

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 chặn 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 chặn 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

4 giai đoạn trong vòng tuần hoàn của thuốc.

Tương tác ở giai đoạn hấp thu: Đây là tương tác làm thay đổi tốc độ và/hoặc tổng lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn; trong đó sự thay đổi tổng lượng thuốc dẫn đến thay đổi nồng độ gây hậu quả lâm sàng nghiêm trọng hơn việc thay đổi tốc độ hấp thu. Tương tác loại này thường gặp với các thuốc dùng theo đường uống. Điều lưu ý là tương tác không chỉ xảy ra giữa thuốc - thuốc mà cả thuốc - thức ăn và thuốc - đồ uống. Do vị trí xảy ra tương tác tại dạ dày, nơi thuốc hầu như chưa kịp hấp thu nên để tránh hậu quả, có thể giải quyết bằng cách uống các thuốc cách nhau tối thiểu 2 giờ.

Tương tác ở giai đoạn phân bố: Đây là tương tác đẩy nhau ra khỏi vị trí liên kết tại protein huyết tương, dẫn đến tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do, kéo theo tăng tác dụng dược lý và/hoặc độc tính của thuốc. Tương tác chỉ có ý nghĩa lâm sàng khi phối hợp các thuốc có tỷ lệ liên kết protein huyết tương cao (> 90%) và có phạm vi điều trị hẹp; ví dụ tương tác giữa các salicylat với methotrexat, gây tăng tỷ lệ methotrexat ở dạng tự do, tăng độc tính trên hệ tạo máu.

Tương tác ở giai đoạn chuyển hóa: Với các thuốc chuyển hóa khi qua gan, sự tăng hoặc giảm chuyển hóa của một thuốc do thuốc phối hợp gây ra dẫn đến sự thay đổi nồng độ chất hoạt tính có trong máu, hậu quả làm thay đổi tác dụng dược lý hoặc độc tính. Enzym chịu trách nhiệm chính cho chuyển hóa thuốc là hệ cytochrom P450, chủ yếu ở microsom gan và tham gia vào chuyển hóa ở pha I. Có 2 cơ chế tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hóa là cảm ứng và ức chế.

Theo cơ chế cảm ứng thì một thuốc có thể gây cảm ứng đối với hệ enzym cytochrom P450, dẫn đến tăng tốc độ chuyển hóa của thuốc phối hợp và làm giảm nồng độ thuốc trong máu. Với tương tác thuốc theo cơ chế này, cần lưu ý không chỉ gây giảm hiệu quả của thuốc phối hợp mà còn gây giảm hiệu quả của chính thuốc đó (hiện tượng tự cảm ứng, thường gặp khi sử dụng barbiturat), đặc biệt là hiện tượng tăng nồng độ trở lại khi ngừng thuốc gây cảm ứng dẫn đến tăng độc tính. Các barbiturat, griseofulvin, một số thuốc chống động kinh, rifampicin là những chất gây cảm ứng quan trọng nhất. Thuốc bị ảnh hưởng bao gồm warfarin, các thuốc tránh thai dạng uống...

Theo cơ chế ức chế (kìm hãm) thì một thuốc có thể ức chế hoạt tính của một enzym microsom gan nào đó dẫn đến giảm chuyển hóa của thuốc bị phá hủy bởi enzym này, gây tăng nồng độ và độc tính ở liều thường dùng. Tương tác loại này có tính đặc hiệu, chỉ xảy ra khi 2 thuốc cùng bị chuyển hóa trên một enzym. Ví dụ erythromycin và terfenadin cùng chuyển hóa qua CYP3A4, tác động gây ức chế của erythromycin lên CYP3A4 đã làm tăng nồng độ terfenadin và tăng nguy cơ loạn nhịp thất, chủ yếu gây xoắn đỉnh. Chính do nguy cơ này mà hiện tại terfenadin đã bị rút khỏi thị trường. Một thuốc có thể là cơ chất, chất cảm ứng hoặc chất ức chế của các isoenzym khác nhau.

Tương tác ở giai đoạn thải trừ: Thải trừ qua thận là giai đoạn cuối cùng trong vòng đời của thuốc trong cơ thể. Tại đây thuốc được lọc qua cầu thận rồi tái hấp thu trở lại một phần và tiếp tục được thải trừ ra ngoài. Tương tác thuốc xảy ra tại thận là do ảnh hưởng đến quá trình tái hấp thu và thải trừ. Khuếch tán thụ động là cơ chế của quá trình tái hấp thu thuốc trở lại máu còn vận chuyển tích cực là cơ chế thải trừ. Những chất làm thay đổi pH nước tiểu (amoni clorid, acid ascorbic, các antacid, các chất chẹn bơm proton...) có thể làm thay đổi tỷ lệ thuốc được tái hấp thu đối với các thuốc có bản chất acid yếu hoặc base yếu (các barbiturat, quinin...) dẫn đến tăng nồng độ, kéo dài thời gian tồn tại của thuốc trong cơ thể, gây nguy cơ ngộ độc. Với tương tác qua hệ thống thải trừ nhờ

chất mang (carrier), sự cạnh tranh chất mang cũng dẫn đến kết quả tương tự. Hậu quả của tương tác sẽ nguy hiểm nếu chất bị ứ đọng có độc tính cao, ví dụ tương tác giữa probenecid và methotrexat gây tăng kéo dài nồng độ methotrexat, làm tăng độc tính trên hệ tạo máu. Vì bài tiết qua ống thận là con đường thải trừ chính với nhiều thuốc, do đó tương tác loại này có thể gây tăng nguy cơ tai biến do thuốc gây ra.

Một số điểm cần lưu ý

Một cặp phối hợp thuốc có thể gây tương tác không chỉ ở một giai đoạn mà có thể ở các giai đoạn khác nhau trong vòng đời được động học, hơn nữa có thể đồng thời gặp cả tương tác dược lực học và dược động học.

Tương tác giữa thuốc với thức ăn và đồ uống phần lớn là tương tác xảy ra ở giai đoạn hấp thu. Các thông tin về tương tác loại này là cơ sở để hướng dẫn thời gian uống thuốc so với bữa ăn và các chỉ dẫn về các đồ uống cần tránh khi sử dụng thuốc.

Các tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc chỉ đề cập đến tương tác bất lợi. Các sách tra cứu hoặc phần mềm duyệt tương tác thuốc được chia theo các mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng: nguy hiểm (chống chỉ định) → nghiêm trọng (cần nhắc nguy cơ/lợi ích khi phối hợp) → thận trọng hoặc chưa rõ hậu quả; trong đó 2 mức có ý nghĩa lâm sàng là mức nguy hiểm (chống chỉ định) và mức nghiêm trọng. Việc phân độ chỉ có tính tương đối vì hậu quả xảy ra khác nhau rất nhiều giữa các người bệnh do ảnh hưởng của lứa tuổi, cơ địa, bệnh mắc kèm, đặc biệt là chức năng của cơ quan bài xuất thuốc là gan và thận.

Cần lưu ý rằng tương tác thuốc công bố trên các tài liệu chỉ đánh giá từng cặp 2 thuốc, kết quả có thể sẽ khác đi nhiều khi sử dụng đồng thời nhiều thuốc. Do đó các thông tin về tương tác thuốc chỉ có giá trị tham khảo; quyết định cuối cùng phải căn cứ vào diễn biến lâm sàng và kết quả xét nghiệm khi điều trị ở người bệnh cụ thể. Các cảnh báo về tương tác thuốc đặc biệt quan trọng với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp và các thuốc cần theo dõi chặt chẽ khi sử dụng (ví dụ thuốc chống đông máu, thuốc chống tăng huyết áp, điều trị đái tháo đường...). Những người bệnh có nguy cơ cao khi gặp tương tác thuốc là các người bệnh cao tuổi, người bệnh có sự suy giảm chức năng gan và/hoặc thận.

Tương tác thuốc - thuốc chỉ là một trong nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến đáp ứng của người bệnh với điều trị. Nhiệm vụ chủ yếu của người thầy thuốc là xác định tương tác có xảy ra hay không và mức độ ảnh hưởng của nó. Khi thấy có những tác dụng không mong muốn, phải nghĩ đến khả năng gặp tương tác bất lợi. Đánh giá cần thận toàn bộ tiền sử dùng thuốc của người bệnh là quan trọng vì khả năng tương tác không chỉ xảy ra với các thuốc có trong đơn mà còn có thể xảy ra do người bệnh dùng các thuốc không kê đơn, dùng thuốc do nhiều thầy thuốc chỉ định.

Cập nhật lần cuối: 2019.

ĐỘ ỔN ĐỊNH VÀ BẢO QUẢN THUỐC

I. ĐỘ ỔN ĐỊNH THUỐC

1.1. Khái niệm về độ ổn định thuốc

Định nghĩa về độ ổn định thuốc: Độ ổn định của một sản phẩm thuốc là mức độ sản phẩm đó trong suốt thời gian bảo quản và sử dụng (nghĩa là trong hạn sử dụng của thuốc) duy trì được các tính chất và đặc điểm của thuốc trong phạm vi giới hạn đã được xác định như tại thời điểm thuốc được sản xuất.