

SỬ DỤNG THUỐC TRONG THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

1. Thời kỳ mang thai

Sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai là một tình huống đặc biệt. Thuốc nhìn chung được sử dụng để điều trị cho mẹ, tuy nhiên thai nhi cũng là một đối tượng tiếp nhận và có thể là đích điều trị. Sự thay đổi sinh lý của mẹ trong thời kỳ mang thai có thể ảnh hưởng đến dược động học của thuốc, một số thuốc có thể vào thai nhi, gây độc tính trên thai nhi. Tránh sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai là không thể và có thể nguy hiểm cho mẹ, do vậy việc làm rõ mối liên hệ giữa dược lực học và dược động học của thuốc với những thay đổi sinh lý trong suốt thời kỳ mang thai có vai trò quan trọng trong lựa chọn và sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thay đổi dược động học của mẹ trong thời kỳ mang thai

Những thay đổi sinh lý thông thường của mẹ trong thời kỳ mang thai có thể làm thay đổi tác dụng của thuốc, kết quả cần phải kiểm soát và đôi khi thay đổi điều trị. Thay đổi sinh lý ở mẹ bắt đầu vào 3 tháng đầu, đạt đỉnh vào 3 tháng giữa. Trong suốt thời kỳ mang thai, thể tích huyết tương, cung lượng tim và mức lọc cầu thận của mẹ tăng 30 - 50%, điều này làm giảm nồng độ thuốc thải trừ qua thận. Do lượng lipid trong cơ thể tăng, thể tích phân bố của các thuốc tan trong lipid có thể tăng. Nồng độ albumin huyết tương giảm làm tăng thể tích phân bố của các thuốc có tỷ lệ liên kết protein huyết tương cao. Tuy nhiên, phần thuốc không liên kết nhanh chóng bị thải trừ hơn bởi gan và thận, kết quả ít làm thay đổi nồng độ thuốc. Tình trạng buồn nôn và nôn cũng như chậm tháo rỗng dạ dày có thể làm thay đổi hấp thu thuốc. pH dạ dày tăng ở mẹ có thể ảnh hưởng đến hấp thu các thuốc có bản chất acid và base. Nồng độ estrogen và progesteron trong máu cao có thể thay đổi hoạt tính enzym gan và tăng thải trừ một số thuốc, nhưng lại tích lũy một số thuốc khác.

Thay đổi dược lực học của mẹ trong thời kỳ mang thai

Ảnh hưởng của thuốc lên các cơ quan sinh sản (vú, tử cung...) của mẹ đôi khi bị thay đổi bởi nội tiết theo từng giai đoạn của thai kỳ. Tuy nhiên, ảnh hưởng lên các mô khác (tim, phổi, thận, hệ TKTW,...) không thay đổi có ý nghĩa trong giai đoạn mang thai. Nhu cầu về thuốc ở mẹ có thể thay đổi so với trước thai kỳ do những thay đổi sinh lý (ví dụ mẹ có thể cần điều trị với insulin để kiểm soát glucose huyết do đái tháo đường thai kỳ).

Vận chuyển thuốc qua hàng rào nhau thai

Hầu hết các thuốc dùng cho mẹ trong thời kỳ mang thai có thể di chuyển từ tuần hoàn của mẹ vượt qua hàng rào nhau thai vào tuần hoàn thai nhi theo cơ chế khuếch tán. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng qua hàng rào nhau thai của thuốc gồm đặc tính lý hóa của thuốc như tính tan trong lipid, điện tích, trọng lượng phân tử và mức độ liên kết protein. Các thuốc có trọng lượng phân tử < 500 Da dễ dàng qua hàng rào nhau thai, trong khi các thuốc có trọng lượng phân tử lớn (600 - 1 000 Da) khó qua. Các thuốc có trọng lượng phân tử > 1 000 Da như insulin và heparin hầu như không qua hàng rào nhau thai. Các thuốc thân lipid dễ qua hàng rào nhau thai, ngược lại các thuốc có tỷ lệ ion hóa cao qua hàng rào nhau thai chậm và đạt nồng độ thấp trong thai nhi. Chỉ các thuốc dạng tự do qua được hàng rào nhau thai. Trong thời kỳ mang thai, albumin huyết tương của mẹ giảm dần trong khi albumin của thai nhi tăng, dẫn đến nồng độ thuốc dạng tự do ở mẹ tăng và tăng lượng thuốc vượt qua nhau thai vào thai nhi. pH máu của thai nhi hơi acid hơn pH máu mẹ cho phép các thuốc có bản chất base yếu dễ đi qua nhau thai. Tuy nhiên, khi đã vào tuần hoàn thai nhi, phân tử thuốc trở nên ion hóa hơn và ít có khả năng khuếch tán trở lại tuần hoàn của mẹ.

Ảnh hưởng của thuốc lên thai nhi

Thuốc qua hàng rào nhau thai có thể tiếp xúc với phôi và thai nhi gây ra các tác dụng điều trị hoặc gây độc tính cho thai nhi. Các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc trên thai nhi gồm: tỷ lệ thuốc qua hàng rào nhau thai, lượng thuốc vào được thai nhi, thời gian phơi nhiễm với thuốc, khả năng phân bố của thuốc trong các mô khác nhau, giai đoạn của thai nhi tại thời điểm phơi nhiễm với thuốc, ảnh hưởng của thuốc dùng đồng thời.

Ảnh hưởng điều trị của thuốc trên thai nhi:

Điều trị thai nhi là một lĩnh vực mới trong dược lý giai đoạn mang thai. Điều này liên quan đến việc đưa thuốc cho mẹ với mục đích điều trị cho thai nhi. Corticosteroid là các thuốc hiện đang được sử dụng cho mẹ để kích thích trưởng thành phổi của trẻ với trẻ có nguy cơ sinh non. Phenobarbital trước đây được sử dụng cho phụ nữ mang thai gần ngày sinh với mục đích cảm ứng enzym liên hợp bilirubin gan của thai nhi làm giảm nguy cơ vàng da cho trẻ sơ sinh. Trong suốt 2 thế kỷ qua, người ta đã thấy rằng điều trị zidovudin cho mẹ làm giảm 2/3 nguy cơ lan truyền HIV từ mẹ sang con. Việc sử dụng phối hợp 3 thuốc kháng retrovirus có thể loại trừ gần như hoàn toàn nguy cơ nhiễm HIV ở thai nhi.

Độc tính của thuốc trên thai nhi:

Độc tính có thể tiên đoán của thuốc: Sử dụng kéo dài opioid cho mẹ có thể gây lệ thuộc thuốc ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Tình trạng lệ thuộc này có thể tăng lên sau sinh do hội chứng cai thuốc ở trẻ. Sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cho mẹ trong thời kỳ mang thai có thể gây tổn thương thận không hồi phục ở thai nhi vì vậy chống chỉ định cho phụ nữ mang thai.

Độc tính gây quái thai của thuốc:

Một thuốc được coi là gây quái thai nếu: Gây dị tật (cho thấy tính chọn lọc trên 1 cơ quan đích nào đó); thể hiện ảnh hưởng trên 1 giai đoạn đặc biệt của sự phát triển thai nhi; nguy cơ phụ thuộc liều. Các ảnh hưởng quái thai không chỉ hạn chế ở các dị tật chính, mà còn bao gồm cả việc làm chậm phát triển trong tử cung, sảy thai, thai chết lưu và chậm nhận thức.

Cơ chế gây quái thai của thuốc: Cơ chế các thuốc khác nhau gây quái thai vẫn chưa được hiểu rõ và có thể ảnh hưởng của nhiều yếu tố. Các thuốc có ảnh hưởng trực tiếp trên các mô của mẹ có thể có ảnh hưởng thứ phát hoặc gián tiếp trên các mô của thai nhi. Các thuốc ảnh hưởng đến việc vận chuyển oxy và dinh dưỡng của nhau thai có những ảnh hưởng lên các mô chuyển hóa nhanh của thai nhi. Các thuốc có thể có những tác động trực tiếp trên quá trình biệt hóa của các mô đang phát triển. Vitamin A và các thuốc tương tự vitamin A (isotretionin, etretinat) được chứng minh có tác động trực tiếp tới quá trình biệt hóa các mô thông thường, do vậy là các thuốc gây quái thai mạnh. Cuối cùng, sự thiếu hụt các chất cần thiết có thể đóng vai trò trong một số bất thường ở thai nhi. Bổ sung acid folic trong thời kỳ mang thai làm giảm nguy cơ khuyết tật ống thần kinh. Việc tiếp tục phơi nhiễm với các thuốc gây quái thai có thể gây các ảnh hưởng tích lũy hoặc ảnh hưởng đến các cơ quan thông qua sự thay đổi các giai đoạn phát triển. Sử dụng liều cao ethanol trong suốt thời kỳ mang thai, đặc biệt 3 tháng đầu và 3 tháng giữa thai kỳ có thể gây hội chứng alcohol trên thai nhi.

Lựa chọn thuốc trong thời kỳ mang thai

Mặc dù một số thuốc có tiềm năng gây dị tật, tuy nhiên hầu hết các thuốc cần cho phụ nữ mang thai có thể sử dụng an toàn. Vẫn còn nhiều quan niệm sai lầm về mối liên hệ giữa thuốc với các khuyết tật bẩm sinh. Nguy cơ toàn bộ cho các khuyết tật bẩm sinh xấp xỉ 3 - 5%. Người ta ước tính việc phơi nhiễm với thuốc liên quan tới < 1% các trường hợp khuyết tật. Các nguyên nhân do gen chiếm 15 - 25%, các yếu tố môi trường khác (tình trạng của mẹ và nhiễm trùng) liên quan đến 10%, còn lại khoảng 65 - 75% từ các nguyên nhân chưa biết.

Một số thuốc có thể có tiềm năng gây dị tật lớn hơn với một số thuốc nào đó, tuy nhiên không phải tất cả các thuốc khi phơi nhiễm đều gây khuyết tật bẩm sinh. Các yếu tố ảnh hưởng bao gồm giai đoạn mang thai mà thuốc tiếp xúc, đường đưa thuốc và liều.

Ảnh hưởng của thuốc trong từng giai đoạn của thai nhi như sau:

Giai đoạn đầu (từ tháng thứ 1 - 3): Đây là giai đoạn cần lưu ý nhất khi sử dụng thuốc. Giai đoạn này bao gồm 2 thời kỳ là tiền phôi và phôi. Thời kỳ tiền phôi kéo dài 17 ngày sau khi trứng được thụ tinh. Ở giai đoạn này, thai thường không nhạy cảm với các yếu tố có hại vì các tế bào chưa bắt đầu biệt hóa. Độc tính của thuốc đối với thai nhi tuân theo quy luật “tất cả hoặc không có gì”, tức là hoặc phôi bào bị chết, hoặc tiếp tục phát triển hoàn toàn bình thường. Vì vậy, các bất thường về hình thái của thai hiếm khi xảy ra, trừ trường hợp nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài và thuốc còn tiếp tục ảnh hưởng tới thời kỳ phôi. Thời kỳ phôi được tính từ ngày thứ 18 - 56. Đây là giai đoạn tối quan trọng vì hầu hết các cơ quan của cơ thể thai nhi được hình thành và là giai đoạn mà độ nhạy cảm của thai nhi với độc tính của thuốc lớn nhất. Dùng thuốc trong giai đoạn này có thể gây ra những bất thường nặng nề về hình thái cho đứa trẻ.

Giai đoạn 2 (từ tháng thứ 4 - 6): Thuốc có thể tác động đến phát triển tăng trưởng, chức năng của thai và gây độc cho mô thai.

Giai đoạn 3 (từ tháng thứ 7 - 9): Là giai đoạn cuối thai kỳ. Ngoài tác động lên sự tăng trưởng và chức năng của thai như ở giai đoạn 2, thuốc dùng trong thời gian trước sinh hoặc trong lúc chuyển dạ đẻ có thể có tác dụng xấu đến chuyển dạ hoặc cho trẻ sau sinh. Do khả năng thải trừ thuốc của trẻ sơ sinh rất kém, một số thuốc có thể bị tích lũy đáng kể và gây độc cho trẻ. Vì vậy cần đặc biệt chú ý tới một số thuốc khi dùng cho phụ nữ mang thai gần ngày sinh.

Các phương pháp xác định tính an toàn của thuốc trong giai đoạn mang thai

Thông tin về tính an toàn của thuốc trong thời kỳ mang thai đến từ rất nhiều nguồn. Một trong các câu hỏi quan trọng nhất cho các nhà lâm sàng là làm thế nào để đánh giá chất lượng của bằng chứng liên quan đến tính an toàn của thuốc sử dụng trong thời kỳ mang thai. Các nghiên cứu ngẫu nhiên, có kiểm soát là các đánh giá đáng tin cậy nhất cho tính an toàn của thuốc. Tuy nhiên, phụ nữ mang thai là đối tượng không được phép thử thuốc trên lâm sàng. Các nguồn thông tin khác thường được sử dụng để ước tính nguy cơ đi kèm với thuốc sử dụng trong thời kỳ mang thai là các nghiên cứu trên động vật, các báo cáo ca, các nghiên cứu ca có kiểm soát, các nghiên cứu thuần tập và hệ thống báo cáo tự nguyện.

Thực nghiệm trên động vật cung cấp rất nhiều thông tin liên quan đến tác dụng gây dị tật của thuốc nhưng việc ngoại suy các kết quả thực nghiệm từ động vật sang người không phải luôn luôn chính xác. Do đó, kinh nghiệm dùng thuốc trong thời kỳ mang thai rất hạn chế. Các báo cáo ca có thể hạn chế vì khuyết tật bẩm sinh do mẹ sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai có thể xảy ra một cách tình cờ. Các nghiên cứu ca có thể hạn chế do phụ nữ mang thai (có thai nhi khuyết tật bẩm sinh) thường nhớ các thuốc đã sử dụng trong thời kỳ mang thai hơn người không có. Các nghiên cứu thuần tập loại trừ được sai số do nhớ sai, tuy nhiên cần số lượng người tham gia lớn, phụ thuộc thời gian, hoặc mất dữ liệu do một số trường hợp không tiếp tục tham gia. Mỗi phương pháp có những ưu điểm, hạn chế riêng. Việc lựa chọn thuốc trong thời kỳ mang thai nên dựa trên các bằng chứng tổng hợp từ các kết quả nghiên cứu trên.

Các nguồn thông tin cho việc lựa chọn thuốc trong thời kỳ mang thai

Đề bảo đảm an toàn, dựa trên các nguồn thông tin ước tính nguy cơ của thuốc trong thời kỳ mang thai, hệ thống phân loại thuốc dùng ở

thời kỳ mang thai đã được xây dựng và sử dụng ở nhiều nước như Mỹ, Đức, Pháp, Úc... Nguyên tắc chung của các hệ thống phân loại đều dựa trên nguy cơ của thuốc đối với thai nhi khi sử dụng cho người mẹ. Tuy nhiên, các hệ thống phân loại này chỉ đưa ra được những dự đoán chung về độ an toàn của thuốc khi dùng ở phụ nữ mang thai mà không đưa ra lời khuyên cụ thể “có hay không” được sử dụng thuốc cho đối tượng này. Các khuyến cáo đều ghi “Cần nhắc sử dụng dựa trên lợi ích/nguy cơ” nghĩa là thuốc chỉ được kê đơn trong thời kỳ mang thai khi lợi ích đối với bà mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai. Với 3 tháng đầu thai kỳ, do nguy cơ gây dị dạng thai nhi cao, tránh dùng tất cả các thuốc nếu có thể được. Cần lưu ý cả việc sử dụng thuốc cho nam giới nếu có ý định có con liên quan đến ảnh hưởng của thuốc lên tinh trùng. Không có một thuốc nào được coi là an toàn 100% cho thai nhi. Khi kê đơn, nên chọn các thuốc đã được dùng rộng rãi cho phụ nữ mang thai; cố gắng hạn chế sử dụng các thuốc mới được đưa ra thị trường hoặc thuốc chưa được sử dụng nhiều và đủ lâu vì còn thiếu bằng chứng về độ an toàn cho đối tượng này. Liều dùng nên chọn mức liều thấp nhất có hiệu quả. Người kê đơn nên tham khảo danh mục “Các thuốc tránh dùng hoặc nên hạn chế dùng cho phụ nữ mang thai” trong các tài liệu chuyên khảo về thuốc, hoặc mục “Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai” trong các tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và cân nhắc trên mỗi người bệnh cụ thể trước khi đưa ra quyết định.

Các khuyến cáo chung cho việc tối ưu hóa sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai

Khi sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai, cần tuân thủ những nguyên tắc sau:

Hạn chế tối đa dùng thuốc, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ;

Nếu phải dùng thì nên chọn thuốc theo phân loại độ an toàn của thuốc với thai nhi. Tránh dùng những thuốc chưa được sử dụng rộng rãi cho phụ nữ mang thai;

Dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả với thời gian ngắn nhất có thể.

2. Thời kỳ cho con bú

Nuôi con bằng sữa mẹ rất có lợi, không chỉ vì giá trị dinh dưỡng của sữa mẹ là phù hợp nhất cho đứa trẻ mà còn vì trẻ bú mẹ sẽ được hưởng các chất miễn dịch truyền từ mẹ sang con qua sữa. Vì vậy, nếu người mẹ dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú thì cần cân nhắc ảnh hưởng của thuốc đến cả mẹ và con bao gồm:

Gây suy giảm sự tiết sữa ở mẹ;

Ảnh hưởng lên các cơ quan còn non nớt, chưa đủ chức năng khi mới sinh như hệ TKTW, hệ tim mạch, gan, thận... của đứa trẻ.

Các thuốc làm giảm khả năng tiết sữa ở phụ nữ cho con bú:

Thường là các chất có ảnh hưởng tới sự tiết prolactin như estrogen, bromocriptin, thuốc lợi tiểu... Việc kê đơn lúc này tùy thuộc vào việc cân nhắc lợi ích điều trị cho mẹ và nguy cơ thiếu sữa cho bé.

Về ảnh hưởng của thuốc tới đứa trẻ: Tuy không có bằng chứng về tác hại của thuốc truyền từ mẹ sang con qua sữa nhưng có thể suy luận từ các thông tin sau:

Lượng thuốc hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính được truyền qua sữa. Điều này phụ thuộc đặc tính dược động học ở người mẹ;

Đặc tính dược động học ở đứa trẻ;

Bản chất gây độc của thuốc hoặc chất chuyển hóa đã sử dụng.

Thông thường, lượng thuốc truyền qua sữa ít khi đủ để gây tác dụng dược lý hoặc tác hại, đặc biệt là các thuốc hấp thu kém, trừ phản ứng mẫn cảm với thuốc. Ảnh hưởng chỉ gặp khi lượng thuốc chuyển qua sữa khá lớn. Điều này thường xảy ra khi người mẹ dùng liều cao hoặc khi tỷ lệ thuốc ở sữa cao hơn ở huyết tương. Việc dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú phải được cân nhắc sao cho có thể đạt được mục tiêu điều trị bệnh cho mẹ nhưng lại ít hoặc không gây tác hại cho con.

Để sử dụng thuốc an toàn trong thời kỳ cho con bú, cần tham khảo thông tin từ các tài liệu chuyên khảo, trong đó có các chỉ dẫn về chỉ định, chống chỉ định, thận trọng của mỗi thuốc hoặc thông tin của nhà sản xuất ghi trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc, mục "Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú". Tuy nhiên, phụ nữ cho con bú không phải là đối tượng được thử nghiệm lâm sàng, do đó thông tin có được đều là kết quả tổng kết sau khi thuốc đã lưu hành. Vì vậy, khi kê đơn cho người mẹ nên chọn các thuốc đã được dùng rộng rãi và cố gắng hạn chế sử dụng các thuốc mới được đưa ra thị trường hoặc thuốc chưa được sử dụng nhiều vì còn thiếu bằng chứng về độ an toàn cho đối tượng này.

Khi sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú, cần tuân thủ những nguyên tắc sau:

Hạn chế tối đa dùng thuốc cho người mẹ;

Nếu phải dùng thì nên chọn thuốc an toàn cho trẻ bú mẹ, thuốc có tỷ lệ nồng độ sữa/huyết tương thấp, thải trừ nhanh;

Tránh dùng thuốc liều cao, nên dùng trong thời gian ngắn nhất và ngừng ngay khi đạt hiệu quả;

Thời điểm dùng thuốc nên chọn ngay sau khi cho trẻ bú xong.

3. Kết luận

Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ trong thời kỳ cho con bú đều phải rất thận trọng vì hậu quả để lại có thể ảnh hưởng trầm trọng đến cả cuộc đời của trẻ trong tương lai. Vì vậy, mỗi chuyên luận về thuốc đều có mục "Thời kỳ mang thai" và "Thời kỳ cho con bú". Tuy nhiên, thông tin thường không ghi rõ "có được dùng hay không" mà chỉ là "cần nhắc lợi ích/nguy cơ". Do đó trách nhiệm của người thầy thuốc rất lớn. Quyết định cuối cùng phải căn cứ trên tình trạng bệnh lý cụ thể ở người mẹ để tìm phương thức điều trị phù hợp nhất.

Cập nhật lần cuối: 2019.

SỬ DỤNG THUỐC Ở NGƯỜI SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN, THẬN

Thuốc được bài xuất ra khỏi cơ thể bằng nhiều con đường khác nhau, trong đó gan và thận là hai cơ quan quan trọng nhất tham gia vào chức năng này. Sự suy giảm chức năng gan và thận sẽ gây nguy cơ quá liều và ngộ độc thuốc nếu không hiệu chỉnh lại liều.

1. Suy giảm chức năng gan

1.1. Đặc điểm của suy gan

Suy gan, đặc biệt xơ gan, làm giảm chức năng tế bào gan dẫn tới giảm khả năng chuyển hóa thuốc, giảm sản xuất protein, giảm lưu lượng máu qua gan.

Chức năng gan suy giảm ảnh hưởng chủ yếu đến khả năng chuyển hóa thuốc qua hệ enzym cytochrom P450 - hệ enzym chịu trách nhiệm bất hoạt thuốc (pha I), trong khi hoạt tính của các enzym liên hợp - hệ enzym chịu trách nhiệm chuyển thuốc và các chất đã chuyển hóa ở pha I thành các chất dễ tan trong nước để tiếp tục bài xuất qua mật hoặc thận (pha II) ít bị ảnh hưởng. Đa số các thuốc sau khi chuyển hóa qua hệ enzym cytochrom P450 sẽ bị giảm tác dụng và giảm độc tính, tuy nhiên có một số thuốc sau khi chuyển hóa qua hệ enzym này có thể tăng tác dụng, tăng độc tính. Do vậy, ở người bị suy gan, nguy cơ quá liều có thể xảy ra nhiều hơn ở giai đoạn chuyển hóa khi phối hợp thuốc với một thuốc gây ức chế làm giảm số lượng và hoạt tính hoặc gây cảm ứng tăng sinh số lượng và hoạt tính cytochrom P450.

Sự giảm sút khả năng sản xuất albumin và globulin của tế bào gan, bao gồm cả về chất và về lượng, làm tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do và giảm tính bền vững tại vị trí liên kết trên protein. Hậu quả của

giảm tính bền vững trong liên kết thuốc - protein có thể dẫn đến khả năng gây tương tác thuốc - thuốc và tương tác thuốc với chất nội sinh, ví dụ như bilirubin. Đó chính là một trong những yếu tố làm tăng tác dụng và độc tính của thuốc.

Lưu lượng máu qua gan giảm ở người bệnh xơ gan, làm giảm tốc độ chuyển hóa thuốc, đặc biệt với các thuốc bị chuyển hóa mạnh khi qua gan (> 70%).

Những yếu tố trên dẫn đến sự tăng nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính và kéo dài thời gian tồn tại của thuốc trong cơ thể. Ảnh hưởng của bệnh gan đối với bài xuất thuốc tùy thuộc loại bệnh gan. Trong viêm gan virus cấp, thay đổi chủ yếu là chức năng tế bào gan nhưng khả năng chuyển hóa thuốc của gan thường ít thay đổi, lưu lượng máu qua gan có thể còn tăng lên. Xơ gan nhẹ và vừa có khuynh hướng gây giảm dòng máu qua gan và có mạch tắt cửa - chủ, còn trong xơ gan nặng thì thường cả chức năng tế bào gan và dòng máu qua gan đều giảm. Hậu quả sẽ trầm trọng đối với những thuốc mà quá trình bất hoạt phần lớn do gan đảm nhận (> 50%).

1.2. Đánh giá mức độ suy giảm chức năng gan

Phân loại Child-Pugh là phân loại phổ biến nhất được sử dụng để thiết kế chế độ liều cho người bệnh suy giảm chức năng gan.

Bảng 1. Phân loại Child-Pugh

Chỉ tiêu đánh giá	Điểm		
	1	2	3
Mức độ bệnh não - gan*	Độ 0	Độ I - II	Độ III - IV
Mức độ cổ trướng	Không	Nhẹ	Vừa - Nặng
Bilirubin (mg/dl)	1 - 2	2 - 3	> 3
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Thời gian prothrombin Giây > chứng Hoặc INR	< 4 < 1,7	4 - 6 1,7 - 2,3	> 6 > 2,3

(Nguồn: ACP PIER, Journal Club & AHFS DI® Essentials™)

Ghi chú: *Phân độ bệnh não - gan thường căn cứ vào triệu chứng lâm sàng và điện não đồ (EEG).

Theo phân loại Child-Pugh, điểm tổng được tính thấp nhất là 5, cao nhất là 15. Đánh giá lâm sàng mức độ nặng của bệnh gan theo Child-Pugh được chia làm 3 loại theo bảng 2.

Bảng 2. Đánh giá lâm sàng mức độ nặng của bệnh gan theo Child-Pugh

Phân loại	Điểm	Đánh giá lâm sàng
A	5 - 6	Nhẹ
B	7 - 9	Vừa
C	10 - 15	Nặng

Nên lưu ý khi chức năng gan đã bị suy giảm trầm trọng, việc sử dụng thuốc để bảo đảm an toàn là rất khó thực hiện vì lúc này không chỉ được động học mà cả đặc tính dược lực học của thuốc cũng bị thay đổi.

1.3. Lựa chọn thuốc khi điều trị cho người bệnh suy gan

Một số lưu ý khi sử dụng thuốc ở người bệnh suy gan:

Nên chọn những thuốc ít hoặc không bị chuyển hóa qua gan (thải trừ chủ yếu qua thận) và những thuốc ít ảnh hưởng đến chức năng gan.

Nên tránh sử dụng các thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan, đặc biệt là thuốc bị chuyển hóa pha I ở gan. Thận trọng khi kê đơn những thuốc có tỷ lệ liên kết protein cao, đặc biệt trong trường hợp phối hợp thuốc vì có thể tăng nguy cơ gây tương tác bất lợi.

Nếu phải dùng những thuốc chuyển hóa nhiều qua gan thì phải