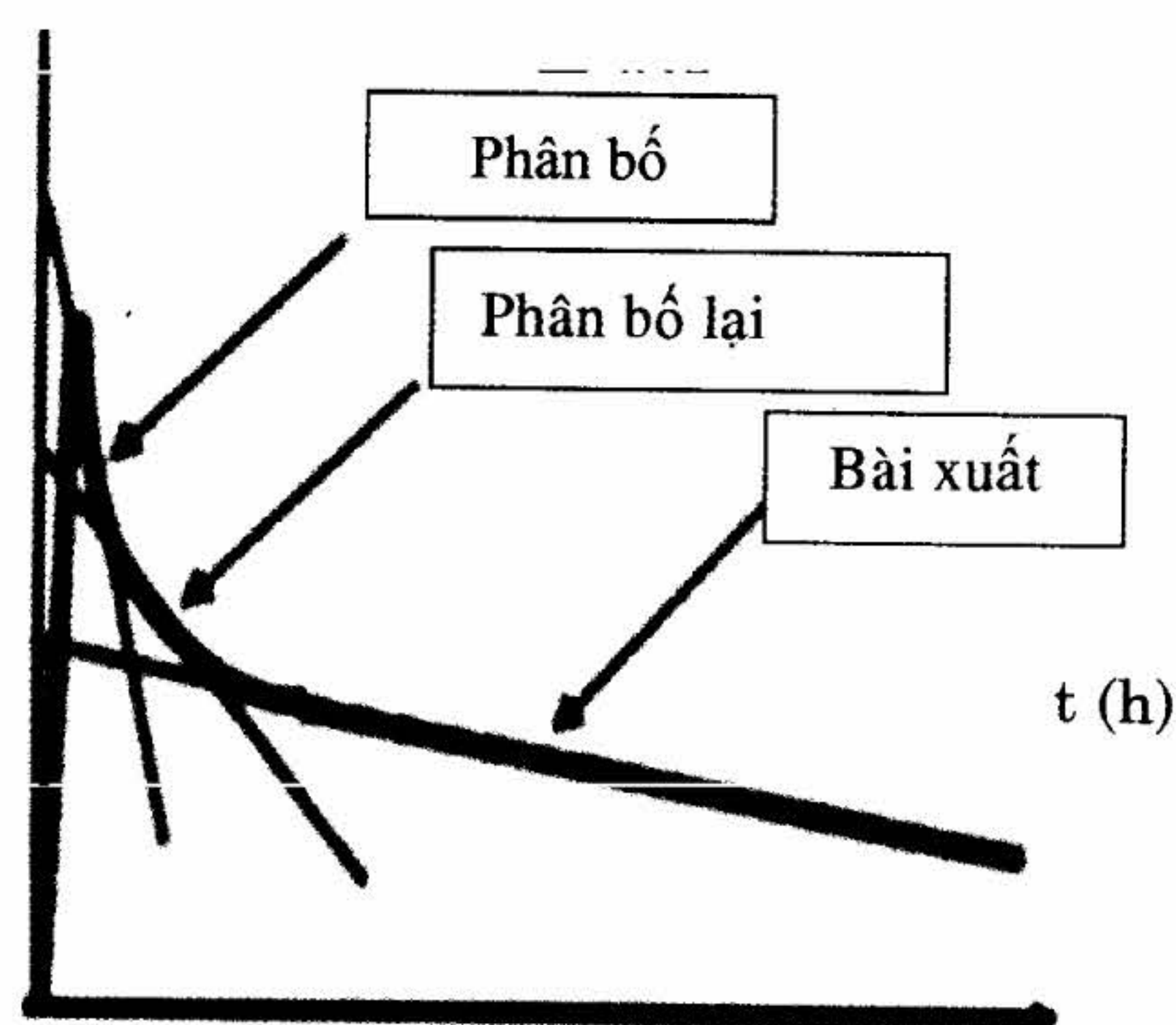
Hình 3.10. Diễn biến nồng độ thuốc trong huyết tương theo mô hình dược động học 2 ngăn khi đưa thuốc ngoài đường tĩnh mạch

Từ hình 3.10 có thể thấy rõ 3 pha: 1 pha hấp thu, 1 pha phân bố và 1 pha sau phân bố. Pha sau phân bố chính là pha bài xuất và tuân theo động học bài xuất.

2.4. Mô hình 3 ngăn và nhiều ngăn



Gần với sinh lý hơn là mô hình 3 ngăn trong đó ngăn thứ 3 là những tổ chức tích lũy thuốc (mỡ, xương...) hoặc tổ chức mà thuốc có ái lực mạnh và tồn tại lâu sau khi nồng độ trong huyết tương đã gần như không còn nữa (ví dụ digoxin gắn với cơ tim, artemisinin nằm trong hồng cầu, gentamicin gắn với protein trên bề mặt tế bào...). Từ các tổ chức này, thuốc sẽ tiếp tục nhả dần và phân bố trở lại máu (redistribution) tạo nên sự tăng nồng độ muện ở pha thải trừ.



Hình 3.11. Diễn biến nồng độ thuốc trong huyết tương theo mô hình dược động học 3 ngăn khi đưa thuốc ngoài đường tĩnh mạch

Với mô hình này, diễn biến C_p phức tạp hơn, khả năng xác định các hằng số phân bố không dễ, vì vậy không thấy sử dụng trong tính toán do quá phức tạp.

Việc lựa chọn mô hình nào khi tính toán phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố nhưng quan trọng nhất là đặc tính phân bố của phân tử thuốc sau khi vào máu. Nói chung một thuốc phân bố rất nhanh sau khi đưa thuốc thì có thể chọn mô hình 1 ngăn. Đây là mô hình đơn giản nhất coi thuốc phân bố đồng đều ở tất cả các tổ chức của cơ thể đạt được gần như ngay sau khi đưa thuốc. Sự phân bố của thuốc càng chậm thì cần số ngăn càng nhiều và như vậy phương trình mô tả diễn biến nồng độ thuốc theo thời gian càng phức tạp.

Khái niệm nhanh chậm ở đây để chỉ sự đạt đến mức độ đồng đều về nồng độ thuốc trong tất cả các cơ quan - tổ chức của cơ thể nghĩa là sự phân bố theo 2 chiều đi và đến: thuốc đến cơ quan - tổ chức và chuyển từ cơ quan - tổ chức trở

lại máu rất nhanh, ngay sau khi đưa thuốc (cả theo đường tĩnh mạch hoặc ngoài đường tĩnh mạch).

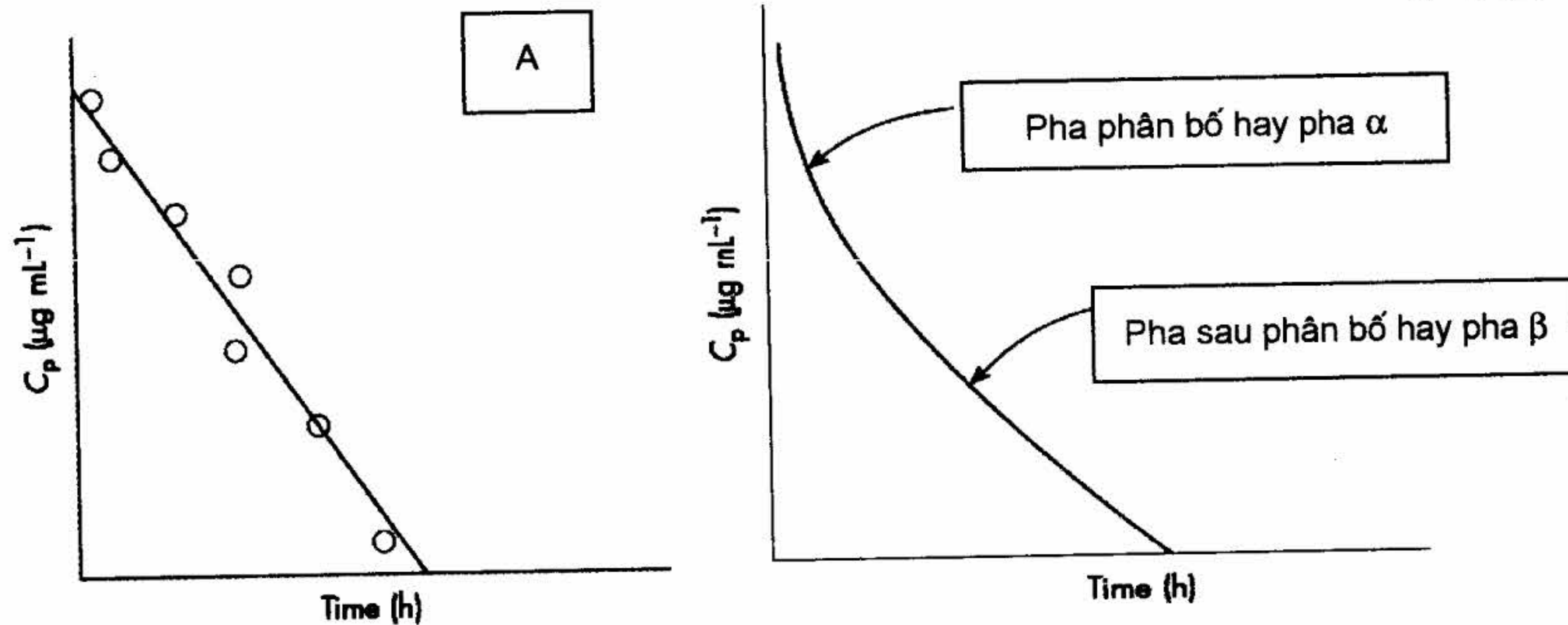
Trong điều trị để đơn giản hoá quá trình phân bố thuốc trong cơ thể, người ta thường chọn mô hình 1 ngăn và đó là ngăn trung tâm. Ngăn trung tâm bao gồm huyết tương và các tổ chức nhiều mạch máu. Trường hợp này chấp nhận: $C_{tổ\ chuc} \sim C_p$ nghĩa là thuốc phân bố lập tức và đồng đều ở mọi tổ chức và sự biến đổi nồng độ tại tổ chức giống như ở huyết tương. Lúc này việc lấy mẫu định lượng đều ở ngăn trung tâm.

Với mô hình nhiều ngăn, diễn biến $C_p - t$ phức tạp hơn, khả năng xác định k_{α} k_{β} là không dễ nên hầu như không sử dụng.

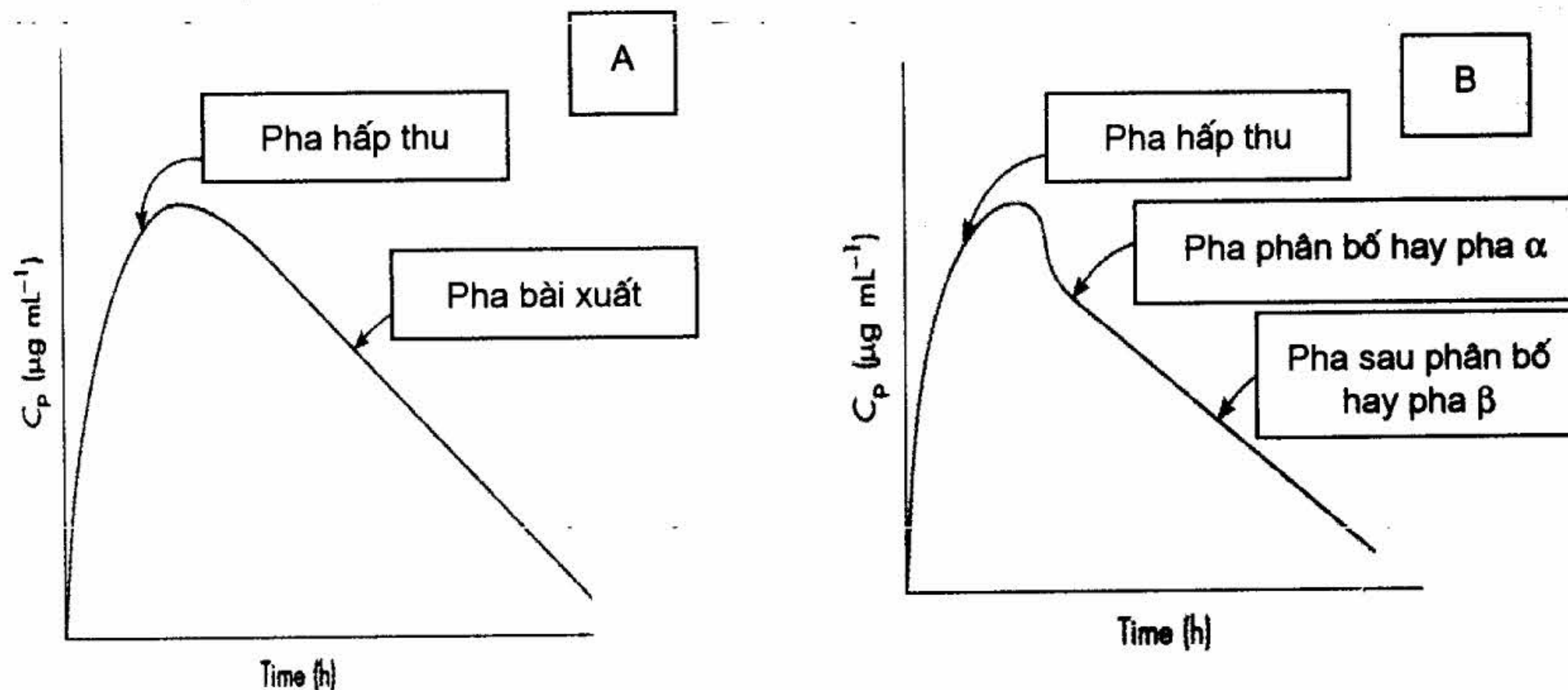
$$C_p = (C_p)_0 e^{-Kt}$$

$$(1) \quad C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

B

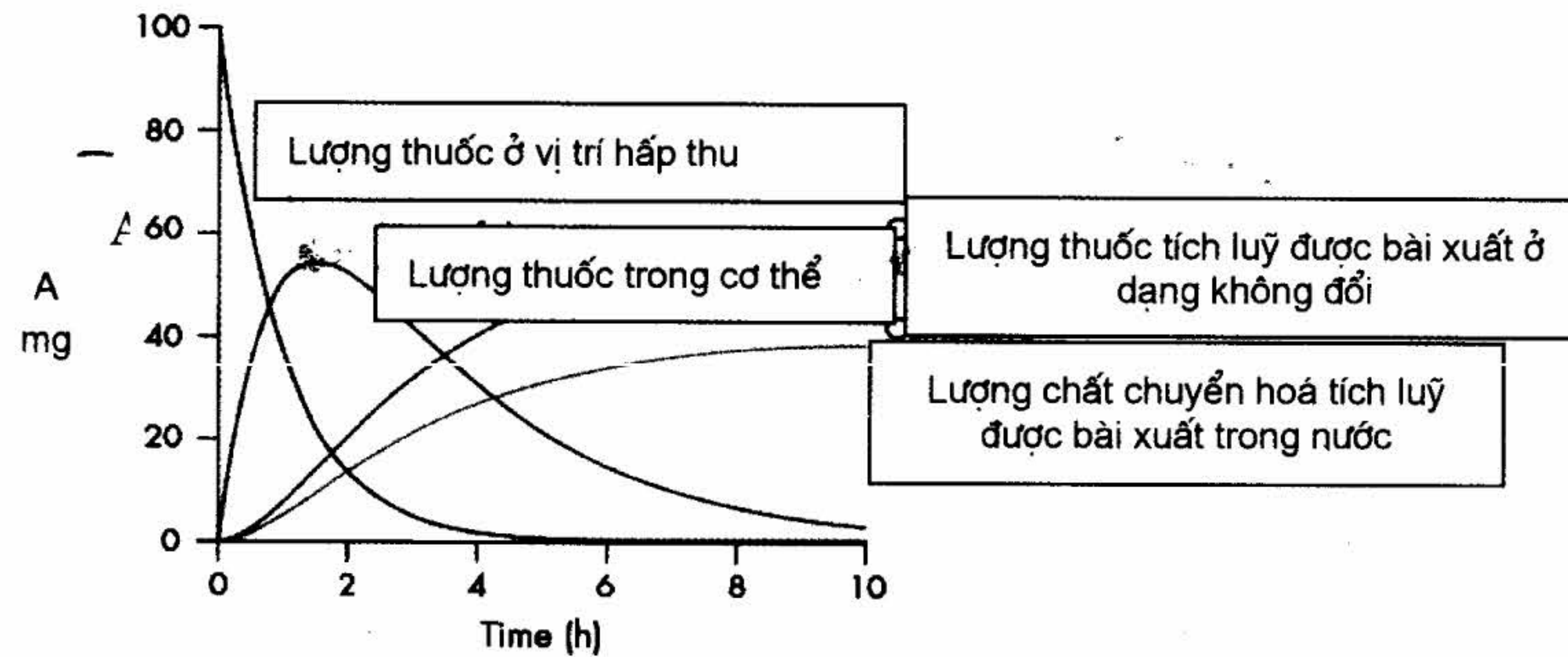


Hình 3.12. Mẫu 1 ngăn, dùng thuốc qua đường tĩnh mạch với liều bolus của một thuốc phân bố nhanh (A) và mẫu 2 ngăn của một thuốc phân bố chậm (B)



Hình 3.13. Mẫu 1 ngăn, dùng thuốc ngoài đường tĩnh mạch với liều bolus của một thuốc phân bố nhanh (A) và mẫu 2 ngăn của một thuốc phân bố chậm (B).

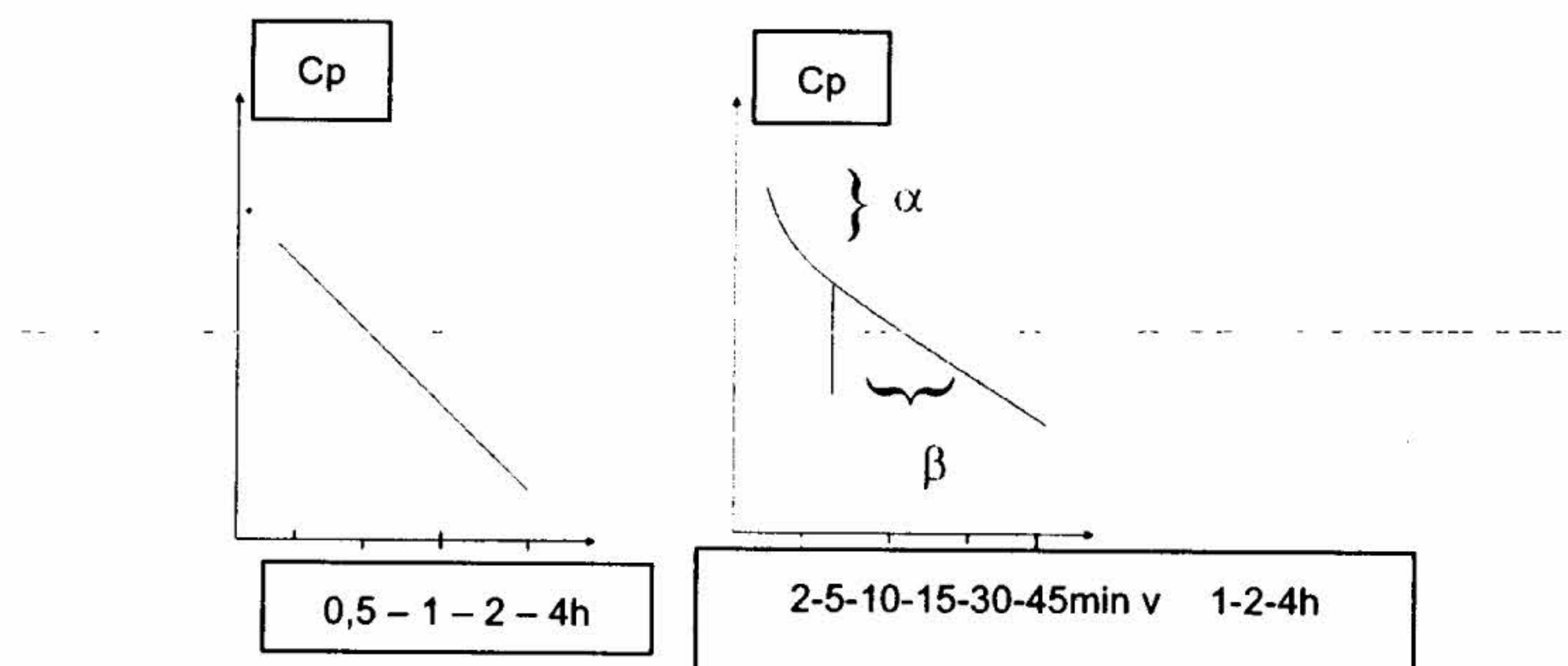
Hai hình trên mô tả hình dạng đồ thị thường gặp nhất theo mẫu 1 ngăn và 2 ngăn của đường đưa thuốc qua tĩnh mạch và ngoài tĩnh mạch. Các loại mẫu ba ngăn và nhiều hơn ít được sử dụng.



Hình 3.14. Diễn biến lượng thuốc (A-mg) ở mỗi ngăn

Hình 3.14 diễn tả lượng thuốc có ở mỗi ngăn. Nên nhớ rằng ngăn không phải là một cơ quan hay tổ chức cụ thể nào (ví dụ: gan không phải là một ngăn). Thông thường tính chất phân bố mạch máu quyết định tổ chức đó thuộc ngăn nào, ví dụ các tổ chức có hệ mạch máu dày đặc như gan, thận, tim được coi là ngăn trung tâm vì sự phân bố thuốc tại đó có thể đạt cân bằng với máu ngay sau khi thuốc vào hệ tuần hoàn. Các tổ chức ít được tưới máu được coi là ngăn ngoại vi vì thuốc tới đó chậm hơn vào ngăn trung tâm. Liên quan nồng độ thuốc trong huyết tương với thời gian được biểu diễn bằng phương trình toán học bậc 1, 2 hoặc nhiều hơn (xem phần sau) tùy thuộc số ngăn của mô hình. Còn việc chọn mô hình lại phụ thuộc vào hình ảnh biến đổi của nồng độ thuốc theo thời gian khi biểu diễn trên đồ thị và liên quan đến đặc tính của phân tử thuốc, vào khả năng liên kết của thuốc với protein của huyết tương và tổ chức, vào đặc tính của tổ chức

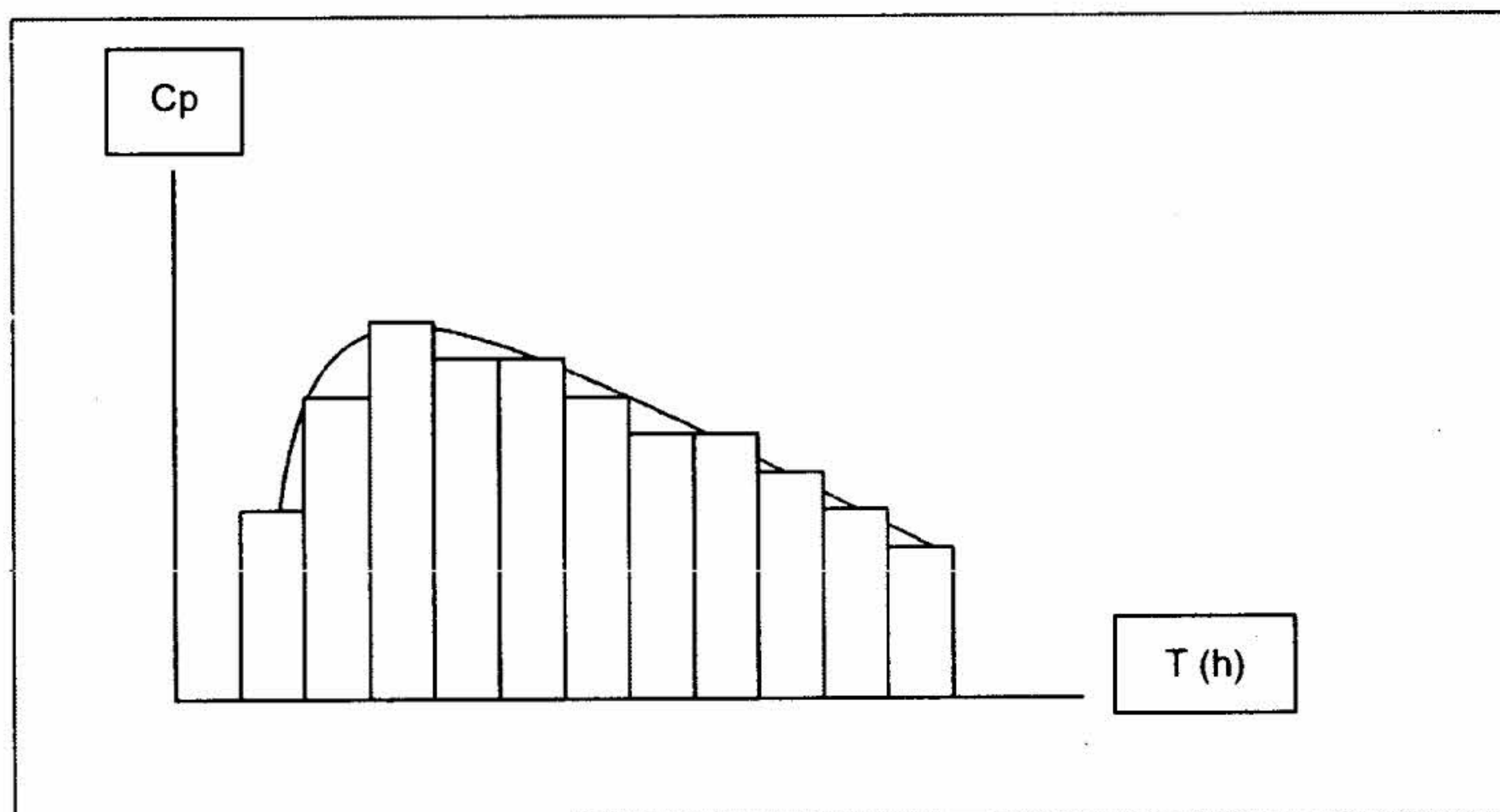
Thực ra diễn biến C_p-t theo mô hình nào còn phụ thuộc vào quá trình lấy mẫu máu để đo được diễn biến C_p-t vì điều này tạo ra hình dạng đồ thị đặc trưng cho các pha trong quá trình thuốc tuần hoàn trong cơ thể; đặc biệt là số mẫu máu trong những giờ đầu tiên sau khi đưa thuốc và độ nhạy của phương pháp đo nồng độ thuốc trong máu: nếu độ nhạy kém thì không phát hiện được những nồng độ thấp, điều này dẫn đến mất vùng đường cong $C_p - t$ ở đoạn cuối làm thay đổi hình dạng đồ thị dẫn đến chọn mô hình sai. Điều này phụ thuộc vào kinh nghiệm của người nghiên cứu.



Hình 3.15. Diễn biến C_p-t theo cách lấy mẫu máu để phân tích

2.5. Mô hình không ngăn

Như phần trên đã trình bày, diễn biến C_p - t trong các ngăn không giống nhau và bậc của phương trình biểu diễn diễn biến C_p - t phụ thuộc ngăn. Việc tạo ra phương trình sát với mô hình sinh lý đòi hỏi người nghiên cứu phải hiểu biết đặc tính của thuốc, như vậy mới có được sơ đồ lấy mẫu hợp lý, phản ánh đúng bản chất phân bố và bài xuất. Vì vậy để đơn giản hoá trong tính toán hiện nay người ta còn sử dụng mô hình không ngăn.



Hình 3.16. Đường cong thực nghiệm C_p - t trong mô hình không ngăn

Ưu điểm của loại mô hình này là đơn giản hơn vì không cần phải lập phương trình diễn biến C_p - t . Loại mô hình này thường dùng trong tính toán các thông số dược động học trong nghiên cứu sinh khả dụng và tương đương sinh học. Trong mô hình này người ta sử dụng các thông số đo được như C_p , C_{max} , T_{max} để miêu tả động học của thuốc không kể đến số ngăn với giả thuyết thuốc được bài xuất theo ĐDH bậc 1. Thông số cơ bản để tính toán là AUC. Để tính AUC ta dùng quy tắc hình thang (trapezoidal). Thông số có được là Clearance (Cl), thể tích phân bố (V_d), hằng số tốc độ thải trừ (k_{el}) và thời gian bán thải ($t_{1/2}$) (xem: các thông số dược động học).

KẾT LUẬN

Phân bố thuốc là quá trình quyết định để thuốc đến được đích tác dụng. Các yếu tố ảnh hưởng đến phân bố thuốc cũng chính là ảnh hưởng đến nồng độ điều trị; do đó cần lưu ý khi sử dụng thuốc với các đối tượng có thay đổi về sinh lý và bệnh lý.

Động học phân bố là khái niệm về toán học mô tả diễn biến của quá trình phân bố thuốc trong cơ thể qua mối quan hệ C_p - t .

Đây là những kiến thức cơ bản trong dược động học lâm sàng khi nghiên cứu về khả năng phân bố thuốc của cơ thể.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời các câu hỏi ngắn:

1. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình phân bố thuốc.
2. Liệt kê các trạng thái sinh lý ảnh hưởng đến phân bố thuốc.
3. Trình bày được khái niệm ngăn trong phân bố thuốc.
4. Nêu những đặc điểm của mô hình 1 ngăn, 2 ngăn và không ngăn.

Chọn câu trả lời đúng nhất:

5. Yếu tố nào sau đây ảnh hưởng đến quá trình phân bố thuốc:
 - I. Tỷ lệ liên kết của thuốc với protein của huyết tương và tổ chức.
 - II. Độ tuổi máu của tổ chức và cơ quan.
 - III. Tính thấm của màng sinh học tại tổ chức đối với phân tử thuốc:
 - A. I đúng.
 - B. II đúng.
 - C. III đúng.
 - D. I và II đúng.
 - E. I, II và III đúng.
6. Vai trò của dạng liên kết thuốc - protein - huyết tương:
 - I. Vận chuyển thuốc trong máu.
 - II. Là dạng dự trữ.
 - III. Là dạng có tác dụng dược lý:
 - A. I đúng.
 - B. II đúng.
 - C. III đúng.
 - D. I và II đúng.
 - E. I, II và III đúng.
7. Tỷ lệ liên kết thuốc protein - huyết tương thấp có thể gặp ở đối tượng nào:
 - I. Trẻ sơ sinh.
 - II. Trẻ suy dinh dưỡng.
 - III. Trẻ béo phì:
 - A. I đúng.
 - B. II đúng.

- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

8. Liên quan của độ tưới máu với nồng độ thuốc tại cơ quan - tổ chức:

- I. Mạng mạch máu càng dày đặc, nồng độ thuốc càng cao.
- II. Tổ chức có mạng lưới tưới máu ít thường cần thời gian điều trị dài hơn.
- III. Tổ chức có mạng lưới tưới máu ít thường cần thời gian điều trị ngắn hơn:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

9. Khái niệm nào đúng về ngăn:

- I. Là khái niệm tương đương để mô hình hoá sự phân bố của thuốc trong cơ thể.
- II. Là khái niệm để chỉ các cơ quan - tổ chức có thuốc phân bố đến.
- III. Là khái niệm sử dụng khi nghiên cứu phân bố thuốc:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và III đúng.
- E. II và III đúng.

10. Về mô hình một ngăn:

- I. Là mô hình đơn giản nhất mô tả quá trình phân bố và bài xuất thuốc trong cơ thể.
- II. Thường đúng với một thuốc phân bố nhanh khi đưa thuốc qua đường tĩnh mạch.
- III. Là mô hình gần giống nhất với sự phân bố thực của thuốc trong cơ thể:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng
- E. I và III đúng

Chương 4

BÀI XUẤT THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được 2 giai đoạn chuyển hoá thuốc qua gan. Nêu được 4 yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hoá thuốc: tuổi, di truyền, suy gan và tương tác thuốc.
2. Trình bày được 3 cơ chế thải trừ thuốc qua thận. Nêu được các yếu tố ảnh hưởng và ý nghĩa của đường thải trừ này trong điều trị.
3. Trình bày được động học bậc 1, bậc 0, động học Michaelis Menten của quá trình bài xuất thuốc. Nêu ý nghĩa của các loại hình động học này trong điều trị.

MỞ ĐẦU

Bài xuất (Elimination): Là khái niệm để chỉ tình trạng bất hoạt thuốc (biotransformation) rồi thải ra ngoài. Thông thường bước này được chia thành 2 giai đoạn:

- Chuyển hoá (M = Metabolism): Là quá trình biến đổi chất mẹ thành sản phẩm không còn hoạt tính. Chất chuyển hoá thường không còn tác dụng dược lý nữa nhưng vẫn còn trong cơ thể.

- Thải trừ (Excretion): Là quá trình thải loại hẳn thuốc ra ngoài cơ thể.

Để tiện cho việc trình bày về động học bài xuất (là quá trình chung cho cả 2 giai đoạn trên), chúng tôi gộp chung vào 1 chương Bài xuất thuốc.

1. CHUYỂN HOÁ THUỐC

Bước thứ 3 trong vòng đời của thuốc là chuyển hoá (M = Metabolism). Gan là cơ quan chính trong cơ thể thực hiện chức năng này thông qua vai trò của các enzym chuyển hoá. Ngoài gan, các nơi có chứa enzym chuyển hoá thuốc là huyết thanh, phổi, niêm mạc ruột nhưng đóng vai trò thứ yếu.

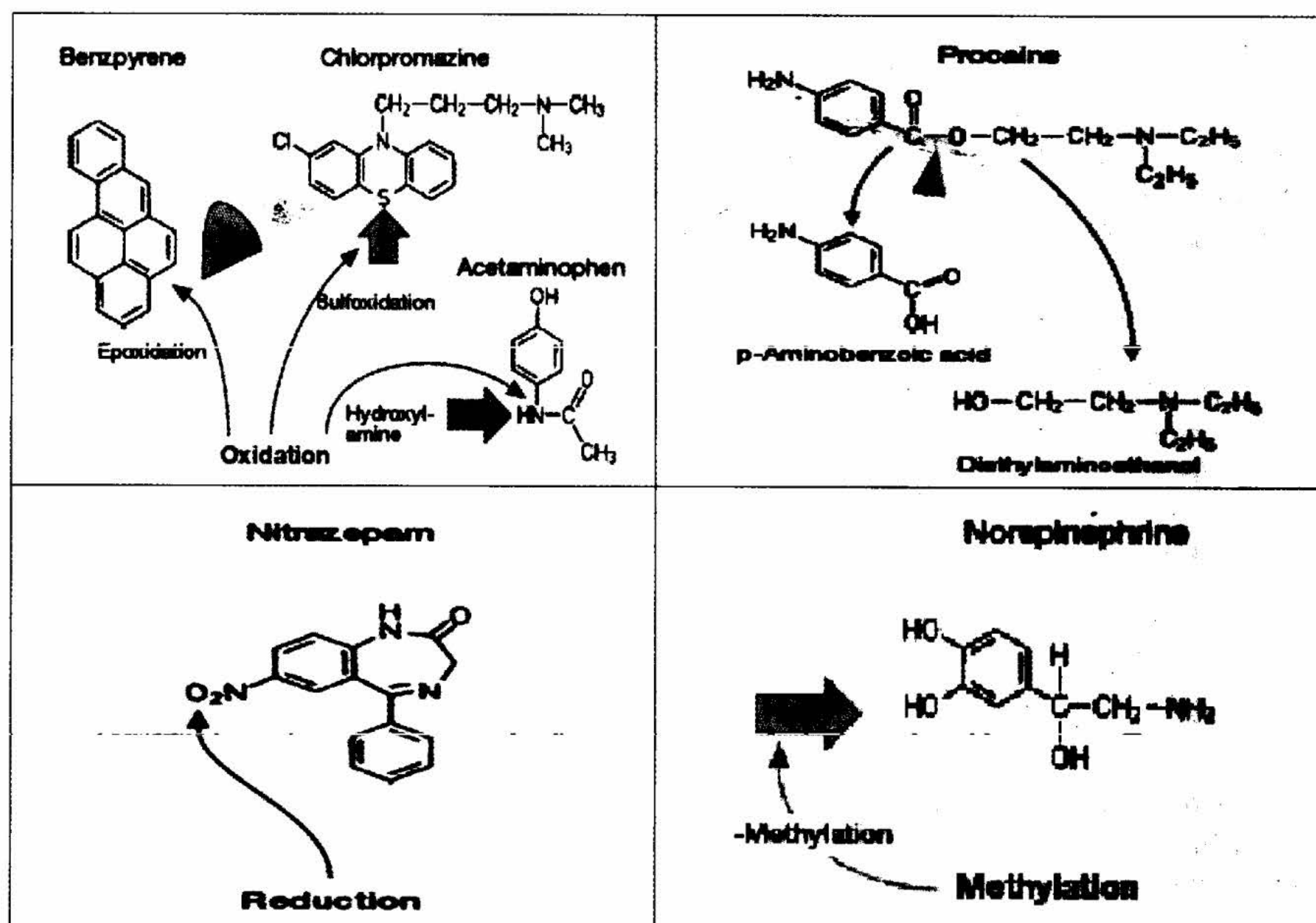
Trong phần này chúng tôi chỉ đề cập đến chuyển hoá thuốc qua gan.

1.1. Các giai đoạn chuyển hoá thuốc qua gan

Để bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể, một số thuốc phải trải qua giai đoạn chuyển hoá qua gan. Sau khi bị chuyển hoá, chất tạo thành ở dạng dễ tan trong nước hơn nên thuận lợi cho việc bài xuất ra ngoài qua nước tiểu hoặc qua mật. Sau đây là các giai đoạn cơ bản của quá trình chuyển hoá thuốc.

1.1.1. Chuyển hoá thuốc qua pha I

Hệ enzym chịu trách nhiệm chuyển hoá thuốc ở pha I chủ yếu là cytochrom P450. Các phản ứng chuyển hoá ở pha I là các phản ứng oxy hoá, khử, thủy phân. Trong đa số trường hợp, chất tạo thành mất hoặc giảm hoạt tính.



Hình 4.1. Một số phản ứng chuyển hoá thuốc qua pha 1 tại gan

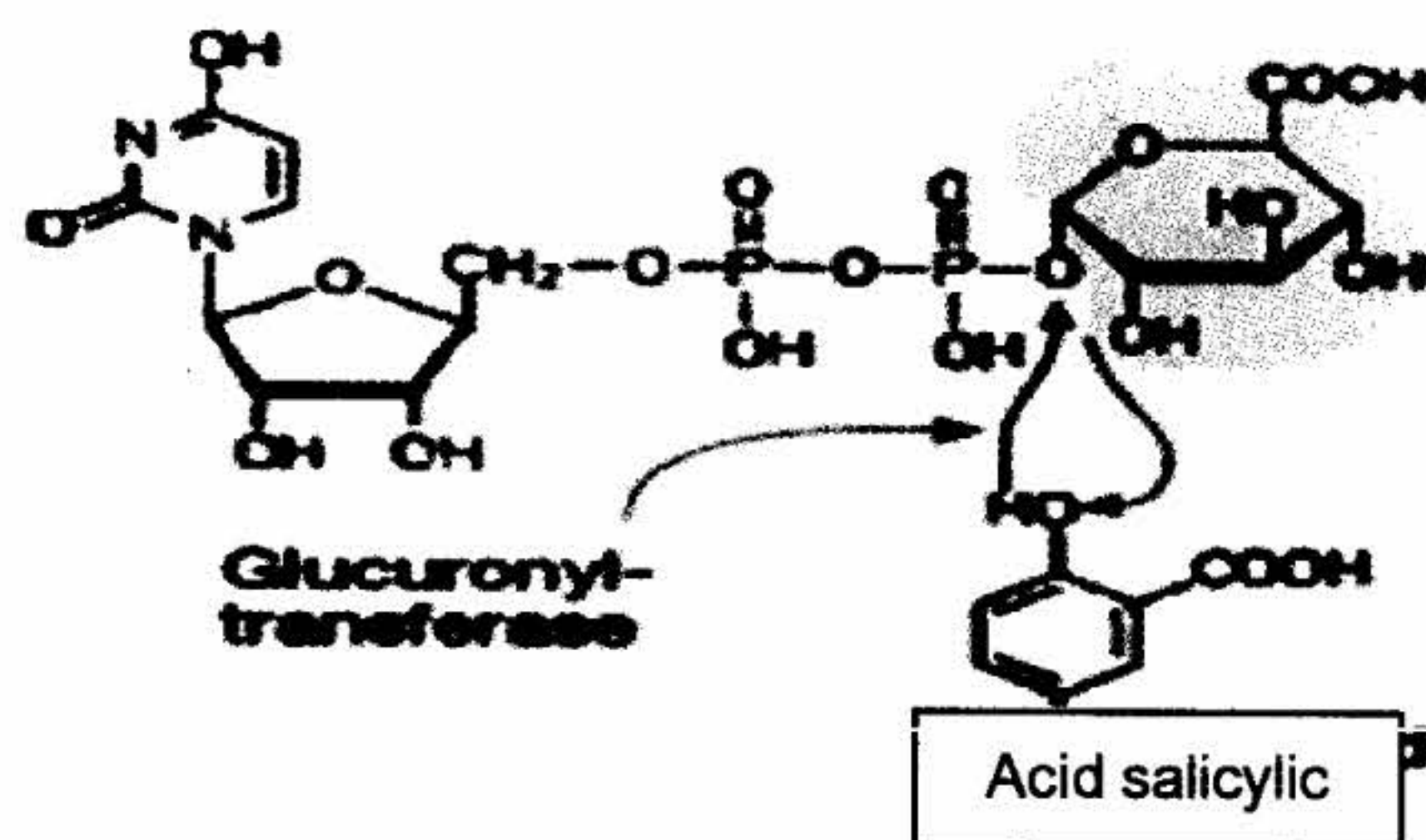
Tuy nhiên có nhiều trường hợp chất chuyển hoá mới có tác dụng dược lý hoặc chất chuyển hoá có độc tính cao hơn chất mẹ. Bảng 4.1 trình bày một số ví dụ về những trường hợp này.

Bảng 4.1. Chất chuyển hoá tăng độc tính hoặc có tác dụng dược lý

Thuốc sử dụng	Chất chuyển hoá	Độc tính
Allopurinol	Oxy-allapurinol	Ức chế xanthinoxidase tăng độc tính của các thuốc dẫn chất xanthin
Cyclophosphamid	4-OH cyclophosphamid, sau đó chất này tiếp tục chuyển hoá thành 2 chất: phosphamid moutard và acrolein	Phosphamid moutard là chất có hoạt tính chống ung thư và acrolein - chất gây độc với thận.
Meperidin	Nor-meperidin	Gây co giật
Procainamid	N-acetylprocainamid	Gây loạn nhịp tim
Phenacetin	Paracetamol	Có tác dụng dược lý: hạ sốt, giảm đau
Primaquin	5-OH primaquin	Độc với máu, gây tan máu
Các sulfamid kháng khuẩn	dẫn chất acetyl hoá	Ít tan và dễ lắng đọng tại thận gây sỏi
Isoniazid	Acetyl hoá thành acetyl isoniazid rồi thuỷ phân thành hydrazin	Độc với gan.

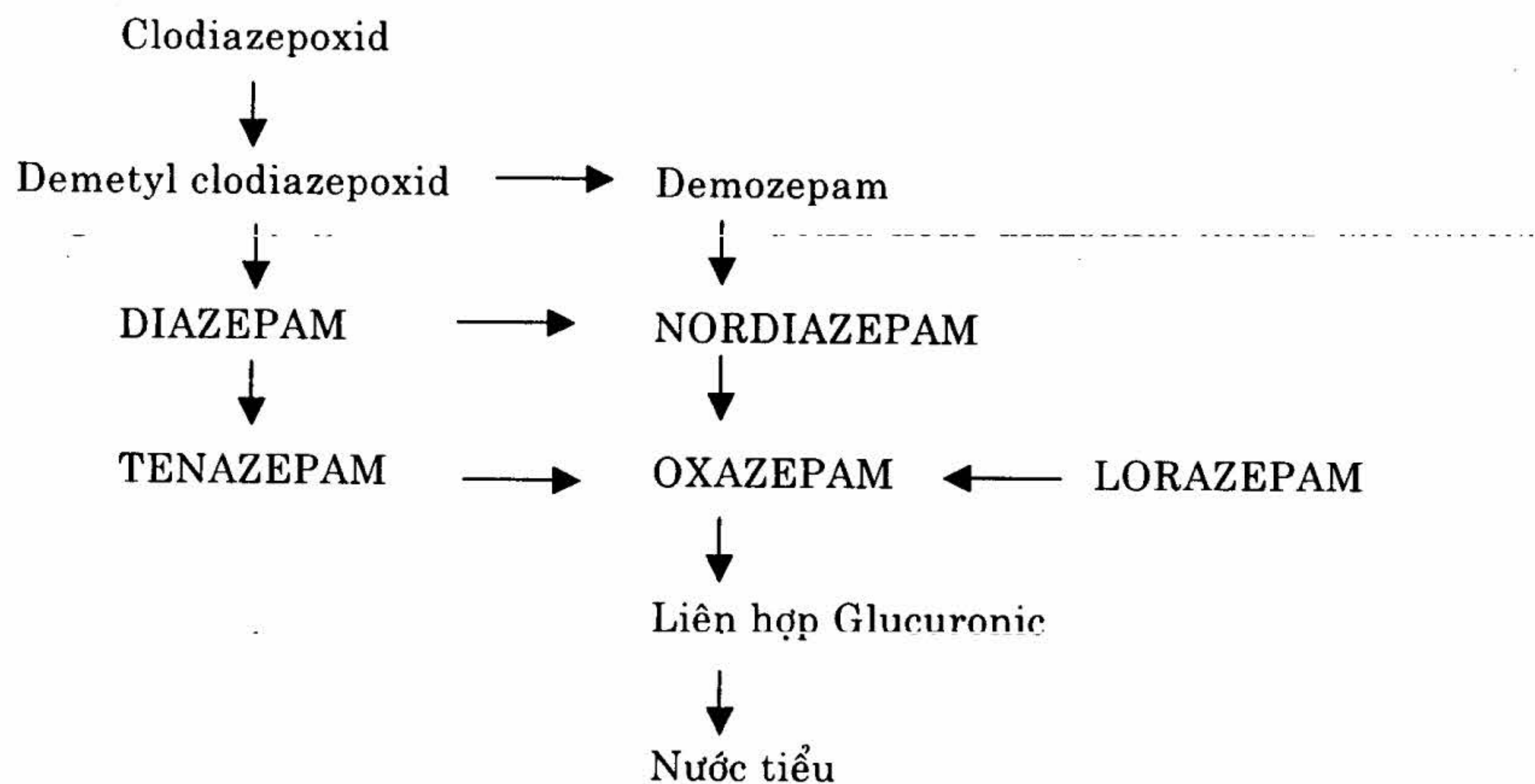
1.1.2. Chuyển hoá thuốc qua pha II

Hệ enzym chịu trách nhiệm chuyển hoá thuốc ở giai đoạn này là hệ enzym liên hợp (glucuronic, sulfuric, acetic...). Các sản phẩm sau liên hợp trở nên phân cực, dễ tan trong nước hơn và thường được bài xuất ra ngoài theo nước tiểu hoặc đổ vào mật rồi ra ngoài theo phân.



Hình 4.2. Phản ứng liên hợp glucuronic

Có những thuốc trải qua quá trình chuyển hoá rất phức tạp, trong đó các sản phẩm chuyển hoá đều có tác dụng dược lý; điều này làm tác dụng kéo dài hơn. Trường hợp này nhiều khi người ta lợi dụng các chất trung gian làm thuốc nhằm giảm bớt gánh nặng cho gan, ví dụ các sản phẩm oxazepam, lorazepam cũng có tác dụng an thần như clodiazepoxid hoặc diazepam nhưng chỉ chuyển hoá qua pha II, do đó ít bị ảnh hưởng của sự suy giảm chức năng gan hơn diazepam. Chính vì vậy trong lựa chọn thuốc an thần cho người cao tuổi thì hai loại thuốc sau này thích hợp hơn clodiazepoxid và diazepam (hình 4.3).



Hình 4.3. Sơ đồ chuyển hoá của một số thuốc thuộc dẫn chất benzodiazepin

Chính sự hiểu biết về chuyển hoá thuốc đã đưa đến sự loại trừ một số thuốc mà sản phẩm chuyển hoá trung gian có độc tính cao để thay thế vào đó

các loại thuốc an toàn hơn, ví dụ loại bỏ thuốc phenacetin và thay thế bằng paracetamol, loại bỏ terfenadin thay thế bằng fexofenadin.

1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hoá thuốc

1.2.1. Lứa tuổi

Lứa tuổi có ảnh hưởng nhiều đến chuyển hoá thuốc là trẻ nhỏ và người cao tuổi. Ở 2 đối tượng này, chức năng gan có nhiều điểm khác biệt so với bình thường. Hoạt tính men chuyển hoá thuốc của gan chưa phát triển đầy đủ (ở trẻ em) hoặc bị suy giảm (ở người cao tuổi). Tuy nhiên, với trẻ trên 1 tháng tuổi, hệ enzym chuyển hóa thuốc ở pha I hoàn thiện khá nhanh, thậm chí với nhiều thuốc tốc độ khử hoạt ở trẻ em từ 1 đến 8 tuổi còn mạnh hơn ở người lớn và do đó liều tính theo cân nặng ở lứa tuổi này với những một số thuốc cao hơn liều tính cho người lớn theo cân nặng.

Nhìn chung, tốc độ chuyển hoá thuốc ở 2 đối tượng này chậm hơn ở tuổi trưởng thành dẫn đến việc kéo dài thời gian tồn tại của các dạng thuốc còn hoạt tính trong máu và do đó nếu không hiệu chỉnh lại liều lượng hoặc khoảng cách đưa thuốc thì dễ dẫn đến ngộ độc với một số thuốc.

1.2.2. Di truyền

Yếu tố di truyền thể hiện khả năng chuyển hoá thuốc liên quan đến chủng tộc. Với một số thuốc, khả năng chuyển hoá thuốc của người châu á chậm hơn người Châu Âu.

Ví dụ:

- Với omeprazol: Quá trình chuyển hóa omeprazol phụ thuộc phenotyp CYP_{2C19} của hệ Cytochrom P₄₅₀ ở gan. Một số tài liệu cho rằng phenotyp này có liên quan đến yếu tố chủng tộc. Với người Châu Á, kiểu hình nghèo chuyển hóa (poor metabolizer) chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều so với người da trắng. Theo Martindale, tỷ lệ này chỉ là 3% đối với người da trắng, nhưng là khoảng 15% với người Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc. Chưa có nghiên cứu nào ở Việt Nam công bố kết quả về vấn đề này. Khi rơi vào kiểu hình nghèo chuyển hóa, omeprazol bị chuyển hóa rất chậm dẫn đến nồng độ trong máu rất cao, có những nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ omeprazol ở người Châu Á có thể cao gấp đến 4 lần so với người da trắng.

- Ảnh hưởng của di truyền đến typ enzym chuyển hoá thuốc cũng đúng với thuốc chống lao isoniazid và nhiều thuốc khác.

Đặc điểm này cần được lưu ý khi tính liều lượng thuốc hoặc khả năng gặp ADR hoặc độc tính.

1.2.3. Suy giảm chức năng gan

Tổn thương gan mà nguy hiểm nhất là xơ gan làm thay đổi tốc độ chuyển hoá thuốc, dẫn đến tăng độc tính của nhiều thuốc.

Bảng 4.2. Những biến đổi của gan liên quan đến trạng thái bệnh lý

Bệnh gan	Lưu lượng máu qua gan	Khối lượng gan	Chức năng tế bào gan
Xơ gan:			
- Vừa	↓	↔ hoặc ↑	↔
- Nặng	↓↓↓	↓	↓
Viêm gan:			
- Virus	↔ hoặc ↑	↔ hoặc ↓	↓
- Rượu	↔ hoặc ↓	↔ hoặc ↓	↓

– Sự tổn thương chức năng gan với hình ảnh chung nhất có thể thấy là chức năng tế bào gan giảm, dẫn tới:

- + Giảm khả năng chuyển hoá thuốc.
- + Giảm sản xuất protein.
- + Giảm khả năng sản xuất và bài tiết mật.

Những biến đổi này ảnh hưởng rõ nhất đến sự bài xuất thuốc qua gan.

1.2.4. ảnh hưởng của tương tác thuốc

Tương tác gặp phải khi phối hợp các thuốc chuyển hoá qua gan. Các thuốc có hệ số chiết xuất qua gan nhỏ ($E_H < 0,3$) rất nhạy cảm với hiện tượng ức chế hoặc cảm ứng enzym gan (bảng 4.3).

Bảng 4.3. Hệ số chiết xuất qua gan (E_H) của một số thuốc

$E_H < 0,3$	$E_H = 0,3 - 0,7$	$E_H > 0,7$
Diazepam	Aspirin	Alprenolol
Isoniazid	Quinidin	Labetalol
Phenobarbital	Codein	Lidocain
Phenylbutazon	Nortriptilin	Metoprolol
Phenytoin	Desipramin	Morphin
Procainamid		Nitroglycerin
Salicylate		Pentazocin
Theophyllin		Pethidin
Tolbutamid		Propranolol
Valproat		Propoxyphen
Warfarin		Verapamin

(Theo Ronland M và Tozert T. 1980)

Nếu các thuốc dùng đồng thời với chúng có ảnh hưởng lên hoạt tính của enzym gan (cảm ứng hoặc ức chế) thì cũng có nghĩa là làm thay đổi lượng thuốc bị chuyển hoá khi qua gan.

Bảng 4.4. Một số thuốc có ảnh hưởng đến hoạt tính của enzym gan

Chất cảm ứng (Inducer)	Chất ức chế (Inhibitor)
Phenobarbital	Allopurinol
Phenytoin	IMAO
Glutethimid	Disulfiram
Meprobamat	T.A.O
Carbamazepin	Erythromycin
Primidon	Josamicin
Spironolacton	Cimetidin
Griseofulvin	Miconazol
Rifampicin	Isoniazid
Chất khác:	Enoxacin
Rượu	
Thuốc lá	
D.D.T	

Những thuốc nằm trong cột 1 của bảng 4.4 làm tăng khả năng chuyển hoá thuốc phối hợp và của chính nó; hậu quả dẫn đến giảm nồng độ của thuốc trong huyết tương.

Ví dụ:

- Dùng đồng thời carbamazepin với các thuốc chống đông máu (dạng uống) (warfarin) có thể làm giảm nồng độ thuốc chống đông máu và tăng nguy cơ huyết khối.
- Sự giảm hiệu quả điều trị của theophylin ở người nghiện thuốc lá.

Những thuốc nằm trong cột 2 của bảng 4.4 gây ức chế enzym chuyển hoá thuốc ở gan, dẫn tới tăng nồng độ của thuốc phối hợp.

Ví dụ:

- Cimetidin làm tăng nồng độ của nifedipin dẫn đến nguy cơ quá liều thuốc chống tăng huyết áp.
- Erythromycin làm tăng nồng độ của theophylin gây tăng nguy cơ gặp tác dụng phụ của theophylin trên thần kinh trung ương như kích thích, co giật.

Do đó cần lưu ý khi phối hợp thuốc cần chú ý để tránh các tương tác bất lợi gây thay đổi hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, hậu quả chỉ nghiêm trọng với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp, khi mà sự thay đổi nồng độ dẫn đến thay đổi tác dụng hoặc độc tính.

2. THẢI TRỪ THUỐC

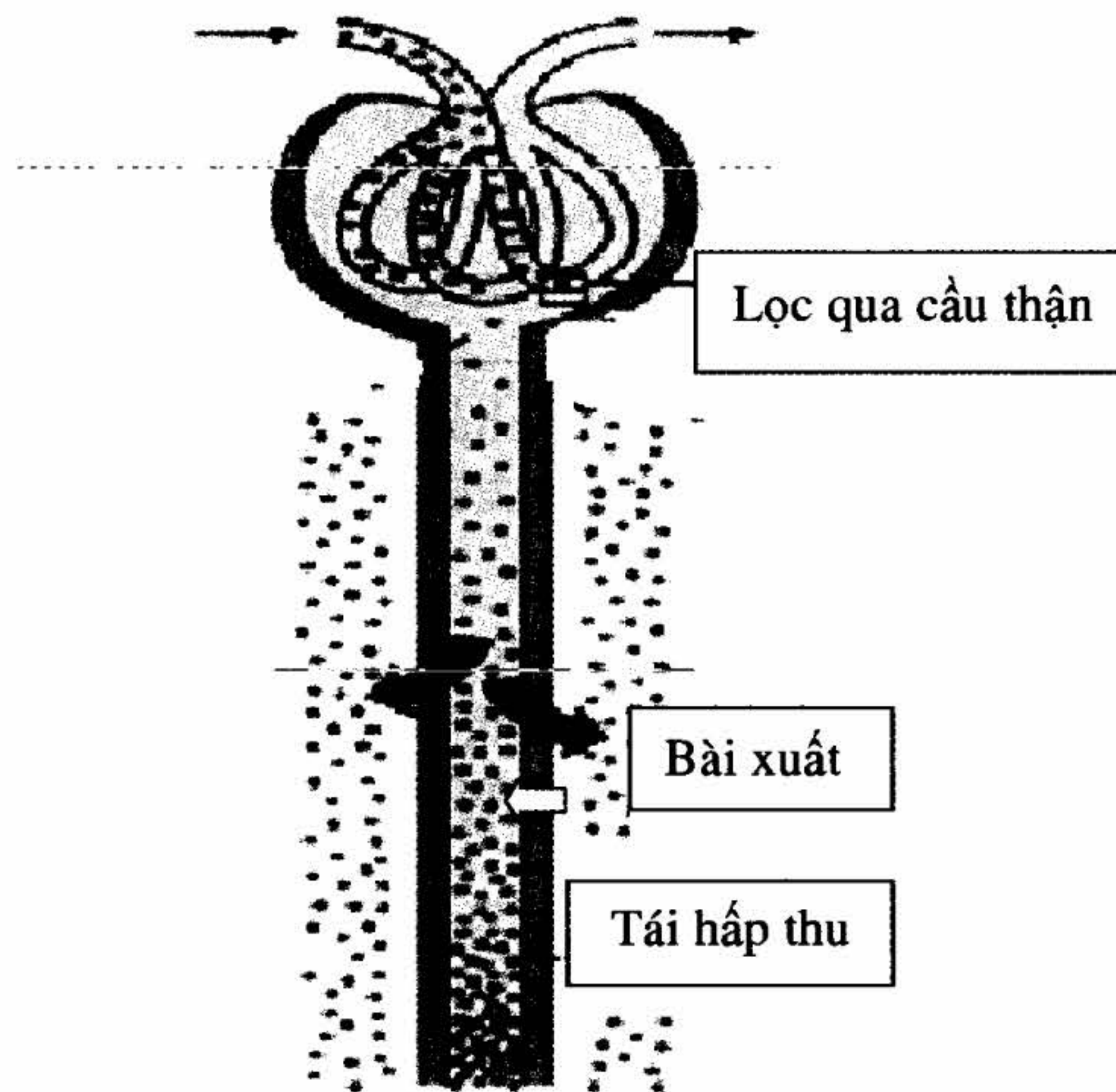
Thải trừ (E = Excretion) là bước thứ 4 trong vòng đời của thuốc. Với các thuốc chưa bị chuyển hoá khi qua gan, chỉ đến giai đoạn này thuốc mới mất hoạt tính vì ở đoạn này thuốc bị loại trừ hoàn toàn khỏi cơ thể.

Đường thải trừ chính với các thuốc là qua thận rồi thải ra nước tiểu. Ngoài đường thải trừ qua thận, nhiều thuốc còn được thải trừ theo các đường khác như qua mật, qua sữa, qua mồ hôi.

2.1. Thải trừ thuốc qua thận

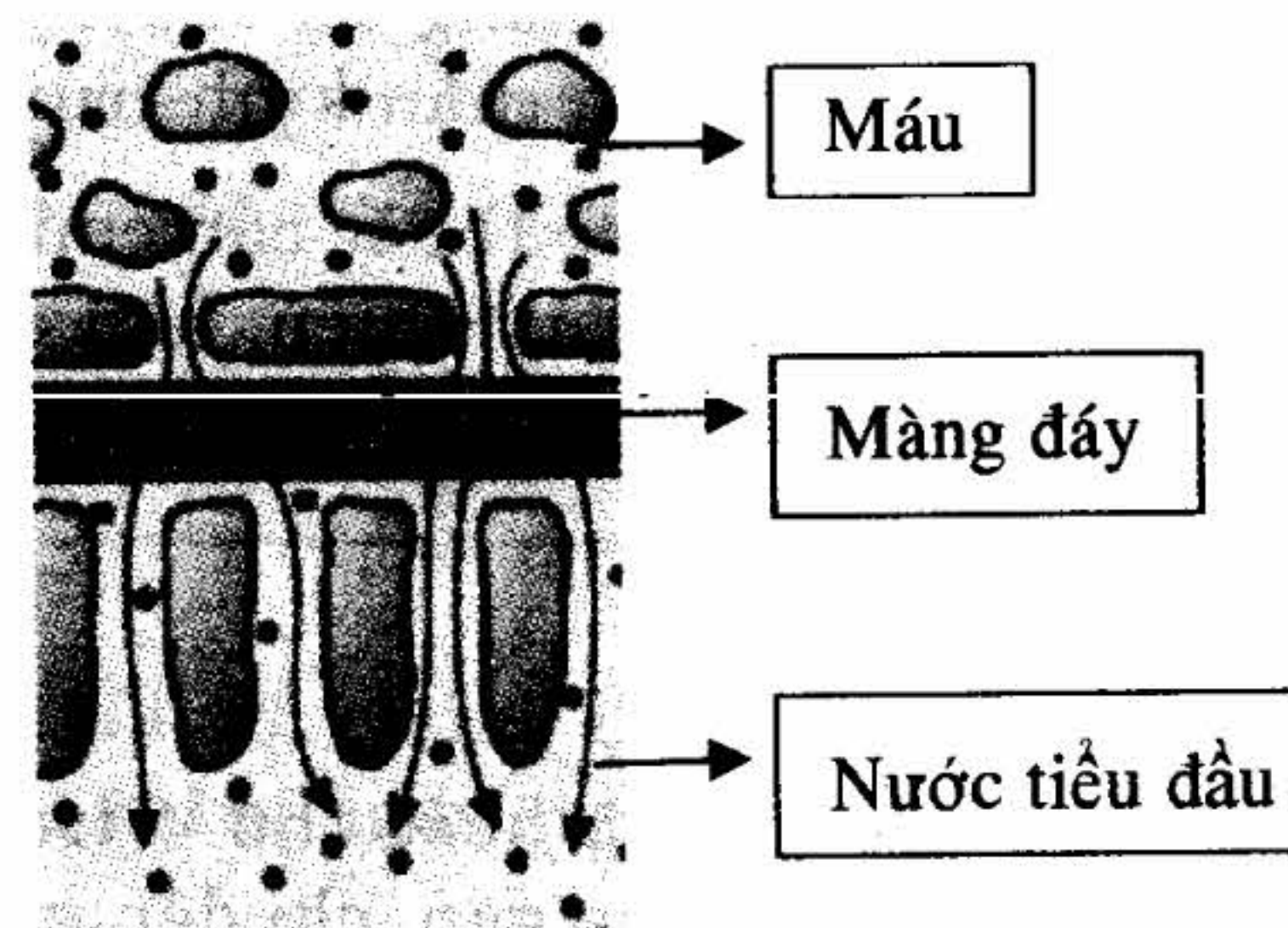
Bài xuất qua thận là đường thải trừ chính với hầu hết các thuốc. Có 3 cơ chế bài xuất thuốc qua thận là:

- Lọc qua cầu thận.
- Tái hấp thu ở ống thận theo cơ chế khuếch tán thụ động.
- Vận chuyển tích cực ở ống thận.



Hình 4.4. Quá trình thải trừ thuốc qua thận

2.1.1. Lọc qua cầu thận



Hình 4.5. Vận chuyển thuốc qua màng lọc cầu thận

Theo cơ chế này thuốc vận chuyển qua màng lọc phụ thuộc vào các yếu tố sau:

- Kích thước của phân tử thuốc và kích thước lỗ màng:

Các thuốc có phân tử lượng lớn không thể qua màng trong điều kiện bình thường. Khi màng lọc bị viêm, sự xuất hiện protein trong nước tiểu cũng là dấu hiệu cho thấy các phân tử lớn có thể lọt qua.

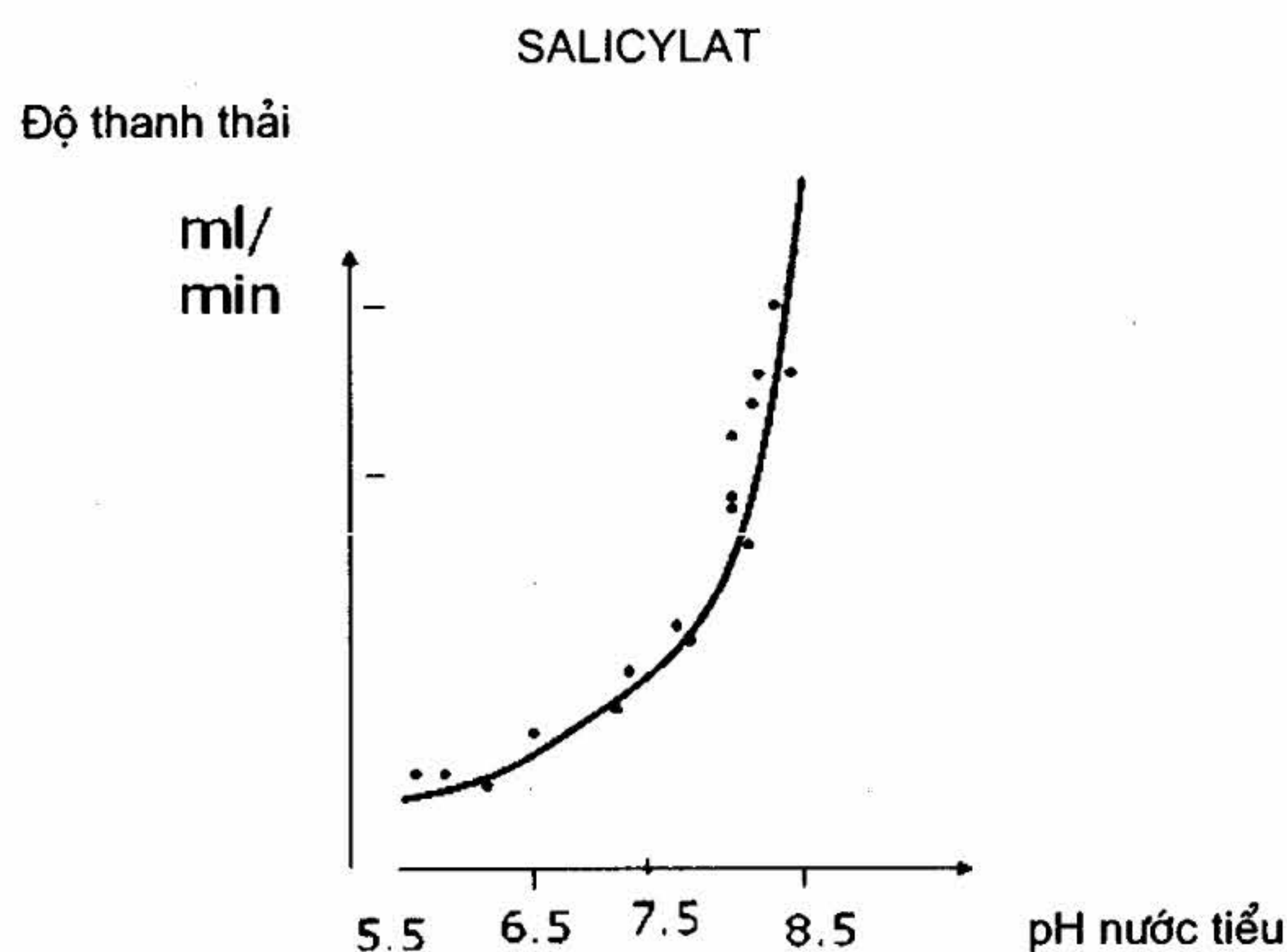
- Áp lực lọc:

Khi suy thận áp lực lọc giảm đồng nghĩa với việc giảm khả năng thanh lọc thuốc. áp lực lọc cũng phụ thuộc vào sự chênh lệch nồng độ thuốc hai bên màng.

2.1.2. Tái hấp thu ở ống thận

Đây là quá trình vận chuyển ngược từ nước tiểu vào máu gây giảm thải trừ thuốc. Quá trình này tuân theo các quy luật của vận chuyển các chất qua màng theo cơ chế khuếch tán thụ động như đã đề cập ở phần *Vận chuyển thuốc qua màng sinh học*.

Tái hấp thu xảy ra với các thuốc có bản chất acid yếu hoặc base yếu. Các yếu tố ảnh hưởng bao gồm: pK của phân tử thuốc (xem bảng 1.2) và pH nước tiểu. Ví dụ: Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có bản chất acid yếu sẽ được tái hấp thu nhiều khi nước tiểu có pH thấp (acid) và ngược lại. Chính vì vậy khi dùng NSAID đồng thời với các chất antacid, nước tiểu sẽ kiềm hơn bình thường và thuốc sẽ bài xuất nhanh hơn (hình 4.6).

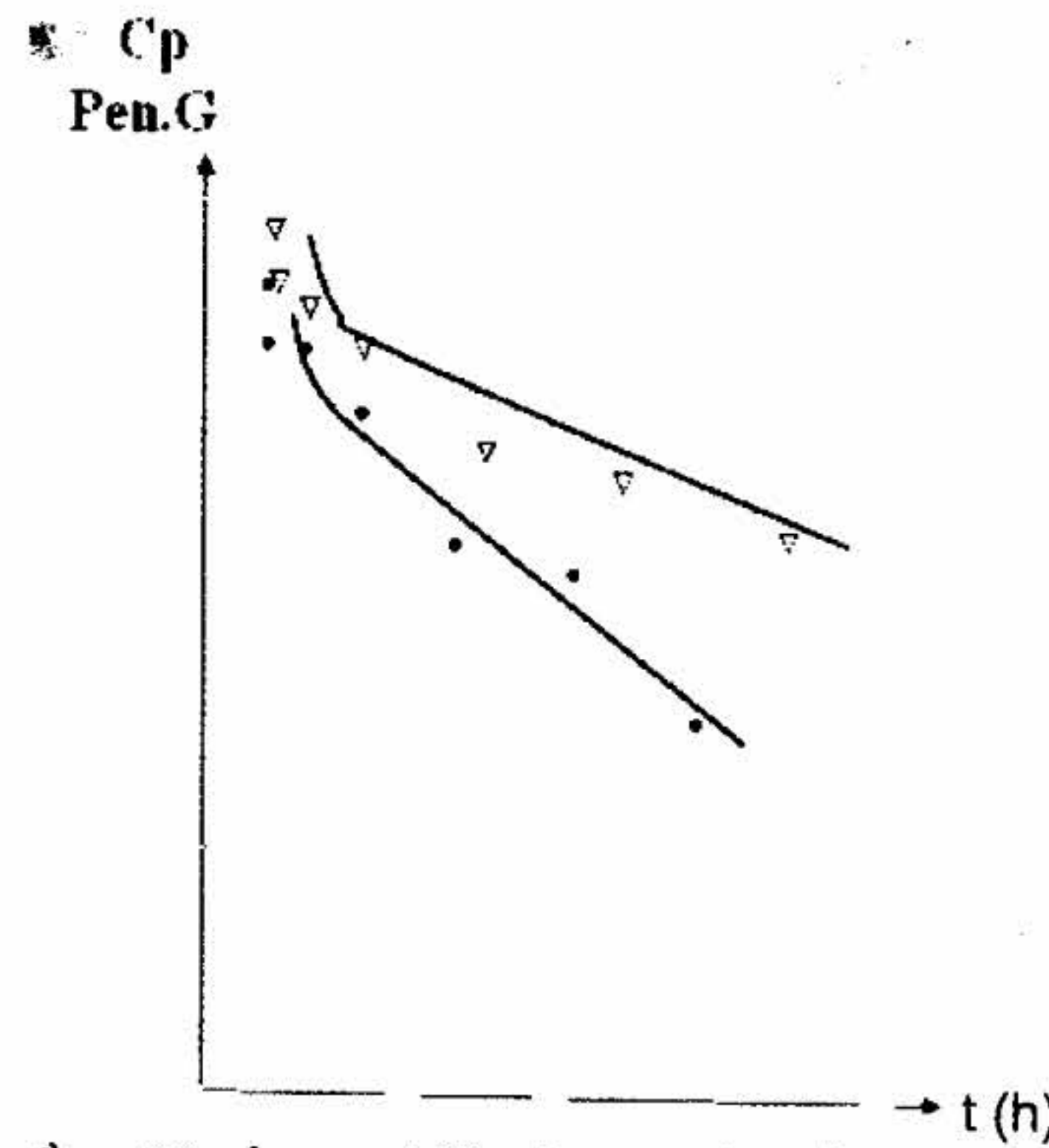


Hình 4.6. Liên quan giữa pH nước tiểu và độ thanh thải salicylat

2.1.3. Thải trừ qua vận chuyển tích cực ở ống thận

Vận chuyển tích cực được thực hiện nhờ chất mang ở ống thận. Yếu tố ảnh hưởng chính là sự tranh chấp chất mang. Đây là tương tác giữa các thuốc thải trừ có cùng chất mang, ví dụ trường hợp penicilin G và probenecid (hình 4.7). Trong phối hợp này, probenecid đã đẩy penicilin ra khỏi chất mang và do đó ngăn cản quá trình bài xuất của penicilin; hậu quả kéo dài $t_{1/2}$ của kháng sinh

này từ 45 phút lên 79 phút. Điều này được lợi dụng trong điều trị như phối hợp ampicilin với probenecid để điều trị lậu (cặp phối hợp này hiện tại ít dùng vì có các nhóm thuốc hiệu quả hơn).



Hình 4.7. Diễn biến nồng độ của penicilin G trong huyết tương khi sử dụng đơn độc (•) và phối hợp với probenecid ∇ (∇)

Trong đồ thị ở hình 4.7, khi sử dụng penicilin với probenecid, thời gian bán thải tăng lên 79 phút thay vì 45 phút khi dùng đơn độc.

Probenecid còn cạnh tranh chất mang trong thải trừ với nhiều nhóm thuốc khác nhưng việc kéo dài thời gian bài xuất nhiều khi dẫn đến tăng độc tính và đây là những phối hợp nên tránh, ví dụ phối hợp probenecid - nitrofurantoin hoặc probenecid - methotrexat.

2.2. Các đường bài xuất thuốc khác

Bài xuất thuốc có thể qua mật, qua phổi, qua da, qua nước mắt, mồ hôi trong đó chỉ có qua mật là đáng kể còn ở các đường khác lượng thuốc được bài xuất chiếm tỷ lệ rất thấp so với liều dùng nên ít có ý nghĩa lâm sàng.

2.2.1. Bài xuất thuốc qua mật

Sau khi chuyển hoá ở gan, các chất chuyển hoá được đổ vào mật, từ mật vào ruột rồi ra ngoài theo phân. Những thuốc có phân tử lượng 300g/mol và/hoặc liên hợp với glucuronic sau khi qua gan sẽ được bài xuất qua mật.

Những yếu tố ảnh hưởng đến thải trừ thuốc theo đường mật bao gồm:

- Tắc mật:

Tắc mật sẽ làm chậm quá trình thải trừ theo đường này và do đó gây ứ trệ thuốc.

- Sử dụng kháng sinh đường uống phổ rộng:

Hệ vi khuẩn tại ruột già có vai trò quan trọng trong chuyển hoá thuốc, do đó tác hại của kháng sinh lên hệ vi khuẩn chí tại ruột già sẽ gây hậu quả đến bài xuất thuốc.

2.2.2. Bài xuất thuốc qua sữa

Thuốc dùng cho mẹ được bài xuất khoảng 1% qua sữa. Tuy nhiên với nhiều thuốc có hoạt lực cao thì lượng này cũng có thể gây ngộ độc cho đứa trẻ. Các yếu tố ảnh hưởng bài xuất thuốc qua sữa bao gồm:

- Bản chất của thuốc:

Các thuốc tan nhiều trong lipid như các barbiturat, các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), diazepam, phenytoin... qua sữa dễ dàng hơn thuốc tan nhiều trong nước.

pH của sữa khoảng 6,4 - 6,7, do đó các thuốc có bản chất kiềm dễ qua sữa hơn. Ví dụ erythromycin base với $pK_a = 8,8$ có nồng độ trong sữa lớn hơn trong huyết tương 7 lần trong khi penicilin G có $pK_a = 2,7$ thì nồng độ trong sữa chỉ bằng 0,2 lần nồng độ trong huyết tương.

- Liều dùng, số lần, khoảng cách dùng, giờ cho bú:

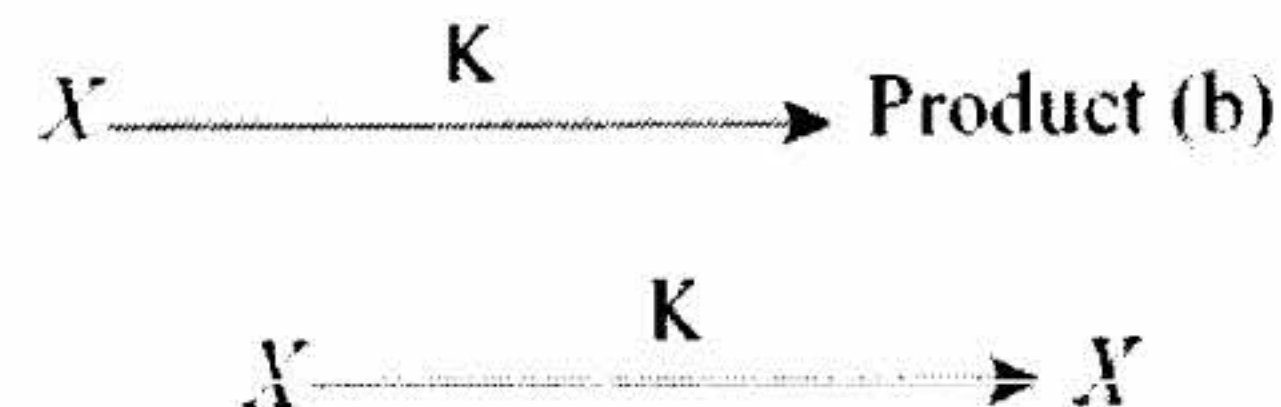
Để tránh ảnh hưởng đến con, cần cân nhắc thời điểm cho bú so với giờ mẹ dùng thuốc và khoảng cách giữa 2 cữ bú.

3. ĐỘNG HỌC BÀI XUẤT THUỐC

3.1. Động học bài xuất bậc 1

(First order elimination).

Động học bài xuất bậc 1 còn gọi là bài xuất tuyến tính. Sơ đồ quá trình bài xuất theo được động học bậc 1 như sau:



Từ sơ đồ trên có thể thấy có 2 trường hợp có thể xảy ra:

Thuốc X sẽ bị bài xuất thành một chất khác (Product b) sau khi chuyển hoá.

Thuốc X không bị chuyển hoá mà bài xuất nguyên dạng qua thận để ra ngoài.

Phương trình biểu diễn tốc độ bài xuất như sau:

$$\frac{-dY}{dt} = KY^1$$

Ở đây:

- Y là lượng thuốc được bài xuất.

- K là hằng số tốc độ bài xuất bậc 1. Do quy ước Y^1 là Y nên phương trình trên có thể viết:

$$\frac{-dY}{dt} = KY$$

Lấy tích phân, ta sẽ có:

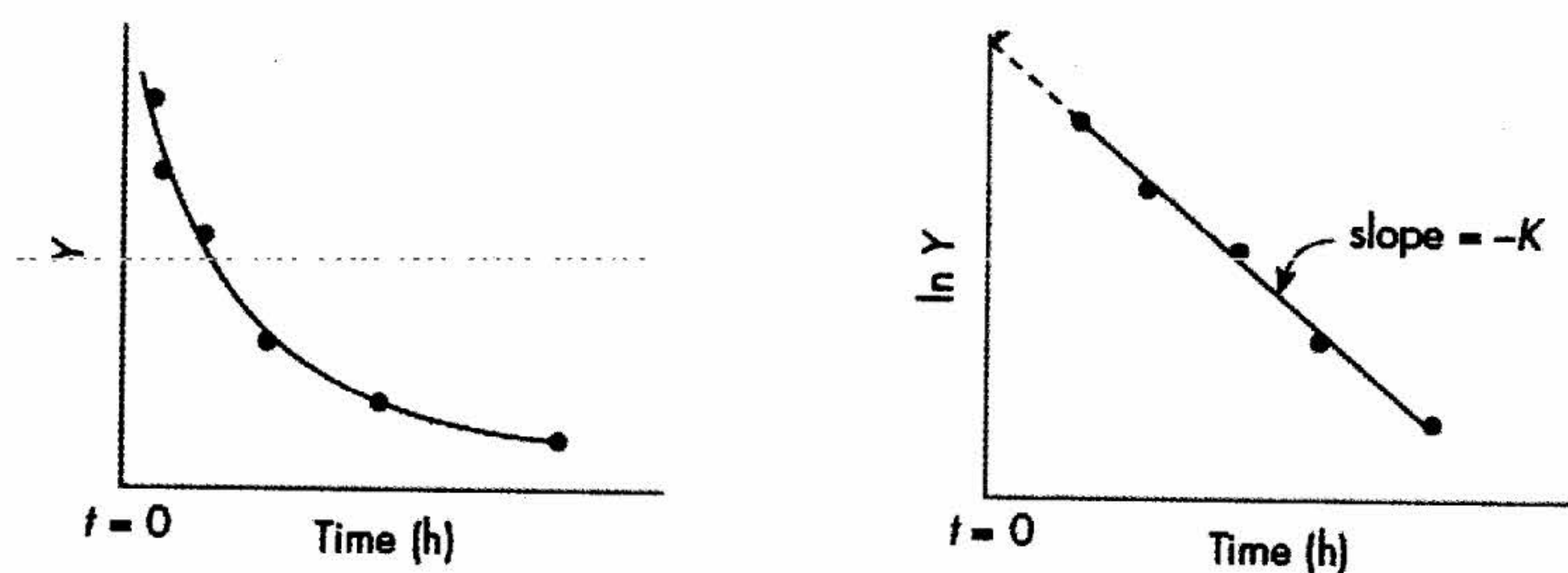
$$Y = Y_0 e^{-Kt}$$

Ở đây:

dY/dt là tốc độ bài xuất. Dấu (-) chỉ sự giảm (lượng thuốc hoặc nồng độ thuốc trong máu). Đơn vị của tốc độ bài xuất trong trường hợp này là $mg \cdot h^{-1}$.

K là hằng số tốc độ bài xuất.

Phương trình này cho biết sự biến đổi lượng thuốc được bài xuất theo thời gian theo được động học bậc 1 hay còn gọi là bài xuất tuyến tính. Tốc độ bài xuất thay đổi tỷ lệ thuận với lượng thuốc có trong cơ thể hoặc nồng độ trong huyết tương (C_p) (hình 4.8).



Hình 4.8. Quá trình bài xuất tuyến tính khi đưa thuốc theo đường tĩnh mạch với mẫu 1 ngăn liều đơn

- Y là lượng thuốc trong cơ thể hoặc nồng độ thuốc trong huyết tương (C_p).
- Slope là độ dốc của đường biểu diễn $\ln Y-t$.
- K là hằng số tốc độ bài xuất.

Được động học bài xuất bậc 1 xảy ra với hầu hết các thuốc khi quá trình bài xuất thuốc nằm trong khả năng thanh lọc của cơ quan thải trừ (giới hạn sinh lý).

Bảng 4.5. Ví dụ về diễn biến C_p-t theo được động học bậc 1

T (h)	C_p (ng/ml)	Diễn biến C_p
2	20.16	↓ 3%
4	13.55	↓ 3%
6	9.32	↓ 3%
8	6.12	↓ 3%
10	4.12	↓ 3%
12	2.77	↓ 3%

Nhìn vào bảng 4.5 ta thấy: Tỷ lệ thuốc được thải trừ không đổi theo thời gian. Nồng độ thuốc giảm nhanh: Sau 10h chỉ còn bằng khoảng 25% so với nồng độ ban đầu và đến 12h chỉ còn khoảng 10%.

3.2. Động học bài xuất bậc 0 (Zero order elimination)

Sau đây là phương trình bài xuất theo động học bậc 0:

$$-\frac{dY}{dt} = K_0 Y^0$$

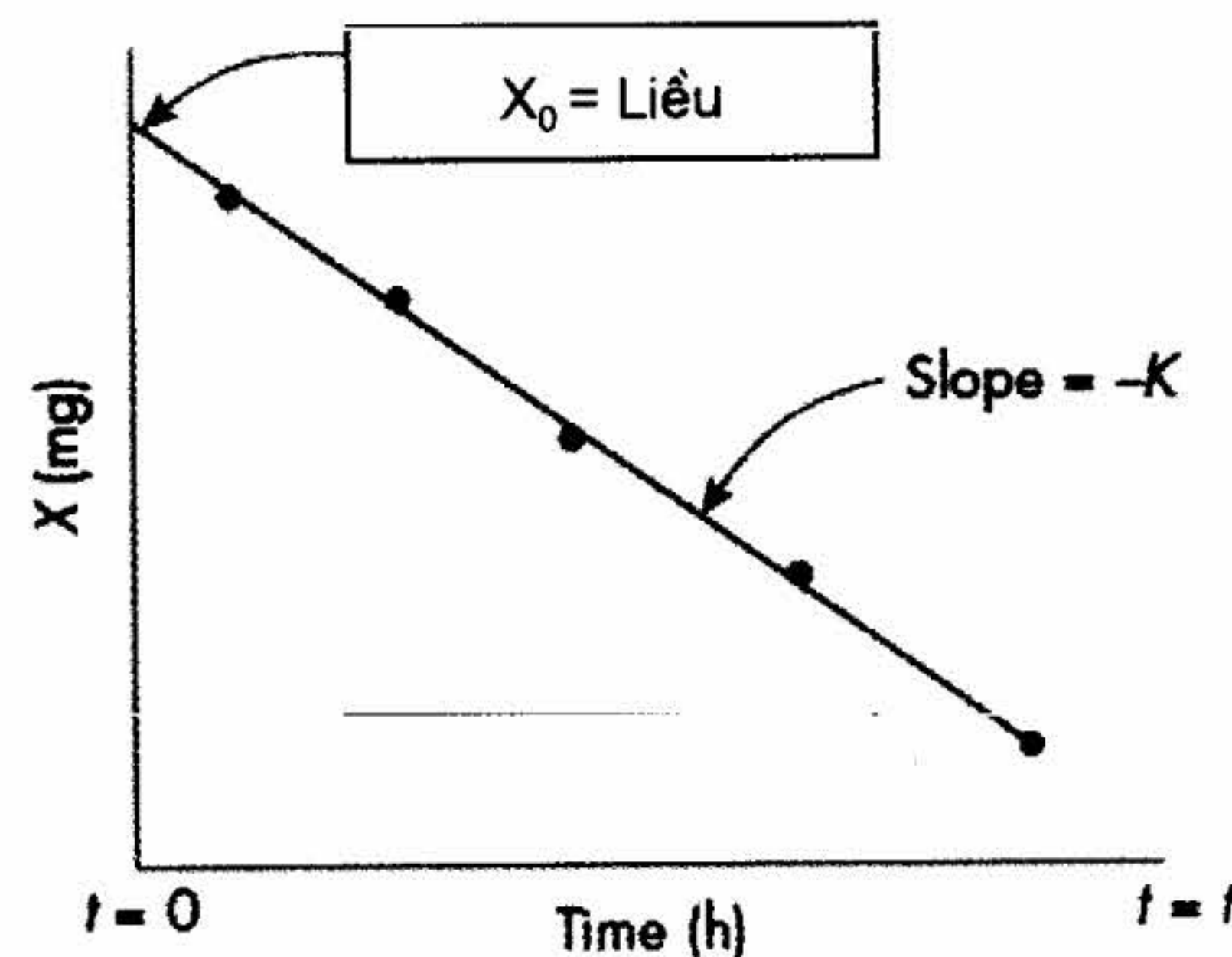
Ở đây:

- dY/dt là tốc độ thải trừ. Dấu (-) chỉ quá trình giảm lượng thuốc theo thời gian.
- Đơn vị của tốc độ thải trừ: mg/h (khối lượng /thời gian).
- K_0 là hằng số bài xuất theo động học bậc 0.

Vì $Y_0 = 1$ nên:

$$-\frac{dY}{dt} = K_0$$

Phương trình này cho thấy lượng thuốc thay đổi là hằng định theo thời gian.



Hình 4.9. Diễn biến lượng thuốc hoặc nồng độ của thuốc (X) với thời gian t theo được động học bậc 0

- X là lượng thuốc trong cơ thể hoặc nồng độ thuốc trong huyết tương (Cp).

- Slope là độ dốc của đường biểu diễn $\ln X-t$.

- K là hằng số tốc độ bài xuất.

Dược động học bài xuất bậc 0 xảy ra khi khả năng thải trừ thuốc bão hoà do:

- Bão hoà enzym (cyt.P450) chuyển hoá thuốc.
- Bão hoà hệ vận chuyển tích cực của thuốc qua ống thận.

Lượng thuốc được bài xuất cố định theo thời gian và không tỷ lệ thuận với lượng thuốc còn lại.

Bảng 4.6. Ví dụ về diễn biến Cp-t theo dược động học bậc 0

T (h)	Cp (ng/ml)	Diễn biến Cp
2	31	↓ 4 ng
4	27	↓ 4 ng
6	23	↓ 4 ng
8	19	↓ 4 ng
10	15	↓ 4 ng
12	11	↓ 4 ng

Nhìn vào bảng 4.6 có thể thấy nồng độ thuốc giảm chậm: Sau 10h nồng độ vẫn còn khoảng 50% so với ban đầu.

3.3. Động học bài xuất Michaelis Menten

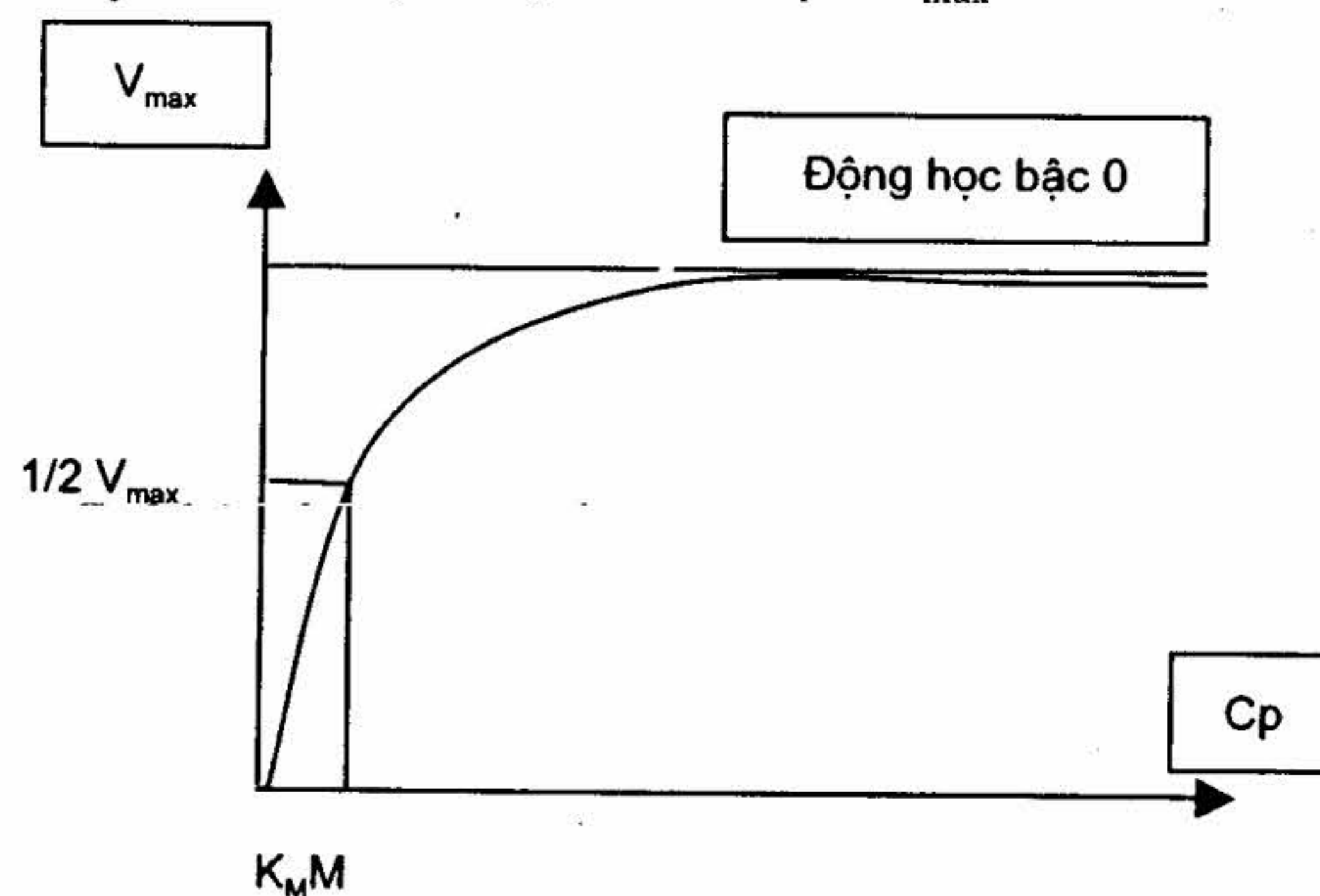
Đây là khái niệm chung cho tất cả các quá trình động học xảy ra khi quá trình bài xuất thuốc nói chung và chuyển hoá thuốc nói riêng bị bão hoà, thường gặp là bão hoà enzym chuyển hoá thuốc tại gan như đã nêu ở phần động học bài xuất bậc 0. Lúc này đường biểu diễn Cp-t không tuyến tính nữa mà tuân theo phương trình:

$$-dY/dt = \frac{V_{\max} \cdot C_p}{K_M + C_p}$$

Ở đây:

- dY/dt : Tốc độ chuyển hoá.
- C_p : Nồng độ thuốc trong huyết tương.
- $V_{\max}$: Tốc độ chuyển hoá tối đa.
- K_M : Hằng số Michaelis Menten.

K_M bằng C_p khi tốc độ chuyển hoá đạt $V_{\max}$



Hình 4.10. Diễn biến tốc độ bài xuất (chuyển hoá) theo nồng độ thuốc

Phương trình Michaelis Menten biểu diễn mối liên quan không tuyến tính giữa liều lượng và nồng độ khi quá trình chuyển hoá nói riêng và bài xuất nói chung bị bão hoà.

Khi tốc độ bài xuất = $V_{\max}$, ta có được động học bài xuất bậc 0 nghĩa là tốc độ bài xuất là một hằng số. Còn nếu C_p rất nhỏ (trong mức liều sinh lý), phương trình trên sẽ là:

$$-dY/dt = V_{\max} \cdot C_p / K_M = Cl_{\text{int}} \cdot C_p$$

Cl_{int} là clearance nội tại của thuốc. Lúc này ta có được động học bài xuất bậc 1.

Chú ý:

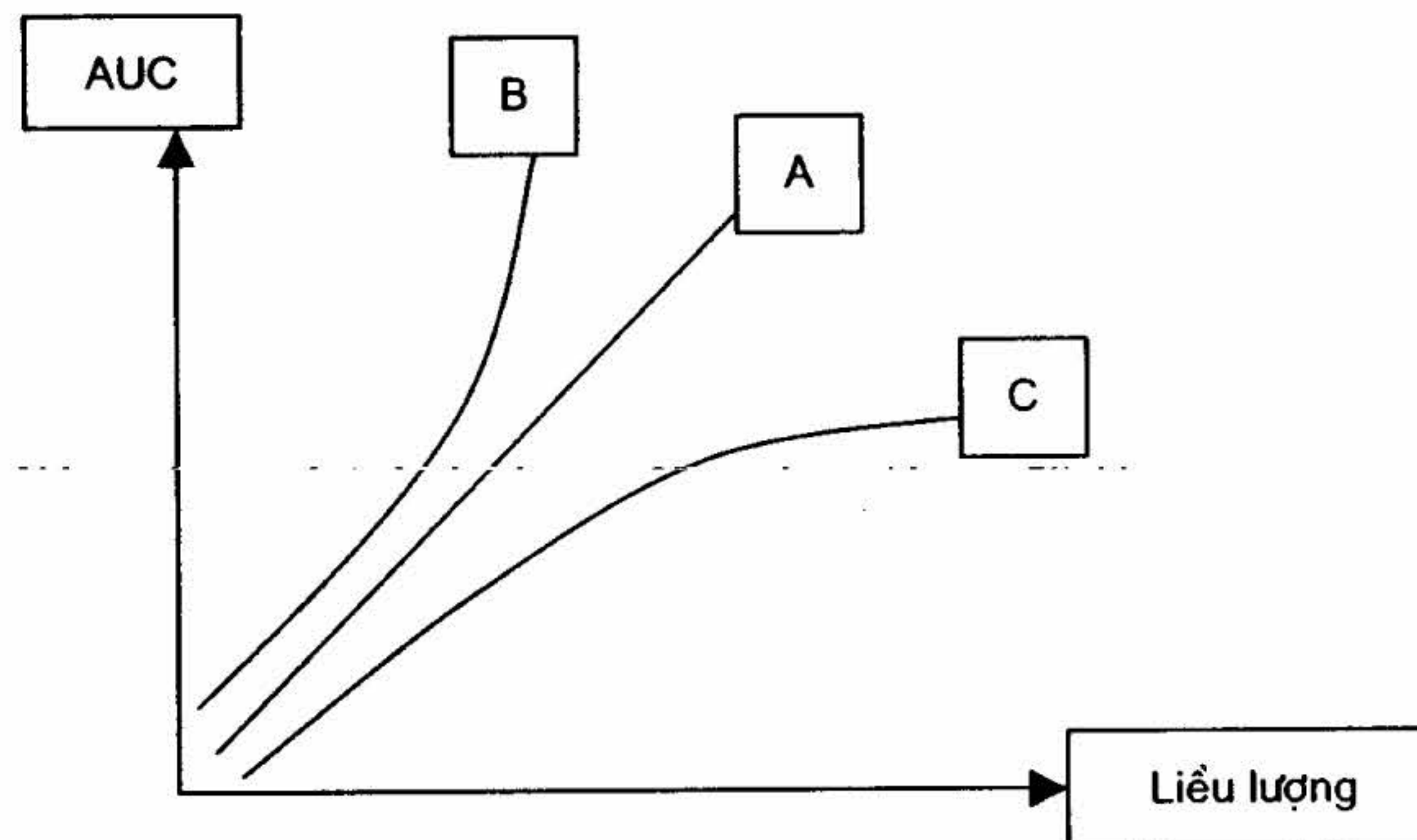
Động học Michaelis Menten là động học không tuyến tính, gặp ở cả 4 quá trình hấp thu - phân bố - chuyển hoá - bài xuất do nhiều nguyên nhân:

- Bão hoà vận chuyển thuốc qua màng sinh học trong hấp thu .
- Bão hoà liên kết với protein huyết tương hay protein tổ chức..
- Bão hoà chuyển hoá thuốc qua gan.
- Bão hoà bài xuất thuốc qua ống thận trong thải trừ.

Tuy nhiên, áp dụng nhiều nhất là trong động học chuyển hoá.

Tóm tắt:

Có thể biểu diễn các quá trình được động học theo đồ thị sau:

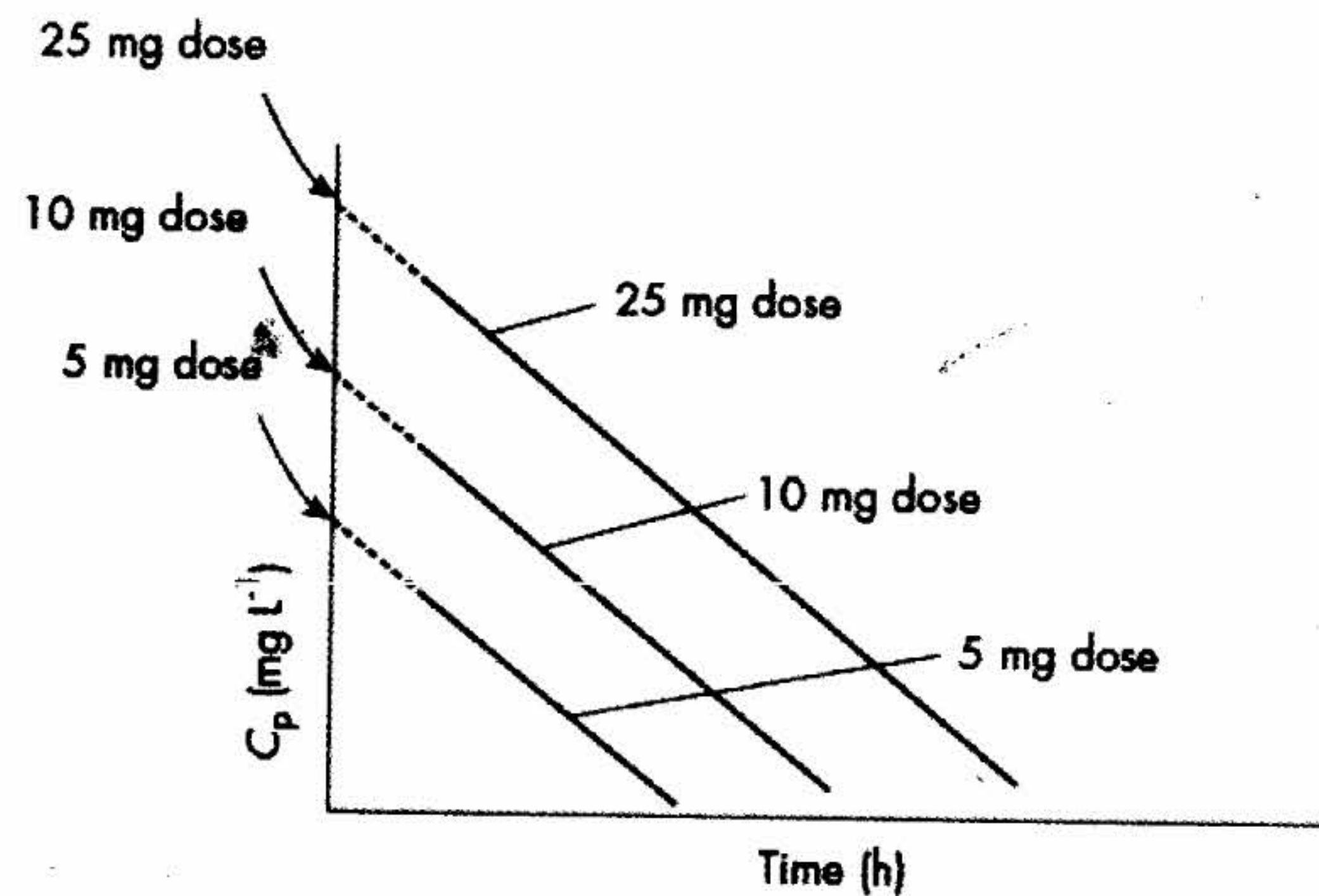


Hình 4.11. Liên quan liều lượng và AUC:

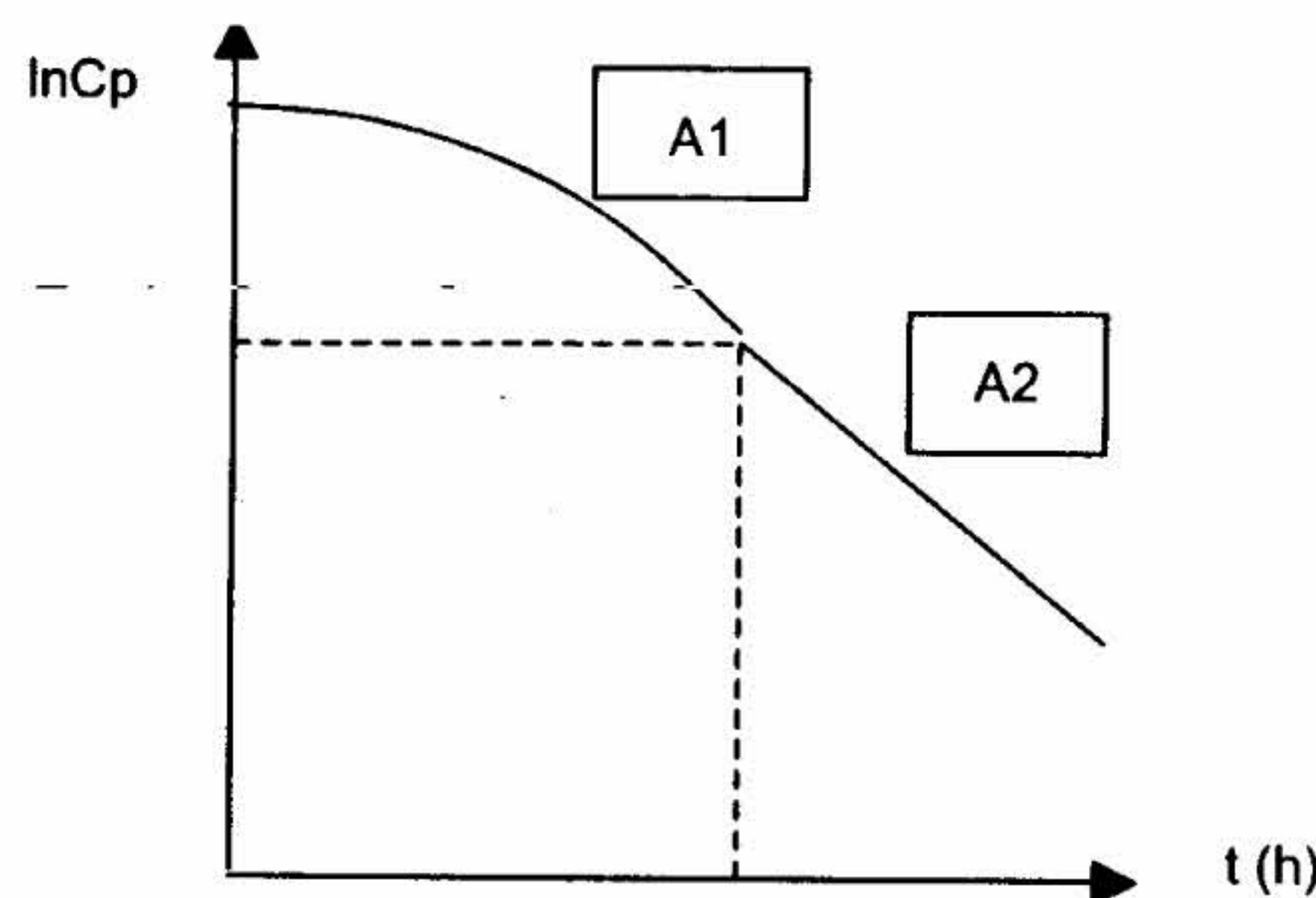
Đường A - Động học tuyến tính: Sự biến đổi C_p phụ thuộc liều lượng nên còn gọi là động học phụ thuộc liều.

Đường B và C - Động học không tuyến tính: Sự biến đổi C_p không phụ thuộc liều lượng nên còn gọi là động học không phụ thuộc liều (hình 4.12).

Có thể minh hoạ đồ thị C_p -t dạng semilogarith của động học tuyến tính không phụ thuộc liều ở hình 4.13 vẽ so sánh 2 dạng đường C_p -t của 2 loại động học vừa nêu.



Hình 4.12. Liên quan $\ln C_p$ -t của một thuốc khi dùng đường tĩnh mạch liều bolus



Hình 4.13. So sánh diễn biến nồng độ thuốc theo động học không tuyến tính (A1) và tuyến tính (A2)

- A1 tương ứng với mức liều cao và quá trình bài xuất bị bão hoà.
- A2 tương ứng với mức liều sinh lý.

KẾT LUẬN

Bài xuất thuốc có thể xảy ra theo các cơ chế khác nhau. Quá trình bài xuất qua gan chịu ảnh hưởng bởi hệ enzyme chuyển hoá thuốc trong đó quan trọng nhất là hệ cyt. P450.

Bài xuất thuốc qua thận chịu ảnh hưởng của áp lực lọc ở cầu thận và hệ vận chuyển thuốc qua ống thận trong đó lọc qua cầu thận là quan trọng nhất. Các yếu tố ảnh hưởng đến chức năng gan và thận đều ảnh hưởng đến bài xuất thuốc mà hậu quả thường là sự tăng nồng độ quá phạm vi điều trị.

Diễn biến của quá trình bài xuất qua đồ thị C_p -t cho biết loại hình được động học bài xuất: bậc 1, bậc 0 và Michaelis Menten; thể hiện khả năng bài xuất thuốc của cơ quan thải trừ là gan và thận.

Đây là những kiến thức cơ bản trong dược động học lâm sàng khi nghiên cứu về khả năng bài xuất thuốc của cơ thể.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời các câu hỏi ngắn:

1. Trình bày 2 giai đoạn chuyển hoá thuốc qua gan.
2. Trình bày 3 cơ chế thải trừ thuốc qua thận.
3. Nêu các yếu tố ảnh hưởng đến thải trừ thuốc qua thận.
4. Trình bày động học bậc 1, bậc 0, động học Michaelis Menten của quá trình bài xuất thuốc.

Chọn câu trả lời đúng nhất:

5. Về bài xuất thuốc (Elimination):

- I. Bài xuất là khái niệm để chỉ tình trạng bất hoạt thuốc rồi thải ra ngoài.
- II. Chuyển hoá là một trong những quá trình bài xuất thuốc.
- III. Gan và thận là 2 cơ quan chính tham gia bài xuất thuốc:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

6. Về chuyển hoá thuốc:

- I. Gan là cơ quan duy nhất trong cơ thể có enzym chuyển hoá thuốc.
- II. Gan là cơ quan chính trong cơ thể tham gia vào chuyển hoá thuốc.
- III. Tất cả các thuốc sau khi chuyển hoá qua gan đều bị mất hoạt

tính:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I và III đúng.

7. Chuyển hoá thuốc qua gan:

- I. Các thuốc đều chuyển hoá qua gan trước khi thải trừ.
- II. Phần lớn thuốc sau khi qua pha I đều mất tác dụng dược lý.
- III. Thuốc sau khi chuyển hoá qua pha II trở thành dạng dễ tan trong nước:

- A. I đúng.
- B. II đúng.

- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. II và III đúng.

8. Thay đổi chuyển hoá thuốc theo lứa tuổi:

- I. Chuyển hoá thuốc ở người cao tuổi không thay đổi so với ở lứa tuổi thanh niên.
- II. Chuyển hoá thuốc ở trẻ sơ sinh yếu hơn ở người lớn.
- III. Chuyển hoá thuốc trẻ em từ 1 đến 8 tuổi còn mạnh hơn ở người lớn:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. II và III đúng.

9. Ảnh hưởng của tương tác thuốc đến chuyển hoá qua gan:

- I. Các chất cảm ứng enzym cyt. P_{450} làm tăng chuyển hoá của thuốc phối hợp.
- II. Sử dụng đồng thời 1 chất cảm ứng và một chất chuyển hoá sẽ không làm thay đổi chuyển hoá.
- III. Khả năng chuyển hoá một số thuốc tăng ở người hút thuốc:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I và III đúng.

10. Ba cơ chế bài xuất thuốc qua thận là:

- I. Lọc qua cầu thận.
- II. Tái hấp thu ở ống thận theo cơ chế khuếch tán thụ động.
- III. Vận chuyển tích cực ở ống thận:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

Chương 5

CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC CƠ BẢN

MỤC TIÊU

1. *Nêu được định nghĩa và công thức tính 4 thông số cơ bản: F , V_d , Cl và $t_{1/2}$ đặc trưng cho mỗi giai đoạn trong chu trình tuần hoàn của thuốc trong cơ thể.*
2. *Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng đến 4 thông số: AUC , V_d , Cl và $t_{1/2}$.*
3. *Nêu ý nghĩa của các thông số này trong điều trị.*

MỞ ĐẦU

Nồng độ thuốc trong hệ tuần hoàn có liên quan đến nồng độ thuốc tại vị trí tác dụng nên việc đánh giá hiệu quả điều trị hiện nay đều thực hiện qua định lượng nồng độ thuốc trong máu (huyết tương hoặc huyết thanh). Khi một lượng thuốc nào đó vào cơ thể, nồng độ thuốc đạt được tại vị trí tác dụng phải đạt ở mức đáp ứng cần thiết. Tuy nhiên do đặc tính cá thể nhiều trường hợp có thể gặp những mức nồng độ gây tác dụng độc hoặc ngược lại không cho một đáp ứng cần thiết. Do đó việc tính toán các thông số dược động học sẽ giúp các nhà bào chế thiết kế được các dạng thuốc thích hợp và các nhà điều trị tiên lượng và điều chỉnh được mức liều mong muốn. Chuyên đề này đề cập đến một số thông số dược động học cơ bản được sử dụng nhiều, đó là:

Sinh khả dụng (bioavailability, BA) và tương đương sinh học (Bioequivalence, BE).

Thể tích phân bố (Distribution Volume, V_d).

Độ thanh thải (Clearance, Cl).

Thời gian bán thải hay còn gọi là nửa đời thải trừ (Elimination Half-life, $t_{1/2}$).

1. SINH KHẢ DỤNG VÀ TƯƠNG ĐƯƠNG SINH HỌC

1.1. Định nghĩa

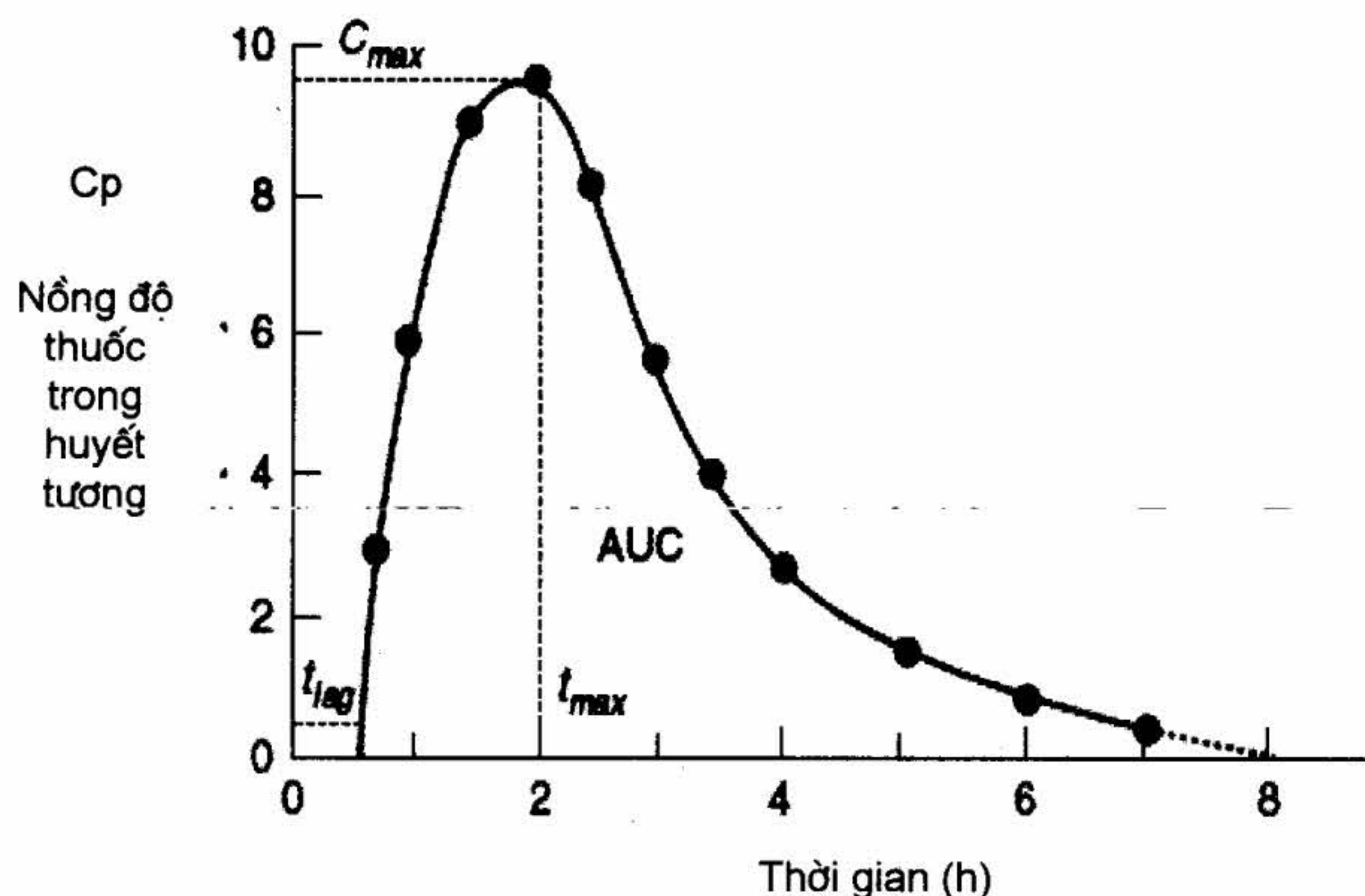
* Sinh khả dụng ($F\%$):

Khi ta cho một bệnh nhân dùng thuốc, thực tế không phải tất cả lượng thuốc được dùng phát huy tác dụng mà chỉ một phần nào đó. Phần có tác dụng là phần thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng nguyên vẹn (chưa bị chuyển hóa). Phần thuốc đó gọi là sinh khả dụng của thuốc (Bioavailability, BA), ký hiệu là F (Fraction of dose), đơn vị tính là %.

Khái niệm về sinh khả dụng (SKD) được đưa ra vào năm 1945 bởi Oser và cs khi nghiên cứu tỷ lệ hấp thu của các vitamin từ một chế phẩm bào chế. ở giai đoạn này rất nhiều định nghĩa về SKD. Tuy nhiên định nghĩa được chấp nhận hiện nay là do cơ quan thực phẩm -dược phẩm Mỹ (FDA) đưa ra năm 1977:

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

Như vậy, khi nói đến SKD ta đề cập đến 3 đại lượng: F %, T_{max} và C_{max} .



Hình 5.1. Các thông số đặc trưng cho khả năng hấp thu thuốc vào máu

* Tương đương sinh học:

Khái niệm về tương đương sinh học xuất hiện từ khoảng cuối những năm 1960 do liên quan đến các vấn đề sau:

- Sự gia tăng tỷ lệ kê đơn các thuốc generic.
- Sự ra đời nhiều dạng bào chế mới từ một hoạt chất gốc.
- Luật cho phép các dược sĩ được thay thế thuốc biệt dược gốc (original brand name) bằng thuốc generic và khuyến khích kê đơn bằng thuốc generic.

Lúc này nảy sinh nhiều trường hợp không giải thích được về sự thay đổi hiệu quả điều trị khi dùng cùng một hoạt chất của các hãng khác nhau hoặc của chính hãng sản xuất đó nhưng có thay đổi công thức bào chế. Những vấn đề này đòi hỏi chứng minh tương đương sinh học giữa thuốc generic và thuốc gốc của nhà phát minh. Từ đây định nghĩa tương đương sinh học (Bioequivalence) ra đời.

Tương đương sinh học (Bioequivalence, BE) nhằm so sánh thuốc generic với thuốc của hãng phát minh hoặc thuốc có uy tín nhất trên thị trường.

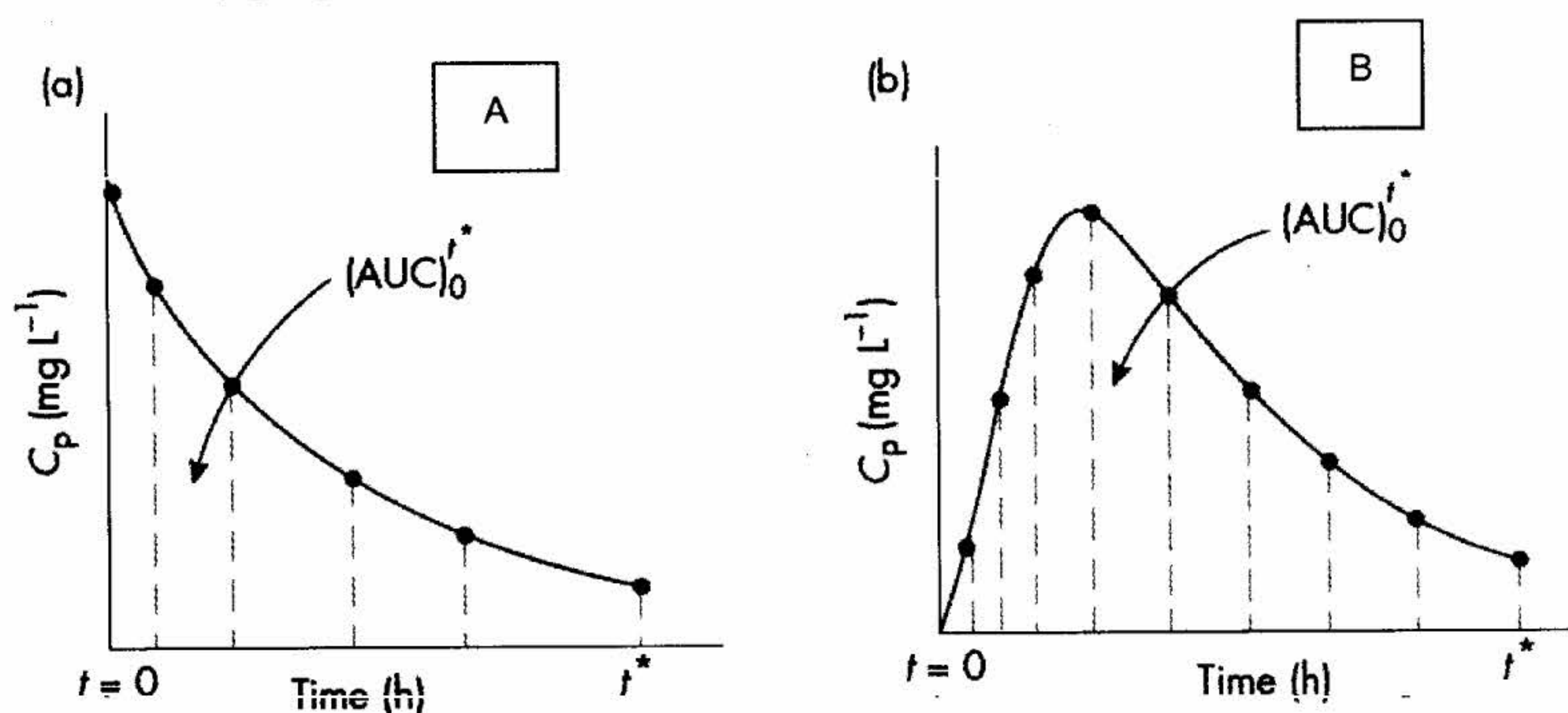
Đây là cơ sở để đánh giá chính xác chất lượng thuốc. Từ 1977, Mỹ ra quy định đầu tiên về đánh giá tương đương sinh học. Theo quy định này đánh giá tương đương sinh học là một điểm cần cho hồ sơ đăng ký thuốc mới (ANDA =

Abbreviated New Drug Application). Khi đăng ký thuốc, nếu thuốc generic thì chỉ cần đánh giá tương đương sinh học là đủ mà không cần hồ sơ nghiên cứu lâm sàng. Do đó hiện nay nhiều nước trên thế giới yêu cầu phải có kết quả đánh giá tương đương sinh học trước khi cấp số đăng ký.

1.2. Cách tính

1.2.1. Cách tính sinh khả dụng

Theo định nghĩa trên để có được SKD ta phải có được lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn. Tuy nhiên điều này không thể thực hiện được do quá trình thâm nhập của thuốc vào vòng tuần hoàn luôn xảy ra cùng một lúc với quá trình phân bố và bài xuất nghĩa là lượng thuốc vào vòng tuần hoàn biến động liên tục theo thời gian. Chính vì vậy người ta phải sử dụng một thông số là AUC để trợ giúp.



Hình 5.2. Đồ thị diễn biến C_p theo t theo 2 đường đưa thuốc: tĩnh mạch (A) và ngoài tĩnh mạch (B)

AUC là diện tích dưới đường cong (biểu diễn sự biến thiên của nồng độ thuốc trong máu theo thời gian: $C_p - t$) biểu thị tượng trưng cho lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính sau một thời gian t (Hình 5.2). Đơn vị tính AUC là mg.h.l^{-1} hoặc $\mu\text{g.h.ml}^{-1}$.

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty}$$

Nhìn vào đồ thị ta thấy thực tế không thể có diễn biến nồng độ thuốc đến ∞ mà ta chỉ có thể đến thời điểm t là điểm còn phát hiện được C_p (phụ thuộc vào độ nhạy của máy phân tích). Nếu ta lấy mẫu đủ dài, khoảng $3-5 \times t_{1/2}$ (xem: thời gian bán thải) thì AUC_{0-t} chiếm khoảng 80% tổng lượng thuốc vào cơ thể là chấp nhận được. Phần còn lại có thể bỏ qua hoặc nếu muốn tính thì có thể ngoại suy. Như vậy nếu ta tạm chấp nhận tất cả lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính sẽ phát huy tác dụng dược lý thì trị số AUCError! Objects cannot be created from editing field codes. cho phép đánh giá được chất lượng của dạng bào chế.

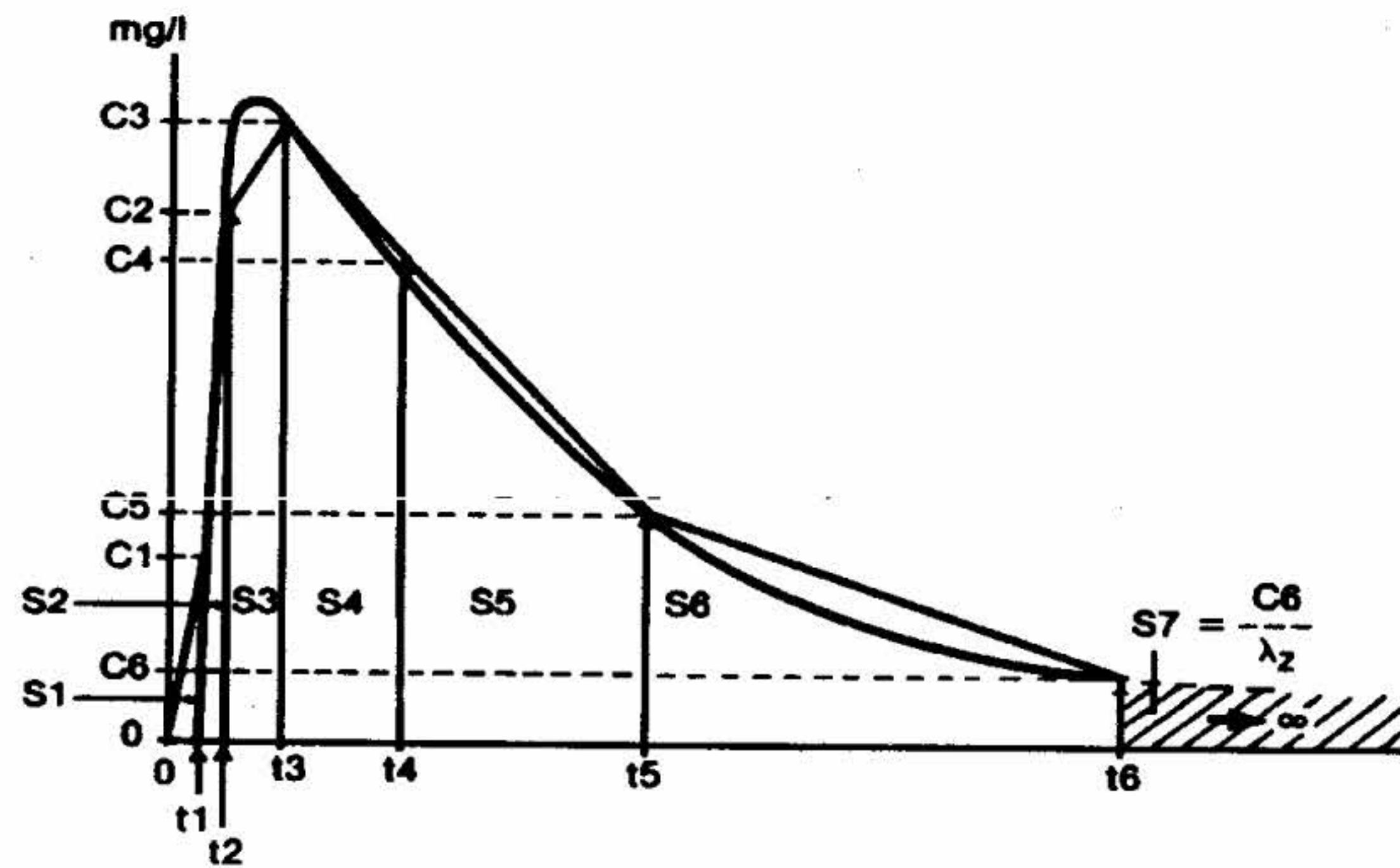
Có 2 cách tính AUC:

- Tính theo phương trình tích phân:

$$AUC = \int_0^{\infty} C_t dt$$

- Theo quy tắc hình thang (trapezoid):

Đây là phương pháp thực nghiệm tính AUC sử dụng mô hình dược động học không ngăn.



Hình 5.3. Cách tính AUC theo quy tắc hình thang

Từ hình 5.3 có thể tính như sau:

$$AUC_0^{\infty} = S_1 + S_2 + S_3 + S_4 + S_5 + S_6 + S_7$$

Ở đây:

$$S_1 \text{ là 1 tam giác: } S_1 = \frac{C_1 t_1}{2}$$

Các phần còn lại là những hình thang vuông:

$$S_{i+1} = \frac{(C_i + C_{i+1})(t_{i+1} - t_i)}{2}$$

Riêng S_7 là điểm ngoại suy vì t_6 là điểm cuối cùng xác định được nồng độ. Ta tính S_7 theo công thức sau:

$$S_7 = \frac{C_6}{\lambda_z}$$

$$\lambda_z = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

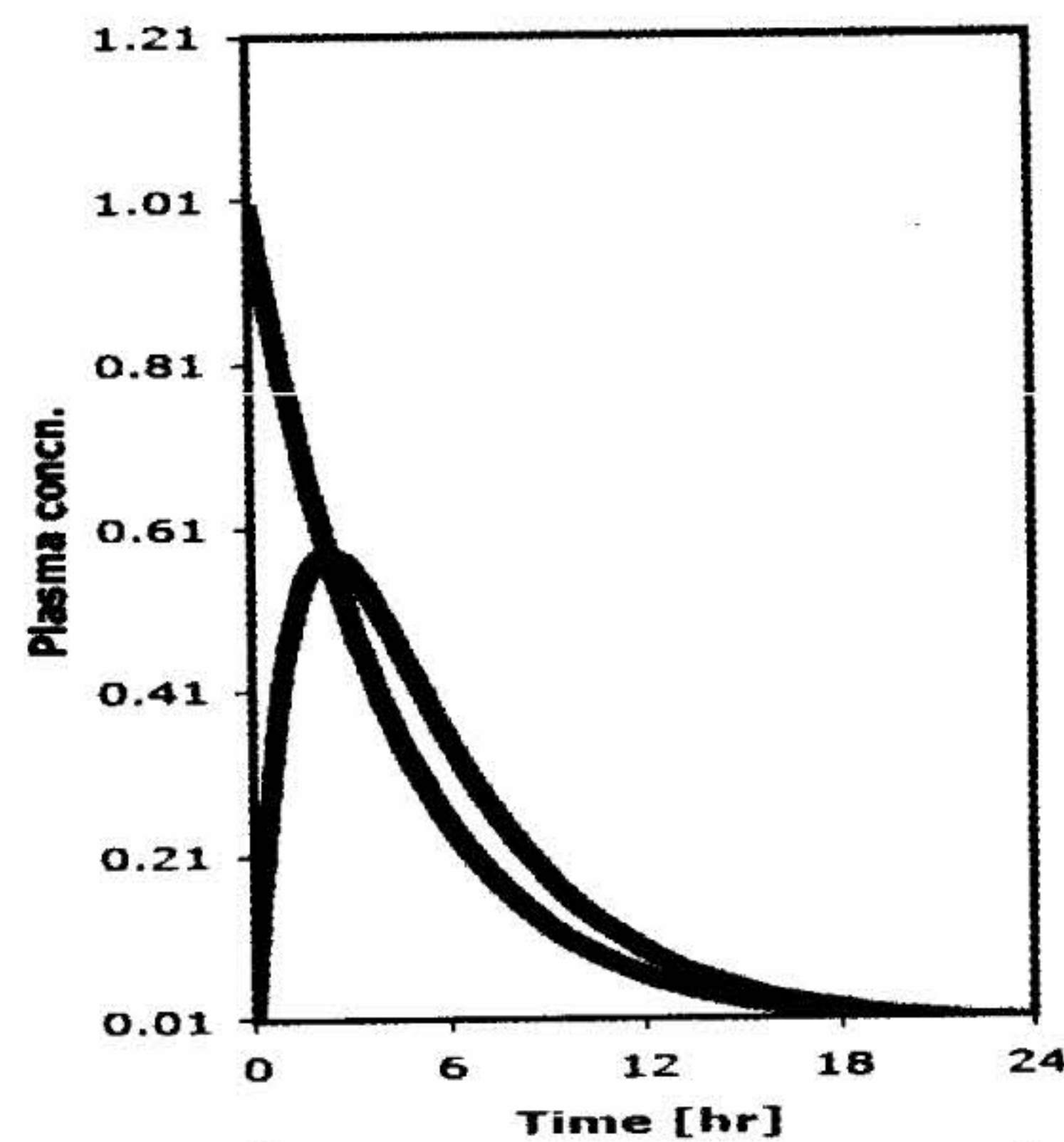
(λ_z là độ dốc đường cong ở phần cuối đường biểu diễn).

Thực tế theo quy định số mẫu máu cần lấy từ thời điểm 0 đến thời điểm t phải bảo đảm sao cho ít nhất có 3 mẫu ở pha hấp thu, 4 mẫu quanh Cmax và 6 mẫu sau Cmax và tổng số mẫu thường khoảng 12 mẫu.

Để tính được tỷ lệ F% như trong định nghĩa, ta sẽ phải sử dụng 2 đường đưa thuốc trong đó một đường là tĩnh mạch vì khi đưa thuốc vào tĩnh mạch, toàn bộ lượng thuốc sẽ vào được vòng tuần hoàn chung và AUC lúc này tương ứng với toàn bộ lượng thuốc đã đưa vào cơ thể. Với những thuốc không thể dùng đường tĩnh mạch, người ta có thể sử dụng dạng thuốc lỏng (dung dịch, hỗn dịch uống) để so sánh.

$$F \% \text{ tuyệt đối} = \frac{AUC_{p.o}}{AUC_{IV}} \times \frac{D_{IV}}{D_{p.o}} \times 100$$

t (h)



Hình 5.4. Đồ thị cần có để tính sinh khả dụng tuyệt đối

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 .

* *Chú ý:*

– Từ *sinh khả dụng* theo định nghĩa trên là *sinh khả dụng tuyệt đối*, đánh giá khả năng thâm nhập được vào vòng tuần hoàn của một hoạt chất nào đó so với liều đã dùng.

– SKD cũng có thể tính theo công thức sau:

$$F = \frac{Cl \times C_{ss} \times \tau}{D}$$

Ở đây:

F: Sinh khả dụng.

Css: Nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng.

D: Liều dùng.

τ : Khoảng thời gian giữa mỗi liều.

Cl: Clearance.

Nếu thuốc được đưa nhiều liều kế tiếp nhau thì C_{ss} phải là C_{ss} trung bình và F tính được là sinh khả dụng tính cho một liều tương ứng với thời gian t .

– Người ta thường sử dụng trị số F cho sẵn vì giá trị F với mỗi loại thuốc đó được các nhà bào chế nghiên cứu và công bố. F chỉ giao động nhiều theo cá thể, nếu Cl giao động; điều này xảy ra khi động học của quá trình bài xuất không tuân theo động học bậc 1 nữa. Đó là khi có sự bão hòa hệ enzym chuyển hóa thuốc hoặc bão hòa sự bài xuất thuốc.

1.2.2. Cách tính tương đương sinh học

Theo định nghĩa trên Tương đương sinh học (Bioequivalence, BE) nhằm so sánh thuốc generic với thuốc của hãng phát minh hoặc thuốc có uy tín nhất trên thị trường. Như vậy thực chất tương đương sinh học là sinh khả dụng tương đối.

$$BE = \frac{F \text{ của hóng A_generic}}{F \text{ của hóng B_phát minh}}$$

Vì khi so sánh, người ta dùng cùng một mức liều nên phương trình trên có thể viết như sau:

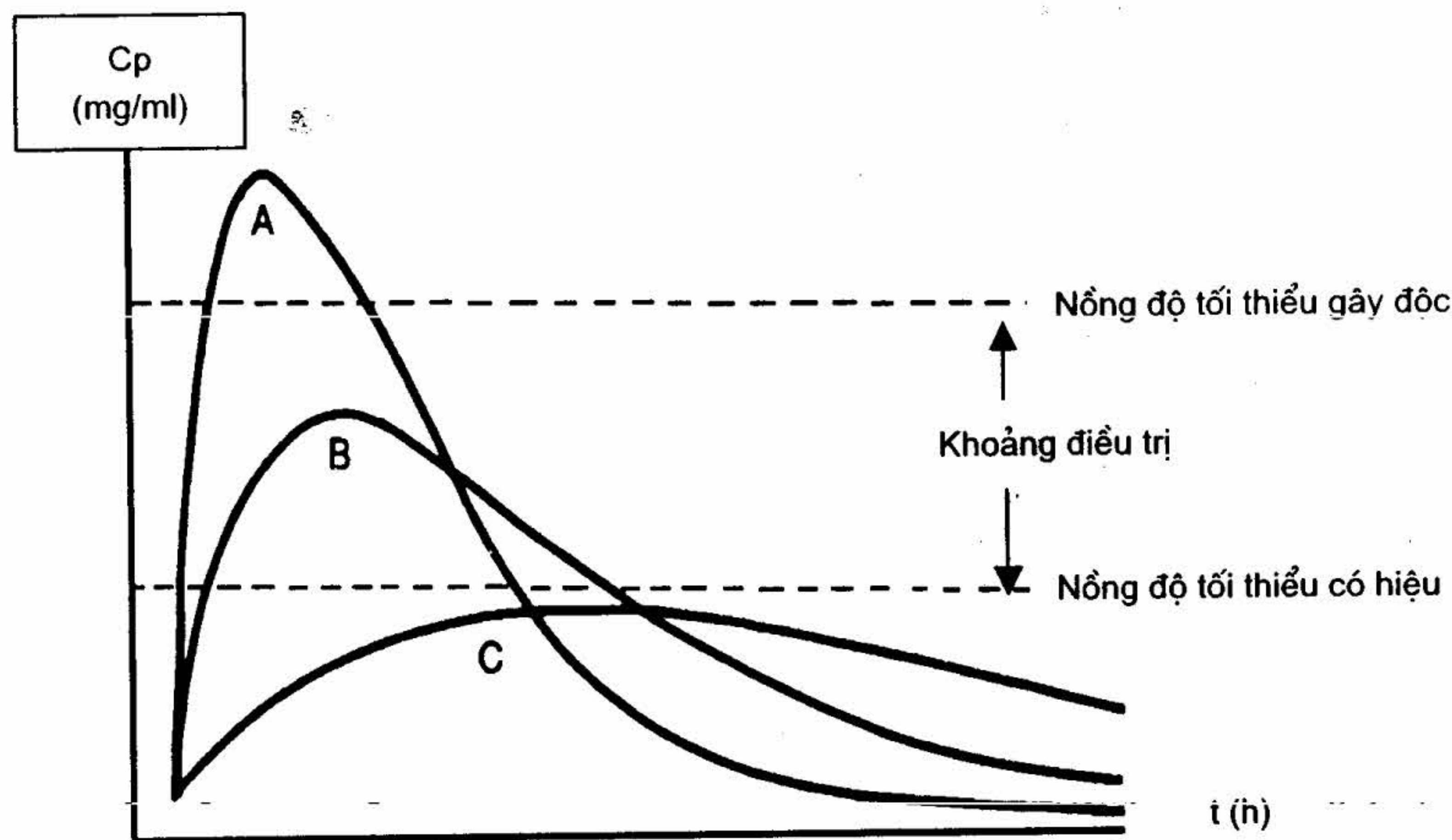
$$BE_{\text{hóng A_hóng B}} = \frac{AUC_{\text{hóng A}}}{AUC_{\text{hóng B}}} \times 100$$

Thuốc thử (Test) được coi là tương đương sinh học với thuốc đối chứng (Reference) khi sai khác về AUC nằm trong giới hạn quy định. Thông thường tỷ lệ cho phép giao động trong khoảng 20% (nếu tính theo ln thì 90% của CI nằm trong khoảng 80 - 125%). Ngoài AUC, để đạt đến tương đương sinh học 2 thông số khác cũng được xem xét, đó là lượng T_{max} và C_{max} và quy định về tiêu chuẩn đánh giá tương đương tùy theo quốc gia.

Bảng 5.1. Tiêu chuẩn đánh giá tương đương sinh học

Nước	AUC_ 90% CI	C_{max} 90% CI
Canada (Hầu hết các thuốc)	80 - 125%	Không quy định
Châu Âu (Một số thuốc)	80 - 125%	75 - 133%
Nam Phi (Hầu hết các thuốc)	80 - 125%	75 - 133% (hoặc rộng hơn)
Nhật bản	80 - 125%	80 - 125% (hoặc rộng hơn)
WHO	80 - 125%	Chấp nhận rộng hơn quy định với AUC

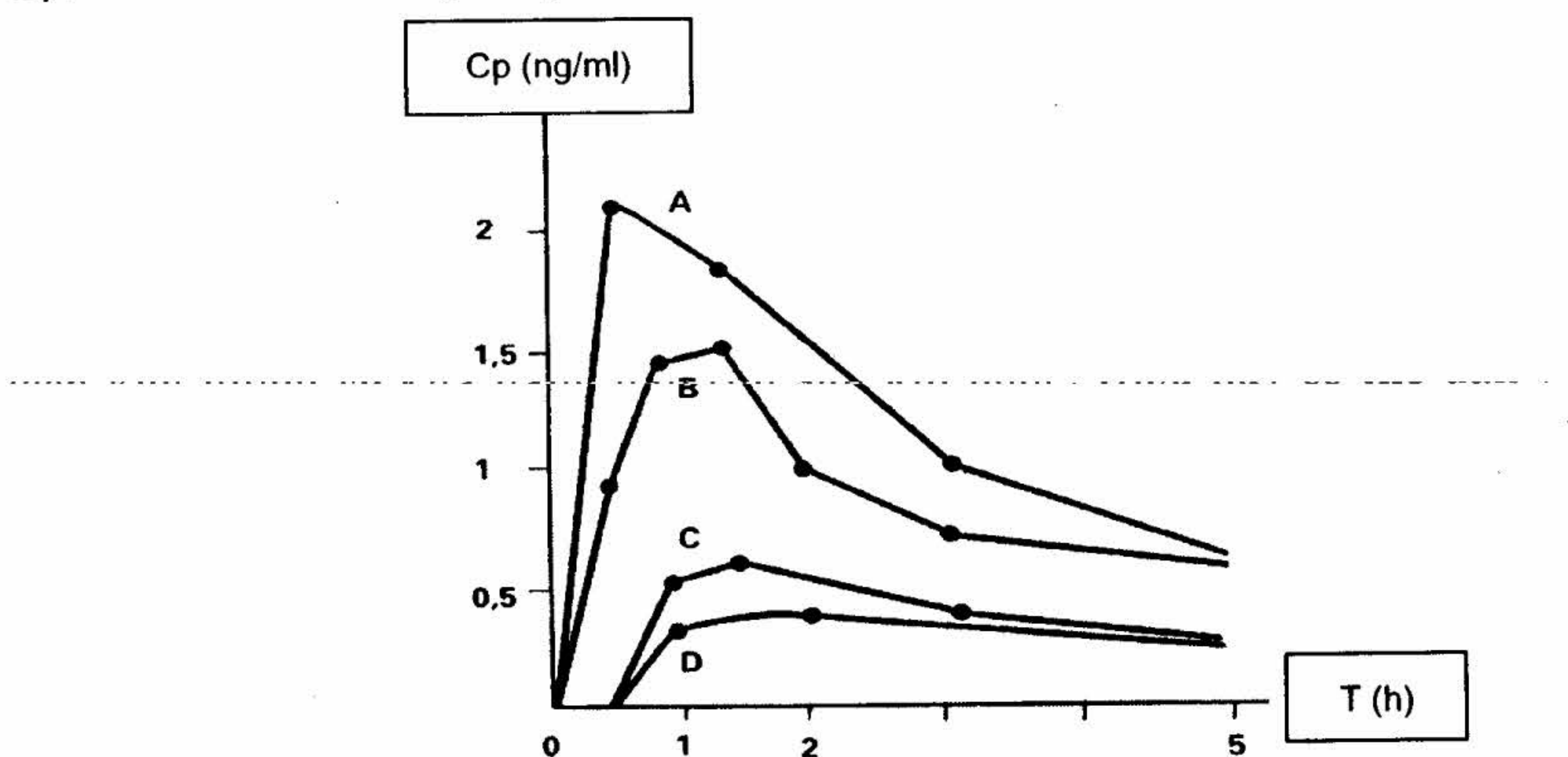
Để làm rõ sự khác nhau về 3 thông số trên có thể xem diễn biến nồng độ thuốc của 3 chế phẩm A, B, C của cùng một hoạt chất, cùng đường dùng (hình 5.5).



Hình 5.5. Đồ thị diễn biến nồng độ của 3 chế phẩm A, B, C

Từ hình 5.5 ta nhận thấy 3 chế phẩm A, B, C có thể có AUC bằng nhau nghĩa là lượng thuốc vào máu như nhau nhưng tốc độ và cường độ thâm nhập của thuốc vào vòng tuần hoàn không như nhau.

Với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp, tương đương sinh học chỉ đạt được nếu cả 3 thông số: AUC, Cmax và Tmax bằng nhau (sai khác trong phạm vi cho phép). Thực tế các thuốc dạng viên của các hãng khác nhau thường chênh lệch khá nhiều về khả năng hấp thu sau khi uống. Điều này có thể dẫn đến sự chênh lệch rất lớn về hiệu quả điều trị (hình 5.6). Chính vì vậy tương đương sinh học cho biết khả năng thay thế trong điều trị khi sử dụng thuốc generic.

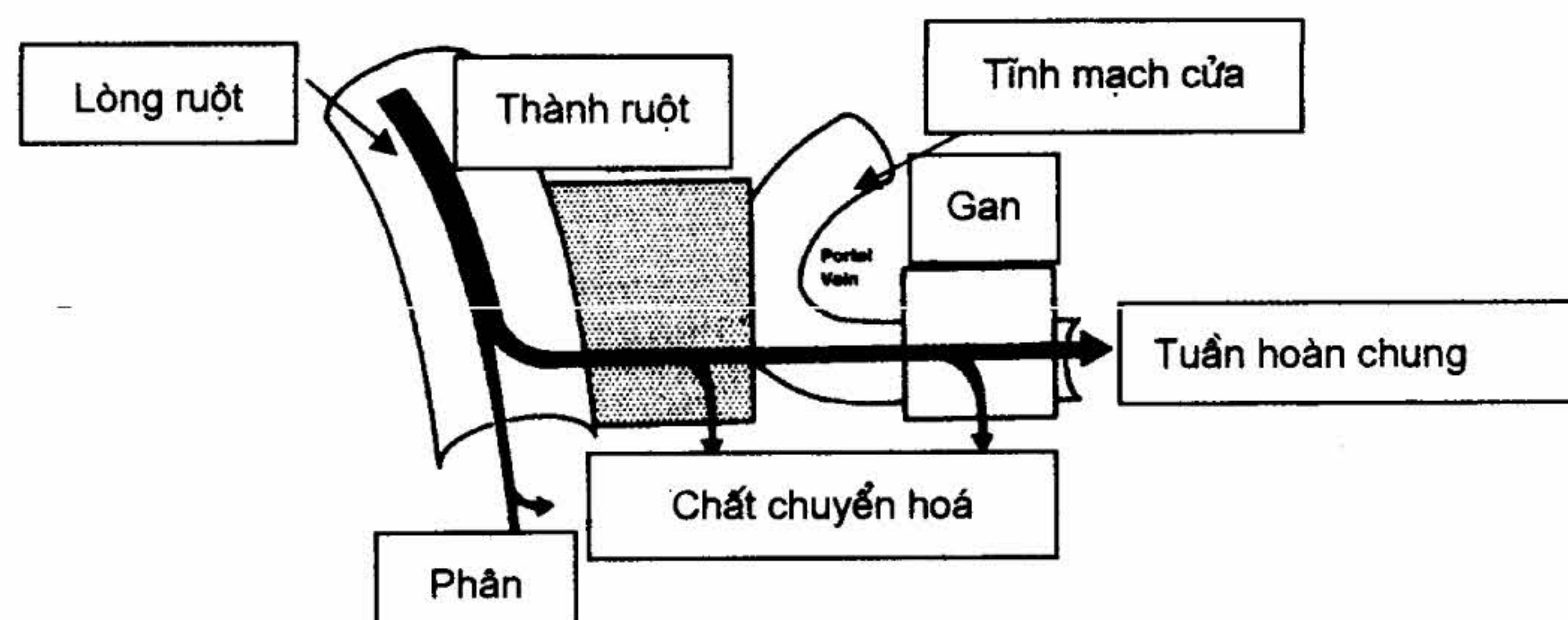


Hình 5.6. Nồng độ digoxin uống của các chế phẩm có cùng hàm lượng do các hãng A-B-C-D sản xuất

1.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng và tương đương sinh học

1.3.1. Ảnh hưởng của vòng tuần hoàn đầu

Thuốc sau khi được hấp thu qua ống tiêu hoá được đổ vào tĩnh mạch cửa gan rồi qua gan trước khi đạt được tuần hoàn chung; giai đoạn lưu chuyển này gọi là vòng tuần hoàn đầu (1st pass). Như vậy có thể thấy hao hụt thuốc khi hấp thu từ ống tiêu hoá không chỉ do cản trở bởi khả năng vượt qua niêm mạc ruột mà còn do thuốc bị phá huỷ bởi vòng tuần hoàn đầu khi vượt qua gan (hình 5.7).



Hình 5.7. Vòng tuần hoàn đầu (1st pass)

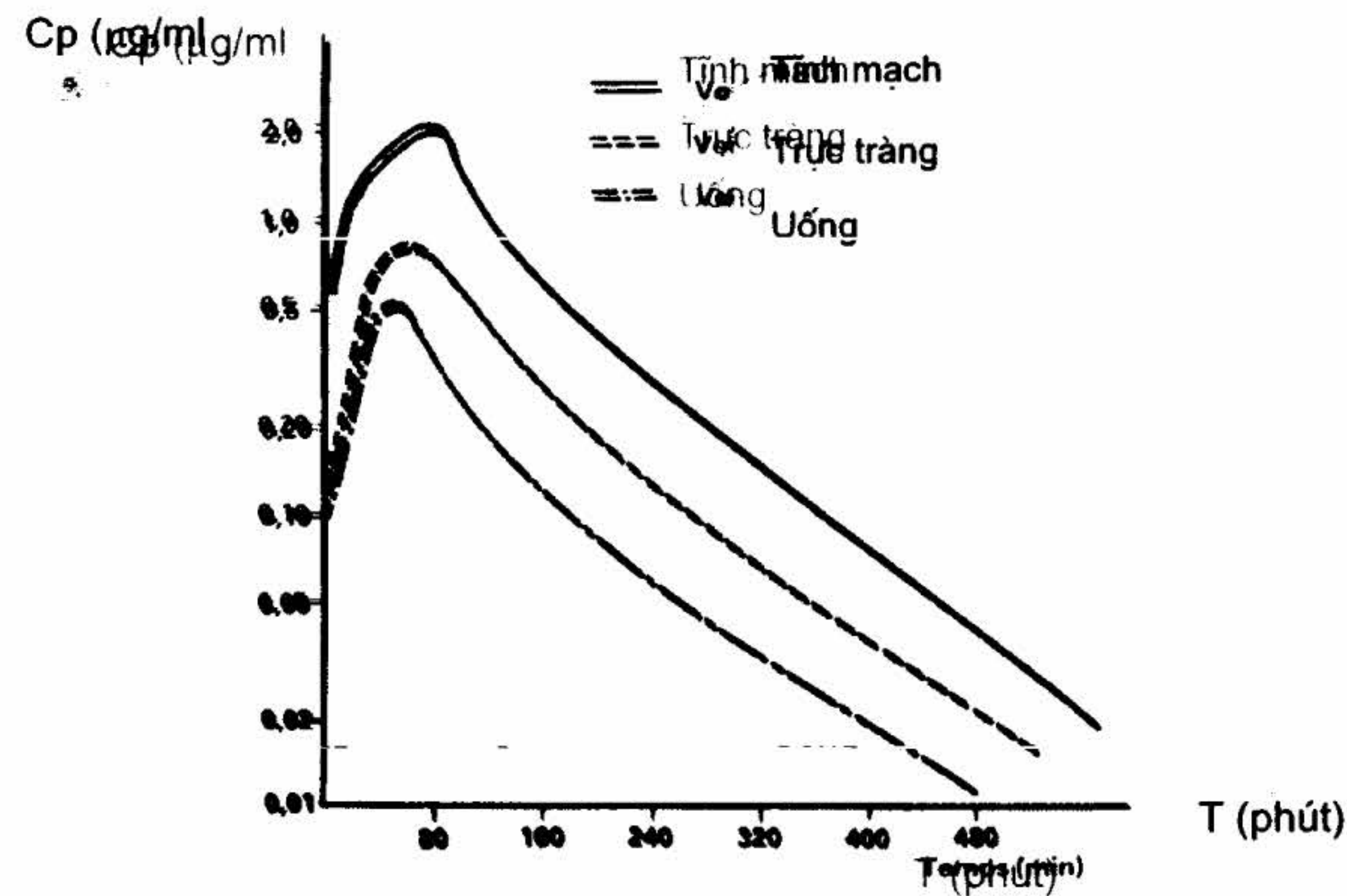
Những thuốc bị giảm nồng độ khi qua vòng tuần hoàn đầu là những thuốc bị chuyển hoá mạnh qua gan (> 70%). Tốc độ dòng máu qua gan là yếu tố ảnh hưởng tới 1st pass. Do đặc tính này, cần phải thay đổi lại liều dùng khi chuyển đường đưa thuốc từ uống sang tiêm và ngược lại nếu sử dụng các thuốc có 1st pass lớn.

Bảng 5.2. Tỷ lệ chuyển hoá qua gan của một số thuốc

< 0,3	0,3 - 0,7	> 0,7
Diazepam	Aspirin	Alprenolol
Isoniazid	Quinidin	Labetalol
Phenobarbital	Codein	Lidocain
Phenylbutazon	Nortriptilin	Metoprolol
Phenytoin	Desipramin	Morphin
Procainamid		Nitroglycerin
Salicylate		Pentazocin
Theophyllin		Pethidin
Tolbutamid		Propranolol
Valproat		Propoxyphen
Warfarin		Verapamil

(Theo Ronland M và Tozert T. 1980)

Hình 5.8 cho thấy sự khác nhau của nồng độ Lidocain với các đường đưa thuốc khác nhau để chứng minh cho ảnh hưởng của 1st pass đến SKD.



Hình 5.8. Ảnh hưởng của vòng tuần hoàn đầu đến AUC của Lidocain

1.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng khác

Ngoài các yếu tố trên, các yếu tố liên quan đến sử dụng thuốc cũng đóng một vai trò rất quan trọng, đó là:

- Tương tác thuốc:

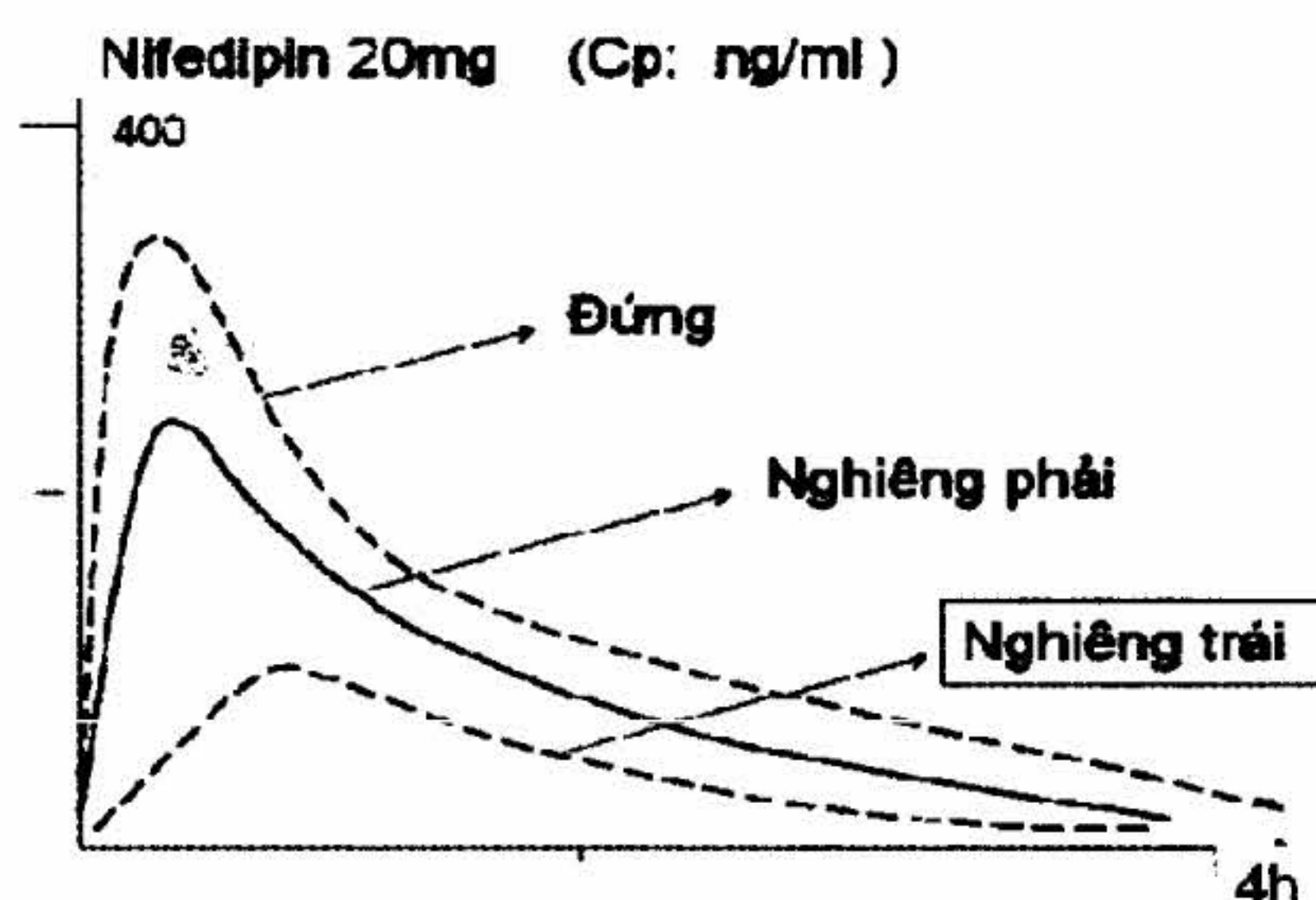
Các tương tác xảy ra khi phối hợp thuốc hoặc tương tác thuốc với thức ăn đều có thể gây tăng hoặc giảm SKD.

- Trạng thái tâm lý và bệnh lý:

Lo lắng, sợ hãi, hoặc bệnh nhân bị mắc bệnh loét dạ dày - tá tràng, bệnh Crohn, tăng hoặc nhược năng giáp đều ảnh hưởng đến khả năng hấp thu thuốc qua ống tiêu hoá nghĩa là ảnh hưởng tới SKD.

- Tư thế uống thuốc:

Điều này liên quan đến tốc độ di chuyển thuốc qua các đoạn khác nhau của ống tiêu hoá. Tư thế thuận tiện cho việc di chuyển thuốc từ dạ dày xuống ruột - vị trí hấp thu tối ưu của thuốc là tư thế đứng. Nếu uống thuốc ở tư thế nằm thì nghiêng phải thuận tiện cho thuốc di chuyển hơn là nghiêng trái. Thuốc di chuyển càng thuận lợi thì khả năng hấp thu càng cao và do đó SKD cao.



Hình 5.9. Ảnh hưởng của tư thế uống thuốc đến AUC của nifedipin

1.4. Ý nghĩa của SKD và TĐSH

1.4.1. SKD là cơ sở để lựa chọn chế phẩm

– Giá trị sinh khả dụng tuyệt đối cho biết khả năng vào máu của một chế phẩm sau khi đưa thuốc ngoài đường tĩnh mạch. Sinh khả dụng tuyệt đối của một thuốc uống đạt > 50% là có thể chấp nhận được. Khi SKD > 80% thì có thể coi khả năng thâm nhập của thuốc uống vào máu xấp xỉ đường tĩnh mạch còn nếu SKD < 50% thì dạng uống thường khó đạt yêu cầu điều trị khi bệnh nặng; những trường hợp này, liều uống thường phải lớn hơn liều tiêm rất nhiều.

Ví dụ:

– Ampicilin và amoxicilin đều có cùng phổ tác dụng nhưng SKD của ampicilin là 30-50% trong khi của amoxicilin là 60-90%, do đó amoxicilin được ưu tiên lựa chọn khi dùng đường uống. Cũng tương tự với licomycin và clindamycin (30% so với 90%).

1.4.2. SKD là cơ sở để lựa chọn đường đưa thuốc

Khi SKD tuyệt đối đạt trên 80%, có thể coi là thuốc hấp thu tương tự tiêm tĩnh mạch. Trường hợp này chỉ tiêm tĩnh mạch khi không uống được.

Ví dụ: Các kháng sinh nhóm quinolon có SKD đều > 80% và do đó đường uống được ưu tiên.

1.4.3. Giá trị sinh khả dụng tương đối cho biết khả năng thay thế nhau trong điều trị

Khi các thông số đặc trưng là AUC, Cmax và Tmax của thuốc thử và thuốc đối chứng (thường là biệt dược của nhà phát minh) nằm trong phạm vi cho phép (thường từ 80 - 125% tính theo giá trị log) thì coi là thuốc thử tương đương với thuốc chứng và có thể thay thế nhau trong điều trị được. Giá trị SKD tương đối hay còn gọi là tương đương sinh học cho biết chất lượng thực của các thuốc dùng ngoài đường tĩnh mạch, thường gặp nhất là dạng uống. Khi đăng ký thuốc generic để xin cấp phép lưu hành, tương đương sinh học là phép thử bắt buộc.

2. THỂ TÍCH PHÂN BỐ (Volume of Distribution, Vd)

2.1. Định nghĩa

Có thể hình dung thể tích phân bố qua hình vẽ sau:

Thuốc X: 100mg	Thuốc Y: 100mg				
<table><tr><td>Pha lipid: 10mg/30l</td></tr><tr><td>Pha nước: 90mg/70l</td></tr></table>	Pha lipid: 10mg/30l	Pha nước: 90mg/70l	<table><tr><td>Pha lipid: 90mg/30l</td></tr><tr><td>Pha nước: 90mg/70l</td></tr></table>	Pha lipid: 90mg/30l	Pha nước: 90mg/70l
Pha lipid: 10mg/30l					
Pha nước: 90mg/70l					
Pha lipid: 90mg/30l					
Pha nước: 90mg/70l					

Giả sử có 2 bình chất lỏng, thể tích mỗi bình là 100 lít; trong mỗi bình chứa 2 loại chất lỏng là lipid và nước với tỷ lệ 3/7. Khi thêm thuốc vào bình, thuốc sẽ tích thành hai phần và lượng thuốc trong mỗi phần phụ thuộc vào hệ số phân bố lipid /nước của thuốc. Thuốc X và Y được thêm vào mỗi bình một lượng (A) như nhau: 100mg và khả năng phân bố của 2 loại thuốc này được giả thiết như trình bày trong hình vẽ. Theo quy luật chung, các hợp chất thân nước có xu hướng tan vào pha nước mạnh hơn pha lipid và ngược lại. Như vậy thuốc X thân nước còn thuốc Y thân lipid.

Nếu coi pha nước là huyết tương thì nồng độ thuốc trong pha nước tương tự như khi ta đo nồng độ thuốc trong phần huyết tương (C_p), ta có kết quả như sau:

– Với thuốc Y- *Thân nước*:

$$C_p = \frac{90 \text{ mg}}{70 \text{ ml}} = 1,29 \text{ mg/ml}$$

– Với thuốc B - *Thân lipid*:

$$C_p = \frac{10 \text{ mg}}{70 \text{ ml}} = 0,14 \text{ mg/ml}$$

Theo định nghĩa thì: Thể tích phân bố thực chất là một thể tích "tưởng tượng" (an imaginary volume) còn gọi là thể tích phân bố biểu kiến (apparent), biểu thị một khoảng không gian cần phải có để toàn bộ lượng thuốc được đưa vào cơ thể phân bố ở nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương.

Ví dụ trên giả định sự giảm nồng độ thuốc trong pha nước liên quan đến sự phân bố thuốc trong pha lipid; thực tế sự thay đổi nồng độ thuốc trong pha nước (tượng trưng cho nồng độ trong huyết tương) còn liên quan đến khả năng liên kết hoặc khuếch tán của thuốc vào các tổ chức (xương, cơ tim, hồng cầu).

2.2. Cách tính Vd

2.2.1. Tính từ Cp

$$Vd = \frac{A}{Cp}$$

Trong đó:

Vd là thể tích phân bố. Đơn vị của thể tích phân bố là đơn vị thể tích (l, ml).

A là lượng thuốc được đưa vào cơ thể (mg hoặc mg).

Cp là nồng độ thuốc trong huyết tương (mg/ml).

2.2.2. Tính Vd từ các thông số dược động học khác

$$Vd = \frac{F \times D}{AUC \times K_{el}}$$

$$Vd = \frac{Cl_T \times t_{1/2}}{0,693}$$

Trong đó:

F là SKD, D là liều dùng, K_{el} là hằng số tốc độ thải trừ, Cl_T là độ thanh thải toàn phần và $t_{1/2}$ là thời gian bán thải.

2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến Vd

2.3.1. Sự thay đổi tỷ lệ lipid và nước trong cơ thể

Lipid và nước là những hợp phần có ở mọi tổ chức. Tỷ lệ này thay đổi theo lứa tuổi (bảng 5.3).

Bảng 5.3. Tỷ lệ lipid và nước và nước so với tổng trọng lượng cơ thể

Tuổi	Tỷ lệ Lipid và Nước so với trọng lượng cơ thể	
	Lipid	Nước
Sơ sinh thiếu tháng	12 %	85 %
Sơ sinh đủ tháng	15 %	75 %
12 <18 tuổi	18 %	60 %
18 - 60 tuổi	12 - 25 %	60 %
Người cao tuổi	35 - 45 %	53 %

Trị số thể tích phân bố công bố trong các tài liệu về thuốc là số liệu ở người trưởng thành (18 - 60 tuổi). Như vậy, với các đối tượng đặc biệt như trẻ nhỏ, người béo phì, người cao tuổi, Vd của các thuốc sẽ thay đổi.

Ví dụ:

– Các thuốc có chỉ số lipid/nước thấp như theophylin, gentamicin... khuếch tán tốt vào các tổ chức có nhiều nước. ở trẻ sơ sinh, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng, tỷ lệ nước của cơ thể chiếm tới 85%, do đó thể tích phân bố của những loại thuốc này là rất lớn.

Ví dụ:

Vd của theophylin ở trẻ sơ sinh là 1l/kg trong khi đó ở người lớn (tỷ lệ nước của toàn cơ thể là 60%) thì Vd chỉ còn 0,48l/kg. Cũng vì vậy liều lượng tính cho trẻ sơ sinh theo cân nặng cao hơn liều cho người lớn.

– Các thuốc mê có Vd ở người béo phì tăng hơn hẳn so với người bình thường, do đó lượng thuốc mê cần sử dụng sẽ lớn hơn (nhưng thời gian hồi tỉnh sau mê dài hơn do thuốc tiếp tục phân bố trở lại máu từ mô mỡ).

2.3.2. Sự mất dịch ngoại bào trầm trọng trong một số trạng thái bệnh lý

Những thuốc tan nhiều trong nước, đặc biệt những thuốc chỉ phân bố ở dịch ngoại bào như các kháng sinh nhóm amosid có Vd thay đổi nhanh chóng khi mất dịch ngoại bào như bỏng nặng, mất máu, ỉa chảy nặng. Lúc này Vd giảm kéo theo sự tăng nồng độ thuốc trong máu dẫn đến nguy cơ quá liều, ngộ độc.

2.4. Ý nghĩa của trị số Vd

– Thể tích phân bố cho biết khả năng phân bố của thuốc trong môi trường chất lỏng của cơ thể nghĩa là khả năng thuốc rời huyết tương để tới tổ chức - cơ quan trong cơ thể:

Trở lại mô hình trên ta thấy: thể tích phân bố "tưởng tượng" của thuốc được xác định bằng cách chia tổng lượng thuốc được thêm vào bình (100mg) cho nồng độ thuốc trong pha nước (Cp) .

Trong ví dụ này, với thuốc Y thân lipid:

$$Vd = 100\text{mg} / 0,14\text{mg/ml} = 714 \text{ ml}$$

Thể tích 714 ml này vượt quá thể tích thực tế của bình (100ml). Điều đó có nghĩa là thể tích phân bố không biểu thị một thể tích sinh lý thực mà đơn thuần chỉ là một thể tích dịch lỏng giả thiết cần phải có để chứa tất cả lượng thuốc đó đưa vào cơ thể với cùng một nồng độ như nồng độ đó có trong huyết tương hoặc huyết thanh. Thể tích này không liên quan gì đến thể tích huyết tương, huyết thanh, máu toàn phần hoặc phần nước của cơ thể.

Nếu Vd tính được nhỏ hơn hoặc bằng thể tích huyết tương thì điều đó có nghĩa là thuốc chỉ phân bố trong phần huyết tương; còn nếu Vd lớn hơn thể tích huyết tương có nghĩa là thuốc nằm cả ngoài huyết tương.

Ta biết rằng:

Thể tích huyết tương: ~ 3 L (0,04l/kg)

Thể tích dịch ngoại bào: ~ 15 L (0,2l/kg)

Thể tích nước trong TB: ~ 25 L (0,35l/kg)

Thể tích nước toàn bộ: ~ 50L (0,7l/kg)

Như vậy nếu một thuốc có $V_d = 0,7l/kg$ thì có nghĩa là thuốc phân bố hoàn toàn trong pha nước bởi vì toàn bộ phần nước của cơ thể chiếm khoảng 70% tổng trọng lượng cơ thể. Còn nếu $V_d > 0,7l/kg$ ta chỉ biết được thuốc không chỉ nằm trong pha nước mà còn nằm cả ở những tổ chức khác nữa (mô mỡ, mô xương) nhưng cụ thể ở đâu thì còn cần các thông số dược động học khác để làm sáng tỏ. Thể tích phân bố (V_d) liên quan đến bản chất phân tử thuốc vì cấu trúc phân tử quyết định đặc tính phân bố của thuốc trong các tổ chức của cơ thể.

Bảng 5.4. Thể tích phân bố của một số nhóm kháng sinh

Aminozid	0,10 - 0,20l/kg
Cephalosporins	0,15 - 0,30l/kg
Penicilins	0,20 - 0,50l/kg
Tetracyclins	0,80 - 1,20l/kg
Macrolids	1, 00 - 2,00l/kg
Fluoroquinolon	1, 50 - 3,0l/kg

– Thể tích phân bố (V_d) giúp ước đoán nồng độ thuốc tại thời điểm ban đầu (C_{p_0}):

Từ công thức:

$$A = C_p \times V_d \rightarrow D \times F = C_{p_0} \times V_d$$

Ta có:

$$C_{p_0} = D \times F / V_d$$

Ví dụ:

Thể tích phân bố của theophyllin là 35 lit, liều theophyllin dùng theo đường tĩnh mạch là 600mg. Với mức liều này nồng độ ước đoán có phù hợp cho điều trị hen không?

Giải:

C_p ước đoán sẽ là $[600mg \times 1] / 35l = 17 \text{ mg/l}$.

Nồng độ điều trị của theophyllin cho phép từ 8 - 20mg/l. Như vậy mức liều trên là phù hợp.

– Thể tích phân bố (V_d) giúp tính liều tải (loading dose):

$$A = D \times F = C_{p-0} \times V_d$$

Ví dụ:

Một bệnh nhân được chỉ định điều trị bằng theophyllin theo đường tĩnh mạch. V_d của theophyllin là 35l. Tính liều cần đưa để đạt được nồng độ theophyllin trong huyết tương là 15 mg/l. Giải: $D = 525\text{mg}$.

Lưu ý:

Với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp người ta thường phải tính lại liều cho từng cá thể dựa vào mức C_p mong muốn (căn cứ vào mục đích điều trị). Trong trường hợp này có thể sử dụng bảng V_d trong các tài liệu chuyên khảo. Tuy nhiên trị số này chỉ đúng cho những đối tượng không có những rối loạn nghiêm trọng ảnh hưởng đến quá trình phân bố và bài xuất thuốc. Trường hợp bệnh nhân không sử dụng được trị số V_d có sẵn thì phải tính lại V_d theo các công thức trên với dữ liệu có ở bệnh nhân.

3. ĐỘ THANH THẢI (Clearance, Cl)

3.1. Định nghĩa

Thuốc sau khi thâm nhập vào vòng tuần hoàn sẽ lập tức được các cơ quan của cơ thể tìm cách loại trừ vì đó là chất lạ. Tỷ lệ thanh lọc thuốc qua mỗi cơ quan phụ thuộc bản chất của phân tử thuốc và tỷ lệ này giao động từ 0% đến 100%. Thực tế thì có một số thuốc đã bị loại trừ ngay khi thâm nhập vào ống tiêu hoá nhờ một số enzyme có tại thành ruột; tuy nhiên tỷ lệ này rất ít và do đó 2 cơ quan thanh lọc thuốc chủ yếu là gan và thận.

Độ thanh thải hay còn gọi là độ thanh lọc (Clearance, Cl) của thuốc là thể tích tưởng tượng, giả định (apparent, imaginary volume) của huyết tương hoặc huyết thanh được một cơ quan của cơ thể (thường là gan và thận) loại bỏ hoàn toàn thuốc trong 1 đơn vị thời gian (phút hoặc giờ).

Sở dĩ gọi là thể tích *tưởng tượng* vì thực tế không bao giờ có thể loại bỏ hoàn toàn (100%) thuốc ra khỏi huyết thanh hoặc huyết tương mà chỉ giả định nếu máu chảy qua gan hoặc thận trong 1 phút thì có bao nhiêu ml hoặc l được lọc sạch thuốc.

3.2. Cách tính độ thanh thải của thuốc ($Cl_{\text{Thuốc}}$):

3.2.1. Tính $Cl_{\text{Thuốc}}$ từ tốc độ bài xuất thuốc

$$Cl_{\text{Thuốc}} = \frac{U_{el}}{C_p}$$

Ở đây:

U_{el} : Tốc độ bài xuất của thuốc qua gan và /hoặc thận (mg/ph)

(el. = elimination, bài xuất)

C_p : Nồng độ thuốc trong huyết tương (mg/ml)

* *Chú ý:*

– Nếu một thuốc có hệ số phân bố vào hồng cầu cao (ví dụ các thuốc chống sốt rét), thì công thức tính clearance sẽ là:

$$Cl_{\text{Thuốc}} = \frac{U_{el}}{C_b}$$

Ở đây:

C_b là nồng độ thuốc trong máu toàn phần (C_{blood})

Đơn vị tính độ thanh thải của thuốc ($Cl_{\text{Thuốc}}$) có thể là ml/ph hoặc ml/ph/kg, biểu thị số mililit huyết tương được gan hoặc thận lọc sạch thuốc trong thời gian 1 phút.

Trị số $Cl_{\text{Thuốc}}$ thực chất cũng chỉ là một trị số ảo, có tính lý thuyết vì sự tuần hoàn của máu qua các cơ quan là hồi lưu, lặp đi lặp lại liên tục và thực tế thuốc chỉ được lọc sạch hoàn toàn ra khỏi huyết tương sau một khoảng thời gian $7 \times t_{1/2}$ (xem "thời gian bán thải").

Tuy nhiên, cách tính này khó thực hiện vì việc gom mẫu nước tiểu trong nhiều giờ rất phức tạp.

3.2.2. Tính từ liều lượng và AUC

$$Cl_{\text{Thuốc}} = \frac{F \times D}{AUC}$$

Ở đây:

$Cl_{\text{Thuốc}}$: Độ thanh thải của thuốc (l/h)

F: Sinh khả dụng

D: Liều dùng (mg)

AUC: Diện tích dưới đường cong (mg.h/l)

Lưu ý:

Đơn vị của Cl thường là l/h hoặc ml, l/ph. Nếu các tài liệu ghi l/ph.kg hay l.ph⁻¹.kg⁻¹ thì khi tính Cl cho bệnh nhân, ta phải nhân giá trị này với số cân nặng của bệnh nhân đó.

Ví dụ: Cl của cephalexin là 4,3 ml/ph.kg như vậy C_{total} (Cl_t) của cephalexin ở một người nặng 70 kg sẽ là 4,3 ml/ph.kg x 70kg = 300 ml/ph.

3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến độ thanh thải của thuốc

3.3.1. Chức năng gan - thận

Clearance trong các bảng có sẵn với mỗi loại thuốc thường là $Cl_{\text{toàn phần}}$, biểu thị khả năng loại bỏ thuốc ra khỏi huyết thanh, huyết tương của tất cả các cơ

quan bài xuất trong cơ thể như gan, thận, phổi, da, nước bọt, tuyến tiết... Tuy nhiên, chỉ có 2 cơ quan gan và thận là có khả năng lọc thuốc mạnh nhất, còn lượng thuốc được bài xuất qua các cơ quan còn lại rất nhỏ, và ít có ý nghĩa. Vì vậy:

$$\begin{aligned} Cl_{\text{toàn phần}} &= Cl_{\text{thận}} + Cl_{\text{gan}} + Cl_{\text{cơ quan khác}} \\ &\approx Cl_{\text{thận}} + Cl_{\text{gan}} \end{aligned}$$

Ví dụ:

– Theophylin có $Cl_{\text{toàn phần}} = 0,65 \text{ ml/ph/kg}$. Được biết theophylin là thuốc được chuyển hoá 90% ở gan, có nghĩa là: $Cl_{\text{gan}} \approx 0,59 \text{ ml/ph/kg}$. Nếu tính cho một người có trọng lượng 50kg thì $Cl_{\text{gan}} \approx 0,60 \text{ ml/ph/kg} \times 50\text{kg} = 30\text{ml/ph}$ có nghĩa là cứ sau một khoảng thời gian 1 phút, sẽ có 30ml huyết tương được gan lọc sạch khỏi theophylin.

– Cephalixin có $Cl_{\text{toàn phần}} = 300\text{ml/ph}$, chất này ít bị chuyển hoá ở gan mà chủ yếu bài xuất qua thận tới 91%, trường hợp này, $Cl_{\text{thận}}$ rất quan trọng với cephalixin: $Cl_{\text{thận}} = 300\text{ml/ph} \times 0,91 = 273 \text{ ml/ph}$.

Khả năng thanh lọc thuốc qua gan phụ thuộc hệ enzym chuyển hoá thuốc. Những yếu tố làm thay đổi hoạt tính hoặc số lượng hệ enzym này như tuổi tác, di truyền, tương tác thuốc, suy gan đều ảnh hưởng đến hệ số thanh thải qua gan (Cl_H). Ví dụ: Propranolol là một thuốc được chuyển hoá gần như hoàn toàn ở gan ($Cl_H \approx 100\%$). Suy gan làm tăng mạnh nồng độ thuốc này trong máu dẫn đến quá liều.

Thận là cơ quan loại bỏ thuốc quan trọng với các thuốc tan nhiều trong nước. Cephalixin là thuốc bài xuất $Cl_{\text{thận}} > 90\%$ ở dạng còn hoạt tính với $Cl_{\text{thận}} = 273 \text{ ml/ph}$. Như vậy, trong trường hợp bệnh nhân có những tổn thương nặng về chức năng thận thì khả năng bài xuất cephalixin bị giảm rõ rệt và nguy cơ quá liều sẽ cao, trái lại với theophylin $Cl_{\text{thận}}$ chỉ khoảng $< 10\%$ nên sự tổn thương thận ít có nguy cơ gây độc vì thực chất chỉ có một lượng rất nhỏ theophylin được loại bỏ theo đường này.

3.3.2. Khả năng phân bố mạnh vào tổ chức

Với một số thuốc được tích lũy cao trong hồng cầu, khi tính clearance nên tính theo nồng độ thuốc trong máu toàn phần. Trường hợp này nên tính theo nồng độ thuốc trong huyết thanh hay huyết tương thì sẽ gặp sai sót lớn vì thực tế nồng độ thuốc trong đó có thể rất thấp nhưng không có nghĩa là thuốc đã được loại khỏi cơ thể mà thực chất có một lượng lớn tích tụ trong hồng cầu không xác định được lúc đo. Đó là lý do tại sao có một số thuốc có Cl tới vài chục lít /ph và trị số đo được vượt quá cả tốc độ dòng máu chảy qua các cơ quan. Như vậy clearance huyết thanh hay huyết tương có thể là một giá trị giả thuyết chứ không phải là giá trị sinh lý.

Ví dụ: Labetalol là một thuốc chủ yếu được lọc ở gan có clearance huyết thanh được công bố là 1750ml/ph. Trị số này vượt quá cả tốc độ dòng máu tuần hoàn qua gan (nơi loại bỏ labetalol chính). Thực chất nếu tính clearance của labetalol theo nồng độ trong máu thì Cl sẽ là 1290ml/min. Trị số này hợp lý hơn. Sự sai khác trên là do sự tích tụ của thuốc trong hồng cầu.

3.3.3. Liều quá cao

Sự bão hoà khả năng chuyển hoá thuốc của gan do mức liều quá lớn. Lúc này sự bài tiết thuốc bị bão hoà và trị số clearance bị giao động. Phương trình tính toán bị thay đổi và sẽ tính theo phương trình sau:

$$Cl_{total-plasma} = V_m / (K_m + C_p)$$

Ở đây:

$Cl_{total-plasma}$ là clearance toàn bộ tính theo huyết tương.

V_m là tốc độ bài xuất tối đa (khối lượng/thời gian).

K_m là nồng độ thuốc ở thời điểm mà tốc độ bài xuất đạt một nửa tốc độ bài xuất tối đa (khối lượng / thể tích).

Phương trình này hoàn toàn giống với phương trình Michaelis Menten dùng trong động học của enzym. Việc xác định liều cho những thuốc như vậy thường rất phức tạp.

3.4. Ý nghĩa của trị số Clearance (Cl)

3.4.1. Liên quan Cl và tốc độ bài xuất (U_{el})

Cl không phải là tốc độ bài xuất nhưng khi biết Clearance, ta có thể tính được tốc độ bài xuất (U_{el}):

$$U_{el} \text{ (mg/h)} = Cl \text{ (l/h)} \times C_p \text{ (mg/l)}$$

Tốc độ bài xuất luôn thay đổi và sự biến đổi này tỉ lệ thuận với sự thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương (C_p) theo quá trình động học bậc 1 nghĩa là khi C_p tăng thì tốc độ bài xuất thuốc cũng tăng. Trong khi đó, Cl của một thuốc nào đó lại thường rất ổn định trong giới hạn liều đã tính toán ở lâm sàng nếu mức liều được dùng chưa đủ gây bão hoà hệ bài xuất thuốc. Lúc này sự liên hệ giữa tốc độ bài xuất thuốc và nồng độ thuốc trong huyết tương là mối liên hệ tuyến tính. Sự bài xuất thuốc trong trường hợp này tuân theo động học bậc 1 nghĩa là sau một khoảng thời gian nhất định sẽ có một tỷ lệ hằng định của thuốc được loại bỏ khỏi huyết tương. Tuy nhiên nếu liều dùng quá lớn và cơ chế thanh lọc thuốc bị bão hoà, quá trình bài xuất thuốc sẽ tuân theo động học bậc 0 nghĩa là sau một khoảng thời gian nhất định có một lượng cố định thuốc được loại bỏ khỏi huyết tương. Trong trường hợp này clearance sẽ không hằng định nữa mà sẽ giao động.

Clearance thường được xác định theo mức nồng độ ở trạng thái ổn định ($C_{ss} = C_{steady-state}$) nghĩa là khi quá trình hấp thu thuốc đã hoàn thành.

3.4.2. Từ trị số Cl và nồng độ thuốc đo được trong huyết tương, ta có thể tính được tốc độ truyền

Để duy trì nồng độ thuốc hằng định (C_{ss}) khi điều trị, tốc độ truyền (U_{inf}) phải bằng tốc độ thải trừ (U_{el}), như vậy:

$$U_{el} = U_{inf} = Cl \times C_{ss}$$

Ở đây:

U_{el} là tốc độ bài xuất (mg/h hoặc mg/ph).

U_{inf} là tốc độ truyền thuốc vào tĩnh mạch (mg/h hoặc mg/ph).

Cl là độ thanh thải của thuốc (l/h hoặc ml/ph).

C_{ss} là nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng (mg/l hoặc mg/ml).

Trị số Clearance của các thuốc được cho sẵn trong các sách chuyên khảo, C_{ss} là nồng độ cân duy trì (nồng độ mong muốn). Nếu bệnh nhân dùng thuốc bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục thì mức thuốc sẽ nhanh chóng đạt trạng thái ổn định còn nếu bệnh nhân được đưa thuốc bằng đường uống hoặc tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch gián đoạn hoặc đưa nhiều liều kế tiếp nhau sau những khoảng thời gian nhất định thì C_{ss} chỉ có thể đạt được sau một khoảng thời gian tương đối dài. Khoảng thời gian này bằng khoảng 5 lần thời gian bán thải của thuốc (5 lần $t_{1/2}$) và tại thời điểm đó C_{ss} chỉ còn liên quan đến Cl và liều lượng.

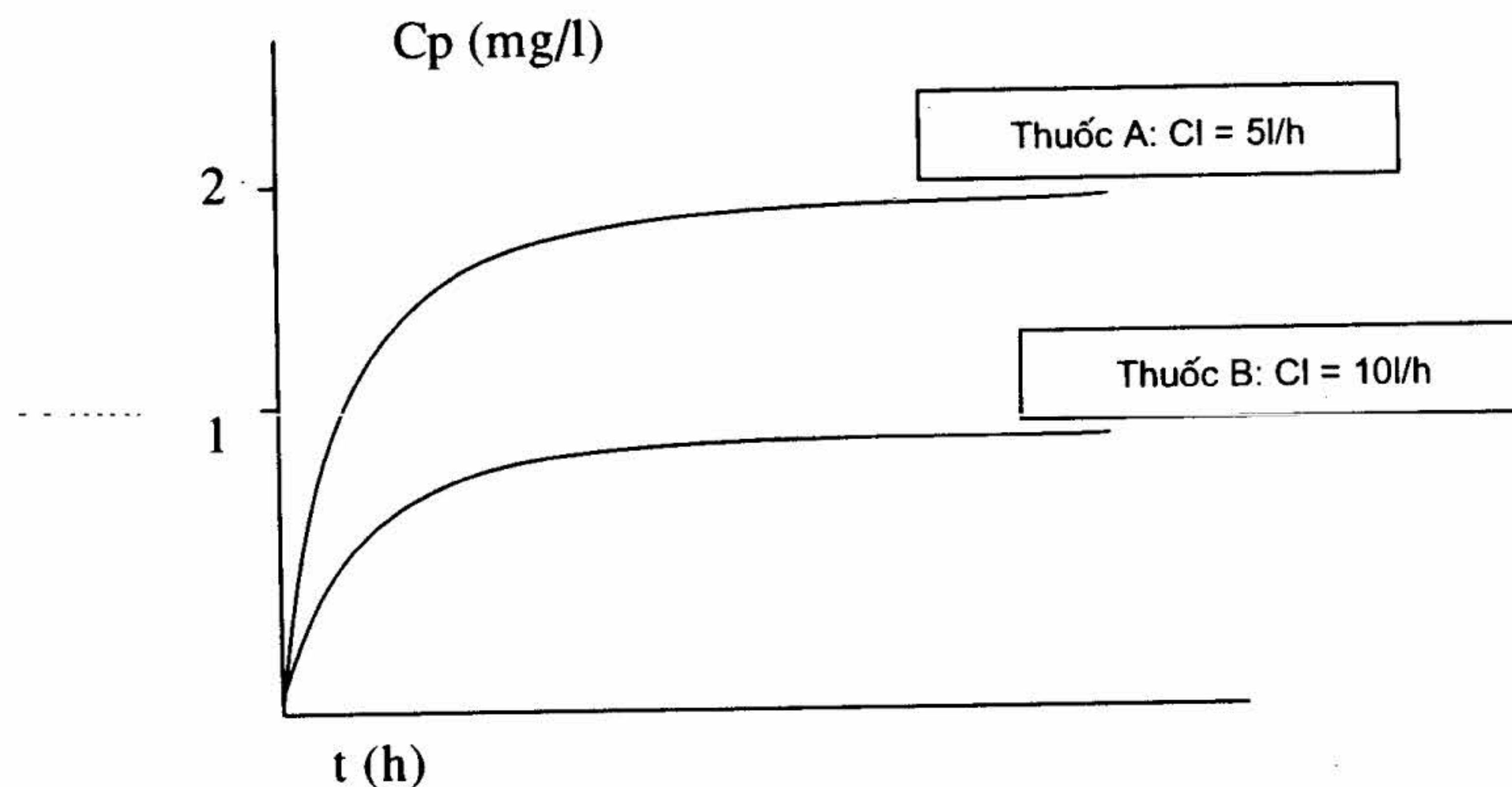
3.4.3. Từ Cl cho sẵn với mỗi thuốc và hằng số tốc độ bài xuất (k_0), có thể tính được C_{ss}

Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định khi thuốc được dùng theo cách truyền tĩnh mạch liên tục được tính theo phương trình sau:

$$C_{ss} = \frac{k_0}{Cl}$$

Ở đây:

Cl : độ thanh thải của thuốc (l/h)



Hình 5.10. Ảnh hưởng của độ thanh thải (Cl) đến C_{ss}

Từ hình 5.10 cho thấy nồng độ thuốc tỷ lệ nghịch với độ thanh thải, ví dụ khi độ thanh thải giảm một nửa thì nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng tăng gấp đôi.

Như vậy giá trị clearance rất có ích trong dược động học lâm sàng. Trị số Cl đối với một thuốc có phạm vi điều trị hẹp thường được tính sẵn và có thể căn cứ vào số liệu này để tính ra một thông số dược động học cần thiết như nồng độ thuốc tại một thời điểm nào đó, tốc độ bài xuất thuốc, liều dùng cần thiết. Tuy nhiên, ta chỉ có thể sử dụng trị số Cl cho sẵn trong trường hợp liều dùng ở mức điều trị, khi hệ bài xuất thuốc chưa bão hòa và quá trình bài xuất thuốc tuân theo dược động học bậc 1. Những trường hợp khác không tuân theo quy luật này, ví dụ với bệnh nhân có tổn thương gan, thận hoặc dùng thuốc ở liều quá cao thì giá trị Cl sẽ giao động và lúc này phải tính cụ thể một giá trị Cl riêng cho bệnh nhân đó phải căn cứ vào nồng độ thuốc trong huyết tương ở các thời điểm khác nhau.

4. THỜI GIAN BÁN THẢI ($T_{1/2}$)

4.1. Định nghĩa

Khái niệm half-life được gọi là nửa đời, ký hiệu $t_{1/2}$ được biểu thị theo nhiều nghĩa:

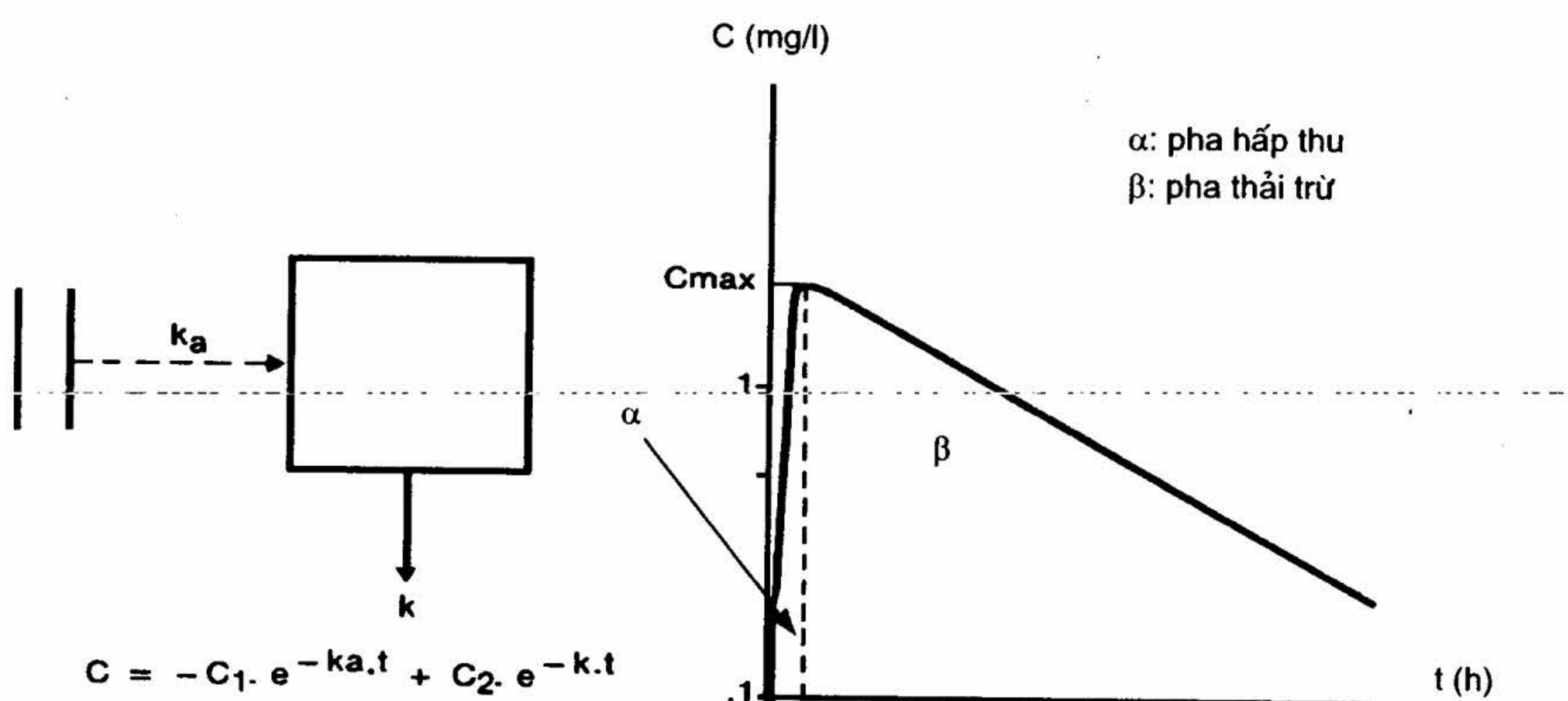
- Có thể đó là $t_{1/2\alpha}$ tức là nửa đời hấp thu, như trên đồ thị hình 5.11 là thời gian cần thiết để một nửa lượng thuốc đã uống vào được vòng tuần hoàn.

Nếu thuốc được đưa qua đường tĩnh mạch hoặc đường tiêm bắp thì pha này không có hoặc không đáng kể, như vậy không có $t_{1/2\alpha}$.

- Có thể đó là $t_{1/2\beta}$ được tính từ pha thải trừ (pha β).

Lúc này $t_{1/2\beta}$ chính là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong máu giảm đi một nửa hoặc lượng thuốc đã vào được cơ thể giảm đi một nửa.

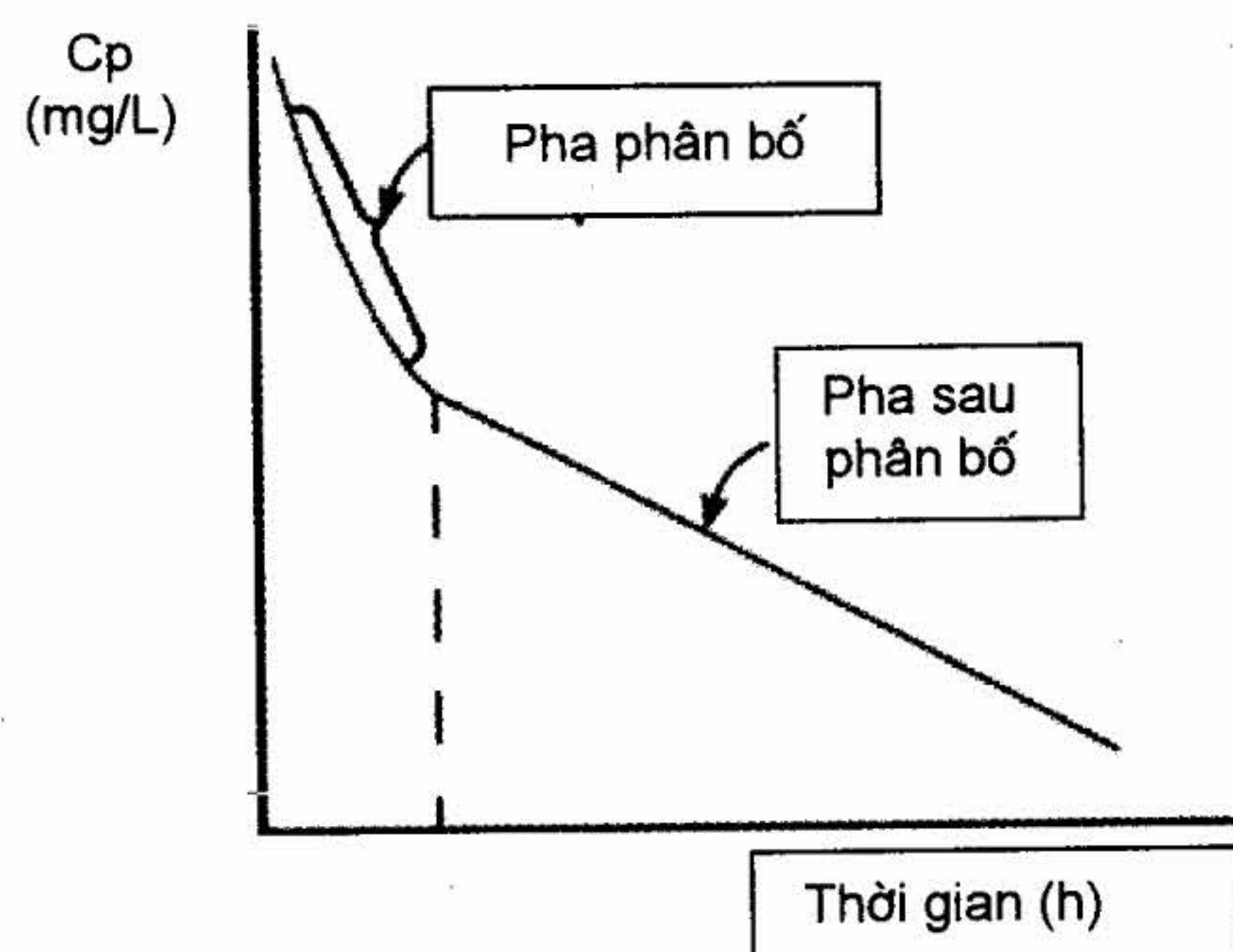
$t_{1/2\beta}$ còn gọi là nửa đời thải trừ (Elimination Half-life) hay thời gian bán thải. Định nghĩa này được dùng trong điều trị vì ta chỉ tính thời gian sau khi thuốc đã vào được vòng tuần hoàn nghĩa là khi pha hấp thu đã kết thúc.



Hình 5.11. Mô hình biểu diễn quá trình di chuyển của thuốc từ vị trí hấp thu vào cơ thể (mẫu 1 ngăn) và sự biến đổi nồng độ thuốc trong máu khi đưa thuốc ngoài đường tĩnh mạch

Nếu là DDH 2 ngăn thì sau pha hấp thu không chỉ có pha thải trừ mà cả pha phân bố (hình 5.12). Trường hợp này sau C_{max} có 2 pha và tương ứng có 2 loại $t_{1/2}$: $t_{1/2}$ phân bố và $t_{1/2}$ thải trừ. Lúc này nửa đời thải trừ được tính từ sau pha phân bố.

Trong thực hành điều trị, người ta thường sử dụng mô hình dược động học đơn giản nhất là mô hình 1 ngăn (hình 5.11) và như vậy $t_{1/2}$ thông thường được tính ngay sau khi thuốc đạt C_{max} .



Hình 5.12. Diễn biến nồng độ thuốc sau khi tiêm tĩnh mạch theo mô hình 2 ngăn

4.2. Cách tính $t_{1/2}$

4.2.1. Tính từ hằng số tốc độ thải trừ (k_{el})

Với một thuốc phân bố theo mô hình dược động học 1 ngăn, quá trình thải trừ tuân theo dược động học bậc 1 (dạng đơn giản nhất).

- Bước 1: Tính hằng số tốc độ thải trừ (K_{el} , el. là elimination).

Trong trường hợp này, K_{el} chính là độ dốc của đường biểu diễn quá trình thải trừ thuốc, có nghĩa là:

$$K = \text{tg}\beta = \frac{\ln C_i - \ln C_{i+1}}{t_{i+1} - t_i}$$

Ở đây:

C_i là nồng độ thuốc trong huyết tương tại thời điểm i nào đó (t_i).

C_{i+1} là nồng độ thuốc trong huyết tương tại thời điểm t_{i+1} .

K_{el} có thể tính dễ dàng từ đồ thị bán logarit biểu diễn nồng độ thuốc trong máu theo thời gian.

Công thức trên thường được dùng trong lâm sàng để tính K_{el} . Tất nhiên cách làm này có nhiều hạn chế vì ta chỉ lấy có hai mẫu máu để đo nồng độ thuốc và bất kì một sai số nào do lấy mẫu, do đo nồng độ không chính xác đều dẫn đến sai số khi tính k_{el} và $t_{1/2}$.

Bản thân k_{el} cũng là một thông số DDH rất quan trọng. Đây là một trị số hằng định biểu thị một tỷ lệ thuốc cố định được bài xuất trong một đơn vị thời gian. Ví dụ k_{el} của một thuốc nào đó = 0,2 có nghĩa là trong 1h có khoảng 1/5 lượng thuốc được bài xuất.

- Bước 2: Tính $t_{1/2}$:

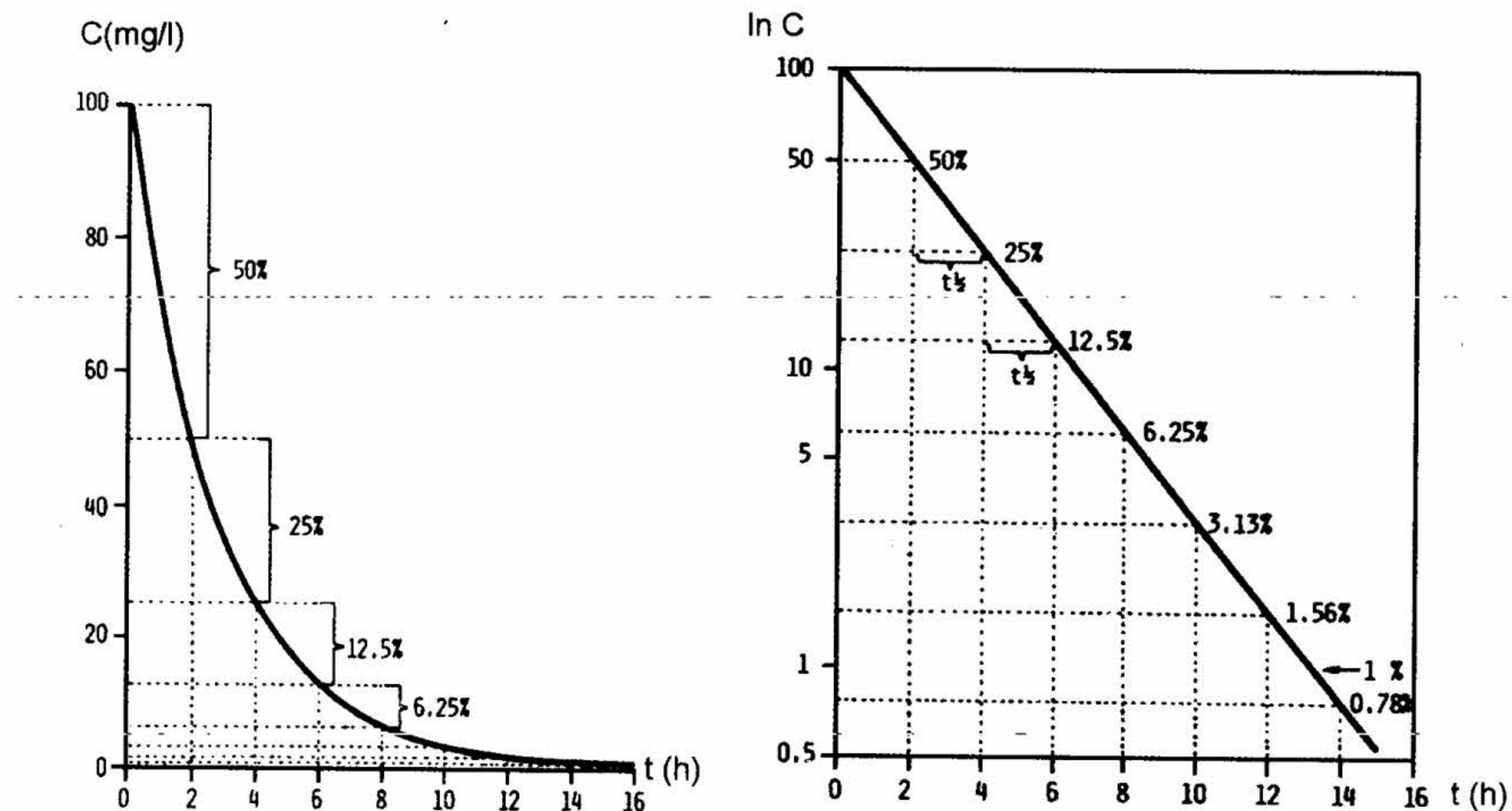
Khi nồng độ thuốc trong máu giảm đi một nửa, $\ln C_i - \ln C_{i+1} = \ln 2 = 0,693$.

Thời gian để C_i còn một nửa chính là $t_{1/2}$, như vậy:

$$t_{1/2} = 0,693/k_{el}$$

4.2.2. Tính trực tiếp từ đồ thị

Dựa vào đồ thị bán logarit ($\ln C - t$) là cách đơn giản nhất. Đồ thị từ hình 5.13 ứng với một thuốc phân bố theo mô hình dược động học 1 ngăn, quá trình thải trừ tuân theo động học bậc 1 (tức là dạng đơn giản nhất). Từ đây ta có thể tính $t_{1/2}$ dễ dàng từ đồ thị $\ln C$ -thời gian (hình 5.13). Ví dụ lấy 2 mức nồng độ 100 và 50, ta có 2 giá trị t tương ứng là $t = 0$ và $t = 2$; như vậy $t_{1/2} = 2$. Ta cũng có thể tính từ 2 mức nồng độ khác: 50 và 25, sự chênh lệch về thời gian sẽ là $t_{50} = 2$ và $t_{25} = 4$, như vậy $t_{1/2}$ cũng bằng 2. Từ đó cho thấy trị số $t_{1/2}$ không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong máu.



Hình 5.13. Đường cong biến đổi nồng độ thuốc theo thời gian khi đưa qua đường tĩnh mạch (l.v.)

4.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến $t_{1/2}$

$t_{1/2}$ là thông số biểu thị cho cả 2 quá trình: Phân bố và bài xuất. Chính vì vậy tất cả các yếu tố ảnh hưởng các quá trình này đều làm thay đổi $t_{1/2}$.

4.4. Ý nghĩa của trị số $t_{1/2}$

4.4.1. Thời gian bán thải là thông số xác định tỷ lệ thuốc được thải trừ:

Bảng 5.5. Liên quan giữa $t_{1/2}$ và lượng thuốc được thải trừ

Số lần $t_{1/2}$	Lượng thuốc được thải trừ (%)
1	50
2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

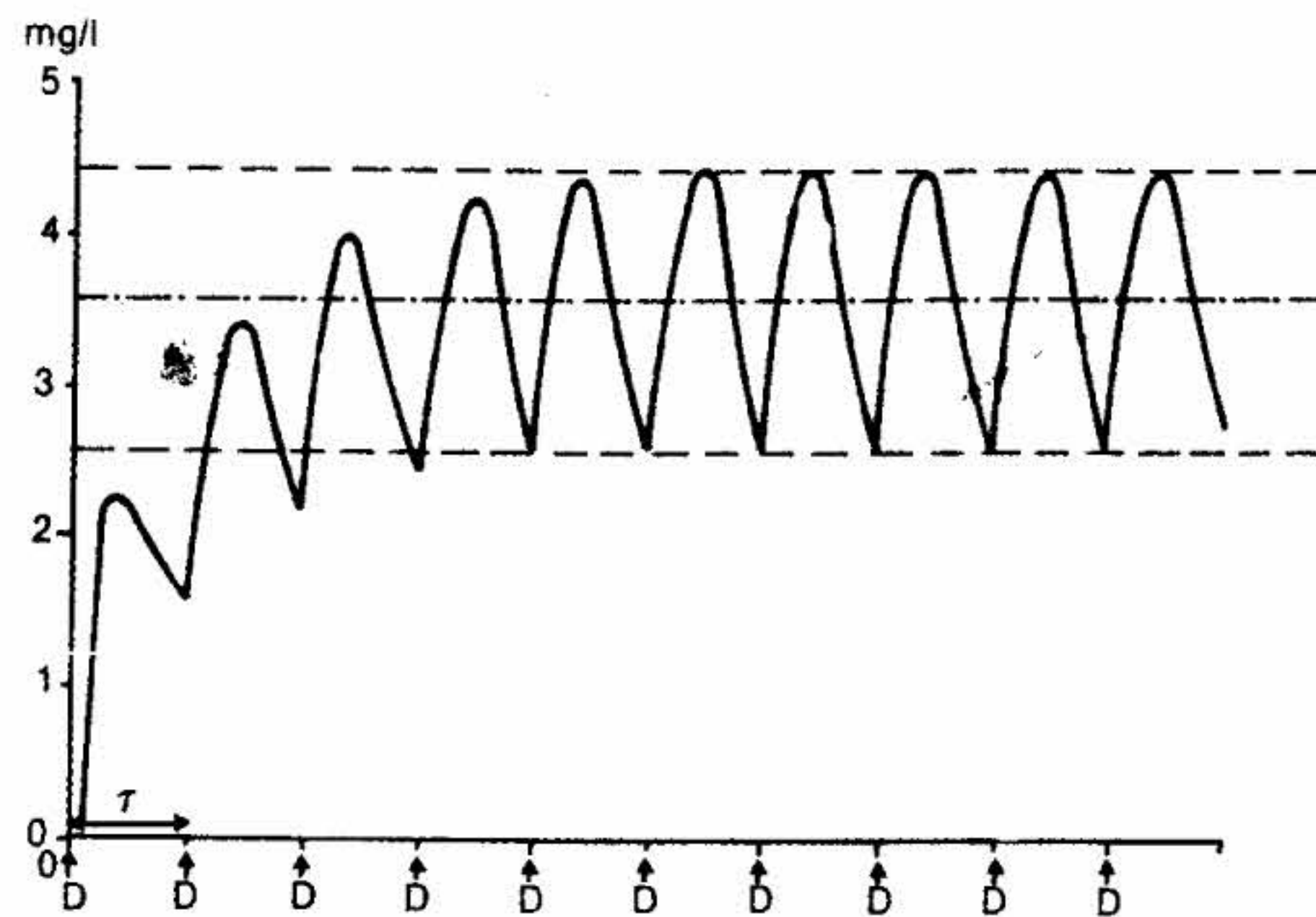
Bảng 5.5 được tính khi đưa thuốc một liều duy nhất (single dose). Theo kết quả trong bảng thuốc được coi là bài xuất hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau 5 - 7 lần $t_{1/2}$ vì lúc này lượng thuốc trong máu chỉ còn rất ít so với lượng thuốc ban đầu. Như vậy khoảng thời gian từ 5-7 x $t_{1/2}$ được coi là thời gian làm sạch thuốc ra khỏi cơ thể. Đây là cơ sở để xem xét thời gian thay thế thuốc trong điều trị.

4.4.2. Từ thời gian bán thải có thể xác định khoảng thời gian cần thiết để nồng độ thuốc đạt đến trạng thái cân bằng (Css) sau khi đưa liều lặp lại:

Bảng 5.6. Tỷ lệ tích lũy thuốc sau khi đưa liều lặp lại

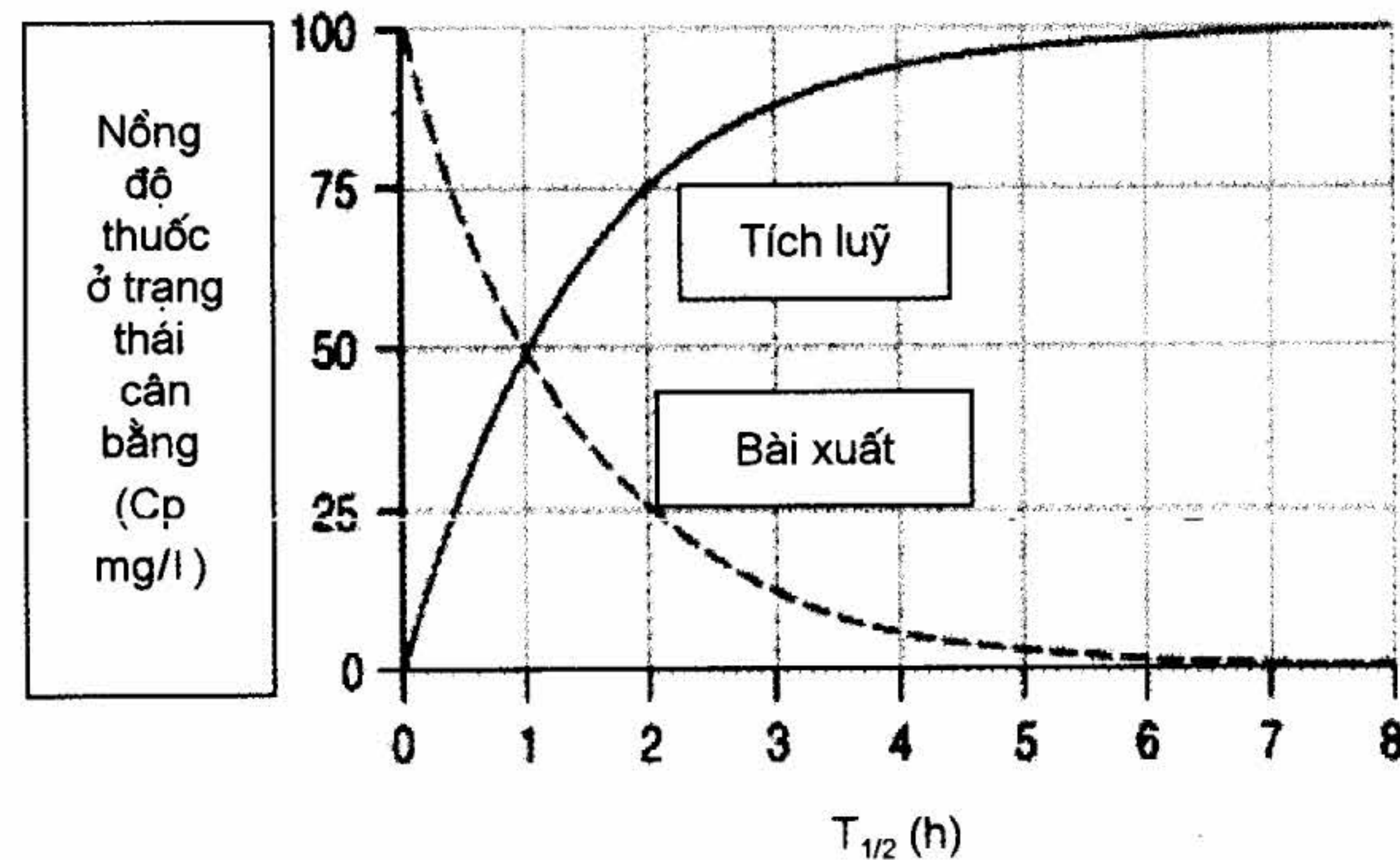
Số lần $t_{1/2}$	Lượng thuốc tích lũy (%)
1	50
2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

Từ bảng 5.6 cho thấy sau 5 lần $t_{1/2}$ khi đưa thuốc theo liều lặp lại, nồng độ thuốc đạt đến trạng thái cân bằng (Css).



Hình 5.14. Diễn biến nồng độ thuốc trong máu khi đưa liều lặp lại

Nhìn vào hình 5.14 có thể thấy từ thời điểm $5 \times t_{1/2}$ trở đi, lượng thuốc trong máu hầu như không thay đổi nữa. Lúc này lượng thuốc tại các tổ chức đã bão hoà, lượng thuốc thâm nhập vào tổ chức bằng lượng thuốc được thải trừ. Người ta gọi thời điểm này là thời điểm thuốc đạt trạng thái cân bằng (Css). Đây chính là nồng độ để duy trì hiệu quả điều trị.



Hình 5.15. Liên quan giữa khả năng bài xuất và tích lũy thuốc với $t_{1/2}$

Như vậy với những thuốc có $t_{1/2}$ dài, ví dụ amlodipin có $t_{1/2}$ đến 50h thì thời gian cần thiết để đạt đến cân bằng là $50h \times 5 = 250h$ tức khoảng 10 ngày. Việc đánh giá điều trị chỉ được thực hiện sau thời gian này.

Với thuốc có $t_{1/2}$ dài dùng điều trị những bệnh cấp tính, cần tính đến khả năng phải đưa liều tải (loading dose) vì thời gian để thuốc đạt đến cân bằng quá dài là không có lợi. Ví dụ $t_{1/2}$ của theophyllin khoảng 8h, như vậy nếu truyền tĩnh mạch liên tục aminophyllin để cắt cơn hen thì đến sau 20h nồng độ thuốc cũng chỉ đạt được một nửa so với nồng độ cần có ở trạng thái cân bằng. Tuy nhiên nên nhớ rằng việc đưa liều tải chỉ giúp nồng độ khởi đầu gần với nồng độ mong muốn hơn còn để đạt đến Css vẫn phải chờ sau 5 lần $t_{1/2}$.

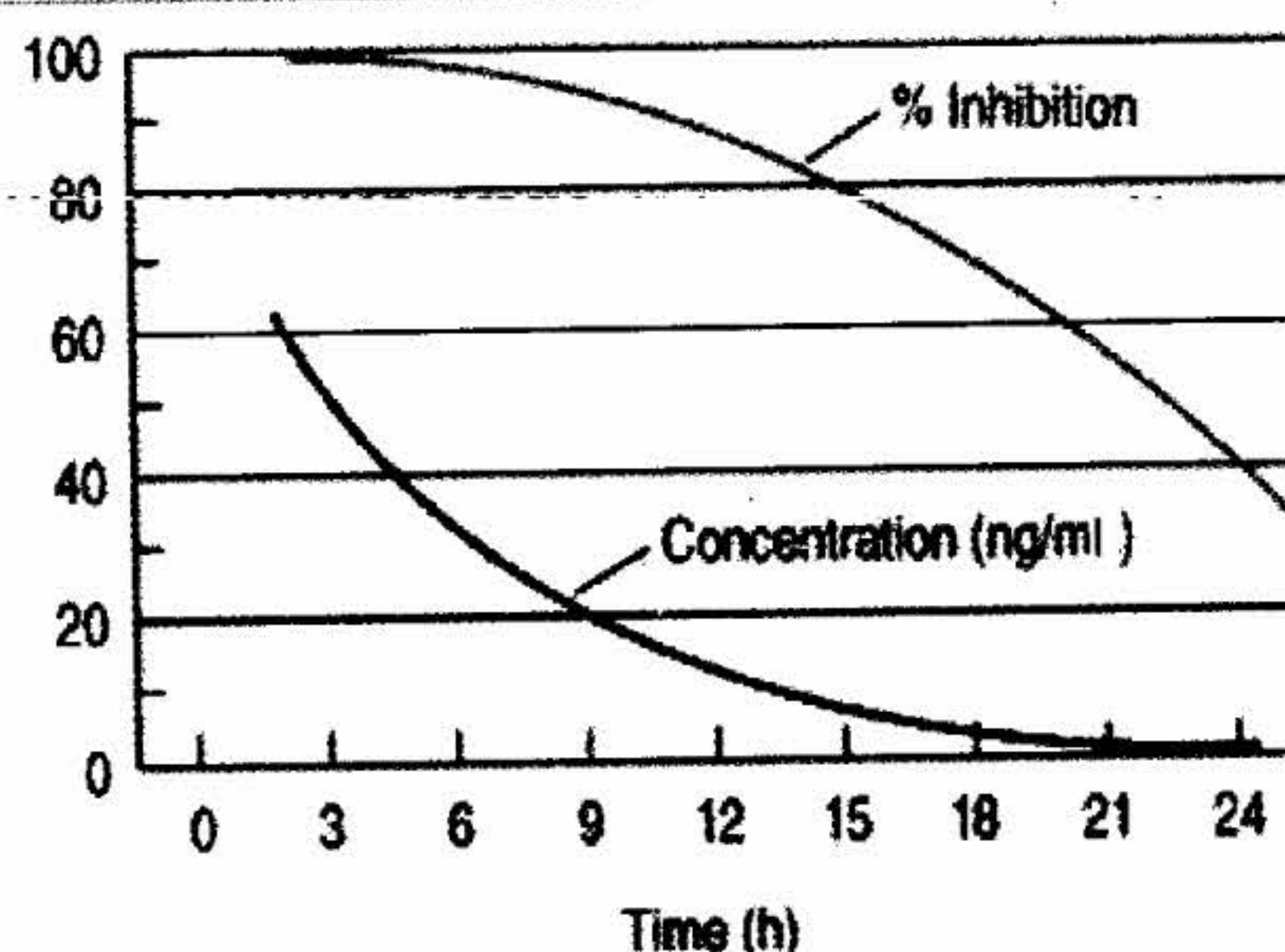
4.4.3. Liên quan giữa $t_{1/2}$ và khoảng cách đưa thuốc

$$\tau = \frac{\ln \frac{C_0}{C_t}}{0,693} \times t_{1/2}$$

Trong đó:

τ là khoảng cách đưa thuốc. Như vậy, khoảng cách đưa thuốc tỷ lệ thuận với $t_{1/2}$. Tuy nhiên nhìn vào công thức trên thì khoảng cách đưa thuốc còn phụ thuộc vào C_0 và C_t . Công thức này chỉ phản ánh mối liên quan khoảng cách đưa thuốc với đặc tính dược động học của thuốc.

Nên nhớ rằng ngoài đặc tính dược động học, đặc tính dược lực học cũng là một yếu tố rất quan trọng liên quan đến nhịp đưa thuốc, ví dụ với các chất ức chế enzyme chuyển dạng angiotensin (ACEI), khoảng cách đưa thuốc phụ thuộc vào thời gian bất hoạt enzyme này. Điều này độc lập với sự giảm nồng độ thuốc trong máu. (hình 5.16).



Hình 5.16. Liên quan nồng độ thuốc (C_p) và tỷ lệ ức chế enzyme chuyển dạng angiotensin (ACEI)

4.4.4. Liên quan giữa $t_{1/2}$ và Cl , V_d

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl}$$

Theo phương trình trên, quan hệ của $t_{1/2}$ với V_d là tỷ lệ thuận còn với Cl là tỷ lệ nghịch. Có thể minh họa điều này qua các số liệu với một số thuốc thường dùng sau:

Bảng 5.7. Liên quan Cl - V_d - $t_{1/2}$

Thuốc	Cl (L/h)	V_d (L)	$t_{1/2}$ (h)
Ethosuximid	0,7	49	48,0
Flucytosin	8,0	49	4,2
Digoxin	7,0	420	40,0
Morphin	63,0	280	3,0
Haloperidol	46,0	1.400	20,0
Cloroquin	45,0	12.950	200,0

Nhìn vào bảng 5.7 ta thấy:

– Cloroquin có $t_{1/2}$ rất dài (200 h). Điều này liên quan đến khả năng phân tán lớn vào mô mỡ và một số tổ chức khác (như hồng cầu) dẫn đến Vd rất lớn (12.950 L)

– Ethosuximid và flucytosin có cùng thể tích phân bố nhưng $t_{1/2}$ chênh nhau tới 10 lần, đó là do độ thanh thải của 2 thuốc cũng khác nhau khoảng 10 lần. Ngược lại flucytosin và digoxin có độ thanh thải gần bằng nhau và $t_{1/2}$ cũng chênh nhau khoảng 10 lần do thể tích phân bố của 2 thuốc chênh nhau 10 lần.

Trong một số trường hợp bệnh lý liên quan đến cơ quan thải trừ như gan và thận, nhiều trường hợp Cl và Vd thay đổi theo cùng một hướng, ví dụ cùng giảm dẫn đến $t_{1/2}$ không thay đổi. Như vậy nếu nhìn vào trường hợp như vậy thì $t_{1/2}$ không phải là thông số phản ánh đúng quy luật thải trừ thuốc. Tuy nhiên trong đa số trường hợp ở những đối tượng bất thường về sinh lý và bệnh lý, sự thay đổi Cl là nguyên nhân kéo dài $t_{1/2}$ và do đó, vấn đề hiệu chỉnh khoảng cách đưa thuốc là bắt buộc.

KẾT LUẬN

Các thông số giúp cho thầy thuốc trong việc chọn lựa thuốc phù hợp với cá thể người bệnh và nâng cao được khả năng sử dụng thuốc một cách an toàn và hiệu quả. Các thông số này thường được cho sẵn trong các tài liệu chuyên khảo và chỉ đúng cho các đối tượng không có bất thường về 4 quá trình ADME.

Ảnh hưởng của các thay đổi về sinh lý và bệnh lý lên các thông số dược động học sẽ được trình bày trong chương liên quan.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời các câu hỏi ngắn:

1. Trình bày định nghĩa và công thức tính 4 thông số cơ bản: F, Vd, Cl và $t_{1/2}$ đặc trưng cho mỗi giai đoạn trong chu trình tuần hoàn của thuốc trong cơ thể.
2. Trình bày các yếu tố ảnh hưởng đến 4 thông số: AUC, Vd, Cl và $t_{1/2}$.
3. Nêu ý nghĩa của các thông số này trong điều trị.

Chọn câu trả lời đúng nhất:

4. Định nghĩa sinh khả dụng:
 - I. Là thông số biểu thị lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính.
 - II. Là thông số biểu thị tỷ lệ thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính so với liều đã dùng F%.
 - III. Là thông số biểu thị tỷ lệ thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính so với liều đã dùng (F%), tốc độ (Tmax) và cường độ (Cmax) thuốc thâm nhập được vào vòng tuần hoàn chung:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

5. Về tương đương sinh học (Bioequivalence, BE):

- I. Đánh giá BE nhằm so sánh thuốc generic với thuốc của hãng phát minh hoặc thuốc có uy tín nhất trên thị trường.
- II. Các thuốc đạt được tương đương sinh học có thể thay thế nhau trong điều trị.
- III. BE là cơ sở để đánh giá chính xác chất lượng thuốc:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

6. Các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng (SKD):

- I. Những thuốc bị giảm nồng độ khi qua vòng tuần hoàn đầu có SKD đường uống thấp hơn đáng kể đường tiêm.
- II. Các chất cảm ứng hoặc ức chế enzym cyt. P450 làm thay đổi SKD.
- III. Những chất có EH > 0,7 có SKD thay đổi khi chuyển từ đường tiêm sang đường uống và ngược lại:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

7. Định nghĩa thể tích phân bố:

- I. Thể tích phân bố là một thể tích "tưởng tượng" biểu thị một khoảng không gian ảo cần phải có để toàn bộ lượng thuốc được đưa vào cơ thể phân bố ở nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương.
- II. Thể tích phân bố là thể tích của các khoang trong cơ thể
- III. Thể tích phân bố là thể tích của máu và dịch ngoại bào:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.

D. I và II đúng.

E. I, II và III đúng.

8. Các yếu tố ảnh hưởng đến thể tích phân bố:

I. Thể tích phân bố ở trẻ sơ sinh và người lớn không khác nhau.

II. Các thuốc tan nhiều trong lipid có thể tích phân bố tăng ở người cao tuổi.

III. Mất nước làm giảm thể tích phân bố của các thuốc tan nhiều trong nước:

A. I đúng.

B. II đúng.

C. III đúng.

D. I và II đúng.

E. I, II và III đúng.

9. Định nghĩa độ thanh thải (Clearance, Cl):

I. Độ thanh thải của thuốc là thể tích tương đương của huyết tương hoặc huyết thanh được gan và thận loại bỏ hoàn toàn thuốc trong 1 đơn vị thời gian (phút hoặc giờ).

II. Độ thanh thải của thuốc là thể tích huyết tương hoặc huyết thanh được gan và thận loại bỏ hoàn toàn thuốc trong 1 đơn vị thời gian (phút hoặc giờ).

III. Độ thanh thải của thuốc là thể tích máu được gan và thận loại bỏ hoàn toàn thuốc trong 1 đơn vị thời gian (phút hoặc giờ):

A. I đúng.

B. II đúng.

C. III đúng.

D. I và II đúng.

E. I, II và III đúng.

10. Về thời gian bán thải ($t_{1/2}$):

I. Thuốc sẽ đạt đến trạng thái cân bằng sau 5 lần $t_{1/2}$.

II. Thuốc sẽ đạt đến trạng thái cân bằng sau 7 lần $t_{1/2}$.

III. Thuốc được thải trừ gần như hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau 7 lần $t_{1/2}$:

A. I đúng.

B. II đúng.

C. III đúng.

D. I và II đúng

E. I và III đúng

Chương 6

NHỮNG BIẾN ĐỔI DƯỢC ĐỘNG HỌC Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT CÓ THAY ĐỔI VỀ SINH LÝ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được những khác biệt về dược động học trong quá trình hấp thu -phân bố -chuyển hoá -thải trừ ở trẻ em so với người lớn. Nêu được những lưu ý liên quan đến sự khác biệt này trong điều trị.
2. Trình bày được những khác biệt về dược động học trong quá trình hấp thu -phân bố -chuyển hoá -thải trừ ở người cao tuổi so với thanh niên. Nêu được những lưu ý liên quan đến sự khác biệt này trong điều trị.
3. Trình bày được những khác biệt về dược động học trong quá trình hấp thu -phân bố -chuyển hoá -thải trừ ở phụ nữ có thai so với người bình thường. Nêu được những lưu ý liên quan đến sự khác biệt này trong điều trị.
4. Trình bày được những yếu tố ảnh hưởng đến sự bài tiết thuốc từ mẹ sang con khi sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú. Nêu được những lưu ý khi sử dụng thuốc cho bà mẹ để hạn chế tác hại của thuốc đến trẻ đang bú mẹ.

1. DƯỢC ĐỘNG HỌC Ở TRẺ EM

Nhi khoa là lĩnh vực liên quan đến các lớp tuổi từ sơ sinh đến 18 tuổi. Trong nhi khoa cũng có những chuyên khoa như với người lớn nhưng đặc điểm về lựa chọn và sử dụng thuốc có nhiều điểm khác biệt vì ở giai đoạn này trong cơ thể trẻ em có nhiều cơ quan chưa hoàn thiện đầy đủ về chức năng (đặc biệt là giai đoạn sơ sinh).

Trong nhi khoa, trẻ em được phân loại theo các lớp tuổi như sau

Bảng 6.1. Các lớp tuổi trong nhi khoa

Phân loại trẻ em		Lớp tuổi
Sơ sinh thiếu tháng	(Premature)	Sinh khi chưa đầy 38 tuần thai
Sơ sinh đủ tháng	(Newborn, Neonate)	Dưới 1 tháng tuổi
Trẻ 1 năm	(Infant, Baby)	Từ 1 tháng đến 12 tháng tuổi
Trẻ nhỏ	(Young child)	> 1 tuổi đến 6 tuổi
Trẻ lớn	(Older child)	> 6 tuổi đến 12 tuổi
Thiếu niên	(Adolescent)	> 12 tuổi đến 18 tuổi

Cách phân loại này phản ánh sự thay đổi về mặt sinh học qua từng giai đoạn và liên quan nhiều đến việc lựa chọn và sử dụng thuốc trong nhi khoa.

Những biến đổi dược động học xảy ra chủ yếu với trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 tuổi. Ở lứa tuổi này, nhiều cơ quan trong cơ thể chưa hoàn chỉnh về mặt chức năng, do đó quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và bài xuất thuốc có rất nhiều điểm khác biệt với lứa tuổi trưởng thành.

Từ 1 tuổi trở lên, các khác biệt về dược động học so với người lớn không nhiều nên ảnh hưởng ít có ý nghĩa lâm sàng.

1.1. Hấp thu thuốc

Khả năng hấp thu thuốc của cơ thể được đánh giá qua sự biến đổi sinh khả dụng của thuốc; trị số này rất dao động ở trẻ em, đặc biệt là trẻ dưới 1 tuổi.

Bảng 6.2. Một số khác biệt về sinh lý liên quan đến hấp thu thuốc ở trẻ em so với người trưởng thành

Đối tượng	Yếu tố bị ảnh hưởng	Khác biệt
Trẻ sinh thiếu tháng	pH dịch vị	Cao hơn
Sơ sinh	Bài tiết mật	Kém hơn
	Hấp thu qua da	Mạnh hơn
	Hấp thu từ tiêm bắp	Giao động tùy vị trí tiêm
Trẻ sơ sinh và dưới 1 tuổi	Nhu động dạ dày ruột	Mạnh hơn

1.1.1. Đường uống

Sự khác biệt về sinh khả dụng thường chỉ gặp ở trẻ dưới 1 tuổi. Nguyên nhân có thể là:

– *Độ pH dạ dày cao hơn trẻ lớn* vì lượng acid clohydric chưa được tiết đầy đủ, hơn nữa ở lứa tuổi này, sự co bóp tổng chất chứa ra khỏi dạ dày yếu, cả 2 yếu tố này đều ảnh hưởng đến khả năng hấp thu những thuốc có bản chất acid yếu như phenobarbital, aspirin... hoặc base yếu như theophyllin, cloroquin...

– *Nhu động ruột của trẻ em mạnh hơn* nên tốc độ di chuyển thuốc trong ống tiêu hóa nhanh, làm giảm thời gian lưu của thuốc tại ruột, chính vì vậy, khả năng hấp thu triệt để các thuốc có tác dụng kéo dài bị ảnh hưởng.

Ví dụ:

Theodur (một dạng theophyllin giải phóng kéo dài) có sinh khả dụng chỉ khoảng 50% ở trẻ dưới 1 tuổi trong khi trị số này khoảng 80% ở trẻ lớn và người lớn.

– *Hệ enzym phân hủy thuốc ở trẻ dưới 6 tháng chưa hoàn chỉnh*, do đó một số thuốc ở dạng ester hóa như cloramphenicol palmitat, sultamicin không tách được gốc ester để giải phóng thuốc ở dạng tự do, làm cản trở hấp thu hoạt chất.

1.1.2. Đường tiêm

Hệ cơ bắp trẻ em còn nhỏ, lại chưa được tưới máu đầy đủ; do đó nên hạn chế tiêm bắp vì khó biết được chính xác sinh khả dụng để có được một liều thuốc chính xác. Vì vậy, đường đưa thuốc được khuyến khích cho lứa tuổi này là tiêm tĩnh mạch.

1.1.3. Đường qua da

Ngoài các đường đưa thuốc thông dụng vừa nêu ở phần trên, đường đưa thuốc qua da cũng cần đặc biệt được lưu ý vì da trẻ em mỏng nên khả năng thấm thuốc mạnh hơn so với người lớn.

Các loại thuốc hấp thu nhiều qua da như corticoid phải thận trọng khi bôi vì tác dụng có thể tương đương như khi dùng qua đường toàn thân.

Không được xoa các loại tinh dầu như mentol, long não... vào mũi hoặc lên da vì có thể gây tác dụng kích thích mạnh lên ngọn sợi thần kinh cảm thụ dẫn đến ngạt do liệt hô hấp.

Từ các đặc tính về hấp thu thuốc ở trẻ em nói trên có thể thấy việc tính liều, chọn dạng bào chế, đường đưa thuốc... cho trẻ em cần hết sức thận trọng. Liều lượng cho trẻ dưới 1 năm, đặc biệt là trẻ sơ sinh không nên tính theo những công thức suy từ cân nặng của người lớn mà nên dùng các bảng liều lượng dành riêng cho nhi khoa.

1.2. Phân bố thuốc

Khác biệt trong phân bố thuốc ở trẻ em so với người trưởng thành do nhiều nguyên nhân gây ra, trong đó có nguyên nhân chính sau đây:

1.2.1. Khác biệt về lượng protein - huyết tương

Lượng protein huyết tương ở trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh thấp. Tuy nhiên tỷ lệ này tăng dần theo tuổi và sau 12 tuổi thì đạt bằng lớp tuổi trưởng thành. Điều này đặc biệt quan trọng khi sử dụng những thuốc có tỷ lệ liên kết với protein cao như aspirin: chất chuyển hoá có hoạt tính của aspirin là acid salicylic có tỷ lệ liên kết với protein tới gần 99%. Khi sử dụng cho trẻ em, đặc biệt là trẻ nhẹ cân, suy dinh dưỡng, lượng acid salicylic tự do tăng dẫn đến tăng độc tính.

Mức độ phân bố thuốc trong cơ thể biểu thị qua chỉ số thể tích phân bố (Vd). Chỉ số Vd phụ thuộc nhiều vào khả năng liên kết của thuốc với protein - huyết tương; thế nhưng lượng protein huyết tương ở lứa tuổi này kém cả về chất và về lượng so với trẻ lớn, do đó tỷ lệ thuốc liên kết thấp và kém bền vững.

Ví dụ:

Phenytoin có tỷ lệ liên kết protein là 95% ở người lớn trong khi ở trẻ sơ sinh chỉ là 70 - 85%.

Dạng thuốc không liên kết dễ đi qua hàng rào sinh học, phân tán đến các mô và do đó Vd ở trẻ nhỏ lớn hơn ở người lớn.

1.2.2. Khác biệt về tỷ lệ lipid/nước của cơ thể

Cấu tạo cơ thể trẻ em có nhiều khác biệt so với người trưởng thành. Đặc biệt là tỷ lệ lipid và nước những thành phần liên quan đến phân bố thuốc (bảng 6.3)

Bảng 6.3. Một số khác biệt về tỷ lệ nước và lipid ở trẻ em so với người lớn

Đối tượng	% nước		% lipid
	Ngoại bào	Nội bào	
Sơ sinh đủ tháng	45	33	15
Người lớn	20	40	15 - 25

Nhìn vào bảng 6.3 có thể thấy sự khác biệt về tỷ lệ nước và lipid gặp nhiều ở 2 đối tượng: trẻ sơ sinh và người lớn. Những thuốc tan nhiều trong nước như gentamicin, ampicilin có Vd ở trẻ sơ sinh lớn gấp đôi so với người lớn; tuy nhiên những thuốc có hệ số lipid / nước lớn như phenobarbital, diazepam lại có Vd ít khác biệt (bảng 6.4). Điều này có thể thấy từ sự ít khác biệt về tỷ lệ lipid ở trẻ em so với người lớn (Bảng 6.3).

Bảng 6.4. So sánh thể tích phân bố của một số thuốc ở trẻ em và người lớn

Thuốc	Thể tích phân bố (l/kg)	
	Trẻ sơ sinh đủ tháng	Người lớn
Phenobarbital	0,6 - 1,5	0,6 - 1,5
Diazepam	1,8 - 2,1	1,6 - 3,2
Digoxin	6,0 - 10,2	5,7 - 7,3
Gentamicin	0,8 - 0,16	0,3 - 0,7
Ampicillin	0,5	0,2

1.2.3. Khác biệt về tính thấm của màng tế bào

Tính thấm của hàng rào máu - não cũng cao hơn ở người lớn. Vì vậy trẻ em ở lứa tuổi này nhạy cảm đối với một số thuốc ức chế thần kinh trung ương như morphin, meprobamat, cloralhydrat, phenobarbital...

1.3. Chuyển hoá thuốc tại gan

Các thuốc vào cơ thể bị chuyển hóa qua gan thường trải qua 2 pha:

1.3.1. Pha I

Bao gồm các phản ứng oxy hóa, khử, thủy phân... Các phản ứng này ở trẻ sơ sinh (nhất là trẻ đẻ non) và trẻ dưới 1 tuổi xảy ra rất yếu vì hệ enzym chuyển hóa thuốc chưa đầy đủ cả về chức năng và số lượng. Các hệ enzym được hoàn thiện với những tốc độ khác nhau nhưng phải đến ngày thứ 5 sau khi sinh (với trẻ đủ tháng) đứa trẻ mới có một hệ enzym đầy đủ để chuyển hóa các chất nội sinh (thí dụ: bilirubin). Đối với các chất lạ như thuốc, khả năng chuyển hóa ở những giai đoạn đầu tiên của cuộc đời (giai đoạn sơ sinh) còn rất hạn chế.

Ví dụ: Hoạt tính của các enzym mono - oxygenase dao động tùy theo cơ chất và ở trẻ nhỏ hoạt tính của enzym này chỉ bằng 2 đến 40% so với của người lớn.

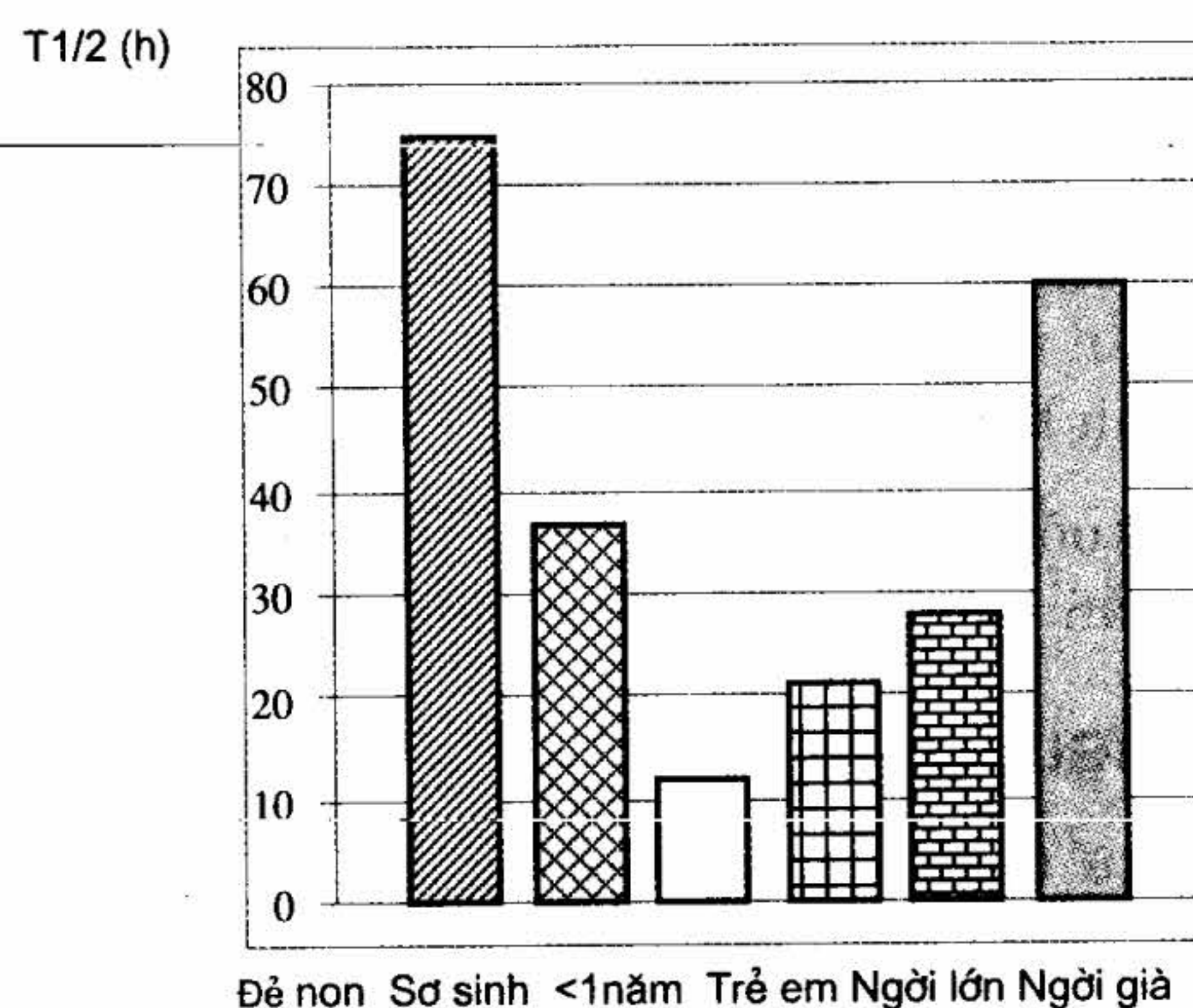
1.3.2. Pha II

Bao gồm các phản ứng liên hợp với acid acetic, sulfuric, glucuronic hoặc glycol để tạo thành các chất có tính phân cực mạnh, dễ thải qua mật hoặc nước tiểu. Sự hoàn thiện của từng hệ enzym cũng tùy thuộc vào lứa tuổi.

Ví dụ hoạt tính enzym, đặc biệt là các enzym liên hợp glucuronic hoạt động kém ở trẻ em. Các enzym glucuronosyltransferase chịu trách nhiệm liên hợp với morphin, cloramphenicol hoặc bilirubin chỉ đạt đến mức độ hoàn thiện như ở người lớn khi trẻ từ 3 tuổi trở lên. Vì những lý do trên, tốc độ chuyển hóa thuốc ở trẻ dưới 1 năm, đặc biệt là trẻ sơ sinh yếu hơn hẳn so với người lớn dẫn tới thời gian bán thải ($t_{1/2}$) kéo dài hơn (Bảng 6.5).

Bảng 6.5. So sánh $t_{1/2}$ của một số thuốc ở trẻ sơ sinh và người lớn

Thuốc	$t_{1/2}$ (h)	
	Trẻ sơ sinh đủ tháng	Người lớn
Amoxicillin	~ 4	~ 1
Amikacin	~ 6	~ 2
Digoxin	~ 80	~ 35
Acid nalidixic	~ 6	~ 2
Phenobarbital	~ 200	60 - 120
Phenytoin	30 - 60	20 - 40
Salicylat	~ 10	~ 5



Hình 6.1. Sự giao động $t_{1/2}$ theo lứa tuổi của Diazepam

Tuy nhiên, sự hoàn thiện các hệ enzym theo lứa tuổi dao động rất mạnh và chưa có những nghiên cứu đầy đủ về các quy luật này. Với trẻ trên 1 tháng tuổi, hệ enzym chuyển hóa thuốc ở pha I hoàn thiện khá nhanh. Nói chung, tốc độ khử hoạt thuốc ở trẻ em từ 1 đến 8 tuổi mạnh hơn ở người lớn và do đó liều tính

theo cân nặng ở lứa tuổi này cao hơn liều tính cho người lớn theo cân nặng. Ví dụ về thời gian bán thải của diazepam trong hình 6.1 đã minh họa điều này.

1.4. Bài xuất thuốc qua thận

Con đường chính bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể là thận. Chức năng thận ở trẻ sơ sinh yếu hơn người lớn rõ rệt.

Ví dụ:

Lúc mới sinh, tốc độ lọc của cầu thận và bài tiết qua ống thận chỉ bằng 33% so với người lớn; do đó, liều lượng của những thuốc bài xuất qua thận dưới dạng còn hoạt tính phải hiệu chỉnh lại. Tuy nhiên, chức năng thận hoàn chỉnh khá nhanh và tới 1 tháng tuổi thì đạt tới 50% so với người lớn.

Khả năng bài xuất thuốc qua thận được đánh giá qua độ thanh thải creatinin (clearance- Cl). Sự thay đổi độ thanh thải liên quan mật thiết đến thời gian bán thải ($t_{1/2}$) (bảng 6.6).

Bảng 6.6. Sự liên quan giữa Cl và $t_{1/2}$ ở một số nhóm tuổi khi sử dụng Azlocillin (tính mạch)

Nhóm tuổi	Liều (mg/kg)	Cl (ml/min)	$t_{1/2}$ (h)
Sơ sinh thiếu tháng	50	1,7	4,2
Sơ sinh đủ tháng	100	4,7	2,7
Trẻ dưới 3 tháng	100	8,1	1,9
Trẻ trên 3 tháng	100	22,5	1,0
Trẻ trên 5 tuổi	75	88,9	0,9

Từ bảng 6.6 ta thấy: Do khả năng bài xuất thuốc ở trẻ em yếu nên thời gian tồn tại của thuốc trong cơ thể kéo dài hơn thể hiện qua sự tăng Cl và $t_{1/2}$. Điều này cần đặc biệt lưu ý khi sử dụng những thuốc có phạm vi điều trị hẹp vì dễ có nguy cơ quá liều. Cần nói rộng khoảng cách đưa thuốc để thận kịp đào thải thuốc ra khỏi cơ thể, tránh hiện tượng tích lũy.

Từ 9 đến 12 tháng tuổi trở lên, chức năng thận ở trẻ em hoạt động như ở người lớn, vì vậy không cần hiệu chỉnh liều cho lứa tuổi này nữa.

2. DƯỢC ĐỘNG HỌC Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Từ Người cao tuổi từ trước tới nay thường dùng để chỉ lớp người trên 60 tuổi. Trước đây tuổi thọ trung bình thấp nên chỉ đề cập 1 lớp tuổi này. Ngày nay, tuổi thọ trung bình tại nhiều nước gia tăng, trong đó có Việt Nam nên cần nhìn nhận lại lớp tuổi già theo phân loại của mới. Bảng 6.7 trình bày phân lớp tuổi người lớn theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).

Bảng 6.7. Phân lớp tuổi người lớn theo WHO

Tuổi	Lớp tuổi
22 - 45	Thanh niên
45 - 59	Trung niên
60 - 79	Người cao tuổi (Trước già)
75 - 90	Người già
> 90	Người già sống lâu

Trong các tài liệu về dược động học, sự khác biệt thường được so sánh giữa lớp tuổi trước già với lớp thanh niên vì các nghiên cứu thường tiến hành ở độ tuổi 60-65. ở các lớp tuổi cao hơn, đặc điểm dùng thuốc thường liên quan nhiều đến sự lão hoá của các cơ quan như sự xốp xương, hay quên, mắt kém, giảm trí nhớ Tuy nhiên cần nhớ rằng quy luật lão hoá của tuổi già diễn ra không đồng bộ, đồng tuổi và đó là khó khăn cho việc đánh giá chính xác biến đổi dược động học ở lớp người này.

Ở người cao tuổi, sự thay đổi dược động học của thuốc liên quan chủ yếu đến sự giảm dòng máu tuần hoàn đến các cơ quan dẫn đến sự nuôi dưỡng các cơ quan trong cơ thể bị giảm dần và đó chính là khởi nguồn của bệnh tật do tuổi tác.

2.1. Hấp thu thuốc

2.1.1. Đường uống

Ở người cao tuổi, các chức năng sinh lý của ống tiêu hoá đều giảm:

- Giảm tốc độ tháo rỗng dạ dày.
- Giảm hoạt động tiết HCl của tế bào viền ở thành dạ dày (làm tăng pH).
- Giảm diện tích bề mặt hấp thu.
- Giảm dòng máu qua tạng.

Những yếu tố trên có thể dẫn đến thay đổi sinh khả dụng của một số thuốc dùng theo đường uống.

Sự chậm rỗng của dạ dày làm tăng thời gian lưu của thuốc tại dạ dày. Điều này có thể dẫn tới tăng khả năng phá huỷ của các thuốc kém bền trong môi trường acid như ampicilin, erythromycin... hoặc làm chậm thời gian xuất hiện tác dụng của các thuốc ở dạng bao tan trong ruột, tăng khả năng kích ứng và gây loét dạ dày của các thuốc chống viêm không steroid.

Theo tuổi tác, khả năng tiết HCl của dạ dày bị giảm làm pH dạ dày tăng so với lúc còn trẻ. Hậu quả là sinh khả dụng của một số nhóm thuốc có bản chất acid yếu hoặc base yếu có thể bị thay đổi.

Tại ruột non, lưu lượng máu giảm và diện tích bề mặt hấp thu giảm nhưng nhìn chung không ảnh hưởng nhiều đến sinh khả dụng của hầu hết các thuốc vì thời gian lưu lại ruột non tương đối lâu. Sự “lão hoá” của niêm mạc ruột làm cho sự hấp thu của những thuốc được hấp thu theo cơ chế vận chuyển tích cực như sắt, calci, acid amin, vitamin... có bị giảm còn các thuốc được hấp thu theo cơ chế khuếch tán thụ động thì ít thay đổi.

2.1.2. Đường tiêu hóa

Khối cơ ở người cao tuổi giảm, đồng thời sự tưới máu cũng giảm nên hấp thu thuốc theo đường này giảm và không ổn định.

2.1.3. Đường qua da

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

Như vậy, sinh khả dụng của thuốc dùng theo mọi đường đưa thuốc (trừ đường tĩnh mạch) đều có xu hướng giảm nhưng hậu quả của sự thay đổi nồng độ thuốc trong máu do giảm hấp thu dẫn đến thay đổi đáp ứng lâm sàng thì không đáng kể.

2.2. Phân bố thuốc

Những thay đổi trong cấu tạo cơ thể của tuổi già ảnh hưởng đến phân bố thuốc bao gồm:

- Giảm công suất tim.
- Giảm lượng albumin huyết tương.
- Giảm khối cơ.
- Giảm tổng lượng nước của cơ thể.
- Tăng lượng mỡ trong cơ thể.
- α 1- acid glycoprotein không đổi hoặc tăng nhẹ.

Những biến đổi này dẫn đến sự thay đổi khả năng phân bố thuốc trong cơ thể người cao tuổi. Một số số liệu biến đổi cụ thể được trình bày trong bảng 6.8.

Bảng 6.8. Các biến đổi sinh lý ở người cao tuổi ảnh hưởng đến phân bố thuốc

Thông số	Thanh niên (20 - 30 tuổi)	Người cao tuổi (60 - 80 tuổi)
Tỷ lệ nước của cơ thể	61%	53 %
Tỷ lệ khối cơ	19 %	12 %
Tỷ lệ mỡ	26-33 % (nữ) 18-20 % (nam)	38-45 % (nữ) 36-38 % (nam)
Albumin/ huyết tương	4,7 g/dL	3,8 g/dL

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

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

Sự giảm lượng protein huyết tương, chủ yếu là albumin do hậu quả của sự suy giảm chức năng gan dẫn đến tăng lượng thuốc ở dạng tự do có nghĩa là tăng tác dụng dược lý và độc tính; điều này thường xảy ra với các thuốc có bản chất acid (là những thuốc gắn với albumin huyết tương như cimetidin, furosemid, warfarin).

2.3. Chuyển hoá thuốc tại gan

Ba yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hoá thuốc tại gan bao gồm:

- Giảm khối lượng gan.
- Giảm hoạt tính các enzym chuyển hoá thuốc.
- Giảm dòng máu qua gan.

Các yếu tố trên có thể do tình trạng suy thoái ở tuổi già hoặc do tình trạng bệnh lý như suy tim, suy gan, suy dinh dưỡng, ung thư...

Khối lượng gan và lưu lượng máu qua gan ở người cao tuổi giảm (chỉ còn 55-66% so với thanh niên) nên một số thuốc bị chuyển hoá qua gan sẽ bị kéo dài thời gian tác dụng, dễ tích lũy và ngộ độc.

Sự giảm chuyển hoá ở gan còn do sự giảm hoạt tính của enzym phá huỷ thuốc ở gan, chủ yếu là giảm quá trình phá huỷ thuốc ở pha I. Do đó những thuốc bị chuyển hoá chủ yếu theo con đường này như các thuốc chống co giật, thuốc chống viêm không steroid, thuốc chống đông máu dạng uống, thuốc hạ đường huyết dạng uống... bị kéo dài thời gian tồn tại trong cơ thể với sự tăng $t_{1/2}$. Trái lại quá trình liên hợp ở pha II lại ít bị ảnh hưởng bởi tuổi già, do đó những thuốc bị chuyển hoá chủ yếu ở pha này như oxazepam, lorazepam (liên hợp glucuronic), acetaminophen (liên hợp sulfuric)... không bị tích lũy.

Các thuốc bị chuyển hoá mạnh ở vòng tuần hoàn đầu khi qua gan có thể tăng sinh khả dụng do sự giảm hoạt tính enzym gan, giảm kích thước gan, giảm lưu lượng máu qua gan ở người cao tuổi. Các thuốc đã được chứng minh có giảm chuyển hoá qua gan lần đầu là chlormethiazol, labetalol, nifedipin, nitrat, propranolol, verapamil. Tác dụng lâm sàng của vài thuốc trong số này, ví dụ như tác dụng hạ huyết áp của nifedipin tăng lên đáng kể ở người cao tuổi.

Trong thực tế, thuốc chuyển hoá nhiều qua gan khi dùng cho người cao tuổi nên giảm 1/2 - 1/3 liều và phải theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

2.4. Thải trừ thuốc qua thận

Những biến đổi do sự lão hoá cơ quan bài xuất thuốc bao gồm:

- Giảm dòng máu qua thận.
- Giảm sức lọc cầu thận.
- Giảm sự tiết qua ống thận.
- Giảm khối lượng thận.

Sự giảm sút dòng máu qua thận phối hợp với sự suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi là nguyên nhân làm giảm độ thanh thải của nhiều thuốc.

Mức độ lọc của cầu thận giảm trung bình khoảng 35% so với tuổi trẻ. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những thuốc bài xuất trên 60% ở dạng nguyên vẹn qua thận và có độc tính cao như các kháng sinh nhóm aminosid, các cephalosporin, digoxin, methotrexat...

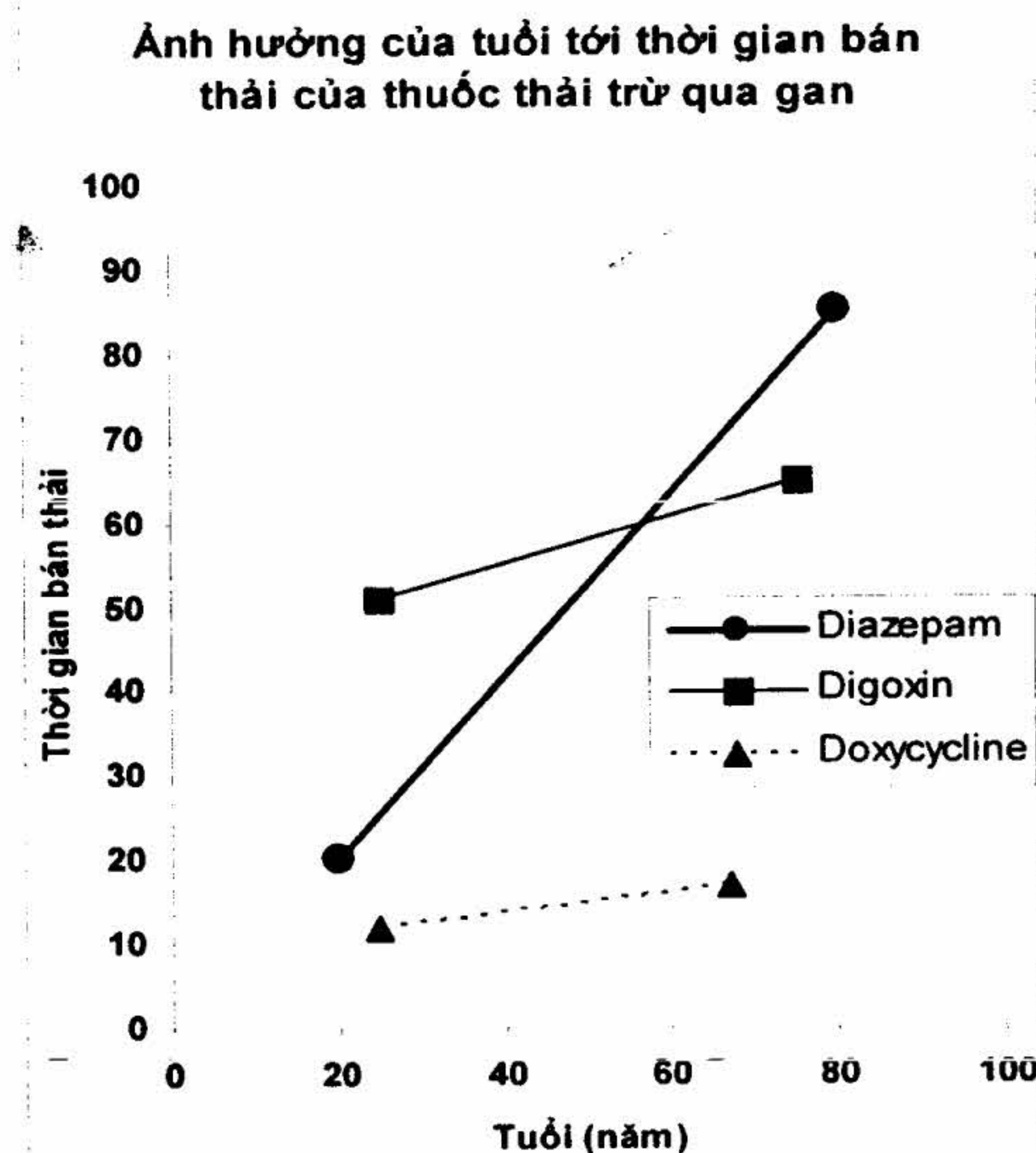
Sự giảm độ thanh thải của thận cũng là một nguyên nhân góp phần vào sự tích lũy của thuốc trong cơ thể do kéo dài $t_{1/2}$.

Bảng 6.9. Sự biến đổi $t_{1/2}$ ở người cao tuổi của một số thuốc

Thuốc	$t_{1/2}$ (h)	
	Thanh niên	Người cao tuổi
Clodiazepoxid	15	40
Diazepam	30	60
Digoxin	30	75
Indomethacin	1,5	3,0
Kanamycin	2,0	5,0
Nordiazepam	70	150
Oxazepam	10	40
Paracetamol	2,0	4,0
Phenobarbital	60	120
Warfarin	35	60

Nếu chức năng thận vẫn còn trên 67% thì không cần hiệu chỉnh lại liều vì lúc này các thông số dược động học thay đổi không đáng kể. Ngược lại, nếu tổn thương chức năng thận ở mức độ nặng thì liều thuốc phải được hiệu chỉnh lại giống như trường hợp bệnh nhân suy thận.

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



Hình 6.2. Thay đổi thời gian bán thải của thuốc theo tuổi

3. DƯỢC ĐỘNG HỌC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI

Nghiên cứu dược động học ở phụ nữ có thai (PNCT) không chỉ nhằm đánh giá những biến đổi dược động học ở đối tượng này mà còn xem xét khả năng ảnh hưởng của sự vận chuyển thuốc từ mẹ sang thai nhi. Sự thay đổi sinh lý ở đối tượng này dẫn đến sự khác biệt của cả 4 quá trình A-D-M-E, trong đó đó quan trọng nhất là thay đổi phân bố (D) và bài xuất thuốc (M-E).

3.1. Hấp thu thuốc

* Đường uống:

Nhu động dạ dày - ruột giảm. Dạ dày mẹ giảm tiết 40% acid, đặc biệt là ở thai kỳ 1 và 2 là những lý do làm ảnh hưởng đến hấp thu của một số thuốc khi dùng theo đường uống.

* Đường hô hấp:

Thông khí phế nang và lưu thông máu ở phổi tăng 30%. Niêm mạc mũi dễ bị sung huyết. Lưu lượng máu ở da tăng làm cho hấp thu ở da và niêm mạc mạnh hơn. Vì vậy cần thận trọng khi dùng thuốc đường hô hấp, bôi ngoài da hay đặt âm đạo cho phụ nữ có thai vì hấp thu thuốc có thể tăng.

* Đường tiêm bắp:

Do giãn mạch tại chỗ, lượng máu vào cơ vân và sự tưới máu vào mô ngoại biên tăng, hấp thu thuốc khi tiêm bắp tăng. Cuối thai kỳ, lưu lượng máu chậm hẳn ở chi

dưới do tăng áp lực thuỷ tĩnh ở hệ tĩnh mạch, lúc này nếu tiêm vào vùng mông, đùi, thuốc sẽ hấp thu không đều; tiêm bắp ở tay, vai, thuốc sẽ hấp thu tốt hơn.

3.2. Phân bố thuốc

Thể tích máu của mẹ tăng khoảng 20% ở giữa thai kỳ, khoảng 50% ở cuối thai kỳ và trở về thể tích bình thường sau khi sinh.

Sự mở rộng vùng dịch khi có thai làm tăng thể tích phân bố của nhiều thuốc, đặc biệt là những thuốc tan nhiều trong nước và phân bố nhiều ở dịch ngoại bào; hậu quả dẫn đến thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương của người mẹ. Do đó có thể cần tăng liều với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp và theo dõi cẩn thận khi điều trị; phải hiệu chỉnh lại liều dùng cho người mẹ sau khi sinh.

Mặc dù có sự tăng tạo albumin huyết thanh nhưng do thể tích nội bào và nội mạch tăng nên nồng độ albumin vẫn giảm so với bình thường. Nồng độ protein huyết thanh giảm khoảng 10g/L trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên thường không phải hiệu chỉnh liều do nguyên nhân này.

Lượng mỡ tăng khoảng 3 - 4 kg trong thời kỳ mang thai. Lượng mỡ đóng vai trò như một kho chứa dự trữ với các thuốc tan nhiều trong lipid nên dẫn đến sự tăng thể tích phân bố của một số nhóm thuốc như thuốc ngủ, thuốc gây mê... gây ra tình trạng ngủ li bì sau gây mê hoặc sau khi dùng thuốc an thần gây ngủ ở người mẹ.

3.3. Bài xuất thuốc

Chuyển hoá qua gan của một số thuốc tăng đáng kể do tác dụng cảm ứng enzym gan của progesteron nội sinh, nhưng ảnh hưởng lên từng thuốc khó dự đoán trước.

Tốc độ lọc của cầu thận trong khoảng vài tuần đầu thai kỳ tăng khoảng 50% và tiếp tục tăng cho tới sau khi sinh, ví dụ: sự thải trừ lithi, kháng sinh nhóm beta lactam tăng; vì vậy độ thanh thải của các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận ở dạng không đổi tăng.

Tóm lại, khi có thai, dược động học của thuốc ở người phụ nữ có nhiều thay đổi phức tạp. Về nguyên tắc, liều lượng thuốc dùng cho phụ nữ có thai vào bất cứ thời điểm nào cũng phải ở liều thấp nhất có hiệu quả để giảm thiểu nguy cơ gây độc cho thai nhi. Tuy nhiên, có trường hợp phải tăng liều do đặc điểm dược động học ở phụ nữ có thai có những khác biệt hoặc do ảnh hưởng của tình trạng mang thai làm cho một số bệnh nặng thêm. Vì vậy việc điều chỉnh liều lượng thuốc khi dùng cho phụ nữ có thai phải được lưu ý, cần dựa vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân, tốt nhất là dựa vào nồng độ thuốc ở dạng tự do trong máu.

4. CÁC YẾU TỐ QUYẾT ĐỊNH LƯỢNG THUỐC VÀO TRẺ KHI SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Khoảng 1% lượng thuốc mẹ dùng trong 24h được bài xuất vào sữa trong đó có một số chất có tỷ lệ cao hơn như I^{131} , thiouracil (5%). Chính vì vậy khi dùng thuốc cho phụ nữ đang 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.

Tỷ lệ thuốc tiết vào sữa mẹ liên quan đến 4 nhóm yếu tố:

4.1. Việc dùng thuốc của người mẹ

Loại thuốc được dùng, liều, đường đưa thuốc và đặc điểm dược động học của mẹ là các yếu tố quyết định lượng thuốc tiêm tàng có thể được thải trừ vào sữa.

4.2. Việc bài tiết sữa của mẹ

Tuỳ thuộc vào lượng sữa người mẹ tiết ra, lượng thuốc có trong sữa để trẻ nuốt vào bụng rất khác nhau.

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

4.3. Tính chất hoá 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 thành phần lipid nhiều hơn, protid ít hơn và pH thấp hơn so với huyết tương (pH của sữa khoảng 7,0).

Các đặc tính của thuốc có ảnh hưởng đến lượng thuốc bài tiết vào sữa là: *pK_a, tính tan trong lipid, phân tử lượng và khả năng liên kết với protein huyết tương* của thuốc.

– *pK_a*:

pK_a của mỗi thuốc là trị số phản ánh tỉ lệ thuốc bị ion hoá ở pH sinh lý. Do pH của sữa thấp hơn pH huyết tương, nên sữa giống như một bẫy ion với các thuốc có bản chất base. Ở trạng thái cân bằng, nồng độ các thuốc có bản chất base trong sữa có thể cao hơn trong huyết tương. Ngược lại các thuốc có bản chất acid sẽ rất khó vào sữa.

Ví dụ:

Erythromycin base (pK_a= 8,8) có tỉ số nồng độ thuốc trong sữa /huyết tương là 7,0; penicillin có bản chất acid (pK_a= 2,7) thì tỉ số này là 0,2.

– Tính tan trong lipid:

Các thuốc tan trong lipid dễ hoà tan vào thành phần lipid trong sữa, nhờ vậy tăng mức độ và tốc độ bài tiết vào sữa.

- Phân tử lượng:

Thuốc có phân tử lượng nhỏ dễ khuếch tán vào sữa hơn. Các thuốc có phân tử lượng lớn ví dụ như heparin vào sữa không đáng kể.

- Khả năng liên kết với protein huyết tương:

Vì trong sữa có ít protein hơn trong huyết tương, các thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (ví dụ như warfarin) sẽ bị giữ lại trong máu mẹ. Nồng độ các thuốc này trong sữa vì thế thường thấp.

4.4. Thời điểm bú mẹ của trẻ

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

4.5. Các yếu tố cần cân nhắc khi sử dụng thuốc ở phụ nữ đang cho con bú liên quan đến dược động học của thuốc

* Các thông số liên quan đến thuốc sau:

- Tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa /huyết tương.
- Thời gian đạt nồng độ đỉnh.
- Thời gian bán thải $t_{1/2}$.
- Tỷ lệ thuốc trẻ bú so với tổng liều dùng.

* Nguyên tắc sử dụng thuốc ở phụ nữ đang cho con bú:

- Để hạn chế hậu quả xấu khi người mẹ dùng thuốc có thể gây ra với đứa trẻ bú mẹ, cần lưu ý:
 - 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 $t_{1/2}$ ngắn.
 - Tránh dùng liều cao, nên dùng thời gian ngắn nhất có hiệu quả.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời các câu hỏi ngắn:

1. Phân tích những khác biệt về dược động học trong quá trình hấp thu - phân bố -chuyển hoá -thải trừ ở trẻ em so với người lớn.
2. Trình bày những khác biệt về dược động học trong quá trình hấp thu - phân bố -chuyển hoá -thải trừ ở người cao tuổi so với thanh niên.

3. Trình bày những khác biệt về dược động học trong quá trình hấp thu - phân bố - chuyển hoá - thải trừ ở phụ nữ có thai so với người bình thường.
4. Trình bày những yếu tố ảnh hưởng đến sự bài tiết thuốc từ mẹ sang con khi sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú.

Chọn câu trả lời đúng nhất:

5. Về khả năng hấp thu thuốc khi đưa bằng đường uống:
 - I. Hấp thu thuốc tại dạ dày của các chất có bản chất base yếu tăng ở trẻ sơ sinh.
 - II. pH dịch vị ảnh hưởng đến hấp thu các thuốc.
 - III. pH dịch vị có ảnh hưởng đến hấp thu các thuốc bản chất acid yếu và base yếu:
 - A. I đúng.
 - B. II đúng.
 - C. III đúng.
 - D. I và II đúng.
 - E. I và III đúng.
6. Về phân bố thuốc:
 - I. Thể tích phân bố của các thuốc có tỷ lệ liên kết protein huyết tương cao không thay đổi ở trẻ sơ sinh.
 - II. Thể tích phân bố của các thuốc tan nhiều trong nước tăng ở trẻ sơ sinh.
 - III. Thể tích phân bố của các thuốc tan nhiều trong lipid tăng ở người cao tuổi:
 - A. I đúng.
 - B. II đúng.
 - C. III đúng.
 - D. I và II đúng.
 - E. II và III đúng.
7. Về chuyển hoá thuốc ở trẻ em:
 - I. Hoạt tính của hệ enzym chuyển hoá thuốc qua gan chưa hoàn chỉnh ở giai đoạn sơ sinh.
 - II. Chuyển hoá thuốc ở trẻ em yếu hơn người lớn.
 - III. Chuyển hoá thuốc ở trẻ sơ sinh yếu hơn ở người lớn:
 - A. I đúng.
 - B. II đúng.

- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I và III đúng.

8. Bài xuất thuốc qua thận:

- I. Chức năng bài xuất thuốc qua thận ở trẻ sơ sinh chưa hoàn chỉnh.
- II. Thời gian bán thải thường kéo dài hơn ở trẻ em dưới 1 tuổi.
- III. Chức năng thận ở trẻ em mọi lứa tuổi đều kém người lớn:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I và III đúng.

9. Ở người cao tuổi, các chức năng sinh lý của ống tiêu hoá giảm do:

- I. Giảm tốc độ tháo rỗng dạ dày.
- II. Giảm hoạt động tiết HCl của tế bào viền ở thành dạ dày.
- III. Giảm diện tích bề mặt hấp thu:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

10. Thể tích phân bố của thuốc ở người cao tuổi:

- I. Tăng với các thuốc tan nhiều trong lipid.
- II. Tăng với các thuốc tan nhiều trong nước.
- III. Không thay đổi với tất cả các loại thuốc:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

Chương 7

SỰ BIẾN ĐỔI CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ HIỆU CHỈNH LIỀU KHI SỬ DỤNG THUỐC Ở BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN - THẬN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được sự biến đổi của 4 thông số DDH cơ bản (AUC, Vd, Cl và $T_{1/2}$) ở bệnh nhân suy gan
2. Trình bày được sự biến đổi của 4 thông số DDH cơ bản (AUC, Vd, Cl và $T_{1/2}$) ở bệnh nhân suy thận
3. Nêu được 3 quan điểm về kê đơn cho bệnh nhân suy gan.
4. Liệt kê được các bước cần làm khi hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

MỞ ĐẦU

Các chỉ số dược động học công bố trong các tài liệu về thuốc là những giá trị thu được từ các thử nghiệm trên người tình nguyện khỏe mạnh. ở những đối tượng có những bất thường về chức năng của 2 cơ quan chính đảm nhận thải trừ thuốc là gan và thận, số phận của thuốc trong cơ thể bị thay đổi đáng kể, do đó không thể sử dụng mức liều hoặc nhịp đưa thuốc như khi điều trị cho bệnh nhân không tổn thương gan, thận. Nhiệm vụ của người dược sĩ lâm sàng trong trường hợp này là nắm được những đặc điểm về dược động học của thuốc trong những trường hợp bất thường để tư vấn cho bác sĩ trong việc hiệu chỉnh liều và lựa chọn thuốc.

1. SỰ THAY ĐỔI CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC Ở BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN THẬN

1.1. Suy giảm chức năng gan

Suy giảm chức năng gan là hậu quả của nhiều trạng thái bệnh lý khác nhau như viêm gan do siêu vi khuẩn, do vi khuẩn, do rượu, xơ gan...

Những biến đổi ở gan làm giảm khả năng hoạt động của gan về nhiều mặt, trong đó đáng kể nhất là:

- Sự thay đổi khả năng chuyển hóa các chất.
- Sự rối loạn khả năng bài tiết mật.
- Sự giảm khả năng tạo protein và các chất có hoạt tính sinh lý khác...

Những biến đổi này liên quan chặt chẽ đến trạng thái bệnh lý của gan (bảng 7.1).

Bảng 7.1. Những biến đổi của gan liên quan đến trạng thái bệnh lý

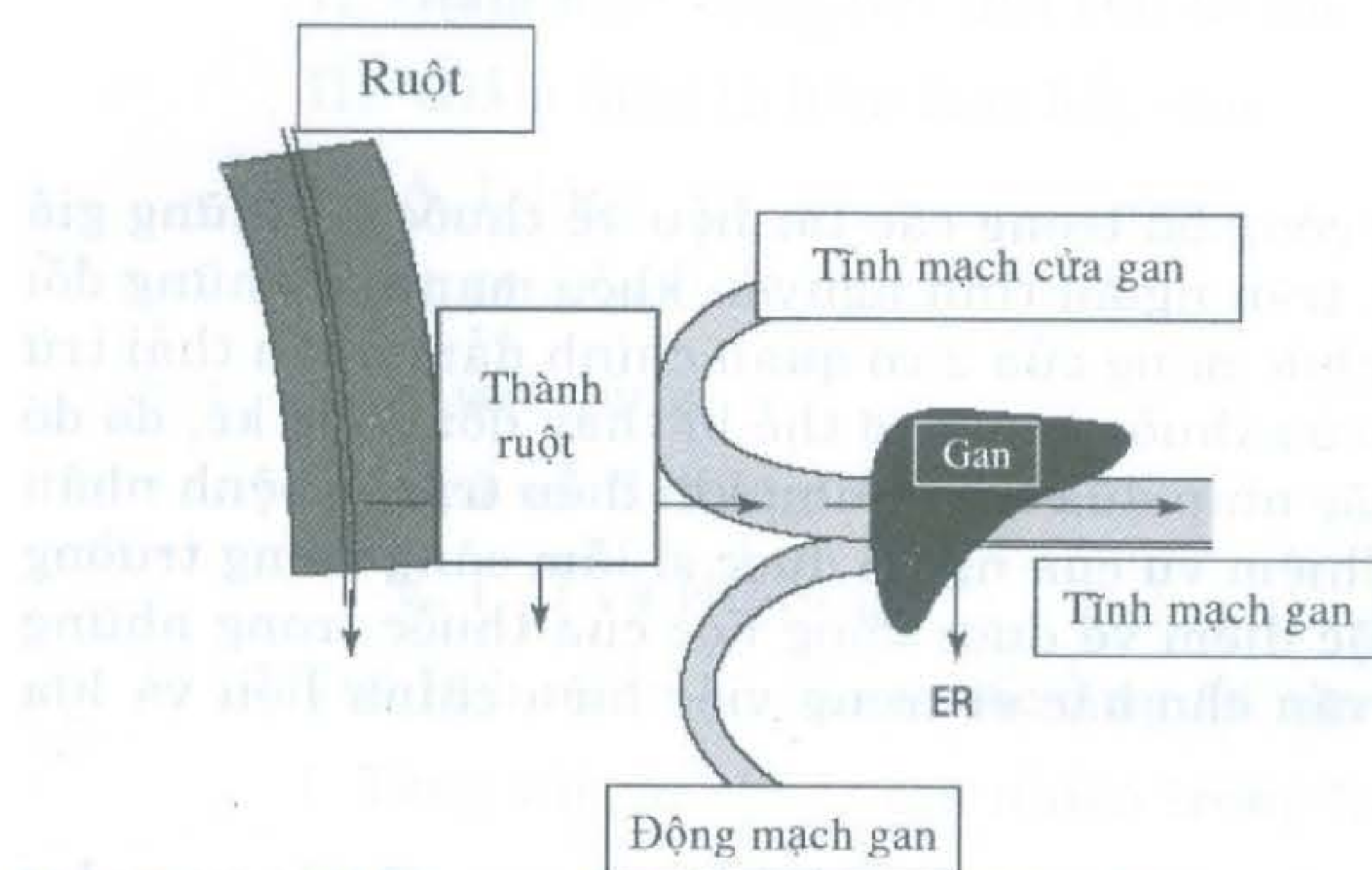
Bệnh gan	Lưu lượng máu qua gan	Khối lượng gan	Chức năng tế bào gan
Xơ gan: - Vừa - Nặng	↓ ↓↓↓	↔ hoặc ↑ ↓	↔ ↓
Viêm gan: - Virus - Rượu	↔ hoặc ↑ ↔ hoặc ↓	↔ hoặc ↓ ↔ hoặc ↓	↓ ↓

Sau đây là những biến đổi của các thông số được động học qua từng giai đoạn:

1.1.1. Sinh khả dụng ($F\%$)

Sinh khả dụng của các thuốc bị chuyển hoá mạnh qua vòng tuần hoàn đầu (1^{st} pass) bị thay đổi do 2 yếu tố:

- Sự giảm sút dòng máu qua gan.
- Sự giảm sút khả năng chuyển hoá thuốc tại gan.



Hình 7.1. Sự vận chuyển thuốc từ ống tiêu hóa vào vòng tuần hoàn chung

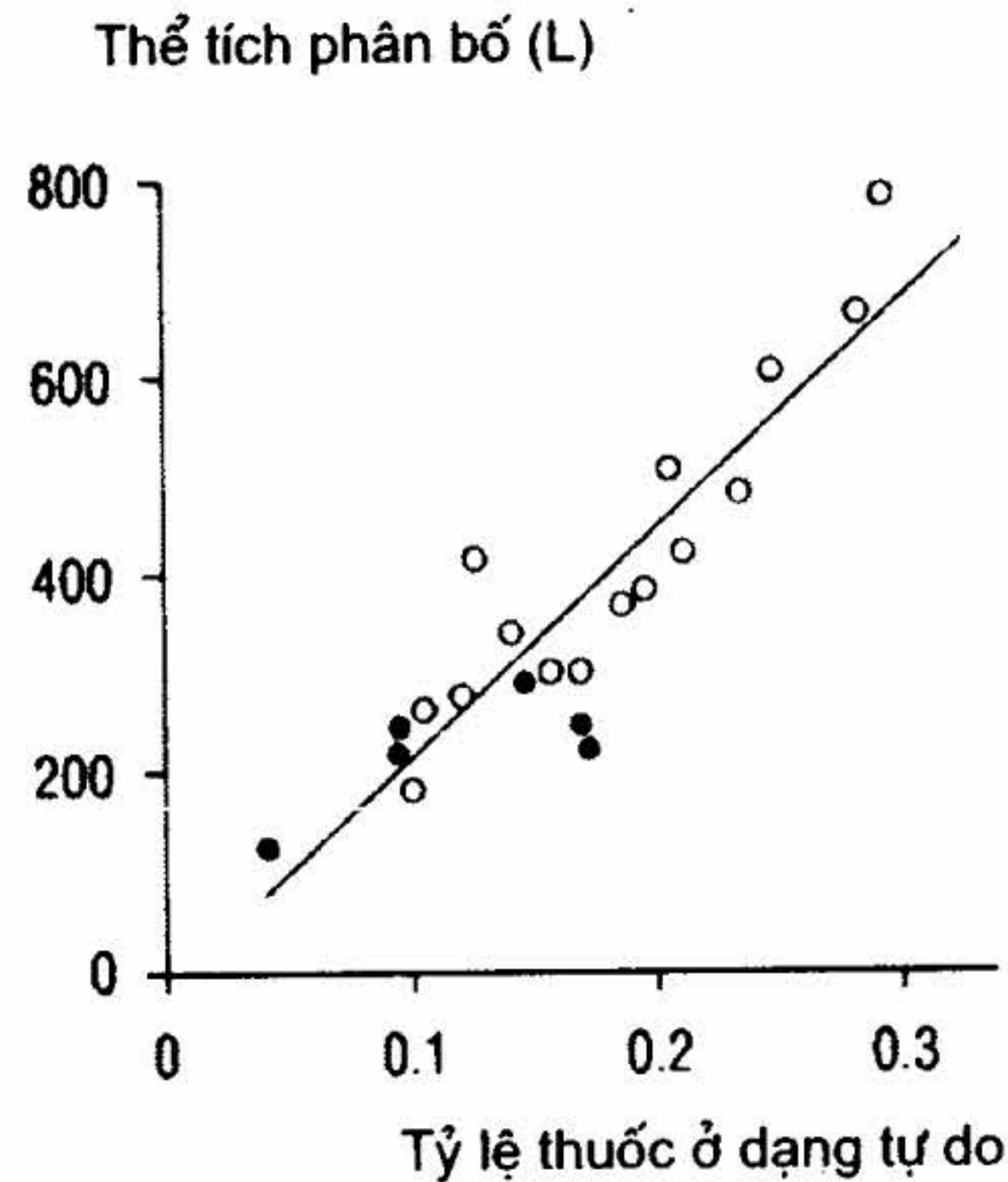
Sơ đồ từ hình 7.1 cho thấy trước khi vào được vòng tuần hoàn chung thuốc bị Hai yếu tố này làm giảm tỷ lệ thuốc bị phá huỷ khi qua vòng tuần hoàn đầu (1^{st} pass) dẫn đến sự tăng sinh khả dụng của những thuốc chịu sự khử hoạt mạnh khi qua vòng tuần hoàn đầu, ví dụ: Propranolol, morphin, nitroglycerin... làm tăng nguy cơ quá liều. Nguy cơ quá liều tăng nếu gặp thêm tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hoá với một thuốc gây kìm hãm cytochrom P_{450} .

Bảng 7.2. Thay đổi sinh khả dụng của một số thuốc có EH > 0,7 ở BN xơ gan

Thuốc	% tăng sinh khả dụng
Labetalol	91
Midazolam	100
Morphin	115
Nifedipin	78
Propranolol	67
Verapamil	60

1.1.2. Thể tích phân bố (Vd)

Hậu quả của việc giảm tổng hợp protein tại gan, trong đó có albumin và globulin - những hợp phần liên kết thuốc, sẽ làm tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do dẫn đến tăng thể tích phân bố của những thuốc có tỷ lệ liên kết với protein cao (Hình 7.2).



Hình 7.2. Liên quan giữa tỷ lệ thuốc ở dạng tự do và thể tích phân bố

Ghi chú:

Thuốc sử dụng: Propranolol 40 mg IV.

Ký hiệu ● là 6 đối tượng nhóm chứng - người khỏe mạnh.

Ký hiệu ○ là 15 đối tượng nhóm thử - bệnh nhân suy gan mạn.

Thể tích nước ở dịch ngoại bào cũng tăng nếu có ứ trệ tuần hoàn ở tĩnh mạch cửa (đặc biệt trong xơ gan), điều này dẫn đến tăng thể tích phân bố của các thuốc tan nhiều trong nước.

Như vậy nói chung Vd của nhiều thuốc sẽ tăng ở bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên ảnh hưởng tới điều trị chỉ xảy ra ở bệnh nhân xơ gan nặng.

1.1.3. Độ thanh thải qua gan (Clearance $_G$, CL_H)

1.1.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng tới CL_H

Các yếu tố ảnh hưởng tới CL_H bao gồm:

- Lượng thuốc chuyển qua gan sau từng đơn vị thời gian, có nghĩa là phụ thuộc vào lưu lượng máu qua gan.
- Tỷ lệ liên kết protein của thuốc vì chỉ có những thuốc ở dạng tự do mới bị gan phá hủy.
- Hoạt tính của enzym gan (được đo bởi clearance nội tại).

Các thông số này liên hệ với nhau trong công thức:

$$CL_H = Q_H \cdot \left(\frac{f_u \cdot Cl_i}{Q_H + f_u \cdot Cl_i} \right) = Q_H \cdot E_H$$

Ở đây:

CL_H : Clearance gan

f_u : Tỷ lệ thuốc ở dạng tự do ($u = \text{unbound}$)

Cl_i : Clearance nội tại (đánh giá hoạt tính của enzym gan, $i = \text{intrinsic}$)

Q_H : Lưu lượng dòng máu qua gan ($H = \text{hepatic}$)

E_H : Hệ số chiết xuất của thuốc tại gan.

Bảng 7.3. cho ta thấy được sự biến đổi của các thông số dược động học phụ thuộc vào trạng thái bệnh lý của gan:

Bảng 7.3. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan đến các thông số ĐDH

Biến đổi tại gan	Thông số ĐDH bị ảnh hưởng
Q_H $\leftrightarrow, \uparrow, \downarrow$	CL_H $\leftrightarrow, \uparrow, \downarrow$
Enzym gan $\downarrow$	CL_H $\downarrow$ (đặc biệt với thuốc có $E_H < 0,3$)
Albumin $\downarrow$ và / hoặc: α - glycoprotein $\downarrow$	CL_H $\uparrow$ ($E_H < 0,3 \uparrow \uparrow$)
Bài tiết mật $\downarrow$	V_d $\uparrow$
	CL_H $\downarrow$ (với thuốc bài xuất nhiều qua mật)

Sự tổn thương chức năng gan ảnh hưởng rõ nhất đến sự bài xuất thuốc qua gan. Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng nhiều hay ít phụ thuộc vào hệ số chiết xuất của thuốc qua gan (E_H):

+ Những thuốc có $E_H > 0,7$ thì $CL_H \approx Q_H$ có nghĩa là clearance gan phụ thuộc chủ yếu vào lưu lượng dòng máu qua gan. Tỷ lệ liên kết của thuốc với protein cũng như hoạt tính của men phá hủy thuốc ở gan ít ảnh hưởng đến khả năng lọc sạch thuốc của gan.

+ Những thuốc có $E_H < 0,3$ thì $Cl \approx (fu \cdot Cl_i)$ có nghĩa là clearance gan dao động phụ thuộc vào tỷ lệ liên kết của thuốc với protein và hoạt tính của enzym chuyển hoá thuốc của gan.

Như vậy, những thuốc có hệ số chiết xuất nhỏ ($E_H < 0,3$) nhạy cảm với các hiện tượng cảm ứng hoặc ức chế enzym gan hơn các thuốc có hệ số chiết xuất lớn ($E_H > 0,7$).

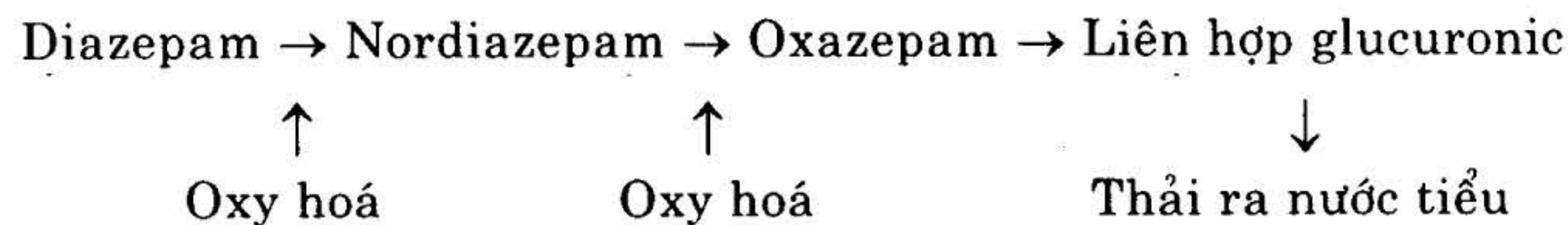
Những thuốc loại này ($E_H < 0,3$) ít chịu ảnh hưởng của vòng tuần hoàn đầu qua gan (first - pass).

Bảng 7.4. Hệ số chiết xuất qua gan (E_H) của một số thuốc

$E_H < 0,3$	$E_H = 0,3 - 0,7$	$E_H > 0,7$
Diazepam	Aspirin	Alprenolol
Isoniazid	Quinidin	Labetalol
Phenobarbital	Codein	Lidocain
Phenylbutazon	Nortriptilin	Metoprolol
Phenytoin	Desipramin	Morphin
Procainamid		Nitroglycerin
Salicylate		Pentazocin
Theophyllin		Pethidin
Tolbutamid		Propranolol
Valproat		Propoxyphen
Warfarin		Verapamil

1.1.3.2. Clearance gan còn phụ thuộc vào kiểu chuyển hoá của thuốc

Ví dụ về chuyển hoá của các chất là dẫn chất benzodiazepin cho ta thấy rõ điều này:



Tổn thương gan ảnh hưởng nhiều đến quá trình oxy hoá (tới enzym monooxygenase) hơn là quá trình liên hợp (thông qua enzym glucuronosyltransferase), do đó Cl_H của hai loại thuốc này thay đổi không giống nhau (bảng 7.5).

Bảng 7.5. Ảnh hưởng của bệnh viêm gan tới clearance

Thuốc	Clearance (ml/ ph)	
	Chứng	Viêm gan
Oxazepam	112 ± 47	137 ± 21
Diazepam	15,1 ± 1,8	9,8 ± 1,8

(Theo Klotz. U. và Cs. 1980)

1.1.4. Thời gian bán thải ($T_{1/2}$)

Hình ảnh chung nhất có thể thấy ở bệnh nhân suy gan là chức năng tế bào gan giảm, dẫn tới:

Giảm khả năng chuyển hoá thuốc giảm độ thanh thải thuốc qua gan (Cl_H)

Giảm khả năng sản xuất và bài tiết mật giảm độ thanh thải thuốc qua mật (Cl_H)

Giảm sản xuất protein tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl_T}$$

Từ công thức trên có thể thấy: sự biến đổi $t_{1/2}$ phụ thuộc vào V_d và Cl . Cả 2 thông số này đều thay đổi: trong đa số trường hợp Cl_H giảm, V_d tăng (đặc biệt ở bệnh nhân suy gan nặng); do đó, $t_{1/2}$ thường tăng (bảng 7.6).

Bảng 7.6. Sự biến đổi một số thông số dược động học ở bệnh nhân xơ gan

Thuốc	Vd (L)		Cl (mL/ph)		$t_{1/2}$ (giờ)	
	Bình thường	Xơ gan	Bình thường	Xơ gan	Bình thường	Xơ gan
<u>$E > 0,7$</u>						
Propranolol	290	380	860	580	4,0	11,2
Verapamin	296	481	1571	545	2,8	13,0
<u>$E < 0,3$</u>						
Furosemid	9	12	142	120	1,2	2,1
Theophyllin	0,48	0,56**	63	19**	6,0	28,8

Ghi chú: * Đơn vị là l/kg ** Đơn vị là ml/h/kg

(Theo Willians RL và Manelok RD. 1980)

1.2. Suy giảm chức năng thận

Suy giảm chức năng thận ảnh hưởng đến cả 4 quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ thuốc, trong đó sự giảm sút thải trừ là quan trọng nhất.

1.2.1. Sinh khả dụng ($F\%$)

Do tổn thương thận, tuần hoàn máu bị ứ trệ và cơ thể bị phù. Trạng thái bệnh lý này ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc dùng theo đường tiêm bắp và tiêm dưới da. Với thuốc đưa theo đường uống, tổn thương chức năng thận, ngược lại có thể làm tăng sinh khả dụng của những thuốc có hệ số chiết xuất ở gan cao, chịu sự khử hoạt mạnh ở vòng tuần hoàn đầu (first-pass) như propranolol, verapamil, các hormon... Hậu quả là do bão hoà khả năng phá huỷ thuốc của gan, do nồng độ thuốc trong máu tăng cao và do ứ trệ tuần hoàn, trong đó có tuần hoàn gan - ruột chứ không phải do tăng hấp thu của thuốc.

1.2.2. Thể tích phân bố (Vd)

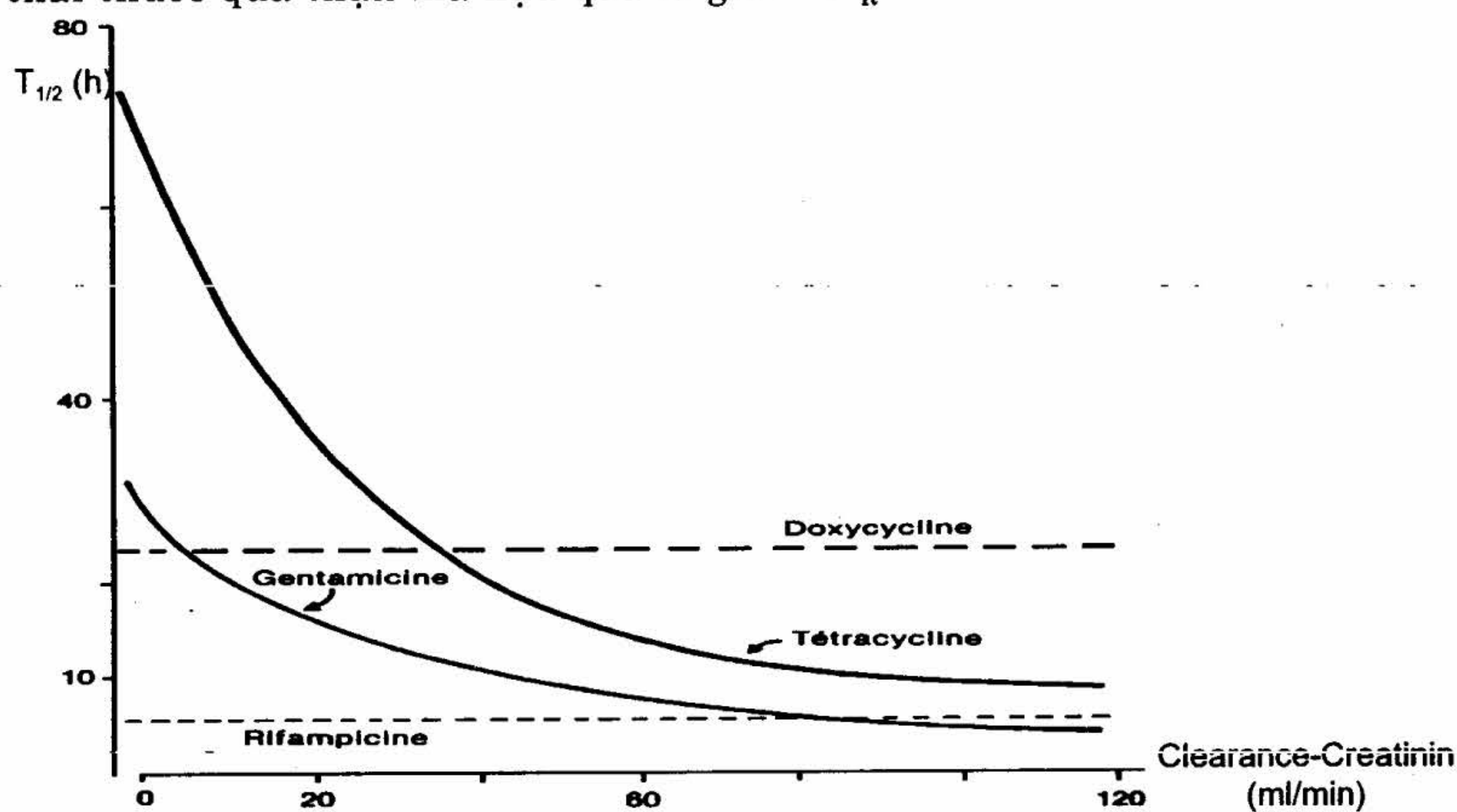
Một số tổn thương bệnh lý ở thận gây giảm lượng albumin trong huyết thanh, thay đổi cấu trúc một số protein của huyết tương. Ngoài ra, một số chất nội sinh như urê, creatinin, các acid béo... bị ứ trệ cũng là nguyên nhân cạnh tranh với thuốc trong liên kết với protein của huyết tương, làm tăng nồng độ thuốc tự do.

Sự tăng thể tích chất lỏng ở ngoại bào cộng với tăng nồng độ thuốc tự do dẫn đến tăng thể tích phân bố (Vd) của nhiều thuốc.

Tuy nhiên, quy luật này không đúng với mọi loại thuốc và trong một số trường hợp suy thận lại thấy giảm thể tích phân bố.

1.2.3. Độ thanh thải qua thận (CL_R)

Tổn thương thận rất ít ảnh hưởng đến chuyển hoá thuốc tại gan. Sự ứ trệ các chất chuyển hoá khi suy thận có thể dẫn tới việc tăng bài xuất qua mật các dạng liên hợp với acid glucuronic của những thuốc được bài xuất nhiều ở dạng này như oxazepam, diflunisal... Các chất chuyển hoá qua gan được bài xuất vào mật rồi đổ vào ruột, sau đó một phần được thải ra ngoài theo phân, một phần được enzym glucuronidase của ruột thuỷ phân, giải phóng thuốc trở lại dạng tự do và tái hấp thu trở lại từ ruột vào máu. Quá trình này ảnh hưởng đến độ thanh thải thuốc qua thận mà hậu quả là giảm CL_R .



Hình 7.3. Sự thay đổi $t_{1/2}$ theo độ thanh thải creatinin (Theo Fabre J. Balant.L. 1976)

1.2.4. Thời gian bán thải ($T_{1/2}$)

Các thuốc bài xuất qua thận trên 50% ở dạng còn hoạt tính có $t_{1/2}$ tăng rõ rệt khi sức lọc của cầu thận $< 30\text{ml/min}$. Trái lại, những thuốc bị chuyển hoá gần như 100% ở gan lại có $t_{1/2}$ không đổi khi thiếu năng thận (hình 7.3).

Từ kết quả này, có ý kiến cho rằng trong trường hợp suy thận, nên chọn những thuốc được chuyển hoá ở gan để giảm bớt độc tính. Những thuốc bài xuất gần như 100% ở dạng còn hoạt tính qua thận như gentamicin, tetracyclin... bắt buộc phải hiệu chỉnh lại liều ở bệnh nhân suy thận.

2. HIỆU CHỈNH LIỀU KHI SỬ DỤNG THUỐC Ở BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN -THẬN

2.1. Ở bệnh nhân suy gan

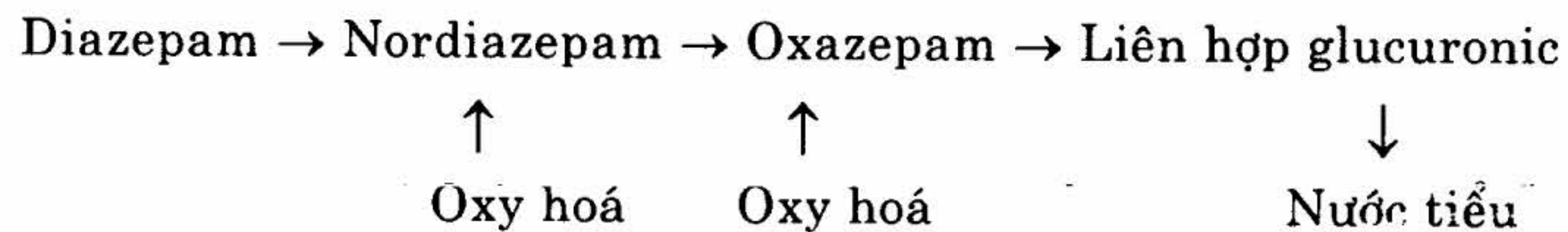
Có 3 nguyên tắc cơ bản khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy gan:

2.1.1. Nên chọn những thuốc bài xuất chủ yếu qua thận hoặc những thuốc bài xuất qua gan dưới dạng liên hợp glucuronic

Thường thì nếu tỷ lệ bài xuất > 50% qua gan được coi là lớn. Tuy nhiên, điều này còn tùy thuộc độc tính của bản thân hoạt chất và chất chuyển hoá.

Ví dụ:

Diazepam là một chất chuyển hoá qua gan nhưng 2 chất chuyển hoá của diazepam là nordiazepam và oxazepam đều là chất còn hoạt tính và giai đoạn này thực hiện qua cyt. P₄₅₀ (hình 7.4).



Hình 7.4. Sơ đồ chuyển hoá diazepam tại gan

Quá trình bất hoạt diazepam chỉ xảy ra ở giai đoạn cuối với sự liên hợp glucuronic của oxazepam. Như vậy nếu chọn thuốc an thần cho bệnh nhân suy gan thì không nên chọn diazepam mà nên chọn oxazepam. Lý do là sự suy giảm chức năng gan ảnh hưởng nhiều đến hệ enzyme chuyển hoá thuốc cyt. P₄₅₀ nhiều hơn lên quá trình liên hợp glucuronic.

Bảng 7.7 cho ví dụ về tỷ lệ chuyển hoá qua gan với một số thuốc. Các số liệu trong bảng cho thấy tỷ lệ chuyển hoá của thuốc qua gan rất khác nhau với các thuốc cùng nhóm. Chính đặc điểm này cho phép lựa chọn thuốc có cùng tác dụng nhưng ít hoặc không bị ảnh hưởng bởi chức năng gan trên bệnh nhân suy gan. Thường thì việc tránh sử dụng thuốc chuyển hoá nhiều qua gan cho suy bệnh nhân gan được khuyến khích vì khả năng hiệu chỉnh liều cho đối tượng này khó thực hiện.

Bảng 7.7. Tỷ lệ chuyển hoá qua gan với một số thuốc

Nhóm thuốc	Thuốc cụ thể	% chuyển hoá
Giảm đau	Morphin và dẫn chất	100
	Paracetamol	100
Chống tăng huyết áp	Reserpin	~ 100
	Candesartan	52
	Benazepril	54
	Captopril	40-50
	Ramipril	70
	Propranolol	95
	Metoprolol	85
	Esmolol	90
	Amlodipin	90
	Diltiazem	95
	Verapamil	97
Lợi tiểu	Acetazolamid	0
	Furosemid	30-50
	Hydrochlorothiazid	5
	Acid ethacrynic	90
	Idapamid	97
Thuốc an thần kinh, dẫn chất benzodiazepin	Diazepam	100
	Oxazepam	100
	Lorazepam	100
Nitrat	Isosorbide dinitrat	~100
	Isosorbide monohydrat	95
	Nitroglycerin	~100
Kháng sinh	Cefepime	15
	Cefoperazon	80
	Ceftriaxon	70
	Cefradin	0
	Clarithromycin	70
	Erythromycin	85
	Dirithromycin	95

Như vậy, việc theo dõi điều trị tùy thuộc từng chất cụ thể, trong đó tỷ lệ thuốc bài xuất qua từng cơ quan, độ độc với cơ quan đó là các yếu tố quyết định.

2.1.2. Tránh kê đơn những thuốc

- Có tỷ lệ liên kết protein cao:

Việc tránh dùng những thuốc có tỷ lệ liên kết protein cao là do khi bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, tỷ lệ thuốc ở dạng tự do tăng cao dễ dẫn đến tác dụng không mong muốn và quá liều.

Bảng 7.8. Tỷ lệ liên kết của một số thuốc với protein huyết tương

Mức độ liên kết	Tỷ lệ liên kết (%)	Thuốc
Cao	100 → 75	Aspirin Diazepam Ceftriaxon Propranolol Dicoumarol Valproat Na
Trung bình	75 → 25	Cloroquin Methotrexat Morphin Penicilin G
Yếu	≤ 25	Guanethidin Uabain Isoniazid Lithi

- Bị khử hoạt mạnh ở vòng tuần hoàn đầu ($E_H > 0,7$) :

Như đã nêu ở phần trên, những thuốc bị khử hoạt mạnh (>70%) khi qua vòng tuần hoàn đầu (1st pass) sẽ bị ảnh hưởng nhiều bởi lưu lượng tuần hoàn quan gan và sinh khả dụng rất dễ bị tăng nếu kê đơn cho bệnh nhân suy gan. Bảng 7.4 trình bày hệ số chiết xuất qua gan của một số thuốc thường dùng và bảng 7.2 cho một số ví dụ về sự thay đổi sinh khả dụng của một số thuốc có $E_H > 0,7$ ở bệnh nhân xơ gan.

Bảng 7.9. Hệ số chiết xuất qua gan (E_H) của một số thuốc

$E_H < 0,3$	$E_H = 0,3 - 0,7$	$E_H > 0,7$
Diazepam	Aspirin	Alprenolol
Isoniazid	Quinidin	Labetalol
Phenobarbital	Codein	Lidocain
Phenylbutazon	Nortriptilin	Metoprolol
Phenytoin	Desipramin	Morphin
Procainamid		Nitroglycerin
Salicylate		Pentazocin
Theophylin		Pethidin
Tolbutamid		Propranolol
Valproat		Propoxyphen
Warfarin		Verapamil

2.1.3. Hiệu chỉnh liều những thuốc bị chuyển hóa mạnh ở gan qua cytochrom P-450

Do không có một thông số dược động học nào cho phép đánh giá chính xác tình trạng và mức độ tổn thương gan giống như thông số clearance - creatinin đối với thận nên vấn đề hiệu chỉnh liều theo trạng thái bệnh lý của gan khó thực hiện. Thường thì việc phân loại xơ gan căn cứ vào dấu hiệu lâm sàng, ví dụ (vàng da, cổ trướng, gan to...) và việc hiệu chỉnh căn cứ vào các dấu hiệu này, ví dụ bảng 7.10 trình bày cách hiệu chỉnh liều pefloxacin theo triệu chứng lâm sàng: liều khuyến cáo bình thường 8mg/kg, truyền tĩnh mạch trong vòng 60 phút, khoảng cách đưa thuốc tùy thuộc dấu hiệu suy giảm chức năng gan.

Bảng 7.10. Hiệu chỉnh liều pefloxacin ở bệnh nhân suy gan căn cứ theo triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Khoảng cách đưa thuốc
Nếu không có vàng da và cổ trướng	2 lần / 24h
Nếu có vàng da	1 lần / 24h
Nếu có cổ trướng	1 lần / 36 h
Vừa vàng da vừa cổ trướng	1 lần / 48 h

Đa số tài liệu sử dụng bảng phân loại Child - Pugh và nhà sản xuất đưa ra mức liều khuyến cáo căn cứ vào phân loại này (bảng 7.11).

Bảng 7.11. Phân loại Child-Pugh (Nguồn: ACP PIER, Journal Club & AHFS DI Essentials)

Chỉ tiêu đánh giá	Điểm		
	1	2	3
Cổ trướng	Không	Nhẹ đến vừa	Cứng cứng
Bilirubin/Huyết thanh	2	2 - 3	3
Albumin	> 3,5	2, 8 3,5	< 2,8
INR	1,7	1,8 - 2,3	2,4
Encephalopathy	Không	Độ 1 - 2	Độ 3 - 4

Ghi chú:

INR: International normalized ratio, hệ số Quốc tế thông thường.

Encephalopathy: Bệnh não - gan.

Phân độ bệnh não - gan được trình bày trong bảng 7.12.

Bảng 7.12. Phân độ bệnh não - gan

Mức độ bệnh	Triệu chứng lâm sàng
1	Lẫn lộn hoặc thay đổi tâm tính
2	Mộng du hoặc hành vi lẫn lộn, tư duy không rõ ràng
3	Tư duy không rõ ràng, đặc biệt là hành vi lẫn lộn và rối rắm
4	Lãnh đạm hoặc không phản ứng với mọi sự việc

(Nguồn: Principles of Critical Care - 3rd Ed. 2005)

Child-Pugh A từ 5 - 6 điểm, Child-Pugh B từ 7 - 9 điểm và Child-Pugh C từ 10 - 15 điểm. Đánh giá lâm sàng mức độ xơ gan theo phân loại này được trình bày trong bảng 7.13.

Bảng 7.13. Đánh giá lâm sàng xơ gan theo Child-Pugh

Phân loại	Điểm	Đánh giá lâm sàng
A	5 - 6	Nhẹ, còn bù
B	7 - 9	Nặng, mất bù
C	10 - 15	Rất nặng, mất bù

Tuy nhiên, tương ứng với Child - Pugh A, B, C thì sẽ giảm liều theo tỷ lệ nào đều tùy thuộc vào các nghiên cứu lâm sàng của nhà sản xuất và tỷ lệ này không phải lúc nào cũng tương ứng với tỷ lệ suy giảm độ thanh thải của thuốc qua gan, ví dụ: zidovudin khi sử dụng ở bệnh nhân Child-Pugh B/C với Cl_H giảm 44% được khuyến cáo giảm 50% liều thông thường nhưng tolcapon (chất ức chế dopa -decarboxylase dùng phối hợp với L-Dopa để tăng hoạt tính của L-Dopa trong điều trị bệnh Parkinson) khi sử dụng cho bệnh nhân xơ gan có Child-Pugh B cũng chỉ giảm liều 50% trong khi Cl_H giảm 73% ở đối tượng này. Hiện tài liệu đề cập đến hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan không nhiều, đặc biệt là bệnh nhân viêm gan, vì vậy xu hướng tránh sử dụng các thuốc chuyển hoá nhiều qua gan vẫn được chú trọng, nếu không tránh được thì phải theo dõi sát lâm sàng và tốt nhất vẫn là đo nồng độ thuốc trong máu.

2.2. Sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận

2.2.1. Tại sao phải hiệu chỉnh liều khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận?

Có nhiều lý do khiến cho việc dùng thuốc với người suy thận phải thận trọng và cân nhắc. Đó là do: sự suy giảm chức năng thận sẽ kéo theo thay đổi số phận thuốc trong cơ thể, đặc biệt là sự tích lũy thuốc. Suy thận không chỉ nguy hiểm với những trường hợp thuốc được thải trừ qua thận chủ yếu ở dạng còn hoạt tính mà ngay cả với thuốc đã được chuyển hoá phần lớn qua gan thành dạng bất hoạt vì lúc này sự tích lũy chất chuyển hoá có thể dẫn đến quá tải trong chuyển hoá ở gan.

Với bệnh nhân suy thận nếu buộc phải sử dụng thuốc bài xuất qua thận chủ yếu ở dạng còn hoạt tính thì việc hiệu chỉnh liều là cần thiết; lúc này phải căn cứ vào sự thay đổi được động học của thuốc. Việc theo dõi bệnh nhân trong trường hợp này phải chú trọng cả 2 khâu:

- Chức năng thận còn lại (được đánh giá qua độ thanh thải creatinin, Cl_{cr}).
- Nồng độ thuốc trong máu.

Bảng 7.14 trình bày ví dụ về tỷ lệ bài xuất ở dạng còn hoạt tính qua thận của một số thuốc.

Bảng 7.14. Tỷ lệ thuốc bài xuất ở dạng còn hoạt tính qua thận

Nhóm thuốc	Thuốc	Tỷ lệ (%)
Kháng sinh	Ampicilin	90
	Amoxicilin	70
	Ciprofloxacin	50-60
	Ofloxacin	80
	Moxifloxacin	20
	Tetracyclin	50
	Doxycyclin	35

Chống tăng huyết áp	MetylDOPA	30
	Captopril	40
	Enalapril	88
	Peridopril	90
	Atenolol Metoprolol	85 10
Thuốc kháng Histamin H1	Diphenhydramin	2
	Loratadin	40
	Promethazin	< 2
	Fexophenadin	3-5
Thuốc thần kinh, tâm thần	Carbamazepin	2-3
	Clonazepam	< 1
	Gabapentin	90
	Phenobarbital	19-31
	acid Valproic	< 5
Thuốc chống đông máu	Ticlopidin	2
	Acid Tranxenamic	90

Số liệu trong bảng 7.14 cho thấy tỷ lệ thuốc bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính không phải luôn giống nhau ở các trong cùng một nhóm dược lý, thậm chí cùng cấu trúc hoá học. Việc thay đổi nhóm thế trong cấu trúc chung của nhóm nhiều khi dẫn đến thay đổi đặc tính tan của thuốc và thay đổi dược động học. Ví dụ cùng cấu trúc quinolon nhưng ofloxacin lại bài xuất chủ yếu qua thận ở dạng còn hoạt tính, tỷ lệ này giảm dần với ciprofloxacin và còn rất thấp ở moxifloxacin.

2.2.2. Đánh giá chức năng thận

Clearance creatinin được coi là chỉ số tin cậy đánh giá chức năng thận. Với bệnh nhân suy thận mạn, lượng thuốc thải qua thận thay đổi theo độ thanh thải creatinin (Clearance creatinin - Clcr) và liều hiệu chỉnh cũng được tính lại theo mức suy giảm Clcr của bệnh nhân suy thận so với người có chức năng thận bình thường.

Hệ số thanh thải creatinin được tính theo phương trình của Cockcroft & Gault:

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{Tuổi}) \times \text{Thể trọng}}{\text{Cr/HT} \times 72}$$

Ghi chú:

- Tuổi bệnh nhân được tính theo năm, Thể trọng tính theo kg.
- Cr/HT là nồng độ creatinin trong huyết thanh tính theo mg /dl. Nếu Cr/HT tính theo đơn vị là mol/l thì thay vì x 72, ta sẽ x với 0,88.
- Đơn vị của Clcr là ml/min.
- Clcr tính theo công thức trên dành cho nam giới. Clcr-nữ = Clcr-nam x 0,85.

Bảng 7.15. Phân loại mức độ suy thận theo creatinin huyết thanh và Clcr

Độ suy thận	Creatinin/HT mol/l	Clcr ml/phút
Nhẹ	150 - 300	20 - 50
Vừa	300 - 700	20 - 10
Nặng	> 700	< 10

Cần lưu ý rằng nếu đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân suy thận nặng phải thăm tích thì creatinin trong huyết thanh có thể thay đổi trong quá trình thăm tích hoặc giữa khoảng thời gian 2 lần thăm tích, trong khi nếu tính theo công thức trên thì nồng độ creatinin trong huyết thanh có được chỉ sau 1 lần lấy máu mà không phản ánh được cả thời gian điều trị. Vì vậy với những đối tượng phải thăm tích thì mức liều khuyến cáo căn cứ vào bảng hướng dẫn riêng.

Ví dụ:

Theo “*Drug Prescribing in Renal Failure - Dosing Guidelines for Adult and Children của American College of Physicians* (2007), ofloxacin có mức liều cho người lớn là 200-400mg cách 12h/lần cho các bệnh nhân có Clcr > 50ml/min, 200-400mg, cách 24h cho bệnh nhân có Clcr từ 50-10ml/min, 200mg cách 24h cho bệnh nhân có Clcr từ < 10ml/min. Với bệnh nhân phải thăm tích thì mức liều khuyến cáo như sau:

- IHD (Intermittent Hemodialysis): 100-200mg sau thăm tích.
- PD (Peritoneal Dialysis): 200mg cách 24h.
- CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy): 300mg cách 24h.

Tuy nhiên, mức liều hiệu chỉnh có thể sai khác chút ít tùy thuộc nguồn tài liệu.

Ngoài ra phải chú ý là với một số đối tượng đặc biệt như người già, người bị teo cơ mức creatinin không luôn tương đồng với chức năng thận. Vì vậy liều dùng tính theo công thức hiệu chỉnh trên cơ sở Clcr chỉ có tác dụng thăm dò ban đầu, tiếp theo đó phải điều chỉnh lại liều căn cứ vào nồng độ thuốc trong máu.

Những trường hợp bệnh nhân nằm ở mức cân nặng và chiều cao bình thường, có thể đánh giá chức năng thận qua tốc độ lọc cầu thận (GFR) theo công thức của MDRD (Modification Diet of Renal Diseases):

$$GFR (mL/min/1.73 m^2) = 186 \times (Cr_s)^{-1.154} \times (Tuổi)^{-0.203}$$

x (0.742 nếu là nữ)

Trong công thức trên, nồng độ creatinin trong huyết thanh được tính theo mg /dL, còn nếu nồng độ creatinin được tính theo Mol/l thì có công thức sau:

$$GFR (ml/min/1,73m^2) = 186 \times (Cr_s/88,4)^{-1.154} \times (Tuổi)^{-0.203}$$

x (0.742 nếu là nữ)

Bảng 7.16. Phân loại suy thận theo tốc độ lọc cầu thận (GFR)

Mức độ suy thận	GFR (ml/phút/1,73m ²)
I	90+
II	60-89
IIIa	45-59
IIIb	30-44
IV	15-29
V	<15

Tuy nhiên công thức này không chính xác bằng công thức của Cockcroft & Gault.

2.2.3. Các nguyên tắc cơ bản để hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Nguyên tắc hiệu chỉnh liều thuốc ở bệnh nhân suy thận căn cứ vào:

- Tỷ lệ thuốc còn hoạt tính thải trừ qua thận.
- Mức độ độc của thuốc tức là mối tương quan của hiệu quả và độc tính đến nồng độ thuốc trong máu (phạm vi điều trị rộng hay hẹp).
- - - Cách hiệu chỉnh lại liều có thể là: giảm liều thuốc hoặc tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc hoặc phối hợp cả 2 cách này.

Giảm liều cho phép nồng độ thuốc trong máu không tăng nhiều, tránh được nguy cơ độc tính nhưng có nguy cơ không đạt liều điều trị mong muốn. Với một số loại thuốc, trước khi giảm liều, nếu xét cần thiết có hiệu quả ngay thì phải đưa liều tải còn gọi là liều nạp (loading dose). Liều tải của thuốc thường bằng liều thường dùng cho bệnh nhân không suy thận.

Kéo dài khoảng cách đưa thuốc giúp giữ được nồng độ điều trị nhưng lại có nguy cơ kéo dài khoảng thời gian nồng độ thuốc dưới mức điều trị làm tăng khả năng kháng thuốc hoặc bùng phát cơn bệnh. Do đó nếu hệ số hiệu chỉnh quá lớn thì phương án phối hợp cả 2 cách làm trên là hợp lý.

Các bước tiến hành:

Đánh giá tỷ lệ suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân qua hệ số R_F :

$$R_F = \frac{\text{Clcr-st.}}{\text{Clcr- bt.}}$$

Ở đây:

Clcr-st là clearance creatinin ở bệnh nhân suy thận

Clcr-bt là clearance creatinin ở BN có chức năng thận bình thường (80 - 120ml/min).

Tính hệ số hiệu chỉnh Q:

$$Q = 1 - f_e \times (1 - R_F)$$

Ở đây:

Q là hệ số hiệu chỉnh cho bệnh nhân có suy giảm chức năng thận.

f_e là tỷ lệ thuốc được bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính (được biết từ đặc tính dược động học của thuốc ở người có chức năng thận bình thường).

R_F như vừa nêu trên là tỷ lệ suy giảm của chức năng thận.

Theo công thức trên, chỉ hiệu chỉnh lại liều của phần thuốc thải trừ ở dạng còn hoạt tính qua thận còn phần thuốc bài xuất qua gan không tính được vì không có một thông số nào cho biết chức năng bài xuất thuốc qua gan sẽ giảm bao nhiêu trong trường hợp chức năng gan bị suy giảm. Đây cũng là lý do tại sao khi chức năng gan bị suy giảm, người ta khuyên nên chọn các thuốc không bị chuyển hóa qua gan mà bài xuất chủ yếu qua thận ở dạng còn hoạt tính.

Công thức hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận sau khi đã có hệ số Q

Có 3 cách hiệu chỉnh:

1/ Giữ nguyên khoảng cách đưa thuốc và giảm liều:

$$D_{-st} = D_{-bth} \times Q$$

2/ Giữ nguyên liều nhưng nới rộng khoảng cách đưa thuốc:

$$\tau_{-st.} = \tau_{-bt}/Q$$

Ở đây:

- τ là khoảng cách đưa thuốc.
- D_{-st} là liều dùng cho bệnh nhân suy thận.
- D_{-bth} là liều dùng cho người không suy thận.

3/ Vừa giảm liều, vừa nới rộng khoảng cách đưa thuốc:

Nhiều trường hợp, nếu dùng hệ số Q để giảm liều thì liều mới không bao giờ đáp ứng được nồng độ thuốc trong huyết tương ở mức điều trị. Nếu giữ nguyên liều thì tại thời điểm ngay sau khi đưa thuốc, nồng độ lại quá cao nhưng sau đó do khoảng cách quá dài nên giai đoạn thuốc có nồng độ ở dưới mức điều trị cũng kéo dài, do đó hiệu quả điều trị thấp. Những trường hợp này, ta có thể chọn một hệ số Q khác trung gian và dùng kết hợp cả 2 phương pháp: *vừa giảm liều vừa nới rộng khoảng cách*.

Từ nguyên tắc trên, các nhà sản xuất thường đưa ra bảng tính sẵn để người dùng tiện áp dụng.

2.2.4. Một số ví dụ về hướng dẫn hiệu chỉnh liều khi suy giảm chức năng thận theo bảng tính sẵn

Ví dụ 1. Giảm liều và giữ khoảng cách đưa thuốc:

Ví dụ hiệu chỉnh liều cephalothin, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch với mức liều bình thường cho người lớn là 500mg 1g, cứ 4 - 6h một lần tùy theo mức độ nhiễm khuẩn. Với bệnh nhân suy thận, liều được khuyến cáo theo bảng 7.17 (Nguồn: *Dược thư Quốc gia* - 2000, tr.241).

Bảng 7.16. Hiệu chỉnh liều cephalothin

Clcr (ml/ph)	Liều duy trì tối đa cho người lớn
> 50	2g, cứ 6h một lần
50 - 25	1,5g, cứ 6h một lần
< 25 - 10	1g, cứ 6h một lần
<10	0,5g, cứ 6h một lần

- Ví dụ 2: Nới rộng khoảng cách đưa thuốc nhưng giữ nguyên liều:

Nới rộng khoảng cách đưa thuốc của gentamicin dựa vào Clcr; liều bình thường 5-7 mg/kg cách 24 h (Nguồn: *Drug Prescribing in Renal Failure - Dosing Guilines for Adult and Children của American College of Physicians* (2007):

Bảng 7.18. Nới rộng khoảng cách khi dùng gentamicin liều 1 lần /24h

Clcr (mL/ph)	Khoảng cách đưa thuốc
> 50	5-7 mg/kg cách 24 h
50 - 10	5-7 mg/kg cách 48 h
<10	5-7 mg/kg cách 72 h
Thẩm tích máu ngắt quãng (IHD)	Giảm liều và đưa sau thẩm tích

Nhiều tài liệu khuyến cáo: khi chức năng thận giảm với Clcr < 20 ml/min, cần định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương ở nhiều điểm liên tiếp rồi tính lại $t_{1/2}$. Liều tiếp theo sẽ được đưa tùy theo $t_{1/2}$ để đạt $C_{min} < 1\text{mg/l}$.

- Ví dụ 3. Phối hợp cả 2 phương án giảm liều và nới rộng khoảng cách đưa thuốc:

Phối hợp cả 2 phương án giảm liều và nới rộng khoảng cách đưa thuốc khi dùng ceftazidim, một kháng sinh đặc hiệu với *P. aeruginosa*. Liều khởi đầu là 1g cách 12h, sau đó các liều kế tiếp thay đổi tùy thuộc vào độ thanh thải creatinin ((Nguồn: *Dược thư Quốc gia* - 2000, tr.261).

Bảng 7.19. Hiệu chỉnh liều ceftazidim

Clearance - creatinin (mL/ ph)	Liều	Khoảng cách đưa thuốc
50 - 31	1 g	cách 12h một lần
30 - 16	1 g	cách 24h một lần
15 - 6	500 mg	cách 24h một lần
< 5	500 mg	cách 48h một lần

2.2.5. Một số trường hợp cần lưu ý

2.2.5.1. Hiệu chỉnh liều khi suy giảm chức năng cả gan và thận

Một số thuốc có độc tính cao và tỷ lệ bài xuất qua gan và thận gần tương đương nhau, ví dụ: Ciprofloxacin bị chuyển hoá qua gan khoảng 40-50% nhưng do độc tính trên gan cao nên vẫn phải hiệu chỉnh liều. Đây là trường hợp phải hiệu chỉnh liều cả khi suy gan và suy thận. Liều cho bệnh nhân suy thận được hiệu chỉnh theo độ thanh thải creatinin (Clcr). Khi dùng qua đường tĩnh mạch, liều khuyến cáo là 200mg/lần, truyền trong 30 phút với khoảng cách đưa thuốc như sau:

Bảng 7.20. Hiệu chỉnh liều ciprofloxacin

Chức năng Gan - Thận	Nhịp đưa thuốc
Bình thường	200 mg x 2 - 3 lần * / 24h
Bệnh nhân suy thận: Clcr < 20 ml/min hoặc phải thẩm phân máu, thẩm phân phúc mạc.	Giảm liều còn 1/2 (100mg) nhưng vẫn giữ khoảng cách 24h
Bệnh nhân suy gan nặng có cổ trướng	Giảm liều còn 1/2 (100mg) nhưng vẫn giữ khoảng cách 24h

Ghi chú:

* 2 lần /24h cho người có chức năng gan thận bình thường (có thể tới 3 lần /24h nếu bệnh nặng hoặc vi khuẩn kháng thuốc).

2.2.5.2. Hiệu chỉnh liều theo chức năng thận với thuốc chuyển hoá chủ yếu qua gan

Ví dụ điển hình với trường hợp này là paracetamol. Bình thường paracetamol chuyển hoá thành dạng bất hoạt qua liên hợp glucuronic (100%) và thải trừ ở dạng đã mất hoạt tính qua thận. Tuy nhiên khi liều dùng quá khả năng bài xuất qua con đường liên hợp glucuronic (thường > 6g/ngày) thì paracetamol sẽ được chuyển hoá theo liên hợp với glutathion. Nếu tiếp tục tăng liều (> 10g/ngày) khả năng chuyển hoá này cũng bị bão hoà, lúc này chất chuyển hoá trung gian của paracetamol là N-parabenzoquinonemin (NAPQUI) sẽ liên kết với protein của gan và gây hoại tử tế bào gan. Như vậy khi chức năng thận suy giảm, có thể liều dùng vẫn ở mức khuyến cáo nhưng nồng độ paracetamol bị vượt ngưỡng chịu đựng của gan và gây độc. Bảng 7.21 trình bày khuyến cáo hiệu chỉnh liều cho thuốc này (*American College of Physicians (2007), Dosing Guideline for Adults and Children*).

Bảng 7.21. Hiệu chỉnh liều paracetamol theo chức năng thận

Đối tượng sử dụng	Liều bình thường	Mức hiệu chỉnh theo GFR (ml/min) (%liều bình thường)		
		> 50	50 - 10	< 10
Trẻ em	10 - 15mg/kg/24h cách 4 - 6h	100%	100%	Cách 8h
Người lớn	650mg cách 4h	100%	Cách 6h	Cách 8h

Thực tế, có các công thức hiệu chỉnh chính xác căn cứ vào sự suy giảm chức năng thận ở từng cá thể nhưng đòi hỏi phải đo được nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái cân bằng (Css). Điều này không phải lúc nào cũng có thể làm được vì không phải thuốc nào cũng có thể định lượng được tại bệnh viện, nhất là lại phải định lượng ở mức nồng độ rất nhỏ (trạng thái cân bằng). Ngay bệnh viện ở các nước phát triển, tại khoa Dược thường có bộ phận định lượng thuốc nhưng cũng chỉ định lượng 1 số thuốc có phạm vi điều trị hẹp vì chi phí này tốn kém; do đó cách hiệu chỉnh liều theo hệ số Q hoặc theo bảng cho sẵn vẫn là cách làm thông dụng.

KẾT LUẬN

Trong chuyên đề này chúng tôi chỉ đề cập đến sự thay đổi các thông số dược động học khi gặp bệnh lý của 2 cơ quan thải trừ thuốc chính là gan và thận. Những biến đổi dược động học liên quan đến lứa tuổi sẽ trình bày trong chương “sử dụng thuốc cho một số đối tượng đặc biệt”

Về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan - thận, chúng tôi chỉ nêu những phương pháp đơn giản nhất. Các mô hình cũng như cách tính toán đưa ra ở đây chỉ thích hợp khi thuốc được phân bố trong cơ thể theo mô hình một ngăn và sự bài xuất thuốc theo quá trình dược động học bậc 1. Trường hợp những thuốc được phân phối theo mô hình nhiều ngăn và sự bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể không tuân theo động học bậc 1 thì các công thức trên không đúng nữa. Quá trình hiệu chỉnh liều với những trường hợp này phức tạp hơn nhiều. Tuy nhiên với đa số thuốc với mức liều áp dụng ở phạm vi điều trị thì mô hình một ngăn và cách tính toán trên là thích hợp. Các trường hợp phải sử dụng mô hình nhiều ngăn và động học Michaelis - Mentel cho động học bậc 2 chỉ xảy ra với một số thuốc và chỉ ở mức liều cao, hoặc với các thuốc bài xuất qua gan và có quá trình bão hòa các enzym chuyển hoá ở gan.

Cần nhớ rằng, vấn đề điều chỉnh quá trình điều trị dựa trên các thông số dược động học chỉ căn cứ vào mức thuốc trong máu. Quá trình hiệu chỉnh liều và phác đồ điều trị không chỉ căn cứ vào những số liệu này mà bỏ qua các đánh giá lâm sàng về trạng thái bệnh nhân, tiền sử dùng thuốc, thời gian chính xác lúc lấy mẫu máu, các thuốc dùng kèm và các chỉ số xét nghiệm khác. Việc thu thập thông tin thường khó nhưng nếu người dược sĩ lâm sàng chuẩn bị tốt trong giao tiếp với bệnh nhân, bác sĩ điều trị, y tá thì sẽ giảm nhiều sai sót. Chất lượng đánh giá dược động học phụ thuộc trước tiên vào những thông tin thu thập từ bệnh nhân và sau đó vào sự hiểu biết áp dụng những công thức tính toán đã nêu.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời các câu hỏi ngắn:

1. Trình bày sự biến đổi của 4 thông số DDH cơ bản (AUC, Vd, Cl và $T_{1/2}$) ở bệnh nhân suy gan.
2. Trình bày sự biến đổi của 4 thông số DDH cơ bản (AUC, Vd, Cl và $T_{1/2}$) ở bệnh nhân suy thận.

3. Nêu 3 quan điểm về kê đơn cho bệnh nhân suy gan.
4. Liệt kê các bước cần làm khi hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Chọn câu trả lời đúng nhất:

5. Những biến đổi nào ở gan làm giảm khả năng bài xuất thuốc:
 - I. Giảm khả năng chuyển hóa các chất.
 - II. Sự rối loạn khả năng bài tiết mật.
 - III. Sự giảm khả năng tạo protein :
 - A. I đúng.
 - B. II đúng.
 - C. III đúng.
 - D. I và II đúng.
 - E. I, II và III đúng.
6. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan đến sinh khả dụng (SKD):
 - I. Tăng SKD của các thuốc có $EH > 0,7$.
 - II. Tăng SKD với các thuốc có $EH < 0,3$.
 - III. Không ảnh hưởng đến SKD:
 - A. I đúng.
 - B. II đúng.
 - C. III đúng.
 - D. I và II đúng.
 - E. I, II và III đúng.
7. Các yếu tố ảnh hưởng tới CIH bao gồm:
 - I. Lưu lượng máu qua gan.
 - II. Tỷ lệ liên kết protein của thuốc.
 - III. Hoạt tính của enzym gan :
 - A. I đúng.
 - B. II đúng.
 - C. III đúng.
 - D. I và II đúng.
 - E. I, II và III đúng.
8. Suy giảm chức năng gan ảnh hưởng nhiều đến quá trình nào:
 - I. Quá trình oxi hoá.
 - II. Quá trình liên hợp.

III. Cả 2 :

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

9. Thời gian bán thải bị kéo dài ở bệnh nhân suy gan do:

- I. Giảm khả năng chuyển hoá thuốc.
- II. Giảm khả năng bài xuất thuốc qua mật.
- III. Tăng thể tích phân bố:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng.
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

10. Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận:

- I. Giảm liều.
- II. Nới rộng khoảng cách đưa thuốc.
- III. Phối hợp cả 2 cách trên:

- A. I đúng.
- B. II đúng.
- C. III đúng
- D. I và II đúng.
- E. I, II và III đúng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y tế (2009), Dược thư Quốc gia Việt nam, NXB Y học.
2. Trường Đại học Y Hà Nội -Bộ môn Dược lý (2003), Dược lý học lâm sàng, NXB Y học.
3. Trường Đại học Dược Hà Nội -Bộ môn Dược lực (2005), Dược lý học, NXB Y học.
4. Trần Thị Thu Hằng (2008), Dược động học lâm sàng, NXB Phương đông

Tiếng Anh

5. Bertam G. Katzung et al. (2009), Basic & Clinical Pharmacology, 11th edition-Appleton&Lange/McGraw-Hill.
6. Birkett D.J (2007), Pharmacokinetic - Made Easy, McGraw-Hill.
7. Eric T.Herfindal, Dick R.Gourley và Linda Lloyd Hart (1998), Clinical Pharmacy and Therapeutics, William & Wilkins.
8. DiPiro J.T., Talbert R.L., Matzke G.R., et all (2008), Pharmacotherapy - A Pathophysiologic Approach, 7th edition, McGraw Hill.
9. Jambhekar S.S., Breen P.J. (2009), Basic Pharmacokinetics, Pharmaceutical Press
10. Larry A. Bauer (2008), Applied Clinical Pharmacokinetics, 2nd edition, McGraw Hill.
11. Lloyd yee Young, Mary Anne Koda Kimble (2008), Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs, 9th edition, Vancouver, WA.
12. Rowland M., Tozer T.N. (1995), Clinical Pharmacokinetics - Concepts and Applications, Lippincott - Williams&Wilkins.
13. Walker R, Edwards C., (2007) Clinical Pharmacy and Therapeutics, 4nd ed, Churchill Livingstone, UK.

Tiếng Pháp

14. Dangoumau J (2006), Pharmacologie renerale, Université Victor Segalen-Bordeax 2.
15. Singlas E., Tuburet (1993), Abrége de pharmacocinétique. C.H.U. Bicêtre.

ĐÁP ÁN CHO CÁC CÂU HỎI LỰA CHỌN (MCQ)

Chương 1. Vận chuyển thuốc qua màng sinh học

Câu 7. A

Câu 8. C

Câu 9. E

Câu 10. E

Chương 2. Hấp thụ thuốc

Câu 6. E

Câu 7. C

Câu 8. C

Câu 9. C

Câu 10. E

Chương 3. Phân bố thuốc

Câu 5. E

Câu 6. D

Câu 7. D

Câu 8. D

Câu 9. E

Câu 10. D

Chương 4. Bài xuất thuốc

Câu 5. E

Câu 6. A

Câu 7. D

Câu 8. E

Câu 9. E

Câu 10. E

Chương 5. Các thông số dược động học cơ bản

Câu 4. C

Câu 5. E

Câu 6. E

Câu 7. A

Câu 8. B

Câu 9. A

Câu 10. E

Chương 6. Những biến đổi dược động học ở các đối tượng đặc biệt có thay đổi về sinh lý

Câu 5. E

Câu 6. E

Câu 7. E

Câu 8. D

Câu 9. E

Câu 10. A

Chương 7. Sự biến đổi các thông số dược động học và hiệu chỉnh liều khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan - thận

Câu 5. D

Câu 6. A

Câu 7. E

Câu 8. A

Câu 9. E

Câu 10. E

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

DƯỢC ĐỘNG HỌC NHỮNG KIẾN THỨC CƠ BẢN

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập:

BS. TÔ ĐÌNH QUỲ

Sửa bản in:

TÔ ĐÌNH QUỲ

Trình bày bìa:

CHU HÙNG

Kt vi tính:

BÙI HUỆ CHI