

Cây độc	
Các alkaloid nhóm beladonna: atropin, scopolamin, hoặc hyoscyamin (ví dụ cây cà độc dược, <i>Datura Metel Lour.</i> , <i>Datura Stramodi</i>)	Physostigmin, neostigmin
Các steroid tim (cóc, trúc đào, dương địa hoàng)	Kháng thể kháng digoxin (Fab)
Các glycosid sinh cyanid: Sắn (chứa linamarin), măng (taxiphyllin)	Bộ ba thuốc giải độc cyanid (amyl nitrit, natri nitrit, natri thiosulfat) hoặc hydroxocobalamin
Cau (<i>Areca catechu</i>) chứa arecolin, cây độc biển đậu (<i>Physostigma venenosum</i>) chứa physostigmin, cây chanh tím (<i>Pilocarpus jaborandi</i>) chứa pilocarpin	Atropin
Độc tố vi khuẩn	
Độc tố botulinum	Kháng độc tố botulinum
Độc tố uốn ván	Kháng độc tố uốn ván
Độc tố vi khuẩn bạch hầu	Kháng độc tố bạch hầu
Phóng xạ	
Nhiễm plutoni (plutonium), americi (americium), curi (curium) qua da, hô hấp, vết thương. Nhiễm berkeli (berkeli), californi (californium), coban (cobalt), einsteini (einsteini), europi (europium), indi (indium), iridi (iridium), mangan (manganese), niobi (niobium), promethi (promethium), rutheni (ruthenium), scandi (scandium), thori (thorium), ytri (yttrium).	Diethylenetriaminpentaacetat (DTPA)
Caesi 137 (Caesium 137)	Prussian blue (loại thuốc giải độc)
Iod 131 (Iodine 131)	Kali iodid
Stronti 90 (Strontium 90)	Alginat Các thuốc kháng acid chứa nhôm hydroxyd Bari sulfat Calci gluconat Amoni clorid
Urani 233, 235, 238 (Uranium 233, 235, 238)	Natri bicarbonat Các thuốc kháng acid chứa nhôm hydroxyd

6. Các biện pháp điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ

Bệnh nhân ngộ độc nặng có thể cần hồi sức tích cực. Tùy theo tạng bị suy hoặc cơ quan bị tổn thương và suy giảm chức năng nặng, ví dụ sốc, suy hô hấp cấp tiến triển,...

Phần lớn các biện pháp điều trị cho bệnh nhân ngộ độc là điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ, ví dụ điều trị suy hô hấp, suy thận cấp, giảm đau,...

Tuy nhiên ngộ độc cấp thường xảy ra ở người khỏe mạnh. Phần lớn các chất độc có tác dụng trong thời gian tương đối ngắn, được cơ thể chuyển hóa, khử độc và thải trừ. Do đó các biện pháp điều trị, bao gồm cấp cứu và hồi sức nếu được thực hiện kịp thời và tích

cực thì các bệnh nhân ngộ độc cấp có tiên lượng tốt hơn rất nhiều so với khi bị bệnh do các nguyên nhân khác.

7. Phòng tránh ngộ độc, đề xuất các biện pháp can thiệp ngăn chặn ngộ độc tiếp diễn

Phòng chống ngộ độc là lĩnh vực đặc biệt, phần lớn các trường hợp ngộ độc có thể phòng tránh được hoặc ngăn chặn được một cách có hiệu quả rõ ràng với một kinh phí thấp nhất so với việc phòng chống bệnh tật trong nhiều lĩnh vực khác. Điển hình là công tác cảnh giác độc học và cảnh giác dược, thông qua hoạt động theo dõi, giám sát liên tục qua các trường hợp ngộ độc hoặc các cơ sở điều trị phụ của thuốc cụ thể, trung tâm chống độc hoặc các cơ sở điều trị phát hiện thấy các sản phẩm thuốc, thực phẩm, hóa chất,... không đảm bảo an toàn, hoặc có các hành vi, thói quen, tập quán có nguy cơ cao dẫn tới ngộ độc. Tất cả các sản phẩm hoặc các hiện tượng này cần được thông báo tới các cơ quan chức năng để kiểm tra, có các biện pháp xử lý thích hợp, hoặc tư vấn, tuyên truyền, hướng dẫn, cảnh báo người dân về dùng thuốc, hóa chất, an toàn trong lao động, bảo vệ môi trường,... giúp phòng tránh ngộ độc. Cao hơn nữa, quyết liệt và bền vững hơn nữa là các điều chỉnh và thực thi chính sách của cơ quan quản lý giúp kiểm soát các chất độc và nguy cơ ngộ độc.

Cập nhật lần cuối: 2021.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ CÁC THÔNG SỐ CHÍNH

Dược động học (Pharmacokinetics) nghiên cứu các quá trình từ khi thuốc hấp thu vào cơ thể cho đến khi được thải trừ khỏi cơ thể. Các quá trình chính gồm hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ.

Hấp thu thuốc

Hấp thu (Absorption) là quá trình vận chuyển thuốc từ nơi đưa thuốc vào vòng tuần hoàn chung. Ngoại trừ các thuốc sử dụng với mục đích tác dụng tại chỗ (như thuốc bôi ngoài da, nhỏ mũi...), hấp thu là điều kiện tiên quyết đối với tác dụng của thuốc. Thuốc được hấp thu khi dùng qua nhiều đường khác nhau: uống, đặt dưới lưỡi, đặt trực tràng, hít, tiêm bắp, tiêm dưới da... Thuốc dùng đường uống, sau khi hấp thu qua ống tiêu hóa được đổ vào tĩnh mạch cửa, qua gan rồi vào tuần hoàn chung. Khi qua gan, thuốc bị chuyển hóa một phần gọi là *chuyển hóa lần đầu qua gan* (hepatic first pass metabolism) làm lượng thuốc bị hao hụt trước khi vào được vòng tuần hoàn chung. Quá trình hấp thu thuốc phụ thuộc nhiều yếu tố như tính chất lý hóa của dược chất, dạng bào chế, đường dùng, trạng thái bệnh lý và yếu tố cá thể của người bệnh...

Một số thông số đặc trưng cho quá trình hấp thu

Nồng độ đỉnh, kí hiệu C_{max} : Là mức nồng độ thuốc cao nhất trong huyết tương sau khi đưa thuốc vào cơ thể. C_{max} phản ánh mức độ hấp thu thuốc vào vòng tuần hoàn chung.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh, kí hiệu T_{max} : Là thời gian cần thiết để thuốc đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương sau khi đưa thuốc vào cơ thể. T_{max} đặc trưng cho tốc độ hấp thu thuốc vào vòng tuần hoàn chung, T_{max} càng nhỏ thì tốc độ hấp thu càng nhanh.

Diện tích dưới đường cong (AUC- Area Under the Curve): Là diện tích dưới đường cong của đồ thị biểu diễn nồng độ thuốc (mg/lit hoặc $microgam/ml$) trong huyết tương theo thời gian (*giờ* hoặc *phút*), AUC đặc trưng cho mức độ hấp thu.

Sinh khả dụng (Bioavailability, BA): Là đặc tính biểu thị tốc độ và mức độ hấp thu của dược chất hoặc chất có tác dụng từ một thuốc vào tuần hoàn chung của cơ thể để được chất hoặc chất có tác dụng đó xuất hiện tại nơi có tác dụng trong cơ thể.

Theo định nghĩa trên, sinh khả dụng biểu thị mức độ hấp thu hoạt

chất vào được tuần hoàn chung, do đó, nếu tiêm tĩnh mạch, thì toàn bộ thuốc đều vào vòng tuần hoàn chung nên $BA = 1$. Trường hợp thuốc được dùng theo đường khác (đường uống, tiêm dưới da...) thì luôn có một lượng thuốc bị hao hụt trong quá trình hấp thu vào tuần hoàn chung, nên $BA < 1$.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng: chuyển hóa lần đầu qua gan, độ hòa tan của thuốc, độ ổn định của thuốc, dạng bào chế, kỹ thuật bào chế.

Sinh khả dụng tuyệt đối

Sinh khả dụng tuyệt đối (F): Là tỷ lệ AUC của thuốc được dùng không phải theo đường tiêm tĩnh mạch (như đường uống, tiêm dưới da...) so với AUC khi tiêm tĩnh mạch.

$$F = \frac{AUC \text{ thuốc dùng ngoài đường tiêm tĩnh mạch}}{AUC \text{ thuốc dùng theo đường tiêm tĩnh mạch}} \times \frac{D \text{ thuốc dùng theo đường tiêm tĩnh mạch}}{D \text{ thuốc dùng ngoài đường tiêm tĩnh mạch}}$$

(D: liều dùng)

F luôn luôn < 1 và phản ánh tỷ lệ thuốc bị hao hụt trong quá trình hấp thu.

Sinh khả dụng tương đối

Sinh khả dụng tương đối (F') là tỷ lệ giữa 2 giá trị AUC của cùng một thuốc, cùng đường dùng với cùng một liều, nhưng khác nhau về dạng bào chế hoặc nhà sản xuất.

Ví dụ, viên nén của nhà sản xuất A cho AUC_A và nhà sản xuất B cho AUC_B , thì sinh khả dụng tương đối F' của thuốc do 2 nhà sản xuất là:

$$F' = AUC_A / AUC_B$$

Trong trường hợp này nếu $AUC_A > AUC_B$ thì $F' > 1$ hoặc $> 100\%$; nếu $AUC_A < AUC_B$ thì $F' < 1$ hoặc $< 100\%$.

Tương đương sinh học

Hai thuốc gọi là tương đương sinh học nếu chúng là các thuốc tương đương bào chế hoặc là các thể phẩm bào chế có sinh khả dụng (mức độ và tốc độ hấp thu hoạt chất của chúng) khi dùng cùng mức liều trong cùng điều kiện thử nghiệm là tương tự nhau, do vậy hiệu quả điều trị của chúng về cơ bản được coi là tương đương nhau.

Trong đó, hai thuốc là tương đương bào chế khi thỏa mãn các tiêu chí: chứa cùng một loại hoạt chất; có cùng hàm lượng hoặc nồng độ; cùng dạng thuốc (viên nén, dung dịch...); cùng đường dùng (uống, tiêm dưới da...) và đạt cùng một mức tiêu chuẩn chất lượng. Thể phẩm bào chế: Các thuốc được coi là thể phẩm bào chế nếu chứa cùng 1 loại dược chất nhưng khác nhau về dạng hóa học (base, muối hay ester...) hay khác nhau về hàm lượng hoặc dạng bào chế. Tương đương sinh học thường được xác định bằng cách so sánh sinh khả dụng tương đối của thuốc nghiên cứu với một thuốc đối chứng, là một thuốc thương mại đã được chứng minh về an toàn và hiệu quả (thuốc phát minh hoặc thuốc được cơ quan quản lý có thẩm quyền công nhận). Trong trường hợp này, sinh khả dụng tương đối phải được so sánh đầy đủ trên các thông số dược động học cơ bản đặc trưng cho mức độ và tốc độ hấp thu của thuốc như AUC, C_{max} và T_{max} .

Phân bố thuốc

Quá trình phân bố là quá trình đưa thuốc từ máu tới các mô.

Khả năng phân bố thuốc từ máu tới các mô phụ thuộc vào:

Tỉ lệ liên kết thuốc với protein huyết tương: Sau khi hấp thu vào tuần hoàn, một phần thuốc liên kết với protein huyết tương. Tỷ lệ thuốc liên kết với protein huyết tương tùy thuộc ái lực của từng thuốc. Liên kết giữa thuốc với protein huyết tương thường có tính thuận nghịch. Ở dạng liên kết thuốc không có tác dụng, chỉ ở dạng tự do mới có tác dụng.

Lưu lượng tưới máu tới các mô: Những mô được tưới máu nhiều thì thuốc đến nhiều như gan, thận, phổi; những mô được tưới máu

ít thì thuốc đến ít như gân, xương, da.

Khả năng qua hàng rào sinh học tại các tổ chức: Khả năng thâm nhập thuốc vào các tổ chức phụ thuộc vào cấu trúc mao mạch tại các tổ chức. Có những tổ chức hàng rào này rất lỏng lẻo như gan, thận, tụy, lách tuy nhiên một số tổ chức lại rất khó thấm thuốc như hàng rào máu - não, hàng rào máu - dịch não tủy.

Yếu tố thuộc về thuốc: Bản chất hóa học của thuốc (các thuốc thân lipid dễ qua hàng rào mao mạch, ngược lại các thuốc thân nước khó đi qua), khối lượng phân tử, độ pH, độ ion hóa và ái lực của thuốc với thụ thể.

Thể tích phân bố

Thể tích phân bố (Volume of distribution, viết tắt là V_d) biểu thị một thể tích biểu kiến (không có thực) chứa toàn bộ lượng thuốc đã được đưa vào cơ thể để đạt được nồng độ bằng nồng độ thuốc trong huyết tương.

Thể tích phân bố V_d (lít) được tính theo công thức cơ bản nhất, áp dụng cho thuốc tiêm tĩnh mạch:

$$V_d = D / C_{p,0}$$

Trong đó: D là lượng thuốc đưa vào cơ thể (mg).

$C_{p,0}$ là nồng độ thuốc trong huyết tương (mg/lít) ở thời điểm ban đầu đạt được.

Nếu người đó nặng W (kg), thì thể tích phân bố cho 1 kg cân nặng v_d là

$$v_d = V_d / W$$

Thể tích phân bố V_d giúp dự đoán mức độ phân bố của thuốc trong cơ thể. V_d được tính theo lít/kg.

Chuyển hóa thuốc

Thuốc là chất lạ, vì vậy cơ thể luôn muốn loại bỏ thuốc ra khỏi cơ thể. Nhưng thuốc thường là những phân tử tan được trong lipid, không hoặc ít ion hóa, dễ gắn vào protein huyết tương, dễ thấm qua màng tế bào và được giữ lại trong cơ thể. Muốn thải trừ, ngoài bài xuất ra khỏi cơ thể dạng không đổi, cơ thể phải chuyển hóa thuốc thành các phức hợp có cực, dễ ion hóa, ít tan trong lipid, khó thấm vào tế bào, tan nhiều hơn trong nước để thải trừ qua thận. Rất nhiều cơ quan tham gia vào quá trình chuyển hóa thuốc, nhưng gan là cơ quan chính chứa hầu hết các enzym tham gia các phản ứng chuyển hóa thuốc thông qua 2 pha:

Pha I: Thuốc được chuyển hóa nhờ các phản ứng oxy hóa khử, phản ứng thủy phân. Trong đó, phản ứng oxy hóa thuốc, chủ yếu nhờ hệ enzym cytochrom P450 (quan trọng nhất), rồi đến phản ứng khử nhờ các enzym reductase, dehydrogenase và phản ứng thủy phân nhờ enzym esterase, amidase. Một thuốc có thể bị chuyển hóa qua nhiều phản ứng xảy ra cùng một lúc hoặc nối tiếp nhau thành các chất trung gian có các nhóm chức đặc trưng cần thiết cho phản ứng ở pha II.

Pha II: Chủ yếu là phản ứng liên hợp giữa các chất trung gian đã bị chuyển hóa hoặc chưa bị chuyển hóa có các nhóm chức đặc trưng với phân tử có sẵn trong cơ thể như acid glucuronic, glutathion, glycin, các gốc sulfat, acetyl để thành các phức hợp tan trong nước, nên dễ dàng bị thải ra ngoài theo nước tiểu hoặc qua mật rồi ra ngoài theo phân.

Đa số các chất sau chuyển hóa không còn hoạt tính hoặc hoạt tính kém so với thuốc mẹ, nhưng cũng có chất chuyển hóa vẫn còn tác dụng và có thể gây độc; thậm chí có thuốc bản thân không có tác dụng dược lý (gọi là tiền chất) mà chỉ sau khi chuyển hóa thành một dạng khác mới có tác dụng.

Thải trừ thuốc

Thải trừ biểu thị sự hao hụt không phục hồi của thuốc trong cơ thể. Sự thải trừ xảy ra là do thuốc bị bài xuất khỏi cơ thể dưới dạng không thay đổi (chất mẹ) và dưới dạng chuyển hóa.

Sự bài xuất dạng thuốc mẹ có thể theo nhiều đường khác nhau như thận, mật (rời đồ ra ngoài theo phân), phổi, sữa, mồ hôi, tuyến nước bọt, tuyến lệ, nhưng quan trọng nhất là qua thận và qua mật. Bài xuất qua thận là con đường thải trừ quan trọng nhất. Thuốc được bài xuất qua thận theo 3 cơ chế lọc ở cầu thận, bài tiết ở ống thận và tái hấp thu ở ống thận.

Độ thanh thải

Độ thanh thải (Clearance, viết tắt là Cl) là một thể tích giả thuyết (không có thực) của máu, huyết tương hoặc huyết thanh được cơ thể loại bỏ hoàn toàn thuốc trong một đơn vị thời gian. Cơ quan thải trừ thường là gan và thận, tương ứng với gan ta có độ thanh thải gan (Cl_G), với thận ta có độ thanh thải thận (Cl_T).

Độ thanh thải toàn phần (Cl_{TP}) bằng tổng độ thanh thải của thận (Cl_T), của gan (Cl_G) và các cơ quan khác ($Cl_{khác}$). Ta có:

$$Cl_{TP} = Cl_T + Cl_G + Cl_{khác}$$

Tuy nhiên, độ thanh thải của các cơ quan khác rất nhỏ, nên trong thực tế, có thể coi như:

$$Cl_{TP} = Cl_T + Cl_G$$

Xác định độ thanh thải theo liều dùng và AUC

Khi tiêm tĩnh mạch thuốc với liều D , rồi xác định AUC thì Cl_{TP} được tính theo công thức:

$$Cl_{TP} = \frac{D}{AUC}$$

D tính bằng mg, AUC tính bằng mg. lít⁻¹.giờ thì Cl_{TP} tính bằng lít.giờ⁻¹. Nếu liều D tính cho 1 kg cân nặng thì Cl_{TP} tính theo lít.giờ⁻¹.kg⁻¹ hoặc ml.phút⁻¹.kg⁻¹ (xem trên).

Trường hợp không tiêm tĩnh mạch mà dùng theo đường khác, ví dụ uống, thì phải xét đến cả sinh khả dụng tuyệt đối F , khi đó độ thanh thải toàn phần được tính theo công thức:

$$Cl_{TP} = \frac{F \times D}{AUC}$$

Nửa đời thải trừ

Nửa đời thải trừ (elimination half-life), ký hiệu $t_{1/2}$ là khoảng thời gian (giờ, phút) cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi còn một nửa, còn gọi là nửa đời trong huyết tương (plasma half-life).

Nghiên cứu động học đã chứng minh rằng, với giả định động học bậc 1, nếu ban đầu, nồng độ của thuốc là C_0 , sau một thời gian t thuốc bị thải trừ còn lại là C_t thì:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$$

trong đó k là hằng số tốc độ thải trừ.

Theo định nghĩa ở trên, sau một thời gian bằng nửa đời thải trừ ($t_{1/2}$) thì nồng độ $C_t = 1/2 C_0$ nên:

$$1/2 C_0 = C_0 \cdot e^{-kt_{1/2}}$$

$$1/2 = 0,5 = e^{-kt_{1/2}}$$

Lấy logarit tự nhiên cả 2 vế, ta có:

$$\ln 0,5 = -kt_{1/2} \cdot \ln e = -kt_{1/2}$$

Vì $\ln 0,5 = -0,693$, nên: $-0,693 = -kt_{1/2}$

và hằng số tốc độ thải trừ $k = Cl/V_d$ nên:

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

Trong thực tế điều trị, thời gian để nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng (Css) là sau $5 \times t_{1/2}$; Css là nồng độ thuốc cần thiết để duy trì hiệu quả điều trị. Thuốc được coi là thải trừ hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau $7 \times t_{1/2}$. Lúc này nồng độ thuốc trong máu chỉ còn chưa đầy 1% so với nồng độ ban đầu.

Cập nhật lần cuối: 2019.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác thuốc là hiện tượng một thuốc bị thay đổi tác dụng hoặc trở thành độc trên người bệnh khi được sử dụng đồng thời với thuốc khác. Tương tác giữa thuốc với thức ăn và đồ uống cũng được coi là một loại tương tác thuốc. Tương tác thuốc có thể được lợi dụng để xây dựng các phác đồ điều trị nhằm mục đích tăng hiệu quả điều trị hoặc để giải độc. Tuy nhiên trong thực hành lâm sàng, mặt trái của tương tác thuốc là giảm hiệu quả điều trị, tăng tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn hoặc độc tính được lưu ý nhiều hơn bởi đây là những hậu quả không định trước có thể dẫn đến thất bại điều trị và làm tăng tỷ lệ tai biến do thuốc gây ra. Chính vì vậy những hiểu biết về cơ chế tương tác thuốc là cơ sở để bảo đảm sử dụng thuốc hiệu quả, an toàn.

Các tương tác thuốc được chia làm 2 loại theo cơ chế xảy ra tương tác:

Tương tác dược lực học

Đây là loại tương tác thể hiện tại receptor hoặc trên cùng hướng tác dụng của một hệ thống sinh lý. Kết quả của phối hợp thuốc có thể dẫn đến tăng hiệu quả hoặc độc tính (hiệp đồng) hoặc ngược lại, giảm tác dụng (đối kháng).

Tương tác hiệp đồng: Các phối hợp kiểu này thường được sử dụng để xây dựng các phác đồ điều trị. Ví dụ: Phối hợp các NSAID với thuốc giảm đau opioid để tăng hiệu quả giảm đau; phối hợp các kháng sinh với chất chẹn bơm proton để tăng hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* trong điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng... Cần lưu ý tránh tác dụng hiệp đồng xảy ra gây tăng tác dụng không mong muốn hoặc độc tính khi phối hợp các chất trong cùng một nhóm dược lý. Ví dụ: Việc phối hợp các thuốc cùng nhóm NSAID với nhau gây tăng tỷ lệ và mức độ trầm trọng của loét dạ dày - tá tràng, xuất huyết và suy thận; phối hợp các kháng sinh aminoglycosid gây tăng độc tính trên thận và thính giác.

Tương tác đối kháng: Cần tránh phối hợp các thuốc có tác dụng đối kháng trong một phác đồ do các thuốc làm giảm hoặc mất hiệu quả điều trị của nhau. Ví dụ như kháng sinh nhóm macrolid, lincosamid, phenicol cùng gắn lên 50S-ribosom của vi khuẩn sẽ dẫn đến đối kháng, làm giảm tác dụng kháng khuẩn; hay các thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic để điều trị tăng huyết áp, loạn nhịp tim (propranolol) có thể làm mất tác dụng giãn phế quản của các thuốc điều trị hen nhóm kích thích thụ thể beta₂-adrenergic (salbutamol). Ứng dụng của loại tương tác đối kháng là để giải độc khi ngộ độc thuốc. Ví dụ: dùng naloxon để giải độc morphin.

Tương tác dược động học

Đây là tương tác xảy ra trong quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ của thuốc; hậu quả làm tăng hoặc giảm nồng độ thuốc trong máu dẫn đến quá liều hoặc ngược lại giảm hiệu quả điều trị. Nguy hiểm thường xảy ra khi phối hợp những thuốc có độc tính cao hoặc có chỉ số điều trị hẹp, vì nồng độ thuốc chỉ thay đổi ít có thể đã dẫn đến những hậu quả có hại rõ rệt trên lâm sàng. Tương tác loại này khó đoán trước vì không liên quan đến tác dụng dược lý. Tương tác theo cơ chế dược động học có thể xảy ra ở cả