

BỆNH VIỆN MẮT BÌNH ĐỊNH
HỘI ĐỒNG TUYỂN DỤNG VIÊN CHỨC NĂM 2022

**NỘI DUNG ÔN TẬP
CAO ĐẲNG NGÀNH DƯỢC**

(Kèm theo Thông báo số/TB-HĐTD ngày tháng năm 2022 của Hội đồng tuyển dụng viên chức Bệnh viện Mắt năm 2022)

Bài 1: Luật Dược số 105/2016/QH13

- Chương I;
- Chương III: Điều 11, 12, 13 và Điều 28;
- Chương IV: Điều 32, 48;
- Chương V: Điều 61;
- Chương VIII: Điều 76, 77, 78;
- Chương X: Điều 84

Bài 2: Thông tư số 22/2011/TT-BYT ngày 10/6/2011 của Bộ Y tế Quy định tổ chức và hoạt động của Khoa Dược bệnh viện

- Chương I;
- Chương II: Điều 6, 9;
- Chương III: Điều 14, 15, 16, 17;

Bài 3: Thông tư số 23/2011/TT-BYT ngày 10/6/2011 của Bộ Y tế Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh

- Chương I;
- Chương II: Điều 5, 7;

Bài 4: Thông tư số 20/2017/TT-BYT ngày 10/5/2017 của Bộ Y tế Quy định chi tiết một số điều của Luật Dược và Nghị định số 57/2017/NĐ-CP ngày 08 tháng 5 năm 2017 của Chính phủ về thuốc và nguyên liệu làm thuốc phải kiểm soát đặc biệt

- Chương I;
- Chương II: Điều 4, 6, 7 và 8

Bài 5: Quyết định 5631/QĐ-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ Y tế về việc ban hành tài liệu “Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện

Bài 6: Chuyên đề dược lý (Sự hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc; Dược động học; Tương tác thuốc)

SỰ HẤP THU - PHÂN BỐ - CHUYỂN HÓA - THẢI TRỪ THUỐC

1. Hấp thu thuốc: Hấp thu thuốc là phương thức hoặc toàn bộ các hiện tượng giúp một số thuốc từ bên ngoài hay từ một vùng nào đó của cơ thể vào trong hệ tuần hoàn. Thuốc phải vượt qua các màng sinh học của các tổ chức khác nhau trong cơ thể theo các phương thức vận chuyển khác nhau.

1.1. Vận chuyển thuốc qua màng sinh học

1.1.1. Cấu tạo màng tế bào

Có nhiều loại màng tế bào khác nhau, nhưng chúng đều có những thuộc tính và chức năng giống nhau.

Màng tế bào rất mỏng (7,5 - 10nm), có tính đàn hồi và có tính thẩm chọn lọc, thành phần cơ bản là protein và lipid. Màng được cấu tạo gồm 3 lớp: hai lớp ngoài các phân tử protein và một số enzym, đặc biệt là enzym phosphatase; lớp giữa gồm các phân tử phospholipid.

Chính bản chất lipid của màng đã cản trở sự khuếch tán qua màng của các chất tan

trong nước như glucose, các ion... Ngược lại các chất tan trong lipid dễ dàng xuyên qua màng.

Do cấu trúc protein, màng đã tạo thành các kênh (canal) chứa đầy nước xuyên qua màng, qua đó, các chất tan trong nước có phân tử nhỏ dễ dàng khuếch tán qua màng.

1.1.2. Sự khuếch tán thuốc

- Khuếch tán thụ động (*passive diffusion*)

Khuếch tán thụ động còn gọi là khuếch tán đơn thuần hoặc là sự thẩm là quá trình thuốc khuếch tán từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp. Mức độ và tốc độ khuếch tán tỷ lệ thuận với sự chênh lệch về nồng độ thuốc giữa hai bên màng, diện tích bề mặt của màng, hệ số khuếch tán của thuốc và tỷ lệ nghịch với bề dày của màng.

- Khuếch tán thuận lợi (*facilitated diffusion*)

Là quá trình khuếch tán có sự tham gia của chất vận chuyển hay còn gọi là chất mang (carrier). Giống như khuếch tán đơn thuần, động lực của khuếch tán thuận lợi là sự chênh lệch nồng độ thuốc giữa hai bên màng. Thuốc được gắn với một protein đặc hiệu (chất mang) và chuyển từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp qua các ống chứa nước của màng.

Chất mang có tính đặc hiệu nên chỉ gắn với một số thuốc nhất định và sẽ đạt trạng thái cân bằng khi chất mang không còn các vị trí liên kết tự do.

1.1.3. Vận chuyển tích cực (*active transport*)

Vận chuyển tích cực là loại vận chuyển đặc biệt, thuốc được chuyển qua màng nhờ có chất mang. Vận chuyển tích cực có một số đặc điểm sau:

- Do có chất mang nên có thể vận chuyển ngược với bậc thang nồng độ
- Đòi hỏi phải có năng lượng cung cấp (chuyển ATP thành ADP)
- Vận chuyển có tính chọn lọc.
- Có sự cạnh tranh giữa những chất có cấu trúc hóa học tương tự.

- Bị ức chế không cạnh tranh bởi những chất độc chuyển hóa do làm hao kiệt năng lượng
Một số thuốc như acid amin, glycosid tim được vận chuyển theo cơ chế này.

1.1.4. Lọc

Các chất hòa tan trong nước, có phân tử lượng thấp (100 - 600 dalton) có thể chuyển qua màng cùng với nước một cách dễ dàng nhờ các ống chứa đầy nước xuyên qua màng.

Động lực của sự vận chuyển này là do chênh lệch áp lực thủy tĩnh hoặc áp suất thẩm thấu giữa hai bên màng. Sự vận chuyển các thuốc theo cơ chế này gọi là lọc.

Ngoài sự phụ thuộc vào mức độ chênh lệch áp lực thủy tĩnh hoặc áp suất thẩm thấu giữa hai bên màng, mức độ và tốc độ lọc còn phụ thuộc vào đường kính và số lượng của ống dẫn nước trên màng.

Có sự khác nhau về đường kính và số lượng ống dẫn nước giữa các loại màng. Thí dụ: hệ số lọc ở màng mao mạch tiểu cầu thận lớn gấp hàng trăm lần so với màng mao mạch ở bắp thịt...

Ngoài những cơ chế vận chuyển đã nêu trên, thuốc cũng được vận chuyển qua màng theo cơ chế ẩm bào, thực bào.

1.2. Các đường đưa thuốc vào cơ thể và sự hấp thu thuốc: Tùy theo mục đích điều trị, trạng thái bệnh lý và dạng bào chế của thuốc, người ta lựa chọn đường đưa thuốc vào cơ thể cho phù hợp để đạt hiệu quả điều trị cao. Có hai đường chính đưa thuốc vào cơ thể là: đường tiêu hóa và đường ngoài tiêu hóa.

1.2.1. Hấp thu qua niêm mạc miệng

Các thuốc bào chế dưới dạng viên ngậm, đặt dưới lưỡi, có tính chất ưa lipid và không bị ion hóa sẽ nhanh chóng được hấp thu vào cơ thể theo cơ chế khuếch tán đơn thuần.

Niêm mạc miệng, đặc biệt là vùng dưới lưỡi có hệ mao mạch phong phú nằm ngay dưới lớp màng đáy của tế bào biểu mô nên thuốc được hấp thu nhanh, vào thẳng hệ tuần hoàn chung không qua gan, nên tránh được nguy cơ bị phá hủy bởi dịch tiêu hóa và chuyển hóa bước một ở gan.

Trong thực tế lâm sàng, một số thuốc thường đặt dưới lưỡi là:

- Thuốc chống cơn đau thắt ngực: nitroglycerin, isosorbid dinitrat
- Thuốc hạ huyết áp: nifedipin (biệt dược: Adalat).
- Thuốc chống co thắt phế quản: isoprenalin.
- Một số hormon.

1.2.2. Hấp thu qua niêm mạc dạ dày: Niêm mạc dạ dày chủ yếu là niêm mạc tiết, không có nhung mao, khe hở giữa các tế bào biểu mô rất hẹp, hệ thống mao mạch ít nên rất ít thuốc hấp thu qua dạ dày.

1.2.3. Hấp thu qua niêm mạc ruột non: Niêm mạc ruột non là nơi hấp thu tốt nhất ở đường tiêu hóa, vì một số đặc điểm sau:

- Diện tích tiếp xúc lớn. Tế bào có nhiều nhung mao, vi nhung mao.
- Hệ thống mao mạch phong phú.
- Giải pH từ acid nhẹ đến kiềm nhẹ thích hợp cho việc hấp thu.
- Ở ruột non có các dịch tiêu hóa như dịch tụy (chứa các enzym amylase, lipase, esterase, chymotrypsin...), dịch ruột (chứa natri bicarbonat, mucin, lipase, invertase...), dịch mật (chứa acid mật, muối mật có tác dụng nhũ hóa lipid tăng hấp thu).
- Ở niêm mạc ruột non có nhiều chất mang (carrier) nên ngoài cơ chế khuếch tán đơn thuần, ẩm bào, thực bào thì ở đây còn hấp thu theo cơ chế khuếch tán thuận lợi và vận chuyển tích cực.

1.2.4. Hấp thu qua niêm mạc ruột già

Sự hấp thu thuốc ở niêm mạc ruột già kém hơn nhiều so với ruột non vì diện tích tiếp xúc nhỏ hơn, trên niêm mạc lại không có nhung mao và vi nhung mao, ít enzym tiêu hóa. Chức năng chủ yếu của niêm mạc ruột già là hấp thu nước, Na^+ , Cl^- , K^+ và một số chất khoáng. Ngoài ra một số chất tan trong lipid cũng được hấp thu ở đây.

Đặc biệt ở phần cuối ruột già (trực tràng) có khả năng hấp thu thuốc tốt hơn vì có hệ tĩnh mạch phong phú. Tĩnh mạch trực tràng dưới và giữa đổ máu về tim, không qua gan nên tránh được chuyển hóa bước một ở gan. Cần lưu ý ở trực tràng do chứa lượng dịch ít, nồng độ thuốc đậm đặc nên thuốc được hấp thu nhanh với lượng đáng kể, do đó trong một số trường hợp mạnh hơn đường uống.

1.2.5. Hấp thu qua đường tiêm

Có nhiều đường tiêm khác nhau nhưng thông dụng nhất là đường tiêm dưới da, tiêm bắp thịt, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền.

- Khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp thịt thuốc hấp thu nhanh hơn và hoàn toàn hơn đường uống, ít rủi ro hơn đường tiêm tĩnh mạch.

- Tiêm tĩnh mạch là đưa thuốc thẳng vào mạch máu nên thuốc hấp thu hoàn toàn, thời gian tiềm tàng rất ngắn. Dùng đường tiêm tĩnh mạch trong trường hợp cần can thiệp nhanh, khi thuốc không tiêm được ở bắp vì hoại tử như CaCl_2 , Ouabain...

Cần chú ý không tiêm tĩnh mạch các hỗn dịch, các dung dịch dầu, các chất gây kết tủa protein huyết tương, các chất không đồng tan với máu (vì có thể gây tắc mạch), các chất gây tan máu, độc với tim.

Tốc độ tiêm cũng không được quá nhanh vì khi tiêm nhanh sẽ tạo ra một nồng độ cao đột ngột dễ gây trụy tim, hạ huyết áp, thậm chí có thể tử vong.

1.2.6. Hấp thu qua đường hô hấp

Các phế nang các ống dẫn khí ở phổi có có mạng mao mạch phong phú. Đặc biệt bề mặt tiếp xúc của các phế nang rất lớn, thuận lợi cho việc trao đổi khí và hấp thu thuốc.

Phổi là nơi hấp thu thích hợp nhất các loại thuốc mê thể khí, thuốc lỏng bay hơi. Các chất rắn cũng được dùng qua đường hô hấp để điều trị viêm nhiễm đường hô hấp và trị hen; tốc độ hấp thu các thuốc thể rắn tùy thuộc kích thước các tiểu phân.

1.2.7. Hấp thu qua da

Thông thường dùng thuốc bôi ngoài da là để có tác dụng tại chỗ. Da nguyên vẹn (không bị tổn thương) hấp thu kém hơn nhiều so với niêm mạc. Lớp biểu bì sừng hóa là „hàng rào“ hạn chế sự hấp thu thuốc ở da.

Khi da bị tổn thương, mất „hàng rào“ bảo vệ, khả năng hấp thu của da tăng lên rất nhiều, có thể gây ngộ độc nhất là khi tổn thương ở diện rộng. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, lớp tế bào sừng chưa phát triển nên da có khả năng hấp thu thuốc tốt hơn, do đó cần thận trọng khi dùng thuốc ngoài da cho trẻ (các thuốc có chứa corticoid mạnh).

Ngoài việc dùng thuốc bôi trên da để có tác dụng tại chỗ, người ta đã dùng thuốc trên da với tác dụng toàn thân dưới dạng miếng dán. Phương pháp này thường dùng cho những thuốc có hiệu lực mạnh, liều thấp, $t_{1/2}$ ngắn và bị chuyển hóa bước một cao như: nitroglycerin, propranolol...

Dùng thuốc hấp thu qua da dưới dạng miếng dán có ưu điểm là nó có thể duy trì được nồng độ thuốc ở huyết tương ổn định trong một thời gian dài. Tuy nhiên có nhược điểm là có thể gây dị ứng hay kích ứng tại chỗ.

1.2.8. Hấp thu qua các đường khác: Các đường khác gồm: gây tê tủy sống, tiêm vào màng khớp, nhỏ mũi, nhỏ mắt.

2. Phân bố thuốc: Sau khi hấp thu vào máu, thuốc sẽ phân bố đi khắp các cơ quan.

- Thuốc phải đạt nồng độ cao tại cơ quan đích thì mới có tác dụng. Lưu ý một số cơ quan đích rất khó xâm nhập như: Dịch não tủy, mắt, xương. Ví dụ: Thuốc kháng sinh trị viêm màng não phải thấm qua được màng não và đạt nồng độ bằng hoặc lớn hơn nồng độ MIC mới diệt được vi khuẩn viêm màng não. (MIC là nồng độ tối thiểu có hiệu lực điều trị của kháng sinh).

- Cần chú ý các thuốc có khả năng phân bố vào rau thai và sữa mẹ để tính đến tác dụng của thuốc có thể có trên bào thai hay đứa trẻ còn bú.

- Có 3 cách phân bố thuốc:

+ Chỉ ở trong huyết tương.

+ Trong huyết tương và gian bào.

+ Trong huyết tương, gian bào và bên trong tế bào.

- Trong máu thuốc tồn tại ở 2 trạng thái: dạng liên kết với protein và dạng tự do. Albumin là protein liên kết với thuốc là chủ yếu. Trên lý thuyết, thuốc gắn kết với protein thì không có tác dụng (vì phân tử lớn không đi qua được thành mao mạch đến các tổ chức), chỉ có phần thuốc ở dạng tự do mới cho tác dụng. Vì vậy, người ta quan tâm đến tỉ lệ gắn thuốc vào protein huyết tương.

- + Thuốc gắn mạnh (> 75%).
- + Thuốc gắn trung bình (> 35%, < 75%).
- + Thuốc gắn yếu (< 35%).

- Sự phân bố thuốc vào não và dịch não tủy: Bình thường ở người trưởng thành thuốc khó thấm qua mao mạch để vào não hoặc dịch não tủy vì chúng được bảo vệ bởi “hàng rào máu - não” hoặc “hàng rào máu - dịch não tủy”. Nhưng khi tổ chức thần kinh trung ương bị viêm, “hàng rào máu bảo vệ” bị tổn thương, một số thuốc (kháng sinh...) vào não dễ dàng hơn. Còn ở trẻ sơ sinh, hàm lượng myelin ở các tổ chức thần kinh còn thấp nên thuốc dễ dàng xâm nhập vào não hơn.

- Sự phân bố thuốc qua nhau thai: Thuốc cũng như các chất dinh dưỡng từ máu mẹ vào máu thai nhi phải qua “hàng rào nhau thai”. “Hàng rào nhau thai” có diện tích lớn, lưu lượng máu cao và có nhiều chất vận chuyển nên nhiều thuốc từ mẹ có thể qua nhau thai vào thai nhi. Vì vậy, trong thời kỳ mang thai, việc dùng thuốc phải thật thận trọng.

3. Chuyển hóa thuốc

- Chuyển hóa thuốc là biến đổi cấu trúc hóa học của thuốc thành một chất khác, có hoặc không có hoạt tính, hoặc dễ bài xuất hơn, hoặc có thể có độc tính. Ví dụ: chuyển hóa paracetamol thành chất N-acetyl-benzoquinonimin có độc tính.

- Phản ứng chuyển hóa thuốc được chia làm hai pha:

- + Pha I (pha giáng hóa): gồm các phản ứng oxyd hóa, khử, thủy phân.
- + Pha II (pha liên hợp): gồm các phản ứng liên kết giữa thuốc hoặc sản phẩm chuyển hóa của thuốc với một số chất nội sinh (acid glucuronic, glycin, glutathion, sulfat...).

- Gan là cơ quan chính cho chuyển hóa thuốc. Rất nhiều thuốc được chuyển hóa tại gan nhờ enzym chuyển hóa. Cần lưu ý các thuốc qua gan lần đầu trước khi vào hệ tuần hoàn có bị chuyển hóa hay không.

- Khi suy giảm chức năng gan, chuyển hóa của thuốc bị suy giảm. Điều này có thể dẫn đến tăng nồng độ thuốc trong máu. Do đó, phải điều chỉnh liều các thuốc chuyển hóa qua gan.

3.1. Cảm ứng enzym

Cảm ứng enzym là hiện tượng tăng cường mức độ enzym chuyển hóa thuốc dưới ảnh hưởng của một chất nào đó. Chất gây tăng cường mức độ enzym được gọi là chất gây cảm ứng enzym. Trong nhóm này gồm các enzym: cytochrom P450 (viết tắt CYP450 hoặc Cyt P₄₅₀), glucuronyl transferase, glutathion-S-transferase, epoxid hydrolase.

- Phần lớn các trường hợp, sau khi chuyển hóa thuốc bị giảm hay mất tác dụng, nên trong trường hợp này cảm ứng enzym làm giảm hay mất tác dụng của thuốc.

- Đối với một số thuốc, chỉ sau khi chuyển hóa mới có tác dụng hoặc tăng độc tính thì cảm ứng enzym làm tăng tác dụng hoặc tăng độc tính của thuốc.

- Một số thuốc sau khi dùng nhắc đi nhắc lại sẽ gây cảm ứng enzym chuyển hóa của chính nó. Đó là hiện tượng “quen thuốc” do cảm ứng enzym.

- Cho đến nay người ta đã tìm thấy trên 200 chất gây cảm ứng enzym, trong đó phenobarbital là chất gây cảm ứng rất mạnh, ảnh hưởng đến chuyển hóa của nhiều thuốc.

Bảng 2.1. Một số chất gây cảm ứng enzym

Chất gây cảm ứng enzym	Chất bị tăng chuyển hóa
Phenobarbital	Diphenhydramin, Warfarin, Dicoumarol, cortisol, griseofulvin, Rifampicin, Clopromazin...
Phenylbutazon	Warfarin, Dicoumarol, cortisol
Rifampicin	Thuốc tránh thai (uống)
Diazepam	Bilirubin, Pentobarbital
Barbital	Dicoumarol
Griseofulvin	Warfarin

3.2. Ức chế enzym

Chất gây ức chế enzym làm giảm quá trình chuyển hóa thuốc dẫn đến tăng tác dụng hoặc tăng độc tính thuốc.

Ức chế enzym chủ yếu là do giảm quá trình tổng hợp enzym ở gan hoặc tăng phân hủy enzym, hoặc do tranh chấp vị trí liên kết của enzym làm mất hoạt tính enzym.

Bảng 2.2. Một số chất gây ức chế enzym

Chất gây ức chế enzym	Chất bị giảm chuyển hóa
Cimetidin	Diazepam, Thuốc chống đông máu (uống), phenytoin, theophylin...
Metronidazol	Thuốc chống đông máu (uống)
Cloramphenicol	Phenytoin, Thuốc chống đông máu (uống)
Isoniazid	Phenytoin

- Ngoài ra, còn các yếu tố ảnh hưởng đến sự chuyển hóa thuốc như: di truyền, sinh lý (tuổi tác, giới tính), bệnh lý (suy gan), đường cho thuốc.

- Thuốc bị chuyển hóa coi như thuốc đã thải trừ nhưng còn ở trong cơ thể.

4. Thải trừ thuốc

- Là quá trình thuốc được loại ra khỏi cơ thể.

- Thận là cơ quan thải trừ chính của cơ thể. Hầu hết thuốc thải trừ qua thận. Một vài thuốc thải trừ qua gan ruột, da, tuyến mồ hôi, nước bọt hoặc phổi.

- Các chất chuyển hóa là dạng thải trừ của thuốc nhưng còn trong cơ thể.

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

+ Chức năng thận: Giảm chức năng thận dẫn đến giảm thải thuốc.

+ pH nước tiểu: Kiềm hóa nước tiểu tăng thải trừ thuốc có bản chất acid yếu, acid hóa nước tiểu tăng thải trừ thuốc có bản chất kiềm yếu.

+ Thuốc phối hợp: probenecid giảm thải trừ penicilin.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

1. Đại cương

Dược động học (*Pharmacokinetics*) (DDH): là khoa học nghiên cứu số phận của thuốc khi được đưa vào cơ thể, diễn tả bằng toán học về tốc độ và mức độ của thuốc qua bốn quá trình: hấp thu thuốc, phân bố thuốc, chuyển hóa thuốc, đào thải thuốc.

Thuốc muốn có tác động toàn thân đều phải được hấp thu và trải qua quá trình tuần hoàn máu đến vị trí tác dụng. Tính chất DDH của thuốc thể hiện qua các thông số gọi là thông số DDH, đó là :

- Sinh khả dụng (F).
- Thể tích phân bố (Vd).
- Hệ số thanh thải (Cl).
- Thời gian bán thải ($t_{1/2}$).

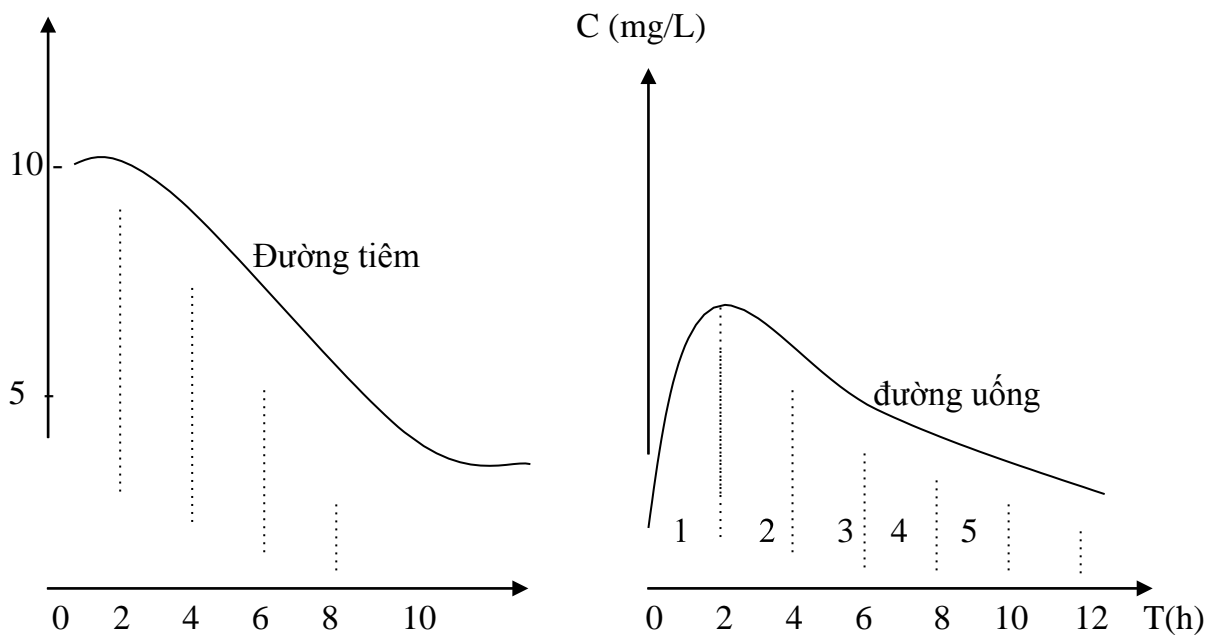
2. Các thông số Dược động học cơ bản

2.1. Diện tích dưới đường cong, ký hiệu AUC (*Area Under the Curve*)

- Diện tích dưới đường cong biểu thị tương trưng cho lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính sau một thời gian t.

- Cách tính AUC: Có nhiều cách tính AUC. Quy tắc tính diện tích hình thang tương đối đơn giản: chia diện tích đường cong thành nhiều hình thang rồi tính diện tích các hình thng đó. AUC là tổng diện tích các hình thang.

C (mg/L)



Đơn vị tính AUC là: **mg/L.h** hoặc **µg/mL.h**

Ý nghĩa AUC: Từ giá trị diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian, có thể tính được trị số sinh khả dụng của thuốc.

2.2. Sinh khả dụng (*bioavailability*)

- Sinh khả dụng (SKD) ký hiệu là F (fraction of the dose).
- Sinh khả dụng là tỉ lệ lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính so với liều đã dùng.

- Đối với thuốc có clearance (Cl) không đổi thì sinh khả dụng được tính dựa vào so sánh AUC của đường hấp thu cần nghiên cứu; ví dụ đường uống (AUC_{po}) với đường tiêm tĩnh mạch (AUC_{IV}).

$$F = \frac{\text{Lượng thuốc được hấp thu}}{\text{Liều sử dụng}} = \frac{\text{AUC}_{po}}{D_0} = \frac{\text{AUC}_{po}}{\text{AUC}_{IV}}$$

- Dựa trên thực nghiệm có thể tính F theo AUC theo công thức sau:

$$F = \frac{\text{AUC} \times \text{Cl}}{D}$$

(D: liều dùng; Cl: độ thanh lọc)

- Đây là thông số đánh giá sự hấp thu thuốc, đặt biệt thuốc uống.
- Nếu thuốc đưa qua đường tĩnh mạch thì F = 1.
- Nếu thuốc đưa ngoài đường TM thì F luôn luôn < 1 bởi nhiều lý do : thuốc được hấp thu không hoàn toàn, có thể bị chuyển hóa ở ruột, gan...

2.2.1. Sinh khả dụng tuyệt đối

Là tỷ lệ giữa sinh khả dụng của cùng một thuốc đưa qua đường uống (hoặc đường khác) so với đưa qua đường tĩnh mạch.

$$F \text{ tuyệt đối} = \frac{\text{AUC đường uống (po)}}{\text{AUC tiêm tĩnh mạch (IV)}} \quad (\%)$$

Trong các tài liệu dược học cho sẵn cũng như trong tính toán, giá trị của sinh khả dụng chính là giá trị của sinh khả dụng tuyệt đối.

2.2.2. 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 (viên nén, viên sủi, dung dịch uống) và cùng đưa qua đường uống.

$$F \text{ tương đối} = \frac{\text{AUC viên nén (tab)}}{\text{AUC viên sủi, dung dịch uống}} \quad \text{hoặc} \quad \frac{\text{AUC thuốc thử}}{\text{AUC thuốc chuẩn}} \quad (\%)$$

2.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng SKD

- Tính chất lý hóa của thuốc.
- Tương tác thuốc: Giữa Thuốc - Thuốc, Thuốc - Thức ăn đồ uống.
- Lứa tuổi: Trẻ em và người già có SKD khác người trưởng thành.
- Bệnh lý: rối loạn hấp thu.
- Chức năng gan: Suy chức năng gan làm giảm khả năng chuyển hóa thuốc ở vòng tuần hoàn đầu có thể làm tăng SKD các thuốc chuyển hóa mạnh qua gan.

2.2.4. Ý nghĩa của SKD

- **Sinh khả dụng tuyệt đối:** thường công bố với các thuốc viên dùng theo đường uống. Những loại thuốc có F > 50% được coi là tốt khi dùng theo đường uống. Nếu F > 80% thì có thể coi khả năng hấp thu của đường uống tương đương với đường tiêm và những loại thuốc này chỉ tiêm trong trường hợp không thể uống được.

- **Sinh khả dụng tương đối:** để đánh giá chế phẩm mới hay chế phẩm xin đăng ký lưu hành với một chế phẩm có uy tín trên thị trường. Còn gọi là đánh giá tương đương sinh học của các thuốc.

2.2.5. Tương đương sinh học: (bioequivalence)

Là khái niệm cho biết hai thuốc, cùng một dạng bào chế chứa cùng một dược chất nhưng được sản xuất ở hai nơi khác nhau, tạo được mức độ đáp ứng sinh học như nhau.

Hai chế phẩm, cùng hoạt chất của hai hãng khác nhau, để được gọi là tương đương sinh học theo FDA (Mỹ) đòi hỏi:

- Tương đương bào chế.
- AUC giống nhau (không khác biệt quá 20%)
- Cmax và Tmax giống nhau.

Hai chế phẩm tương đương sinh học sẽ cho hiệu quả điều trị tương đương, vì vậy, có thể thay thế cho nhau trong điều trị.

Ví dụ: Thuốc gốc (generic) như Diclofenac bào chế ở dạng thuốc tác dụng kéo dài cần thử tương đương sinh học so sánh với thuốc biệt dược đầu tiên (innovator) như Voltaren được dùng làm thuốc chuẩn (reference product).

2.3. Thể tích phân bố (Vd)

- Người ta thường dùng thể tích phân bố Vd để biểu thị cho sự phân phối thuốc trong cơ thể.

$$V_d = \frac{\text{Tổng lượng thuốc đưa vào cơ thể}}{\text{Nồng độ thuốc trong huyết tương}} \quad (\text{lít/kg hoặc lít/70kg})$$

- Thể tích phân bố Vd không biểu thị một thể tích sinh lý thực, mà đó chỉ là một trị số tưởng tượng nên còn gọi là thể tích phân bố biểu kiến, biểu thị một thể tích cần phải có để toàn bộ lượng thuốc được đưa vào cơ thể phân bố ở nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương.

- Gọi là biểu kiến (giá trị tưởng tượng) vì toàn bộ nước ở người 70kg = 42 lít, nhưng Vd của nhiều thuốc quá lớn. Ví dụ: Vd của Digoxin là 645 lít. Thể tích này gấp 9 lần thể tích toàn cơ thể của một người nặng 70kg. Thực sự Digoxin phân phối nhiều vào cơ vân và mô mỡ, chỉ ở lại huyết tương với lượng rất nhỏ.

- Trị số Vd thường được tính sẵn có thể áp dụng cho bệnh nhân không có bất thường về sinh lý hay bệnh gan thận.

- Công thức tính Vd:

$$V_d = \frac{D}{C_p}$$

D: Tổng lượng thuốc đã đưa vào cơ thể (g hoặc mg).

Cp: Nồng độ thuốc trong huyết tương (g/L hoặc mg/ml).

Đơn vị của Vd là L hoặc L/Kg.

- Ý nghĩa của Vd:

- + Tính lượng thuốc đang có trong cơ thể.
- + Dựa vào Vd để chọn thuốc hoặc phân bố nhiều trong huyết tương (để trị nhiễm trùng huyết), hoặc phân bố nhiều ở mô (để trị nhiễm trùng xương).

+ Từ thể tích phân bố cho trước, ta có thể tính được liều dùng của thuốc cần đưa vào để đạt được một nồng độ C_p nào đó.

$$D = \frac{Vd \times C_p}{F} \quad F: \text{ Sinh khả dụng của thuốc (\%)}$$

Ví dụ: Thể tích phân bố Vd của Digoxin là 7L/Kg. Tính liều Digoxin cần đưa vào theo đường tĩnh mạch để đạt được nồng độ điều trị trong máu là 1mcg/ lít.

Cách giải: $F = 1$ (vì tiêm tĩnh mạch) $\rightarrow D = Vd \times C_p$

$$\text{Vậy: } D = 7 \text{ L/Kg} \times 1 \text{ mcg/L} = 7 \text{ mcg/Kg}$$

2.4. Hệ số thanh thải (Cl : Clearance)

Hệ số thanh thải hay còn gọi là độ thanh lọc hay độ bài xuất biểu thị khả năng của một cơ quan nào đó (thường là gan và thận) lọc sạch thuốc ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn qua cơ quan đó.

Clearance: là thể tích huyết tương (ml) chứa thuốc được một cơ quan (gan, thận) loại bỏ hoàn toàn (lọc sạch) thuốc đó trong thời gian 1 phút.

Có thể tính độ thanh lọc theo biểu thức sau:

$$Cl = \frac{K \cdot D}{C_p} = K \cdot Vd$$

K: hằng số thải trừ = $0,693 / t_{1/2}$.

C_p : nồng độ thuốc trong huyết tương.

D: liều dùng.

Ví dụ: Cl cefalexin là 300ml/min, Cl propranolon là 840ml/min.

Đây không phải là thể tích huyết tương thực tế đi qua gan thận trong 1 phút, mà có nghĩa là sau 1 phút có 300ml huyết tương được lọc sạch cephalexin và có 840ml huyết tương được lọc sạch propranolol.

Ý nghĩa của clearance:

- Độ thanh thải cho phép tính toán hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy chức năng thận. Thận là cơ quan chính trong quá trình bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể. Khi chức năng thận bị suy giảm, thuốc bị ứ lại gây độc cho cơ thể, do đó phải điều chỉnh liều.

- Ở mức liều điều trị, trị số clearance thường tỉ lệ nghịch với thời gian bán thải, nghĩa là: + Khi thuốc có clearance lớn là thuốc được thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể và $t_{1/2}$ sẽ ngắn. + Khi thuốc có clearance nhỏ là thuốc được thải trừ chậm ra khỏi cơ thể và $t_{1/2}$ sẽ dài.

2.5. Thời gian bán thải (half-life: $t_{1/2}$): nửa đời thải trừ, nửa đời sinh học.

2.5.1. Khái niệm

- Là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi một nửa (= Là thời gian cần thiết để một nửa lượng thuốc bài xuất ra khỏi cơ thể).

Ví dụ: Một thuốc có thời gian bán thải là 8 giờ có nghĩa là sau 8 giờ bị mất 50% liều dùng, sau 16 giờ bị mất 75% liều dùng, sau 24 giờ bị mất 87,5% liều dùng. Và như vậy có nghĩa là sau 24 giờ, lượng thuốc còn lại chỉ bằng 12,5% liều dùng.

- Quy tắc $5 \times t_{1/2}$: sau thời gian này, thuốc sẽ bão hòa các mô trong cơ thể. Lúc này, lượng thuốc vào tổ chức và lượng thuốc thải trừ bằng nhau và như vậy nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng (Css).

- Quy tắc $7 \times t_{1/2}$: là thời gian cần thiết để thuốc được bài xuất hoàn toàn ra khỏi cơ thể.

- Những thuốc có $t_{1/2}$ dài sẽ được đưa ít lần trong ngày hơn thuốc có $t_{1/2}$ ngắn.

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

- Tương tác thuốc: đặc biệt là tương tác ở giai đoạn thải trừ có thể kéo dài hay rút ngắn $t_{1/2}$ của thuốc.

- Lứa tuổi: các lứa tuổi ở hai cực là trẻ nhỏ và người già, do sự yếu kém hay suy giảm chức năng thận cũng thay đổi $t_{1/2}$.

- Chức năng gan thận: khi chức năng gan thận bị suy giảm thì $t_{1/2}$ kéo dài, nghĩa là thuốc bị tích lũy lâu hơn trong cơ thể, có cơ ngộ độc lớn hơn.

2.5.3. Ý nghĩa của trị số $t_{1/2}$

- Giúp dự đoán được nồng độ thuốc trong máu ở một thời điểm nào đó.

- Giúp xác định khoảng cách giữa các liều dùng (hay nhịp đưa thuốc vào cơ thể).

- Giúp điều chỉnh liều dùng cho những người suy thận.

Bảng 3.1. Số lần $t_{1/2}$ và lượng thuốc còn lại trong cơ thể giúp dự đoán nồng độ thuốc trong cơ thể

Số lần $t_{1/2}$	Lượng thuốc còn lại trong cơ thể (%)
1	50
2	25
3	12,5
4	6,25
5	3,13
6	1,56
7	0,8

Bảng 3.2. Trị số $t_{1/2}$ giúp xác định khoảng cách giữa các liều dùng

Kháng sinh	$T_{1/2}$	Khoảng cách đưa thuốc
Cefotaxim	1,1 giờ	Cứ mỗi 4-8 giờ
Ceftazidim	1,6 giờ	Cứ mỗi 8 giờ
Ceftriaxon	7,3 giờ	Cứ mỗi 12- 24 giờ

TƯƠNG TÁC THUỐC

1. Tương tác Thuốc - Thuốc

Tương tác thuốc (TTT) là hiện tượng xảy ra khi sử dụng đồng thời hai hay nhiều thuốc, thuốc này làm thay đổi tác dụng hoặc độc tính của thuốc kia đưa đến hậu quả có lợi hoặc bất lợi đối với cơ thể người dùng thuốc.

Trong lâm sàng, thầy thuốc muốn phối hợp thuốc để:

- Làm tăng tác dụng điều trị.
- Giảm các tác dụng không mong muốn.
- Giải độc thuốc.

Tương tác thuốc được phân biệt: Tương tác Dược động học và Tương tác Dược lực học.

1.1. Tương tác Dược lực học: Đây là tương tác xảy ra tại các thụ thể (receptor) của thuốc, có thể trên cùng một receptor hoặc trên các receptor khác nhau, dẫn đến tăng hoặc giảm tác dụng điều trị hoặc độc tính của thuốc.

1.1.1. Tương tác trên cùng receptor: tương tác cạnh tranh

1.1.1.1. Tương tác đối kháng

Là tương tác xảy ra giữa hai thuốc làm giảm hoặc mất tác dụng của thuốc này đối nghịch với tác dụng của thuốc kia.

Thường được sử dụng để giải độc thuốc.

Ví dụ: Naloxon giải độc morphin.

1.1.1.2. Tương tác hiệp lực

Là tương tác giữa hai thuốc làm tăng tác dụng.

Đây là tương tác thường được khai thác nhiều nhằm tăng tác dụng điều trị. Ví dụ:

- Phối hợp Codein và Paracetamol. Paracetamol giảm đau bậc 1, khi phối hợp với codein thành giảm đau bậc 2.

- Phối hợp thuốc chẹn beta với lợi tiểu thiazid để trị tăng huyết áp.

- Tác dụng kìm khuẩn + Kìm khuẩn → Diệt khuẩn

(sulfamethoxazol + Trimethoprim → Co-trimoxazol)

- Tác dụng diệt khuẩn + Diệt khuẩn → Diệt khuẩn mạnh hơn

(Penicilin + Aminositid → Trị nhiễm khuẩn nặng)

1.1.2. Tương tác trên các receptor khác nhau: tương tác chức phận

- Có cùng đích tác dụng: do đó làm tăng hiệu quả điều trị. Ví dụ: trong điều trị bệnh cao huyết áp, phối hợp thuốc giãn mạch, an thần và lợi tiểu; trong điều trị lao, phối hợp nhiều kháng sinh (DOTS) để tiêu diệt vi khuẩn ở các vị trí và các giai đoạn phát triển khác nhau.

- Có đích tác dụng đối lập, gây ra được chức phận đối lập, dùng để điều trị nhiễm độc. Ví dụ:

+ Strychnin liều cao, kích thích tủy sống gây co cứng cơ, cura do ức chế dẫn truyền ở tằm vận động, làm mềm cơ.

+ Histamin tác động trên receptor H_1 gây giãn mạch, tụt huyết áp, trong khi nor-adrenalin tác động lên receptor α_1 gây co mạch, tăng huyết áp.

1.2. Tương tác Dược động học: là các tương tác ảnh hưởng lẫn nhau thông qua các quá trình hấp thu, phân phối, chuyển hóa và thải trừ vì thế nó không mang tính đặc hiệu.

1.2.1. Tương tác ở giai đoạn hấp thu

- Nơi thuốc được hấp thu nhiều nhất là ruột, vì nơi đây diện tích hấp thu rất rộng, cơ chế hấp thu tốt, lượng máu tưới rất nhiều để thuốc có thể hấp thu vào hệ tuần hoàn chung.

- Tương tác thuốc ở giai đoạn hấp thu có thể làm chậm hay giảm hấp thu. Quan trọng nhất là giảm hấp thu làm giảm nồng độ thuốc trong máu nên không đạt hiệu quả điều trị.

- Tương tác ở giai đoạn hấp thu do các nguyên nhân sau:

1.2.1.1. Do thay đổi pH ở dạ dày - ruột

Sự hấp thu thuốc qua màng ruột chủ yếu theo cách khuếch tán thụ động nên đòi hỏi thuốc phải tan trong lipid và không ion hóa. Sự thay đổi pH của thuốc ở dạ dày-ruột do các thuốc dùng kèm hay do thức ăn thức uống có thể ảnh hưởng đến hấp thu thuốc khác. Ví dụ: sự tăng pH do antacid hay do ranitidin làm giảm hấp thu enoxacin.

1.2.1.2. Do tạo phức khó hấp thu giữa các thuốc phối hợp.

Ví dụ:

- Than hoạt có tính hấp phụ nên được dùng giải độc các chất độc ở ruột. Tuy nhiên, không thể tránh khỏi than hoạt hấp phụ các thuốc dùng đồng thời.

- Thuốc kháng acid (antacid) có chứa Al^{3+} , Mg^{2+} có thể hấp phụ một số thuốc dùng chung. Vì vậy nên dùng các thuốc cách antacid tối thiểu 2 giờ.

- Tetracyclin tạo phức chất khó hấp thu với các ion kim loại hóa trị 2 và 3 như: Ca^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , làm giảm tác dụng kháng khuẩn của tetracyclin. Các ion này có trong sản phẩm của sữa. Vì vậy nên tránh dùng các sản phẩm có sữa chung với tetracyclin.

- Cholestyramin làm tủa muối mật, ngăn cản hấp thu lipid, dùng làm thuốc hạ cholesterol máu.

- Do cản trở cơ học: Sucralfat, Smecta, Maalox (Al^{3+}) tạo màng bao niêm mạc đường tiêu hóa, làm khó hấp thu các thuốc khác. Để tránh sự tạo phức hoặc cản trở hấp thu, hai thuốc nên uống cách nhau ít nhất 2 giờ.

1.2.1.3. Do thay đổi nhu động đường tiêu hóa

- Hầu hết các thuốc được hấp thu chủ yếu ở phần trên ruột non. Về mặt nguyên tắc, một thuốc được đưa nhanh ra khỏi dạ dày sẽ có lợi cho sự hấp thu vì ruột là vị trí hấp thu tối ưu với mọi loại thuốc; ngược lại, một loại thuốc bị tống nhanh ra khỏi ruột sẽ bị giảm hấp thu.

- Các thuốc tác động trên hệ thần kinh thực vật (như: adrenalin, propranolol, physostigmin, atropin...) có thể làm tăng hoặc giảm nhu động ống tiêu hóa, vì vậy, khi sử dụng các thuốc này cần lưu ý đến các thuốc dùng phối hợp, đặc biệt là các thuốc giải phóng chậm, thuốc bao tan trong ruột, thuốc tủy nhuận tràng.

- Với các thuốc dùng theo đường tiêm bắp, dưới da:

+ Procain là thuốc tê, khi trộn với adrenalin là thuốc co mạch thì procain sẽ chậm bị hấp thu vào máu do đó thời gian gây tê sẽ được kéo dài.

+ Insulin trộn với protamin và kẽm (protamin - zinc- insulin - PZI) sẽ làm kéo

dài thời gian hấp thu insulin vào máu, kéo dài tác dụng hạ đường huyết của insulin.

1.2.2. Tương tác ở giai đoạn phân bố thuốc

- Các thuốc được vận chuyển trong máu dưới dạng liên kết với protein của huyết tương. Trong đa số trường hợp, protein liên kết với thuốc chủ yếu là albumin, nhưng có một số trường hợp là globulin.

- Thuốc liên kết protein không có tác dụng dược lý. Chỉ có thuốc ở dạng tự do mới có tác dụng dược lý.

- Liên kết "Thuốc-Protein,, huyết tương được xem như kho dự trữ thuốc sẽ phóng thích thuốc tự do khi cần, hoặc khi liên kết bị cắt thì dạng thuốc tự do vào tuần hoàn.

- Các thuốc có ái lực cao với protein sẽ đẩy thuốc có ái lực yếu ra khỏi protein huyết tương làm cho dạng tự do của thuốc bị đẩy tăng, dẫn đến tăng tác dụng dược lý. Sẽ nguy hiểm nếu thuốc bị đẩy có phạm vi điều trị hẹp và thường tồn tại ở dạng liên kết cao > 80%.

- Chú ý các tương tác của các thuốc có phạm vi điều trị hẹp và tỷ lệ liên kết protein cao, ví dụ:

+ Thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K: warfarin, dicoumarol.

+ Thuốc hạ đường huyết: tolbutamid (96%), clopropamid.

+ Thuốc trị động kinh: phenytoin (90%).

Các thuốc đẩy được 3 loại thuốc trên mạnh nhất là Miconazol và các NSAID, có thể gây nhiễm độc.

1.2.3. Tương tác ở giai đoạn chuyển hóa

- Phần lớn thuốc được thải trừ chính trong cơ thể bằng sự chuyển hóa thuốc. Sự chuyển hóa chủ yếu xảy ra ở gan.

- Hệ thống enzym chuyển hóa thuốc ở gan có tên cytochrom P450 (viết tắt: CYP450). Tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hóa thường là gây cảm ứng hoặc ức chế enzym gan này.

- Các thuốc gây cảm ứng enzym: là các thuốc làm tăng hoạt tính CYP450 tức là làm tăng quá trình chuyển hóa thuốc dẫn đến làm giảm hoạt tính của thuốc dùng đồng thời. Ví dụ: Thuốc phenylbutazon là thuốc gây cảm ứng enzym sẽ làm giảm hoạt tính các thuốc dùng chung như: digoxin, phenytoin, propranolol... (Xem thêm bảng 2.1.).

- Các thuốc ức chế enzym: là các thuốc làm giảm hoạt tính CYP450 tức là làm giảm quá trình chuyển hóa thuốc dẫn đến làm tăng hoạt tính của thuốc dùng đồng thời. Ví dụ: Cimetidin, Ketoconazol ức chế enzym sẽ làm tăng tác dụng của thuốc dùng chung là diazepam, terfenadin. Amiodaron làm tăng hoạt tính của warfarin lên 50 → 100% nguy hiểm tính mạng, bắt buộc phải giảm liều (Xem thêm bảng 2.1.).

Bảng 4.1. Một số thuốc cảm ứng và ức chế enzym gan

Cảm ứng (kích thích)	Ức chế (kìm hãm)
Phenobarbital	Alopurinol
Phenytoin	Erythromycin, Clarithromycin
Carbamazepin	Dicoumarol

Spirolacton
Griseofulvin
Rifampicin
Rượu (dùng lâu)
Thuốc lá

Cimetidin
Isoniazid
Amiodaron
Ketonazol, Fluconazol
Ciprofloxacin
Metronidazol, Rượu (mới dùng)

Các thuốc cần lưu ý khi kết hợp với các chất trong bảng trên là: Các hormon (thyroid, corticoid, estrogen...), theophylin, thuốc chống động kinh, thuốc chống đông máu dạng uống, thuốc hạ đường huyết, thuốc tim mạch.

1.2.4. Tương tác ở giai đoạn đào thải

Hầu hết thuốc được đào thải qua thận, vì vậy tương tác thuốc ở đây có thể làm thuốc bị tích lũy nhiều trong cơ thể hay bài tiết nhanh khỏi cơ thể. Ví dụ:

- Probenecid tương tranh trong sự bài tiết với Penicilin làm kéo dài thời gian tác dụng của penicilin.

- Natri bicarbonat (NaHCO_3) là thuốc kháng acid gây kiềm hóa nước tiểu làm giảm sự đào thải các thuốc là alcaloid (Quinidin, Theophylin...) dẫn đến nguy cơ quá liều.

- Vitamin C liều cao làm acid hóa nước tiểu làm tăng thải trừ các thuốc alcaloid dẫn đến giảm tác dụng.

Thải trừ (elimination) thuốc gồm 2 quá trình là: chuyển hóa thuốc ở gan (đã nói ở phần trên) và bài xuất (excretion) thuốc qua thận. Nếu thuốc bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính thì sự tăng/giảm bài xuất sẽ có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

2. Tương tác giữa thuốc và thức ăn: Thường hay gặp là thức ăn làm thay đổi được động học của thuốc.

2.1. Thức ăn làm thay đổi hấp thu thuốc

Sự hấp thu phụ thuộc vào thời gian rỗng của dạ dày. Dạ dày không phải là nơi có chức năng hấp thu của bộ máy tiêu hóa. Tuy nhiên, do pH rất acid (khi đói, pH # 1; khi no $\text{pH} \geq 3$) cho nên cần lưu ý:

- Uống thuốc lúc đói, thuốc chỉ giữ lại trong dạ dày khoảng 10 - 30 phút.
- Uống thuốc lúc no, thuốc bị giữ lại trong dạ dày khoảng 1 - 4 giờ, do đó:
 - + Các thuốc kém bền trong môi trường acid (ampicilin, erythromycin) nếu bị giữ lâu ở dạ dày sẽ bị phá hủy nhiều.
 - + Viên bao tan trong ruột sẽ bị vỡ (cần uống trước bữa ăn 0,5 - 1h hoặc sau bữa ăn 1 - 2 giờ).
 - + Những thuốc dễ kích ứng đường tiêu hóa, nên uống vào lúc no.

Sự hấp thu còn phụ thuộc vào dạng bào chế: aspirin viên nén uống sau khi ăn sẽ giảm hấp thu 50%, trong khi viên sủi bọt lại được hấp thu hoàn toàn.

Cần phân biệt thuốc làm chậm hấp thu và giảm hấp thu như sau:

- + Một thuốc bị thức ăn làm giảm hấp thu tức là tổng lượng thuốc vào máu nếu uống cùng với bữa ăn sẽ giảm so với nếu uống xa bữa ăn. Trường hợp này nên uống thuốc xa bữa ăn (*trước bữa ăn 1 giờ hoặc sau bữa ăn 2 giờ*). Ví dụ: Một số thuốc bị phân hủy mất hoạt tính nếu ở lâu trong môi trường acid dạ dày như:

Ampicilin, Erythromycin, Lincomycin... bị giảm sinh khả dụng.

+ Một thuốc bị thức ăn làm chậm hấp thu có nghĩa là thời gian để thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu nếu uống khi ăn (hay ngay sau ăn) sẽ chậm hơn nếu uống xa bữa ăn (lúc bụng rỗng), nhưng tổng lượng thuốc vào máu không đổi. Trường hợp này có thể uống thuốc sau khi ăn để tránh tác dụng phụ do kích ứng đường tiêu hóa (nếu có).

+ Lợi dụng thức ăn cản trở sự di chuyển của thuốc trong lòng ruột, các thuốc giải phóng chậm, các thuốc tác dụng tại chỗ trong lòng ruột, uống 1-2 giờ sau bữa ăn là tốt nhất.

- Thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn có thể uống lúc nào cũng được, nhưng nên uống vào bữa ăn hay ngay sau khi ăn để tránh kích ứng dạ dày.

- Thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu nên uống vào bữa ăn hay ngay sau khi ăn để tăng SKD.

- Thức ăn kích thích sự tiết mật, điều này sẽ có lợi với các thuốc tan nhiều trong mỡ như griseofulvin, vitamin A,D,E,K.

- Thức ăn hoạt hóa hệ thống men vận chuyển các chất qua thành ruột, nhờ vậy mà sự hấp thu các thuốc có bản chất dinh dưỡng như vitamin, glucose, acid amin, các muối khoáng... sẽ dễ dàng hơn.

- Hợp phần thức ăn: giàu chất béo, quá nhiều đường, quá mặn hoặc quá chua đều cản trở sự di chuyển của khối thức ăn từ dạ dày xuống ruột. Điều này ảnh hưởng đến thuốc kém bền trong môi trường acid của dạ dày và làm chậm sự di chuyển của thuốc đến vị trí hấp thu tối ưu là ruột non.

2.2. Thức ăn làm thay đổi chuyển hóa và thải trừ thuốc

Thức ăn có thể ảnh hưởng đến enzym chuyển hóa thuốc của gan, ảnh hưởng đến pH của nước tiểu, và qua đó ảnh hưởng đến chuyển hóa và bài xuất thuốc. Tuy nhiên ảnh hưởng không lớn.

3. Tương tác Thuốc - Đồ uống

3.1. Nước

- Nước là đồ uống (dung môi) thích hợp nhất cho mọi loại thuốc vì không xảy ra tương kỵ khi hòa tan thuốc.

- Nước là phương tiện để dẫn thuốc (dạng viên) vào dạ dày - ruột, làm tăng tan rã và hòa tan hoạt chất, giúp hấp thu dễ dàng. Vì vậy cần uống đủ nước (100 - 200 mL cho mỗi lần uống thuốc) để tránh đọng viên thuốc tại thực quản, có thể gây kích ứng, loét.

- Đặc biệt cần chú ý:

+ Uống nhiều nước trong quá trình dùng thuốc (1,5 – 2L/ ngày) để làm tăng tác dụng của thuốc (các loại thuốc tẩy), để làm tăng thải trừ và làm tan các dẫn xuất chuyển hóa của thuốc (sulfamid, cyclophosphamid).

+ Uống ít nước hơn bình thường để duy trì nồng độ thuốc cao trong ruột khi uống thuốc tẩy sán, tẩy giun (niclosamid, mebendazol).

+ Tránh dùng nước quả, nước khoáng base hoặc các loại nước ngọt đóng hộp

có gas vì các loại nước này có thể làm hỏng thuốc hoặc gây hấp thu quá nhanh.

3.2. Sữa

Sữa chứa calci caseinat. Nhiều thuốc tạo phức với calci của sữa sẽ không được hấp thu (tetracyclin, lincomycin, muối Fe...).

Những thuốc dễ tan trong lipid sẽ tan trong lipid của sữa chậm được hấp thu. Protein của sữa cũng gắn thuốc, làm cản trở hấp thu.

Sữa có pH khá cao nên làm giảm sự kích ứng dạ dày của các thuốc acid.

3.3. Cà phê, chè

- Hoạt chất cafein trong cà phê, nước chè làm tăng tác dụng của thuốc hạ sốt giảm đau aspirin, paracetamol; nhưng lại làm tăng tác dụng phụ như nhức đầu, tăng nhịp tim, tăng huyết áp ở những bệnh nhân đang dùng thuốc loại MAOI.

- Tanin trong chè gây tủa các thuốc có Fe hoặc alcaloid

- Cafein cũng gây tủa aminazin, haloperidol, làm giảm hấp thu; nhưng lại làm tăng hòa tan ergotamin, làm dễ hấp thu.

3.4. Rượu ethylic

Rượu (*Alcol*) có rất nhiều ảnh hưởng đến thần kinh trung ương, hệ tim mạch, sự hấp thu của đường tiêu hóa. Người nghiện rượu còn bị giảm protein huyết tương, suy giảm chức năng gan, nhưng lại gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc của gan, vì thế rượu có tương tác với rất nhiều thuốc và các tương tác này đều là bất lợi. Do đó khi đã dùng thuốc thì không uống rượu.

Với người nghiện rượu mà cần phải dùng thuốc, thầy thuốc cần kiểm tra chức năng gan, tình trạng tâm thần... để chọn thuốc và dùng liều lượng thích hợp, trong thời gian dùng thuốc cũng phải ngừng uống rượu. Một số tương tác thuốc và rượu:

- *Alcol* + *NSAID như Salicylat, Aspirin*: Tăng tác dụng phụ ở đường tiêu hóa như viêm loét, chảy máu. Nếu + Paracetamol → nguy cơ viêm gan.

- *Alcol* + *Thuốc kháng Histamin H₂ như Cimetidin*: Cimetidin tác dụng kìm hãm men ở microsom gan, làm chậm quá trình chuyển hóa alcol → tăng alcol máu → nhức đầu, buồn nôn...

- *Alcol* + *Thuốc giãn mạch, chống tăng huyết áp*: Do tác dụng giãn mạch ngoại vi của rượu, nếu + thuốc giãn mạch hay + thuốc chống tăng huyết áp, → tụt huyết áp. Ví dụ: *Alcol* + Nitroglycerin → chóng mặt, ngất xỉu vì alcol cũng làm giãn mạch.

- *Alcol* + *Isoniazid* → tăng viêm gan.

4. Thời điểm uống thuốc

Việc chọn thời điểm uống thuốc hợp lý để đạt được nồng độ cao trong máu, đạt được hiệu quả mong muốn và giảm được tác dụng phụ là rất cần thiết. Nên nhớ rằng:

- Uống thuốc vào lúc đói, thuốc chỉ bị giữ lại ở dạ dày 10 - 30 phút.

- Uống lúc no (sau ăn), thuốc bị giữ lại 1 - 4 giờ.

Như vậy, tùy theo tính chất của thuốc, mục đích của điều trị, có một số gợi ý để chọn thời điểm uống thuốc như sau:

4.1. Thuốc nên uống vào lúc đói (*trước bữa ăn 1/2 - 1 giờ*)

- Thuốc “bọc” dạ dày để chữa loét trước khi thức ăn có mặt, như sucralfat.

- Các thuốc không nên giữ lại lâu trong dạ dày như: các thuốc kém bền vững trong môi trường acid (ampicilin, erythromycin), các loại viên bao tan trong ruột hoặc các thuốc giải phóng chậm.

4.2. Thuốc nên uống vào lúc no (trong hoặc ngay sau bữa ăn)

- Thuốc kích thích bài tiết dịch vị (rượu khai vị), các enzym tiêu hóa (pancreatin) chống đái tháo đường loại ức chế gluconidase nên uống trước bữa ăn 10 - 15 phút.

- Thuốc kích thích dạ dày, dễ gây viêm loét đường tiêu hóa: các thuốc chống viêm phi steroid, muối kali, quinin.

- Những thuốc được thức ăn làm tăng hấp thu, hoặc do thức ăn làm chậm di chuyển thuốc nên kéo dài thời gian hấp thu: các vitamin, các viên nang amoxicilin, cephalixin, các viên nén digoxin, sulfamid.

- Những thuốc được hấp thu quá nhanh lúc đói, dễ gây tác dụng phụ: levodopa, thuốc kháng histamin H₁.

4.3. Thuốc ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn, uống lúc nào cũng được: Prednisolon, theophylin, augmentin, digoxin.

4.4. Thuốc nên uống vào buổi sáng, ban ngày

- Các thuốc kích thích thần kinh trung ương, các thuốc lợi niệu để tránh ảnh hưởng đến giấc ngủ.

- Các corticoid: thường uống 1 liều vào 8 giờ sáng để duy trì được nồng độ ổn định trong máu.

4.5. Thuốc nên uống vào buổi tối, trước khi đi ngủ.

- Các thuốc an thần, thuốc ngủ.

- Các thuốc kháng acid, chống loét dạ dày. Dịch vị acid thường tiết nhiều vào ban đêm, cho nên ngoài việc dùng thuốc theo bữa ăn, các thuốc kháng acid dùng chữa loét dạ dày nên được uống một liều vào trước khi đi ngủ.

Cần nhớ rằng không nên nằm ngay sau khi uống thuốc, mà cần ngồi 15 - 20 phút và uống đủ nước (100 - 200 mL nước) để thuốc xuống được dạ dày.

Dược lý thời khắc (chronopharmacology) đã cho thấy có nhiều thuốc có hiệu lực hoặc độc tính thay đổi theo nhịp ngày đêm. Tuy nhiên, trong điều trị, việc cho thuốc còn tùy thuộc vào thời gian xuất hiện triệu chứng.

5. Ý nghĩa của tương tác thuốc

Trong lâm sàng, hiểu được tương tác thuốc, thầy thuốc dùng thuốc phối hợp với mục đích:

- Làm tăng tác dụng của thuốc chính (hiệp đồng tăng mức).
- Làm giảm tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị.
- Giải độc (thuốc đối kháng, thuốc làm tăng thải trừ, giảm hấp thu, trung hòa...).
- Làm giảm sự quen thuốc và kháng thuốc.

Tuy nhiên, nếu không hiểu rõ tác dụng phối hợp, thầy thuốc có thể làm giảm tác dụng điều trị hoặc tăng tác dụng độc của thuốc. Trong các sách hướng dẫn dùng thuốc, thường có mục tương tác của từng thuốc.

Bài 7: Chuyên đề về Dược liệu (Thu hái - Bảo quản dược liệu; Cát căn; Cây Mã đề; Cây Rau má; Cây Ngũ gia bì chân chim; Cây Lô hội)

THU HÁI - BẢO QUẢN DƯỢC LIỆU

1. Phương pháp thu hái dược liệu

1.1. Nguyên tắc thu hái

- Tỷ lệ hoạt chất chứa trong dược liệu phụ thuộc vào thời kỳ phát triển của cây thuốc.
- Thu hái dược liệu phải đúng mùa, đúng thời gian để bộ phận dùng làm thuốc chứa nhiều hoạt chất nhất.
- Những bộ phận trên mặt đất nên thu hái vào lúc trời khô ráo hết sương, bộ phận dưới mặt đất nên thu hái vào cuối mùa thu, đầu đông.
- Kỹ thuật thu hái phải khéo léo, nhẹ nhàng, tránh dập nát, hư hỏng.

1.2. Cách thu hái

1.2.1. Rễ (*radix*), thân rễ (*rhizoma*), thân củ (*tuber*)

- Nếu là cây sống hàng năm thì thu hái vào lúc, lá đã ngã màu vàng, quả đã già, chín.
- Nếu là cây sống nhiều năm thì thu hái vào cuối thu, đầu đông, lúc đó chất dinh dưỡng tập trung nhiều ở rễ, thân rễ, rễ củ, thân củ.

1.2.2. Thân gỗ (*lignum*): Thu hái thân cây vào mùa đông, khi lá cây đã rụng, thân cây chứa nhiều hoạt chất, gỗ chắc, phơi sấy nhanh khô, bảo quản được lâu.

1.2.3. Toàn cây (*herba*): Thu hái khi cây bắt đầu ra hoa, cắt từ phía dưới lá tươi cuối cùng, các bộ phận của cây trên mặt đất như thân, nhánh mang lá, hoa.

1.2.4. Vỏ cây (*cortex*): Thu hái vỏ cây vào mùa xuân, mùa đông lúc đó có chứa nhiều nhựa để nuôi cây nên dễ bóc. Đối với vỏ cành phải bóc vỏ, ở cành trung bình không non quá hoặc già quá.

1.2.5. Lá cây (*folium*)

- Thu hái lá cây vào lúc cây sắp ra hoa, khi đó lá phát triển nhất, thường chứa nhiều hoạt chất.
- Đối với cây sống lâu năm thu hái vào năm thứ hai, để lại lá non, lá thu hái phải đựng vào sọt có mắt thưa, tránh ép mạnh, dập nát.

1.2.6. Búp cây (*apex*): Thu hái búp cây vào mùa xuân khi búp đã nảy chồi, kèm theo 1 - 2 lá non, chưa xòe ra.

1.2.7. Hoa (*flos*): Thu hái khi hoa sắp nở, nếu để khi đã nở thì cánh hoa dễ rụng. Hái bằng tay, nhẹ nhàng, tránh phơi nắng hoa sẽ thâm đen, hư hỏng.

1.2.8. Quả (*fructus*): Thu hái quả mọng vào lúc quả bắt đầu chín, hoặc sắp chín, có khi thu hái lúc còn sống. Hái quả lúc trời mát, để nguyên cuống, xếp nhẹ nhàng, tránh chèn ép gây hư hỏng. Quả khô tự mở nên thu hoạch trước khi khô hẳn.

1.2.9. Hạt (*semen*): Thu hái lấy hạt khi quả đã chín già, nếu để lâu quá sợ nứt, làm rơi hạt hoặc gặp mưa hạt sẽ nảy mầm, xát lấy hạt, rửa sạch, phơi khô.

1.2.10. Dược liệu chứa chất độc: Thu hái các dược liệu chứa chất độc, phải có trang bị đầy đủ dụng cụ, bảo hộ lao động, khi làm việc phải đeo kính, găng tay... để đảm bảo an toàn người thu hái.

2. Chọn lựa, đóng gói và bảo quản dược liệu

2.1. Chọn lựa

Việc chọn lựa, mặc dầu đã được thực hiện một lần trong quá trình thu hái, tuy nhiên sau khi sấy khô, nhất thiết phải chọn lựa lại, trước khi đóng gói, đưa ra thị trường, để đảm bảo dược liệu đạt tiêu chuẩn quy định. Một số quy định thường được đề ra về việc lựa chọn:

- Tạp chất, bao gồm các tạp chất hữu cơ (rom rạ, vật lạ khác) hoặc vô cơ (đất, cát).
- Các bộ phận khác, không phải bộ phận quy định được dùng (lá bị lẫn với cành, rễ lẫn với thân).
- Màu sắc, mùi vị.
- Tỷ lệ vụn nát.
- Nhiễm nấm mốc.

Công việc chọn lựa chủ yếu tiến hành bằng tay, có thể dùng dụng cụ hoặc máy móc đơn giản như rây có các mắt khác nhau, quạt gió.

2.2. Đóng gói

Mục đích của việc đóng gói là để bảo vệ dược liệu về mọi mặt trong thời gian vận chuyển hay bảo quản.

Khi đóng gói cần phải theo đúng tiêu chuẩn về loại bao bì, kích thước, khối lượng, hình dáng. Phải có nhãn ghi rõ: Tên dược liệu, khối lượng nguyên, khối lượng cả bì, nơi sản xuất, số kiểm soát, Nếu đóng gói nhỏ có thể dùng ngay thì trên nhãn phải ghi cả công dụng, cách dùng, liều dùng, hạn dùng.

2.3. Bảo quản

Bảo quản dược liệu nhằm giữ hình thức và phẩm chất của dược liệu để không bị giảm sút (nếu bảo quản không tốt thì dược liệu bị nhiễm nấm mốc, sâu mọt, biến đổi màu sắc mùi vị). Trong thời gian bảo quản, dược liệu chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố: nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm. Đặc biệt ẩm ướt là nguyên nhân chính làm giảm chất lượng dược liệu. Nếu dược liệu dễ hút ẩm thì phải đựng trong bao bì bằng nhựa hoặc bằng sắt và dưới đáy có để chất hút ẩm.

Muốn bảo vệ dược liệu tốt thì phải xây dựng kho đúng quy cách. Kho thường được xây dựng bằng các nguyên liệu chống cháy. Kho phải mát, thoáng gió, khô ráo, giữa các giá phải có lối đi lại. Các dược liệu phải được xếp đặt theo từng khu vực để dễ tìm, dễ lấy, dễ kiểm soát. Các dược liệu độc như: cà độc dược, ô đầu, mã tiền... và các dược liệu có tinh dầu như: hồi, đinh hương, quế, bạc hà... phải để riêng. Định kỳ phải theo dõi nấm mốc, sâu bọ.

Nấm mốc thường gặp thuộc các chi *Arpergillus*, *Penicillum*, *Mucor*, *Rhizopus*.

Sâu mọt trên dược liệu hay gặp các loại: mọt gạo (*Sitophyllus oryzae*), mọt thóc đỏ (*Tribolium ferrugineum*), mọt cà phê (*Araecerus fasciculatus*), mọt thuốc (*Stegobium paniceum*).

Khi dược liệu bị nấm mốc, thì phải xử lý như: rửa với nước hoặc cùn rồi phơi sấy lại, nếu nhiễm nặng thì loại bỏ. Nếu dược liệu bị sâu mọt. Phương pháp đơn giản nhất là sấy ở 65⁰C. Có thể sử dụng bức xạ γ Co⁸⁰ chiếu từ 0,25K Gy đến 1K Gy. Dược liệu với số lượng ít và rất dễ sâu mọt thường được đựng trong những hộp hoặc thùng sắt kín và nhỏ xuống đáy thùng một vài giọt chloroform.

CÁT CĂN

(*Radix Puerariae*)

Cát căn là dược liệu chế biến từ củ sắn dây *Pueraria thomsonii*. Họ đậu (*Fabaceae*).

Đặc điểm thực vật, phân bố:

- Sắn dây là một loại dây leo, dài có thể đến 10m, lá kép gồm 3 lá, lá có thể phân thành 2 - 3 thùy. Về mùa hạ ra hoa màu xanh tím, mọc thành chùm ở kẽ lá. Quả loại đậu có nhiều lông. Củ dài to nặng có thể tới 20kg, nhiều xơ.

- Muốn trồng người ta đào các hố sâu 50 cm, đổ rác và mùn rùi lấp đất xộp lại. Đến tháng 1 - 2, giâm cành vào các hố đó. Nhiều nơi ở nước ta thường kết hợp để làm giàn lấy bóng mát. Cũng có những vùng chuyên trồng để chế tinh bột ví dụ: làng Cao Xá thuộc huyện Châu Thành tỉnh Tây Ninh mỗi năm sản xuất khoảng 20 tấn tinh bột.

Bộ phận dùng và chế biến:

- Rễ củ thu hoạch từ tháng 10 đến tháng 3 - 4 năm sau.

- Để chế vị cát căn thì rửa sạch, bóc bỏ lớp vỏ dày bên ngoài, cắt thành khúc dài 10- 15 cm. Nếu củ to thì bổ dọc để có những thanh dày khoảng 1 cm, sau đó xông diêm sinh, rồi phơi hoặc sấy khô, loại trắng ít xơ là loại tốt.

- Muốn chế tinh bột sắn dây thì bóc vỏ, đem giã nhỏ hoặc mài trên tấm sắt có đục lỗ, hoặc xay bằng máy, cho thêm nước rồi nhào lọc qua rây thưa, loại bã, sau đó lọc lại 1 lần nữa qua rây dày hơn, để lắng gạn lấy tinh bột rồi đem phơi hoặc sấy khô.

Thành phần hóa học:

- Rễ các loài *Pueraria* đều chứa tinh bột, tỉ lệ khoảng 12 - 15%. Ngoài ra còn có các chất flavonoid thuộc nhóm isoflavonoid sau: Puerarin, daidzin, daizein, formonetin.

- Hoa của một số loài *Pueraria* được biết có irisolidon, tectoridin.

Tác dụng và công dụng:

- Puerarin, hoạt chất của cát căn, được hấp thu hoàn toàn qua ruột khi theo dõi trên những người tình nguyện bằng đường uống. Sau khi hấp thu, puerarin được liên kết với albumin của huyết tương (42%), được phân bố chủ yếu trong gan và thận, được thải trừ sau khi chuyển hóa trong gan, chỉ 10% của liều hấp thu được thải qua nước tiểu ở dạng không bị biến đổi.

- Daizein là chất có tác dụng estrogen giống như stilboestrol.

- Theo y học cổ truyền, cát căn là một vị thuốc chữa sốt, nhức đầu, khát nước, kiết lỵ, ban sởi. Cát căn đã được ghi vào dược điển Việt Nam. Tinh bột sắn dây pha với nước thêm đường uống để giải khát.

- Nguyên cứu gần đây cho thấy các trường hợp bị bệnh mạch vành nếu cho

uống thêm cát căn hoặc tiêm puerarin thì bệnh nhân giảm nhẹ cơn đau. Thuốc làm giảm động mạch vành, hạ huyết áp, tiêu hao oxy của cơ tim giảm, năng lực của cơ tim nâng cao.

- Ngoài ra trong y học cổ truyền còn dùng hoa của sắn dây với tên “Cát hoa” để làm thuốc giải rượu.

- Nhân dân dùng tinh bột sắn dây pha với nước và đường uống để giải khát.

CÂY MÃ ĐÈ

(Semen et Folium Plantaginis)

Dược liệu là hạt và lá, của cây mã đề *Plantago major*. Họ Mã đề (*Plantaginaceae*).

Trên thế giới có các loài như: *Plantago media*, *Plantago lanceolata*, *Plantago psyllium*, *Plantago depressa*, cũng được sử dụng.

Đặc điểm thực vật và phân bố: Cây thuộc thảo, sống dai, thân rất ngắn. Lá mọc ở gốc thành hoa thị, có cuống dài, phiến lá nguyên hình trứng, có gân hình cung chạy dọc theo phiến rồi đồng quy ở gốc và ngọn phiến lá. Hoa mọc thành bông có cán dài, hướng thẳng đứng. Hoa đều lưỡng tính, tràng màu nâu, chỉ nhị mảnh dài gấp tràng 2 lần. Bầu trên, 2 ô. Quả hộp, có 8 – 13 hạt. Vỏ ngoài của hạt hóa nhầy khi gặp nước. Mã đề mọc hoang và được trồng nhiều nơi nhất là các vùng lân cận Hà Nội.

Bộ phận dùng và chế biến:

- Nếu lấy lá thì thu hoạch từ tháng 5 - 7, nếu lấy hạt thì từ tháng 6 - 8, cắt những bông thật già phơi khô, vò sát trên sàng rồi sảy sạch, sau đó tiếp tục phơi khô cho đến khi độ ẩm còn 10%. Hạt rất nhỏ hình bầu dục hơi dẹt dài khoảng 1mm, mặt ngoài nâu nhạt hay nâu đen. Nhìn qua kính lúp thấy mặt hạt nổi lên những vân lăn tăn, rón lõm.

- Ở Liên Xô cũ người ta ép lá tươi, lấy dịch ép làm bốc hơi nước rồi chế viên hoàn được mang tên là “plantaglucid”.

Thành phần hóa học:

- Thành phần hóa học chính của toàn cây là chất nhầy, hàm lượng trong lá có thể đến 20%, trong hạt có thể đến 40%. Dược điển Việt Nam quy định hạt mã đề phải có chỉ số nở ít nhất là 5.

- Ngoài chất nhầy, thành phần khác đáng chú ý trong cây là iridoid glycosid (aucubosid và catalpol) và flavonoid.

- Hai chất iridoid đã được xác định là aucubosid và catalpol.

- Trong mã đề còn nhiều thành phần khác đã được khảo sát: các acid hữu cơ như: acid cinnamic, ferulic, cafeic, carotenoid, Vit.K, Vit. C, một ít tanin, saponin, vết alkaloid (plantagonin, indicain), một lacton (liliolid), coumarin (esculetin)

Tác dụng và công dụng:

- Những dẫn chất iridoid glycosid là thành phần có tác dụng kháng khuẩn của lá mã đề.

- Hạt mã đề (còn gọi là xa tiền tử) do có chất nhầy nên có tác dụng nhuận

tràng và tăng thể tích phân. Chất nhầy tạo thành 1 lớp bảo vệ niêm mạc ruột nên cũng dùng làm thuốc chống viêm trong bệnh viêm ruột, đau dạ dày và lỵ. Ngoài ra còn có tác dụng long đờm, lợi tiểu (uống một thìa canh trước bữa cơm chiều).

- Trong y học cổ truyền lá có tác dụng thông tiểu, dùng chữa những trường hợp bí tiểu tiện, tiểu tiện ra máu, ngoài ra còn dùng lá chữa ho.

CÂY RAU MÁ (*Herba Centellae*)

Dược liệu thường dùng tươi cây rau má *Centella asiatica*. *Họ hoa tán (Apiaceae)*.

Đặc điểm thực vật: Rau má là loại cỏ sống dai, mọc bò, rễ mọc ở các mấu của thân. Lá có cuống dài, phiến lá khía tai bèo tròn, gốc lá hình tim. Gân lá hình chân vịt. Cụm hoa tán đơn gồm các hoa rất nhỏ. Quả dẹt, Cây mọc hoang ở ruộng vườn, bãi cỏ.

Bộ phận dùng: Toàn cây có thể thu hái quanh năm.

Thành phần hóa học:

- Các hoạt chất chính là các saponin triterpenoid nhóm ursan. Chất quan trọng là asiaticosid, khi thủy phân thì cho phần aglycon là acid asiatic và phần đường gồm có 1 rhamnose và 2 glucose. Saponin thứ 2 là madecassosid, Chất này có phần aglycon là acid madecassic và mạch đường cũng giống như asiaticosid. Ngoài ra còn có một số saponin khác với hàm lượng thấp.

- Acid asiatic và madecassic cũng tồn tại ở dạng tự do trong cây.

- Một saponin nhóm lupan: acid betulinic cũng được phân lập từ rau má.

- Ngoài saponin ra còn có một số flavonoid: kaempferol, quercetin một số chất khác như mesoinositol, một oligosaccharid được đặt tên là centellose, một alcaloid chưa được xác định cấu trúc: hydrocotylin, vitamin C, carotenoid, tinh dầu.

Tác dụng và công dụng:

- Saponin toàn phần của rau má đã được nghiên cứu thấy có tác dụng tăng tổng hợp collagen và fibronectin. Tác dụng này có thể giải thích được tác dụng chóng lành vết thương của rau má.

- Dịch chiết rau má có tác dụng làm hạ huyết áp và chậm nhịp tim.

- Nhân dân ta dùng rau má làm rau sống để ăn. Nước rau má là loại nước giải khát phổ biến ở các tỉnh phía Nam. Kinh nghiệm nhân dân cho rằng rau má có tác dụng giải nhiệt, giải độc, thông tiểu, dùng để chữa sốt, rôm sảy, mẩn ngứa, các bệnh về gan, thổ huyết, lỵ, viêm họng, viêm phế quản, viêm đường tiểu tiện.

- Hay dùng tươi, xay với nước, lọc lấy dịch ép thêm đường để uống. Ngày dùng 30-

40g.

- Ở Madagascar và Ấn Độ, người ta dùng rau má để chữa hủi. Năm 1956 Boiteau và

Ratsimamanga có thử dùng asiaticosid điều trị hủi và lao da, hiện nay asiaticosid

dùng chủ yếu để làm thuốc chống lành sẹo, các vết thương, vết mổ, chữa loét, bỏng, eczema dưới dạng thuốc bột, thuốc mỡ hoặc thuốc tiêm dưới da. Phòng bào chế Syntex của Pháp có biệt dược Madecarsol dưới dạng viên chứa 10 mg cao của rau má, dạng thuốc mỡ mỗi ống chứa 0,1g cao và ống tiêm mỗi ống chứa 20mg cao (cao có chuẩn độ). Thành phần hoạt chất trong cao có acid madecarsic, acid asiatic và asiaticosid.

- Madecarsol thuốc viên và thuốc tiêm được chỉ định trong các trường hợp rối loạn tuần hoàn tĩnh mạch và các rối loạn làm chậm lành sẹo.

CÂY NGŨ GIA BÌ CHÂN CHIM (*Cortex Schefflerae*)

Dược liệu là vỏ thân phơi khô hay sấy khô của cây Ngũ gia bì chân chim hay còn gọi tắt là cây chân chim *Schefflera octophylla*. Họ Nhân sâm (*Araliaceae*).

Đặc điểm thực vật: Cây cao 2 - 8m, có lá mọc so le, lá kép hình chân vịt, có cuống lá dài, lá chét nguyên, hình trứng thuôn dài, đầu nhọn dài. Cụm hoa chùm tán, hoa nhỏ màu trắng, số cánh hoa và nhị bằng nhau, thường là 5. Bao phấn 2 ô, bầu hạ có 5 ô. Quả hình cầu, khi chín có màu tím sẫm đen, trong chứa 6 - 8 hạt. Cây mọc hoang ở các rừng cây bụi hoặc đồi hoang.

Chế biến: Bóc vỏ để có chiều dài khoảng 20 cm, rộng 5 cm, cạo sơ qua để bỏ bớt lớp vỏ thô ở ngoài, phơi trong râm, ủ lá chuối 7 ngày, thỉnh thoảng đảo cho đều để nổi mùi thơm rồi lấy ra phơi hoặc sấy nhẹ cho khô.

Thành phần hóa học:

- Vỏ thân:

+ Tinh dầu (0,8%)

+ Các saponin nhóm ursan và olean. Các nhà nghiên cứu Việt Nam đã phân lập và xác định được Asiaticosid có mặt trong vỏ thân ngũ gia bì chân chim của Việt Nam với hàm lượng 0,05%.

- Lá:

+ Tinh dầu.

+ Các saponin chủ yếu thuộc nhóm lupan, trong đó chất có hàm lượng cao nhất

(5%).

Công dụng: Trong y học cổ truyền dùng để làm thuốc thông tiểu, chữa phù thũng, chữa phong thấp. Thuốc bổ, giúp tiêu hóa. Ngày dùng 12 - 20g.

LÔ HỘI (*Aloe*)

Vị thuốc là dịch chảy ra từ lá rồi cô đặc của một số loài *Aloe ferox* và *Aloe vera*, họ lô hội (*Asphodelaceae*).

Đặc điểm thực vật và phân bố:

- Cây thảo, sống nhiều năm, phần trên mang lá tập trung thành hình hoa thị, lá dày, hình mũi mác, mỏng nước, mép lá có răng cưa nhỏ thưa như gai ngắn, gốc lá ôm sát vào thân, không có cuống mọc tỏa tròn quanh gốc thân. Trục hoa dài chừng 1m, nhô lên ở giữa bó lá, mang chùm hoa màu vàng hoặc đỏ. Hoa lúc đầu mọc đứng sau thông xuống. Quả nang, hình trứng thuôn, chứa nhiều hạt.

- Chi Aloe có khoảng 330 loài, phân bố tập trung ở vùng nhiệt đới Châu Phi. Cây lô hội được trồng ở Ấn Độ, Thái Lan, Malaysia, Indonesia, Philippin. Ở Việt Nam cây này được trồng nhiều ở miền nam và các tỉnh ven biển miền Trung. Cây ưa sáng, có khả năng chịu hạn, dễ trồng bằng cây con.

Cách chế lô hội:

- Ở Nam Phi không có cây trồng mà chỉ thu hoạch ở các cây mọc hoang. Người ta thu hoạch các lá mọc bên ngoài từ tháng 8 -10. Việc chế biến được làm tại chỗ và thô sơ. Người ta cắt tận gốc lá, xếp gốc các lá hướng vào một hố có dụng cụ chứa.

- Dịch trong lá tự chảy ra, sau 24 giờ người ta chuyển dịch này sang nồi cô để bốc hơi từ 4 - 5 giờ thì được. Để nguội sẽ thu được sản phẩm nhựa màu nâu đen ánh lục, vết bề bóng láng, mùi đặc biệt, vị đắng khó chịu, tan trong nước nóng để lại một ít cặn, tan trong cồn, hầu như không tan trong ether, chloroform, benzen, ether dầu hỏa. Hằng năm sản lượng 400 - 500 tấn.

- Ở Aruba hiện nay lá lô hội được thu hoạch bằng cơ giới. Trước đây việc chế lô hội cũng làm theo lối thủ công và lô hội thu được có màu nâu đỏ, vết bề không nhẵn. Trong phương pháp sản xuất hiện đại, người ta thu hoạch bằng cơ giới và dịch lô hội được bốc hơi bằng máy phun sương. Sản phẩm thu được ở dạng bột có màu nâu đỏ và xẫm lại ngoài ánh sáng, mùi và vị cũng như lô hội Nam Phi. Sản lượng cũng đến hàng trăm tấn.

Thành phần hóa học của nhựa và lô hội: Các dẫn chất anthranoid, đây là thành phần có tác dụng của lô hội gồm:

- Aloe emodin, chất này không có trong dịch lô hội tươi. Trong nhựa lô hội aloe emodin chiếm khoảng 0,05 - 0,50%. Chất này tan trong ether, chloroform, benzen và kết tinh hình kim vàng cam.

- Barbaloin, chiếm 15 - 30% là thành phần chính của nhựa lô hội, công thức được nghiên cứu. Hợp chất này ở dạng bột kết tinh hình kim màu vàng chanh đến màu vàng xẫm, vị đắng, đen dần ngoài không khí và ánh sáng, tan trong nước, cồn, acetone, ammoniac, hydroxyd kiềm, rất ít tan trong benzen, chloroform, ether.

- Ngoài ra trong lô hội còn có aloenin.

Tác dụng và công dụng:

- Trong y học cổ truyền lô hội có tác dụng thanh nhiệt, nhuận gan, lợi mật, nhuận tràng và làm lành vết thương.

- Nhựa lô hội với liều nhỏ 0,02 - 0,06g là thuốc bổ giúp tiêu hóa vì kích thích nhẹ niêm mạc ruột, tác dụng thông mật. Liều trung bình 0,10g có tác dụng nhuận. Liều 0,20 - 0,50g có tác dụng tẩy xổ. Vì tác dụng chậm nên dùng sau bữa ăn chiều để có tác dụng vào sớm hôm sau.

- Dịch lá tươi lô hội có tính kháng khuẩn, chữa mụn nhọt, vết thương ngoài.

- Trong mỹ phẩm cao lá lô hội được dùng để điều chế các loại kem dưỡng da, chống nắng, giúp làm mịn da, chữa trứng cá, mẫn ngứa, chống phòng rộp da.

Bài 8: Chuyên đề về Dược Lâm Sàng (Thông tin thuốc; Nguyên tắc sử dụng thuốc kháng viêm cấu trúc steroid và không steroid; Nguyên tắc sử dụng vitamin và khoáng chất)

THÔNG TIN THUỐC

NỘI DUNG:

1. Đại cương về thông tin thuốc (TTT) :

- Ngày nay, Tin Lọc: IEC (Information - Education - Communication) gồm: Thông tin - Giáo dục - Truyền thông đã trở thành 1 trong 4 nguồn lực cơ bản (nhân lực, vật lực, tài lực và tin lực) để triển khai hoạt động của bất cứ chương trình dự án nào. Trong ngành Y Dược, thông tin thuốc là một hoạt động thiết yếu.

- Tiếp cận và cập nhật thông tin y dược để nâng cao chất lượng chăm sóc sức khỏe là điều không thể thiếu trong thực hành lâm sàng và trong nhà thuốc.

- Thuốc được định nghĩa theo công thức:

$$D = S + I \text{ (D: Drug, S: Substance, I: Information)}$$

$$\text{Thuốc} = \text{Dược chất} + \text{Thông tin}$$

- Chìa khóa để sử dụng thuốc an toàn là Thông tin thuốc.

- Trên thế giới, thuật ngữ “Thông tin thuốc được đề cập nhiều vào những năm đầu của thập kỷ 60. Trước thời gian này, các thông tin liên quan đến thuốc hầu hết do các Dược sĩ trả lời dựa trên Dược thư hay Dược điển. Tuy nhiên, do sự phát triển của khoa học kỹ thuật, sự bùng nổ của thuốc điều trị mới nên nhu cầu thông tin về thuốc cũng tăng lên.

- Sự phát triển của các trung tâm TTT và các chuyên gia TTT là điểm khởi đầu của Dược Lâm Sàng. Nó đặt nền tảng để các dược sĩ chia sẻ trách nhiệm với các bác

sĩ trong việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân.

- Những kiến thức trong chương này nhằm giúp các học viên có khả năng nắm bắt, khai thác và sử dụng các thông tin liên quan đến sử dụng thuốc để thực hiện được vai trò tư vấn của một dược sĩ lâm sàng.

2. Phân loại thông tin thuốc (Phân cấp thông tin)

2.1. Thông tin theo đối tượng được thông tin

- Thầy thuốc kê đơn.
- Y tá, điều dưỡng.
- Dược sĩ bệnh viện, nhà thuốc.
- Người bán thuốc.
- Hội đồng thuốc và điều trị.
- Người bệnh.

2.2. Thông tin theo nội dung của thông tin

- Thông tin về đặc tính dược lý của thuốc (DDH, DLH).
- Thông tin về điều trị (nguyên tắc lựa chọn, cách dùng, liều dùng).
- Thông tin về phản ứng có hại của thuốc (ADR).
- Thông tin về nhà sản xuất, giá cả và hoạt động kinh doanh...

2.3. Thông tin theo nguồn thông tin:

2.3.1. Nguồn thông tin loại 1 (primary resources): Là các bài báo, công trình gốc đăng trên internet, các báo cáo chuyên môn... của các tác giả mà không có sự tham gia đánh giá của bên thứ hai.

2.3.2. Nguồn thông tin loại II (secondary resources)

Bao gồm hệ thống mục lục các thông tin hoặc các bài tóm tắt của các thông tin thuộc nguồn thông tin thứ nhất, được sắp xếp theo các chủ đề nhất định.

Như vậy nguồn thông tin thứ hai giúp người sử dụng tiếp cận vấn đề một cách toàn diện hơn, nhưng khi muốn hiểu đầy đủ một thông tin cụ thể nào đó, người sử dụng phải quay về nguồn TT thứ nhất. Hiện nay, các nguồn TT loại II đã được lưu trữ trong CD-ROM hoặc đưa lên mạng internet, giúp tìm tin dễ dàng và nhanh chóng hơn.

2.3.3. Nguồn thông tin loại III (tertiary resources)

Là thông tin được xây dựng từ hai nguồn TT trên. Tác giả của nguồn TT loại III thường là các chuyên gia về thuốc trong lĩnh vực nào đó. Các TT thuộc nhóm III

thường được công bố dưới dạng sách giáo khoa, các bản hướng dẫn điều trị chuẩn ... Tuy nhiên, nhược điểm của nguồn TT thứ III là tính cập nhật kém, độ tin cậy phụ thuộc vào năng lực của tác giả.

Người tìm thông tin có thể từ cấp 3 → cấp 2 → cấp 1 hoặc ngược lại.

3. Yêu cầu và nội dung thông tin thuốc

3.1. Yêu cầu:

- Khách quan, chính xác, trung thực, khoa học.
- Có định hướng cho đối tượng cần đến.
- Rõ ràng và dứt khoát.

3.2. Nội dung

3.2.1. Thông tin thuốc cho cán bộ y tế: Cung cấp thông tin có liên quan giúp cho việc kê đơn điều trị hợp lý, an toàn, bao gồm:

- Các thông tin chung về thuốc: phân loại thuốc (nhóm điều trị, thuốc độc, nghiện, hướng thân), thuốc OTC, thuốc kê đơn, tên gốc, tên thương mại, số đăng ký.
- Cơ chế tác dụng, dược động học của thuốc.
- Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều lượng.
- Các phản ứng bất lợi (ADR).
- Độc tính, ngộ độc và cách xử trí.
- Tương tác và tương kỵ của thuốc.
- Giá thuốc.

3.2.2. Thông tin thuốc cho bệnh nhân: Để giúp bệnh nhân thực hiện đúng y lệnh, góp phần đạt hiệu quả điều trị, TTT cần ngắn gọn, đơn giản, dễ hiểu, ân cần và quan tâm đến tình hình sức khỏe, bệnh tật tuổi già (mờ mắt, điếc tai...) của bệnh nhân và tránh dùng các thuật ngữ địa phương. Nội dung TT bao gồm:

- Tên thuốc.
- Tác dụng, liều dùng, cách dùng.
- Cách sử dụng các dạng bào chế đặc biệt.
- Hướng dẫn theo dõi các triệu chứng khác lạ trong dùng thuốc.
- Những triệu chứng của tác dụng không mong muốn của thuốc.
- Theo dõi tác dụng thuốc trong quá trình điều trị. .
- Tương tác thuốc (Thuốc - Thuốc, Thuốc - Thức ăn, nước uống).
- Cách bảo quản thuốc đang sử dụng.

3.2.3. Thông tin thuốc tại bệnh viện

- Mục tiêu:
 - + Đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, hiệu quả.
 - + Giúp hội đồng thuốc và điều trị đánh giá, xây dựng danh mục thuốc.
 - + Đảm bảo sự tuân thủ quy chế dược chính trong thực hành điều trị.
 - + Giáo dục bệnh nhân về sử dụng thuốc hợp lý an toàn.
- Vai trò của Dược sĩ tại bệnh viện
 - + Dược sĩ có vai trò then chốt trong việc cung cấp thông tin thuốc cho bác sĩ kê đơn, điều dưỡng, bệnh nhân, cán bộ quản lý liên quan đến thuốc và cộng đồng.
 - + Dược sĩ cần phải:
 - * Tiếp cận lâm sàng: theo dõi bệnh nhân, nghiên cứu các ca lâm sàng...
 - * Có thái độ đúng mực trong giao tiếp: khiêm tốn, tự tin, chu đáo, thận trọng.
- Các nguồn thông tin cần có:
 - + Tài liệu hướng dẫn về sản phẩm: PDR, Vidal VN, Mims..
 - + Tài liệu hướng dẫn về dược chất: Dược thư Quốc gia, Martindale, Remington.
 - + Tài liệu hướng dẫn về bệnh: Hướng dẫn thực hành điều trị...
 - + Tài liệu tham khảo đặc biệt về độc chất, tương tác...
 - + Internet.

4. Kỹ năng thông tin thuốc cho bệnh nhân

Thông tin thuốc cho bệnh nhân là một nhiệm vụ quan trọng của người dược sĩ. Để hoàn thành tốt công việc này, bên cạnh việc phải có kiến thức chuyên môn tốt để đảm bảo cung cấp đầy đủ các nội dung thông tin như đã đề cập ở trên, yêu cầu còn phải có kỹ năng thông tin thuốc thích hợp. Cụ thể khi thông tin thuốc cho bệnh nhân, người dược sĩ cần lưu ý các vấn đề sau:

- Phải nắm vững tinh thần: vì sức khỏe bệnh nhân, không làm phiền bệnh nhân.
- Thái độ tác phong, cách tiếp xúc và ứng xử (khoa học hành vi):
 - + Ngôn từ đơn giản, rõ ràng, dân dã, dễ hiểu, tránh những thuật ngữ khoa học khó hiểu, tiếng lóng địa phương.
 - + Lời nói nhẹ nhàng, ân cần, quan tâm.
 - + Ăn mặc gọn, nghiêm túc, tránh diêm dúa (gây khó gần).
 - + Tạo được không gian tiếp xúc thích hợp để không tạo cảm giác xa cách, tốt

nhất nên có địa điểm riêng biệt.

+ Quan tâm đến hoàn cảnh gia đình bệnh nhân, nhưng tránh đi sâu vào những điều thầm kín nếu bệnh nhân không tự nguyện nói ra.

5. Kết luận

Thông tin thuốc rất đa dạng, phong phú. Vì vậy, người dược sĩ phải luôn luôn khai thác, cập nhật thông tin và phải đóng vai trò là người cung cấp thông tin thuốc và thu thập thông tin từ bệnh nhân, do đó cả lý thuyết và kỹ năng thông tin phải được rèn luyện ngay từ khi đang học và liên tục đổi mới; phát triển trong suốt quá trình chuyên môn sau này.

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG VIÊM CẤU TRÚC STEROID VÀ KHÔNG STEROID

NỘI DUNG:

- Viêm được xem là hiện tượng tổng hợp các phản ứng xảy ra ở một nơi nào đó trong cơ thể khi xuất hiện tác nhân gây viêm, thể hiện: Sưng - Nóng - Đỏ - Đau.

- Viêm là tình trạng bệnh lý khá phổ biến gặp trong nhiều bệnh và do nhiều nguyên nhân gây ra: sinh học (vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng), cơ học (chấn thương), hóa học (acid uric), miễn dịch (thoái hóa khớp, viêm đa khớp dạng thấp).

- Viêm có hai dạng: cấp tính và mãn tính. Nếu viêm cấp tính tự khu trú và khỏi trong thời gian ngắn thì đây là phản ứng có lợi cho cơ thể như nhờ viêm đưa đến hiện tượng thực bào giúp bảo vệ cơ thể chống lại tác nhân viêm.

- Nhìn chung, viêm là phản ứng tự vệ của cơ thể, tuy nhiên khi quá trình viêm trở nên trầm trọng, kéo dài sẽ dẫn đến hàng loạt rối loạn chức năng của nhiều cơ quan trong cơ thể.

- Có hai nhóm thuốc kháng viêm chính được sử dụng hiện nay là : nhóm các chất có cấu trúc steroid (các glucocorticoid) và nhóm các chất không có cấu trúc steroid (thường gọi. là NSAID).

1. Nguyên tắc sử dụng Glucocorticoid

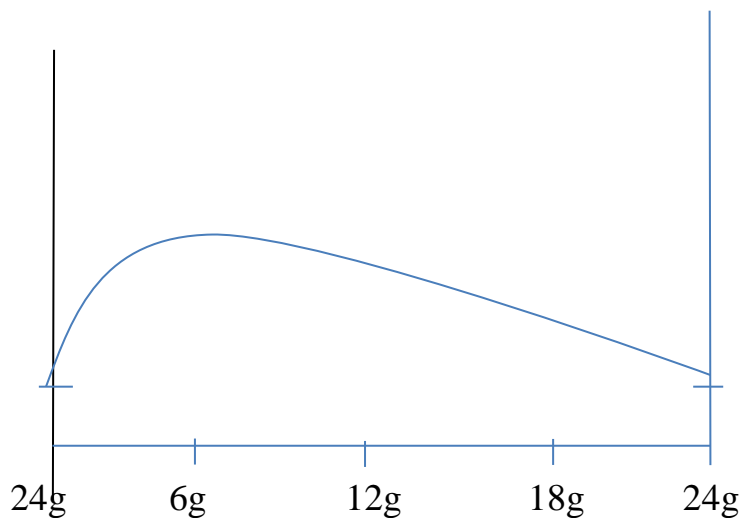
- Glucocorticoid (GC) là nhóm hormon được tiết ra ở vỏ thượng thận có cấu trúc chung là nhân steroid, được coi là nhóm có liên quan trực tiếp đến các hoạt động có tính chất sinh mạng của cơ thể vì sự suy giảm mức hormon hoặc suy giảm hoạt động các tuyến sẽ đe dọa sự sống.

- Hydrocortison là GC do cơ thể tiết ra.
- Prednison, Prednisolon, Dexamethason... là các GC tổng hợp.
- GC có vai trò quan trọng trong điều hòa chuyển hóa các chất, chống viêm, chống dị ứng, ức chế miễn dịch.

- Do tác dụng chống viêm mạnh nên tác dụng này được sử dụng nhiều trong điều trị và có tên là thuốc chống viêm steroid. Tuy nhiên, việc sử dụng nhóm thuốc này trong điều trị gặp phải khó khăn có liên quan đến tác dụng phụ.

1.1. Nhịp sinh lý của sự tiết Hydrocortison: Có 3 yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tiết hydrocortison (HC) là:

1.1.1. Nhịp ngày đêm: Vào khoảng nửa đêm, lượng HC thấp nhất. Mức cao nhất từ 6 - 8 giờ sáng, sau đó giảm dần đến chiều và thấp nhất lúc 24 giờ. Nhờ nhịp sinh học này, tuyến thượng thận sẽ được nghỉ về đêm. Nếu mức hormon vẫn tiếp tục cao vào thời gian này (như đưa GC vào buổi chiều) thì tuyến thượng thận bị ức chế liên tục và chức năng tuyến bị giảm mạnh sau khi ngừng thuốc. Đó là cơ sở cho việc quy định uống GC chỉ nên 1 lần vào buổi sáng hoặc lối điều trị cách ngày với những trường hợp phải dùng kéo dài nhiều tháng.



Hình 9.1, Sơ đồ sự tiết Hydrocortison trong 24 giờ

1.1.2. Ảnh hưởng các yếu tố bất lợi

Khi gặp các điều kiện bất lợi như đói, sốt cao, nhiễm khuẩn, phẫu thuật... hoặc stress tâm lý như: đau buồn, tức giận..., mức HC có thể tăng. Trong những điều kiện này, nếu chức năng tuyến thượng thận tốt thì sẽ có khả năng tăng hoạt động đáp ứng nhu cầu, ngược lại, nếu thượng thận bị suy thì không đáp ứng nổi, thậm chí với một

stress mạnh có thể là nguyên nhân gây suy thượng thận. Sự thiếu đột ngột có thể tử vong do các cơ quan như tim, não, thận bị ngừng do thiếu năng lượng. Suy thượng thận thường gặp khi dùng GC liều cao kéo dài.

Chức năng thượng thận chỉ trở về bình thường sau 3-4 tháng, có khi cả năm sau khi ngừng GC. Đó là nguyên nhân tại sao phải quy định theo dõi chặt chẽ bệnh nhân cho tới 1 năm kể từ khi ngừng điều trị. Trong thời gian này, nếu gặp các stress thì nhất thiết phải cho dùng lại GC với liều đã dùng như trước khi ngừng thuốc.

1.1.3. Sự tăng kéo dài mức GC trong máu

- Sự tăng GC có thể xảy ra khi gặp trạng thái cường thượng thận do u thượng thận, u tuyến yên và gây ra bệnh Cushing.

- Khi dùng GC liều cao kéo dài cũng gặp Cushing do thuốc.

- Khi dùng GC liều cao kéo dài, nhịp sinh lý của sự tiết hormon bị mất do trục dưới đồi - tuyến yên bị ức chế triền miên bởi liều cao của hormon: đó là lý do bắt buộc phải giảm liều từ từ khi muốn ngừng điều trị để tạo lại một sự thích ứng dần của tuyến sau một thời gian nghỉ dài.

- Tuy nhiên, nếu dùng một liều cao nhưng chỉ trong một thời gian ngắn (1 vài liều) hoặc những liều khoảng dưới 20mg/ngày tính theo prednisolon trong thời gian dưới 3 tuần thì ít xảy ra hiện tượng suy thượng thận đột ngột và do đó có thể ngừng ngay không cần phải giảm liều từ từ. Với những trường hợp phải điều trị kéo dài nhiều tháng thì dù liều thấp vẫn phải giảm liều trước khi ngừng điều trị.

1.2. Chỉ định và lựa chọn thuốc

1.2.1. Điều trị thay thế khi thiếu hormon: Thường dùng khi suy thượng thận cấp hoặc mãn tính.

- Với suy thượng thận mạn tính: căn cứ đáp ứng bệnh nhân, dùng liều thấp nhất có tác dụng. Nên dùng lối điều trị cách ngày.

- Với suy thượng thận cấp: Liều dùng thường cao hơn. Thí dụ 100mg HC lúc đầu, sau đó cách 8 giờ lập lại một lần cho đến khi triệu chứng được cải thiện.

1.2.2. Điều trị với mục đích không phải thay thế hormon: Bao gồm:

- Chống viêm.
- Các bệnh liên quan đến dị ứng như: hen, dị ứng, sốc quá mẫn.
- Các bệnh liên quan đến miễn dịch như: Lupus ban đỏ, thận hư nhiễm mỡ, viêm khớp dạng thấp.

- Dùng chống thải ghép trong ghép cơ quan.
- Dùng trong điều trị ung thư bạch cầu.
- Một số bệnh về da nhờ tác dụng làm tiêu sừng, làm mỏng da và biểu bì, hoặc ức chế miễn dịch. Chống chỉ định trong tổn thương có loét.

1.3. So sánh hoạt lực của một số GC thông dụng

Tên Thuốc	Chống viêm	Tăng Glucose	Giữ Na ⁺	Liều chống viêm (mg)
Hydrocortison	1	1	1	80
Cortison	0.8	0.8	0.8	100
Prednison	3.5	3.5	<1	20
Prednisolon	4.5	4.5	<1	16
Triamcinolon	5.0	4.5	0	16
Dexamethason	30	4.5	0	3

1.4. Các tác dụng phụ

1.4.1. Trên sự tăng trưởng của trẻ em: Do ức chế hormon tăng trưởng, ức chế tạo xương và giảm hoạt động của tuyến giáp. Nên hạn chế việc kê đơn nhóm thuốc này ở trẻ em.

1.4.2. Gây xẹp xương

- GC tăng cường sự hủy xương và ức chế sự tạo xương, ngoài ra, còn ngăn cản hấp thu calci từ ruột và tăng đào thải calci qua nước tiểu nên làm xương xẹp mau hơn, đặc biệt phụ nữ sau mãn kinh và người cao tuổi.

- Cần lưu ý là tuy quá trình tạo xương bị ức chế nhưng mức calci máu và calci niệu vẫn cao và mức Vit D ở dạng hoạt tính vẫn bình thường hoặc cao nên việc bổ sung calci và vit D chỉ nên ở mức nhu cầu hằng ngày (RDA). Nếu đưa quá nhiều calci sẽ làm calci máu tăng sỏi tiết niệu.

- Tăng cường vận động, ăn giàu chất đạm và calci, sử dụng hợp lý calci và vit D là biện pháp hữu hiệu nhằm chống xẹp xương do GC. Các chế phẩm fluorid hoặc calcitonin, alendronat (một biphosphat) rất có ích trong trường hợp này.

1.4.3. Tăng khả năng bị nhiễm trùng

Tác dụng ức chế miễn dịch của GC dẫn tới hậu quả giảm khả năng chống đỡ của cơ thể với tác nhân gây bệnh: vi khuẩn, virus, nấm.

Biện pháp hạn chế tác dụng phụ này là không sử dụng corticoid trong nhiễm khuẩn nặng không khống chế được bằng kháng sinh. Còn với nhiễm nấm hay virus thì chống chỉ định dùng corticoid.

Không dùng corticoid khi tiêm chủng bằng vaccin sống, vì virus dùng để tạo vaccin tuy đã làm yếu, nhưng với cơ địa suy giảm miễn dịch ở bệnh nhân dùng corticoid thì virus có thể lại trở nên gây bệnh.

1.4.4. Chậm liền sẹo: GC ức chế hình thành tế bào sợi, giảm tạo collagen, giảm sự hình thành mô liên kết. Tác dụng này cũng là hậu quả của sự ức chế tổng hợp protein. Hậu quả của quá trình này là làm chậm liền sẹo, làm mỏng da và mất collagen trong tổ chức xương. Vì vậy tránh dùng GC sau phẫu thuật.

1.4.5. Gây loét dạ dày tá tràng: Thường gặp ở người cao tuổi và tai biến ở dạ dày nhiều hơn ruột. Tác dụng phụ này không phụ thuộc liều và loại GC. Tuy nhiên bệnh thủng dạ dày gặp nhiều ở người dùng liều cao. Có thể dùng thuốc trung hòa acid (antacid), nhưng không được uống đồng thời với GC. Một số tác giả đề nghị dùng kháng H₂ (famotidin, ranitidin) để giảm bớt acid dịch vị.

1.4.6. Suy thượng thận cấp: Thường xảy ra khi dùng liều cao và kéo dài. Để tránh suy thượng thận cấp, cần chú ý:

- Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.
- Không ngừng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ.
- Nên dùng thuốc 1 lần mỗi ngày, từ 6 - 8 giờ sáng.
- Nếu cần điều trị kéo dài nhiều tháng, nên áp dụng lối điều trị cách ngày (khi bệnh nhân đã ổn định và đã xác định được liều duy trì).

1.4.7. Hội chứng Cushing do thuốc

- Nguyên nhân do dùng GC liều cao và kéo dài.
- Bệnh cushing do thuốc: do thừa corticoid, ACTH giảm, tạo hình ảnh Cushing như khi u thượng thận. Sự khác nhau ở chỗ: Cushing tự phát thì GC tăng kèm theo tăng ACTH.
- Biểu hiện dễ thấy nhất của bệnh Cushing là “béo” không cân đối, khuôn mặt như mặt trăng, gáy trâu, béo nửa thân trên nhưng hai chân lại teo cơ.
- Việc ngừng thuốc phải theo quy tắc giảm liều từng bậc chứ không được dùng đột ngột. Nếu bệnh tái phát thì nên sử dụng thuốc đặc hiệu điều trị triệu chứng tốt hơn là dùng trở lại corticoid. Ví dụ: hen dùng thuốc giãn phế quản, viêm khớp dùng NSAID.

1.4.8. Tác dụng phụ do dùng corticoid tại chỗ

- Corticoid tại chỗ gây teo da, xơ cứng bì, mụn trứng cá, bội nhiễm nấm.
- Đục thủy tinh thể (cataract), hoặc tăng nhãn áp (glaucom) hay gặp khi dùng dạng nhỏ mắt có corticoid.

Các biện pháp tránh tác dụng phụ khi dùng corticoid tại chỗ là:

- + Không được nhỏ mắt các loại thuốc có corticoid khi bị nhiễm nấm, virus.
- + Hạn chế bôi kéo dài.
- + Súc miệng sau khi xông họng bằng corticoid để tránh nhiễm nấm.
- + Không tự ý dùng thuốc corticoid.

1.5. Chống chỉ định

- Có thai 3 tháng đầu.
- Đái tháo đường.

- Loét dạ dày tá tràng.
- Các trường hợp nhiễm khuẩn nặng, nhiễm nấm, virus.
- Tiêm chủng bằng vaccin virus sống.
- Suy tim, tăng huyết áp, thiếu năng gan.

1.6. Những điều cần chú ý khi kê đơn

- Nên chọn mức liều thấp nhất có hiệu quả.
- Chọn loại có $t_{1/2}$ ngắn.
- Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi điều trị liều cao và kéo dài.
- Áp dụng đúng chế độ giảm liều:

2. Sử dụng hợp lý thuốc chống viêm không Steroid (NSAID)

2.1. Đại cương

Thuốc chống viêm không steroid thường gọi là các NSAID (Non Steroidal Anti Inflammatory Drug) là nhóm thuốc có cấu tạo hóa học rất đa dạng. Về cường độ chống viêm thì nhóm này kém các chất glucocorticoid nhưng tác dụng không mong muốn thì ít hơn, đặc biệt không có tác dụng phụ nghiêm trọng như rối loạn tâm thần, sinh dục, tăng glucose máu.

Trở ngại lớn nhất là gây loét dạ dày tá tràng, nhưng gây loét dạ dày gặp nhiều hơn | loét tá tràng. Ba tác dụng được sử dụng rộng rãi trong nhóm thuốc này là: chống viêm, giảm đau, hạ sốt.

2.1.1. Một số chất kháng viêm thường dùng

- Nhóm dẫn chất Salicylat: Aspirin, Salsalat.
- Nhóm dẫn chất acid propionic: Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen.
- Nhóm dẫn chất acid acetic: Diclofenac, Indomethacin, Sulindac
- Nhóm các oxicam: Piroxicam, Tenoxicam, Meloxicam.
- Nhóm Coxib: Celecoxib, Rofecoxib (đã rút khỏi thị trường).
- Nhóm khác: Nimesulid

2.1.2. Cơ chế chống viêm của các NSAID: Các thuốc chống viêm không steroid đều ức chế enzyme cyclooxygenase (COX), tức là ngăn tổng hợp prostaglandin, do đó làm giảm quá trình viêm. Đây là cơ chế quan trọng nhất.

2.1.3. Khái niệm về COX: Người ta đã tìm ra hai loại enzyme COX:

- COX 1 có nhiều ở các tế bào lành, tạo ra các prostaglandin cần cho tác dụng sinh lý bình thường của một số cơ quan trong cơ thể như: dạ dày, tiểu cầu, thận... (Prostaglandin kích thích tế bào thành dạ dày tiết chất nhầy và natri bicarbonat bảo vệ dạ dày). Các thuốc NSAID ức chế COX1 sẽ gây nhiều tác dụng phụ trên dạ dày, tiểu cầu và thận.

- COX 2 chỉ xuất hiện tại các tổ chức bị tổn thương, có vai trò tạo ra các prostaglandin gây viêm. Chính vì thế, xu hướng mới là tạo ra các thuốc chống viêm có tác dụng chọn lọc trên enzyme COX 2 để thuốc không ảnh hưởng tới chức năng sinh lý bình thường, giảm tác dụng không mong muốn mà vẫn duy trì tác dụng chống

viêm.

2.2. Tác dụng không mong muốn

2.2.1. Loét dạ dày tá tràng

- Tất cả các NSAID đều có tác dụng phụ liên quan đến chính cơ chế tác dụng của thuốc (ức chế COX), làm giảm sự tạo prostaglandin nên có thể gây loét dạ dày tá tràng.

- Để giảm bớt tác dụng phụ trên ống tiêu hóa, có thể xử trí như sau:
 - + Tạo viên bao tan trong ruột.
 - + Tạo viên sủi bọt (gói bột Aspigic).
 - + Lượng nước uống phải lớn (200 - 250ml).
 - + Hiện nay có xu hướng dùng phối hợp với các chất ức chế bơm proton (omeprazol, lansoprazol). Không dùng các chất antacid và bọc niêm mạc, nếu có phải dùng cách nhau 2 giờ.

Những hợp chất mới có tác dụng chọn lọc trên COX-2 ra đời như Celecoxib, Rofecoxib, Nimesulid đã giảm bớt đáng kể tỉ lệ loét dạ dày. Nhưng tính ưu việt của nhóm này còn cần thời gian kiểm chứng vì đã thấy những ADR khác cũng nguy hiểm không kém; ví dụ: Rofecoxib, Celecoxib gây nhồi máu cơ tim, đột quỵ nên đã rút khỏi thị trường.

2.2.2. Chảy máu

- Tác dụng gây chảy máu, mất máu của các NSAID không phụ thuộc liều, dẫn đến thiếu máu khi dùng kéo dài.

- Aspirin được dùng ở liều thấp (thấp hơn liều giảm đau - hạ sốt - kháng viêm) nhằm ức chế chức năng tiểu cầu không hồi phục nhằm tránh các tai biến mạch vành, nhồi máu cơ tim.

- Không dùng NSAID cho bệnh nhân sốt xuất huyết, tọng chảy máu.

2.2.3. Mẫn cảm

- Ban đỏ da, hen, sốc quá mẫn là hiện tượng mẫn cảm các thuốc NSAID, hay gặp nhất là aspirin. Vì vậy phải thận trọng khi dùng nhóm thuốc này với bệnh nhân có tiền sử dị ứng.

- Hạn chế dùng nhóm NSAID để hạ sốt cho trẻ em. Trong trường hợp này, paracetamol là thuốc được lựa chọn.

2.2.4. Tương tác thuốc

- Không phối hợp các NSAID với nhau vì tác dụng phụ loét đường tiêu hóa và chảy máu sẽ tăng. Nếu cần thì phối hợp NSAID với paracetamol hoặc các chất giảm đau trung ương như: codein, dextropropoxyphen.

- NSAID có thể giảm hiệu quả điều trị của các thuốc chống tăng huyết áp, đặc biệt nhóm ức chế men chuyển. Nếu cần, phải uống hai thuốc cách nhau 2 giờ.

- NSAID tăng nguy cơ chảy máu nếu dùng đồng thời với các thuốc chống đông máu khác. Vì vậy, khi có dùng phối hợp các thuốc này cần giám sát thời gian đông máu (TC), theo dõi máu trong phân, định lượng hematocrit để hiệu chỉnh liều thuốc chống đông máu.

- NSAID (đặc biệt các salicylat) với rượu tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.
- Các Salicylat làm giảm bài xuất acid uric qua nước tiểu, do đó không dùng giảm đau khi bị bệnh gút.

2.2.5. Chống chỉ định

- Loét dạ dày tá tràng.
- Các bệnh có nguy cơ chảy máu (sốt xuất huyết)
- Phụ nữ có thai 3 tháng đầu và 3 tháng cuối.

2.3. Kết luận

Hai nhóm thuốc chống viêm steroid và không steroid có những đặc điểm riêng về tác dụng phụ. Việc mong muốn khắc phục hoàn toàn tác dụng phụ là không thể được vì tác dụng phụ ở cả hai nhóm đều liên quan đến cơ chế tác dụng.

Lựa chọn thuốc theo cơ địa bệnh nhân, liều thấp nhất có tác dụng, thận trọng với các chống chỉ định, theo dõi sát trong quá trình điều trị là những biện pháp tránh các tác dụng phụ hữu hiệu hơn cả.

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG VITAMIN VÀ CHẤT KHOÁNG

NỘI DUNG:

1. Đại cương

- Vitamin và chất khoáng (Vit & CK) là những yếu tố cần thiết cho cơ thể, giống như rau thịt cá, ngũ cốc...không thể thiếu. Vitamin luôn tồn tại cùng với chất khoáng (Ca, Fe, Cu, Zn, Mg...), số lượng cần thiết rất nhỏ nên còn gọi là vi chất dinh dưỡng.

- Vit & CK không tạo ra năng lượng cho cơ thể hoạt động như glucid, lipid, cũng không tham gia vào việc tạo tế bào như protid, nhưng Vit & CK tham gia tạo các enzym cần cho chuyển hóa các chất nên khi thiếu hoặc thừa đều có thể gây bệnh.

2. Nhu cầu hàng ngày theo US-RDA (US Recommended Daily Allowances)

Tham khảo phụ bảng 12.1.

Trong bảng không có vitamin K vì thực tế lượng vit K cần cho nhu cầu hàng ngày có thể bảo đảm nhờ hệ vi khuẩn ruột. Bổ sung vit K chỉ cần cho trẻ sơ sinh vì hệ vi khuẩn đường ruột chưa hoàn chỉnh.

Bình thường liều dùng của các vitamin và chất khoáng chỉ nên trong phạm vi từ 3-5 lần lượng ghi trong bảng. Dùng kéo dài và lớn hơn 10 lần nhu cầu thực tế có thể dẫn đến bệnh lý do thừa vitamin và chất khoáng.

Hai vitamin có phạm vi an toàn hẹp là vitamin A và D. Liều tối đa chỉ cho phép gấp 10 lần nhu cầu trong bảng. Vitamin A đặc biệt nguy hiểm khi dùng liều cao cho phụ nữ có thai vì có nguy cơ gây quái thai hoặc tăng áp lực nội sọ ở thai nhi. Phụ nữ có thai nếu cần bổ sung chỉ được dùng những liều bằng lượng ghi trong bảng.

3. Thiếu Vitamin

3.1. Nguyên nhân thiếu

3.1.1. Cung cấp thiếu

- Chất lượng thực phẩm không bảo đảm.
- Chế biến không đúng.
- Do chất đất và nguồn nước ở địa phương như thiếu Iod bị bướu cổ, thiếu Fluor bị hỏng răng.

3.1.2. Rối loạn hấp thu

- Suy dinh dưỡng, ỉa chảy kéo dài, nghiện rượu, tắc mật... đều làm giảm hấp thu các chất trong đó có vitamin và chất khoáng. Nghiện rượu gây xơ gan dẫn đến giảm khả năng dự trữ vitamin của gan. Tắc mật làm giảm hấp thu vitamin tan trong dầu. Thiếu albumin làm giảm hấp thu vitamin A (*protein kích thích hấp thu Vitamin A*).

- Người cao tuổi do giảm chức năng của hệ tiêu hóa.
- Có thể do viêm tụy, loét dạ dày - tá tràng.

3.1.3. Nhu cầu cơ thể tăng nhưng cung cấp không đủ:

- Phụ nữ có thai, cho con bú, thiếu niên tuổi dậy thì, sau ốm, sau mổ...
- Nếu ăn uống được thì không cần dùng vitamin.

3.2. Xử trí khi thiếu Vit & CK .

- Phát hiện nguyên nhân gây thiếu và loại bỏ nó là việc làm đầu tiên. Ví dụ:
 - + Thiếu do rối loạn hấp thu thì phải điều trị các bệnh liên quan như: ỉa chảy, suy gan, tắc mật...
 - + Thiếu do cung cấp không đủ: tăng cường khẩu phần ăn.
- Bổ sung thuốc:
 - + Thường ít có hiện tượng thiếu đơn độc một chất. Do đó nên uống Vitamin tổng hợp có hiệu quả hơn. Tuy nhiên do phối hợp thành phần thuốc khác nhau nên việc chọn thuốc cũng căn cứ theo nguyên nhân gây thiếu.
 - + Hỗn hợp vitamin nhóm B ($B_1 + B_6 + B_{12}$) với hàm lượng cao gấp hàng trăm lần nhu cầu sinh lý để giảm đau trong các chứng đau thần kinh không rõ nguyên nhân.
 - + Vit B_{12} dùng liều cao để giải độc cyanid. Tuy nhiên, liều cao cũng gây tích lũy ở gan \rightarrow thừa Vit B_{12} (làm tăng hoạt tính prothrombin và tiểu cầu \rightarrow gây tắc \rightarrow nghẽn mạch).
 - + Thiếu calci cấp tính gây co giật kiểu tetani, thiếu lâu dài gây còi xương ở trẻ em, gây xốp xương ở người lớn. Tuy nhiên, nếu lạm dụng thuốc (dùng gấp 4 lần RDA) sẽ bị thừa calci với triệu chứng: đầy hơi, mệt mỏi, chán ăn, có thể tăng huyết áp, phù, kích động, sỏi tiết niệu.

4. Thừa Vitamin và chất khoáng

4.1. Nguyên nhân gây thừa và hậu quả .

4.1.1 Thừa do lạm dụng: Đây là nguyên nhân hay gặp hàng đầu. Hậu quả:

- Trẻ em dưới 4 tuổi thường xuyên uống vitamin A > 5.000 UI/ngày có thể bị ngộ độc mạn tính với triệu chứng: đau xương, ban đỏ, viêm da tróc vảy, viêm miệng...
- Liều Vitamin A > 100.000 UI/ngày có thể gây phồng thóp, co giật, tăng áp

lực sọ não ở trẻ nhỏ.

- Phụ nữ có thai dùng kéo dài > 5.000 UI/ngày trong khi vẫn ăn uống đầy đủ sẽ có nguy cơ thừa vitamin A, gây quái thai.

- Dùng vitamin C kéo dài gây ra chảy, loét đường tiêu hóa, viêm đường tiết niệu và đặc biệt là sỏi thận. Dùng tiêm tĩnh mạch gây giảm sức bền hồng cầu, rút ngắn thời gian đông máu.

- Thừa B6 gây rối loạn thần kinh cảm giác

- Thừa B12 gây tăng sản tủy xương, bệnh cơ tim và tăng hồng cầu quá mức

4.1.2. Thừa do ăn uống

- Thổ dân bắc cực thừa vitamin A do ăn gan gấu trắng.

- Thừa beta-caroten \rightarrow vàng da.

4.2. Các biện pháp tránh thừa

- Thận trọng các chế phẩm có hàm lượng > 5 lần US-RDA.

- Chọn thuốc vitamin dạng hỗn hợp thích hợp dành cho trẻ em.

- Nếu biết đích thực thiếu vitamin nào thì dùng đơn lẻ (không cần phối hợp).

- Cần tính toán hợp lý liều lượng cần bổ sung vitamin cho bệnh nhân được nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa.

- Ưu tiên dùng đường uống và tránh được nguy cơ thừa nhờ cơ thể tự điều chỉnh hấp thu.

5. Một số điểm lưu ý khi sử dụng các chế phẩm Vitamin phối hợp với chất khoáng

Các dạng chế phẩm phối hợp thường dùng trong những trường hợp thiếu do cung cấp không đủ. Thành phần và hàm lượng các chế phẩm này rất đa dạng, do đó việc lựa chọn phải căn cứ vào mục đích điều trị để tăng hiệu quả và tránh ngộ độc do quá liều. Sau đây là những điểm cần lưu ý:

- Điều trị thiếu máu có thể dùng công thức có sắt đơn độc hoặc phối hợp.

- Bổ sung iod cần chú ý người thường ăn thường xuyên muối iod.

- Không nên dùng thường xuyên các chế phẩm có chứa kẽm (Zn) vì dễ gây thừa kẽm, hậu quả không phải chỉ có tác dụng phụ do kẽm mà còn ảnh hưởng tới Cu (đồng) và Fe (sắt) vì Zn ngăn cản sự hấp thu và sử dụng 2 nguyên tố này dẫn đến thiếu máu.

- Cần lưu ý rằng, tất cả các nguyên tố vi lượng đều có phạm vi điều trị hẹp do đó chỉ chọn công thức có chất khoáng khi thực sự có bằng chứng thiếu và chỉ chọn những công thức có hàm lượng chất khoáng < 1 RDA. Khi cần bổ sung những lượng chất khoáng lớn thì dùng dạng đơn độc để tránh thừa các vi chất khác.

- Việc bổ sung calci cũng cần lưu ý với các đối tượng trẻ em và phụ nữ sau mãn kinh.

+ Với trẻ em, để tránh còi xương, cần sử dụng hợp lý vitamin D và calci.

+ Còn đối với phụ nữ sau mãn kinh, để ngừa hay điều trị loãng xương, ngoài calci và vitamin D còn nhiều yếu tố khác, đặc biệt là estrogen, calcitonin và các

bisphosphat (alendronat, risedronat...). Việc điều trị này cần xác định và chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.

- Bệnh nhân nuôi dưỡng nhân tạo ngoài đường tiêu hóa, việc bổ sung vitamin là bắt buộc để duy trì khả năng chuyển hóa các chất nhưng liều lượng phải tính kỹ dựa trên tình trạng của bệnh nhân.

- Bệnh nhân thẩm tích máu chỉ nên bổ sung các vitamin tan trong nước và trong trường hợp này vitamin tan trong dầu không bị mất trong quá trình thẩm tích.

Phụ bản 12.1. Nhu cầu hàng ngày của các Vitamin và chất khoáng (theo US-RDA)

Vitamin và chất khoáng	Đơn vị	Dưới 1 tuổi	Từ 1-4 tuổi	Trên 4 tuổi và người lớn	Có thai và cho con bú
Vitamin A	IU	1.500	2.500	5.000	8000
Vitamin D	IU	400	400	400	400
Vitamin E	IU	5	10	30	30
Vitamin C	mg	35	40	60	60
Vitamin B ₁	mg	0,5	0.7	1.5	1.7
Vitamin B ₂	mg	0,6	0.8	1.7	2
Vitamin PP (B ₃)	mg	8	9	20	20
Acid Panthotenic (B ₅)	mg	3	5	10	10
Vitamin B ₆	mg	0,4	0.7	2	2.5
Biotin (B ₈)	mg	0,5	0.15	0.3	0.3
Acid Folic (B ₉)	mg	0,1	0.2	0.4	0.8
Vitamin B ₁₂	µg	2	3	6	8
Calci (Ca)	mg	600	800	1000	1.300
Sắt (Fe)	mg	15	10	18	18
Phosphor (P)	mg	500	800	1000	1.300
Iod (I)	µg	45	70	150	150
Magnesi (Mg)	mg	70	200	400	450
Kẽm (Zn)	mg	5	8	15	15
Đồng (Cu)	mg	0,6	1	2	2

Phụ bản 12.2. Tóm tắt vai trò sinh lý một số chất khoáng thông dụng

Tên chất khoáng	Ký hiệu	Vai trò sinh lý
Calci	Ca	Tạo xương - hoạt động thần kinh cơ - Đông máu
Phosphor	P	Tạo xương - Thành phần một số men - Hệ đệm của máu
Magnesi	Mg	Hoạt động thần kinh - Co cơ - Có/dịch nội bào
Natri	Na	Giữ cân bằng áp suất thẩm thấu, cân bằng acid base. Có trong dịch ngoại bào
Kali	K	Giữ cân bằng acid - base. Tham gia vào hoạt động của cơ tim, cơ vân, thần kinh. Có/dịch nội bào
Clor	Cl	Giữ cân bằng điện giải, cân bằng acid base. Có trong dịch ngoại bào
Sắt	Fe	Tham gia nhiều hệ men oxyd hóa khử. Thành tố của hem, myoglobin.
Kẽm	Zn	Thành phần của men dehydrogenase, carbonic anhydrase. Cần cho sự tổng hợp acid nucleic, glucid, protein. Giữ cho sự toàn vẹn của mô
Iod	I	Thành phần của hormon tuyến giáp.
Đồng	Cu	Tạo mô liên kết, hemoglobin. Có chức năng trong hoạt động của thần kinh trung ương
Fluor	F	Cấu trúc của răng. Tham gia tạo xương
Mangan	Mn	Cofactron của nhiều men ở gan (arginase, phosphatase kiềm). Cần cho hoạt động của tuyến yên, gan, thận, xương.
Selen	Se	Co-enzym của glutathion-peroxydase. Phối hợp với vitamin E trong tác dụng chống các gốc tự do.