

BỘ LAO ĐỘNG - THƯƠNG BINH VÀ XÃ HỘI
TRƯỜNG CAO ĐẲNG PHƯƠNG ĐÔNG

GIÁO TRÌNH

MÔ ĐUN: DƯỢC LÂM SÀNG
NGÀNH/ NGHỀ: Y SỸ ĐA KHOA
TRÌNH ĐỘ: CAO ĐẲNG

*Ban hành kèm theo Quyết định số: /QĐ-CĐPD ngàytháng.... năm
của Hiệu trưởng trường cao đẳng Phương Đông*

TUYÊN BỐ BẢN QUYỀN

Tài liệu này thuộc loại sách giáo trình nên các nguồn thông tin có thể được phép dùng nguyên bản hoặc trích dùng cho các mục đích về đào tạo và tham khảo.

Mọi mục đích khác mang tính lệch lạc hoặc sử dụng với mục đích kinh doanh thiếu lành mạnh sẽ bị nghiêm cấm.

LỜI GIỚI THIỆU

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

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

Đồng thời để góp phần nâng cao chất lượng giảng dạy cho sinh viên bậc cao đẳng. Giáo trình Dược Lâm Sàng đã được biên soạn dựa trên chương trình của trường Cao đẳng Phương Đông Quảng Nam, được cập nhật những thông tin, kiến thức mới trên cơ sở phương pháp dạy và học theo hướng tích cực có thể giúp sinh viên tự học và lượng giá.

Tuy nhiên trong quá trình biên soạn, không thể tránh khỏi những thiếu sót, rất mong các bạn đồng nghiệp đóng góp ý kiến để nội dung bài giảng được phong phú và hoàn chỉnh hơn.

Xin trân trọng cảm ơn !

T.M TÁC GIẢ THAM GIA BIÊN SOẠN
Chủ biên

MỤC LỤC

BÀI 1: MỘT SỐ KHÁI NIỆM LIÊN QUAN ĐẾN DƯỢC LÂM SÀNG, THỰC TRẠNG SỬ DỤNG THUỐC VÀ GIẢI PHÁP CAN THIỆP	6
BÀI 2: CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG	14
BÀI 3: SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ	25
BÀI 4: TƯƠNG TÁC THUỐC	
BÀI 5: PHƯƠNG PHÁP LỰA CHỌN THUỐC ĐIỀU TRỊ TRÊN LÂM SÀNG	38
BÀI 6: SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH SUY GAN, SUY THẬN, NGƯỜI GIÀ, PHỤ NỮ CÓ THAI, PHỤ NỮ CHO CON BÚ VÀ TRẺ EM	52
BÀI 7: THÔNG TIN THUỐC	58
BÀI 8: HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DƯỢC THỰC QUỐC GIA VIỆT NAM	64
BÀI 9: BÀI TẬP PHÂN TÍCH ĐƠN THUỐC, PHÂN TÍCH SỬ DỤNG THUỐC TRONG CÁC CA LÂM SÀNG	82

GIÁO TRÌNH MÔ ĐUN

Tên môn học/mô đun: Dược lâm sàng

Mã môn học/mô đun: MD 13

I. Vị trí, tính chất của môn học:

- Vị trí: Môn học được phân bố vào kỳ VI của khóa học
- Tính chất: Là môn học đào tạo nghề bắt buộc.

II. Mục tiêu môn học:

- Kiến thức:
 - + Trang bị cho sinh viên thức nền tảng Dược lâm sàng đại cương.
 - + Đảm bảo việc sử dụng thuốc hợp lý nhằm giúp cho việc điều trị đạt kết quả tốt nhất.
 - + Phòng ngừa các phản ứng có hại do thuốc gây ra.
- Kỹ năng:
 - + Rèn luyện kỹ năng suy luận logic.
 - + Rèn luyện kỹ năng thực hành và hiểu rõ đặc trưng của ngành học.
 - + Rèn luyện kỹ năng thí nghiệm kiểm chứng lý thuyết về Dược lâm sàng.
 - + Vận dụng được các kiến thức trên vào việc học tập và nghiên cứu chuyên môn.
- Năng lực tự chủ và trách nhiệm
 - + Tham dự đầy đủ các buổi học trên lớp, đúng giờ, thực hiện tốt các nội quy của Nhà trường trong giờ lên lớp.
 - + Hoàn thành các bài tập được giao.
 - + Tham gia các tiết thảo luận.
 - + Tham dự đầy đủ các buổi thực hành tại phòng thí nghiệm.
 - + Phải đọc và nghiên cứu trước giáo trình, tài liệu tham khảo, chuẩn bị các ý kiến, đề xuất khi nghe giảng.

III. Nội dung môn học:

BÀI 1: MỘT SỐ KHÁI NIỆM LIÊN QUAN ĐẾN DƯỢC LÂM SÀNG, THỰC TRẠNG SỬ DỤNG THUỐC VÀ GIẢI PHÁP CAN THIỆP

MỤC TIÊU

1. Các khái niệm cơ bản liên quan đến sử dụng thuốc: Định nghĩa sử dụng thuốc hợp lý; quá trình chăm sóc bằng thuốc của WHO; dược lâm sàng, dược lý lâm sàng, thuốc kê đơn, thuốc không cần kê đơn.
2. Mối quan hệ bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng trong sử dụng thuốc hợp lý cho người bệnh.
3. Tình hình chung về thực trạng sử dụng thuốc tại bệnh viện và trong cộng đồng.
4. Thực trạng, nguyên nhân, hậu quả và những giải pháp can thiệp việc sử dụng thuốc chưa hợp lý (đặc biệt là sử dụng kháng sinh) trong bệnh viện.

NỘI DUNG

Trong những năm qua ngành Y tế có nhiều nỗ lực trong phục vụ thuốc chăm sóc sức khoẻ cho nhân dân. Thị trường thuốc đã đáp ứng cung cấp đủ thuốc cho nhu cầu khám chữa bệnh. Tiền thuốc bình quân đầu người ngày một tăng. Tình hình cung ứng, quản lý sử dụng thuốc trong khu vực điều trị đã được chấn chỉnh. Tuy nhiên sử dụng thuốc chưa thật sự hợp lý. Sử dụng thuốc, đặc biệt là sử dụng kháng sinh chưa hợp lý là vấn đề toàn cầu không riêng gì tại Việt Nam. Chúng ta cần đánh giá đúng thực trạng, tìm đúng nguyên nhân và có những giải pháp can thiệp hữu hiệu để tăng cường sử dụng thuốc đặc biệt là sử dụng kháng sinh hợp lý.

I. MỘT SỐ KHÁI NIỆM

1. Sử dụng thuốc hợp lý

Sử dụng thuốc hợp lý đòi hỏi người bệnh phải nhận được thuốc thích hợp với đòi hỏi lâm sàng và ở liều lượng đáp ứng được yêu cầu cá nhân người bệnh, trong một khoảng thời gian thích hợp và với chi phí ít gây tổn kém nhất cho người bệnh và cho cộng đồng (WHO 1998)

2. Một số chữ viết tắt

OTC (Over The Counter): Thuốc không cần kê đơn

Ký hiệu  hoặc  : Thuốc kê đơn

DDD (Defined Daily Dose): Liều dùng một ngày.

DDD là liều tổng cộng trung bình thuốc dùng 01 ngày của 01 nhóm thuốc cho chỉ định chính ở người.

Ý nghĩa của DDD:

- DDD có tác dụng theo dõi, giám sát, đánh giá thô tình hình tiêu thụ và sử dụng thuốc, không phải là bức tranh thực về dùng thuốc.
- DDD giúp so sánh, sử dụng thuốc không bị phụ thuộc vào giá cả và cách pha chế thuốc.
- Giá trị của DDD quan trọng trong đánh giá các vụ kiện về kê đơn.

Đơn vị DDD:

- Với chế phẩm đơn, DDD tính theo g, mg, µg, mmol, U (đơn vị), TU (nghìn đơn vị), MU (triệu đơn vị).
- Với chế phẩm hỗn hợp, DDD tính theo UD (unit dose): 1 UD là 1 viên, 1 đạ, 1g bột uống, 1g bột tiêm, 5ml chế phẩm uống, 1ml chế phẩm tiêm, 1ml dung dịch hậu môn, 1 bốt thụt, 1 miếng cấy dưới da, 1 liều kem âm đạo, 1 liều đơn bột.
- Một số thuốc không dùng DDD để theo dõi như: Dịch truyền, vaccine, thuốc chống ung thư, thuốc chống dị ứng, thuốc tê, mê, cản quang, mỡ ngoài da.

3. Sinh học lâm sàng: Đây không phải là thuật ngữ mới và việc giảng dạy đã được hệ thống hóa. Ngược lại, dược lâm sàng ít được biết tới. Dược lâm sàng được dịch từ “clinical pharmacy” từ tiếng Anglo Saxon.

4. Dược lâm sàng: Dược lâm sàng liên quan tới kiến thức về sử dụng thuốc ở người:

- Định nghĩa về các bệnh điều trị với sự mô tả khái quát những dấu hiệu chính của lâm sàng - sinh học.
- Số phận của thuốc trong cơ thể (các yếu tố của dược động học và sinh khả dụng áp dụng cho sự hợp lý hóa phương thức cho thuốc thông dụng và liều lượng thuốc).
- Sự thay đổi liều lượng trong những tình trạng bệnh lý chính (trường hợp người có tuổi, mang thai, suy thận, suy gan...), theo cách điều trị và những tác dụng độc hại, chống chỉ định chính, những tác dụng phụ chủ yếu.
- Các phối hợp có thể, các phối hợp cần tránh dùng (tương tác thuốc với thuốc)
- Những quy tắc về vệ sinh ăn uống kèm theo (tương tác thuốc với thức ăn đồ uống)

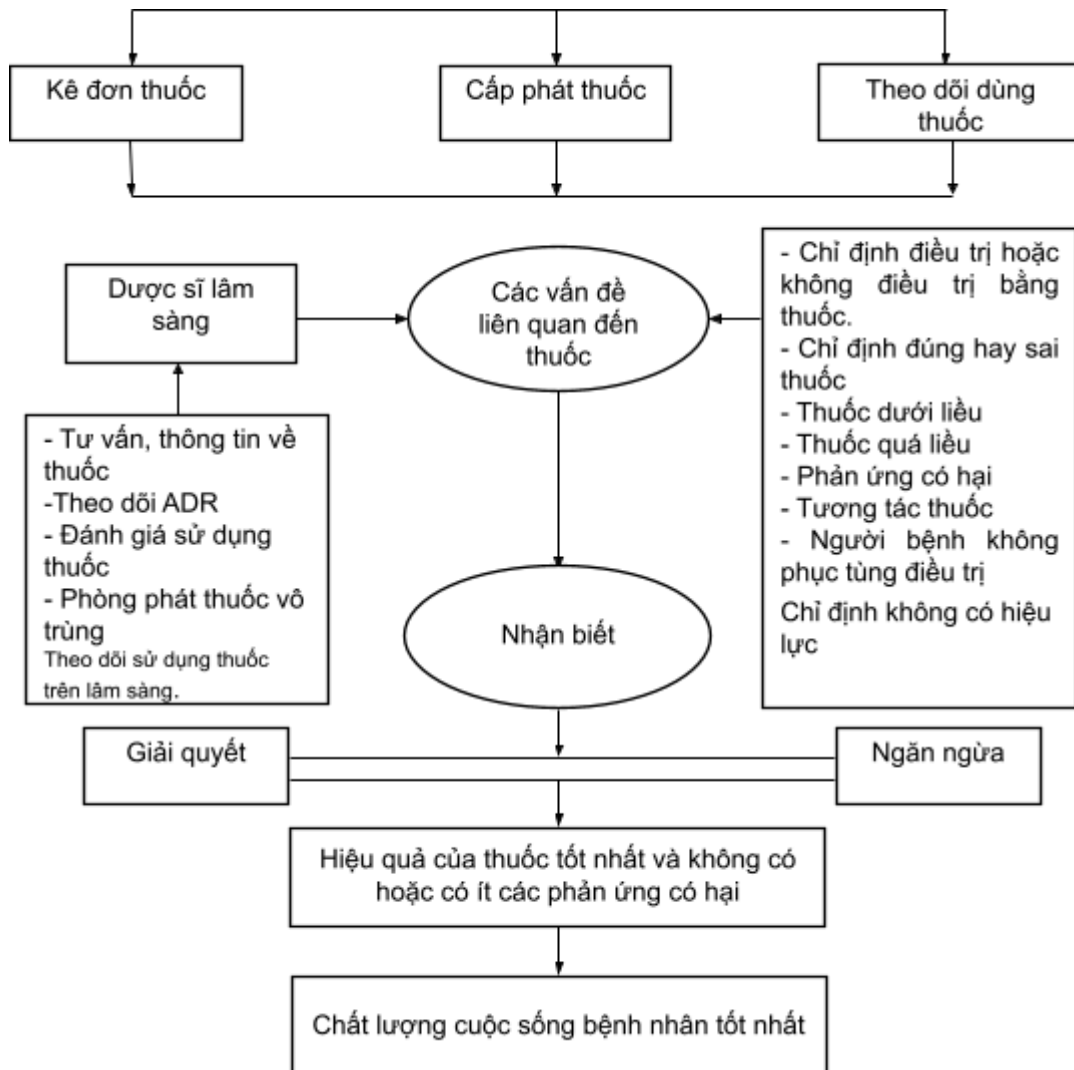
5. Dược lý lâm sàng

Điều trị mang tính cá thể.

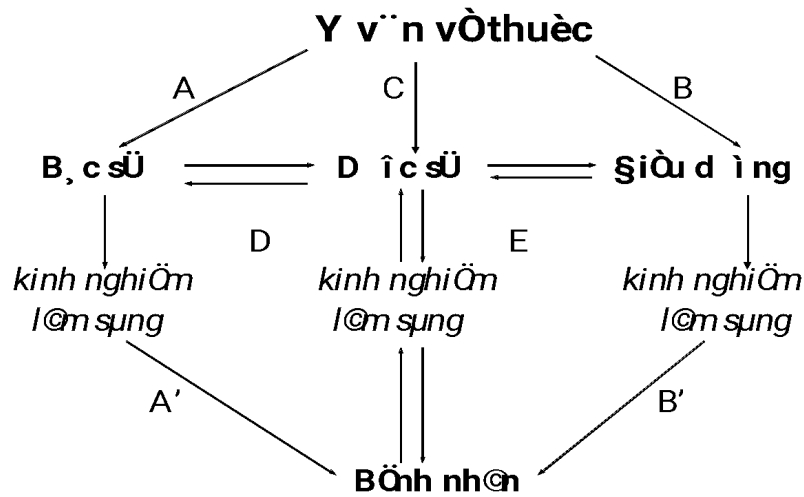
- Tỷ lệ rủi ro - hữu ích của từng bệnh nhân cụ thể (riêng biệt).
- Hiểu biết về đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân.
- Hiệu lực trung bình từ thử nghiệm lâm sàng được đối chiếu với từng cá thể.
- Hiệu lực cá thể tăng lên hoặc giảm xuống.
- Phản ứng có hại (ADR) được quan sát trong thử nghiệm lâm sàng đối chiếu với từng cá thể

II. QUÁ TRÌNH CHĂM SÓC BẰNG THUỐC. MỐI QUAN HỆ BÁC SĨ, DƯỢC SĨ VÀ ĐIỀU DƯỠNG TRONG SỬ DỤNG THUỐC HỢP LÝ CHO NGƯỜI BỆNH

1. Quá trình chăm sóc bằng thuốc (WHO)



2. Mối quan hệ bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng trong sử dụng thuốc



- Thiết lập được mối quan hệ bác sĩ - dược sĩ - điều dưỡng để thông tin thuốc và thực hành dược lâm sàng trong bệnh viện không phải là dễ vì ở đây có sự thay đổi quan điểm và cách thức nhìn nhận về sự chăm sóc người bệnh, chứ không chỉ đơn thuần là thay đổi kỹ thuật chăm sóc người bệnh.

- Thầy thuốc, dược sĩ, điều dưỡng, người bệnh đều cần thông tin về thuốc. Thông tin về thuốc không thể tách rời thực hành dược lâm sàng trong bệnh viện.

- Trong thực hành dược lâm sàng thì quan hệ của dược sĩ với bác sĩ là mối quan hệ quan trọng nhất.

3. Lưu ý khi tiến hành thực hành dược lâm sàng trong bệnh viện

Với dược sĩ:

- Không nên làm phiền bác sĩ vì những chuyện vụn vặt "không nên dẫm lên chân người khác".

- Không nên tiếp xúc hoặc phê bình bác sĩ về điều trị khi bác sĩ khám bệnh, vì có thể làm bệnh nhân lo lắng.

- Phải chuẩn bị kiến thức trước mỗi cuộc thảo luận với bác sĩ. Hãy giới thiệu thông tin một cách tổng hợp và phát triển kiến thức rộng hơn xuất phát từ y văn và dược lý.

- Chỉ nên đưa ra quan điểm khi bác sĩ yêu cầu. Không bao giờ bộc lộ quan điểm vì chắc chắn và nhanh chóng thất bại khi bác sĩ có ý kiến đối lập với mình.

- Dược sĩ không nên quên bác sĩ chịu trách nhiệm đối với người bệnh.

Với bác sĩ: Để thực hành kê đơn tốt cần

- Cộng tác với dược sĩ vì lợi ích của người bệnh.

- Luôn trao đổi thông tin về thuốc với dược sĩ trước khi kê đơn nếu có nghi ngờ và chưa rõ về thuốc định kê đơn.

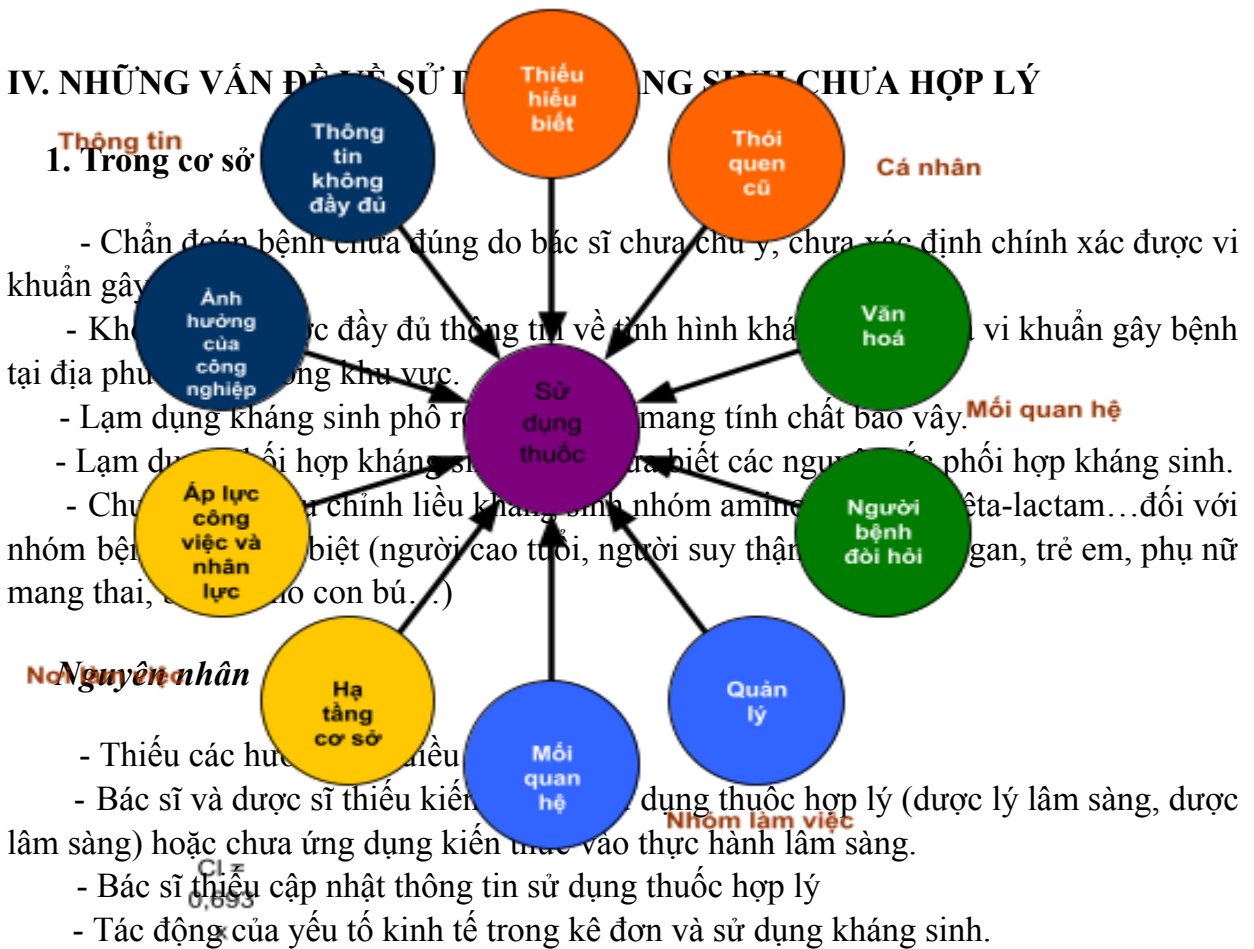
Với điều dưỡng:

- Luôn hỏi dược sĩ về cách dùng thuốc đúng (thời gian, khoảng cách, đường dùng, cách phối hợp thuốc...) cho người bệnh.

- Thực hiện y lệnh của bác sĩ. Nhưng chủ động phát hiện những nhầm lẫn trong y lệnh điều trị hoặc tác dụng có hại của thuốc đối với bệnh nhân và thông báo kịp thời với bác sĩ.

III. NGUYÊN NHÂN VÀ GIẢI PHÁP NGĂN NGỪA KHÁNG SINH TRONG NGÀNH Y TẾ

1. Các yếu tố ảnh hưởng đến sử dụng thuốc



2. Trong cộng đồng

- Người dân mua kháng sinh và tự điều trị không có đơn của bác sĩ.
- Quản lý thực hiện quy chế kê đơn và bán thuốc theo đơn chưa chặt chẽ.
- Sử dụng kháng sinh không đúng mục đích như dùng kháng sinh điều trị bệnh thông thường do virus, sử dụng kháng sinh dưới liều khuyến cáo, không đủ thời gian.

Nguyên nhân:

- Người dân thiếu các kiến thức y học thông thường, không hiểu mức độ cần thiết của việc chẩn đoán và điều trị đúng bệnh nhiễm khuẩn.

- Thiếu giáo dục về sử dụng kháng sinh hợp lý.
- Không biết tác hại của việc sử dụng kháng sinh không hợp lý, an toàn.

3. Hậu quả việc sử dụng kháng sinh không hợp lý

3.1. Đối với tác nhân gây bệnh

- Gia tăng các tác nhân gây bệnh, các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh.
- Xuất hiện nhanh các chủng đề kháng mới.
- Lan truyền các chủng vi khuẩn kháng thuốc từ động vật sang người.

3.2. Đối với điều trị

- Điều trị kéo dài hoặc thất bại.
- Các nhà nghiên cứu phải tìm các kháng sinh mới thay thế cho các loại kháng sinh đã bị đề kháng.
- Phải tăng liều hoặc phối hợp nhiều loại kháng sinh nếu gặp vi khuẩn đề kháng.

4. Ngăn ngừa kháng kháng sinh

4.1. Trong cơ sở y tế

- Sử dụng các số liệu về kháng kháng sinh tại địa phương nhằm lựa chọn kháng sinh hợp lý. Số liệu về sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh rất khác nhau và phụ thuộc vào các yếu tố như địa điểm, quần thể bệnh nhân, từng bệnh viện hay thời gian điều trị của bệnh nhân, do đó cần lưu ý đến số liệu về tình hình kháng thuốc tại mỗi địa phương để lựa chọn kháng sinh điều trị.
- Các hoạt động tuyên truyền giáo dục sử dụng kháng sinh.
 - + Theo dõi và thông tin về kháng kháng sinh thường xuyên, nâng cao nhận thức về kháng kháng sinh tại các cơ sở y tế.
 - + Sử dụng các công cụ, chương trình đào tạo, tuyên truyền giáo dục, hướng dẫn sử dụng kháng sinh hợp lý cho bác sĩ, nhân viên y tế và bệnh nhân.
- Ngăn chặn nhiễm khuẩn
 - + Tiêm vaccine phòng các bệnh nhiễm khuẩn có thể phòng tránh được.
 - + Hạn chế các thủ thuật can thiệp, thủ thuật gây xâm lấn khi không thật cần thiết.
 - + Thực hiện tốt công tác chống nhiễm khuẩn bệnh viện.
- Chẩn đoán và điều trị hiệu quả
 - + Xác định chính xác vi khuẩn gây bệnh, tham khảo ý kiến chuyên gia bệnh nhiễm khuẩn trước khi kê đơn. Thực hiện thực hành kê đơn tốt (GPP).
 - + Xây dựng các hướng dẫn điều trị các bệnh nhiễm khuẩn, tăng cường hợp tác giữa các tổ chức chuyên môn, các tạp chí chuyên ngành đăng tải các thông tin y học dựa trên bằng chứng.
- Can thiệp của nhân viên y tế với bệnh nhân có nguy cơ cao
- Đào tạo, giáo dục kiến thức về thông tin thuốc và điều trị

- + Tăng cường đào tạo lại cho bác sĩ, dược sĩ kiến thức sử dụng kháng sinh hợp lý, sử dụng thông tin về kháng kháng sinh trong kê đơn.
- + Xây dựng danh mục thuốc kháng sinh sử dụng trong bệnh viện, đánh giá sử dụng kháng sinh trên lâm sàng.
- + Thu thập và báo cáo thông tin về hiệu quả điều trị, các phản ứng có hại (ADR).

4.2. Với cộng đồng

- Tuyên truyền giáo dục sức khỏe thông qua các cơ sở Y tế và phương tiện thông tin đại chúng.
- Giáo dục sử dụng kháng sinh hợp lý thông qua các tổ chức quần chúng như Hội phụ nữ, Đoàn thanh niên...
- Sử dụng các hình thức truyền thông khác nhau trong tuyên truyền kiến thức về sử dụng thuốc kháng sinh.

4.3. Với người bán thuốc

- Giáo dục sử dụng kháng sinh hợp lý.
- Kiểm soát chặt chẽ việc thực hiện bán thuốc theo đơn.

5. Thiếu thông tin về thuốc và kiến thức cập nhật

Ví dụ: Kiến thức lạc hậu về sử dụng methionin

Có nhiều người hiểu sai rằng methionin là thuốc nhất định phải có trong điều trị bệnh về gan. Thói quen này mâu thuẫn nghiêm trọng với sự thực rõ ràng là bệnh gan cũng dẫn tới giảm khả năng thải trừ amino acid của gan. Bác sĩ điều trị cũng chưa quan tâm đến nguyên nhân gây ra homocystin niệu và các biến chứng có liên quan do quá liều methionin. ở những bệnh nhân mắc bệnh gan cấp tính hoặc mạn tính có nguy cơ gây ra bệnh não do gan. Sinh bệnh học có liên quan tới mất khả năng của gan để giải độc protein và amino acid. Amoniac và mercaptan được hình thành từ urê và hợp chất chứa sulfua, các chất này có thể gây hôn mê cho người bệnh (sự hiện diện của mercaptan trong hơi thở của bệnh nhân mắc bệnh não do gan thường gây ra mùi đặc trưng)

Tác dụng của methionin trong điều trị

Nhiều bác sĩ dùng methionin cho người bệnh mà không đánh giá thông tin để phân tích tình trạng, các nguy cơ và sự hợp lý trong các trường hợp bệnh khác nhau, chú ý:

- Chỉ dùng methionin giống như dùng acetylcystein để điều trị ngộ độc đối với những thuốc có độc tính đối với gan như paracetamol
- Không dùng methionin điều trị cho bệnh nhân viêm gan hoặc xơ gan.

Để thay đổi thói quen chỉ định methionin chưa đúng cần cung cấp thông tin cho bác sĩ về sử dụng methionin (đọc phần phụ lục khuyến cáo về sử dụng methionin)

Ví dụ: Vấn đề lạm dụng glucocorticoid

Sử dụng thường xuyên glucocorticoid khi dùng các loại thuốc tiêm truyền là chưa hợp lý. Bác sĩ sử dụng corticoid trong điều trị với "mục đích phòng ngừa sốc phản vệ". Do sự thiếu hiểu biết nên việc lạm dụng glucocorticoid trong điều trị như một thói quen thường xuyên. Hầu hết các phản ứng da do các thuốc kháng sinh được cho là các triệu chứng của phản vệ và vì thế mỗi lo ngại nguy cơ này bị thổi phồng. Bác sĩ thiếu kiến thức cơ bản về cơ chế phản ứng có hại chậm của nhiều loại thuốc kháng sinh. Vấn đề này cần được thảo luận và đánh giá qua phân tích về nguy cơ, lợi ích và tính hiệu quả của việc sử dụng glucocorticoid thường xuyên. Hội đồng thuốc và điều trị bệnh viện cần tăng cường kiểm soát sử dụng glucocorticoid.

Ví dụ: Thiếu kiến thức về tương tác thuốc (trong phối hợp thuốc)

Bác sĩ, dược sĩ thiếu hiểu biết về cơ chế cơ bản của tương tác thuốc. Không nhận thức được những hậu quả nguy hiểm của tương tác thông thường như giữa cimetidin và theophyllin hoặc giữa erythromycine và các thuốc kháng histamin. Mặc dù trong bệnh viện thường sử dụng các thuốc cũ, nhưng thiếu kiến thức về tương tác thuốc do đó không biết được các nguy cơ do tương tác thuốc và biện pháp để giảm tối thiểu các nguy cơ này, hoặc không biết tận dụng tương tác có lợi tăng hiệu quả điều trị, giảm liều thuốc.

6. Sử dụng kháng sinh chưa hợp lý gây hậu quả gia tăng các chủng vi khuẩn kháng thuốc

Lựa chọn kháng sinh hợp lý thật sự không đơn giản. Làm thế nào để lựa chọn thuốc thích hợp với yêu cầu lâm sàng của người bệnh?

Trước hết cần sử dụng hướng dẫn điều trị những bệnh nhiễm trùng phổ biến nhất; Chọn kháng sinh điều trị đúng tác nhân gây bệnh trong mỗi bệnh, đồng thời sử dụng thông tin về sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh tại địa phương và căn cứ vào đáp ứng lâm sàng của người bệnh. Tăng cường giám sát sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh.

Để khắc phục các vấn đề sử dụng thuốc chưa hợp lý trong bệnh viện, Hội đồng thuốc và điều trị bệnh viện cần tăng cường triển khai hoạt động giám sát kê đơn hợp lý, triển khai hoạt động thông tin thuốc trong bệnh viện, khuyến khích bác sĩ, dược sĩ tiếp cận với thông tin y học (medline, internet, danh mục tham khảo, thuốc thiết yếu, tạp chí Y học) và nắm được phương pháp lựa chọn thông tin chất lượng.

7. Chưa quan tâm đến hiệu chỉnh liều thuốc cho bệnh nhân là các đối tượng đặc biệt

Chưa quan tâm hiệu chỉnh liều thuốc cho nhóm bệnh nhân đặc biệt: Người bệnh suy giảm chức năng gan và thận, người già, trẻ em, phụ nữ mang thai, cho con bú. Sử dụng thuốc chưa hợp lý về khoảng cách đưa thuốc, thời gian dùng thuốc.

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

MỤC TIÊU

1. Các quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của dược động học.
2. Bốn thông số dược động học: Diện tích dưới đường cong, thể tích phân bố, nửa đời và độ thanh thải.
3. Ứng dụng các thông số dược động học trong thực hành lâm sàng (lựa chọn thuốc, liều dùng, hiệu chỉnh liều, khoảng cách giữa các lần đưa thuốc...).

NỘI DUNG

I. DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ TẦM QUAN TRỌNG

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

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

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

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

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

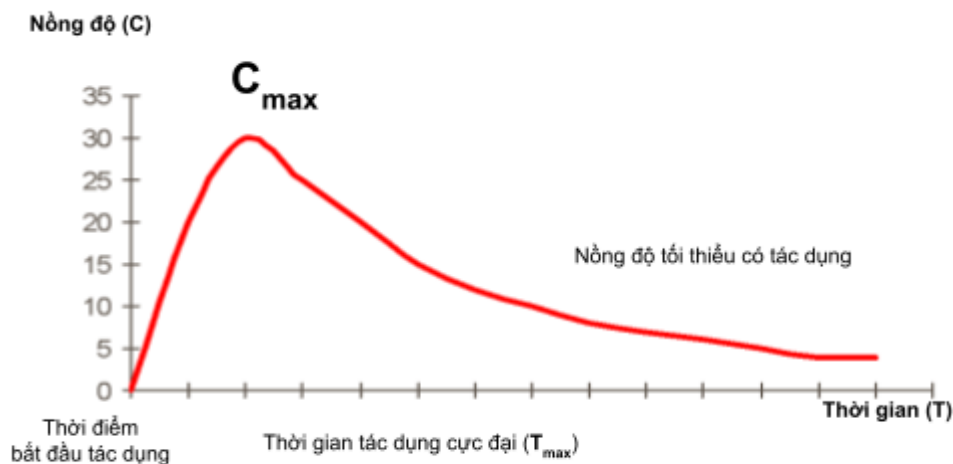
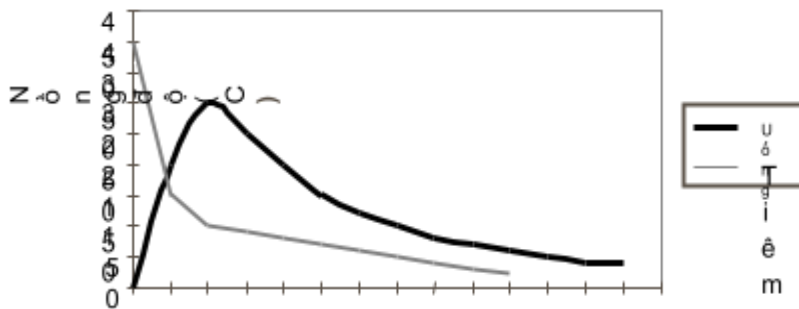
II. NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG HUYẾT TƯƠNG

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

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

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

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



Nồng độ thuốc tối đa (C_{max}), thời điểm đạt nồng độ thuốc tối đa (T_{max}), và diện tích dưới đường cong (AUC).

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

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

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

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

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

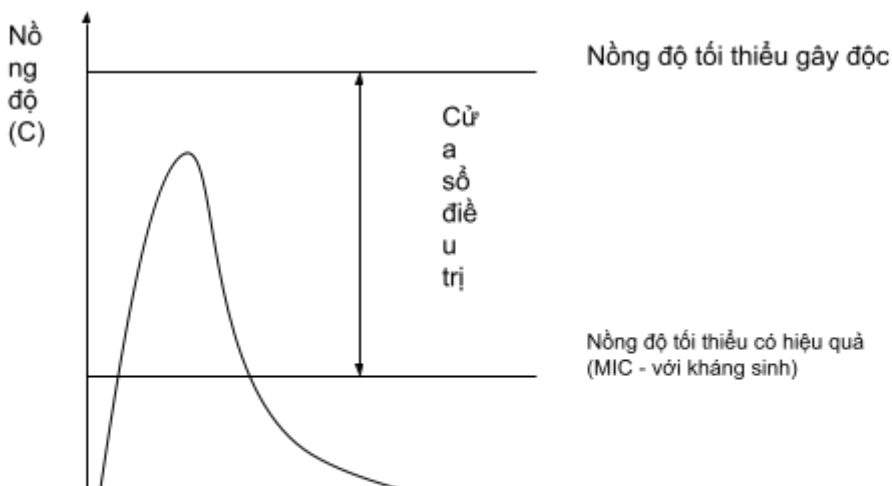
Tính trung bình, các yếu tố ADME sẽ khác nhau như trên các bệnh nhân có bệnh lý về thận, khả năng thải trừ aminoglycosid (như amikacin, gentamicin...) sẽ thấp và nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao dẫn đến nguy cơ gây độc. Cần hiệu chỉnh liều thuốc nhóm aminoglycosid cho người bệnh này để ngăn ngừa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

III. CỬA SỔ ĐIỀU TRỊ

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

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

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



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

IV. CÁC QUÁ TRÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

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

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

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

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

Các đường dùng thuốc:

- Đường tiêu hóa: Uống, đặt trực tràng.

- Ngoài đường tiêu hóa: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch.
- Dùng ngoài: Bôi ngoài da.
- Đường hít, khí dung.
- Các đường khác: Mắt, tai, mũi, dưới lưỡi, âm đạo, đường niệu, trong da, dưới da, trong tim, trong màng bụng, trong khớp, trong tuỷ, trong màng cứng...

Các ưu điểm khi dùng thuốc đường uống

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

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

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

Biện pháp cải thiện hấp thu thuốc qua đường uống

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

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

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

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

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

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

3. Chuyển hóa

Ý nghĩa của quá trình chuyển hóa thuốc

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

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

Các thuốc được chuyển hóa qua gan bao gồm:

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

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

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

Các enzym chuyển hóa

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

Chú ý khi ức chế hay cảm ứng các enzym chuyển hóa

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

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

4. Thải trừ

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

Những thuốc thải trừ qua thận:

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

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

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

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

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

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

- Probenecid giảm thải trừ các penicilin.

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

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

Ý nghĩa của các thông số dược động học

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

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

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

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

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

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

$$F \text{ tuyệt đối} = \frac{\text{AUC}}{\text{AUC tĩnh mạch}}$$

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

$$F \text{ tương đối} = \frac{F \text{ của dạng bào chế A}}{F \text{ của dạng bào chế B}}$$

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

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

Các yếu tố quyết định sinh khả dụng của thuốc:

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

2. Thể tích phân bố

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

$$Vd = \frac{\text{Lượng thuốc trong cơ thể}}{\text{Nồng độ thuốc trong huyết tương}}$$

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

Khả năng khuếch tán của một thuốc nào đó vào các tổ chức của cơ thể phụ thuộc vào 2 yếu tố:

- Hệ số phân bố lipid/ nước của thuốc
- Bản chất của tổ chức mà thuốc thâm nhập

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

$$Vd = D \times SKIPF$$

$$1 < 0$$

Trong đó:

Vd: Thể tích phân bố (lít hoặc lít/kg)

D: Liều thuốc cần đưa (g hoặc mg)

Cp: Nồng độ thuốc trong huyết tương (g/l hoặc mg/l)

F: Sinh khả dụng (%)

Do vậy, nồng độ thuốc (Cp) càng cao thì thể tích phân bố (Vd) càng nhỏ. Những thuốc có khuynh hướng bị giữ trong máu nhiều hơn thì Vd càng nhỏ (ví dụ gắn kết protein huyết tương).

Một số yếu tố ảnh hưởng đến Vd gồm:

- Cấu tạo cơ thể bệnh nhân, lượng nước trong cơ thể. Vd của gentamicin và amikacin giảm đi ở người béo phì.

- Chức năng gan. Vd của ceftriaxon, cefotaxim và clarithromycin giảm ở người.

- Tuổi: Vd của doxycyclin giảm ở người già. Vd của ceftriaxone, amikacin và gentamicin giảm ở trẻ đẻ thiếu tháng.

- Tình trạng bệnh lý. Vd của ceftazidim giảm đi ở người bị bông giai đoạn bị mất nước và tăng lên ở giai đoạn phòng rộ nước.

Ứng dụng thể tích phân bố của thuốc trong thực hành lâm sàng:

Cần phải hiệu chỉnh liều khi có những thay đổi có ý nghĩa của Vd nhằm đạt được nồng độ thuốc mong muốn trong huyết tương.

Ví dụ 1: Vd của ceftazidim tăng ở bệnh nhân bông giai đoạn có phòng nước.

Từ công thức: $Vd = D \times \frac{F}{Cp}$ ta thấy khi Vd tăng thì Cp sẽ giảm. Vì vậy, để duy trì nồng độ thuốc (Cp) đảm bảo hiệu quả điều trị thì phải tăng liều thuốc (D).

Ví dụ 2: Vd của gentamicin giảm ở trẻ béo phì. Dựa vào công thức $Cp = D \times \frac{F}{Vd}$ ta thấy để không tăng nồng độ thuốc huyết tương do Vd giảm cần phải giảm liều dựa trên thể trọng.

Ví dụ 3: Trẻ em có tỷ lệ % nước cao hơn so với người lớn, liều thuốc tính theo mg/kg thể trọng cao hơn người lớn. Điều này giải thích tại sao phải tính liều cho trẻ em theo mg/kg thể trọng (hay theo diện tích bề mặt). Tuy nhiên, tổng liều không được vượt quá liều khuyến cáo dùng cho người lớn.

Ví dụ 4: Trẻ mất nước có nguy cơ ngộ độc cao hơn do đó cần giảm liều dùng của một số thuốc.

3. Nửa đời trong huyết tương (nửa đời)

Nửa đời trong huyết tương ($T_{1/2}$) là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm xuống còn một nửa (50%). Khi thuốc thải trừ với một tốc độ tỷ lệ với nồng độ thuốc.

<i>Thời gian (h)</i>	<i>% thuốc đào thải</i>
1 lần $T_{1/2}$	50 [0 + 50]
2 lần $T_{1/2}$	75 [50 + 25]
3 lần $T_{1/2}$	87,5 [75 + 12,5]

4 lần $T_{1/2}$	93,75 [87,5 + 6,25]
5 lần $T_{1/2}$	96,87 [93,75 + 3,12]
6 lần $T_{1/2}$	98,43 [96,87 + 1,56]
7 lần $T_{1/2}$	99,21 [98,43 + 0,78]

Như đã trình bày ở trên, sau 5 lần $T_{1/2}$ gần như toàn bộ lượng thuốc đã được đào thải ra khỏi huyết tương (96,87%).

Ứng dụng nửa đời trên lâm sàng:

Khi biết $T_{1/2}$ của thuốc cho phép ta tính toán được khoảng cách đưa thuốc

Ví dụ 5:

Kháng sinh	$T_{1/2}$	Khoảng cách đưa thuốc
Cefotaxim	1,1 giờ	Cứ mỗi 4 - 8 giờ
Ceftazidim	1,8 giờ	Cứ mỗi 8 giờ
Ceftriaxon	7,3 giờ	Cứ mỗi 12 - 24 giờ

Mối quan hệ giữa nửa đời, độ thanh thải và thể tích phân bố được thể hiện trong phương trình sau:

$$T_{1/2} = 0,693 \times \frac{V_{ss}}{Cl} \quad 1 < 0$$

Trong đó:

$T_{1/2}$: nửa đời trong huyết tương

V_{ss} : thể tích phân bố ở tình trạng ổn định

Cl : độ thanh thải

Qua phương trình ta thấy nếu Cl tăng thì $T_{1/2}$ sẽ giảm, nếu thể tích ở tình trạng ổn định (V_{ss}) tăng thì $T_{1/2}$ sẽ kéo dài.

Các yếu tố quyết định đến nửa đời trong huyết tương ($T_{1/2}$) của một thuốc có thể bao gồm các yếu tố thuộc về thuốc và yếu tố thuộc người bệnh:

- Bản chất hóa học của thuốc. Benzathin penicilin hoà tan 0,02%

trong nước có $T_{1/2}$ dài hơn procain penicilin, thuốc hoà tan 4% trong nước.

- Chức năng thận. Ví dụ: $T_{1/2}$ của amikacin, amoxicilin, ceftriaxon, cefotaxim,... tăng lên khi chức năng thận suy giảm.

- Chức năng gan. Ví dụ: $T_{1/2}$ của erythromycin, rifampicin, metronidazol, cefotaxim ... tăng lên khi bệnh nhân bị xơ gan.

- Tuổi. Ví dụ: $T_{1/2}$ của paracetamol, amoxicilin, amikacin, ceftazidim, ceftriaxon, tăng lên ở trẻ sơ sinh. ở người cao tuổi, $T_{1/2}$ của ceftazidim, clarithromycin cũng tăng.

4. Độ thanh thải, hệ số thanh thải (Clearance viết tắt là Cl)

Độ thanh thải biểu thị khả năng của một cơ quan (thường là gan, thận) lọc sạch một thuốc ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn qua cơ quan đó. Cl được tính bằng ml/phút, biểu thị số ml huyết tương được gan hoặc thận lọc sạch thuốc trong thời gian 1 phút. Độ thanh thải tác động đến các thuốc đào thải qua thận.

Thực chất độ thanh thải phản ánh khả năng thải thuốc từ dịch nội bào đối với thuốc ở dạng không kết hợp. Nếu thuốc càng ít gắn kết, độ thanh thải của thuốc càng lớn.

4.1. Quan hệ giữa độ thanh thải và nửa đời, thể tích phân bố:

$$Cl = 0,693 \times V_{ss} / T_{1/2}$$

Trong đó:

Cl là độ thanh thải

V_{ss} là thể tích phân bố ở tình trạng ổn định

$T_{1/2}$ là nửa đời trong huyết tương

Từ công thức trên cho thấy:

- Nếu độ thanh thải tăng thì nửa đời giảm.
- Nếu thể tích ở trạng thái ổn định (V_{ss}) tăng thì độ thanh thải cũng tăng.

Độ thanh thải tác động đến các thuốc đào thải qua thận. Nửa đời của gentamicin và tetracyclin sẽ tăng tương ứng với sự giảm của độ thanh thải (ví dụ như độ thanh thải creatinin). Rifampicin và doxycyclin không bị ảnh hưởng vì thải trừ qua gan không thải trừ qua thận.

4.2. Ý nghĩa của độ thanh thải trên lâm sàng

Độ thanh thải cho phép tính toán hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy chức năng thận. Thận là cơ quan quan trọng trong quá trình bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể. Khi chức năng thận bị suy giảm, những thuốc bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính bị ứ lại sẽ gây độc cho cơ thể. Trong những trường hợp này, liều thông thường không thích hợp nữa mà phải hiệu chỉnh lại để tránh sự tích lũy thuốc gây quá liều dẫn đến ngộ độc. Một vài kháng sinh cũng có thể trực tiếp gây độc cho thận và vì vậy liều dùng và phối hợp thuốc trong trường hợp này cần vận dụng rất cẩn thận (aminoglycosid, amphotericin, vancomycin).

Chỉ cần hiệu chỉnh với những kháng sinh thải trừ qua thận ở dạng còn hoạt tính. Trong các kháng sinh thông dụng, có 2 nhóm kháng sinh thải trừ qua thận ở dạng còn hoạt tính, đó là *nhóm beta-lactam* và *nhóm aminoglycosid*.

Chỉ số để đánh giá chức năng thận là độ thanh thải creatinin (còn gọi là clearance creatinin, viết tắt Clcr). ở người bình thường, Clcr ~ 100 ml/ phút (80 – 120 ml/phút). Khi chức năng thận bị suy giảm, hệ số này giảm.

Hiệu chỉnh liều khi dùng thuốc nhóm aminoglycosid cho người suy giảm chức năng thận.

Độ thanh thải creatinin được sử dụng để tính liều hiệu chỉnh. Độ thanh thải creatinin có thể được tính nhờ công thức sau:

$$Cl = \frac{(140 - \text{Tuổi}) \times \text{Thể trọng}}{72 \times Cr/s}$$

Trong đó:

Cl: Độ thanh thải creatinin (ml/phút.)

Tuổi: Tính theo năm.

Thể trọng: Tính theo kg

Cr/s: Mức creatinin trong máu (mg/dL).

Nếu dùng đơn vị là $\mu\text{mol/L}$ thì thay số 72 ở mẫu số = 0,8

Chú ý:

- Cl thu được theo công thức trên là trị số dành cho nam giới. Khi bệnh nhân là nữ, kết quả sẽ là (Cl x 0,85).

- Mức liều quy định thông thường cho một số kháng sinh thông dụng trong nhóm này như sau: gentamicin, netilmicin và tobramycin có liều bằng nhau 3 - 5 mg/kg thể trọng/24h. Amikacin 15 mg/kg thể trọng/24h (Dược thư quốc gia trang 132).

- Những người béo phì nghĩa là số cân nặng của cơ thể vượt quá quy định cho phép tính theo chiều cao cơ thể thì khi tính liều được tính theo cân nặng lý tưởng.

$$\text{Cân nặng lý tưởng (kg)} = \frac{\text{Chiều cao (cm)} - 100}{10} \times 9$$

- Người mất nước nặng phải được hiệu chỉnh liều.

- Người cao tuổi hơn 65 tuổi dù có suy thận hay không vẫn phải giảm 1/2 liều.

4.3. Các yếu tố ảnh hưởng tới độ thanh thải bao gồm

- Chức năng thận. Suy giảm chức năng thận dẫn tới giảm độ thanh thải của thuốc bài xuất qua thận.

- Tuổi: người cao tuổi, trẻ em khác người lớn

- Tình trạng cơ thể như phụ nữ mang thai, suy tim xung huyết, béo phì.

BÀI 3: SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ

MỤC TIÊU

1. Vi hệ bình thường ở cơ thể người và liệt kê những vi khuẩn gây bệnh thường gặp.
2. Nhiễm trùng bệnh viện và các biện pháp phòng chống nhiễm trùng bệnh viện.
3. Định nghĩa về kháng sinh; xếp loại thuốc kháng khuẩn và cơ chế tác dụng nhằm lựa chọn kháng sinh hợp lý.
4. Nguồn gốc sự đề kháng kháng sinh; khả năng lan truyền và các biện pháp ngăn ngừa sự gia tăng vi khuẩn đề kháng.

NỘI DUNG

I. MỘT SỐ NÉT VỀ VI KHUẨN HỌC

1. Vi hệ bình thường ở cơ thể người

Phổ vi khuẩn thường gặp trên cơ thể người

Tên vi khuẩn	Da	Mũi	Miệng	Hầu họng	Ổng tiêu hóa dưới	Sinh dục ngoài	Tiết niệu trước	Âm đạo
Actinomyces			+	+				+
Bacteroides (ky khí)			+	+	+++	+	+	+++
Bifidobacterium					+++	(+)		+
Clostridium (ky khí)			(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)
Corynebacterium	+	++	+	+	(+)	++	+++	+++
Enterobacteriaceae	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	++	+
Fusobacterium (ky khí)			++	+	++	+	+	+
Haemophilus		+	+	+++			(+)	++
Lactobacillus		(+)	+	+	+	(+)	(+)	+++
Mycoplasma			(+)	+	(+)	(+)	+++	++
Mycobacterium	+	(+)		(+)	(+)	+	(+)	(+)
Neisseria	(+)	(+)	+	+	(+)	+	+	(+)
Peptococcus (ky khí)	(+)	(+)	+	+	(+)	+	+	+++
Staphylococcus aureus (tụ cầu vàng)	+	+++	+++	+++	(+)	+	++	(+)
S. epidermidis (tụ cầu da)	+++	+++	++	++	(+)	+++	+++	+++
Liên cầu nhóm A	(+)	+	+	(+)			(+)	(+)
E. faecalis (cầu khuẩn đường ruột, liên cầu nhóm D)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	++	+
Liên cầu nhóm viridans	+	+	+	+	(+)	++	+	+

Tên vi khuẩn	Da	Mũi	Miệng	Hầu họng	Ổng tiêu hóa dưới	Sinh dục ngoài	Tiết niệu trước	Âm đạo
<i>S.pneumoniae</i> (phế cầu)		(+)	+	+				
<i>Candida</i> (nấm)	(+)	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	+

- *Số lượng vi khuẩn.* Ví dụ:

- + Trên da 106/cm²
- + Trong miệng 109/ml nước bọt
- + Trong tá tràng và hành tá tràng 104/ml (nhiều liên cầu và lactobacili)
- + Trong đại tràng 10¹¹/g phân khô
- + Trong âm đạo 107/ml dịch

- *Tùy từng địa điểm mà tỉ lệ vi khuẩn kỵ khí và ưa khí có khác nhau, ví dụ:*

- + 10:1 ở da, đường tiết niệu, phần sinh dục ngoài, âm đạo
- + 30:1 ở niêm mạc miệng
- + 100 - 1000:1 trong đại tràng

Cơ sở của sự cùng chung sống này là: Các vi khuẩn sử dụng oxy tạo ra môi trường vi khí hậu kỵ khí cần thiết cho các vi khuẩn kỵ khí.

Ở mỗi địa điểm đều có các vi khuẩn **gây bệnh cơ hội**, nghĩa là một khi chúng rời khỏi nơi thường trú và xâm nhập vào nơi khác (bộ phận cơ thể) hoặc mô tế bào khác chúng có thể trở thành tác nhân gây bệnh nguy hiểm (nhất là ở những người giảm sức đề kháng). Ví dụ đại tràng là nơi "dự trữ" nhiều tác nhân gây bệnh (hàng trăm loài vi khuẩn khác nhau); đặc biệt nguy hiểm là:

- Các vi khuẩn đường ruột mang các plasmid đề kháng (gọi là R - plasmid).
- Các vi khuẩn kỵ khí gây nhiễm trùng máu và viêm có mũ như *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Clostridium perfringens* ...

Mỗi một lần điều trị bằng kháng sinh là một lần tác động vào sự cân bằng của vi hệ bình thường; vi khuẩn nhạy cảm với kháng sinh sẽ bị tiêu diệt; dưới áp lực chọn lọc vi khuẩn kháng kháng sinh được giữ lại và làm mất sự cân bằng cho cơ thể người. Mất cân bằng trong vi hệ bình thường cũng có thể phát triển thành bệnh, ví dụ viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile* hoặc rối loạn tiêu hóa sau khi dùng kháng sinh phổ rộng đường uống dài ngày.

2. Khái quát về chuyển hóa tạo năng lượng

- Hiếu (ưa) khí: Vi khuẩn sử dụng oxy tự do của khí trời, ví dụ trực khuẩn mũ xanh, vi khuẩn tả ...

- Ưa kỵ khí tùy tiện: Không nhất thiết cần oxy tự do, không có O₂ cũng vẫn phát triển tốt, ví dụ các trực khuẩn đường ruột (Enterobacteria), tụ cầu ...

- Vi hiếu khí: Phát triển tốt nhất ở điều kiện thiếu O₂, ví dụ Haemophilus, phế cầu, lậu cầu ...

- Kỵ khí: Không sử dụng oxy, thậm chí O₂ là độc đối với chúng (các sản phẩm chuyển hóa bằng quá trình này thường có mùi thối), ví dụ Bacteroides, clostridia, peptostreptococci ...

3. Một số vi khuẩn gây bệnh hay gặp

Tụ cầu (staphylococci): Thuộc vi hệ bình thường trên da, mũi, ống tiêu hóa. Chúng là những vi khuẩn hình cầu (cầu khuẩn), Gram - dương và có thể gây nhiều loại bệnh, trong đó hay gặp là nhiễm trùng vết thương, nhiễm trùng có mủ, nhiễm trùng máu...

Có 3 loài tụ cầu hay gặp, đó là

- Tụ cầu vàng - *Staphylococcus aureus*: Luôn có enzym coagulase và có xu hướng kháng kháng sinh cao.

- Tụ cầu da - *Staphylococcus epidermidis* (trước đây được gọi là tụ cầu trắng - *S. albus*) khác tụ cầu vàng là coagulase (-); thường hay thấy ở canule, catheter ... và trong các phẫu thuật cấy ghép tim, xương ...

- Tụ cầu hoại sinh - *Staphylococcus saprophyticus* hay gặp ở đường tiết niệu, cũng coagulase (-).

Rất nguy hiểm là tụ cầu vàng kháng methicilin - *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) vì chúng thường kháng đa kháng sinh.

Trực khuẩn đường ruột (Enterobacteria): Gồm nhiều thành viên thuộc họ vi khuẩn đường ruột - Enterobacteriaceae; trong đó hay gặp nhất là *Escherichia coli*, ngoài ra còn hay gặp Proteus... vì chúng là những vi khuẩn sống cộng sinh và hoại sinh trong đường ruột; thậm chí trong máu thờ còn gặp Klebsiella. Đó là các trực khuẩn, Gram -âm và cũng có xu hướng kháng kháng sinh cao.

Pseudomonas là các trực khuẩn Gram - âm, hay thấy trong các bể chứa và ống dẫn nước... Vi khuẩn hay gặp nhất là trực khuẩn mủ xanh - *Pseudomonas aeruginosa*. Đây là vi khuẩn đề kháng hầu hết các kháng sinh thông dụng nhưng có thể còn nhạy cảm với các penicillin chống *Pseudomonas* (antipseudomonal penicillins) và aminoglycosid đặc trị.

Vi khuẩn kỵ khí (anaerobe) bao gồm nhiều loại khác nhau. Hay gặp là các vi khuẩn sau đây:

- Bacteroides là các trực khuẩn Gram - âm, kỵ khí; hay gặp nhất là *B. fragilis* thuộc vi hệ đường ruột và thường có mặt trong các nhiễm trùng hỗn hợp ổ bụng, khung chậu... thậm chí có thể gây nhiễm khuẩn máu.

- Clostridia là các trực khuẩn Gram - dương, kỵ khí, có sinh nha bào và tồn tại trong ruột người và động vật; chúng có mặt trong nước ao hồ kể cả nước biển, trong đất, trong bụi, cả trên quần áo... Hay gặp nhất là *Clostridium perfringens* gây hoại thư, *C. tetanus* gây uốn ván... Đây là những vi khuẩn gây bệnh bằng độc tố nên hết sức nguy hiểm.

- Peptococci và Peptostreptococci là những cầu khuẩn, Gram - dương, kỵ khí; có mặt trong vi hệ bình thường ở âm đạo, đường ruột, họng, miệng và sinh dục - tiết niệu. Chúng thường phối hợp với các vi khuẩn ưa và kỵ khí khác trong các apxe, nhiễm trùng vết thương và có thể cả nhiễm khuẩn máu.

Một số vi khuẩn khác cũng hay gặp trong các bệnh phẩm ngoại khoa là Enterococci (cầu khuẩn đường ruột); nguy hiểm nhất là *Enterococcus faecalis* kháng vancomycin. Ở vùng răng hàm mặt còn có thể gặp Actinomyces.

Một số vi khuẩn hay gặp trong các bệnh phẩm ngoại khoa

Các bệnh phẩm hay gặp của ngoại khoa là các dịch, mủ, chất tiết và apxe.

- Trong bệnh phẩm vùng ổ bụng hay gặp các trực khuẩn đường ruột, trực khuẩn Gram - âm kỵ khí và clostridia.

- Trong bệnh phẩm ổ apxe hay gặp nhiều loại, đơn hoặc phối hợp: cầu khuẩn Gram - dương, trực khuẩn Gram - âm; tùy vị trí có thể có vi khuẩn kỵ khí và amip.

- Trong bệnh phẩm từ da và dưới da (subcutaneous):

+ Thường do tụ cầu

+ Da, hờ: Có thể có liên cầu tan máu beta hoặc tụ cầu

+ Vết thương, nhiễm trùng bệnh viện: Vi khuẩn thuộc vi hệ trên da hoặc vi hệ đường ruột. Nếu trong sinh thiết hay gặp trực khuẩn đường ruột. Nên giữ sạch vết loét vì có thể vi khuẩn từ ổ loét vào máu.

- Bệnh phẩm từ vết bỏng: Hay gặp tụ cầu, trực khuẩn mủ xanh và trực khuẩn đường ruột. Theo báo cáo của Viện bỏng Quốc gia (năm 1992 - 1993): Tụ cầu 26,9%; Proteus 25,0%; trực khuẩn mủ xanh 21,3%. ở Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí - Quảng Ninh (1991 - 1995): Tụ cầu 51,6%, trực khuẩn mủ xanh 40,2%. ở Bệnh viện Thái Bình (1995 - 1997): Tụ cầu 60,9%, trực khuẩn mủ xanh 25,1%.

- Bệnh phẩm dịch: Bình thường các dịch như dịch màng phổi, dịch bao khớp, dịch màng tim, túi hoạt dịch là vô trùng. Nếu bị nhiễm trùng thì có thể gặp vi khuẩn, virus và nấm. Thường là do một loại vi sinh vật nhưng có thể gặp ≥ 2 loại gây nên. Nếu dịch màng phổi thì vi khuẩn hay gặp là phế cầu, liên cầu, *Haemophilus influenzae*, cầu khuẩn kỵ khí hay Bacteroides.

II. NHIỄM TRÙNG BỆNH VIỆN (nosocomial infection)

1. Khái niệm

Nhiễm trùng (infection) là khái niệm chung chỉ sự nhiễm vi sinh vật. Căn nguyên gây bệnh là vi khuẩn thì gọi là nhiễm khuẩn; căn nguyên là virus thì gọi là nhiễm virus. Tác nhân gây nhiễm trùng bệnh viện có thể là vi khuẩn hoặc virus hoặc ký sinh trùng. Hay gặp và đóng vai trò quan trọng hơn là các căn nguyên vi khuẩn. Vì vậy, trong nhiều tài liệu khi nói về nhiễm trùng bệnh viện người ta thường nghĩ tới nhiễm khuẩn bệnh viện.

Theo định nghĩa của Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh Mỹ (Center for Disease Control and Prevention USA - CDC) thì: *Nhiễm trùng bệnh viện là một nhiễm trùng tại chỗ hay toàn thân do phản ứng với sự có mặt của tác nhân gây bệnh (hoặc độc tố của nó) mà nó chưa có mặt hoặc chưa được ủ bệnh lúc nhập viện.*

Một cách sơ lược có thể nói: Nhiễm trùng bệnh viện là một nhiễm trùng mà người bệnh mắc phải khi nằm điều trị trong bệnh viện.

Hầu hết các nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) thường xảy ra sau khi nhập viện đã 48 giờ hoặc lâu hơn (48 giờ là thời gian đặc trưng cho giai đoạn ủ bệnh). Tuy thế, mỗi loài vi khuẩn gây bệnh lại có thời kỳ ủ bệnh khác nhau; hơn nữa còn phụ thuộc vào sức đề kháng của người bệnh, nên mỗi trường hợp NKBV cần được đánh giá riêng rẽ bằng các chứng cứ có liên quan với việc điều trị trong bệnh viện.

Để kết luận là NKBV phải dựa trên 2 cơ sở:

- ***Thứ nhất:*** Những căn cứ để xác nhận sự có mặt và xếp loại NKBV phải là phối hợp của những bằng chứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm.

+ Chứng cứ lâm sàng được chia ra thành: Quan sát trực tiếp vị trí nhiễm khuẩn hoặc là tập hợp của các dữ liệu như bệnh án.

+ Kết quả xét nghiệm bao gồm: Kết quả nuôi cấy vi khuẩn, test phát hiện kháng nguyên hoặc kháng thể hay quan sát bằng kính hiển vi. Thông tin hỗ trợ là kết quả các xét nghiệm khác như X- quang, siêu âm, nội soi, sinh thiết.

- ***Thứ hai:*** Chẩn đoán của bác sỹ lâm sàng hay bác sỹ phẫu thuật hoặc kết luận sau hội chẩn.

Có 2 tình huống đặc biệt được xem xét là NKBV:

+ Nhiễm trùng mắc phải trong bệnh viện nhưng không có bằng chứng cho đến lúc ra viện.

+ Nhiễm trùng ở trẻ sơ sinh khi đi qua đường đẻ. Và 2 tình huống đặc biệt không được coi là NKBV:

+ Nhiễm trùng có liên quan với biến chứng hay mở rộng nhiễm trùng có sẵn khi nhập viện, trừ khi có sự thay đổi tác nhân gây bệnh hoặc có triệu chứng rõ ràng của một nhiễm trùng mới.

+ Nhiễm trùng ở trẻ sơ sinh do truyền qua rau thai (ví dụ giang mai bẩm sinh) và có bằng chứng trong vòng 48 giờ sau khi sinh.

Cũng không được coi là NKBV nếu:

+ Chỉ có hiện tượng vi khuẩn nhập cư và có mặt trên da, niêm mạc hay ở vết thương hở mà không gây triệu chứng lâm sàng nào.

+ Hoặc hiện tượng viêm do mô phản ứng với tổn thương hay phản ứng với hóa chất.

2. Hậu quả của nhiễm trùng bệnh viện

Nhiễm trùng bệnh viện là một trong những vấn đề lớn của truyền nhiễm học trên toàn thế giới. Nó có ý nghĩa to lớn và luôn đặt ra yêu cầu đối với mọi cán bộ y tế.

Một nghiên cứu của Tổ chức Y tế thế giới ở 47 bệnh viện của 14 nước có nguồn nhân lực hạn chế (từ 1983 đến 1985) cho biết, tỷ lệ nhiễm trùng bệnh viện là 3 - 21%, tức là có 3 - 21 người trong số 100 người bệnh ra viện bị nhiễm trùng bệnh viện. Tỷ lệ mắc là khác nhau ở mỗi nước và mỗi bệnh viện. Các bệnh viện ở Trung Đông và Đông Nam Á có tỷ lệ mắc cao hơn các bệnh viện ở châu Âu.

Một nghiên cứu về nhiễm khuẩn vết mổ ở 72 bệnh viện với 14.966 bệnh nhân tại Cộng hòa liên bang Đức (năm 1994) cho thấy tần suất mắc là 1,61%.

Nhiễm trùng bệnh viện gây ra hậu quả:

- Kéo dài thời gian nằm điều trị tại bệnh viện (cùng các hậu quả do nó gây ra cho gia đình và xã hội).

- Tăng chi phí chăm sóc và thuốc, nhất là kháng sinh.

- Tăng nguy cơ tử vong (gấp 2 - 4 lần, nếu nhiễm trùng bệnh viện là viêm phổi hoặc nhiễm khuẩn máu).

Thêm vào đó là: Việc sử dụng kháng sinh trong bệnh viện không đúng sẽ càng làm thúc đẩy việc chọn lọc vi khuẩn đề kháng và làm gia tăng sự đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn có khả năng gây NKBV.

NKBV có thể xảy ra lẻ tẻ (từng khoa, phòng) nhưng cũng có thể xảy ra thành dịch trong một bệnh viện hay nhiều bệnh viện (ví dụ do cùng sử dụng một sản phẩm bị nhiễm trùng như dịch truyền...).

3. Nguyên nhân

3.1. Từ phía người bệnh

Những đối tượng có nguy cơ cao mắc nhiễm trùng bệnh viện là những người bệnh có suy giảm sức đề kháng và có chịu những can thiệp y học. Thường hay gặp ở:

- Người bị bệnh nặng
- Người cao tuổi hoặc trẻ đẻ non
- Người bị bệnh suy giảm miễn dịch hoặc dùng thuốc ức chế miễn dịch
- Người bệnh được thở máy, đặt sonde, đặt catheter tĩnh mạch...

3.2. Từ phía nhân viên y tế

- Không thực hiện nghiêm chỉnh các nguyên tắc vô trùng, không đảm bảo an toàn truyền máu

- Lạm dụng: Các thủ thuật, kháng sinh, thuốc ức chế miễn dịch
- Môi trường trong bệnh viện không đảm bảo vệ sinh, quản lý bệnh phòng không tốt ...

Vì vậy, tỷ lệ mắc NKBV hay gặp ở các khoa hồi sức cấp cứu, khoa ngoại, phụ sản, tiết niệu, vị trí thường hay gặp là viêm nhiễm đường tiết niệu, nhiễm khuẩn vết mổ, viêm phổi và nhiễm trùng máu.

3.3. Tác nhân gây bệnh

Tác nhân gây bệnh có thể là vi khuẩn, virus hoặc nấm, nhưng phần lớn là vi khuẩn (> 90%).

Các vi khuẩn hay gặp là:

- Cầu khuẩn Gram - dương:
 - + Tụ cầu (tụ cầu vàng, tụ cầu da)
 - + Liên cầu đường ruột
 - Trục khuẩn Gram - âm:
 - + Trục khuẩn đường ruột: *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*
 - + Trục khuẩn mũ xanh *Pseudomonas aeruginosa*
- Và nhiều vi khuẩn khác.



Hình 1. Đường lây truyền vi sinh vật gây bệnh qua tiếp xúc trực tiếp và không khí

Các vi khuẩn là căn nguyên NKBV đều kháng kháng sinh cao vì được tiếp xúc, chọn lọc thường xuyên trong môi trường bệnh viện. Căn nguyên virus có thể gặp là các virus lây truyền qua đường hô hấp (virus cúm, Adenovirus...), virus lây truyền qua đường máu như virus viêm gan B.

3.4. Nguồn gốc căn nguyên gây bệnh

Trên cơ địa người bệnh đã bị suy giảm sức đề kháng hoặc/và do can thiệp, cấu trúc giải phẫu bình thường và hàng rào bảo vệ tự nhiên (da, niêm mạc) bị tổn thương, vi khuẩn có thể từ chính cơ thể người bệnh (nội sinh) hoặc từ bên ngoài (ngoại sinh) xâm nhập vào cơ thể.

- Nguồn gốc nội sinh (endogenous):

+ Là các vi sinh vật gây nhiễm trùng cơ hội thuộc vi hệ bình thường trên da, niêm mạc, từ đường tiêu hóa hay tiết niệu. Hay gặp là tụ cầu, liên cầu trên da và các trực khuẩn đường ruột hoặc trực khuẩn hoại thư sinh hơi (*Clostridium perfringens*...).

+ Những người bệnh nằm lâu ngày và suy giảm sức đề kháng dễ bị nhiễm khuẩn hô hấp dưới do hít phải dịch đường hô hấp trên (hầu, họng) trong đó có vi khuẩn gây bệnh cơ hội như phế cầu, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*.

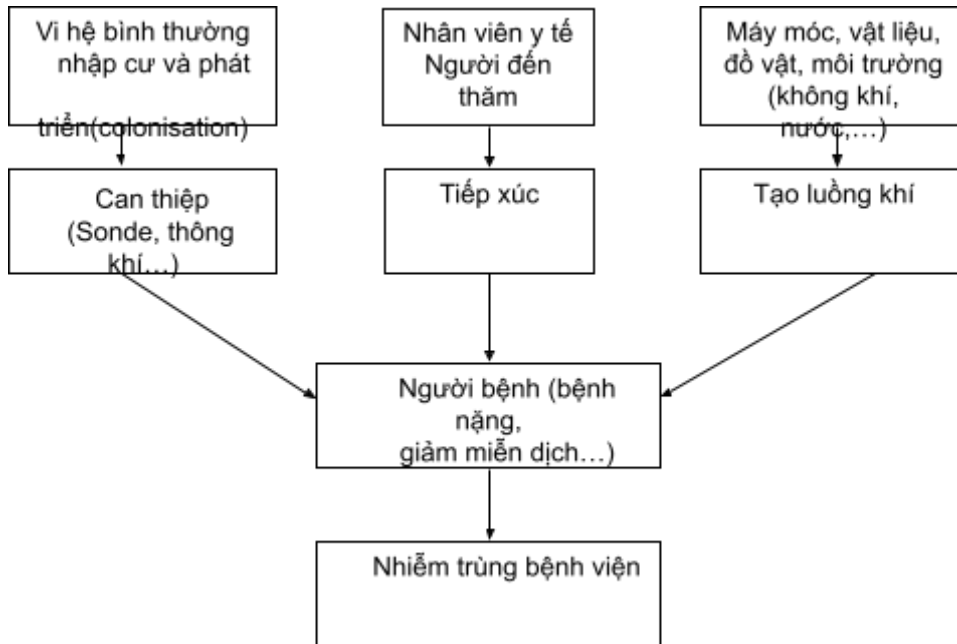
- Nguồn gốc ngoại sinh (exogenous): Vi sinh vật từ môi trường hoặc từ người bệnh khác hay từ nhân viên y tế qua tiếp xúc trực tiếp ① (như bắt tay, hôn) hoặc gián tiếp (qua đồ dùng cốc, bát, đĩa...) hoặc qua không khí ②③④, thức ăn, nước... xâm nhập vào người bệnh. Ví dụ những vi sinh vật bám trên những giọt nước lớn ② do ho, hắt hơi, nói bắn ra hoặc bám trên những giọt nước nhỏ lơ lửng ③ hoặc trong hạt bụi ④ theo không khí vào người bệnh; trực khuẩn mũ xanh nhiễm trong nguồn nước; vi khuẩn *Acinetobacter* trong máy thở không được khử trùng tốt; vi khuẩn từ bàn tay cán bộ y tế ...

3.5. Đường lan truyền

Bằng nhiều đường khác nhau

- Qua tiếp xúc với vật bị nhiễm: Các đồ dùng vật dụng, quần áo, đồ vải, thiết bị vệ sinh...

- Không khí
- Bàn tay
- Đường tiêm, truyền tĩnh mạch, đặt sonde, catheter
- Các côn trùng như gián, ruồi, kiến...



Hình 2. Sơ đồ tổng quát về nhiễm trùng bệnh viện

III. THUỐC KHÁNG SINH

1. Định nghĩa: Kháng sinh là những chất mà ngay ở nồng độ thấp đã có tác dụng ức chế hoặc tiêu diệt vi sinh vật (vi khuẩn, nấm, đơn bào, virus) mà không tác dụng lên tế bào đại sinh vật (người)... Mỗi thuốc kháng sinh chỉ gây rối loạn một phản ứng sinh học nhất định của tế bào vi sinh vật và từ đó dẫn đến ngừng phát triển.

2. Xếp loại

2.1. Xếp loại theo phổ tác dụng

Có ưu điểm là dễ nhớ cho việc lựa chọn kháng sinh. Có 2 loại là kháng sinh có hoạt phổ rộng và kháng sinh có hoạt phổ chọn lọc.

- Kháng sinh có hoạt phổ rộng: Một kháng sinh có tác dụng trên nhiều loại vi khuẩn, cả Gram - dương và Gram - âm.

+ Nhóm aminoglycosid: Streptomycin, gentamicin, kanamycin, neomycin, tobramycin, amikacin ...

+ Nhóm tetracyclin

- + Nhóm phenicol
- + Nhóm sulfamid và trimethoprim
- Kháng sinh có hoạt phổ chọn lọc: Một kháng sinh chỉ có tác dụng trên một một hay một số loại vi khuẩn nhất định, ví dụ:
 - + Các dẫn xuất của acid isonicotinic: INH (Rimifon) chỉ có tác dụng trên vi khuẩn lao.
 - + Nhóm macrolid: có tác dụng trên vi khuẩn Gram - dương và một số trực khuẩn Gram - âm, như erythromycin, spiramycin...
 - + Nhóm polymyxin hoặc acid nalidixic: Chỉ có tác dụng trên trực khuẩn Gram - âm
- Thuốc kháng sinh beta-lactam gồm có:
 - + Nhóm penicilin: Tác động lên vi khuẩn Gram - dương, bị penicilinase phân huỷ, như penicilin G, penicilin V...
 - + Nhóm methicilin (còn gọi là penicilin chống tụ cầu): Tác động lên vi khuẩn Gram - dương, không bị penicilinase phân huỷ, như cloxacilin, flucloxacilin, nafcilin...
 - + Penicilin chống Pseudomonas: Bị phá huỷ bởi beta-lactamase như: carbenicilin, ticarcilin, azlocilin...
 - + Nhóm ampicilin: Có hoạt phổ rộng, bị penicilinase phân huỷ, như: ampicilin, amoxicilin, mecilinam, pivampicilin...
 - + Nhóm cephalosporin: Có hoạt phổ rộng, không bị penicilinase phân huỷ, được chia thành 3 (đến nay là 4) thế hệ, bao gồm thế hệ 1 như cephalothin, cephalexin...; thế hệ 2 như cephamandol, cefuroxim, cefoxitin...; thế hệ 3 như cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, latamoxef...

2.2. Xếp loại theo phương thức tác dụng

Nếu xếp theo phương thức tác dụng, người ta chia kháng sinh thành 2 loại: Kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn (ức chế - bacteriostatic) và kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn (bacteriocidal); nhưng thực tế không có ranh giới rõ ràng cho sự phân biệt này. Vì một số kháng sinh kìm khuẩn ở nồng độ cao hơn lại có tác dụng diệt khuẩn. Điều này phụ thuộc vào chủng loại và số lượng vi khuẩn, vào giai đoạn phát triển, tốc độ phát triển của vi khuẩn, vào môi trường và nồng độ kháng sinh.

Một số thuốc có tác dụng kìm khuẩn như: Acid fusidic, acid nalidixic, clindamycin và lincomycin, erythromycin, nitrofurantoin, sulfamid, tetracyclin, trimethoprim

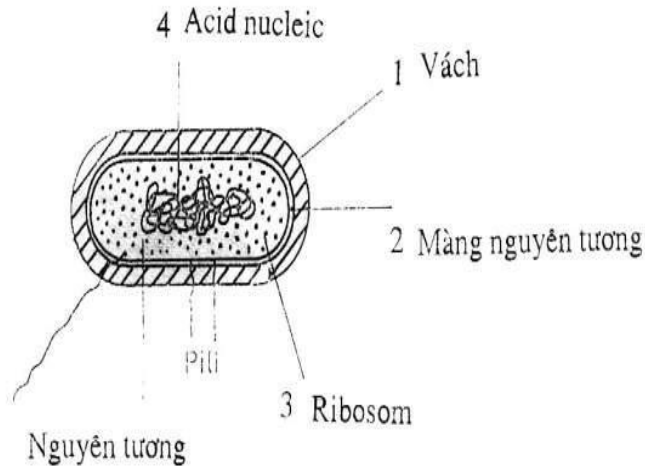
Thuốc có tác dụng kìm hãm sự phát triển của vi khuẩn; song để huỷ hoại và giết chết vi khuẩn, thì còn cần sự tham gia của hệ thống chống đỡ của cơ thể người (đại thực bào, kháng thể...). Thuốc kìm khuẩn không có tác dụng trên các tế bào vi khuẩn ở trạng thái nghỉ, do đó yêu cầu nồng độ kháng sinh luôn phải được duy trì ở mức đủ ức chế sự phát triển của vi khuẩn tại ổ nhiễm khuẩn; người bệnh chỉ khỏi bệnh khi hệ miễn dịch của cơ thể có đủ khả năng loại trừ vi khuẩn đã bị ức chế ra khỏi cơ thể.

Một số thuốc có tác dụng diệt khuẩn như: polymyxin, aminoglycosid, cephalosporin, fosfomycin, 5 - nitroimidazol, penicilin, rifampicin, vancomycin

Thuốc có tác dụng diệt khuẩn tức là gây rối loạn không hồi phục chức năng của tế bào vi khuẩn và dẫn tới chết. Duy nhất chỉ có polymyxin là có tác dụng diệt khuẩn tuyệt

đôi (absolute bactericid) vì cơ chế tác dụng của nó giống như chất tẩy, phá hủy chức năng thẩm thấu chọn lọc của màng nguyên tương; còn các thuốc khác chỉ có tác dụng diệt khuẩn ở các vi khuẩn đang nhân lên (degenerative bactericid), ví dụ penicilin ức chế sinh tổng hợp vách. Động năng diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ của thuốc.

3. Cơ chế tác dụng của thuốc kháng sinh



Hình 3. Sơ đồ cấu tạo tế bào vi khuẩn và các điểm tác động của thuốc kháng sinh

(1 = Vách, 2 = Màng nguyên tương, 3 = Nguyên tương với nhiều ribosom - nơi sinh tổng hợp protein, 4 = acid nhân gồm ADN và ARN).

Sau khi vào tế bào, kháng sinh được đưa tới đích tác động sẽ phát huy tác dụng bằng cách:

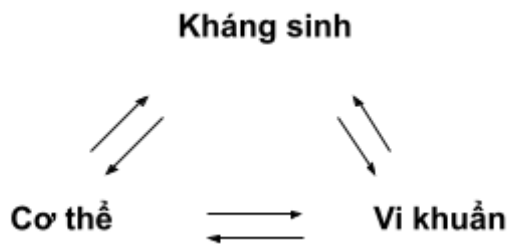
- **Ức chế sinh tổng hợp vách tế bào vi khuẩn:** Vi khuẩn sinh ra sẽ không có vách do đó dễ bị tiêu diệt, ví dụ kháng sinh nhóm beta-lactam, vancomycin.
- **Gây rối loạn chức năng màng nguyên tương, đặc biệt là chức năng thẩm thấu chọn lọc, làm cho các thành phần (ion) bên trong tế bào bị thoát ra ngoài, ví dụ polymyxin.**
- **Ức chế sinh tổng hợp protein:** Điểm tác động là ribosom 70S của vi khuẩn và kết quả là các phân tử protein không được hình thành hoặc không có hoạt tính sinh học.
 - + Ở tiểu phần 30S: Ví dụ như streptomycin cản trở hoạt động của ARN thông tin hoặc tetracyclin ngăn cản các ARN vận chuyển đã hoạt hóa gắn vào ribosom.
 - + Ở tiểu phần 50S: Như chloramphenicol, erythromycin cản trở sự liên kết của các acid amin do gắn vào enzym peptidyltransferase.
- **Ức chế sinh tổng hợp acid nucleic:** Gồm có
 - + Ngăn cản sự sao chép của ADN tạo ADN con, như nhóm quinolon ức chế enzym gyrase làm cho phân tử ADN không mở được vòng xoắn.
 - + Ngăn cản sinh tổng hợp ARN như rifampicin, do gắn vào ARN - polymerase phụ thuộc ADN.
- **Ức chế sinh tổng hợp các chất chuyển hóa cần thiết cho tế bào, ví dụ sulfamid và trimethoprim ức chế quá trình chuyển hóa tạo acid folic - một coenzym cần cho việc tổng hợp một số acid amin và các purin, pyrimidin.**

Vì vậy, khi phối hợp kháng sinh trong điều trị người ta thường sử dụng những kháng sinh có đích tác động (cơ chế tác dụng) khác nhau để làm tăng khả năng tiêu diệt một loài vi khuẩn.

IV. SỰ ĐỀ KHÁNG THUỐC KHÁNG SINH

1. Một số khái niệm

Khi điều trị một *người bệnh* bị *nhiễm khuẩn* bằng *kháng sinh* thì ở đây, tồn tại mối quan hệ qua lại của 3 thành phần, đó là:



Vì vậy, nếu việc điều trị bằng kháng sinh không thành công, ta cần xem xét sự thất bại này từ cả 3 yếu tố trên.

Trong mối quan hệ giữa vi khuẩn và kháng sinh thì sự đề kháng được hiểu là khả năng chống đối của vi khuẩn với kháng sinh và hóa chất điều trị.

Chúng ta nên phân biệt giữa đề kháng sinh học (biological resistance) và đề kháng điều trị (therapeutical resistance). Đề kháng sinh học là những cá thể của một loài do thu được những đặc tính di truyền mà giảm nhạy cảm so với các cá thể khác cùng loài đó. Những cá thể đề kháng sinh học này không nhất thiết là đề kháng điều trị, vì đề kháng điều trị chủ yếu xét trên kết quả điều trị.

Do đó đề kháng điều trị là khái niệm tương đối, có liên quan tới cường độ tác dụng và phụ thuộc vào liều lượng, tức là nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) in vitro và ở ổ nhiễm khuẩn. Nó phụ thuộc vào nồng độ thuốc có thể đạt được và tác dụng của thuốc dựa trên những thông số hóa lý đo được ở ổ nhiễm khuẩn đó. Một tác nhân gây bệnh có biểu hiện là đề kháng ở nồng độ thấp nhưng có thể sẽ là nhạy cảm ở nồng độ cao hơn.

2. Phân loại đề kháng: Có hai dạng là đề kháng giả và đề kháng thật.

2.1. Đề kháng giả

Đề kháng giả là có biểu hiện đề kháng nhưng không phải là bản chất, tức là không do nguồn gốc di truyền.

Ví dụ hiện tượng đề kháng của vi khuẩn khi nằm trong các ổ áp-xe nang mủ lớn hoặc có tổ chức hoại tử bao bọc, kháng sinh không thấm tới được ổ viêm và vi khuẩn gây bệnh nên thuốc không phát huy được tác dụng, tương tự là trường hợp có vật cản làm tuần hoàn ứ trệ.

Hoặc khi vi khuẩn ở trạng thái nghỉ (không nhân lên, không chuyển hóa) thì không chịu tác dụng của những thuốc ức chế quá trình sinh tổng hợp chất, ví dụ khuẩn lạo nằm trong hang lao.

Do vậy, khi hệ thống miễn dịch của cơ thể bị suy giảm hay chức năng của đại thực bào bị hạn chế thì cơ thể không đủ khả năng loại trừ được những vi khuẩn đã bị ức chế ra khỏi cơ thể; vì thế khi không còn thuốc kháng sinh chúng hồi phục và phát triển lại.

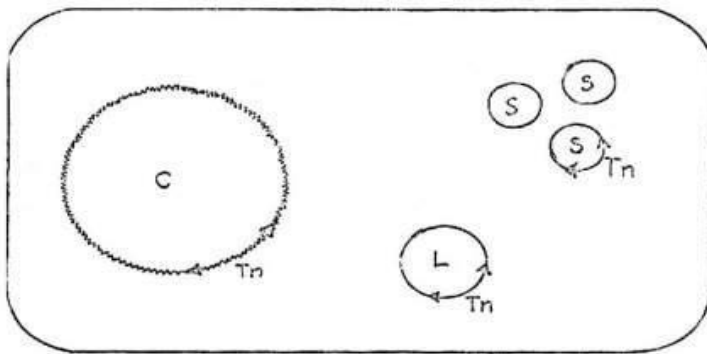
2.2. Đề kháng thật

Có hai loại là đề kháng tự nhiên và đề kháng thu được.

- Đề kháng tự nhiên: Một số vi khuẩn không chịu tác động của một số kháng sinh nhất định, ví dụ *Pseudomonas* không chịu tác dụng của penicilin hoặc tụ cầu không chịu tác dụng của colistin. Các vi khuẩn không có vách như *Mycoplasma* sẽ không chịu tác dụng của kháng sinh ức chế sinh tổng hợp vách, ví dụ nhóm beta-lactam.

- Đề kháng thu được: Do một biến cố di truyền là đột biến hoặc nhận được gen đề kháng làm cho một vi khuẩn đang từ không trở nên có gen đề kháng.

Các gen đề kháng nằm trên nhiễm sắc thể hay/và plasmid của vi khuẩn hoặc/và trên transposon.



Hình 4. Vị trí gen đề kháng trong tế bào vi khuẩn

(**Chú thích:** C = nhiễm sắc thể; L = plasmid tra⁺; S = plasmid nhỏ, tra⁻; Tn = transposon)

Điều đáng quan tâm là tác dụng **chọn lọc** của kháng sinh: Khi kháng sinh được dùng rộng rãi và nhất là không đủ liều lượng thì kháng sinh chính là yếu tố tạo ra áp lực chọn lọc, giữ lại những dòng vi khuẩn đề kháng; nó có thể đồng thời cũng là yếu tố kích thích gây ra những **đột biến cảm ứng** ở vi khuẩn, không những tạo ra sự đề kháng ngày càng nhiều hơn mà mức đề kháng cũng ngày càng cao hơn (đây là điều mà chúng ta quen gọi nôm na là "nhờn" thuốc).

3. Sự lan truyền vi khuẩn đề kháng

Một vi khuẩn có gen đề kháng, gen đó sẽ được truyền dọc (vertical) sang các thế hệ sau qua sự nhân lên (phân chia) của tế bào. Ngoài ra thông qua các hình thức vận chuyển di truyền khác nhau như biến nạp, tải nạp, tiếp hợp và chuyển vị trí (transposition), gen đề kháng có thể được truyền ngang (horizontal) từ tế bào này sang tế

bào khác; thậm chí từ tế bào của một loài vi khuẩn này sang tế bào của một loài vi khuẩn khác (nếu gen đề kháng nằm trên R - plasmid), ví dụ từ vi khuẩn lị sang *E. coli*, hoặc từ *E. coli* sang vi khuẩn thương hàn.

- Trong quần thể vi sinh vật (các quần thể vi khuẩn thuộc vi hệ bình thường ở người): Dưới tác dụng của kháng sinh các cá thể đề kháng được chọn lọc, giữ lại và phát triển thành dòng vi khuẩn đề kháng; dòng vi khuẩn đề kháng tiếp tục được chọn lọc và thay thế các dòng vi khuẩn nhạy cảm, làm cho vi khuẩn ngày càng kháng kháng sinh nhiều hơn và cao hơn.

- Trong quần thể đại sinh vật (người, động vật): Thông qua sự truyền nhiễm (qua không khí, thức ăn, bụi, dụng cụ...) vi khuẩn đề kháng lây truyền từ người này sang người khác hoặc từ súc vật sang người.

- Trong cuộc chạy đua giữa những nỗ lực phát minh ra kháng sinh mới của con người và sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn thì cho đến nay vi khuẩn luôn giành phần thắng. Vì vậy, để phát huy hiệu quả và ngăn ngừa vi khuẩn kháng kháng sinh chúng ta phải thực hiện chiến lược sử dụng kháng sinh an toàn, hợp lý.

4. Cơ chế đề kháng

Gen đề kháng tạo ra sự đề kháng bằng cách:

- Làm giảm tính thấm của màng nguyên tương, ví dụ kháng tetracycline, oxacilin; gen đề kháng tạo ra một protein đưa ra màng, ngăn cản kháng sinh thấm vào tế bào; hoặc làm mất khả năng vận chuyển qua màng do cản trở protein mang vắc và kháng sinh không được đưa vào trong tế bào.

- Làm thay đổi đích tác động: Do một protein cấu trúc hoặc do một nucleotit trên tiểu phần 30S hoặc 50S của ribosom bị thay đổi nên kháng sinh không bám được vào đích (ví dụ streptomycin, erythromycin) và vì vậy không phát huy được tác dụng.

- Tạo ra các isoenzym không có ái lực với kháng sinh nữa nên bỏ qua (không chịu) tác động của kháng sinh, ví dụ kháng sulfamide và trimethoprim.

- Tạo ra enzym: Các enzym do gen đề kháng tạo ra có thể:

+ Biến đổi cấu trúc hóa học của phân tử kháng sinh, làm kháng sinh mất tác dụng, ví dụ acetyl hóa hoặc phospho hóa hay adenyl hóa các aminozid hoặc chloramphenicol.

+ Phá huỷ cấu trúc hóa học của phân tử kháng sinh, ví dụ β -lactamase làm cho các kháng sinh nhóm β -lactam mất tác dụng.

Một vi khuẩn kháng kháng sinh thường là do phối hợp các nguyên tắc riêng rẽ kể trên, ví dụ vi khuẩn Gram - âm kháng β -lactam là do sinh ra β -lactamase cộng với giảm khả năng gắn PBPs (penicilin binding protein = protein gắn penicilin) và giảm tính thấm của màng nguyên tương.

V. SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ

1. Một số biện pháp hạn chế gia tăng vi khuẩn kháng kháng sinh

- Chỉ dùng kháng sinh để điều trị những bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn gây ra (không dùng thuốc kháng khuẩn để điều trị nhiễm trùng do virus).

- Chọn kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ; nên ưu tiên kháng sinh có hoạt phổ hẹp có tác dụng đặc hiệu trên vi khuẩn gây bệnh.
- Dùng kháng sinh đủ liều lượng và thời gian.
- Đề cao các biện pháp khử trùng và tiệt trùng, tránh lan truyền vi khuẩn đề kháng.
- Liên tục giám sát sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn.

2. Chọn kháng sinh

Sáu điều cần nhắc khi chọn kháng sinh (theo Tổ chức Y tế thế giới, 1991) cho một vi khuẩn là tác nhân gây bệnh, là:

- Phổ tác dụng của thuốc
- Đặc tính dược động học
- Độc tính
- Hiệu quả
- Khả năng sẵn có
- Giá cả

Theo tài liệu "*Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*" của Hội đồng Tư vấn sử dụng thuốc Victorian, Australia (1997) thì việc chọn thuốc dựa trên các yếu tố sau:

- Phổ tác dụng của thuốc trên vi khuẩn nghi ngờ là tác nhân gây bệnh
- Độ an toàn
- Kinh nghiệm điều trị thực tế trước đó
- Giá cả
- Khả năng chọn lọc vi khuẩn đề kháng và nguy cơ bội nhiễm

Tầm quan trọng của từng yếu tố tùy thuộc vào mức độ nặng nhẹ của bệnh và còn tùy thuộc vào tác nhân gây bệnh phân lập được. Ngoài ra, còn phải chú ý đến các phản ứng không mong muốn của từng thuốc với từng người bệnh.

3. Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm

Dựa trên cơ sở các số liệu dịch tễ học về vi khuẩn gây bệnh và kiểu cách (mức độ) đề kháng kháng sinh của chúng. Tùy theo điều kiện, lấy được bệnh phẩm để nhuộm Gram, nuôi cấy phân lập và thử kháng sinh đồ trước khi điều trị kháng sinh là tốt nhất. Một tiêu bản nhuộm Gram hay một xét nghiệm tìm kháng nguyên trực tiếp, ví dụ trong viêm màng não, có thể cho phép có được biện pháp điều trị đặc hiệu, trước khi có kết quả nuôi cấy.

4. Điều trị kháng sinh (hướng trực tiếp) theo kết quả xét nghiệm

Điều trị kháng sinh hướng trực tiếp vào tác nhân gây bệnh bao hàm: Thuốc có hiệu quả nhất, ít độc nhất, phổ chọn lọc nhất. Làm được như vậy sẽ giảm việc sử dụng kháng sinh phổ rộng, gây ra áp lực chọn lọc và nguy cơ bội nhiễm, cũng như sẽ mang lại hiệu quả kinh tế nhất.

5. Phối hợp kháng sinh

Dựa trên cơ sở:

- Nhằm diệt được nhiều loại vi khuẩn trong các nhiễm khuẩn hỗn hợp, ví dụ kháng sinh diệt vi khuẩn ưa khí với kháng sinh diệt vi khuẩn kỵ khí cho nhiễm trùng do cả vi khuẩn ưa khí và kỵ khí gây ra; ví dụ đa chấn thương nhiễm bẩn, nhiễm trùng phụ khoa...

- Nhằm làm tăng hiệu quả diệt khuẩn (tác dụng hiệp đồng - synergy) trên một loài vi khuẩn gây bệnh; ví dụ trong điều trị viêm màng trong tim do liên cầu đường ruột, viêm tuỷ xương...

- Nhằm làm giảm xác suất xuất hiện vi khuẩn đề kháng (do đột biến), ví dụ trong điều trị lao phải phối hợp 3, thậm chí 5 kháng sinh.

6. Kháng sinh đồ

Định nghĩa: Kháng sinh đồ là kỹ thuật xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh nhằm giúp thầy thuốc chọn được kháng sinh thích hợp và biết liều lượng thích hợp dùng trong điều trị.

Có hai kỹ thuật kháng sinh đồ: Kỹ thuật kháng sinh khuếch tán và kháng sinh pha loãng trong môi trường nuôi cấy vi khuẩn. Phổ biến nhất là kỹ thuật khoan giấy kháng sinh khuếch tán, được thực hiện tại nhiều labo Vi sinh lâm sàng. Kết quả của kỹ thuật kháng sinh đồ này được chia thành ba loại: Nhạy cảm S (susceptible), trung gian I (intermediate) và đề kháng R (resistant). Thầy thuốc thường sẽ chọn những kháng sinh cho kết quả S để điều trị và không dùng những kháng sinh cho kết quả R.

BÀI 4 : TƯƠNG TÁC THUỐC

MỤC TIÊU

1. *Khái niệm về tương tác thuốc với thuốc; tương tác thuốc với thức ăn và đồ uống. Khái niệm tương tác thuốc ngoài cơ thể (tương kỵ)*
2. *Nguyên tắc phối hợp thuốc nhằm:*
 - *Lợi dụng tương tác có lợi để tăng hiệu quả điều trị, giải độc thuốc.*
 - *Tránh tương tác bất lợi.*
3. *Cách xử lý khi có tương tác thuốc.*

NỘI DUNG

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác thuốc là một phản ứng giữa một thuốc với một tác nhân thứ hai (thuốc, thực phẩm, hóa chất khác). Phản ứng đó có thể xảy ra khi tiếp xúc với cơ thể hay hoàn toàn ở bên ngoài cơ thể khi bào chế, bảo quản, thử nghiệm hay chế biến các thuốc.

Một tương tác thuốc không nhất thiết nguy hiểm. Đôi khi chỉ cần chú ý thận trọng đặc biệt cũng đủ làm giảm nguy cơ (theo dõi điều trị về mặt sinh học, dùng liều thích hợp, phân bố các lần dùng thuốc, sự tự theo dõi của người bệnh, cung cấp thông tin cho người bệnh về tự dùng thuốc...).

I. BẢN CHẤT CỦA TƯƠNG TÁC THUỐC

1. Các tương tác dược động học

Đây là những tương tác xảy ra nhiều nhất. Nguy cơ tương tác xuất hiện kể từ lúc bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc hoặc nhiều hơn.

1.1. Tương tác ảnh hưởng đến hấp thu thuốc

Chúng thể hiện ở sự thay đổi tốc độ hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa, và ở lượng thuốc được hấp thu. Như vậy đã có sự thay đổi một thông số dược động học, tức là sinh khả dụng của sản phẩm. Người ta thường thấy hiện tượng này ở những thuốc dùng theo đường uống. Ta có thể tránh hiện tượng này bằng cách tuân thủ giữ một khoảng thời gian giữa các lần dùng thuốc. Các tương tác này thường gây ra sự giảm tác dụng của thuốc.

Tương tác ảnh hưởng đến hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa có thể có nhiều cơ chế:

Sự tạo thành những phức hợp khó hấp thu

Ví dụ các tetracyclin tạo ra với canxi, nhôm, magnesi những phức chất không hấp thu được qua thành ruột - Như vậy cần tránh dùng đồng thời tetracyclin với các thuốc băng niêm mạc đường tiêu hóa có thành phần chủ yếu là nhôm, magnesi, canxi.

Ví dụ một chất nhựa như cholestyramin có mục đích là giữ cholesterol, lại có thể giữ nhiều thứ thuốc nếu dùng đồng thời (các chất chống đông dùng đường uống, các thuốc họ digital, các nội tiết tố tuyến giáp). Những chế phẩm có chứa muối sắt cũng gây tương tác bằng cách tạo ra những phức hợp với các chất kháng acid chứa các muối nhôm, canxi, và magnesi.

Hoà tan trong những chất lỏng không hấp thu được

Ví dụ dầu vasolin dùng lâu dài có thể làm giảm rất nhiều sự hấp thu các vitamin tan trong dầu (A, D, E, K) - Cần cảnh giác ở những bệnh nhân dùng thuốc kháng vitamin K.

Sự thay đổi pH của dạ dày, ruột

Ví dụ các thuốc kháng H_2 hay kháng acid có chứa muối nhôm, magnesi hay canxi có thể làm chậm lại hay làm giảm sự hấp thu một số hoạt chất như furosemid, indometacin, digoxin, isoniazid...

Do hiện tượng hấp phụ

Ví dụ các chất Kaolin, nhôm pentasilicat, pectin, cyclamat có tác dụng hấp phụ một số thuốc (lincomycin, paracetamol, aspirin, acid nalidixic, nitrofurantoin, các thuốc chống đông đường uống...)

Sự thay đổi thời gian tiếp xúc giữa thuốc với niêm mạc do tác dụng trên nhu động của ruột

Các chất kháng cholinergic, các chất kháng histamin có tính kháng cholinergic, các chất phong bế hạch, các chất từ thuốc phiện, acid acetylsalicylic làm chậm sự tháo sạch các chất qua dạ dày.

Sự thay đổi lưu lượng máu trong niêm mạc ruột

Ví dụ các chất gây co mạch, dẫn mạch.

Tác dụng độc trên niêm mạc ruột, thậm chí phá huỷ các vi khuẩn ruột

Hội chứng hấp thu kém, hoặc có thể cản trở các vi khuẩn sinh ra một chất cần thiết. Ví dụ như khi dùng tetracyclin trong một thời gian sẽ phá huỷ vi khuẩn ở ruột, ngăn cản sự tổng hợp vitamin K do vi khuẩn hoại sinh ở ruột (thay đổi đáp ứng của các thuốc kháng vitamin K).

Tốc độ và lượng thuốc hấp thu qua đường tiêu hóa tăng

Ví dụ các thuốc kháng acid và penicilin G - Alcol ethylic và theophylin. Chất kiềm hóa và thuốc có tính base (cloroquin, imipramin, quinin, amphetamin).

Sự tái hấp thu thụ động qua ống thận

Những thuốc đã được lọc có thể tái hấp thu thụ động ở ống thận, đặc biệt ở những vùng xa của đơn vị thận. Cơ chế sử dụng ở đây là những cơ chế điều khiển trao đổi qua các màng sinh học. Nước tiểu lọc qua cầu thận và bài tiết qua ống thận gần được cô đặc do tái hấp thu nước. Hiện tượng này đóng vai trò quan trọng đối với những hoạt chất có thể ion hóa, do pH của nước tiểu dễ bị thay đổi. Vì vậy, những loại thuốc làm thay đổi pH của nước tiểu có thể là nguồn gốc của các tương tác thuốc.

Các thuốc dễ tan trong nước có trọng lượng phân tử cao không bị tái hấp thu và không gây tương tác ở khâu này. Trái lại các chất dễ tan trong mỡ có thể bị tái hấp thu. Đây là trường hợp các acid, base yếu dưới dạng không ion hóa.

Vì vậy, tăng pH của nước tiểu làm tăng tái hấp thu các base bằng cách làm giảm ion hóa. Ngược lại, giảm pH nước tiểu làm tăng tái hấp thu các acid. Cho nên, nửa đời của amphetamin tăng gấp đôi khi pH của nước tiểu chuyển từ 5 đến 8, còn độ thanh thải qua thận của quinidin bị giảm từ 1 đến 10 khi pH chuyển từ 6 đến 7,5. Thải trừ của phenobarbital tăng khi dùng natri bicarbonat (điều trị kinh điển nhiễm độc barbituric).

1.2. Tương tác ảnh hưởng đến phân bố thuốc do cạnh tranh với thuốc về các điểm gắn kết với protein của huyết tương và của mô

Trong giai đoạn dược động học có nguy cơ tương tác một khi thuốc đã được hấp thu vào máu. Nhưng có nhiều thuốc liên kết với protein huyết tương, đặc biệt với albumin. Sự gắn thuốc vào protein là một quá trình cân bằng thuận nghịch, tương tự một enzym

với một cơ chất, trừ khi phức hợp không phân huỷ để tạo ra một chất mới. Sự gắn với protein này tuân theo định luật tác dụng khối lượng.

Thuốc tự do + protein tự do \rightleftharpoons thuốc - protein

Ái lực của thuốc đối với protein được biểu thị bằng hằng số kết hợp K_a

$$K_a = \frac{K_1}{K_2}$$

Hằng số này được định nghĩa là :

Trong đó K_1 và K_2 là các hằng số tốc độ của phản ứng kết hợp và phân ly của phức hợp thuốc - protein.

Mặc dù là sự liên kết với albumin ít tính chọn lọc hơn nhiều so với liên kết với các globulin khác nhau, nhưng một số thuốc (có tính acid) thể hiện những liên kết tương đối đặc hiệu với một số giới hạn các vị trí trên phân tử albumin đến mức những vị trí này có thể bão hoà ở những nồng độ điều trị trong máu.

Ngoài ra một số phân tử có khối lượng phân tử thấp, có thể làm rối loạn khả năng liên kết mà không cần tham gia cạnh tranh ở các vị trí liên kết chung, nhưng bằng cách làm thay đổi cấu hình không gian của protein (hiện tượng dị lập thể). Phần thuốc liên kết có vai trò như một kho dự trữ để thay mới phần thuốc tự do; nhưng cần ghi nhớ là phần liên kết đó không được phân bố trong cơ thể, không bị chuyển hóa và thải trừ.

Dựa trên các yếu tố nào để dự đoán các nguy cơ cạnh tranh này và hậu quả thế nào?

Các thuốc chịu một sự biến đổi sinh học mạnh mẽ và kéo dài. Chúng phải liên kết với protein huyết tương tỷ lệ rất cao (trên 85%), ở đây số lượng vị trí liên kết có vai trò quan trọng, và ta cần phải xác định hằng số ái lực (kết hợp), bản chất của sự liên kết, số lượng vị trí liên kết. Chúng phải có một thể tích phân bố nhỏ để sự tăng phần tự do có được ý nghĩa lâm sàng. Ví dụ như các thuốc chống trầm cảm ba vòng, mặc dù liên kết mạnh với các protein huyết tương, nhưng có một thể tích phân bố lớn trong mô, nên không gây ra những tương tác kiểu này trên lâm sàng. Chúng phải có nồng độ trong huyết tương cao (do dùng liều cao hay do thể tích phân bố nhỏ), và thải trừ chậm; có tính chất acid và được dùng với liều cao. Tuổi tác (trẻ mới sinh và người cao tuổi), sự thiếu dinh dưỡng, suy gan, thận đều làm thay đổi một cách đáng kể về tỷ lệ gắn với protein.

Tác dụng này chỉ thấy rõ đối với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp; với các thuốc này, sự giải phóng một phần thuốc gắn với protein huyết tương có thể được phát hiện qua các hiện tượng độc hoặc quá liều (nguy cơ xuất huyết với những thuốc chống đông máu, nguy cơ hạ đường huyết với những sulfamid chống đái tháo đường dùng đường uống).

Những hậu quả tức thì của sự giải phóng một phần thuốc hoạt động và sự gắn một thuốc khác vào protein huyết tương, đáp ứng những điều kiện nói trên, có thể như sau:

- Tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh phần hoạt động của thuốc bị đẩy ra.
- Tăng thải trừ thuốc bị đẩy ra do lọc qua cầu thận.
- Tăng tác dụng dược lý của thuốc tại các thụ thể nhạy cảm

1.3. Tương tác do kích thích cảm ứng sự biến đổi trong chuyển hóa các thuốc

Khi một thuốc được hấp thu có thể được thải trừ nguyên vẹn không bị biến đổi, hoặc bị những biến đổi sinh học trước khi bị thải trừ (các chất chuyển hóa tạo thành có thể có hoạt tính hoặc không có hoạt tính), cuối cùng có thể liên hợp với chất khác mà không bị biến đổi trước khi bị thải trừ.

Người ta chia những biến đổi sinh học thành hai giai đoạn: giai đoạn thứ nhất là giai đoạn chuyển hóa, *bao gồm những phản ứng oxy hóa, khử, thủy phân, khử carboxyl*; giai đoạn thứ hai gọi là giai đoạn liên hợp, *mà thực chất là phản ứng giữa thuốc hoặc chất chuyển hóa của nó với một cơ chất nội sinh, thường là một dẫn chất của glucid, một hợp chất amin, hay là sulfat vô cơ*. Giai đoạn thứ hai hầu như bao giờ cũng dẫn đến mất hoạt tính.

Giai đoạn chuyển hóa có bốn loại phản ứng

Phản ứng oxy hóa

Là loại phản ứng hay gặp nhất. Sự oxy hóa ở microsom được các enzym của microsom gan xúc tác. Chúng đòi hỏi sự có mặt của NADPH và cytochrom P₄₅₀

- Sự oxy hóa một chuỗi cacbon mạch thẳng, tiến hành hoặc ở cacbon cuối cùng với sự tạo thành một acid, hoặc ở cacbon ngay sát cacbon cuối với sự tạo thành một rượu.

- Sự N - oxy hóa - khử amin
- Sự khử cacboxyl

Phản ứng khử

- Sự khử nitro
- Sự khử azo
- Sự khử các aldehyt thành rượu bậc 1

Phản ứng thủy phân

Ví dụ huyết tương của người có chứa các enzym như esterasa, không đặc hiệu, chúng thủy phân các thuốc như procain và succinyl cholin (cholin esterase)

Phản ứng khử cacboxyl

Ví dụ về chất L - dopa nói lên tầm quan trọng của vấn đề này. Dùng đường uống, nó bị biến đổi thành chất dopamin có tác dụng gây nôn, phần lớn là do các enzym nằm ở niêm mạc dạ dày tá tràng, và không qua được hàng rào tiêu hóa.

Giai đoạn liên hợp Sự liên hợp của các thuốc hay của các chất chuyển hóa của chúng - Giai đoạn liên hợp cũng như giai đoạn trên, sẽ dẫn đến các chất dễ tan trong nước hơn, như vậy dễ bị thải trừ hơn. Tuy nhiên, khác với giai đoạn thứ nhất, sự liên hợp bao giờ cũng dẫn đến sự bất hoạt của các chất bị liên hợp.

Liên hợp với glycol

Đây là acid amin chính được dùng để liên hợp với các acid có nhân thơm và một số acid mạch thẳng. Ngoài glycol, phản ứng liên hợp này còn cần sự có mặt của CoE A và của glycol N - acetylase. Sự liên hợp với acid glycuronic chủ yếu với các gốc tan trong nước hoặc cacboxyl.

Sự liên hợp sulfo: xảy ra ở một số rượu và phenol.

Phản ứng methyl hóa

Nguồn sinh ra nhóm methyl là chất S-adenosyl methionin mà nhóm methyl có hoạt tính được chuyển cho chất nhận nhờ enzym methyl transferase.

Phản ứng acetyl hóa

Sự acetyl hóa các amin bậc 1 có nhân thơm là phản ứng quan trọng nhất trong việc làm bất hoạt các thuốc - Nó cần sự có mặt của CoE - A, một amin của N - acetyl transferase, ví dụ isoniazid.

Các yếu tố có khả năng làm thay đổi tốc độ những biến đổi sinh học

Ta cần phân biệt những yếu tố nội sinh và yếu tố ngoại sinh

Các yếu tố nội sinh Loài, tuổi, trạng thái bệnh lý, giới tính, cấu tạo gen (ví dụ: thiếu hụt G₆PD ở một số quần thể kéo theo sự thiếu máu tan huyết).

Các yếu tố ngoại sinh

Chúng có liên quan đến các thuốc, có thể kể: liều dùng, ảnh hưởng của phối hợp với một thuốc khác. Như vậy, những phản ứng biến đổi sinh học các thuốc chia làm hai loại:

- Các phản ứng của giai đoạn 1 (sự tạo nên hay sự thay đổi các nhóm chức) và các phản ứng của giai đoạn 2 (sự liên hợp).

- Đa số các hiện tượng cảm ứng và ức chế men được biết cho đến nay là những phản ứng oxy hóa và phản ứng gắn oxy, do các mono oxygenase có cytochrom P450 và những phản ứng liên hợp với acid glucuronic thực hiện.

- Những phản ứng hydroxyl hóa và gắn oxy thực hiện do các cytochrom P450 cần một chu trình enzym phức tạp - Cứ một chu trình, các cytochrom P450 đòi hỏi một phân tử oxy và hai điện tử do các chuỗi chuyển vận điện tử khác nhau cung cấp. Các chất cảm ứng và các chất ức chế enzym tác dụng một cách khác nhau trên cytochrom P450 và các enzym chuyển vận điện tử.

- Tác dụng cảm ứng như được tăng cường nhờ sự giảm tốc độ phân hủy của enzym. Do có rất nhiều enzym tham gia trong chuyển hóa các thuốc, ta có thể chờ đợi là mỗi enzym có các cách cảm ứng khác nhau.

Có thể phân loại các chất cảm ứng làm ba nhóm:

- + Chất đại diện quen thuộc nhất là phenobarbital. Trong nhóm này còn có những thuốc khác và các chất diệt côn trùng.

- + Nhóm hydrocarbon thơm đa vòng (benzo (a) pyren và methyl cholantren) có trong khói thuốc lá.

- + Nhóm steroid gây đồng hóa, chưa xác định đặc điểm rõ nét.

Có thể còn có những nhóm khác còn chưa biết. Ví dụ cơ chế cảm ứng của ethanol vẫn chưa rõ nguyên nhân.

Những đặc tính của một thuốc cảm ứng enzym

Sự cảm ứng enzym tế bào gan là một quá trình không đặc hiệu. Quá trình này đòi hỏi một thời gian để hình thành, thời gian này thay đổi tùy theo chất cảm ứng, *từ vài ngày đến vài tuần lễ, và tác dụng cảm ứng còn kéo dài một thời gian sau khi ngừng dùng chất cảm ứng*. Các chất cảm ứng enzym thường là những thuốc tan trong mỡ, có nửa đời trong huyết tương dài, và sự thải trừ tương đối chậm. Chúng thường liên kết mạnh với protein, và tập trung nhiều ở gan.

Hậu quả của sự cảm ứng enzym thường thể hiện qua giảm tác dụng điều trị hoặc giảm độc tính của thuốc được cảm ứng, trừ trường hợp là nếu kết quả của cảm ứng enzym lại dẫn đến các chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn hoặc độc hơn.

Ví dụ trường hợp điều trị động kinh bằng phenobarbital phối hợp với diphenylhydantoin, chất sau sẽ bị chuyển hóa nhanh hơn bình thường, kéo theo là nồng độ của nó trong huyết tương sẽ thấp hơn, do đó có nguy cơ không hiệu quả. Cần thiết phải hiệu chỉnh lại liều lượng. Một bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng vitamin K và dùng đều đặn các barbituric, khi ngừng dùng barbituric phải giảm liều các thuốc kháng vitamin K (loại bỏ cảm ứng enzym) vài ngày sau đó.

Cuối cùng trong y văn đã mô tả nhiều ca có thai ở phụ nữ đang dùng viên thuốc tránh thai (nhất là với loại liều thấp) và dùng thường xuyên phenobarbital (phụ nữ động kinh hoặc mất ngủ) hay rifampicin (điều trị lao) - Sự cảm ứng enzym gây ra bởi các thuốc trên làm tăng dị hóa các steroid tránh thai, nên không đạt được một nồng độ đủ để ức chế quá trình rụng trứng.

Ví dụ về các tác dụng có lợi của sự cảm ứng enzym:

Điều trị vàng da do bilirubin không liên hợp bằng phenobarbital (kích thích glucuronyl-transferase, enzym đảm nhiệm liên hợp bilirubin).

Điều trị một số hội chứng thể hiện ở sự tăng tiết hormon bằng các chất cảm ứng enzym như: diphenylhydantoin, phenobarbital và OP'DDD (chất chuyển hóa của DDT) đã được dùng trong điều trị hội chứng Cushing thượng thận và trong trạng thái tăng vitamin D.

Điều trị nhiễm độc digital (digitoxin) bằng spironolacton. Thuốc này tác dụng thông qua cảm ứng enzym, chứ không qua thay đổi nồng độ kali trong máu.

Những chất cảm ứng enzym chính: Barbituric (đặc biệt là phenobarbital) glutetimid, thuốc chống co giật (diphenylhydantoin), kháng sinh (rifampicin), steroid (spironolacton, thuốc tăng đồng hóa), ethanol, hydrocacbon thơm đa vòng (đặc biệt benzo (a) pyren, methyl-3-cholanthren), thuốc diệt côn trùng có clo (DDT).

Sự ức chế enzym

Cơ chế này cũng phức tạp không kém cơ chế cảm ứng. Sự ức chế có thể không chọn lọc, do hiện tượng độc với gan (Ví dụ carbon tetrachlorid) hoặc do giảm tổng hợp enzym gan.

Những ức chế hay gặp nhất thường xảy ra ở các monooxygenase và đặc biệt ở một số cytochrom P₄₅₀ (Ví dụ IMAO)

Sự ức chế có thể cạnh tranh, không cạnh tranh, thậm chí hỗn hợp. Trên thực tế tất cả còn cần tìm hiểu tiếp. Vấn đề càng trở nên phức tạp khi người ta biết là một số sản phẩm của chuyển hóa, đặc biệt các chất chuyển hóa hydroxyl hóa, có tác dụng ức chế biến đổi sinh học của chất mẹ hoặc một số cơ chất khác. Như vậy, sự ức chế enzym dẫn đến tăng cường tác dụng của thuốc bị ức chế, thể hiện ở tăng nửa đời của thuốc trong huyết tương, và (hoặc) tăng độc tính.

Cimetidin là một chất ức chế đáng quan tâm, thuốc này làm tăng thời gian tác dụng của diazepam do kéo dài nửa đời và giảm độ thanh thải. Cimetidin ức chế hoạt tính của microsom, hoạt tính này chi phối các phản ứng khử alkyl và hydroxyl hóa các benzodiazepin như diazepam, chlordiazepoxid, di-kali chlorazepat, prazepam và medazepam. Trái lại, các benzodiazepin khác như oxazepam hay lorazepam do liên hợp với acid glycuronic (hiện tượng này không chịu sự kiểm soát của microsom gan) nên hoạt tính của chúng không bị thay đổi khi dùng đồng thời với cimetidin. Cũng như vậy, cimetidin làm tăng nồng độ của phenylhydantoin, theophylin, carbamazepin trong huyết tương. ***Do các thuốc này có phạm vi điều trị hẹp nên cần theo dõi cẩn thận những phối hợp này, hoặc nên tránh.***

Cần ghi nhớ:

- Sự ức chế enzym là một hiện tượng xảy ra sớm hơn nhiều so với sự cảm ứng enzym.
- Sự ức chế enzym có thể xảy ra không chỉ ở tế bào gan, mà còn cả ở ruột.
- Cùng một thuốc có thể có tác dụng cảm ứng hoặc ức chế enzym tùy theo liều lượng dùng và thời gian điều trị (ví dụ rượu).
- Sự ức chế enzym có thể đặc hiệu.

Chất neostigmin ức chế các cholinesterase huyết tương, nên cho phép loại bỏ tác dụng của các cura không khử cực. Những chất ức chế monoamin - oxydase (IMAO) tương tác với nhiều chất như các chất giống thần kinh giao cảm, các thuốc giảm đau kiểu morphin, các barbituric. Các thuốc giảm đau kiểu morphin làm tuỷ thượng thân giải phóng catecholamin vào tuần hoàn. Như vậy nguy cơ cơn tăng huyết áp tăng lên, vì catecholamin trong tuần hoàn không bị enzym MAO phá huỷ sẽ tác động trên những thụ thể alpha không bị kích thích (phong bế bởi các IMAO).

Một số chất ức chế chuyển hóa thuốc: Rượu, ở liều rất cao hay ở liều thấp hơn nhưng dùng dài ngày có tác dụng như chất cảm ứng enzym. Cloramphenicol, các estrogen, các chất estro - progestogen dùng đường uống, diltiazem, disulfiram, cimetidin (và ở mức độ thấp hơn là ranitidin) valproat, erythromycin, T.A.O, isoniazid, verapamil, các thuốc kháng nấm azol.

1.4. Tương tác do cạnh tranh ở khâu thải trừ thuốc (thải trừ qua thận và mật)

Lượng thuốc thấy trong nước tiểu tùy thuộc vào cường độ của ba cơ chế thải trừ của thận: Lọc qua cầu thận, bài tiết tích cực ở ống thận và tái hấp thu thụ động ở ống thận.

- Sự lọc qua cầu thận: Chỉ có phần thuốc tự do là được lọc qua cầu thận; Hơn nữa, tất cả các thuốc có khả năng làm tăng lưu lượng máu qua cầu thận đều làm cho sự thải trừ các chất khác được dễ dàng hơn.

- Sự bài tiết tích cực ở ống thận: ở ống lượn gần, một số thuốc chuyển từ máu vào nước tiểu ngược với gradien nồng độ. Sự chuyển đó thực hiện được là nhờ một cơ chế tích cực có tiêu thụ năng lượng. Quá trình bài tiết này sử dụng những phân tử vận chuyển nằm trong màng tế bào ống thận.

Người ta phân biệt hai hệ vận chuyển qua màng: Một hệ chịu trách nhiệm thải trừ các thuốc acid, hệ thứ hai thải trừ các thuốc base.

Khi có mặt hai thuốc cùng nhóm, chúng có thể cạnh tranh nhau ở vị trí vận chuyển, thể hiện là sự đào thải chúng bị chậm lại. Hiện tượng này có lợi là duy trì nồng độ thuốc cao trong huyết tương nhưng cũng có thể dẫn đến quá liều.

Như chất probenecid, một sulfamid bài acid uric niệu, trước kia đã được dùng do tác dụng ức chế thải trừ penicilin, có nhược điểm giữ lại nhiều thuốc có tính acid (ví dụ indometacin). Cũng như vậy, phối hợp dicoumarol với một sulfamid chống đái tháo đường (clorpropamid) làm giảm bài tiết tích cực chất này, đến mức có thể gây tai biến do hạ đường huyết nếu không chú ý giảm bớt liều lượng. Hiện tượng này cũng đã được phát hiện với các thuốc chống viêm như acid acetylsalicylic, indometacin, phenylbutazon, oxyphenylbutazon và những thuốc lợi tiểu thiazid.

2. Tương tác dược lực học

Những tương tác dược lực học có thể xảy ra: do sự thay đổi tương tác giữa vị trí liên kết và hoạt chất, hoặc do sự liên kết giữa một chất thứ hai với một vị trí khác, gây ra một tác dụng làm khuếch đại hoặc ngăn cản tương tác giữa vị trí liên kết với hoạt chất đầu.

Có hai đặc điểm phải quan tâm:

- **Ái lực:** tTương ứng với mức độ dễ dàng mà hoạt chất gắn với thụ thể.
- **Hoạt tính nội tại:** Tương ứng với số thụ thể cần được gắn với hoạt chất để thể hiện tác dụng dược lý (kích thích).

Hai thông số trên là những biến số độc lập. Nói một cách đơn giản, tương tác có thể xảy ra ở cùng một thụ thể, gây ra một cơ chế cạnh tranh và ở các thụ thể khác trên cùng một cơ quan. Dù thể nào hậu quả của tương tác là một tác dụng hiệp đồng hay đối kháng.

Các loại thay đổi tương tác giữa vị trí hoạt động - thuốc

2.1. Cạnh tranh liên kết : Cả hai chất đều gắn trên cùng những vị trí dược lý. Hai chất có trong cơ thể đối kháng nhau và triệt tiêu các hiệu quả của nhau. Như vậy là có sự đối kháng cạnh tranh, cần đến khái niệm thụ thể dược lý. Ví dụ như atropin hay các chất chẹn beta, chúng phong bế sự liên kết của các chất có hoạt tính như acetylcholin hay adrenalin.

Trong thực tế hàng ngày, sự phối hợp một chất đối kháng không hay gặp, trừ trong độc chất học nhằm loại bỏ các tác dụng độc của một trong các sản phẩm (thuốc giải

độc). Tuy nhiên những dự báo không phải quá đơn giản như vậy, do tất cả các thụ thể còn chưa xác định được hết, và có nhiều chất là chủ vận hoặc đối kháng chưa được biết, do đó có thể xảy ra hiện tượng tăng cường tác dụng hoặc đối kháng còn chưa biết. Đó là trường hợp hoạt tính kháng cholinergic của một số thuốc kháng histamin, hoặc trường hợp ái lực giữa butyrophenon với thụ thể của morphin mới được phát hiện gần đây.

Ví dụ về tác dụng cộng hợp và tăng cường tác dụng:

- Tác dụng của các thuốc ngủ được tăng cường do ethanol, các thuốc họ thuốc phiện, các thuốc an thần, một số thuốc kháng histamin.
- Tác dụng kháng cholinergic cộng hợp giữa các thuốc chống co thắt, một số thuốc kháng histamin, thuốc chống trầm cảm.
- Tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp đôi khi được tăng cường do các thuốc lợi tiểu, các thuốc tê, mê, thuốc an thần.
- Cộng tác dụng hay hiệp đồng giữa hai kháng sinh diệt khuẩn: penicilin, cephalosporin, aminosid, polymyxin.
- Tác dụng cộng hay hiệp đồng giữa hai chất kìm khuẩn: tetracyclin, cloramphenicol, erythromycin, sulfamid.

Ví dụ về đối kháng sinh lý:

- Ức chế các sulfamid do acid p.aminobenzoic và một số dẫn chất (như thuốc tê).
- Tương tác giữa vitamin K với các thuốc uống chống đông.
- Tương tác giữa các thuốc ức chế cholinesterase và các thuốc loại curar.
- Tương tác giữa các thuốc chống trầm cảm ba vòng (imipramin, amitryptilin) với các thuốc hạ huyết áp dẫn chất của guanidin (guanethidin, debrisoquin).

2.2. Sự thay đổi vị trí liên kết: Một trong hai chất làm thay đổi vị trí liên kết của chất kia, chính do vậy mà warfarin có tác dụng tăng lên khi phối hợp với thyroxin. Chất thyroxin đã làm tăng ái lực của vị trí liên kết với chất chống đông .

2.3. Những sự thay đổi về đáp ứng sau khi có tương tác giữa vị trí hoạt động thuốc: Nói chung đó là nhờ sự phong bế các enzym chịu trách nhiệm về sự chuyển hóa ở vị trí hoạt động. Ví dụ các thuốc lợi tiểu, amphotericin B (đường tiêm), các corticoid, các chất nhuận tràng kích thích, nhờ một cơ chế làm mất kali, có thể tăng cường đáp ứng với các heterosid trợ tim bằng cách làm sợi cơ tim nhạy cảm với sự ức chế ATPase phụ thuộc Na^+/K^+ .

3. Các tương kỵ lý, hóa học: Đây là những tương tác xảy ra, không phải in vivo trong cơ thể người bệnh, mà là invitro trước khi người bệnh dùng thuốc. Tương tác xảy ra giữa hai hay nhiều chất khi phối hợp với nhau, giữa chất chứa - dụng cụ chứa, giữa các thuốc với các chất mang. Sự tương kỵ vật lý dẫn tới một sự thay đổi thấy được bằng mắt - Sự tương kỵ hóa học không gây ra những thay đổi nhìn thấy được. Có rất nhiều cơ chế của các tương kỵ lý hóa học.

- Dung môi gây bất hoạt ví dụ như do pH: pH acid của các dung dịch glucose gây bất hoạt các beta-lactam và cephalosporin; có khi chỉ do tính ít bền vững của một số thuốc trong môi trường nước (ví dụ penicilin).

- Tương tác trực tiếp giữa hai thứ thuốc: Dẫn đến sự bất hoạt, có hoặc không kèm theo kết tủa nhìn thấy được.

+ Không có kết tủa → Ví dụ penicilin + aminoglycosid.

+ Có kết tủa, nếu có thay đổi độ phân cực → Ví dụ tetracyclin + dung dịch muối canxi (tạo phức).

- Tương tác trực tiếp giữa nhóm acid và nhóm base. Ví dụ protamin (base) - héparin.

- Bất hoạt do một chất bảo quản dung dịch thuốc. Ví dụ bisulfit - penicilin.

- Sự bất hoạt do thuốc bị gắn vào một chất khác. Ví dụ dịch thủy phân các acid amin và các thuốc họ digital, tetracyclin, các barbituric... Không bao giờ được cho thêm thuốc vào dung dịch dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa.

- Bất hoạt do oxi hóa do ánh sáng, gây ra bởi một số chất có tính khử. Ví dụ riboflavin - tetracyclin (xem danh mục các thứ thuốc cần bảo quản trong điều kiện tối). Hiện nay có thể tìm được những bình đựng dịch truyền, các ống dẫn cản ánh sáng, cho phép tiến hành tiêm truyền trong thời gian khá dài. Ví dụ một số thuốc chống gián phân.

- Bất hoạt do bảo quản ở nhiệt độ xung quanh. Ví dụ dịch thủy phân các acid amin, các nội tiết tố, các vacxin, các protein (xem danh mục các thuốc cần bảo quản ở lạnh).

- Bất hoạt do thuốc bị hấp phụ hoặc hấp thụ trên bình bằng thủy tinh hay chất dẻo. Vấn đề này đã xuất hiện và được nghiên cứu chủ yếu với diazepam và trinitrin tiêm trên những ống Polyvinyl chlorid.

Người ta đã biết đến hiện tượng hấp phụ insulin trên các chai thủy tinh. Sự xuất hiện nhựa tổng hợp PVC (Polyvinyl chlorid), EVA (Ethylene vinyl acetat) để chế tạo dây truyền, các túi đựng thuốc tiêm truyền đã đẩy mạnh những nghiên cứu này, và các điều này cũng giải thích sự khác nhau về liều dùng ghi trong các tài liệu khác nhau, nhất là với trinitrin. Việc đưa ra dùng những bơm tiêm bằng polystyren đã buộc Bộ Y tế Pháp phải đưa ra các quy định là những dung dịch để tiêm dùng môi không phải là nước thì cấm dùng các bơm tiêm bằng chất dẻo, mà phải bằng thủy tinh. Việc sử dụng các bơm tiêm bằng polypropylen làm giảm thiểu nguy cơ này.

Tuy vậy, vấn đề tương kỵ đã phát triển rất mạnh cùng với sự xuất hiện những điểm tiêm thuốc vào những ống thông, những ống tiêm truyền, sự xuất hiện các chai bằng polyethylen không cho phép phát hiện bằng mắt các kết tủa hay vẩn đục, những ống đẩy của bơm tiêm, những bộ khung vòi chảy nhiều lõi, những bơm nhu động bằng chất dẻo.

Hiện tượng hấp phụ trên chất dẻo:

- Hiện tượng hấp thụ: Là hiện tượng cho một chất đi vào bên trong có phần giữ lại. Sự xâm nhập của hoạt chất vào trong chiều dày của chất dẻo là hiện tượng hấp thụ.

- Hiện tượng hấp phụ: Là hiện tượng giữ lại một chất (chất khí hay chất lỏng) ở lớp bề mặt của chất rắn. Như vậy, trong lần tiếp xúc đầu tiên giữa hoạt chất với bề mặt thành bình là xảy ra hiện tượng hấp phụ (như vậy đây là một hiện tượng bề mặt).

- Hiện tượng thấm: Là hiện tượng những phân tử của dung dịch đi qua thành bình chứa. Trong hấp phụ, động học xảy ra rất nhanh, và trạng thái cân bằng chóng thiết lập. Trái lại, trong hấp thụ, quá trình tiến hành lâu hơn nhiều (có thể đẩy nhanh hơn bằng cách tăng nhiệt độ). Ví dụ sự hấp phụ của heparin trên thủy tinh, hấp phụ insulin trên

PVC, polyethylen, polypropylen, và chất polyme ethylen - vinyl acetat (EVA), sự hấp phụ insulin trên thủy tinh.

Ví dụ sự hấp phụ và hấp thụ các dẫn chất nitro hóa trên PVC (nitro glycerin và isosorbid dinitrat).

Ví dụ sự hấp thụ diazepam trên PVC và trên cellulose propionat.

Không được quên những hiện tượng lý hóa học có thể xảy ra khi pha chế thuốc, khi thuốc ở khâu pít tông, ở khâu thực hiện tiêm truyền và khi dịch tiêm truyền chảy qua dây truyền.

II. PHÁT HIỆN - PHÂN TÍCH - QUẢN LÝ TƯƠNG TÁC

Ví dụ Bà B. 43 tuổi, viêm họng được chỉ định erythromycin 500mg x 2 viên/ 2 lần/ngày một viên mỗi lần buổi sáng và buổi chiều. Bệnh nhân kêu đau nửa đầu, và bác sỹ kê ergotamin tartrat 1mg x 1 viên/ngày

Giai đoạn 1 - Phát hiện: Có tương tác thuốc hay không?

Có giữa ergotamin tartrat, là một alcaloid của nấm cựa gà và một kháng sinh họ macrolid (erythromycin). Có nguy cơ gây thiếu máu cục bộ nặng có thể tiến triển đến hoại tử, hoại thư các chi dưới và tử vong. Ban đầu, đầu chi lạnh và dị cảm. Giai đoạn này ngắn, và tiến triển đến thiếu máu cục bộ cấp tính ở vùng đùi, kèm co thắt mạch mạnh và lan toả. Tuy vậy, có thể những vùng khác cũng bị như vậy: mạch máu não (liệt nửa người), mạch máu cơ tim (thiếu năng động mạch vành), lưỡi (hoại tử lưỡi), mạc treo ruột và mắt.

Giai đoạn 2 - Phân tích - bản chất là gì?

Đó là do erythromycin (nhóm macrolid) ức chế các enzym của microsom chịu trách nhiệm về dị hóa ergotamin, dẫn đến nhiễm độc ergotamin. Thực vậy macrolid do làm giảm độ thanh thải ergotamin đã làm tăng nửa đời và gây tích lũy hoạt chất này.

Chú ý: Trong khi hiện tượng cảm ứng enzym được thiết lập trong 15 đến 20 ngày, hiện tượng ức chế enzym thể hiện ngay ngày đầu tiên điều trị. Đây không phải là sự cạnh tranh ở các vị trí thụ thể, mà là sự hình thành các phức hợp không có hoạt tính sinh học cytochrom - thuốc.

Giai đoạn 3 - Quản lý - phải xử trí thế nào?

- Đối với thầy thuốc: Phải thay đổi kháng sinh hoặc bỏ macrolid, và chỉ dùng Dalacine để chữa nhiễm khuẩn có thể do tụ cầu này.
- Đối với dược sỹ: Đứng trước một đơn thuốc như vậy, phải thông báo cho thầy thuốc về nguy cơ, để thầy thuốc thay đổi đơn thuốc vì phải tránh tương tác này.
- Bàn luận: Không phải tất cả các alcaloid của nấm cựa gà đều cho cùng tương tác này, mà chỉ có ergotamin và dihydroergotamin (chất dihydroergocomin và dihydroergocryptin có trong thành phần nhiều biệt dược) là trong y văn có ghi nhận khi phối hợp với một số macrolid sẽ dẫn đến nguy cơ thiếu máu cục bộ nặng.

- Đặc biệt nguy cơ này quan trọng đối với tri - acetyl oleandomycin, erythromycin. Đối với các macrolid khác (Josamycin, Midecamycin, Rovamycin...) nguy cơ này là hãn hữu.

Chú ý:

- Đầu tiên, thầy thuốc ghi đơn phải đảm bảo đơn không có các nguy cơ đã biết.
- Người dược sĩ cấp thuốc khi đọc đơn phải có trách nhiệm phát hiện các tương tác thuốc nguy hiểm.
- Người điều dưỡng phải nhận biết ở bệnh nhân những dấu hiệu lâm sàng của một hay nhiều tác dụng nguy hại; đảm bảo là đưa vào trong dịch tiêm truyền, trong bơm tiêm những hoạt chất tương hợp về phương diện lý hóa. Cuối cùng, người bệnh có quyền đòi hỏi mọi sự đảm bảo an toàn khi dùng thuốc, và trong tương lai vấn đề trách nhiệm của các nhà chuyên môn có thể được đưa ra xem xét.

Khi kê đơn, cấp phát, cho người bệnh dùng thuốc luôn đặt ra các câu hỏi sau:

Câu 1: Có nguy cơ tương tác dược động học hay dược lực học?

Những tương tác về dược động học (tác dụng của cơ thể trên thuốc) nguồn gốc của hiện tượng này là sự thay đổi của một hoạt chất, gây ra bởi một thuốc khác về các mặt: số lượng và tốc độ hấp thu qua đường tiêu hóa, sự phân bố, sự chuyển hóa, sự thải trừ của hoạt chất.

Những tương tác về dược lực học (tác dụng của thuốc trên cơ thể) có thể là tương tác trực tiếp ở các thụ thể, hoặc là các tương tác gián tiếp. Hai thứ thuốc tác dụng trên các thụ thể khác nhau sẽ gây ra những tác dụng sinh lý có tác dụng làm nhiễu loạn (với nguy cơ ức chế, tăng cường, hay đối kháng).

Những tương tác trực tiếp không gặp ở trong cùng một đơn thuốc, vì hai thuốc mà có tác dụng trái ngược nhau trên cùng một thụ thể thì sẽ bất hợp lý nếu kê đơn cùng với nhau.

Những tương tác gián tiếp có thể hay gặp hơn. Hai thuốc tác dụng trên hai thụ thể khác nhau có thể gây ra các hiệu quả khác nhau, đó là trường hợp phối hợp thuốc lợi tiểu với digital. Thuốc lợi tiểu thải trừ ion kali, làm tăng nguy cơ độc tính của digital, do đó cần phải theo dõi chặt chẽ.

Tác dụng cuối cùng của loại tương tác này có thể hoặc là đối kháng, hoặc là tăng cường hiệu quả dược lý hoặc tăng độc tính. Các cơ chế sinh học của các tương tác này cũng nhiều như các cơ chế tác dụng của bản thân các thuốc.

Câu 2: Có thêm các tác dụng không mong muốn không?

Đứng trước một nguy cơ lớn do 1 thuốc làm tăng tác dụng không mong muốn của một thuốc khác, điều cần thiết là tránh kê đơn đồng thời và phát hai thuốc đó. Như vậy, cần thiết phải biết các tác dụng không mong muốn chính của các thuốc, như vậy đòi hỏi sự cảnh giác và phải cố gắng nhớ.

Câu 3: Trạng thái sinh lý, bệnh lý của bệnh nhân ra sao?

- Bệnh nhân có phải là người cao tuổi không? Nếu như vậy, sự chuyển hóa sẽ chậm hơn bình thường.

- Bệnh nhân có phải là người nghiện thuốc lá không? Ở người nghiện thuốc lá, người ta đã chứng minh rằng sự chuyển hóa một số thuốc tăng nhanh (như phenacetin, antipyrin, theophyllin, imipramin, pentazocin...)

- Có tự uống thêm thuốc gì không? Thuốc gì?

- Tình hình dinh dưỡng của bệnh nhân như thế nào ?

- Có tình trạng rối loạn về nội tiết không? Ví dụ như bệnh nhân cường giáp, có nguy cơ chuyển hóa sinh học tăng nhanh.

- Bệnh nhân có mắc những bệnh về chuyển hóa, như đái tháo đường, thống phong, rối loạn chuyển hóa porphyrin?

- Có tình trạng suy thận, gan, hô hấp, tim mạch, tiêu hóa?

- Có trạng thái thần kinh - tâm thần (động kinh, Parkinson, trầm cảm...)?

- Có phải là một phụ nữ mang thai?

- Có phải là người nghiện rượu không? Người ta cần phân biệt rõ những tác dụng do một lần uống rượu duy nhất hay do nghiện rượu. Đợt xuất uống một lần nhiều rượu cùng với các thuốc có thể gây ức chế chuyển hóa thuốc. Sự hoạt hóa các enzym biến đổi sinh học do uống rượu lặp lại nhiều lần có hậu quả trước tiên là tăng nhanh chuyển hóa của rượu. Và cũng theo cơ chế đó, mà nghiện rượu làm giảm nửa đời ($T_{1/2}$) của nhiều thứ thuốc.

Câu 4: Phải tính đến thời gian cho thuốc A và thời gian cho thuốc B?

Ở khâu ức chế enzym hoặc chuyển dịch chỗ các protein, biết rõ thuốc được kê đơn vào lúc nào rất có ích (sự chênh lệch theo thời gian). Và việc dùng thuốc B có làm rối loạn một cân bằng đã đạt không (thời gian Quick, glucose máu ...). Cũng cần chú ý đến việc ngừng dùng thuốc. Những hiểu biết về thời gian dùng thuốc này cần thiết để quản lý các tương tác thuốc được tối ưu. Đó là chặng cuối cùng trước khi đưa ra những lời khuyên bệnh nhân.

Ví dụ:

- *Ca thứ nhất:* Bệnh nhân đã được điều trị với thuốc A, rồi thêm thuốc B.

- *Ca thứ hai:* Bệnh nhân đã được điều trị với thuốc B, rồi thêm thuốc A.

- *Ca thứ ba:* Bệnh nhân đã được điều trị lâu dài với các thuốc A và B.

- *Ca thứ tư:* Liệu pháp dùng các thuốc A và B đưa vào cùng một lúc.

- *Ca thứ năm:* Các thuốc A và B vẫn được sử dụng rất đều đặn, bỗng ngừng dùng thuốc A hay thuốc B một cách đột ngột.

Việc xác định chính xác trình tự thời gian dùng thuốc cho phép thiết lập hoặc tăng cường theo dõi lâm sàng, sinh học hoặc điện tâm đồ tùy theo cơ chế của tương tác (cảm ứng, ức chế, liên kết với protein, hấp thụ, thải trừ...). Nhưng cần chú ý, bệnh nhân vẫn có thể ở trạng thái cân bằng mặc dù có tương tác thuốc.

Trường hợp câu trả lời là có với một hay nhiều câu hỏi nói trên

Nếu có tương tác thuốc, cấp thiết phải tìm hiểu kiểu tương tác là dược lực học hay dược động học để nhanh chóng đánh giá nguy cơ.

Điều quan trọng là chỉ cần phát hiện những tương tác có ý nghĩa lâm sàng. Có rất nhiều tương tác dược động học, nhưng không phải là tất cả đều có ý nghĩa lâm sàng rõ ràng

III. ĐỀ PHÒNG CÁC NGUY CƠ TƯƠNG TÁC THUỐC

Việc đề phòng các nguy cơ tương tác thuốc nhất thiết phải thông qua sự hiểu biết về dược lý học. Bác sĩ, dược sĩ cần kết hợp với nhau nhằm tránh cho bệnh nhân những nguy cơ vô ích.

1. Các trường hợp tương tác có thể xảy ra

- Tương tác không dự kiến trước được. Việc đăng ký các tương tác có ý nghĩa lâm sàng phải được tiến hành thông qua các trung tâm cảnh giác thuốc đã được các nhà thực hành cảnh báo (thầy thuốc, dược sĩ). Việc đăng ký phải thực hiện theo một phương pháp chính xác.

- Tương tác dự kiến trước được. Chúng ta đặt mình trong tình hình những hiểu biết đã được kiểm tra kỹ hiện nay (các tương tác dược động học hay tương tác dược lý học) và như vậy các cán bộ thực hành sẽ phải có trách nhiệm - Nhưng ta phải nhớ rằng tác dụng phụ có thể không xảy ra. Tất cả là ở vấn đề liều lượng, thời gian dùng thuốc, trình tự thời gian dùng các thuốc, số lần dùng thuốc và tính nhạy cảm với thuốc của mỗi cá thể. Nếu sau một lần dùng thuốc mà có nguy cơ thì cần nhớ là trong gần như toàn bộ các trường hợp ta có thể khống chế, quản lý được nguy cơ này.

2. Những biện pháp đơn giản để dự phòng tương tác thuốc

Với bác sĩ kê đơn:

- Không phối hợp một lúc quá 5 thuốc, trừ trường hợp đặc biệt. Trình độ của thầy thuốc không được đo theo độ dài của đơn. Đây cũng là một vấn đề cần phải giáo dục dân chúng.

- Không phối hợp các thuốc khi lợi ích của sự phối hợp chưa được chứng minh. Phải hỏi bệnh nhân cận kề về những đơn thuốc mới được kê và những thuốc mà họ vẫn tự mình sử dụng thường xuyên (tự điều trị).

- Khi có nghi ngờ, thì kiểm tra lại qua máy tính hay qua sách mới nhất và vận dụng những thông tin thu được vào người bệnh.

Với dược sĩ lâm sàng, người phát thuốc:

- Thăm định đơn thuốc để phát hiện và đánh giá các nguy cơ có tương tác thuốc, sau đó hoặc là quản lý đơn giản bằng những lời khuyên (dùng các thuốc cách nhau ít nhất hai giờ), hoặc là trao đổi với thầy thuốc để hỏi xem bác sĩ có ý thức được nguy cơ không?

- Hỏi bệnh nhân xem có tự điều trị bằng những thuốc gì không, hoặc là bệnh nhân có chữa theo nhiều thầy thuốc cùng kê đơn (thầy thuốc đa khoa, chuyên khoa, và người bệnh tự ý dùng lẫn lộn nhiều thuốc của các đơn khác nhau).

Việc quản lý hồ sơ của bệnh nhân trong trường hợp này là một trong những biện pháp tốt nhất. Khi có một chút nghi ngờ, tra cứu ngay tài liệu hay một ngân hàng dữ liệu trên máy tính để thông tin, hướng dẫn.

IV. TRA CỨU TƯƠNG TÁC THUỐC

1. Sử dụng sách để tra tương tác thuốc

- Phần interaction của Vidal Pháp
- Phần interaction của Vidal Việt Nam
- Drug interactions (Ivan H Stockley, 2001)
- Drug interaction facts (David S. Tatro, PharmD, 2003)

2. Sử dụng phần mềm tra cứu

Nhanh, thuận lợi nhưng cần phải có máy vi tính. Có bốn phần mềm hay được sử dụng:

- Mims interaction (Tiếng Anh)
- Drug interaction facts (David S. Tatro, PharmD, 2003)
- Incompatex (Tiếng Pháp)
- Tương tác và các chú ý khi chỉ định thuốc (Tiếng Việt)

Trong phần mềm tra cứu tương tác thuốc được phân ra 4 mức độ (trừ fact):

- *Mức độ 1*: Cần theo dõi điều trị
- *Mức độ 2*: Cần theo dõi người bệnh
- *Mức độ 3*: Cần cân nhắc lợi, hại của sự phối hợp thuốc
- *Mức độ 4*: Phối hợp nguy hiểm

Trong phần mềm tiếng Việt và Incompatex (Tiếng Pháp) mức độ 4 được cảnh báo là tương tác phải cấm, “cấm” ở đây cũng chỉ mang tính tương đối, thực sự nếu dùng phối hợp xuất hiện tương tác tăng độc tính của 1 thuốc gây nguy hiểm cho người bệnh thì không dùng phối hợp thuốc này; Trong trường hợp người bệnh nặng không có thuốc điều trị khác thay thế thì vẫn có thể phối hợp.

V. TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI THỨC ĂN VÀ ĐỒ UỐNG TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI THỨC ĂN

Tác động của thức ăn đến thuốc:

- Làm giảm hấp thu hoặc chậm hấp thu thuốc
- Ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc
- Thay đổi bài xuất thuốc
- Làm thay đổi độc tính của thuốc

Thời điểm uống thuốc:

- Uống lúc no, thời gian thức ăn lưu lại dạ dày là 1 - 4h. Uống thuốc lúc dạ dày rỗng (lúc đói) với các thuốc dễ bị phá huỷ trong môi trường acid của dạ dày ví dụ digoxin, các thuốc giải phóng chậm để màng bao viên không bị môi trường acid phá huỷ ví dụ Aspirin pH8, Adalat LP 20 mg...

- Như vậy cần tra Dược thư quốc gia hoặc đọc đơn thuốc để biết được chính xác lúc nào cho người bệnh uống thuốc là hợp lý nhất.

VI.TƯƠNG TÁC THUỐC - ĐỒ UỐNG

- Có một vài thuốc khi dùng cùng lúc với một số đồ ăn, thức uống sẽ gây những tương tác bất lợi. Khi dùng thuốc qua đường tiêu hóa, thuốc được hấp thu tại miệng, tại dạ dày, tại ruột non, tại ruột già, mỗi thuốc sẽ bền vững ở môi trường pH khác nhau. Do đó cần hướng dẫn người bệnh ăn uống hợp lý khi dùng thuốc, đồng thời biết uống thuốc vào thời điểm hợp lý: trước, sau, gần, xa bữa ăn.

- Cho người bệnh uống thuốc với nước đun sôi để nguội là tốt nhất. Cần tránh uống thuốc với :

+ *Sữa*: Các kháng sinh đều bị sữa làm giảm hấp thu.

+ *Nước chè*: Gây kết tủa nhiều thuốc.

+ *Nước khoáng*: Độ kiềm cao gây tăng hấp thu một số thuốc.

+ *Rượu*: Rượu có thể gây nên tương tác với các nhóm thuốc chống trầm cảm, thuốc ngủ. Rượu tăng tác dụng viêm loét chảy máu của thuốc chống viêm không steroid. Rượu dùng đồng thời thuốc hạ huyết áp gây tụt huyết áp đột ngột. Rượu dùng đồng thời với isoniazid hoặc metronidazol gây phản ứng sợ rượu, người bệnh nghiện rượu sẽ không bỏ rượu mà lại bỏ thuốc.

BÀI 5: PHƯƠNG PHÁP LỰA CHỌN THUỐC ĐIỀU TRỊ TRÊN LÂM SÀNG

MỤC TIÊU

1. Nguyên tắc lựa chọn thuốc để xây dựng danh mục thuốc dùng trong bệnh viện
2. Cách xác định các yếu tố khi lựa chọn thuốc, phương pháp phân tích toàn diện về hiệu quả, an toàn, giá thành, dễ sử dụng để lựa chọn thuốc điều trị cho người bệnh.

NỘI DUNG

I. NGUYÊN TẮC LỰA CHỌN THUỐC XÂY DỰNG DANH MỤC THUỐC DÙNG TRONG BỆNH VIỆN

1. Thuốc đảm bảo hiệu lực điều trị

Lựa chọn thuốc trên cơ sở y học dựa trên bằng chứng (EBM - Evidence Based Medicine)

- Dựa trên tài liệu đầy đủ và từ nguồn tin cậy (từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên)
- Thuốc đã được chứng minh hiệu quả điều trị (từ nguồn tài liệu chất lượng)
- Lựa chọn thuốc có hiệu quả điều trị tốt nhất trong các thuốc có hiệu quả điều trị.

2. Thuốc có độ an toàn

- Dựa trên dữ liệu đầy đủ và đáng tin cậy để phân tích nguy cơ/ lợi ích và chọn thuốc có tỉ lệ nguy cơ/ lợi ích phù hợp nhất để đưa vào danh mục
- Thuốc ít phản ứng có hại

3. Thuốc đảm bảo chất lượng

- Thuốc có tiêu chuẩn chất lượng đầy đủ (kể cả độ ổn định và sinh khả dụng)
- Lựa chọn thuốc của các cơ sở được phẩm đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP), thực hành tốt bảo quản thuốc (GSP)

4. Thuốc có giá hợp lý

- Thuốc có giá hợp lý với hiệu quả điều trị (dựa trên dữ liệu đầy đủ và tin cậy để phân tích).
- Thuốc mang tên gốc (generic Name).
- Thuốc gốc (generic Drug - thuốc hết thời gian bản quyền của công ty).

II. TIÊU CHUẨN ĐỂ CHỌN VỚI THUỐC CÓ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ TƯƠNG ĐƯƠNG NHƯNG KHÁC VỀ HOẠT CHẤT

Cần lựa chọn thuốc có các tiêu chuẩn sau:

- Hoạt lực điều trị cao
- Cửa sổ điều trị rộng
- Ít các phản ứng không mong muốn
- Mức độ nghiên cứu thử nghiệm sâu
- Chất lượng khoa học của các hồ sơ nghiên cứu, tài liệu cung cấp có số liệu đầy đủ
- Sinh khả dụng cao
- Giá và hiệu quả điều trị hợp lý
- Lợi ích về thực hành: cung ứng thuận lợi, dự trữ dễ dàng
- Các điều kiện bảo quản tốt
- Nhà sản xuất có tín nhiệm

III. LỰA CHỌN THUỐC CÓ CÙNG HOẠT CHẤT NHƯNG KHÁC NHAU VỀ BIỆT DƯỢC

- *Tương đương bào chế*: Hai sản phẩm có tương đương bào chế là hai sản phẩm có cùng hoạt chất ở cùng một nồng độ

- *Tương đương điều trị*: Nếu hai sản phẩm tương đương về bào chế được dùng ở cùng một liều và có tác dụng lâm sàng và độ an toàn như nhau.

- *Tương đương sinh học*: Hai dược phẩm được gọi là có cùng tương đương sinh học nếu như hai sản phẩm đó có sự tương đương về bào chế được dùng ở cùng một liều và được nghiên cứu dựa trên những cơ sở thí nghiệm tương tự và có sinh khả dụng như nhau (hai sản phẩm không có nhiều sự khác biệt về tỉ lệ và phạm vi hấp thu). Nếu sinh khả dụng của chúng hoàn toàn khác nhau thì ta gọi đó là không tương đương sinh học.

- *Đánh giá tương đương sinh học cần đánh giá qua các thông số*:

- + Diện tích dưới đường cong (AUC) - Sinh khả dụng (F%)
- + Nồng độ đỉnh (Cmax)
- + Thời gian đạt nồng độ đỉnh (Tmax)
- + Nửa đời trong huyết tương ($T_{1/2}$)

Hai thuốc có cùng hoạt chất nhưng khác nhau về biệt dược ta cần xem xét về tương đương sinh học của hai thuốc đó để lựa chọn

IV. LỰA CHỌN THUỐC THEO PHƯƠNG PHÁP MADAM

(**M**ulti **A**tttribute **D**ecision **A**nalysis **M**ethod)

Phương pháp lựa chọn thuốc trên cơ sở phân tích toàn diện các yếu tố liên quan đến sử dụng thuốc: tính hiệu quả, an toàn, chi phí, thuận tiện sử dụng... để đưa ra quyết định lựa chọn thuốc hợp lý. Lấy 5 chữ cái đầu của tiếng Anh MADAM (**M**ulti **A**tttribute **D**ecision **A**nalysis **M**ethod) để gọi tắt cho phương pháp này.

1. Các yếu tố cần xác định khi lựa chọn thuốc

1.1. Xác định đúng chi phí cho điều trị: Nhiều ý kiến khác nhau về chi phí, do có sự hiểu biết khác nhau và do có khái niệm khác nhau về thuật ngữ “chi phí”. Hầu hết các bác sĩ chẳng hề quan tâm đến chi phí khi điều trị.

Nếu chi phí tính theo viên thuốc thì có thể dễ dàng cung cấp số liệu thực tế. Nếu chi phí được tính là một quá trình điều trị trung bình thì cần xác định thời gian của quá trình điều trị và cần biết những gì liên quan đến liều điều trị thực tế trước khi xác định chi phí của cả quá trình.

1.2. Tính hiệu quả, an toàn của thuốc:

Cần đánh giá thông tin và xem xét những thử nghiệm lâm sàng đã có như là những bằng chứng khoa học. Xem xét kỹ việc dùng thuốc ở địa phương:

Liều lượng và thời gian điều trị thực tế trong các bệnh viện có giống như những thử nghiệm lâm sàng không? Những bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng liệu có diễn hình cho những bệnh nhân hàng ngày ở các cơ sở điều trị không?

Bác sĩ, dược sĩ, nhà quản lý cần tiến hành kỹ năng phân tích chất lượng điều trị như là trong một qui trình làm việc tại bệnh viện của mình. Phương pháp này có thể được dùng để nâng cao hoặc điều chỉnh hướng dẫn điều trị chuẩn quốc gia cho phù hợp với điều kiện địa phương.

1.3. Các thông tin cần thiết để thảo luận lựa chọn thuốc

- Tỷ lệ mắc bệnh (phân tích từ các báo cáo thống kê y tế hàng năm của bệnh viện).
- Quá trình chẩn đoán
- Thói quen dùng thuốc hiện nay
- Các thử nghiệm lâm sàng liên quan (đã xuất bản).
- Độ an toàn và phản ứng phụ của thuốc.
- Số liệu thống kê tình hình sử dụng thuốc hiện nay tại bệnh viện.
- Giá cả và mức độ khan hiếm của thuốc.
- Quyết định lựa chọn những bệnh cần có trong hướng dẫn điều trị chuẩn.
- Nghiên cứu và lấy số liệu về giá thuốc để thảo luận.
- Nghiên cứu liều lượng và thời gian điều trị trung bình.
- Nghiên cứu lĩnh vực chẩn đoán nào có thể đi đến quyết định chẩn đoán.
- Nghiên cứu mức độ có sẵn của thuốc để trao đổi thảo luận.
- Nghiên cứu bệnh sử. Tài liệu thống kê về chế độ thuốc thực tế dùng cho bệnh nhân mắc những bệnh cần trao đổi.
- Thu thập tài liệu về những thử nghiệm lâm sàng có liên quan.
- Thu thập Hướng dẫn điều trị chuẩn trong nước và nước ngoài.
- Thu thập số liệu về độ an toàn và những phản ứng có hại của thuốc để xem xét.

Thứ tự ưu tiên trong danh mục thuốc sẽ được đưa ra bàn bạc thống nhất trong Hội đồng thuốc và điều trị bệnh viện.

2. So sánh giữa giá thuốc với tính hiệu quả và an toàn trong lựa chọn thuốc: Độ an toàn của thuốc rất quan trọng. Dùng thuốc điều trị bệnh mạn tính trong thời gian dài thì mức độ quan trọng của sự an toàn cần được đặc biệt quan tâm. Nếu tình trạng bệnh nặng thì tính hiệu quả đáng quan tâm hơn là độ an toàn. Khi một bệnh nhân có nguy cơ bị tử vong nếu không được điều trị thì nguy cơ tác dụng phụ của thuốc là chấp nhận

được và được coi như ít quan trọng hơn hiệu quả của nó. Do đó việc chọn thuốc điều trị không chỉ liên quan đến thuốc mà còn liên quan mật thiết đến tình trạng bệnh nhân và với mục tiêu điều trị.

Tính điểm cho từng thuốc định chọn do từng thành viên Hội đồng thuốc và điều trị lựa chọn dựa theo ý kiến riêng và kinh nghiệm chuyên môn của mỗi thành viên theo các tiêu chí: hiệu quả, an toàn, dễ sử dụng, chi phí. Sau đó phân tích các quan điểm nếu mọi thành viên đều có cùng một ý kiến đối với một yếu tố nhất định như tính hiệu quả. Có thể so sánh sự liên quan giữa hiệu quả và giá cả. Một thứ thuốc rẻ và chữa khỏi được 90% bệnh nhân thì dễ được chấp nhận hay ta nên chọn loại thuốc có tỉ lệ khỏi bệnh rất cao nhưng giá cũng rất đắt? Sau khi cho điểm các yếu tố chất lượng thuốc, ta đưa ra các cách dùng thuốc để so sánh và lựa chọn.

- Thuốc có tính hiệu quả cao nhất được cho điểm hiệu quả cao nhất
- Thuốc có tính an toàn cao nhất được cho điểm an toàn cao nhất
- Thuốc rẻ nhất được cho điểm kinh tế cao nhất
- Thuốc dễ sử dụng nhất được cho điểm dễ sử dụng cao nhất

Sau đó tất cả thuốc được lên danh sách và so sánh, cho điểm theo từng loại từ 0 - 100. ở cột tính hiệu quả, thuốc nào có hiệu quả cao nhất được nhận điểm cao nhất và ngược lại. Có thể bắt đầu cho điểm từ cách lựa chọn điều trị không dùng thuốc, ta cho cách này số điểm cân xứng với tỉ lệ khỏi tự nhiên:

Nếu 50% bệnh nhân khỏi bệnh tự nhiên trong một khoảng thời gian nhất định thì có thể cho điểm hiệu quả của cách điều trị “không dùng thuốc” = 50. Các cách điều trị khác có dùng thuốc làm tăng tỉ lệ khỏi bệnh thì cho điểm cao hơn, từ 50 - 100. Tương tự như vậy, độ an toàn được xác định như là một khả năng của tác dụng phụ cũng được tính điểm từ 0 - 100. Nếu thuốc có độ an toàn cực kỳ kém thì nên cho điểm âm. Tương tự như vậy đối với tính hiệu quả, áp dụng với thuốc nào làm xấu đi tình trạng bệnh chứ không có tác dụng chữa khỏi bệnh. Một ví dụ lấy từ hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh suy tim xung huyết thì những thuốc gây tăng co cơ sẽ làm tăng tỉ lệ tử vong. Bảng sau dùng để tính điểm khi lựa chọn thuốc:

Mức độ quan trọng trong đối	Hiệu quả (E)	An toàn (S)	Dễ sử dụng (EU)	Chi phí (C)	Tổng cộng điểm
Không dùng thuốc	C	D	Đ	I	$C \times E + D \times S + Đ \times EU + I \times C$
Thuốc A	Ae	As	Aeu	Ac	$Ae \times E + As \times S + Aeu \times EU + Ac \times C$
Thuốc B	Be	Bs	Beu	Bc	$Be \times E + Bs \times S + Beu \times EU + Bc \times C$

Sau đó điền vào bảng và cuối cùng đưa điểm tính cho các cách dùng thuốc. Điểm tính mức độ ưu tiên là điểm tổng cộng. Sau khi điểm tính cho độ quan trọng nhân theo hàng dọc với điểm từng cột tương ứng cho mỗi cách dùng thuốc. Tức là điểm cho mức độ

quan trọng của tính hiệu quả là tích số của mỗi điểm hiệu quả trong cột. Trong cách điều trị đầu tiên là không dùng thuốc, kết quả biểu thị tại hàng đầu cột cộng điểm đã viết ở bảng trên.

Cuối cùng, tổng của tất cả các điểm được cộng lại cho mọi cách dùng thuốc. Kết quả được biểu diễn qua biểu đồ tỉ lệ. Biểu đồ này được dùng trong phiên họp toàn thể của Hội đồng thuốc và điều trị.

3. Xem xét chi phí thuốc và số bệnh nhân khỏi bệnh

Việc lựa chọn thuốc hợp lý được minh họa bằng ví dụ có 2 loại thuốc khác nhau 1 loại cũ bình thường và 1 loại mới, đắt tiền. Sự lựa chọn giữa 2 loại này có ảnh hưởng đến số lượng bệnh nhân điều trị theo tính toán sau:

Loại rẻ tiền giá chỉ có 1 đồng cho quá trình điều trị. Nhưng hiệu quả hạn chế, tỉ lệ khỏi bệnh nhiều nhất là 90%

Loại thuốc mới giá 100 đồng cho 1 lần điều trị. Theo hãng sản xuất thuốc này thì thuốc có tỉ lệ chữa khỏi bệnh rất cao ít nhất là 99%. Nếu tổng ngân sách hàng năm là 10.000đ/ năm, chi cho loại thuốc 1 thì tổng cộng có 900 bệnh nhân được chữa khỏi bệnh. Nhưng có 100 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị. Nếu chọn loại thuốc 2 thì tổng cộng có 99,9 bệnh nhân được chữa khỏi bệnh. Nhưng vì ngân sách đã tiêu hết vào đó nên còn 900 bệnh nhân không được điều trị và phải đợi đến năm sau mới có thể được điều trị. Vì thế, khi nghiên cứu biểu đồ phân tích, điều quan trọng là phải xem xét đến tính hiệu quả.

Nhưng theo minh họa trên, tính hiệu quả không phải chỉ là chất lượng thuốc mà thôi. Tính hiệu quả phải được nghiên cứu trong mối quan hệ với giá cả, mức độ nặng của bệnh, và trong mối quan hệ với tổng số bệnh nhân cần điều trị. Việc đánh giá tổng hợp này là điều tối quan trọng để đi đến một quyết định lựa chọn thuốc hợp lý.

4. Tính biến thiên và khung điểm rộng: Nếu kết quả có số điểm cao thì điều này có nghĩa các hình thức điều trị khác nhau trên cùng một bệnh nhân sẽ phụ thuộc vào chỉ định của bác sĩ điều trị. Vì thế điều đó không cần thiết đưa ra thảo luận chung. Cần xác định xem điều trị như thế nào là hợp lý, thích hợp nhất và hiệu quả đối với một bệnh nhân trong tình trạng mắc bệnh nhất định theo hướng điều trị chuẩn.

Trước khi thảo luận cần so sánh:

- Những điểm khác biệt trong các ý kiến về giá thuốc
- Những điểm khác biệt trong các ý kiến về độ an toàn
- Những điểm khác biệt trong các ý kiến về tính hiệu quả của thuốc
- Những điểm khác biệt trong các ý kiến về tính dễ sử dụng hoặc tuân thủ với các thuốc trong danh mục

Sau đó, so sánh:

- Việc phân loại độ an toàn đối với những thuốc khác nhau có liên quan như thế nào đến các kết quả thử nghiệm lâm sàng và những thông tin qua sự giám sát tác dụng phụ của thuốc.

- Việc xem xét tính hiệu quả của những thuốc khác nhau có quan hệ như thế nào với những thử nghiệm lâm sàng.

- Thứ tự ưu tiên có liên quan gì đến việc lựa chọn thuốc có sẵn trong hướng dẫn điều trị chuẩn mà những nơi khác vẫn làm.

Điều cần bàn bạc là cần đi tới một sự thống nhất những thuốc nào sẽ được khuyến dùng để điều trị bệnh nhất định. Đưa ra khuyến cáo lựa chọn thuốc cho bệnh nhân. Xây dựng một quá trình kiểm tra hoặc nghiên cứu việc sử dụng thuốc nhằm đánh giá hướng dẫn điều trị chuẩn đang được áp dụng như thế nào? Tính hiệu quả và kinh tế, đối với việc dùng thuốc và chất lượng chăm sóc bệnh nhân.

5. Các bước trong kỹ năng phân tích thực hành

- Bước đầu là xác định bệnh, loại bệnh nhân và mức độ nặng của bệnh cho việc xây dựng hướng dẫn điều trị chuẩn.

- Xác định mục tiêu điều trị. Ví dụ với một người bệnh A cần giảm đau nhanh chóng hay chống viêm? Đối với bệnh nhân viêm phế quản tắc nghẽn, có thể có vài mục tiêu điều trị: làm giảm tắc nghẽn phế quản, chống viêm, ngăn không cho bệnh nặng thêm.

- Lựa chọn những thông số quyết định liên quan như tính hiệu quả, an toàn, dễ sử dụng và chi phí của thuốc.

Những thông số này có thể gồm cả những yếu tố như thời gian điều trị đến khi hồi phục, nhu cầu điều trị nội trú hoặc khả năng (nguy cơ) bệnh trở nên trầm trọng. Đánh giá có thể bao gồm những số liệu kinh tế phức tạp như chi phí chung cho tất cả các quá trình điều trị.

Đánh giá mức độ quan trọng của những thông số

Mức độ quan trọng của những thông số này được đánh giá và cho điểm (từ 0 - 1). Việc phân loại tầm quan trọng của mỗi thông số phải gắn với bệnh nhân cụ thể. Tổng số điểm của tất cả các thông số bằng 1. Có nghĩa là nếu coi chi phí là một yếu tố đặc biệt chiếm 50% mức độ quan trọng của quyết định thì điểm chi phí bằng 0,5. Việc cho điểm một cách chủ quan này lại là cần thiết cho những cuộc trao đổi sau này. Có rất nhiều khía cạnh khi xem xét đến phần chi phí. Có thể xem ai phải trả tiền, có bao nhiêu bệnh nhân. Đối với loại thuốc cần dùng cho nhiều người, thì giá thuốc là điều quan trọng đáng kể. Vì thế khái niệm và mức độ quan trọng của các thông số cần được xác định rõ.

Liệt kê, so sánh và phân loại các cách lựa chọn khác nhau để lên danh sách những thuốc đã có

Điều quan trọng là phân chia các thuốc theo các mục tiêu điều trị khác nhau. Đối với một bệnh nhân bị viêm phế quản mãn, nên phân chia thuốc theo danh mục riêng trong việc điều trị chống tắc nghẽn phế quản. Và một danh sách khác để so sánh các cách dùng thuốc chống nhiễm trùng. Trong mỗi bảng phân tích đối với mỗi mục tiêu điều trị, mỗi thuốc được cho điểm phân loại chất lượng so với các thuốc thay thế đã liệt kê. Trong số những thuốc rẻ nhất thì được điểm cao nhất trong cột “chi phí”, thuốc an toàn nhất được điểm cao nhất trong cột an toàn...

Cuối cùng, quá trình này tạo ra một phương thức cho điểm phân loại các cách điều trị khác nhau đối với từng thông số

Kết quả cuối cùng là nhân và cộng thành tổng cuối cùng. Kết quả này biểu thị độ ưu thế của các cách dùng thuốc và nó là bước khởi đầu cho việc thảo luận toàn thể Hội đồng thuốc và điều trị.

Phiên họp toàn thể sẽ xem xét kỹ lưỡng các kết quả. Liệu thuốc A có thật hiệu quả hơn thuốc B trong việc chữa cùng một loại bệnh nhân không? Liệu thuốc C có thật rẻ hơn thuốc A không? Kết quả cho điểm sẽ được kiểm tra cẩn thận và được so sánh với

kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng và những nguồn thông tin khác. Cuộc thảo luận này sẽ kết thúc bằng sự nhất trí.

BÀI 6: SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH SUY GAN, SUY THẬN, NGƯỜI GIÀ, PHỤ NỮ CÓ THAI, PHỤ NỮ CHO CON BÚ VÀ TRẺ EM

MỤC TIÊU

Sau khi học bài này, sinh viên có khả năng trình bày được nguyên tắc dùng thuốc hợp lý cho nhóm bệnh nhân đặc biệt: Người suy giảm chức năng gan, thận, người già, phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú và trẻ em.

NỘI DUNG

I. NGƯỜI BỆNH BỊ SUY GIẢM CHỨC NĂNG THẬN

1. Những vấn đề cần cân nhắc trong sử dụng thuốc cho người bệnh bị suy giảm chức năng thận

Hầu hết các loại thuốc đều được bài xuất qua thận. Việc suy giảm chức năng thận có thể gây ra nhiều vấn đề trong việc dùng thuốc điều trị, bởi những lý do dưới đây:

- Không bài xuất được thuốc hoặc chất chuyển hóa của thuốc có thể gây nhiễm độc.
- Người bệnh bị suy thận kém chịu đựng được các tác dụng phụ không mong muốn.
- Có một số thuốc không có hoặc giảm hiệu quả khi chức năng thận bị suy giảm.

2. Một số nguyên tắc khi dùng thuốc ở người bệnh bị suy thận

- Luôn dùng số thuốc cần thiết ở mức tối thiểu.
- Cần tránh, nếu có thể, các thuốc gây độc cho thận.
- Cần điều chỉnh liều dùng của nhiều loại thuốc cho người bệnh bị suy thận để tránh nhiễm độc và đảm bảo hiệu quả của thuốc.
- Mức độ suy giảm chức năng của thận để điều chỉnh liều của thuốc. Mức độ này phụ thuộc vào mức độ hại của thuốc và khả năng thuốc đó được bài xuất hoàn toàn qua thận hay được chuyển hóa một phần thành các chất chuyển hóa không hoạt động.
- Nhìn chung, tất cả người bệnh bị suy giảm chức năng thận có thể sẽ gặp nguy cơ xấu khi được dùng thuốc với liều bằng với liều cho người bệnh có chức năng thận bình thường.
- Điều chỉnh liều duy trì theo tình trạng lâm sàng. Có thể giảm liều duy trì bằng cách giảm liều ở mỗi lần dùng mà không thay đổi khoảng cách đưa thuốc, hoặc giãn khoảng cách đưa thuốc mà không thay đổi liều.
- Chức năng của thận (thể hiện ở mức lọc cầu thận, độ thanh thải creatinin) giảm theo độ tuổi. Vì vậy, đối với người bệnh cao tuổi thì dùng thuốc với liều như liều của bệnh nhân bị suy thận nhẹ.

3. Cách điều chỉnh liều cho người bệnh suy thận

Việc điều chỉnh liều được dựa vào mức độ suy thận, thể hiện ở mức lọc cầu thận (GFR) hoặc độ thanh thải creatinin huyết thanh. Bệnh suy thận thường được chia làm 3 mức độ:

Mức độ	GFR (ml/phút)	Creatinin huyết thanh ($\mu\text{mol/L}$)
Nhẹ	20 - 50	150 - 300
Vừa	10 - 20	300 - 700
Nặng	< 10	> 700

4. Những thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi sử dụng

Danh mục các loại thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi sử dụng cho người bệnh suy thận được trình bày trong phụ lục 7. Danh mục này bao gồm các thuốc quan trọng hoặc hay được dùng như:

- Thuốc ức chế men chuyển angiotensin: captopril, enalapril, perindopril, quinapril
- Aminoglycosid: amikacin, gentamicin, kanamycin, tobramycin
- Thuốc chống ung thư: bleomycin, cyclophosphamid, cisplatin, dacarbazin, methotrexat
- Thuốc chẹn beta: acebutolol, atenolol
- Cephalosporin: cefadroxil, cefradin, cefazolin, cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim
- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): acid acetylsalicylic, diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meloxicam, naproxen, piroxicam, tenoxicam
- Penicilin: amoxicilin, ampicilin, benzylpenicilin
- Quinolon: ciprofloxacin, acid nalidixic, norfloxacin, ofloxacin
- Tetracyclin ngoại trừ doxycyclin và minocyclin

II. NGƯỜI BỆNH BỊ SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN

1. Những vấn đề liên quan đến việc dùng thuốc cho người bệnh bị suy giảm chức năng gan

Chuyển hóa qua gan là đường bài xuất chủ yếu của nhiều loại thuốc. Bệnh gan có thể gây nhiều khó khăn cho điều trị bằng thuốc vì những lý do sau:

- Chức năng chuyển hóa thuốc của tế bào gan bị suy giảm, có thể gây nhiễm độc thuốc.
- Suy giảm chức năng sản xuất albumin ở người bị bệnh gan nặng có liên quan đến việc giảm gắn kết protein và làm tăng nhiễm độc các thuốc liên kết protein như phenytoin, prednisolon...
- Giảm tổng hợp các yếu tố làm đông máu, biểu hiện ở việc kéo dài thời gian prothrombin, làm tăng độ nhạy cảm với các thuốc chống đông máu, ví dụ warfarin dẫn đến làm giảm đông máu.

- Suy giảm chức năng bài xuất mật do ứ mật có thể dẫn đến tích tụ đối với một số loại thuốc được bài xuất ở dạng không đổi như rifampicin, acid fusidic...
- Thay đổi lưu lượng máu trong gan do đường thông, tuần hoàn bàng hệ hoặc tưới máu kém do xơ gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa.
- Thay đổi thể tích phân bố do tăng dịch ngoại bào (gây cổ chướng, phù) và giảm khối cơ.
- Tăng sinh khả dụng của thuốc do giảm chuyển hóa lần đầu.
- Giảm sinh khả dụng do hấp thụ kém ở các người bị bệnh gan do ứ mật.

2. Một số điều cần lưu ý khi dùng thuốc cho người bị bệnh gan

- Các loại thuốc gây ứ dịch có thể làm cho phù và cổ chướng nặng thêm ở người bị bệnh gan mạn tính ví dụ thuốc chống viêm không steroid (NSAID), corticosteroid...
- Bệnh não do gan có thể xuất hiện ở bệnh gan nặng do một số thuốc có thể làm chức năng não bị tổn hại thêm ví dụ thuốc giảm đau, thuốc an thần, thuốc lợi tiểu mất kali, thuốc chống táo bón...

3. Một số nguyên tắc khi dùng thuốc cho người bệnh suy gan

- Giảm lượng thuốc cần dùng ở mức tối thiểu.
- Tránh thuốc gây độc cho gan.
- Điều chỉnh liều dùng của nhiều loại thuốc cho người bệnh suy chức năng gan để tránh ngộ độc cho gan.
- Gan phản ứng bù trừ bằng cách to ra, bệnh gan trở nên trầm trọng trước khi thấy những thay đổi quan trọng trong chuyển hóa thuốc. Các xét nghiệm chức năng gan thường quy ít tác dụng trong việc chỉ dẫn khả năng chuyển hóa thuốc của gan.
- Ở trẻ thiếu tháng, chức năng gan chưa phát triển đầy đủ, do đó phải thận trọng khi dùng thuốc ở những đối tượng này.

4. Những thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi sử dụng

Danh sách liệt kê các loại thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi dùng cho người bệnh bị suy chức năng gan được trình bày trong phụ lục 8. Danh sách thuốc này gồm tên các loại thuốc quan trọng hoặc hay được dùng như:

- Thuốc chống hen: Aminophylin, theophylin
- Thuốc chữa tiểu đường: Glibenclamid, gliclazid, metformin
- Thuốc chống nấm: Ketoconazol, griseofulvin
- Thuốc kháng histamin: Clorpheniramin, promethazin, diphenhydramin, dimenhydrinat.
- Thuốc chống ung thư: Cyclophosphamid, cytarabin, doxorubicin, methotrexat, vinblastin, vincristin.
- Thuốc chống lao: Isoniazid, pyrazinamide, rifampicin
- Thuốc ngủ: Diazepam
- Kháng sinh nhóm beta-lactam: Ceftriaxon, cloxacilin

- Thuốc lợi niệu nhóm thiazide và thuốc lợi niệu quai henle: Furosemid, hydrochlorothiazid.
- Kháng sinh nhóm macrolid: Erythromycin, clarithromycin, azithromycin
- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): acetylsalicylic acid, diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meloxicam, naproxen, piroxicam, tenoxicam.
- Thuốc giảm đau nhóm opi: morphin, pethidin, fentanyl, dextropropoxyphen, codein, dextromethorphan.
- Thuốc chống đông máu đường uống: warfarin
- Thuốc tránh thai đường uống
- Paracetamol
- Nhóm quinolon: ciprofloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin
- Các kháng sinh khác: tetracyclin, cloramphenicol, metronidazol, clindamycin.
- Thuốc chống tăng mỡ máu nhóm statin: simvastatin

III. NGƯỜI CAO TUỔI

1. Những vấn đề có liên quan tới sử dụng thuốc cho người cao tuổi

- Người cao tuổi thường phải dùng nhiều loại thuốc khác nhau để điều trị cho các tình trạng bệnh lý của mình. Điều này làm tăng nguy cơ tương tác thuốc và những phản ứng có hại khác.
- Những bệnh nhân có tuổi thường gặp khó khăn khi nuốt viên thuốc. Trong trường hợp thuốc bị giữ lại trong khoang miệng nó có thể gây loét.
- Ở những bệnh nhân rất già, những biểu hiện bình thường của lứa tuổi có thể dẫn tới những sai sót trong đánh giá bệnh tật và dẫn tới việc kê đơn không hợp lý.
- Người cao tuổi thường hay tự điều trị bằng những thuốc không kê đơn hoặc những thuốc để điều trị cho những bệnh gặp trong những lần điều trị trước hay thuốc của những người khác.
- Hệ thần kinh của người cao tuổi thường dễ bị những tổn thương bởi những loại thuốc thường dùng như các loại thuốc giảm đau có opi, benzodiazepin và thuốc điều trị Parkinson.
- Có sự giảm chức năng lọc ở thận. Nồng độ thuốc tại tổ chức thường tăng 50%.
- Nguy cơ chảy máu do dùng các thuốc chống viêm không có steroid (NSAIDs) thường gặp hơn ở người cao tuổi và thường là nguyên nhân gây ra những hậu quả nghiêm trọng hoặc tử vong.

2. Những nguyên tắc khi dùng thuốc cho người cao tuổi

- Khi kê đơn cần có 1 phạm vi giới hạn của thuốc và thuốc phải thể hiện được tính tác động của thuốc đối với người cao tuổi
- Thông thường liều dùng đối với người cao tuổi phải thấp hơn so với người trẻ tuổi. Nên bắt đầu liều dùng cho người cao tuổi bằng 50% liều dành cho người trưởng thành.
- Thường xuyên theo dõi kê đơn phòng trường hợp phải dùng dùng thuốc hoặc giảm liều.

- Chế độ điều trị đơn giản. Người cao tuổi thường không thể chịu đựng được việc dùng nhiều hơn 3 loại thuốc khác nhau và không nên đưa thuốc quá 02 lần trong một ngày

- Giải thích phải rõ ràng. Viết hướng dẫn đầy đủ đối với các đơn thuốc và mỗi thuốc trong đơn phải có chỉ dẫn đúng, dán nhãn chuẩn.

3. Những loại thuốc nên tránh hoặc thận trọng khi sử dụng cho người già

Do chức năng thải của thận ở người cao tuổi giảm cho nên cần có những hướng dẫn về sử dụng thuốc cho những bệnh nhân suy giảm chức năng thận khi dùng thuốc cho người cao tuổi.

- Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs). Nguy cơ chảy máu do dùng các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) thường gặp hơn ở người cao tuổi. Chỉ sử dụng trong những trường hợp mà paracetamol không có tác dụng đối với bệnh viêm khớp thoái hóa, đau lưng hoặc viêm khớp dạng thấp và chỉ nên dùng một liều rất thấp NSAID (ví dụ ibuprofen). Không dùng đồng thời cùng một lúc 2 loại NSAIDs khác nhau

- Thuốc có khả năng gây suy tủy xương (ví dụ co-trimoxazole)

- Thuốc chống Parkinson, cao huyết áp, hướng thần và digoxin thường gây những phản ứng có hại

- Liều dùng của thuốc chống đông warfarin cần thấp hơn liều của người trưởng thành.

IV. PHỤ NỮ CÓ THAI

1. Những vấn đề liên quan đến việc sử dụng thuốc cho người bệnh đang mang thai

- Trong thai kỳ, người mẹ và thai nhi có một mối liên hệ không thể tách rời. Thuốc có thể gây hại cho bào thai tại bất kỳ thời điểm nào trong thai kỳ.

- Trong 3 tháng đầu, một số thuốc có thể gây dị tật bẩm sinh. Nguy cơ dị tật bẩm sinh lớn nhất là từ tuần thứ 3 đến tuần thứ 11 của thai kỳ.

- Trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối, một số loại thuốc có thể ảnh hưởng xấu đến sự phát triển và phát triển chức năng của bào thai hoặc gây nhiễm độc mô thai.

- Một số thuốc dùng gần trước hoặc trong khi sinh có thể gây tác dụng có hại cho việc sinh hoặc cho trẻ sau khi sinh.

2. Một số nguyên tắc khi dùng thuốc cho người bệnh mang thai

- Chỉ kê đơn thuốc dùng trong thai kỳ nếu lợi ích cho người mẹ lớn hơn nguy cơ cho thai nhi.

- Tránh dùng tất cả các loại thuốc, nếu có thể, trong 3 tháng đầu.

- Nên dùng các loại thuốc đã được sử dụng rộng rãi trong thai kỳ và có hiệu quả an toàn. Không nên dùng những loại thuốc mới và chưa qua dùng thử.

- Nên dùng với liều thấp nhất mà có tác dụng.

3. Những thuốc nên tránh hoặc thận trọng khi sử dụng

Danh sách các loại thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi dùng cho người bệnh mang thai được trình bày trong phụ lục 10. Danh sách này bao gồm một số loại thuốc quan trọng hoặc hay dùng nhiều nhất như:

- Thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin
- Rượu
- Thuốc kháng sinh: tetracyclin, cloramphenicol, aminoglycosid, quinolon, co-trimoxazol
- Thuốc chống ung thư
- Thuốc chẹn beta
- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)
- Nicotin
- Thuốc nhóm statin

V. BÀ MẸ ĐANG CHO CON BÚ

1. Những vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc cho bà mẹ đang cho con bú

- Một số thuốc có thể gây nhiễm độc cho trẻ, ví dụ ergotamine, iod.
- Một số thuốc giảm tiết sữa, ví dụ estrogen...
- Một số thuốc ức chế phản xạ bú của trẻ, ví dụ phenobarbital.
- Một số thuốc trong sữa mẹ có thể gây nhạy cảm cao ở trẻ.

2. Những nguyên tắc khi dùng thuốc cho các bà mẹ cho con bú

- Cần tránh dùng những thuốc có nồng độ đáng kể trong sữa mẹ và gây nhiễm độc cho trẻ.
- Chỉ dùng những loại thuốc quan trọng cần thiết cho mẹ.
- Nên dùng với liều nhỏ nhất mà có tác dụng.
- Khuyến khích nuôi con bằng sữa mẹ bất cứ khi nào có thể.

3. Những thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi sử dụng

Danh mục các loại thuốc cần tránh hoặc thận trọng khi dùng với người bệnh là các bà mẹ đang cho con bú được trình bày trong phụ lục 9. Danh mục thuốc này bao gồm những loại thuốc quan trọng hoặc được dùng nhiều nhất như:

- Rượu
- Thuốc chống ung thư
- Thuốc nhóm ergotamin
- Thuốc tránh thai đường uống
- Phenobarbital
- Nhóm quinolon.

VI. TRẺ NHỎ

1. Những vấn đề có liên quan tới việc dùng thuốc cho trẻ em

Trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh có phản ứng đối với thuốc khác so với người lớn. Đối với trẻ sơ sinh (trong vòng 30 ngày tuổi đầu tiên) nguy cơ ngộ độc thuốc tăng cao do:

- Chức năng lọc của thận chưa hoàn chỉnh
- Thiếu một số men chuyển hóa
- Mức độ nhạy cảm của các cơ quan đích khác nhau
- Hệ thống giải độc chưa hoàn chỉnh làm cho quá trình thải trừ diễn ra chậm

2. Nguyên tắc quan trọng khi dùng thuốc cho trẻ em

Đó là:

- Cần thực hiện những biện pháp chăm sóc đặc biệt khi cho trẻ sơ sinh dùng thuốc
- Cần thận trọng khi tính liều dùng
- Liều ở trẻ nhỏ tính theo kilogam cân nặng có thể cao hơn liều của người lớn, do trẻ có tốc độ chuyển hóa cao hơn
- Cần tránh dùng thuốc tiêm gây đau đớn cho trẻ
- Không dùng các loại dầu xoa, cao xoa cho trẻ em để đề phòng suy hô hấp
- Khi cần bù nước và điện giải, nếu dùng Oresol thì phải pha đủ nước theo đúng hướng dẫn
- Không nên dùng dung dịch naphazoline để nhỏ mũi cho trẻ sơ sinh, trẻ em.

BÀI 7: THÔNG TIN THUỐC

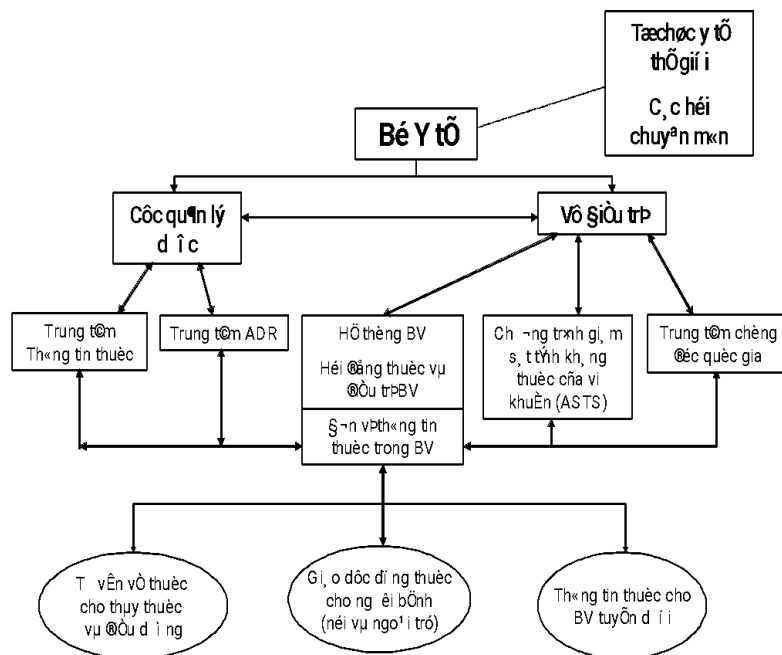
MỤC TIÊU

1. Tầm quan trọng của thông tin thuốc, tiêu chí về thông tin chất lượng.
2. Cách lựa chọn thông tin chất lượng từ các nguồn thông tin.
3. Cách tổ chức hoạt động Đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện.
4. Nội dung, phương pháp trả lời các câu hỏi thông tin.

NỘI DUNG

I. KHÁI NIỆM VỀ THÔNG TIN THUỐC

1. Hệ thống thông tin thuốc quốc gia



Làm cách nào để cập nhật kiến thức về thuốc: Kiến thức về thuốc luôn luôn thay đổi. Các thuốc mới liên tục xuất hiện trên thị trường và kinh nghiệm sử dụng các thuốc cũ cũng luôn được nâng cao. Các tác dụng phụ ngày càng được biết rõ hơn và các chỉ định mới cho các thuốc đang có được áp dụng ngày càng nhiều. Nói chung bác sĩ cần phải biết mọi kiến thức mới về thuốc. Chẳng hạn, nếu một bệnh do thuốc gây ra được phát hiện thì bác sĩ cần biết và ngăn ngừa kịp thời. Trong các trường hợp này sự thiếu kiến thức không được xem như một lý lẽ hợp lý để thanh minh cho việc điều trị sai.

Làm thế nào để bạn có thể cập nhật kiến thức về thuốc? Vấn đề này có thể được giải quyết theo cách thông thường: nghiên cứu tất cả các nguồn thông tin sẵn có, so sánh các ưu điểm, nhược điểm của các nguồn thông tin này và chọn các nguồn thông tin bổ ích cho riêng bạn.

2. Tầm quan trọng của thông tin thuốc

$$\text{Thuốc (D)} = \text{Sản phẩm (S)} + \text{Thông tin (I)}$$

Thông tin thuốc nhằm mục tiêu:

- Đảm bảo thuốc chất lượng, an toàn và hiệu quả
- Tăng cường sử dụng thuốc hợp lý an toàn
- Phục vụ mục đích giám sát và đánh giá
- Phục vụ quyết định chính xác và kịp thời.
- Nhằm sử dụng hiệu quả thời gian và tài nguyên

3. Các yêu cầu để sử dụng thuốc hợp lý

- Chỉ định thích hợp
- Thuốc thích hợp
- Bệnh nhân thích hợp
- Thông tin thích hợp
- Theo dõi thích hợp

Như vậy thông tin thuốc là 1 trong 5 yêu cầu quyết định sử dụng thuốc hợp lý

4. Tiêu chí về thông tin "chất lượng"

- Khách quan
- Không thiên vị
- Có giá trị khoa học
- Dựa trên bằng chứng
- Cập nhật

II. CÁC NGUỒN THÔNG TIN THUỐC

Có rất nhiều nguồn thông tin khác nhau về thuốc, từ các cơ sở dữ liệu quốc tế, tạp chí và sách tham khảo, cho đến các nguồn thông tin quốc gia và khu vực về thuốc, các hướng dẫn điều trị, tập san.

Một số nguồn mang tính thương mại, một số nguồn khác không mang tính chất thương mại. Thông tin có thể ở dạng nói hoặc viết, ghi trên băng từ hoặc video, có trên mạng (giao tiếp tương tác với cơ sở dữ liệu máy tính trung tâm) hoặc trên đĩa CD - ROM (Compact Disk Read - Only Memory, đĩa compact mang thông tin có thể truy cập được qua máy tính).

1. Thông tin từ sách Martindale

Cuốn dược điển đích thực (Luân đôn Dược báo) - Nguồn thông tin toàn diện:

- Cung cấp thông tin về các loại thuốc chính và nghiên cứu công thức bào chế thuốc, địa chỉ hãng sản xuất thuốc...
- Liều lượng chung.
- Tóm tắt về độ ổn định và tương thích của thuốc.
- Tóm tắt tình huống về một số phản ứng có hại của thuốc.
- Thông tin điều trị bằng thuốc/ hiệu quả của thuốc.
- Nguồn thông tin được sử dụng lâu bền nhất
- Sẵn có dưới hình thức sách và đĩa CD.
- Sách thông tin hay về thuốc của Anh và thuốc ngoại.

Thông tin dược điển Mỹ (USPDI) - Rockville: Hội nghị Dược điển Mỹ

Rất toàn diện xuất bản hàng năm, cập nhật hàng tháng.

Dược thư quốc gia Anh (BNF)

Cuốn sách này chứa đựng các thông tin về sản phẩm công thức thuốc của Vương quốc Anh, thuốc mới, danh mục thuốc so sánh với giá. Cập nhật một năm hai lần và được công nhận là một tài liệu tham khảo về dược hữu dụng

Thông tin kê đơn gồm:

- Chỉ định, chống chỉ định
- Thận trọng khi sử dụng và liều dùng.

Dược thư quốc gia Việt Nam (VNDF)

Cuốn sách chứa đựng các thông tin về 16 chuyên luận chung và 500 chuyên luận thuốc riêng và 3 phụ lục.

2. Danh mục quốc gia về thuốc thiết yếu và các hướng dẫn điều trị: Chỉ rõ loại thuốc phù hợp cho từng tuyến điều trị (tuyến trung ương, tuyến tỉnh, trung tâm Y tế, tuyến xã). Danh mục này thường dựa trên các phương pháp điều trị được thống nhất lựa chọn để chữa các bệnh thường gặp và xác định các loại thuốc bác sĩ kê đơn có thể sử dụng. Thông thường, các sách hướng dẫn điều trị quốc gia bao gồm thông tin quan trọng về lâm sàng (lựa chọn điều trị, liều thuốc và cách dùng, khuyến cáo, tác dụng phụ, chống chỉ định, các thuốc thay thế...)

3. Bảng thông tin thuốc: Các ấn phẩm thường kỳ loại này rất có ích trong việc khuyến khích dùng thuốc hợp lý và được xuất bản định kỳ từ hàng tuần đến hàng quý. Các bảng thông tin thuốc là một trong những nguồn thông tin quan trọng nhất giúp bác sĩ kê đơn xác định cách dùng các thuốc mới và cập nhật kiến thức về thuốc. Bảng thông tin thuốc có thể do nhiều đối tượng tài trợ, chẳng hạn các cơ quan chính phủ, các tổ chức chuyên môn, các bộ môn của trường đại học, các tổ chức từ thiện và các hội người tiêu

dùng. Loại sách này được xuất bản ở nhiều nước và thường được cung cấp miễn phí đồng thời rất có uy tín vì thông tin nêu ra thường chính xác và không bị nhiễu. Ví dụ về các ấn phẩm loại này bằng tiếng Anh là: Thuốc và bảng thông tin điều trị (Drug and Therapeutics Bulletin) của Anh, Lá thư y khoa (Medical Letter) của Mỹ, Người kê đơn Australia (Australian Prescriber) của Australia. Một ấn phẩm thông tin thuốc độc lập và có giá trị bằng tiếng Pháp là Prescrire được cung cấp miễn phí.

Các ấn phẩm thông tin thuốc xuất hiện ngày càng nhiều ở các nước đang phát triển. Ưu điểm chính của các ấn phẩm thông tin thuốc quốc gia là các ấn phẩm này lựa chọn các lĩnh vực quan trọng cho quốc gia đó và sử dụng ngôn ngữ trong nước.

4. Các tạp chí Y học: Một số tạp chí Y học là tạp chí đa khoa về y như Lancet (The Lancet), Tạp chí Y học New England (the New England Journal of Medicine) hoặc Tạp chí Y khoa Anh quốc (British Medical Journal); các tạp chí khác thường mang tính chuyên khoa sâu hơn. Đa số các nước có các tạp chí quốc gia tương tự. Các tạp chí này chứa đựng nhiều thông tin quan trọng cho người kê đơn. Các tạp chí y khoa đa khoa thường xuyên đăng các bài tổng quan về điều trị. Các tạp chí chuyên khoa có nhiều thông tin về các thuốc chuyên khoa.

Các tạp chí Y học có nội dung tốt thường theo nguyên tắc "đồng nghiệp nhận xét" tức là tất cả các bài báo được gửi cho các chuyên gia có uy tín nhận xét trước khi được đăng.

Một số tạp chí không phải là tạp chí độc lập. Các tạp chí này thường không có giá trị và chỉ bao gồm các thông tin theo kiểu "dễ tiêu hóa". Các tạp chí này có cùng đặc tính: miễn phí, nhiều quảng cáo hơn là bài báo, không do các tổ chức chuyên môn xuất bản, không công bố các công trình gốc, không được các chuyên gia xem xét trước khi đăng, thiếu các bài tổng quan. ở các nước công nghiệp, các tạp chí này thường được quảng cáo đến các bác sĩ với lý do "là một cách tiết kiệm thời gian". Trên thực tế, đọc các tạp chí này mới là lãng phí thời gian vì thế mà loại tạp chí này thường bị gọi là loại "tạp chí vứt đi". Cũng cần rất thận trọng với các phụ trương của tạp chí Y học. Nhiều khi các phụ trương này thường đăng các báo cáo tại các hội nghị được các công ty tài trợ; nhiều khi toàn bộ phụ trương cũng được tài trợ bởi các công ty này.

Vì vậy không nên nghĩ rằng tất cả các bài báo tổng quan hoặc công trình nghiên cứu được đăng đều là các công trình khoa học nghiêm túc. Hàng nghìn "tạp chí Y học" được xuất bản và có chất lượng rất khác nhau. Chỉ có một số lượng nhỏ là có chất lượng khoa học và đăng các bài báo được các chuyên gia xem xét. Nếu nghi ngờ về chất lượng khoa học của một tạp chí, hãy tìm hiểu đối tượng nào tài trợ tạp chí đó, hãy trao đổi với các đồng nghiệp lớn tuổi hơn, hãy kiểm tra xem tên tạp chí này có được liệt kê trong Danh sách y khoa (Index Medicus) là cuốn sách đăng tên của tất cả các tạp chí có uy tín hay không.

5. Thông tin nói: Một cách khác để cập nhật thông tin là tham khảo kiến thức của các chuyên gia, đồng nghiệp, dược sĩ, tham gia các khóa đào tạo sau đại học hệ tại chức hay chính quy hoặc tham gia vào các Hội đồng điều trị. Các Hội đồng thuốc và điều trị ở cơ

sở bệnh viện gồm các bác sĩ chuyên khoa, dược sĩ lâm sàng. Kiến thức chuyên môn sâu của bác sĩ chuyên khoa có thể không phải lúc nào cũng áp dụng vào trường hợp cụ thể. Một số công cụ chẩn đoán và phương pháp điều trị có thể quá phức tạp hoặc không sẵn có ở mức độ chăm sóc sức khoẻ ban đầu.

6. Các trung tâm thông tin thuốc: Trung tâm thông tin thuốc, trung tâm thông tin chống độc. Nhân viên Y tế có thể gọi điện xin giải đáp các vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc, độc tính... Phương tiện thông tin hiện đại, chẳng hạn máy tính nối mạng và CD-ROM đã giúp nâng cao đáng kể khả năng truy nhập các kho dữ liệu lớn. Nhiều cơ sở dữ liệu chính như Tác dụng phụ của thuốc của Martindale và Meyler (Martindale and Meyler's Side effects of Drugs) có thể truy cập được qua mạng thông tin điện tử.

Nếu các trung tâm thông tin thuốc trực thuộc Cục Dược của Bộ Y tế thì thông tin thường tập trung vào thuốc. Các trung tâm bố trí tại các bệnh viện thực hành và trường đại học tổng hợp thì có thể có định hướng lâm sàng hơn.

7. Thông tin vi tính hóa: Các hệ thống thông tin thuốc được vi tính hóa lưu trữ toàn bộ thông tin về từng bệnh nhân đang được xây dựng. Một số hệ thống khá phức tạp và gồm nhiều phần khác nhau để xác định tương tác thuốc và chống chỉ định. Một số hệ thống chứa các thông tin về hướng dẫn điều trị cho từng chẩn đoán, cung cấp cho bác sĩ kê đơn một số thuốc được chỉ định để lựa chọn bao gồm cả liều thuốc, cách dùng, và tổng số thuốc muốn vậy thông tin phải được cập nhật thường xuyên từ nguồn thông tin khách quan. Hệ thống thông tin vi tính hóa sẽ rất có ích cho công việc kê đơn thuốc. Tuy nhiên, máy tính không thể thay thế người bác sĩ lựa chọn thuốc và điều chỉnh cho phù hợp với từng bệnh nhân.

8. Các nguồn thông tin từ ngành công nghiệp dược phẩm

Thông tin từ ngành công nghiệp dược phẩm thường rất sẵn có qua các kênh thông tin khác nhau: nói, viết và vi tính hóa. Ngân sách tiếp thị của ngành này rất lớn và thông tin được đưa ra rất hấp dẫn và dễ hiểu. Tuy nhiên, các nguồn thông tin thương mại thường chỉ tập trung vào các khía cạnh tốt của sản phẩm và bỏ qua hoặc nói rất ít đến các mặt không tốt. Thông thường ngành công nghiệp dược phẩm sử dụng cách tiếp cận "nhiều kênh". Điều này có nghĩa là thông tin được cung cấp bằng nhiều cách: Thông qua các trình dược viên (thậm chí còn chia ra nam và nữ), quảng cáo tại các cuộc họp chuyên môn của bác sĩ, quảng cáo trên tạp chí và gửi thư trực tiếp.

Nghiên cứu ở nhiều nước cho thấy 90% bác sĩ đã từng gặp trình dược viên và một bộ phận đáng kể dựa vào các trình dược viên để thu thập thông tin về thuốc điều trị. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng khi bác sĩ càng dựa nhiều vào các nguồn thông tin thương mại thì họ càng có xu hướng kê đơn không đúng mực.

Khi quyết định sử dụng dịch vụ của các trình dược viên để cập nhật kiến thức về thuốc, cần cân nhắc các lợi ích tiềm tàng với các lợi ích thu được thông qua việc đọc các thông tin so sánh khách quan từ tạp chí.

Bao giờ cũng yêu cầu được cung cấp các nguồn tham khảo chính thức về tính hiệu quả và an toàn. Thậm chí trước khi đọc thông tin tham khảo thì bản thân tên và chất

lượng tạp chí đăng thông tin này cũng nói lên nhiều điều về chất lượng của công trình nghiên cứu về loại thuốc đó. Cần lưu ý rằng đa số các thuốc mới được quảng cáo trên thị trường thường không đưa ra được các ưu thế điều trị thật sự mà thường được biết đến dưới cái tên châm biếm "thuốc của tôi cũng thế". Nói cách khác, các thuốc "mới" này thường có thành phần hóa học và tác động tương tự các sản phẩm khác trên thị trường. Sự khác nhau thường chỉ nằm ở giá cả; các thuốc mới được quảng cáo thường bao giờ cũng đắt nhất! Gặp các trình dược viên là cần thiết để tìm hiểu về các thuốc mới, nhưng thông tin cần phải được xác minh và so sánh với các nguồn thông tin khách quan và nghiêm túc.

Thông tin về thuốc từ các nguồn mang tính thương mại thường cũng được đăng tải trong các bài báo về thuốc mới, các bài báo khoa học trong các tạp chí chuyên môn. Ngành công nghiệp dược cũng là nhà tài trợ chính cho các hội nghị và hội thảo khoa học. Ranh giới giữa thông tin khách quan và thông tin mang tính quảng cáo nhiều khi không rõ ràng.

Sử dụng thông tin từ nguồn thương mại như một nguồn thông tin thuốc duy nhất là không phù hợp để cập nhật kiến thức. Mặc dù đây là một cách lấy thông tin dễ dàng, thông tin từ các nguồn thương mại thường bị nhiễu theo hướng quảng cáo cho một sản phẩm nhất định do đó có thể dẫn tới kê đơn không hợp lý.

Nếu sử dụng thông tin từ nguồn thương mại thì nên theo các quy tắc sau đây:

- Thứ nhất, hãy tìm hiểu nhiều thông tin hơn là những gì có trong quảng cáo.
- Thứ hai, cần tìm kiếm các tài liệu tham khảo và xem xét về chất lượng của các nguồn này. Chỉ có các tài liệu tham khảo được đăng trong các tạp chí Y học có chất lượng và được các chuyên gia độc lập kiểm tra mới nên sử dụng. Sau đó cần kiểm tra chất lượng của phương pháp nghiên cứu mà trên cơ sở đó bài báo đưa ra kết luận.
- Thứ ba, hỏi lại các đồng nghiệp, nhất là các chuyên gia trong lĩnh vực nghiên cứu có kiến thức về thuốc. Cuối cùng, bao giờ cũng cần thu thập thông tin từ các nguồn không bị nhiễu trước khi bắt đầu sử dụng thuốc để kê đơn. Đừng bắt đầu bằng việc sử dụng các thuốc mẫu được cung cấp miễn phí cho vài bệnh nhân hoặc người thân, và không được đưa ra kết luận riêng của mình trên cơ sở chỉ điều trị vài bệnh nhân.

Tuy vậy, thông tin từ các nguồn thương mại có thể bổ ích về nhiều mặt, nhất là để biết các hướng phát triển mới của thuốc.

9. Các Website thông tin thuốc (Drug Information Websites)

- www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation
- www.cochrane.org
- www.usp.org (*Dược điển Mỹ - United States Pharmacopeia*)
- www.ashp.org (*Hội dược sĩ Y tế Mỹ - American Society of Health - System Pharmacists*)
- www.med.uc.edu.aahsl (*Hiệp hội các Thư viện y học Hàn lâm - Association of Academic Health Sciences Libraries*).

- www.prn.usm.my (*Trung tâm thông tin thuốc, thông tin chống độc quốc gia Malaysia*)

- www.cimsi.org.vn/CucQuanLyDuoc.htm (*Cục quản lý Dược Việt Nam*)

III. LỰA CHỌN THÔNG TIN TỪ NHIỀU NGUỒN THÔNG TIN

Ưu điểm và nhược điểm của các nguồn thông tin thuốc khác nhau đã được mô tả ở trên. Số lượng và chủng loại thông tin cũng khác nhau ở mỗi nước và tùy theo hoàn cảnh cụ thể. Cần biết cách cập nhật kiến thức bằng cách lập danh sách tất cả các nguồn thông tin mà ta có thể tiếp cận. Nên cố gắng tìm được ít nhất một nguồn thông tin từ mỗi loại nêu sau đây: (1) tạp chí Y học; (2) bảng thông tin thuốc; (3) sách tham khảo về dược lý; (4) các Hội đồng điều trị, chuyên gia hoặc tham gia các khóa đào tạo sau đại học.

Mặc dù nguồn thông tin cơ bản sử dụng trong thực tế kê đơn hàng ngày, đôi khi vẫn có thể gặp một vấn đề mới và khó giải quyết, do đó cần thêm các nguồn thông tin khác. Có thể tham khảo các sách dược lý hoặc sách tham khảo về lâm sàng, bảng thông tin thuốc, tư vấn các chuyên gia (dược sĩ, bác sĩ chuyên khoa, đồng nghiệp), các bách khoa thư về thuốc hoặc dược điển.

Hạn chế của các thông tin từ nguồn thương mại

Nếu thấy rằng thông tin này vẫn có phần giá trị thì nên tuân theo các quy tắc đã nói đến ở trên. Đặc biệt là không nên chỉ sử dụng các thông tin có nguồn gốc thương mại mà không chú ý đến các nguồn thông tin khác.

Làm thế nào để đọc tài liệu một cách có hiệu suất cao?

Đọc các bài báo:

Nhiều bác sĩ gặp khó khăn vì muốn đọc mọi thứ một lúc. Lý do chính là thiếu thời gian và số lượng tài liệu tham khảo nhận được quá nhiều. Vì thế cần có phương pháp cụ thể để sử dụng thời gian một cách hiệu quả nhất. Có thể tiết kiệm thời gian khi đọc các tạp chí lâm sàng bằng cách xác định trước các bài báo đáng để đọc thông qua các bước sau:

- Xem lướt qua **tên bài** để xem có bổ ích cho bạn không. Nếu không nên chuyển sang bài khác.

- Xem **tên tác giả**. Một người đọc có kinh nghiệm thường biết các tác giả có uy tín. Nếu không, bạn không nên đọc bài báo đó. Nếu gặp các tác giả mới, có thể đọc nhưng cần thận trọng lựa chọn.

- Đọc **tóm tắt** bài báo. Điều quan trọng là cần chú ý xem kết luận của bài báo có cần cho mình không. Nếu không quan trọng, không nên đọc bài báo đó.

- Xem xét bối cảnh nghiên cứu xem có phù hợp với trường hợp của mình không và kết luận của bài báo có thể áp dụng vào công việc không. Ví dụ kết luận của một bài báo nghiên cứu trong bệnh viện có thể không có giá trị nhiều với trường hợp bạn là bác sĩ

chăm sóc sức khoẻ ban đầu. Nếu sự khác biệt giữa bối cảnh nghiên cứu của bài báo và hoàn cảnh của mình quá lớn thì không cần đọc bài báo.

- Hãy kiểm tra phần "**đối tượng và phương pháp nghiên cứu**". Nếu đồng ý với phương pháp nghiên cứu thì hãy bàn tới việc kết luận của bài báo có dùng được không.

- Kiểm tra kỹ phần **tài liệu tham khảo**. Nếu hiểu rõ lĩnh vực mình làm thì sẽ biết ngay tác giả có trích dẫn đủ các tài liệu tham khảo quan trọng nhất không. Nếu không, cần rất thận trọng.

Đọc thử nghiệm lâm sàng cần biết một số nguyên tắc sau:

- *Thứ nhất*, các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, áp dụng phương pháp mù đôi, thường cho các thông tin về tính hiệu quả của phương pháp điều trị. Các thử nghiệm lâm sàng không áp dụng thiết kế nghiên cứu như trên thường cho kết quả bị nhiễu.

- *Thứ hai*, một thử nghiệm lâm sàng cần mô tả đầy đủ các phần sau:

+ (1) bệnh nhân tham gia nghiên cứu, số lượng, giới tính, tuổi, các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ ;

+ (2) cách dùng thuốc: liều lượng, đường vào, số lần và tần số, kiểm tra tình trạng không tuân thủ điều trị, thời gian điều trị;

+ (3) phương pháp thu thập số liệu và đánh giá hiệu quả điều trị;

+ (4) mô tả các phương pháp xử lý thống kê và phương pháp để kiểm soát tình trạng số liệu bị nhiễu.

- *Cuối cùng*, cần để ý đến ý nghĩa lâm sàng của kết luận đưa ra chứ không chỉ ý nghĩa thống kê. Nhiều khác biệt thống kê quá nhỏ nên không có ý nghĩa thực tế về mặt lâm sàng.

Nhiều khi các nguồn thông tin khác nhau đưa ra các thông tin trái ngược. Nếu có nghi ngờ, trước hết cần kiểm tra phương pháp nghiên cứu vì các phương pháp nghiên cứu khác nhau có thể cho ra các kết quả khác nhau. Sau đó cần xem lại quần thể nghiên cứu xem quần thể nào phù hợp hơn với trường hợp mà ta cần tìm hiểu không. Nếu vẫn còn nghi ngờ, nên đợi thêm một thời gian khi có các bằng chứng rõ ràng hơn rồi hãy quyết định chọn thuốc nào.

Cập nhật kiến thức không chỉ là một công việc khó khăn đối với người bác sĩ kê đơn ở tất cả các nước, cần nắm được nguyên tắc, phương pháp đúng đắn để sử dụng tối đa khả năng tiếp cận các thông tin cơ bản là một việc quan trọng để có thể giúp bệnh nhân có được lợi ích tối đa khi điều trị bằng các thuốc do bác sĩ kê đơn. Hãy thận trọng và hiểu rõ các ưu nhược điểm của các nguồn thông tin khác nhau và dành thời gian nghiên cứu các thông tin đáng giá.

IV. TỔ CHỨC HOẠT ĐỘNG ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC TRONG BỆNH VIỆN

1. Tổ chức hoạt động Đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện

1.1. Cơ sở vật chất: Tùy thuộc vào tuyến, vào mức độ công tác thông tin mà thiết bị cần thiết cũng khác nhau. Nên tận dụng các trang thiết bị hiện có của bệnh viện và của

khoa dược. Thông thường nên có một số trang thiết bị như bàn ghế, giá sách, tủ đựng tài liệu, điện thoại, nếu có thể trang bị máy tính, nối mạng internet.

1.2. Người làm thông tin:

Thông thường đơn vị thông tin thuốc do dược sĩ đảm nhiệm, nhưng cũng có thể là bác sĩ tùy tình hình thực tế của đơn vị. Người làm công tác thông tin phải có các yếu tố sau:

- Nhiệt tình, ham hiểu biết và có trách nhiệm;
- Biết ngoại ngữ, tối thiểu là tiếng Anh;
- Được đào tạo về nghiệp vụ thông tin;
- Có kiến thức dược lý lâm sàng, kiến thức dược lâm sàng;
- Có kiến thức sử dụng thuốc trong lâm sàng.

1.3. Nguồn tài liệu:

Nguồn tài liệu chính thức, khách quan, đầy đủ, chính xác, phi thương mại. Nguồn tài liệu dựa trên yêu cầu thực tế của bệnh viện đặt ra. Theo cách sắp xếp bố trí của người phụ trách thông tin, nguồn tài liệu gồm:

Tài liệu gốc:

- Đầy đủ danh mục tài liệu cần phải cho một đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện: dược điển, dược thư, quy chế chuyên môn, tập san Dược lâm sàng, tập san Dược học, tập san Y học thực hành...

- Tài liệu từ nguồn INRUD, WHO

- Tài liệu từ Cục quản lý Dược Việt Nam: tài liệu thuốc cho phép lưu hành đã được Bộ Y tế Việt Nam hoặc nước sở tại chấp nhận tài liệu này do các nhà cung cấp thuốc hoặc thông tin tuyến trên cung cấp.

- Tài liệu từ Trung tâm quốc gia theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR - Adverse Drug Reaction), Trung tâm thông tin thuốc quốc gia.

- Tài liệu từ Trung tâm chống độc quốc gia

- Hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế (Vụ Điều trị).

Tài liệu tham khảo:

- Các sách, báo, tạp chí trong nước, ngoài nước.

- Kinh nghiệm sử dụng do Hội đồng thuốc của bệnh viện xây dựng.

- Kinh nghiệm sử dụng của các đơn vị khác được đúc kết và thừa nhận.

- Nguồn tài liệu thường được tồn trữ dưới dạng thư viện hoặc tủ sách.

- Tài liệu cập nhật: Nguyên tắc đầu tiên của hoạt động thông tin thuốc là cập nhật thông tin, nhờ có cập nhật thông tin mà nguồn cung cấp thông tin luôn đảm bảo tính đầy đủ, chính xác. Ví dụ nếu nói về aspirin mà chỉ biết các chỉ định hạ nhiệt, giảm đau, chống viêm thì không đủ, mà phải biết các khám phá mới đây về khả năng ngăn ngừa bệnh tim mạch của aspirin.

- Thông tin phản hồi: Đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện thu thập, xử lý thông tin từ thầy thuốc điều trị và người bệnh trong quá trình điều trị chuyển lên đơn vị cung cấp thông tin tuyến trên.

Chú ý: Đối với một thuốc thường có hai loại tài liệu:

- Tài liệu gốc: Là tất cả các tài liệu có liên quan đến thuốc do nhà sản xuất cung cấp được kiểm chứng và được Bộ Y tế (hoặc cơ quan quản lý cấp tương đương) công nhận. Tài liệu này phản ánh bản chất của thuốc.

- Tài liệu tham khảo, bổ sung: Là các tài liệu liên quan đến thuốc phản ánh quan điểm riêng về thuốc đó mà chưa có kết luận của Bộ Y tế.

- Hình thức lưu trữ tài liệu phổ biến hiện nay là thư viện (tủ sách) và máy vi tính.

2. Nội dung thông tin thuốc

Phản ứng có hại và các nguy hại của thuốc

Các khuyến cáo về: Liều dùng; Dược động học và sinh khả dụng so sách giữa các thuốc dưới các tên biệt dược; Các báo cáo thảm định thuốc.

Các thông tin về:

- Điều trị: cách xử lý, điều trị trong trường hợp dùng thuốc quá liều và ngộ độc do dùng thuốc. Thuốc thay thế khi người bệnh không đáp ứng với thuốc đang điều trị

- Kinh nghiệm sử dụng thuốc trong điều trị của các Hội đồng thuốc và điều trị tuyến trên cho tuyến dưới và thông tin phản hồi từ tuyến dưới lên tuyến trên.

Các thông báo:

- Những thuốc được phép lưu hành tại Việt Nam.

- Những thuốc đã bị thu hồi và bị cấm ở Việt Nam và ở các nước khác.

3. Quy trình giải quyết một yêu cầu thông tin thuốc

4. Cách thu thập câu hỏi thông tin

- Dùng điện thoại để tiếp nhận và trả lời yêu cầu trực tiếp từ thầy thuốc và điều dưỡng.

- Với thông tin không cần ngay: Dùng thùng thư (hoặc cặp) để tại các khoa phòng, người có nhu cầu (bác sĩ, dược sĩ, cán bộ Y tế khác hoặc người bệnh) viết câu hỏi lên giấy, bỏ vào thùng thư (hoặc cặp), cứ 2h đến 1/2 ngày cán bộ thông tin mở thùng thư hoặc lấy cặp, đưa về Đơn vị thông tin thuốc (hoặc khoa Dược).

5. Trả lời một câu hỏi về thông tin thuốc

Luôn trả lời 5 câu hỏi chính sau:

- Ai (WHO)
- Cái gì (WHAT)
- Tại sao (WHY)
- Ở đâu (WHERE)

- Khi nào (WHEN)

Chỉ tư vấn dùng thuốc không cần kê đơn (OTC: over the counter) cho người bệnh nội trú và ngoại trú. Đối với thuốc kê đơn thì chỉ trả lời yêu cầu từ người bệnh sau khi đã có trao đổi và được sự đồng ý của thầy thuốc điều trị.

Ai là người hỏi?

Trước khi trả lời thông tin cần biết trình độ chuyên môn của người hỏi:

- Họ là bác sĩ hay chuyên gia?
- Họ là dược sĩ, điều dưỡng hay hộ lý bệnh viện?
- Họ là bệnh nhân hay là một bà mẹ có con nhỏ?

Sau đó chuẩn bị trả lời theo nguyên tắc sau:

- Trả lời thông tin trên cơ sở bằng chứng một cách toàn diện với những người có chuyên môn sâu. Vì người hỏi thông tin càng có trình độ hoặc chuyên môn cao thì câu hỏi càng khó.

- Trả lời một cách đơn giản, dễ hiểu đối với câu hỏi về thông tin thuốc tưng đồng.

Câu hỏi về vấn đề gì? Yêu cầu thông tin gì? Để phân loại thông tin chính xác, vì cần hiểu câu hỏi để chuẩn bị kiến thức cho thông tin. Thao tác này yêu cầu người dược sĩ phải đặt câu hỏi với người thông tin. Trước hết hãy xác định thực chất câu hỏi là gì có nghĩa là xác định thực chất người hỏi muốn biết cái gì? Sau đó phân loại câu hỏi theo các nhóm sau:

- Nhận dạng thuốc/ sinh khả dụng của thuốc.
- Dược động học.
- Liều lượng.
- Phản ứng có hại, tác dụng phụ.
- Thuốc được lựa chọn? Hiệu quả?
- Tương tác/ tương kỵ của thuốc
- Ngộ độc thuốc.
- Các vấn đề khác

Tại sao người hỏi lại yêu cầu trả lời câu đó?

Khi mục đích của câu hỏi là chung chung, chỉ cần trả lời chung chung. Để trả lời các thắc mắc có liên quan đến người bệnh, cần biết thông tin về người bệnh trước khi giải đáp đầy đủ. Lấy thông tin từ người bệnh và gia đình để tìm hiểu chi tiết về người bệnh: Tên tuổi, cân nặng, giới tính; Tiền sử bệnh tật, tiền căn dị ứng và phản ứng có hại của thuốc; Chức năng gan, thận...

Câu hỏi bắt nguồn từ đâu?

Tính cấp bách và tầm quan trọng của câu hỏi phụ thuộc vào nguồn gốc của câu hỏi để biết được khi nào thì cần trả lời câu hỏi đó. Thông thường hay gặp các câu hỏi từ khoa khám bệnh (bệnh nhân ngoại trú); Khoa cấp cứu, Khoa hồi sức tích cực; Tại nhà.

Khi nào thì cần trả lời?

Nên giải đáp thắc mắc càng nhanh càng tốt, nhưng không bao giờ được bỏ qua tính chính xác và đầy đủ của thông tin. Lấy ý kiến của người thứ hai nếu như còn nghi ngờ câu chuẩn bị trả lời của mình. Không bao giờ ngại đề cập vấn đề đó với người có thể giúp trả lời đầy đủ, chính xác. Nếu không biết cứ trả lời là không biết và hứa sẽ gọi lại cho người hỏi.

Bốn bước cơ bản chuẩn bị câu trả lời:

- *Bước 1:* Đánh giá và sử dụng tất cả các nguồn tham khảo đã tra cứu để tìm câu trả lời.
- *Bước 2:* Ghi chép lại những nội dung từ những nguồn tham khảo, làm rõ và/ hoặc trả lời câu hỏi yêu cầu.
- *Bước 3:* Tóm tắt rõ ràng thông tin đã chọn.
- *Bước 4:* Trả lời "miệng" và/ hoặc trả lời bằng văn bản chính thức.

Hình thức trả lời:

Trả lời qua điện thoại: Chuẩn bị sẵn sàng trả lời những câu hỏi khác của người đặt câu hỏi khi nghe thông tin giải đáp.

Trả lời bằng văn bản luôn đưa đủ các thông tin sau:

- Thông tin giới thiệu hoặc kiến thức về vấn đề trả lời.
- Tóm tắt và thảo luận về việc nghiên cứu các tài liệu thông tin thuộc (kể cả các bảng, biểu và đồ thị nếu cần) theo trình tự thời gian.
- Kết luận rút ra từ tài liệu thông tin thuộc.
- Ghi mục lục các tài liệu sử dụng trong thao tác trả lời câu hỏi.

Hướng dẫn chung cách trả lời:

- Nên liên lạc với người yêu cầu thông tin trong một thời gian cụ thể, ngay cả khi bạn chưa có câu trả lời.
- Tránh dùng những cụm từ như “theo tôi” hoặc “theo tôi... không...”. Nếu bạn không tìm được câu trả lời, đừng phỏng đoán.
- Không bao giờ sử dụng những nội dung trừu tượng không thực tế khi giải đáp.
- Hỏi người yêu cầu thông tin xem thông tin bạn cung cấp đã đầy đủ chưa.
- Hỏi xem người yêu cầu thông tin có cần thêm thông tin không. Để xác định xem thực tế người yêu cầu thông tin đã hỏi đúng cái cần hỏi chưa và bạn đã trả lời đúng chưa. Để xác định liệu câu trả lời hay gợi ý đó đã được chấp nhận chưa và nếu được chấp nhận thì đã có tác động gì đến kết quả điều trị của bệnh nhân.

BÀI 8: HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM

MỤC TIÊU

1. Khái niệm về Dược thư quốc gia Việt Nam (DTQGVN)
2. Tầm quan trọng của DTQGVN trong công tác hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả.
3. Nắm vững nội dung DTQGVN và cách sử dụng DTQGVN để tra cứu thông tin về thuốc nhằm hướng tới việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả.

NỘI DUNG

I. GIỚI THIỆU CHUNG

Từ nhiều năm qua, các nhà khoa học là các bác sĩ, dược sĩ đã tổ chức biên soạn, xuất bản một số tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc phục vụ nhu cầu của đông đảo cán bộ Y tế và nhân dân. Đặc biệt những năm gần đây, khi nền kinh tế Việt Nam hoạt động theo cơ chế thị trường, những tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc của một số công ty dược phẩm trong nước và nước ngoài luôn được cập nhật, phát hành rộng rãi, là các tài liệu tra cứu về sử dụng thuốc khá phổ biến. Tuy nhiên, các ấn phẩm do các công ty hay các nhà sản xuất phát hành khó tránh khỏi tính thương mại và không đề cập toàn diện đến các nội dung liên quan đến thuốc và cách sử dụng thuốc, đặc biệt là các tác dụng phụ có hại. Một tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc cung cấp những thông tin khoa học, đúng đắn, khách quan do Bộ Y tế chính thức ban hành luôn là niềm mong mỏi của các cán bộ Y tế.

Để đáp ứng yêu cầu cấp thiết nói trên, Bộ Y tế đã giao cho Hội đồng Dược điển - Ban chỉ đạo biên soạn Dược thư Quốc gia Việt Nam (DTQGVN) tổ chức biên soạn tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc do Bộ Y tế chính thức ban hành gọi là **Dược thư quốc gia Việt Nam**.

DTQGVN là tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả do Bộ Y tế ban hành; Cung cấp những kiến thức cơ bản, đúng đắn, cần thiết về điều trị và sử dụng thuốc cho cán bộ y tế, đặc biệt là các thầy thuốc thực hành.

DTQGVN bao gồm 16 chuyên luận chung, 3 phụ lục và 500 chuyên luận thuốc gốc trong số gần 900 dược chất có ở hơn 10.000 dược phẩm lưu hành trên thị trường Việt Nam. Danh mục thuốc trong DTQGVN gồm hầu hết các thuốc trong Danh mục thuốc thiết yếu Bộ Y tế ban hành lần thứ tư (1999) và một số thuốc chuyên khoa.

Các thông tin trong Dược thư quốc gia Việt Nam là những thông tin chính thức, khoa học, khách quan được tham khảo từ các tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc của Bộ Y tế, Tổ chức Y tế thế giới và các tài liệu có uy tín trên thế giới như: Goodman và Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics; Martindale; British National Formulary (BNF); Drug information (AHFS); Drug information For The health Care Professional (USPDI); Physicians' Desk Reference (PDR)...kết hợp với thực tế điều trị tại Việt Nam.

II. NỘI DUNG DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM

Bao gồm 4 phần chính:

- Phần chuyên luận chung
- Phần chuyên luận thuốc
- Phần phụ lục
- Phần mục lục tra cứu

1. Phần chuyên luận chung

Các chuyên luận chung cung cấp cho thầy thuốc một số kiến thức chung, cơ bản, cần thiết về thực hành sử dụng thuốc trong điều trị, bao gồm 16 chuyên mục như sau:

Kê đơn thuốc

- Thuốc dùng trong thời kỳ mang thai và cho con bú
- Tương tác thuốc
- Phòng ngừa và xử trí phản ứng thuốc có hại và tác dụng phụ (ADR)
- Nguyên tắc sử dụng thuốc ở trẻ em
- Ngộ độc và thuốc giải độc
- Dự ứng thuốc và cách xử trí
- Điều trị hợp lý bệnh hen
- Ảnh hưởng của một số bệnh đối với liều dùng và nguyên tắc điều chỉnh liều của thuốc
- Sử dụng hợp lý các thuốc kháng virus và điều trị nhiễm khuẩn cơ hội ở người bệnh bị HIV/ AIDS
- Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh
- Định hướng sử dụng các cephalosporin
- Sử dụng hợp lý thuốc kháng động kinh
- Thuốc chống loạn thần, xử trí các tác dụng không mong muốn
- Giảm đau

2. Phần các chuyên luận thuốc

Giới thiệu về 500 chuyên luận thuốc gốc.

Mỗi chuyên luận được trình bày theo bố cục thống nhất với nội dung như sau:

Tên chuyên luận: Thuốc được ghi tên Việt Nam, viết theo danh pháp trong Dược điển Việt Nam đã được Bộ Y tế cho phép áp dụng, dựa trên nguyên tắc chung là Việt hóa một cách hợp lý các thuật ngữ dược phẩm theo tên chung quốc tế tiếng Latin (DCI Latin), tránh làm thay đổi mặt chữ khác nhiều so với thuật ngữ quốc tế như: bỏ các âm cuối trong tên thuốc theo chữ Latin: um, ium, us; phụ âm nhắc lại 2 lần thì bỏ 1 nếu không gây nhầm lẫn, chữ "h" vẫn đọc được theo phát âm tiếng Việt thì để nguyên, nếu ngược lại thì bỏ.

Ví dụ "Ampicillinum" (tên Latin) chuyển sang tên Việt Nam là "Ampicilin", "chloramphenicol" (tên Latin) chuyển sang tên Việt Nam là "cloramphenicol"

Nội dung một chuyên luận: Là những thông tin khá đầy đủ và toàn diện về thuốc và cách sử dụng thuốc, mỗi chuyên luận thường có 18 mục như sau:

1. **Tên chung quốc tế:** INN (International Nonproprietary Name) viết theo tên tiếng Anh.

2. **Mã ATC** (The Anatomical Therapeutic Chemical Code)

3. **Dạng thuốc và hàm lượng:** Dạng bào chế hiện có trên thị trường và hàm lượng.

4. **Dược lý và cơ chế tác dụng:** Cung cấp các thông tin cơ bản về cơ chế tác dụng; tác dụng dược lý, tính chất dược động học của thuốc như khả năng hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ, gắn kết protein, nửa đời của thuốc...

5. **Chỉ định:** Cung cấp thông tin về tác dụng chữa bệnh của thuốc.

6. **Chống chỉ định:** Nêu các trường hợp cần tránh dùng thuốc.

7. **Thận trọng:** Các trường hợp cần thận trọng khi dùng thuốc, ví dụ đối với trẻ em, người cao tuổi, người có bệnh về gan, thận...

8. **Thời kỳ mang thai:** Hướng dẫn và những điểm chú ý về dùng thuốc cho người mang thai.

9. **Thời kỳ cho con bú:** Hướng dẫn và những điểm chú ý về dùng thuốc cho người đang thời kỳ cho con bú.

10. **Tác dụng không mong muốn (Adverse Drug Reactions - ADR):** Là những phản ứng độc hại, không mong muốn, xảy ra ở liều thường dùng cho người trong dự phòng, chuẩn đoán và điều trị. Trong DTQGVN, các tác dụng phụ của thuốc được chia làm ba loại: **Loại thường gặp** là ADR xảy ra trên 1% số người dùng thuốc, **loại ít gặp** là ADR xảy ra dưới 1% và lớn hơn 0,1% số người dùng thuốc, **loại hiếm gặp** là ADR xảy ra dưới 0,1% số người dùng thuốc.

11. **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

12. **Liều lượng và cách dùng:** Liều lượng ghi trong Dược thư quốc gia nhằm hướng dẫn chung về liều lượng thường dùng cho người lớn và trẻ em. Các liều này là liều có tác dụng điều trị ở người lớn hoặc trẻ em sau khi uống, trừ trường hợp có ghi rõ đường dùng khác. Liều lượng ghi trong Dược thư quốc gia là liều thông thường có tính chất hướng dẫn, thầy thuốc có thể cho cao hơn hoặc thấp hơn liều thông thường để đạt được điều trị tối ưu trên từng trường hợp người bệnh cụ thể.

13. **Tương tác thuốc:** Khi sử dụng cùng một lúc hai hoặc nhiều thuốc thường dễ xảy ra tương tác thuốc (hiện tượng tác dụng đối kháng hoặc hiệp đồng). Một thuốc có thể làm giảm (hoặc mất) tác dụng của thuốc khác đó là tác dụng đối kháng; ngược lại là tác dụng hiệp đồng (có khi tác dụng tăng cường đến mức gây độc cho người bệnh), vì vậy cần thận trọng và khi thật cần thiết mới dùng chung các thuốc đó với nhau.

14. **Độ ổn định và bảo quản**

15. **Trương kỵ:** Thuốc không được trộn lẫn với thuốc khác vì xảy ra phản ứng của các thuốc với nhau, ngoài cơ thể.

16. **Quá liều và xử trí:** Các triệu chứng ngộ độc thuốc khi dùng quá liều và cách xử trí.

17. **Thông tin quy chế:** Những thông tin trong qui chế của Bộ Y tế đối với thuốc (thuốc độc bảng A, B; thuốc hướng thần, thuốc thiết yếu)

3. Phần phụ lục: Gồm 3 phụ lục

- **Phụ lục 1.** Xác định diện tích bề mặt cơ thể từ chiều cao và cân nặng: Tra bảng có sẵn khi cần biết diện tích bề mặt cơ thể nhằm xác định liều lượng thuốc cho người bệnh.

- **Phụ lục 2.** Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch: Do nhu cầu điều trị, nhiều khi phải pha thêm thuốc tiêm tĩnh mạch vào dịch truyền. Chuyên luận này gồm những nguyên tắc chung pha trộn các thuốc tiêm tĩnh mạch vào dịch truyền để đưa thuốc vào đường truyền tĩnh mạch.

- **Phụ lục 3.** Phân loại thuốc theo mã điều trị - giải phẫu - hóa học (Mã ATC: Anatomical - Therapeutic - Chemical Code).

4. Phần mục lục tra cứu

Mục lục tra cứu bao gồm tên thuốc gốc và một số tên thương mại. Với những thuốc có quá nhiều tên thương mại chỉ giới thiệu một số tên phổ biến. Các tên thương mại của thuốc trong nước được giới thiệu ưu tiên cho những sản phẩm của các xí nghiệp dược phẩm đã đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP).

III. HƯỚNG DẪN TRA CỨU

1. Hướng dẫn tra cứu chuyên luận chung và các phụ lục

- Chuyên luận Hướng dẫn về kê đơn thuốc (trang 34). Cần thiết để thực hành kê đơn tốt

- Chuyên luận Phòng ngừa và xử trí phản ứng thuốc có hại và tác dụng phụ (trang 37): Hướng dẫn nguyên tắc phòng ngừa và hạn chế phản ứng có hại của thuốc khi cho bệnh nhân dùng thuốc.

- Chuyên luận Nguyên tắc sử dụng thuốc ở trẻ em (trang 39): Khi liều dùng thuốc cho trẻ chưa biết rõ, cần tính liều lượng thuốc cho trẻ em theo liều người lớn và cần biết lời khuyên khi dùng thuốc cho trẻ

- Chuyên luận Ngộ độc và thuốc giải độc (trang 40): Hướng dẫn thuốc giải độc hoặc thuốc dùng trong điều trị ngộ độc và các tình trạng liên quan, hoặc muốn tham khảo về một số chất độc hóa học hoặc dược phẩm có khả năng liên quan tới các triệu chứng ngộ độc

- Chuyên luận Dị ứng thuốc và cách xử trí (trang 44): Hướng dẫn cách xử trí cấp cứu sốc phản vệ, khi người bệnh bị một phản ứng dị ứng nặng và cách dùng một số thuốc cấp cứu trong sốc phản vệ.

- Chuyên luận Điều trị hợp lý bệnh hen (trang 45): Hướng dẫn những kiến thức cơ bản và phương pháp cụ thể trong thực hành để xử trí và điều trị cơn hen cấp, hen cấp nặng và hen đe dọa tính mạng.

- Chuyên luận ảnh hưởng của một số bệnh đối với liều dùng và nguyên tắc điều chỉnh liều của thuốc (trang 50 - 53): Hướng dẫn điều chỉnh liều thuốc cho người bệnh gan, bệnh thận (đa số người cao tuổi).

- Chuyên luận "Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh" (trang 61): Hướng dẫn điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn thường gặp. Ví dụ trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán là mắc bệnh viêm thận bể thận cấp, tra cứu trang 64 cho ta thông tin: Dùng ampicilin 2g tiêm tĩnh mạch 6 giờ một lần, kết hợp với gentamicin 5 mg/kg một lần/ngày, tới khi có kết quả kháng sinh đồ.

- **Phụ lục 1:** Xác định diện tích bề mặt thân thể người từ chiều cao và cân nặng (trang 997): Dùng để biết diện tích da từ chiều cao và cân nặng nhằm tính liều thuốc cho trẻ em từ liều thông thường của người lớn.

- **Phụ lục 2:** (trang 998): Hướng dẫn về cách pha thêm thuốc tiêm tĩnh mạch vào dịch truyền và cách truyền dịch. Ví dụ trường hợp viêm thận bể thận cấp ở trên, dùng ampicilin 2g tiêm tĩnh mạch và gentamicin, tra cứu Phụ lục 2. Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch (trang 1004), hướng dẫn ampicilin natri, dung dịch pha và hoà loãng được truyền ngay, thể tích 100 ml, thời gian 30 - 60 phút, qua ống nhỏ giọt trong dung dịch glucose 5%, natri clorid 0,9%, ringer hay ringer lactat. Thường không truyền liên tục.

- **Phụ lục 3:** Phân loại thuốc theo mã giải phẫu - điều trị - hóa học (The Anatomical Therapeutic Chemical code - ATC). Danh mục thuốc sắp xếp theo vần chữ cái kèm mã ATC (trang 1045): Giúp tra nhanh mã ATC của thuốc. Danh mục thuốc phân loại theo mã ATC (trang 1008): Khi đã biết mã ATC của thuốc, tra cứu tại phụ lục này sẽ biết được phân loại thuốc, tác dụng điều trị và các thuốc khác có tác dụng tương tự trong nhóm có thể dùng thay thế.

Ví dụ tìm tác dụng, thuốc có tác dụng tương tự và thuốc giải độc của Panadol.

Tính liều Panadol cho trẻ em 9 tuổi cao 1m nặng 25 kg

- Tra tại trang 1102 cho biết Panadol có tên gốc là paracetamol. Tìm **tác dụng của thuốc paracetamol:**

+ **Bước 1:** Tra từ Danh mục thuốc sắp xếp theo vần chữ cái kèm mã ATC vào trang 1051, hoặc xem từ chuyên luận thuốc (trang 769) cho ta biết paracetamol có mã ATC: N02BE01

+ **Bước 2:** Từ mã ATC tra Danh mục thuốc phân loại theo mã ATC (trang 1008), vào vần N - Hệ thần kinh (trang 1033), paracetamol trong nhóm giảm đau và hạ sốt.

- Thuốc trong nhóm có tác dụng tương tự paracetamol là acid acetylsalicylic và diflunisal

- **Tìm thông tin giải độc khi ngộ độc Panadol:** Tra cứu chuyên luận chung "Ngộ độc và thuốc giải độc" (trang 40): Ngộ độc paracetamol, thuốc giải độc lựa chọn đầu tiên là acetylcystein và thuốc lựa chọn thứ 2 là methionin

- Tính liều cho trẻ em dưới 9 tuổi cao 1m nặng 25 kg: Tra phần liều lượng và cách dùng của paracetamol tại trang 771 cho biết liều của người lớn là 325 mg/lần, cứ 4 - 6h một lần.

Công thức tính liều cho trẻ em tại trang 40:

$$\text{Liều ước lượng cho bệnh nhi} = \frac{\text{Diện tích cơ thể (m}^2\text{) x liều người lớn}}{1,8}$$

Tính diện tích bề mặt cơ thể dựa vào chiều cao và cân nặng, tra cứu phụ lục 1 (trang 997): Trường hợp trẻ cao 1 mét, nặng 17,5 kg có diện tích bề mặt thân thể $0,68 \text{ m}^2$ lắp vào công thức trên ta có:

$$\text{Liều dùng cho trẻ} = 0,68 \times 325 : 1,8 = 122,7 \text{ mg/lần (khoảng 120 mg/lần)}$$

2. Mục lục tra cứu

- Thuốc được sắp xếp theo thứ tự ABC
- Tên thuốc in đậm chỉ tên thuốc gốc.
- Tên thuốc in thường chỉ tên biệt dược của thuốc.
- Ta có thể tìm được số trang của một thuốc bất kỳ để đọc các thông tin về thuốc.

BÀI 9: BÀI TẬP PHÂN TÍCH ĐƠN THUỐC, SỬ DỤNG THUỐC TRONG CÁC CA LÂM SÀNG

MỤC TIÊU

1. *Phương pháp phân tích sử dụng thuốc*
2. *Phân tích cụ thể một số ca lâm sàng tài liệu và vận dụng phân tích sử dụng thuốc trong bệnh viện.*

NỘI DUNG

I. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH SỬ DỤNG THUỐC

- Xem xét những ghi chép cơ bản về người bệnh: Số vào viện, giới tính, tuổi, tiền sử bệnh, cơ địa người bệnh có được ghi đầy đủ hay không?
- Căn cứ các dấu hiệu lâm sàng: Mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, nhịp tim, các kết quả xét nghiệm, kết quả chẩn đoán hình ảnh để phân tích việc chẩn đoán bệnh có chính xác hay không?
 - Cùng một lúc chữa một hay nhiều bệnh? Những bệnh nào?
 - Thuốc chỉ định có phù hợp với chẩn đoán hay không?
 - Kiểm tra: Liều lượng, đường dùng thuốc, khoảng cách giữa các lần dùng thuốc trong ngày, trong đợt điều trị có hợp lý hay không? Kiểm tra hướng dẫn sử dụng thuốc
 - Phát hiện tương tác thuốc. Với các bệnh án của bệnh nhân đang điều trị nếu có thể: khai thác những thuốc người bệnh đã tự điều trị, những thuốc đã điều trị từ tuyến dưới (với người bệnh chuyển viện) để tìm tương tác với các thuốc đang được điều trị

II. CÁCH TIẾN HÀNH

- Học viên của lớp học chia 4 nhóm, từng nhóm thảo luận, phân tích đơn thuốc, ca lâm sàng. Sau khi thống nhất ý kiến mỗi nhóm cử một người phân tích trước toàn lớp, cả lớp bổ sung.
 - Giảng viên hướng dẫn, gợi ý để học viên tự phân tích.
 - Giáo viên chữa bài tập trên nguyên tắc huy động học viên trả lời các gợi ý (không làm thay)

PHẦN I

PHÂN TÍCH ĐƠN THUỐC (Đơn thuốc thu thập tại một số phòng khám bệnh)

ĐƠN THUỐC SỐ 1

Bệnh nhân nam, 43 tuổi**Chẩn đoán:** Viêm phế quản thể hen**Điều trị:**

- Erythromycin 0,25g x 6 viên/ngày, Uống chia 2 lần x 7 ngày.
- Theophyllin 0,1g x 4 viên/ngày, Uống chia 2 lần x 7 ngày

Câu hỏi:

1. Vi khuẩn nào thường gây viêm phế quản? Kháng sinh lựa chọn hợp lý chưa? Nếu chưa đề xuất chọn kháng sinh nào?
2. Có tương tác thuốc khi dùng đồng thời hai thuốc trên không? Hậu quả? Cách khắc phục?

ĐƠN THUỐC SỐ 2**Bệnh nhân nữ, 64 tuổi****Chẩn đoán:** Viêm đường tiết niệu do nhiễm khuẩn, xơ gan cổ chướng (có hội chứng hoàng đản)**Điều trị:**

- Peflacin 400mg x 2 ống Truyền tĩnh mạch chậm, 2 lần/ngày (pha trong 250ml dung dịch glucose 5%)
- Methionin 0,25g x 4 viên Uống 2 lần/ngày

Câu hỏi:

1. Peflacin thận trọng khi dùng cho đối tượng nào? Dùng peflacin cho người bệnh này có hợp lý không?
2. Có thể chọn một thuốc nhóm cephalosporin điều trị cho người bệnh này được không? Lợi ích?
3. Methionin chỉ định trong trường hợp nào?

ĐƠN THUỐC SỐ 3**Bệnh nhân nữ, 12 tuổi****Chẩn đoán:** Viêm đường tiết niệu**Điều trị:**

- Peflacin 400mg x 1 viên x 2 lần/ngày x 10 ngày

Câu hỏi:

1. Thuốc nhóm fluoroquinolon chống chỉ định cho lứa tuổi nào? Tại sao?
2. Lựa chọn kháng sinh hợp lý hơn cho người bệnh này?

ĐƠN THUỐC SỐ 4**Bệnh nhân nữ, 61 tuổi****Chẩn đoán:** Viêm thùy dưới phổi phải, trên bệnh nhân có hội chứng thận hư**Điều trị:**

- Gentamicin 80mg x 2 ống/ngày chia 2 lần (tiêm bắp) x 7 ngày
- Cefuroxim 1g x 2 lọ/ngày chia 2 lần (tiêm TM chậm) x 7 ngày

Câu hỏi:

1. Bình về lựa chọn thuốc điều trị?
2. Liệu thuốc có hợp lý không? Cần làm thêm xét nghiệm gì?

ĐƠN THUỐC SỐ 5**Bệnh nhân nữ, 31 tuổi**

Chẩn đoán: Mụn mủ trên bệnh nhân có thiếu máu thiếu sắt

Điều trị:

- Tetracyclin : 0,25g x 6 viên x 7 ngày, Uống 2 lần/ngày
- Vitamin C 0,1g x 5 viên x 20 ngày, Uống 1 lần/ngày
- Siderfol : x 2 viên x 20 ngày, Uống 2 lần/ngày

Câu hỏi:

1. Thành phần của Siderfol? Chỉ định vitamin C hợp lý hay không?
2. Tác nhân nào trong đơn làm giảm hấp thu tetracyclin?
3. Tác nhân thường gây nhiễm trùng trên da là gì? Có thể chọn kháng sinh nào khác điều trị tốt hơn?

ĐƠN THUỐC SỐ 6**Bệnh nhân nam, 17 tuổi**

Chẩn đoán: Viêm lợi răng

Điều trị:

- Vitamin C 0,1g x 5 viên x 10 ngày, Uống 1 lần/ngày
- Ampicilin 0,5g x 4 viên x 7 ngày, Uống 2 lần/ngày

Câu hỏi:

1. Vi khuẩn nào thường gây nhiễm khuẩn răng miệng? Ampicilin hấp thu qua đường tiêu hóa bao nhiêu %? Nên lựa chọn kháng sinh nào điều trị viêm lợi?
2. Chỉ định của vitamin C hợp lý hay không? Tại sao?

ĐƠN THUỐC SỐ 7**Bệnh nhân nam, 56 tuổi**

Chẩn đoán: Tăng huyết áp trên bệnh nhân có loét hành tá tràng

Điều trị:

- Adalat 10mg x 3 viên x 10 ngày, Uống 3 lần/ngày
- Cimetidin 200mg x 5 viên x 10 ngày, Uống 3 lần/ngày
- Actapulgite x 2 gói x 20 ngày, Uống 2 lần/ngày
(mỗi gói pha với 1 cốc nước)

Câu hỏi:

1. Có tương tác nào xảy ra khi dùng đồng thời ba thuốc trên? Cách khắc phục?
2. Hướng dẫn người bệnh cách uống thuốc?

ĐƠN THUỐC SỐ 8**Bệnh nhân nữ, 34 tuổi**

Chẩn đoán: Luput ban đỏ hệ thống có suy tim độ I

Điều trị:

- Digoxin 0,25mg x 2 viên, Uống chia 2 lần/ngày
- Prednisolon 5mg x 8 viên, Uống chia 2 lần/ngày

Câu hỏi:

1. Chú ý gì khi dùng hai thuốc trên?
2. Cần theo dõi gì khi người bệnh dùng hai thuốc trên?

ĐƠN THUỐC SỐ 9**Bệnh nhân nam, 67 tuổi**

Chẩn đoán: Dị ứng ampicilin trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim trước vách ngày thứ 15

Điều trị:

- Astemizol 10mg x 1 viên x 2 ngày
- Prednisolon 5mg x 8 viên/ngày x 5 ngày (uống buổi sáng)
- Fraxiparin 0,3ml x 1 lọ/ngày x 5 ngày (tiêm dưới da)
- Maalox x 2 viên/ngày x 5 ngày chia làm 2 lần (nhai trước bữa ăn)

Câu hỏi:

1. Có nguy cơ gì khi dùng đồng thời các thuốc trên? Cách khắc phục?
2. Sử dụng Maalox có hợp lý không?
3. Hướng dẫn người bệnh dùng thuốc đúng cách?

ĐƠN THUỐC SỐ 10**Bà N., 34 tuổi**

Chẩn đoán: Viêm mũi dị ứng có bội nhiễm

Điều trị:

- Erythromycin 0,25 g 6 viên/ ngày x 7 ngày, Uống 2 lần/ ngày
- Astemizol 10 mg , 1 viên/ngày x 4 ngày

Câu hỏi:

1. Nhận xét gì khi sử dụng hai thuốc trên để điều trị.
2. Liều và khoảng cách đưa thuốc hợp lý chưa?

PHẦN II

PHÂN TÍCH SỬ DỤNG THUỐC TRONG MỘT SỐ CA LÂM SÀNG
(Tóm tắt từ một số bệnh án điều trị ở bệnh viện)

BỆNH ÁN SỐ 1

Bệnh nhân nam, 20 tuổi, cân nặng 43,5kg

Chẩn đoán: Sỏi thận trái, ứ nước thận trái

Xét nghiệm: Urê huyết: 10,2 mmol/l Creatinin huyết 177 μ mol/l

Xử trí: Mổ lấy sỏi thận, dẫn lưu.

Chỉ định thuốc sau mổ:

- Ampicilin 1g x 2 lọ x 10 ngày Tiêm bắp 2 lần/ngày
- Gentamicin 80mg x 2 ống x 10 ngày

Câu hỏi:

1. Cần bổ sung thêm kháng sinh nào khác nữa? Tại sao ?
2. Gentamicin tiêm 2 lần trong ngày so với 1 lần trong ngày có gì khác nhau về hiệu quả và tác dụng phụ?
3. Liều gentamicin cho người bệnh này hợp lý hay chưa?

BỆNH ÁN SỐ 2

Bà H., 64 tuổi.

Tiền sử: Mổ sỏi ống mật chủ. Hiện nay đau hạ sườn phải, sốt, vàng da.

Xét nghiệm máu: Bilirubin trực tiếp 40,2 μ mol/l

Bilirubin toàn phần 55,0 μ mol/l

Siêu âm: Ống mật chủ giãn 1,4 cm trong có hình tăng âm kèm bóng cản. Đường mật trong gan phải có hình tăng âm kèm bóng cản rõ. Túi mật không có sỏi. Kết luận sỏi ống mật chủ, sỏi gan phải. Mạch 115 lần/phút, nhiệt độ 40°C, da vàng nhẹ

Chẩn đoán: Sỏi mật tái phát, sỏi gan phải.

Ngày đầu:

- Ringer lactat 500ml Truyền tĩnh mạch XXX giọt/phút
- Glucose 5% 500ml
- Cefadin 1g x 2 lọ Tiêm bắp 2 lần/ngày
- Visceralgin x 1 ống Tĩnh mạch chậm
- Efferalgan 0,5g x 2 viên Uống sáng, chiều

Ngày thứ 2: Vẫn chỉ định như trên và thêm thuốc:

- Gentamicin 80mg x 2 ống Tiêm bắp 2 lần/ ngày
- Vitamin K 5mg x 4 ống
- Zentel x 2 viên Uống sáng, chiều
- Visceralgin x 1 ống Tĩnh mạch chậm

Ngày thứ 3:

- Gentamicin 80mg x 2 ống Tiêm bắp 2 lần/ ngày
- Vitamin K 5mg x 4 ống
- Eganin x 2 viên Uống sáng, chiều

Ngày 4: Điều trị như ngày thứ 3 và thêm:

- Metronidazole 0,5g x 2 chai Truyền tĩnh mạch
- Seduxen 5mg x 2 viên Uống buổi tối

Câu hỏi:

1. Những loại vi khuẩn nào thường gây nhiễm trùng đường tiết niệu và đường gan mật? Bàn luận về chỉ định kháng sinh?
2. Nêu cách dùng thuốc nhóm aminoglycosid để có lợi về hiệu quả, giảm tác dụng phụ? Tại sao?
3. Hãy nêu đặc điểm của tế bào gan khi bị tổn thương (đặc điểm khác với các tế bào khác)?

BỆNH ÁN SỐ 3

Bà C, 67 tuổi, vào viện ngày 4/4/2003 với lý do ho kéo dài. Qua hỏi bệnh, thăm khám thấy ho thúng thảng kéo dài 1 tháng, đờm đục, không có máu, không khó thở, tức ngực nhẹ, rì rào phế nang thô, không ran, nhiệt độ 36,8°C.

Chẩn đoán: Viêm phế quản

Điều trị các thuốc sau:

- Ampicilin 1g x 1 lọ/ngày Tiêm bắp 2 lần/ngày
- Tecpicor x 4 viên/ngày, Uống 2 lần/ngày
- Alphachymotrypsin x 4 viên/ngày Uống 2 lần/ngày
- Homtaminx 1 viên/ngày, Uống

Sau 10 ngày điều trị, bệnh nhân không sốt, hết ho, không khó thở và xuất viện.

Câu hỏi:

1. Trong trường hợp này, cần phải cho bệnh nhân làm thêm xét nghiệm chẩn đoán phân biệt gì?
2. Phân biệt viêm phế quản do virus và do vi khuẩn, khi nào chỉ định kháng sinh điều trị?
3. Liều và khoảng cách đưa ampicilin cho người bệnh này có hợp lý không?
4. Trường hợp này có cần dùng thuốc long đờm không? Dùng terpincodein hợp lý hay không?

BỆNH ÁN SỐ 4

Bệnh nhi nam, 5 tuổi, vào viện ngày 3/5/2000 với lý do đau tai phải, chảy mủ tai phải gần 1 tháng nay, đã được điều trị ở trạm y tế xã nhưng không khỏi, 4 - 5 ngày nay sưng, đau quanh tai phải, khám thấy ống tai ngoài sưng nề, đỏ, có dịch xuất tiết, nhiệt độ: 37,8°C.

Chẩn đoán: Viêm tấy quanh tai phải, đã được điều trị các thuốc sau:

- Penicilin G 1.000.000 ĐV x 1 lọ/ngày, Tiêm bắp: sáng, chiều
- Depersolon 30mg, x 1 ống, Tĩnh mạch
- Clopheniramin 4mgx 1 viên/ngày, Uống 2 lần/ngày

- Paracetamol 0,10gx 4 viên/ngày, Uống 2 lần/ngày
Sau 9 ngày điều trị, bệnh nhân đã hết sốt, hết đau, không có mủ tai và được xuất viện.

Câu hỏi:

1. Vi khuẩn gây bệnh thường gặp trong viêm tai?
2. Bàn luận về sử dụng thuốc.

BỆNH ÁN SỐ 5

Cô D. 31 tuổi, có thai 28 tuần, cách đây 3 tháng, đã được điều trị viêm bàng quang. Vào viện vào ngày 9/3 vì có ra một chút máu âm đạo, nhưng sau đó tất cả các khám nghiệm đều bình thường. Ngày 16/3 lại mệt, sốt 40°C, run, đau bụng phải và đau hố thận phải.

Xét nghiệm:

Định lượng Hemoglobin 104 g/l

Tốc độ máu lắng (ESR - Erythrocyte Sediment Rate) 110 mm

Bạch cầu 21.050/ml (N 86%), creatinin 73 μ mol/l, nitrit niệu (+).

Điều trị :

- Ngày đầu ampicilin 2g, 3 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch.
- Ngày thứ 2: xét nghiệm nước tiểu và máu phát hiện thấy E. coli, beta-lactamase (+), và kháng sinh đồ cho kết quả kháng ampicilin.
- Ngày thứ 3: thay thuốc dùng cefuroxim 1,5 g x 3 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch. Hai ngày sau, bệnh nhân hết sốt. Ngày 28/3 bệnh nhân ra viện, nhưng vẫn được kê đơn nitrofurantoin 50 mg/lần x 3 lần/ngày trong 10 ngày tiếp theo.
- Một tháng sau, cô D sinh con, thai nhi đã tử vong!

Câu hỏi:

1. Tại sao thai nhi tử vong? Phụ nữ có thai viêm đường tiết niệu có nguy cơ gì? Có thể tránh nguy cơ này được không?
2. Liều dùng của thuốc kháng sinh cho phụ nữ mang thai có thay đổi không? Tại sao?
3. Nếu cách chọn kháng sinh điều trị cho phụ nữ mang thai nhiễm khuẩn đường tiết niệu có nguy cơ nhiễm khuẩn huyết?

BỆNH ÁN SỐ 6

Bệnh nhân nữ, 42 tuổi, vào viện ngày 28/4/2000, lý do vào viện: Sung đau căng tay trái (sau khi tiêm 1 loại thuốc vào tay trái 3 ngày),

Được chẩn đoán: Viêm tấy lan toả căng tay trái.

Đã được điều trị các thuốc sau:

- SAT 1500 ĐV x 1 ống/ngày, Tiêm bắp
- Gentamicin 0,08g x 1 ống/ngày, Tiêm bắp 2 lần/ngày
- Lincomycin 0,6gx 2 ống/ngày, Tiêm bắp 2 lần/ngày
- Alphachymotrypsin x 6 viên/ngày, Uống 2 lần/ngày

Sau 5 ngày điều trị, toàn bộ cánh, căng tay trái sưng nề, tấy đỏ chu vi bên viêm tấy 8cm, vận động khuỷu tay đau, hạn chế, cảm giác ngón tay bình thường, bệnh nhân xin chuyển lên bệnh viện Việt Đức điều trị.

Câu hỏi:

1. Lựa chọn kháng sinh đã hợp lý chưa? Nếu không, nêu cách dùng hợp lý ?
2. Tác dụng không mong muốn của lincomycin?

BỆNH ÁN SỐ 7

Chị G. 37 tuổi có thai 8 tuần. Ngày 2-10-2003 người bệnh đau bụng, ra huyết đen, rỉ rỉ. Khớp gối sưng đau. Khám trong có huyết ra theo tay, mùi hôi.

Xét nghiệm:

- Xét nghiệm máu: Hồng cầu 3,6 triệu/ml; Bạch cầu 10.000/ml (trung tính 87%, Lympho 13%)
- Huyết áp 110/70 mmHg, mạch: 110 lần/phút, nhiệt độ: 39,2°C
- Xét nghiệm nước tiểu: Protein 0,3g/l
- Siêu âm tử cung, vòi trứng, theo dõi thai chết lưu.

Chẩn đoán: Thai 08 tuần chết lưu, nhiễm trùng trên sản phụ viêm khớp.

Điều trị:**Ngày 2/10 đến 7/10**

- Ampicilin 1g x 04 lọ x 05 ngày, Tiêm bắp 2 lần/ngày
- Adrenoxyl 10mg x 02 viên x 03 ngày, Uống 2 lần/ngày
- Vitamin B1 0,01g x 10 viên x 08 ngày, Uống 2 lần/ngày
- Vitamin C 0,01g x 10 viên x 08 ngày, Uống 2 lần/ngày

Ngày 3/10 thêm:

- Gentamicin 80mg x 02 ống x 04 ngày, Tiêm bắp 2 lần/ngày

Ngày 4/10 đến 5/10 thêm:

- Diclofenac 75 mg x 01 ống x 02 ngày Tĩnh mạch XXX giọt/phút
- Metronidazol 250mg x 02 lọ x 05 ngày
- Glucose 5% x 500 ml x 01 ngày
- Ringer lactat 500ml x 01 ngày

Ngày 5/10 thêm:

- Penicilin G 1triệu UI x 8 lọ x 06 ngày, Tĩnh mạch XXX giọt/phút
- Natri clorid 0,9% chai 500ml x 05 ngày, Tĩnh mạch XXX giọt/phút
- Prednisolon 5mg x 4viên x 03 ngày Uống vào buổi sáng

Ngày 7/10 thêm:

- Atropin sulfat 0,25mg x 02 ống x 02 ngày Tiêm bắp
- Oxytoxin 5 UI x 03 ống x 03 ngày Tiêm bắp
- Penicilin G 1 triệu UI x 02 lọ x 03 ngày, Tĩnh mạch chậm

Sau 6 ngày điều trị, ngày 8/10 bệnh nhân ra viện.

Tình trạng ra viện: Bệnh nhân tỉnh không sốt, không ra huyết, nhưng khớp gối vẫn đau, hạn chế vận động.

Câu hỏi:

1. Nhận xét về cách dùng kháng sinh cho người bệnh

2. Nếu điều trị viêm khớp như thế đã đủ chưa?

BỆNH ÁN SỐ 8

Bé gái 9 tháng tuổi; cân nặng 7kg

Triệu chứng: Khởi bệnh 2 ngày, sốt, nôn, mửa, đi ngoài (cần) phân lỏng 2 - 3 lần/ngày. Lơ mơ mắt trũng, môi khô, thóp phồng (+/-), cổ cứng, đồng tử 2 bên đều 3mm, đáp ứng ánh sáng, không liệt khu trú.

Mạch 144 lần/phút; nhiệt độ 39,5°C; huyết áp 80/40 mmHg; thở 70 lần/phút

Xét nghiệm:

Hồng cầu 2.400.000/ml Bạch cầu 14800/ml (N 70%; L 30%) Xét nghiệm vi khuẩn dịch não tủy: Cầu khuẩn Gram (+) dạng hình nến +++++ dày đặc

Test VK: Streptococcus pneumonia (+)

Chẩn đoán: Viêm màng não mủ do Streptococcus pneumonia

Điều trị:

- Thở oxy
- Lau toàn thân bằng nước ấm, cho đến khi trẻ đổ mồ hôi
- Cefotaxim 1g x 1 lọ x 21 ngày, Tĩnh mạch 8h - 16h
- Ampicilin 1g x 1 lọ x 21 ngày
- Dexamethason 4 mg x 1 ống x 4 ngày đầu, Tiêm tĩnh mạch
- Paracetamol viên đạn 80 mg, đặt hậu môn khi sốt cao trên 38,5°C

Sau điều trị 1 ngày, xét nghiệm dịch não tủy phản ứng Pandy (+); protein 60 mg/dl; glucose 0,35 g/l; bạch cầu 12.000/ml; Test vi khuẩn Streptococcus pneumonia (-).

Người bệnh xuất viện sau 21 ngày điều trị.

Câu hỏi:

1. Có những loại vi khuẩn nào gây viêm màng não mủ? Thuốc điều trị với mỗi loại vi khuẩn (lưu ý tình hình kháng thuốc hiện nay tại Việt Nam).
2. Thứ tự dùng corticoid và kháng sinh cho người bệnh viêm màng não mủ? Khi dùng đồng thời dexamethason và cefotaxim cần lưu ý điều gì?
3. Dùng kết hợp cefotaxim và ampicilin hai kháng sinh cùng nhóm beta-lactam cho người bệnh này có hợp lý không? Tại sao?

BỆNH ÁN SỐ 9

Ông Q 45 tuổi bị tai nạn do mìn nổ, gây đa chấn thương trong đó có chấn thương não. Chức năng thận bình thường. Ông được mổ cấp cứu lấy máu tụ. Sau 10 ngày bệnh nhân bị áp xe não, vi sinh xác định do Staphylococcus aureus (tụ cầu vàng) kháng methicilin (MRSA). Kháng sinh đồ cho thấy vancomycin và cloramphenicol còn nhạy cảm với MRSA

Điều trị:

- Vancomycin 1g x 2 lọ Tĩnh mạch chậm
- Cloramphenicol 1g x 2 lọ Tĩnh mạch chậm
- Ringer lactat 1000 ml
- Truyền tĩnh mạch L giọt/phút

Điều trị 1 ngày thì người bệnh bị dị ứng với vancomycin (nổi mề đay, ngứa toàn thân) do đó ngừng điều trị vancomycin và thay bằng penicilin G 24 triệu đơn vị/ ngày, dùng trong 7 ngày. Người bệnh có tiên lượng xấu.

Câu hỏi:

1. Vi khuẩn gây apxe não trong trường hợp đa chấn thương ở người bệnh này?
2. Kết hợp vancomycin với cloramphenicol có hợp lý không?
3. Dùng penicilin G 24 triệu đơn vị/ngày có điều trị được MRSA không?
4. Lựa chọn kháng sinh nào cho người bệnh này?

BỆNH ÁN SỐ 10

Bệnh nhân nam 33 tuổi, có tiền sử viêm gan. Hiện tại, đau bụng, bờ dưới sườn phải, sốt vừa, nước tiểu vàng sẫm, vàng da toàn thân.

Xét nghiệm:

Phản ứng Gross 0,5 ml	Maclagan 7,2 đơn vị
Hồng cầu 3.100.000/ml	Bạch cầu 9.150/ml (N 70%; L 30%); Hb 10%

Kết quả siêu âm:

Gan nhỏ hơn bình thường, cấu trúc đậm, âm không đều, có các nốt đậm âm kích thước to nhỏ khác nhau, có ổ đậm âm kích thước 1,7 x 1,3cm, có nhiều dịch ở xung quanh gan.

Chẩn đoán: Viêm gan tái phát do tắc mật.

Điều trị:**Ngày thứ 1 đến ngày thứ 5:**

- Glucose 5%	x 1000 m	
Truyền tĩnh mạch IV giọt/phút		
- Glucose 30%	x 1000 ml	
- Cefotaxim 1g		x 2 lọ
- Gentamicin 80mg	x 2 ống	
- Vitamin 3B		x 10 viên
- Fortec	x 6 viên	

Bệnh nhân xin về sau 5 ngày

Câu hỏi:

1. Nêu vi khuẩn thường gặp trong các bệnh nhiễm trùng đường gan mật? Lựa chọn thuốc điều trị?
2. Có tương tác khi dùng đồng thời các thuốc trên không? Nêu cách xử lý nếu có tương tác.
3. Tác dụng của Fortec đối với việc bảo vệ gan (trên cơ sở y học dựa trên bằng chứng)?

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO, (2003), ATC code – DDD.
2. Bộ Y tế, (2002), Bảng phân loại quốc tế bệnh tật Việt - Anh lần thứ 10 (ICD – 10), Nhà xuất bản Y học.
3. Bộ Y tế, (2002), Dược thư quốc gia Việt Nam, Nhà xuất bản Y học.
4. World Health Organisation, (2002), Drug therapeutic committee.

5. Bộ Y tế, (2002), Một số vấn đề cấp bách của công tác khám chữa bệnh, Nhà xuất bản Y học.
6. Bộ Y tế, (2003), Niên giám thống kê y tế năm 2003, Nhà xuất bản Y học.
7. Bộ Y tế, (2001), Những vấn đề cấp bách trong điều trị, Nhà xuất bản Y học.
8. Ban chỉ đạo ASTS, Tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp năm 2003, Tạp chí dược lâm sàng tháng 10/2004.
9. Vụ Điều trị - Bộ Y tế, (2005), Đánh giá kết quả thực hiện Chỉ thị 05/2004/CT-BYT về việc chấn chỉnh công tác cung ứng và sử dụng thuốc trong bệnh viện.
10. Bộ Y tế, (2002), Dược thư quốc gia Việt Nam, Nhà xuất bản Y học.
11. Bộ Y tế, (2002), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.
12. Bộ môn Dược lâm sàng - Đại học Dược khoa Hà Nội, (2001), *Dược lý lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.