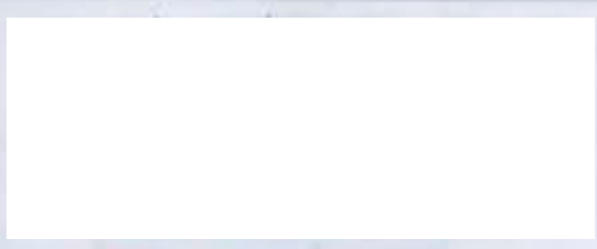


TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



ĐẠI HỌC GRONINGEN, HÀ LAN



university of
 groningen

DỰ ÁN NPT-VNM-240

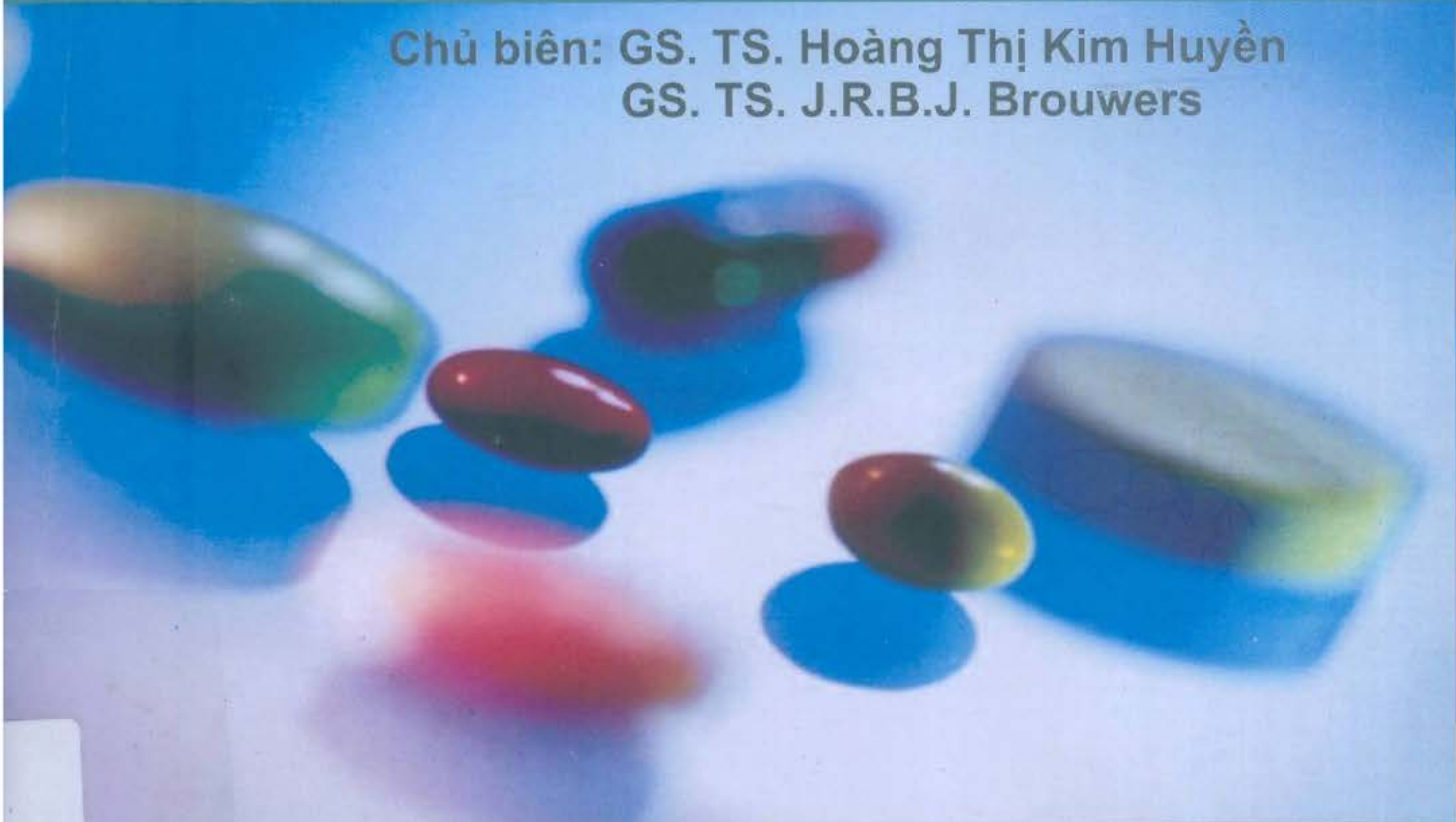
DƯỢC LÂM SÀNG

NHỮNG NGUYÊN LÝ CƠ BẢN VÀ SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ

TẬP 1

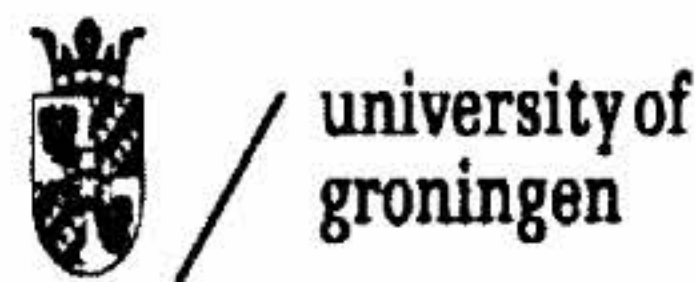
CÁC NGUYÊN LÝ CƠ BẢN TRONG DƯỢC LÂM SÀNG

Chủ biên: GS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền
GS. TS. J.R.B.J. Brouwers



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI ĐẠI HỌC GRONINGEN, HÀ LAN



DỰ ÁN NPT-VNM-240

DƯỢC LÂM SÀNG

NHỮNG NGUYÊN LÝ CƠ BẢN VÀ SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ

TẬP I

CÁC NGUYÊN LÝ CƠ BẢN TRONG DƯỢC LÂM SÀNG

(Tái bản lần thứ nhất)

**Chủ biên: GS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền
GS. TS. J.R.B.J. Brouwers**

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2014**

CHỦ BIÊN:

GS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền

GS. TS. J.R.B.J. Brouwers

THAM GIA BIÊN SOẠN:

Các tác giả Việt Nam

TS. Nguyễn Hoàng Anh	Trường Đại học Dược Hà Nội
PGS. TS. Nguyễn Thanh Bình	Trường Đại học Dược Hà Nội
TS. Nguyễn Tuấn Dũng	Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh
ThS. Nguyễn Thùy Dương	Trường Đại học Dược Hà Nội
TS. Dương Xuân Chử	Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
ThS. Nguyễn Thu Hằng	Trường Đại học Dược Hà Nội
PGS. TS. Nguyễn Đăng Hòa	Trường Đại học Dược Hà Nội
TS. Vũ Đình Hoà	Trường Đại học Dược Hà Nội
GS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền	Trường Đại học Dược Hà Nội
ThS. Dương Thị Ly Hương	Trường Đại học Dược Hà Nội
TS. Nguyễn Thị Liên Hương	Trường Đại học Dược Hà Nội
ThS. Lê Kim Khánh	Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
PGS. TS. Nguyễn Ngọc Khôi	Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh
TS. Phan Quỳnh Lan	Trường Đại học Dược Hà Nội
TS. Nguyễn Thị Lập	Trường Đại học Dược Hà Nội
GS. TS. Võ Xuân Minh	Trường Đại học Dược Hà Nội
PGS. TS. Nguyễn Hải Nam	Trường Đại học Dược Hà Nội
TS. Võ Thành Phương Nhã	Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh
ThS. Đỗ Thị Nguyệt Quế	Trường Đại học Dược Hà Nội
ThS. Phạm Thị Thúy Vân	Trường Đại học Dược Hà Nội
TS. Đào Thị Vui	Trường Đại học Dược Hà Nội
TS. Trần Văn Tuấn	Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên
PGS. TS. Nguyễn Mạnh Tuyên	Trường Đại học Dược Hà Nội

Các tác giả Hà Lan

GS. TS. J.R.B.J. Brouwers	Centre of Pharmacy, University of Groningen, the Netherlands
GS. TS. M. J. Postma	Centre of Pharmacy, University of Groningen, the Netherlands
GS. TS. C. de Vries	University of Bath, United Kingdom
GS. TS. H.W. Frijlink	Centre of Pharmacy, University of Groningen, the Netherlands
GS. TS. L.T.W. de Jong van den Berg	Centre of Pharmacy, University of Groningen, the Netherlands
GS. TS. J.J. de Gier	Centre of Pharmacy, University of Groningen, the Netherlands
GS.TS. Kees van Grootheest	Centre of Pharmacy, University of Groningen, the Netherlands
TS. Frank Jansman	Deventer Ziekenhuizen, the Netherlands
GS. TS. A.J.M. Loonen	Centre of Pharmacy, University of Groningen, the Netherlands
TS. E.N. van Roon	Medisch Centrum Leeuwarden, the Netherlands
K. Taxis	Centre of Pharmacy, University of Groningen, the Netherlands
TS. Herman J. Woerdenbag	Centre of Pharmacy, University of Groningen, the Netherlands
GS. TS. B. Wilffert	Centre of Pharmacy, University of Groningen, the Netherlands
GS. TS. J. Zaagsma	Centre of Pharmacy, University of Groningen, the Netherlands

BAN THƯ KÝ:

PGS. TS. Nguyễn Hải Nam

ThS. Vũ Thùy Dương

BIÊN TẬP BẢN THẢO

PGS. TS. Nguyễn Hải Nam

LỜI GIỚI THIỆU

Dự án “Nâng cao chất lượng đào tạo dược sỹ lâm sàng tại Việt Nam để đáp ứng yêu cầu cấp thiết về sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, hiệu quả của cộng đồng” (NPT-VNM-240), tài trợ bởi Chính phủ Hà Lan thông qua Chương trình tăng cường năng lực thể chế cho giáo dục và đào tạo sau phổ thông (NUFFIC), đã được thực hiện trong 4 năm (2007-2011) với sự tham gia của 6 trường đại học y dược trong cả nước gồm trường Đại học Dược Hà Nội, trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, trường Đại học Y Thái Bình, trường Đại học Y Dược Huế và trường Đại học Y, Dược Cần Thơ. Dự án đã đạt được các mục tiêu quan trọng như i) xây dựng được chương trình đào tạo về dược lâm sàng đáp ứng các về sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả, tiết kiệm, góp phần tăng cường chất lượng phục vụ y tế ở Việt Nam; ii) biên soạn các tài liệu về phương pháp giảng dạy và giáo trình về dược lâm sàng và các nội dung liên quan; iii) phát triển kỹ năng và phương pháp giảng dạy cho dược sỹ lâm sàng; iv) xây dựng được cơ sở dữ liệu trực tuyến về thuốc.

Cuốn sách “*Dược lâm sàng: Những nguyên lý cơ bản và sử dụng thuốc trong điều trị*” do GS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền và GS. TS. J.R.B.J. Brouwers chủ biên được biên soạn trong khuôn khổ hoạt động của dự án nhằm cung cấp cho giảng viên, sinh viên giảng dạy học tập trong lĩnh vực y - dược những nguyên lý và thông tin cơ bản nhất trong dược lâm sàng và trong sử dụng thuốc điều trị các bệnh thường gặp tại Việt Nam. Ban Quản lý dự án xin chân thành cảm ơn Chính phủ Hà Lan đã hỗ trợ kinh phí cho việc biên soạn cuốn sách; xin trân trọng cảm ơn lãnh đạo Bộ Y tế đã quan tâm tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình tổ chức biên soạn và thẩm định cuốn sách. Đặc biệt, Ban Quản lý dự án xin cảm ơn GS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền và GS. TS. J.R.B.J. Brouwers đã dành nhiều công sức trong tổ chức biên soạn cuốn sách; xin cảm ơn sự đóng góp quý báu của tập thể các tác giả đã dành nhiều thời gian tham gia biên soạn cuốn sách này.

T.M. BAN QUẢN LÝ DỰ ÁN NPT –VNM -240

Giám đốc

PGS. TS. Lê Viết Hùng

LỜI NÓI ĐẦU

“*Dược lâm sàng - Những nguyên lý cơ bản và sử dụng thuốc trong điều trị*” là cuốn sách được biên soạn với sự hợp tác của Việt Nam và Hà Lan trong khuôn khổ dự án NPT-VNM-240 (Dự án Nuffic). Kết cấu toàn bộ cuốn sách và tên các chương do các chuyên gia Hà Lan đề xuất. Các chương được viết đồng thời bởi tác giả của 2 phía: Hà Lan và Việt Nam, trong đó kết cấu các phần trong mỗi chương do chuyên gia Hà Lan đưa ra còn nội dung được các tác giả Việt Nam biên soạn dựa trên các sách đào tạo Dược lâm sàng của Anh, Mỹ hiện đang sử dụng; phần sử dụng thuốc trong điều trị chú trọng đưa các khuyến điều trị theo TCYTTG và Bộ Y tế Việt Nam.

Đây là tài liệu đào tạo dược sỹ lâm sàng, đồng thời cũng là tài liệu tham khảo cho các cán bộ y tế đang làm việc tại các bệnh viện hoặc nhà thuốc.

Mục tiêu cơ bản của cuốn sách là:

- Cung cấp cho học viên những kiến thức cơ bản về dược lâm sàng để bảo đảm thực hiện được công tác chăm sóc Dược theo mục tiêu sử dụng thuốc hiệu quả - an toàn - kinh tế.

- Cung cấp cho học viên những kiến thức liên quan đến sử dụng thuốc trong điều trị để giúp học viên hình thành được kỹ năng thực hành dược lâm sàng trong tư vấn và giám sát các công việc liên quan đến thuốc.

Sách được chia làm 2 tập:

Tập 1: Những nguyên lý cơ bản trong dược lâm sàng (12 chương). Phần này bao gồm 2 khối kiến thức:

✓ Những kiến thức liên quan đến sử dụng thuốc hợp lý như: phương pháp thiết kế thử nghiệm lâm sàng, các thông số dược động học, tương tác và tương kỵ, lựa chọn đường dùng thuốc, sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt.

✓ Những kiến thức nền cần cho chăm sóc dược như: phản ứng có hại của thuốc và cảnh giác dược, dược dịch tễ học, cân nhắc nguy cơ lợi ích, kinh tế dược, hoá sinh lâm sàng.

Tập 1 là các kiến thức đại cương cho nhập môn Dược lâm sàng, dành cho học viên đại học hệ đa khoa và chuyên khoa và học viên sau đại học chưa được học chương trình này ở bậc đại học.

- *Tập 2: Sử dụng thuốc trong điều trị (22 chương). Phần này bao gồm:*

✓ Những chương liên quan đến sử dụng thuốc trong điều trị với một số bệnh:

* Bệnh nhiễm trùng: viêm phổi, ia chảy nhiễm khuẩn, sốt rét, lao, nhiễm khuẩn tiết niệu.

* Bệnh tim mạch: suy tim, tăng huyết áp, huyết khối.

- * Bệnh nội tiết và chuyển hoá: đái tháo đường, rối loạn chức năng tuyến giáp.
- * Bệnh thần kinh, tâm thần: động kinh, Parkinson, tâm thần phân liệt, mất trí nhớ.
- * Bệnh xương khớp: viêm khớp dạng thấp và thoái hoá khớp, loãng xương, Gout.
- * Bệnh da liễu.

✓ Những chương liên quan đến sử dụng một số nhóm thuốc đặc biệt như: hóa trị liệu ung thư, thuốc y học cổ truyền, nuôi dưỡng nhân tạo.

Tập 2 là các kiến thức liên quan đến sử dụng thuốc trong điều trị, được trình bày trên một bệnh cụ thể nhằm giúp học viên thực hành chăm sóc dược theo mục tiêu và nguyên tắc điều trị đã đặt ra cho mỗi bệnh. Phần này dành cho học viên chuyên ngành Dược lâm sàng, hệ sau đại học. Các nội dung này cũng rất có ích cho các Dược sĩ và Bác sĩ trong sử dụng thuốc. Tuy nhiên đây chỉ là tài liệu tham khảo mà không phải là hướng dẫn điều trị chính thức có tính pháp lý. Các hướng dẫn điều trị đều phải theo các hướng dẫn của hội chuyên khoa và website của Bộ Y tế Việt Nam!

Cấu trúc mỗi chương được thống nhất như sau:

- Tên chương
- Mục tiêu
- Đặt vấn đề
- Phần nội dung chính
- Kết luận
- Câu hỏi lượng giá (kèm đáp án)
- Tài liệu tham khảo

Để nắm vững kiến thức, học viên nên thực hành trên các tình huống lâm sàng và trả lời các câu hỏi lượng giá có ở cuối mỗi chương (có kèm đáp án).

Đây là cuốn sách lớn nhất về Dược lâm sàng tại Việt Nam cho đến thời điểm hiện tại, trình bày từ nguyên lý cơ bản đến thực hành sử dụng thuốc. Sách được viết bởi tập thể tác giả Việt Nam đang công tác giảng dạy tại các trường Đại học Y Dược trong cả nước, phối hợp với tập thể chuyên gia giàu kinh nghiệm trong lĩnh vực Dược lâm sàng tại Hà Lan. Sự kết hợp này làm tăng tính phong phú về hình thức chuyên đạt kiến thức; tuy nhiên đây cũng là khó khăn để bảo đảm được tính nhất quán của toàn bộ nội dung.

Các tác giả đã cố gắng biên soạn những nội dung cần thiết để giúp các dược sĩ lâm sàng có thể thiết lập quy trình chăm sóc dược không chỉ cho các bệnh đã có trong sách mà có thể triển khai rộng hơn tùy yêu cầu công việc. Tuy đã có nhiều cố gắng song do kinh nghiệm còn hạn chế nên chắc chắn còn nhiều thiếu sót, rất mong nhận được sự góp ý của các đồng nghiệp Y và Dược!

Xin trân trọng cảm ơn!

CHỦ BIÊN

GS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền

MỤC LỤC

	Trang
Lời giới thiệu	5
Lời nói đầu	7
Một số từ viết tắt	11
Chương 1. Dược động học lâm sàng	13
<i>Hoàng Thị Kim Huyền, B. Wilffert</i>	
Chương 2. Dạng thuốc và đường dùng	37
<i>Võ Xuân Minh, H.J. Woerdenbag, H.W. Frijlink</i>	
Chương 3. Phương pháp thiết kế thử nghiệm lâm sàng	68
<i>Nguyễn Hoàng Anh, K. Taxis</i>	
Chương 4. Ứng dụng y học dựa trên bằng chứng trong thực hành sử dụng thuốc	87
<i>Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Đăng Hòa, J.R.B.J. Brouwers</i>	
Chương 5. Phản ứng có hại của thuốc và cảnh giác dược	112
<i>Phạm Thị Thúy Vân, Kees van Grootheest</i>	
Chương 6. Tương tác thuốc	137
<i>Nguyễn Tuấn Dũng, E.N. van Roon</i>	
Chương 7. Tương kỵ, tương hợp và độ ổn định của thuốc	161
<i>Nguyễn Tuấn Dũng, J.R.B.J. Brouwers</i>	
Chương 8 Dịch tễ dược học	187
<i>Nguyễn Thanh Bình, C. de Vries</i>	
Chương 9 Kinh tế dược	211
<i>Nguyễn Thanh Bình, Maarten J Postma</i>	
Chương 10. Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt	230
<i>Phan Quỳnh Lan, C. de Vries, J.R.B.J. Brouwers, K. Taxis, L.T.W. de Jong van den Berg</i>	

Chương 11.	Hoá sinh lâm sàng trong thực hành dược lâm sàng	259
	<i>Nguyễn Thị Lập, J.R.B.J. Brouwers</i>	
Chương 12.	Chăm sóc dược	287
	<i>Hoàng Thị Kim Huyền, J.J. de Gier</i>	

MỘT SỐ TỪ VIẾT TẮT

AD:	Alzheimer (bệnh mất trí nhớ)
ADA:	Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (American Diabetes Association)
ADR:	Phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction)
AHA:	Hội tim mạch học Mỹ (American Heart Association)
ATP:	Adenine Triphosphate
AUC:	Diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve)
BA:	Sinh khả dụng (Bioavailability)
BCS:	Hệ thống phân loại sinh dược học (Biopharmaceutical Classification System)
BE:	Tương đương sinh học (Bioequivalence)
BMR:	Năng lượng cho chuyển hóa cơ bản (Basal Metabolic Rate)
BN:	Bệnh nhân
BN:	Bệnh nhân
CBA:	Phân tích Phí tổn - Lợi ích (Cost Benefit Analysis)
CCD:	Chống chỉ định
CEA:	Phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm (Cost Effectiveness Analysis)
Cl:	Độ thanh thải (Clearance)
ClCr:	Độ thanh thải creatinin (Clearance Creatinine)
CMA:	Phân tích giảm thiểu phí tổn (Cost Minimizing Analysis)
COPD:	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Diseases)
CSD:	Chăm sóc dược
CUA:	Phân tích Phí tổn - Hữu dụng (Cost Utility Analysis)
DES:	Diethylbestrol
DHA:	Dihydroartemisinin
ĐK:	Động kinh
DLP:	Rối loạn chuyển hóa Lipoprotein huyết (Dyslipoproteinaemia)
DLS:	Dược lâm sàng
DSLS:	Dược sỹ lâm sàng
ĐTĐ:	Đái tháo đường
DVT:	Huyết khối tĩnh mạch sâu (Deep Vein Thrombosis)
ESC:	Hội Tim mạch học châu Âu (European Society of Cardiology)
FDA:	Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ (American Food and Drug Administration)
FN:	Âm tính giả (False Negative)
FP:	Dương tính giả (False Positive)

GABA:	Gamma-Aminobutyric Acid
HDL:	Lipoprotein tỷ trọng lớn (High Density Lipoprotein)
KST:	Ký sinh trùng
KSTSR:	Ký sinh trùng sốt rét
KTTP:	Kích thích tiểu phân
LDL:	Lipoprotein tỷ trọng thấp (Low Density Lipoprotein)
LX:	Loãng xương
MAO:	Monoamin oxidase
MAOI:	Chất ức chế MAO
MCE:	Hiệu quả lâm sàng tối thiểu (Minimal Clinical Efficacy)
MRI:	Cộng hưởng từ
NSAID:	Thuốc chống viêm phi steroid (Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs)
NYHA:	Hội Tim New York (New York Heart Association)
OA:	Thoái hóa khớp (Osteoarthritis)
PE:	Thuyên tắc phổi (Pulmonary embolism)
PNCT:	Phụ nữ có thai
PTU:	Propylthiouracil
RA:	Viêm khớp dạng thấp (Rheumatoid arthritis)
RAI:	Iod phóng xạ (Radioactive Iodine)
REE:	Năng lượng tiêu hao khi nghỉ ngơi (Resting Energy Expenditure)
SDH:	Sinh dục học
Se:	Độ nhạy (Sensitivity)
SKD:	Sinh khả dụng
SR:	Sốt rét
TCYTTG:	Tổ chức Y tế thế giới
TG:	Triglycerid
THA:	Tăng huyết áp
TKTU:	Thần kinh trung ương
TN:	Âm tính thật (True Negative)
TP:	Dương tính thật (True Positive)
TSH:	Hormon kích thích tuyến giáp (Thyroid Stimulating Hormone)
TTT:	Tương tác thuốc
VKDT	Viêm khớp dạng thấp
VLDL:	Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (Very Low Density Lipoprotein)
VPMQ:	Viêm phế quản mạn
WHO:	Tổ chức y tế thế giới (World Health Organization)
XVDM:	Xơ vữa động mạch

CHƯƠNG 1. DƯỢC ĐỘNG HỌC LÂM SÀNG

Hoàng Thị Kim Huyền, B. Wilffert

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, công thức tính và ý nghĩa trong điều trị của 4 thông số dược động học cơ bản: sinh khả dụng, thể tích phân bố, độ thanh thải và thời gian bán thải của thuốc.
2. Liệt kê và phân tích được các yếu tố có thể ảnh hưởng đến các thông số dược động học khi sử dụng thuốc.
3. Trình bày được ý nghĩa của các thông số này trong điều trị.
4. Trình bày được ảnh hưởng của sự suy giảm chức năng gan đến các thông số dược động học và nguyên tắc sử dụng thuốc ở đối tượng này.
5. Trình bày được ảnh hưởng của sự suy giảm chức năng thận đến các thông số dược động học và các bước tiến hành để hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

MỞ ĐẦU

Dược động học lâm sàng là sự vận dụng dược động học cơ bản lên cơ thể con người. Mục đích nghiên cứu của dược động học lâm sàng là xác định một chế độ liều điều trị khoa học căn cứ vào nồng độ thuốc trong máu hoặc trong huyết tương và tính toán dựa trên các công thức dược động học.

Dược động học lâm sàng cho biết mối liên hệ giữa liều lượng và tác dụng. Các yếu tố sinh lý (lứa tuổi, giới...), bệnh lý (chức năng gan-thận...) có thể gây ra sự thay đổi các thông số dược động học và vì vậy cần có chế độ liều phù hợp với từng đối tượng. Ngoài ra dược động học lâm sàng là cơ sở để phát triển các thuốc mới cũng như đánh giá lại hiệu quả và an toàn của các thuốc đã lưu hành, bảo đảm cho chất lượng điều trị ổn định.

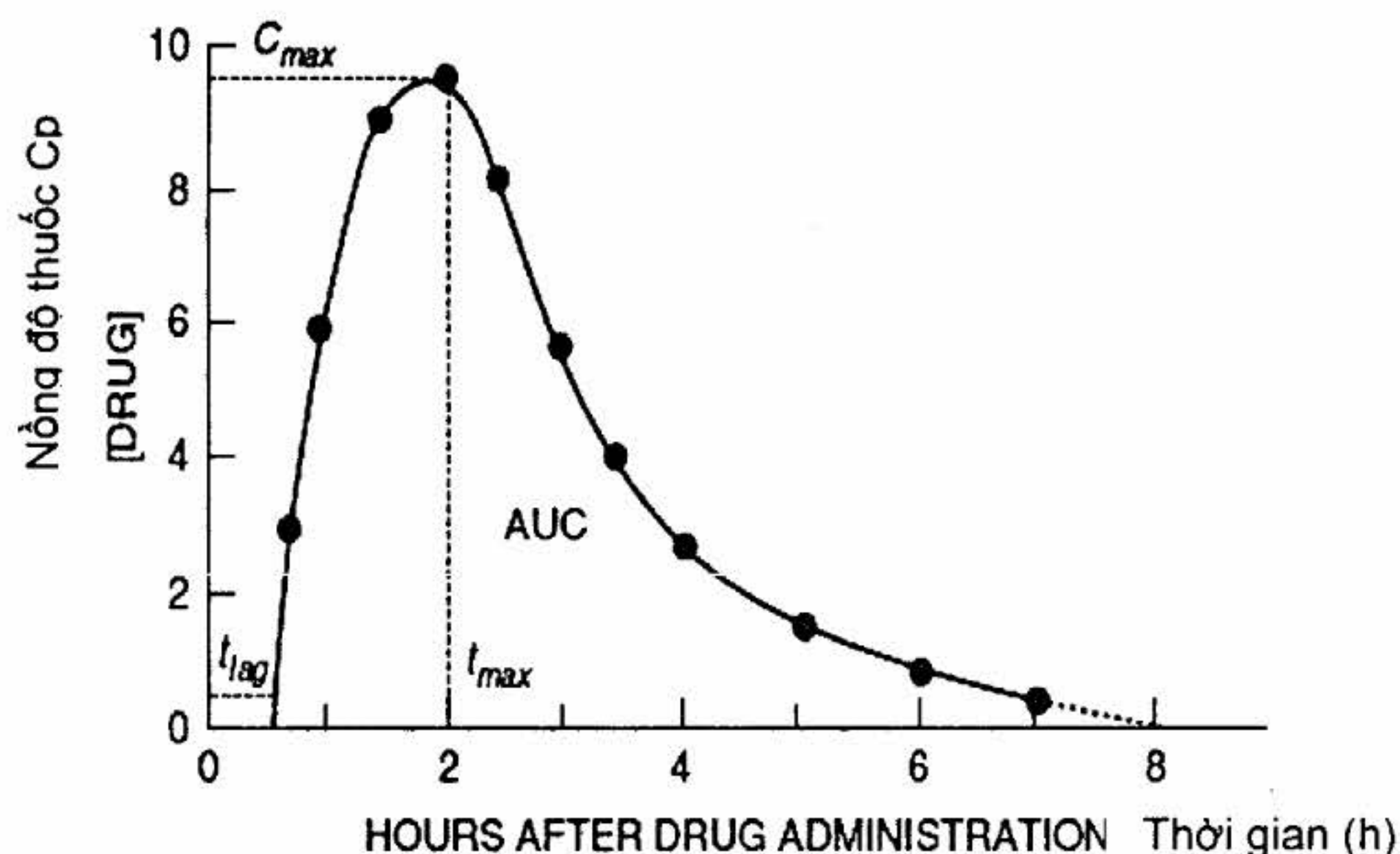
1. CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC CƠ BẢN

1.1. Sinh khả dụng

1.1.1. Định nghĩa và công thức tính

Sinh khả dụng (SKD) là thông số biểu thị tỷ lệ thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính so với liều đã dùng ($F\%$), tốc độ (T_{max}) và cường độ (C_{max}) thuốc thâm nhập được vào vòng tuần hoàn chung.

Như vậy, khi nói đến SKD ta đề cập đến 3 đại lượng: $F\%$ (tính từ AUC), T_{max} và C_{max} .



Hình 1.1. Các thông số đặc trưng cho khả năng hấp thu thuốc vào máu

AUC là diện tích dưới đường cong biểu diễn sự biến thiên của nồng độ thuốc trong máu theo thời gian: $C_p - t$, biểu thị lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính sau một thời gian t (Hình 1.1). Đơn vị tính AUC là mg.h.l^{-1} hoặc $\mu\text{g.h.ml}^{-1}$.

$$\text{AUC}_{0-\infty} = \text{AUC}_{0-t} + \text{AUC}_{t-\infty}$$

AUC thường được tính theo quy tắc hình thang (trapezoid): đây là phương pháp thực nghiệm tính AUC từ nồng độ thuốc đo được trong máu (thường là huyết tương hoặc huyết thanh).

*** Lưu ý khi tính SKD:**

Một số thuốc khi sản xuất được dùng dưới dạng muối trong khi hiệu quả điều trị lại phụ thuộc vào dạng phân tử. Do đó khi tính sinh khả dụng phải nhân thêm hệ số chuyển đổi (S) để có được trị số thực.

Ví dụ:

- Acid valproic là chất dùng để điều trị động kinh, có biệt dược là Orfril®. Viên nang Orfril® chứa 300 mg valproat natri tương đương 260,28 mg acid valproic. Tỷ lệ acid valproic/valproat natri là 0,87. Như vậy khi tính sinh khả dụng của acid valproic từ viên Orfril® phải nhân với hệ số chuyển đổi từ dạng muối (S) là 0,87.

Ca 1.

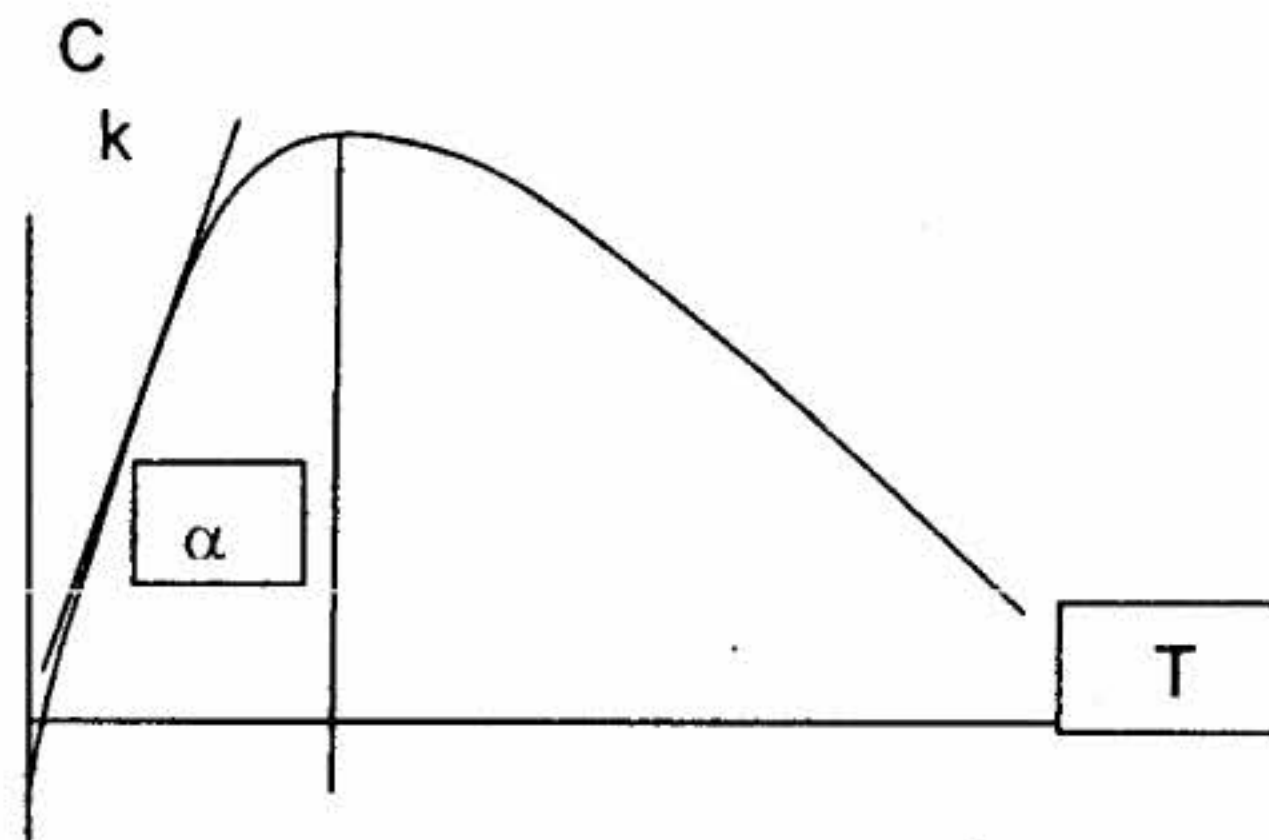
Một bệnh nhân 37 tuổi, được chỉ định Solu-Decortin®H50, hoạt chất là prednisolon-21 hydrogen succinat natri có $S = 0,75$. Bác sĩ muốn biết hàm lượng prednisolon trong sản phẩm này là bao nhiêu? (đáp số: 37,4 mg prednisolon)

1.1.2. Thời gian bán hấp thu - ($t_{1/2}$ hấp thu)

Khi dùng thuốc theo đường uống, thuốc được di chuyển từ ống tiêu hoá vào máu. Nếu thuốc uống ở dạng lỏng, quá trình hấp thu được thực hiện ngay ở phần trên của ruột non (tá tràng, hỗng tràng). Nồng độ thuốc trong máu tăng lên nhanh chóng gây một sự thay đổi nồng độ lớn. Nếu thuốc được bào chế dưới dạng giải phóng kéo dài, sự hấp thu thuốc sẽ xảy ra trong suốt chiều dài ruột non. Lúc này sự tăng nồng độ thuốc trong máu xảy ra chậm hơn, C_{max} đạt được thấp hơn nhưng sự tăng nồng độ ổn định hơn.

Trong đồ thị ở hình 1.2, pha α là pha hấp thu. Độ dốc của đường cong ở pha hấp thu là hằng số tốc độ hấp thu, được gọi là k_a . Ta có:

$$t_{1/2_a} = \ln 2 / ka$$



Hình 1.2. Thời gian bán hấp thu

Điều nhà bào chế quan tâm là làm sao thuốc được hấp thu hết trước khi di chuyển ra khỏi ống tiêu hoá. Dựa vào tính toán độ dốc đường cong hấp thu, ta có hằng số tốc độ hấp thu - ka . Nhờ ka sẽ tính được $t_{1/2}$ hấp thu (công thức trên) và biết được dạng bào chế có đáp ứng yêu cầu giải phóng hết hoạt chất trước khi ra khỏi đường tiêu hoá hay không vì theo quy luật thì sau 7 lần $t_{1/2}$ thuốc sẽ được hấp thu hết? (xem thêm $t_{1/2}$ bài xuất ở phần sau). Dạng thuốc tác dụng kéo dài được sản xuất từ những hoạt chất có $t_{1/2}$ bài xuất ngắn (< 4 h) và có thể được hấp thu cả ở những phần cuối của ống tiêu hoá. Ưu điểm là giảm được số lần đưa thuốc trong ngày và giảm được tỷ lệ đáy - đỉnh của giao động nồng độ.

Ca 2.

Khi dùng theophyllin ở dạng dung dịch, $t_{1/2_a}$ là 15 phút.

- Tính ka ?

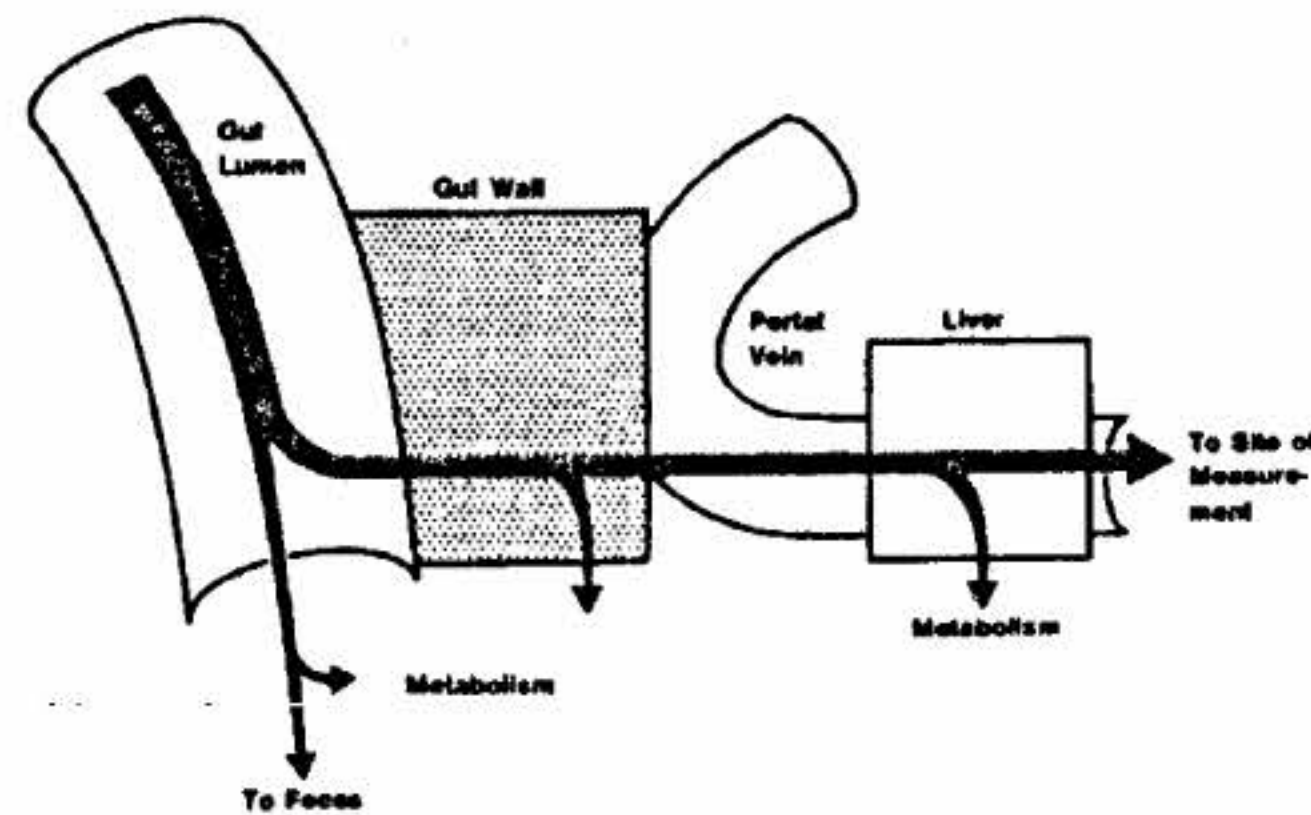
Khi theophyllin được bào chế ở dạng tác dụng kéo dài, ka là $0,277h^{-1}$.

- Viên thuốc được bào chế sẽ được dùng mấy lần/24h?

1.1.3. Ảnh hưởng của vòng tuần hoàn đầu đến sinh khả dụng

Thuốc sau khi được hấp thu qua ống tiêu hoá được đổ vào tĩnh mạch cửa gan rồi qua gan trước khi đạt được tuần hoàn chung; giai đoạn lưu chuyển này gọi là "vòng tuần hoàn đầu" (1^{st} pass). Như vậy có thể thấy hao hụt thuốc khi hấp thu từ ống tiêu hoá không chỉ do cản trở bởi khả năng vượt qua niêm mạc ruột mà còn do thuốc bị phá huỷ bởi vòng tuần hoàn đầu khi vượt qua gan (hình 1.3).

Những thuốc bị giảm nồng độ khi qua vòng tuần hoàn đầu là những thuốc bị chuyển hoá mạnh qua gan ($> 70\%$). Tốc độ dòng máu qua gan là yếu tố ảnh hưởng tới 1^{st} pass. Do đặc tính này, cần phải thay đổi lại liều dùng khi chuyển đường đưa thuốc từ uống sang tiêm và ngược lại nếu sử dụng các thuốc có 1^{st} pass lớn.



Hình 1.3. Vòng tuần hoàn đầu (1^{st} pass)

Ca 3.

Một bệnh nhân ung thư được giảm đau bằng morphin, liều 10 mg tiêm tĩnh mạch cách 6h một lần. Việc sử dụng thuốc tiêm về lâu dài là không hợp lý nên được chuyển sang dạng uống. Được biết SKD của morphin dạng uống là 30%.

- Liều morphin uống cần bao nhiêu?

1.1.4. Ý nghĩa

- SKD là cơ sở để lựa chọn chế phẩm:

Ví dụ: ampicilin và amoxicilin đều có cùng phổ tác dụng nhưng SKD của ampicilin là 30-50% trong khi của amoxicilin là 60-90%, do đó amoxicilin được ưu tiên lựa chọn khi dùng đường uống.

Cũng tương tự với lincomycin và clindamycin (30% so với 90%).

- SKD là cơ sở để lựa chọn đường đưa thuốc

Khi SKD tuyệt đối đạt trên 80%, có thể coi là thuốc hấp thu tương tự tiêm tĩnh mạch. Trường hợp này chỉ tiêm tĩnh mạch khi không uống được.

Ví dụ: các kháng sinh nhóm quinolon có SKD đều > 80% và do đó đường uống được ưu tiên.

- Tương đương sinh học:

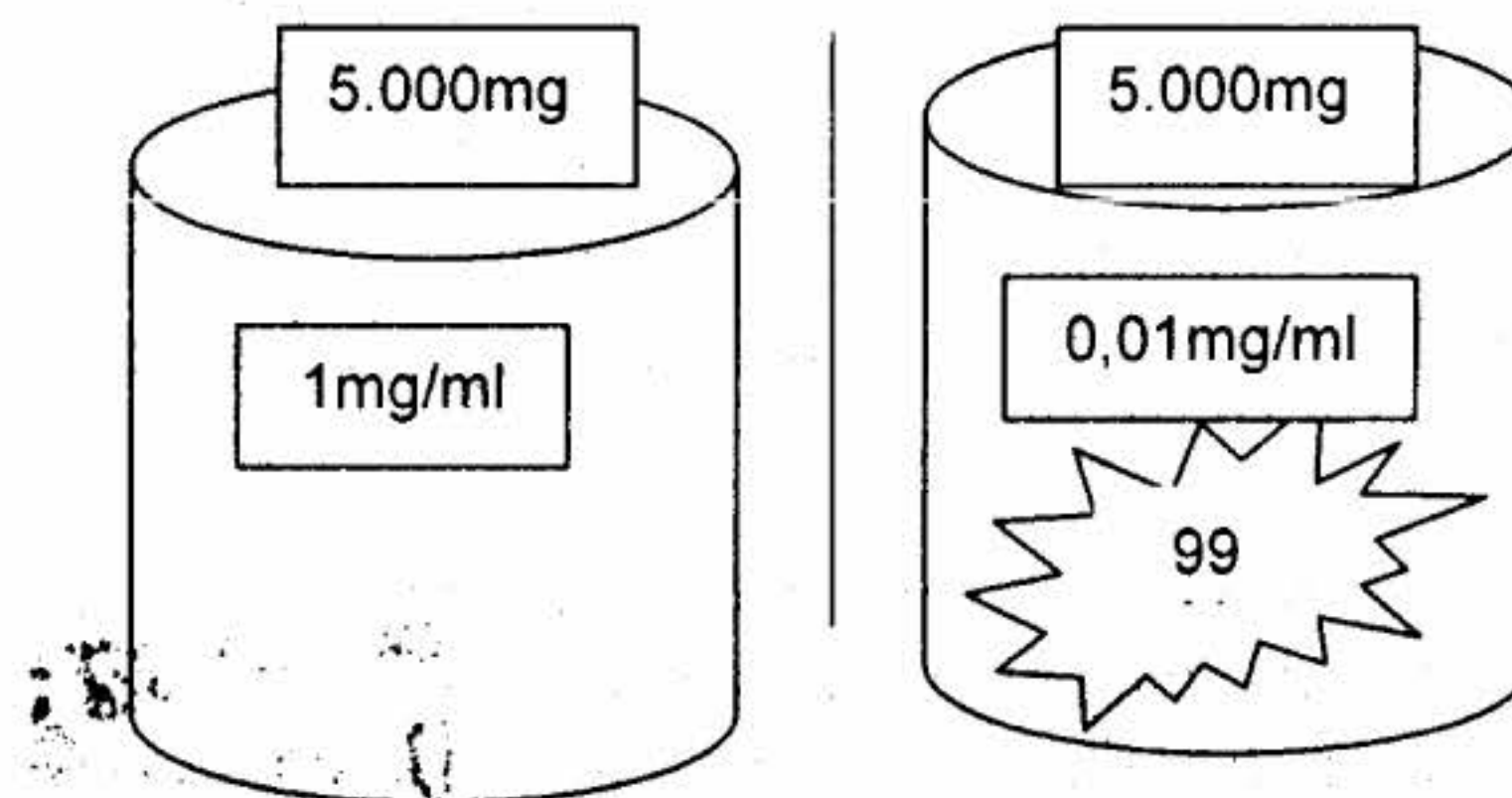
Tương đương sinh học (Bioequivalence, BE) nhằm so sánh thuốc generic với thuốc của hãng phát minh hoặc thuốc có uy tín nhất trên thị trường. Thực tế các thuốc dạng viên của các hãng khác nhau thường chênh lệch khá nhiều về khả năng hấp thu sau khi uống. Điều này có thể dẫn đến sự chênh lệch rất lớn về hiệu quả điều trị. Chính vì vậy tương đương sinh học cho biết khả năng thay thế trong điều trị khi sử dụng thuốc generic.

1.2. Thể tích phân bố (Volume of Distribution, Vd)

1.2.1. Khái niệm và định nghĩa

Giả sử có 2 bình chứa nước không biết thể tích là bao nhiêu nhưng được bỏ vào mỗi bình cùng một loại thuốc với liều lượng là 5.000 mg. Trong bình thứ 2 ta bỏ vào bình một lượng than hoạt. Than hấp phụ 99% lượng thuốc trong bình. Lấy mẫu định lượng nồng độ, ta có nồng độ thu được từ bình 1 là 1mg/ml còn ở bình 2 chỉ có 0,01 mg/ml.

Có thể hình dung thể tích phân bố qua hình 1.4:



Hình 1.4. Sơ đồ phân bố thuốc

Nếu coi pha nước là huyết tương thì nồng độ thuốc trong pha nước tương tự như khi ta đo nồng độ thuốc trong phần huyết tương (Cp). Thể tích phân bố được tính theo công thức:

$$Vd = \frac{A}{Cp}$$

Như vậy trong trường hợp với bình 1:

$$Vd = 5.000 \text{ mg/1 mg/ml} = 5.000 \text{ ml} = 5 \text{ L}$$

Trong trường hợp với bình 2:

$$Vd = 5.000 \text{ mg/0,01 mg/ml} = 500.000 \text{ ml} = 500 \text{ L}$$

Định nghĩa:

Thể tích phân bố là một thể tích "tương tượng" (an imaginary volume) hay thể tích biểu kiến (apparent volume), biểu thị một khoảng không gian cần phải có để toàn bộ lượng thuốc được đưa vào cơ thể phân bố ở nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương.

Từ số liệu tính toán có thể thấy thể tích phân bố không phải là thể tích của máu, của huyết tương hay dịch ngoại bào mà chỉ là thể tích "tương tượng" cho thấy thuốc sau khi vào máu sẽ có xu hướng ở lại máu hay đi ra khỏi máu. Trong thực tế điều trị để theo dõi hiệu quả ta thường căn cứ vào nồng độ thu được trong huyết tương/huyết thanh nên thể tích phân bố thực chất chỉ là thông số để tính toán lại liều dùng căn cứ vào nồng độ thuốc đo được hoặc dự đoán nồng độ thuốc căn cứ vào liều đã dùng.

1.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến Vd

* Sự thay đổi tỷ lệ lipid và nước trong cơ thể

Lipid và nước là những hợp phân có ở mọi tổ chức. Tỷ lệ này thay đổi theo lứa tuổi (bảng 1.1).

Bảng 1.1. Tỷ lệ lipid và nước và nước so với tổng trọng lượng cơ thể

Tuổi	Tỷ lệ lipid và nước so với tổng trọng lượng cơ thể	
	Lipid	Nước
Sơ sinh thiếu tháng	1 – 2 %	85 %
Sơ sinh đủ tháng	15 %	75 %
12 tháng – < 18 tuổi	18 %	60 %
18 – 60 tuổi	12 – 25 %	60 %
Người cao tuổi	35 - 45 %	53 %

Trị số thể tích phân bố công bố trong các tài liệu về thuốc là số liệu ở người trưởng thành (18 – 60 tuổi). Như vậy, với các đối tượng đặc biệt như trẻ nhỏ, người béo phì, người già... không áp dụng Vd này.

Các thuốc có chỉ số lipid/nước thấp như theophylin, gentamicin... khuếch tán tốt vào các tổ chức có nhiều nước. Ở trẻ sơ sinh, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng, tỷ lệ nước của cơ thể chiếm tới 85%, do đó thể tích phân bố của những loại thuốc này là rất lớn.

Ví dụ: Vd của theophylin ở trẻ sơ sinh là 1 L/kg trong khi đó ở người lớn (tỷ lệ nước của toàn cơ thể là 60%) thì Vd chỉ còn 0,48 L/kg. Cũng vì vậy liều lượng tính cho trẻ sơ sinh theo cân nặng cao hơn liều cho người lớn.

Các thuốc mê có Vd ở người béo phì tăng hơn hẳn so với người bình thường, do đó lượng thuốc mê cần sử dụng sẽ lớn hơn (nhưng thời gian hồi tỉnh sau mê dài hơn do thuốc tiếp tục phân bố trở lại máu từ mô mỡ).

* **Sự mất dịch ngoại bào trầm trọng trong một số trạng thái bệnh lý:**

Những thuốc tan nhiều trong nước, đặc biệt những thuốc chỉ phân bố ở dịch ngoại bào như các kháng sinh nhóm amonoglycosid có Vd thay đổi nhanh chóng khi mất dịch ngoại bào như bỏng nặng, mất máu, ỉa chảy nặng... Lúc này Vd giảm kéo theo sự tăng nồng độ thuốc trong máu dẫn đến nguy cơ quá liều, ngộ độc.

1.2.2. Ý nghĩa của trị số Vd

- Thể tích phân bố (Vd) giúp ước đoán nồng độ thuốc đạt được với liều khuyến cáo:

Ca 4.

Thể tích phân bố của theophyllin là 35 L. Liều theophyllin dùng theo đường tĩnh mạch là 600 mg. Nồng độ điều trị của theophyllin cho phép từ 8-20 mg/L.

Với mức liều này nồng độ ước đoán có phù hợp cho điều trị hen không?

Từ công thức:

$$A = C_p \times V_d \rightarrow D \times F = C_p \times V_d$$

Ta có:

$$C_p = D \times F / V_d$$

- Thể tích phân bố (Vd) giúp tính liều khởi đầu (liều tải - loading dose = LD):

Ca 5.

Một bệnh nhân được chỉ định điều trị bằng theophyllin theo đường tĩnh mạch. Được biết Vd của theophyllin là 35 L.

Tính liều tải (LD) cần đưa để đạt được nồng độ theophyllin trong huyết tương là 15 mg/L?

Trong điều trị, một số thuốc cần có thời gian khá dài để bão hoà tổ chức và đạt đến trạng thái cân bằng (Css). Mức Css là mức cần cho hiệu quả điều trị. Để rút ngắn thời gian chờ đợi, liều tải (loading dose, LD) được sử dụng căn cứ vào Vd cho sẵn. LD thực chất là lượng thuốc cần đưa cho bệnh nhân.

$$A = LD = C_p \times V_d$$

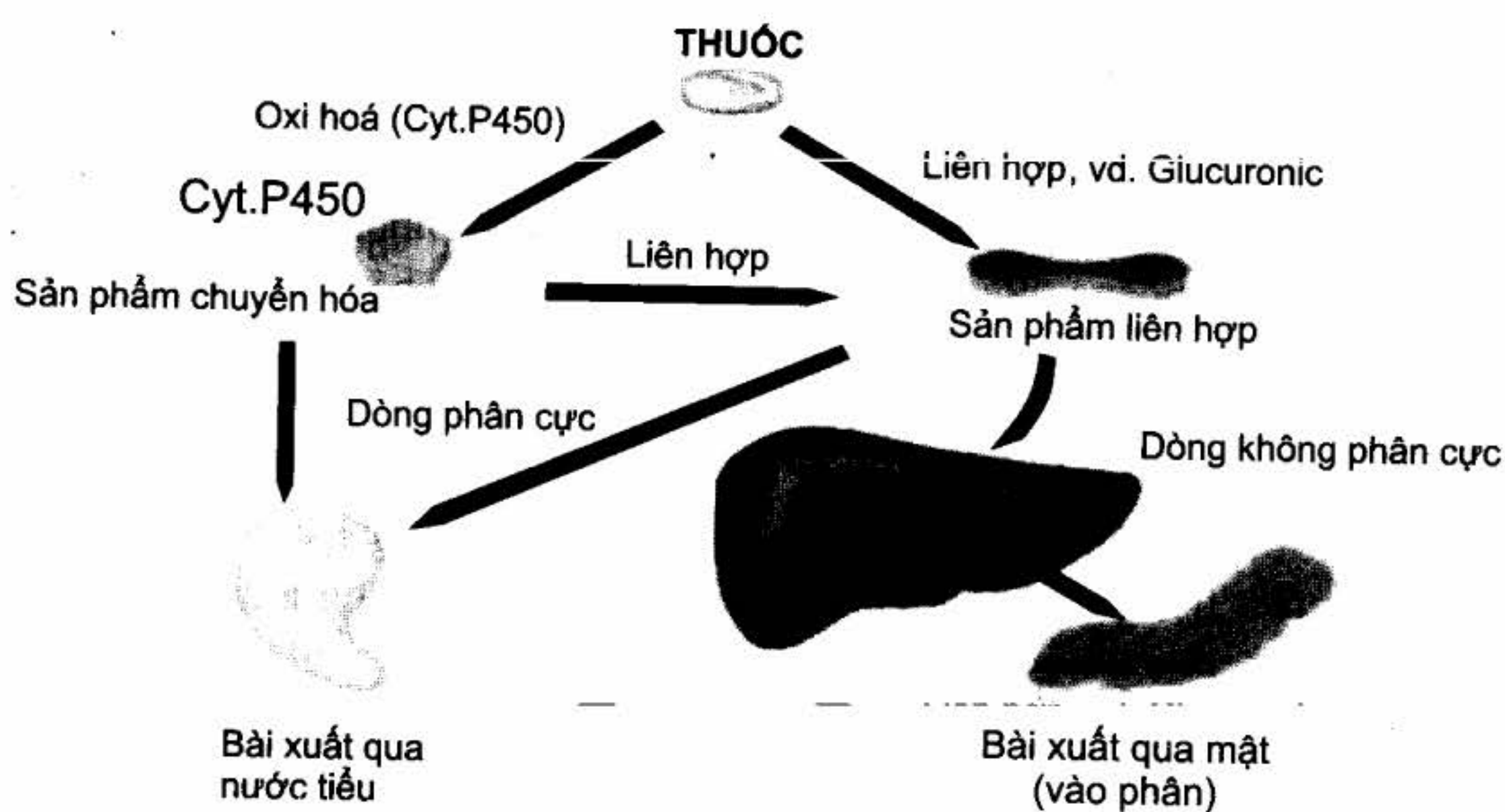
Lưu ý:

Với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp, liều cho từng cá thể thường phải tính lại dựa vào mức Cp mong muốn căn cứ vào mục đích điều trị. Trong trường hợp này có thể sử dụng bảng Vd trong các tài liệu chuyên khảo. Việc sử dụng Vd cho sẵn chỉ đúng cho những đối tượng không có những rối loạn nghiêm trọng ảnh hưởng đến quá trình phân bố và bài xuất thuốc. Trường hợp bệnh nhân không sử dụng được trị số Vd có sẵn thì phải tính lại Vd theo các công thức trên với dữ liệu có ở bệnh nhân.

1.3. Độ thanh thải (Clearance, Cl)

1.3.1. Khái niệm và định nghĩa

Thuốc sau khi thâm nhập vào vòng tuần hoàn sẽ lập tức được các cơ quan của cơ thể tìm cách loại trừ vì đó là chất lạ. Tỷ lệ thanh lọc thuốc qua mỗi cơ quan phụ thuộc bản chất của phân tử thuốc và tỷ lệ này giao động từ 0% đến 100%. Thực tế thì có một số thuốc đã bị loại trừ ngay khi thâm nhập vào ống tiêu hoá nhờ một số enzym có tại thành ruột; tuy nhiên tỷ lệ này rất ít và do đó 2 cơ quan thanh lọc thuốc chủ yếu là gan và thận.



Hình 1.5. Gan – Thận và quá trình loại trừ thuốc ra khỏi cơ thể

Định nghĩa:

Độ thanh thải của thuốc (còn gọi là độ thanh lọc, ký hiệu $Cl_{Thuốc}$) là thể tích tương tượng (imaginary volume) hay còn gọi là thể tích biểu kiến (apparent volume) của huyết tương hoặc huyết thanh được các cơ quan của cơ thể (thường là gan và thận) loại bỏ hoàn toàn thuốc trong 1 đơn vị thời gian (phút hoặc giờ).

Sở dĩ gọi là thể tích “tương tượng” vì thực tế không bao giờ có thể loại bỏ hoàn toàn (100%) thuốc ra khỏi huyết thanh hoặc huyết tương mà chỉ là giá trị biểu kiến cho thấy giả sử nếu máu chảy qua gan hoặc thận trong 1 phút (hoặc 1 giờ) thì có bao nhiêu ml (hoặc L) được lọc sạch thuốc.

Clearance trong các bảng có sẵn với mỗi loại thuốc thường là $Cl_{toàn phần}$ biểu thị khả năng loại bỏ thuốc ra khỏi huyết thanh, huyết tương của tất cả các cơ quan bài xuất trong cơ thể như gan, thận, phổi, da, nước bọt, tuyến tiết... Tuy nhiên, chỉ có 2 cơ quan gan và thận là có khả năng lọc thuốc mạnh nhất, còn lượng thuốc được bài xuất qua các cơ quan còn lại rất nhỏ, và ít có ý nghĩa. Vì vậy:

$$Cl_{\text{toàn phần}} = Cl_{\text{thận}} + Cl_{\text{gan}} + Cl_{\text{cơ quan khác}}$$

$$\approx Cl_{\text{thận}} + Cl_{\text{gan}}$$

Đơn vị của Cl thường là mL/ph ($L \cdot ph^{-1}$) hoặc L/h ($L \cdot h^{-1}$).

Nếu các tài liệu ghi $mL \cdot ph^{-1} \cdot kg^{-1}$ hay $L \cdot ph^{-1} \cdot kg^{-1}$ thì khi tính Cl cho bệnh nhân, ta phải nhân giá trị này với số cân nặng của bệnh nhân đó. Ví dụ: Cl của cephalexin là $4,3 mL \cdot ph^{-1} \cdot 1 \cdot kg^{-1}$ như vậy Cl của cephalexin ở một người nặng 70 kg sẽ là $4,3 mL \cdot ph^{-1} \cdot 1 \cdot kg^{-1} \times 70kg = 301 mL \cdot ph^{-1}$.

Ca 6.

Theophyllin có $Cl_{\text{toàn phần}} = 0,65 mL \cdot ph^{-1} \cdot kg^{-1}$. Được biết theophyllin là thuốc được chuyển hoá 90% ở gan.

- Tính Cl_{gan} của theophyllin?
- Nếu tính cho một người có trọng lượng 50 kg thì Cl_{gan} là bao nhiêu? Giải thích ý nghĩa của trị số vừa tính được?

— Trị số $Cl_{\text{Thuốc}}$ thực chất cũng chỉ là một trị số ảo, có tính lý thuyết vì sự tuần hoàn của máu qua các cơ quan là hồi lưu, lặp đi lặp lại liên tục và thực tế thuốc được coi là lọc sạch ra khỏi huyết tương sau một khoảng thời gian $7 \times t_{1/2}$ (xem " thời gian bán thải ").

1.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến độ thanh thải của thuốc

* Ảnh hưởng của chức năng gan - thận:

Độ thanh thải thuốc ($Cl_{\text{Thuốc}}$) biểu thị khả năng lọc sạch thuốc ra khỏi máu (huyết tương/huyết thanh) bởi các cơ quan bài xuất, quan trọng nhất là gan và/hoặc thận. Do đó thông số này phụ thuộc vào chức năng 2 cơ quan này:

$$Cl_{\text{toàn phần}} = Cl_{\text{thận}} + Cl_{\text{gan}}$$

Khả năng thanh lọc thuốc qua gan phụ thuộc hệ enzym chuyển hoá thuốc. Những yếu tố làm thay đổi hoạt tính hoặc số lượng hệ enzym này như tuổi tác, di truyền, tương tác thuốc, suy gan... đều ảnh hưởng đến hệ số thanh thải qua gan (Cl_{gan}).

1.3.3. Ý nghĩa của trị số Clearance (Cl)

* Cl và tốc độ bài xuất (v_{el}):

Cl không phải là tốc độ bài xuất nhưng khi biết clearance, ta có thể tính được tốc độ bài xuất (v_{el}): Cl được cho sẵn trong các tài liệu chuyên khảo. Từ Cl đã biết và C_p , ta có được v_{el} :

$$v_{el} (mg \cdot h^{-1}) = Cl (L \cdot h^{-1}) \times C_p (mg \cdot L^{-1})$$

Cl là trị số hằng định với mỗi thuốc khi khả năng bài xuất chưa bị bão hoà. Như vậy tốc độ bài xuất thay đổi tỷ lệ thuận với nồng độ thuốc trong huyết tương (C_p).

Tuy nhiên nếu liều dùng quá lớn và cơ chế thanh lọc thuốc bị bão hoà, quá trình bài xuất thuốc sẽ tuân theo động học bậc 0 nghĩa là sau một khoảng thời gian nhất định có một lượng cố định thuốc được loại bỏ khỏi huyết tương. Trong trường hợp này clearance sẽ không hằng định nữa mà sẽ giao động.

* Từ Cl cho sẵn với mỗi thuốc và hằng số tốc độ bài xuất (k_{el}), có thể tính được C_{ss} :

Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định khi thuốc được dùng theo cách truyền tĩnh mạch liên tục được tính theo phương trình sau:

$$C_{ss} = \frac{k_{el}}{Cl}$$

* Từ trị số Cl và nồng độ thuốc đo được trong huyết tương, ta có thể tính được tốc độ truyền:

Để duy trì nồng độ thuốc hằng định (C_{ss}) khi điều trị, tốc độ truyền (v_{inf}) phải bằng tốc độ thải trừ (v_{el}), như vậy:

$$v_{el} = v_{inf} = Cl \times C_{ss}$$

Ở đây:

v_{el} là tốc độ bài xuất (mg/h hoặc $mg.ph^{-1}$)

v_{inf} là tốc độ truyền thuốc vào tĩnh mạch ($mg.h^{-1}$ hoặc $mg.ph^{-1}$)

Cl: độ thanh thải của thuốc ($L.h^{-1}$ hoặc $mL.ph^{-1}$)

C_{ss} : nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng ($mg.L^{-1}$ hoặc $mg.mL^{-1}$)

1.4. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$)

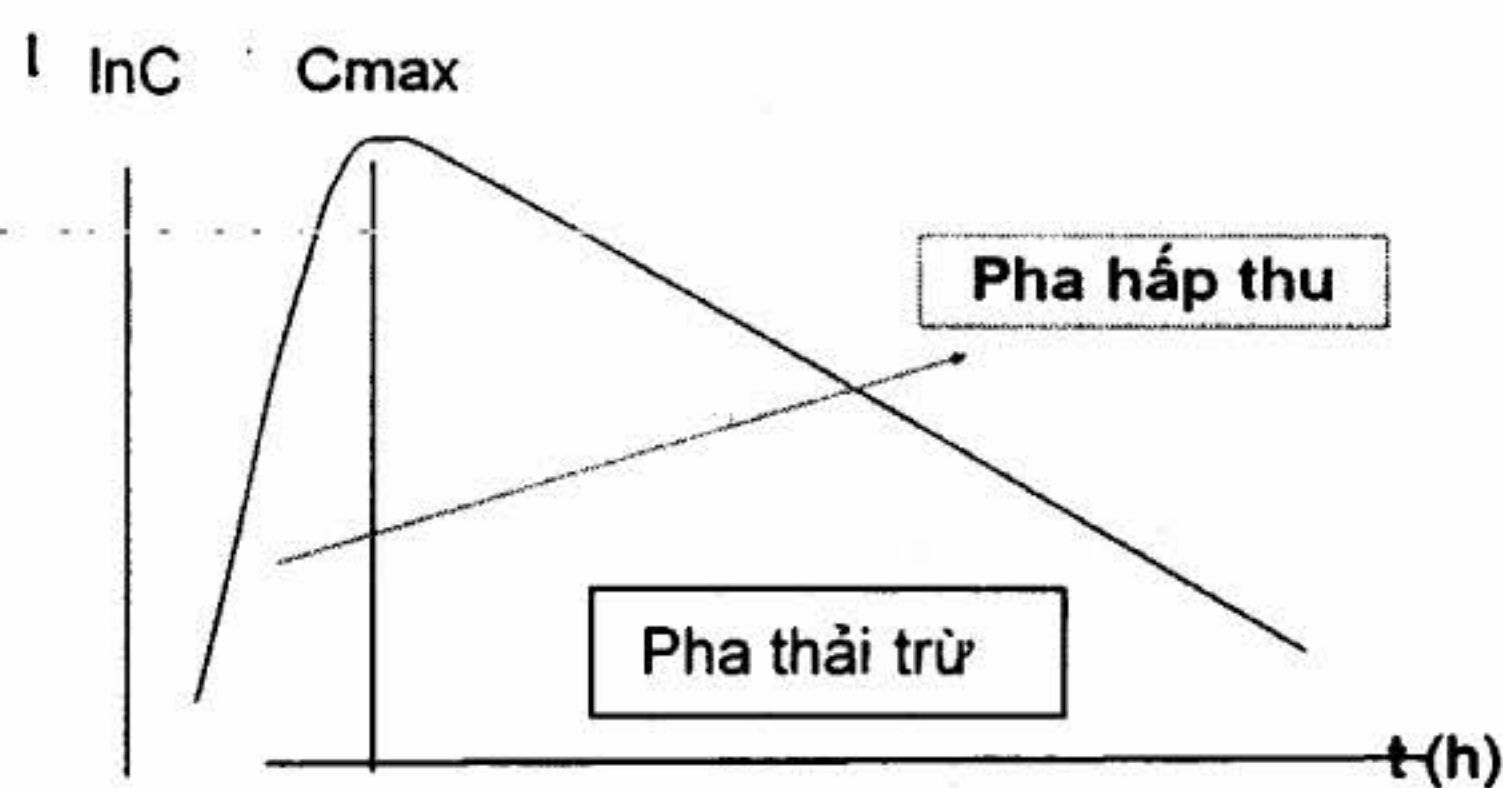
1.4.1. Khái niệm và định nghĩa và công thức tính $t_{1/2}$

Khái niệm half-life được gọi là nửa đời, ký hiệu $t_{1/2}$ được biểu thị theo nhiều nghĩa:

- Có thể đó là $t_{1/2 \alpha}$ tức là nửa đời hấp thu, như trên đồ thị hình 1.6 là là thời gian cần thiết để một nửa lượng thuốc đã uống vào được vòng tuần hoàn. Khái niệm này đã được đề cập đến ở phần 1.1.1. Sinh khả dụng.

Nếu thuốc được đưa qua đường tĩnh mạch hoặc đường tiêm bắp thì pha này không có hoặc không đáng kể, như vậy không có $t_{1/2 \alpha}$.

- Sau khi thuốc đạt nồng độ tối đa, pha thải trừ bắt đầu. $t_{1/2 \beta}$ được tính từ pha thải trừ (pha β). Lúc này được gọi là nửa đời thải trừ hay thời gian bán thải (Elimination Half-life).

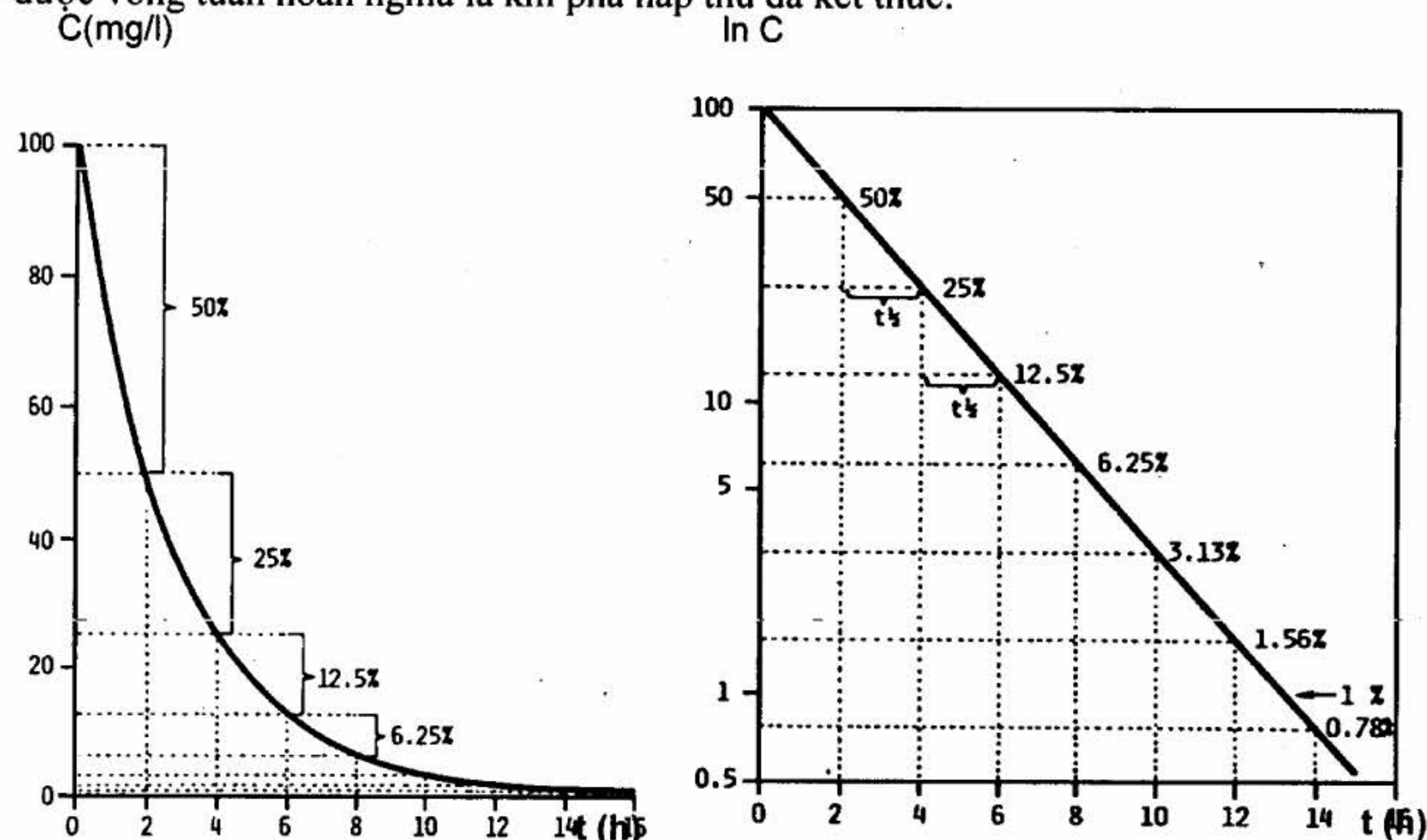


Hình 1.6. Đồ thị liên quan Cp-t khi đưa thuốc theo đường uống

Định nghĩa:

$t_{1/2 \beta}$ chính là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong máu giảm đi một nửa hoặc lượng thuốc đã vào được cơ thể giảm đi một nửa.

Định nghĩa này được dùng trong điều trị vì ta chỉ tính thời gian sau khi thuốc đã vào được vòng tuần hoàn nghĩa là khi pha hấp thu đã kết thúc.



Hình 1.7. Đường cong biến đổi nồng độ thuốc theo thời gian khi đưa qua đường tĩnh mạch (I.V)

* Tính $t_{1/2}$ từ hằng số tốc độ thải trừ (k_{el})

Với một thuốc phân bố theo mô hình dược động học 1 ngăn, quá trình thải trừ tuân theo dược động học bậc 1 (dạng đơn giản nhất).

$$t_{1/2} = 0,693/k_{el}$$

Hoạt tính enzym, đặc biệt là các enzym liên hợp glucuronic hoạt động kém ở trẻ em. Các enzym glucuronosyltransferase chịu trách nhiệm liên hợp với morphin, cloramphenicol hoặc bilirubin chỉ đạt đến mức độ hoàn thiện như ở người lớn khi trẻ từ 3 tuổi trở lên. Vì những lý do trên, tốc độ chuyển hóa thuốc ở trẻ dưới 1 năm, đặc biệt là trẻ sơ sinh yếu hơn hẳn so với người lớn dẫn tới thời gian bán thải ($t_{1/2}$) kéo dài hơn (Bảng 1.2).

1.4.2. Các yếu tố ảnh hưởng

$t_{1/2}$ là thông số biểu thị cho cả 2 quá trình: phân bố và bài xuất. Chính vì vậy tất cả các yếu tố ảnh hưởng các quá trình này đều làm thay đổi $t_{1/2}$.

Bảng 1.2. Sự khác biệt $t_{1/2}$ của một số thuốc ở trẻ sơ sinh và người lớn

Thuốc	$t_{1/2}$ (h)	
	Trẻ sơ sinh đủ tháng	Người lớn
Amoxicillin	~ 4	~ 1
Amikacin	~ 6	~ 2
Digoxin	~ 80	~ 35

Acid nalidixic	~ 6	~ 2
Phenobarbital	~ 200	60 - 120
Phenytoin	30 - 60	20 - 40
Salicylat	~10	~ 5

1.4.3. Ý nghĩa của trị số $t_{1/2}$

* Thời gian bán thải là thông số xác định tỷ lệ thuốc được thải trừ:

Bảng 1.3. Liên quan giữa $t_{1/2}$ và lượng thuốc được thải trừ

Số lần $t_{1/2}$	Lượng thuốc được thải trừ (%)
1	50
2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

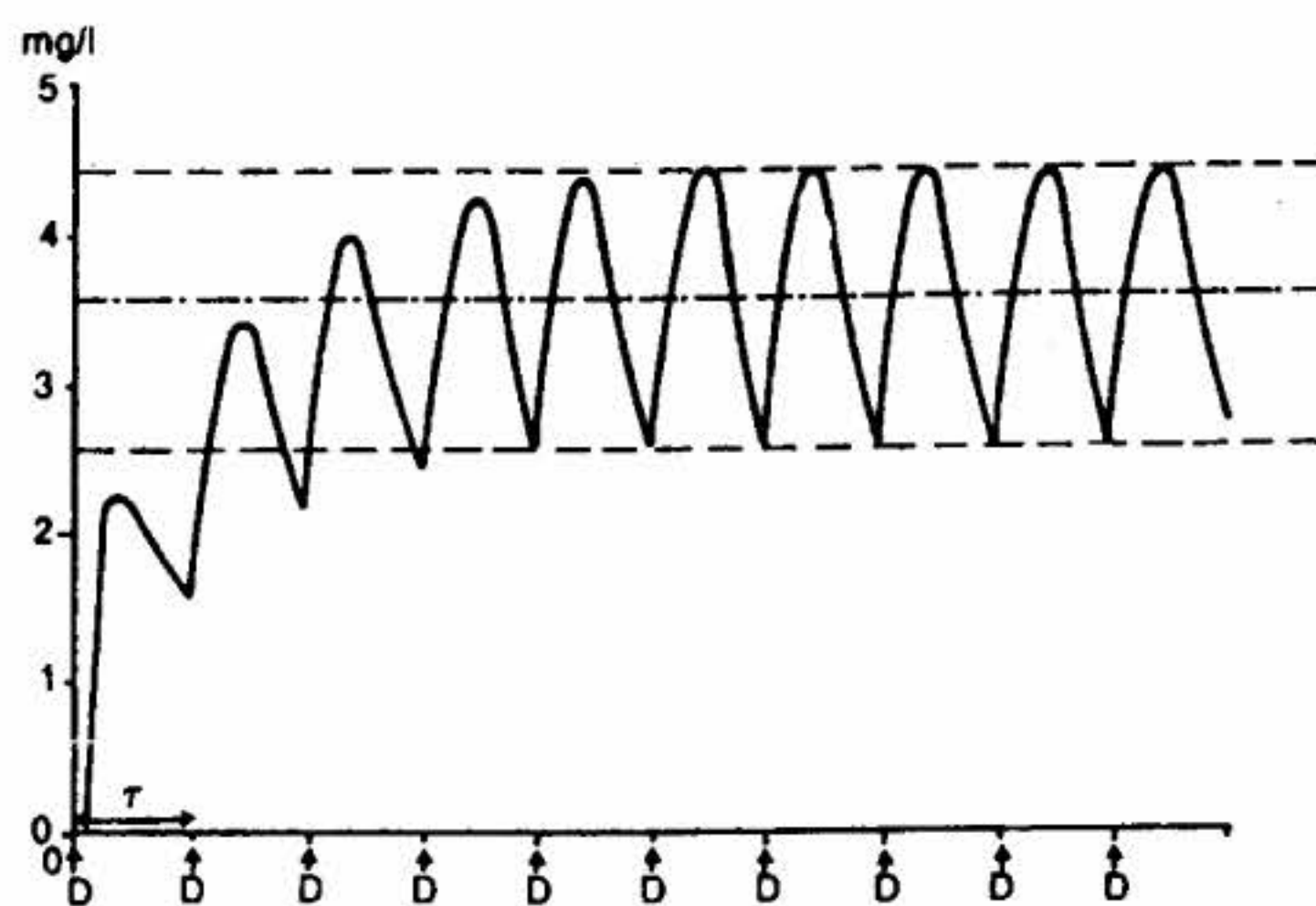
Bảng 1.3 được tính khi đưa thuốc một liều duy nhất (single dose). Theo kết quả trong bảng thuốc được coi là bài xuất hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau 5-7 lần $t_{1/2}$ vì lúc này lượng thuốc trong máu chỉ còn rất ít so với lượng thuốc ban đầu. Như vậy khoảng thời gian từ 5-7 x $t_{1/2}$ được coi là thời gian “làm sạch thuốc” ra khỏi cơ thể. Đây là cơ sở để xem xét thời gian thay thế thuốc trong điều trị.

* Từ thời gian bán thải có thể xác định khoảng thời gian cần thiết để nồng độ thuốc đạt đến trạng thái cân bằng (C_{ss}) sau khi đưa liều lặp lại:

Bảng 1.4. Tỷ lệ tích lũy thuốc sau khi đưa liều lặp lại

Số lần $t_{1/2}$	Lượng thuốc tích lũy (%)
1	50
2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

Từ bảng 1.4 cho thấy sau 5 lần $t_{1/2}$ khi đưa thuốc theo liều lặp lại, nồng độ thuốc đạt đến trạng thái cân bằng (C_{ss}).



Hình 1.8. Diễn biến nồng độ thuốc trong máu khi đưa liều lặp lại

Nhìn vào hình 1.8 có thể thấy từ thời điểm $5 \times t_{1/2}$ trở đi, lượng thuốc trong máu hầu như không thay đổi nữa. Lúc này lượng thuốc tại các tổ chức đã bão hòa, lượng thuốc thâm nhập vào tổ chức bằng lượng thuốc được thải trừ. Người ta gọi thời điểm này là thời điểm thuốc đạt trạng thái cân bằng (C_{ss}). Đây chính là nồng độ để duy trì hiệu quả điều trị. Việc đánh giá điều trị chỉ được thực hiện sau thời gian này.

Với thuốc có $t_{1/2}$ dài dùng điều trị những bệnh cấp tính, cần tính đến khả năng phải đưa liều tải (loading dose) vì thời gian để thuốc đạt đến cân bằng quá dài là không có lợi. Ví dụ $t_{1/2}$ của theophyllin khoảng 8 h, như vậy nếu truyền tĩnh mạch liên tục aminophyllin để cắt cơn hen thì đến sau 20 h nồng độ thuốc cũng chỉ đạt được một nửa so với nồng độ cần có ở trạng thái cân bằng. Tuy nhiên nên nhớ rằng việc đưa liều tải chỉ giúp nồng độ khởi đầu gần với nồng độ mong muốn hơn còn để đạt đến C_{ss} vẫn phải chờ sau 5 lần $t_{1/2}$.

Ca 7.

Một bệnh nhân tăng huyết áp được chỉ định điều trị bằng amlodipin. Được biết thuốc này có $t_{1/2}$ khoảng 50 h.

- Tính thời gian cần thiết để nồng độ thuốc đạt đến cân bằng?
- Có thể dùng amlodipin để hạ huyết áp khẩn cấp được không? Tại sao?

* Liên quan giữa $t_{1/2}$ và khoảng cách đưa thuốc:

$$\tau = \frac{\ln \frac{C_0}{C_t}}{0,693} \times t_{1/2}$$

Trong đó: τ là khoảng cách đưa thuốc. Như vậy, khoảng cách đưa thuốc tỷ lệ thuận với $t_{1/2}$. Tuy nhiên nhìn vào công thức trên thì khoảng cách đưa thuốc còn phụ thuộc vào C_0 và C_t . Công thức này chỉ phản ánh mối liên quan khoảng cách đưa thuốc với đặc tính dược động học của thuốc.

* Liên quan giữa $t_{1/2}$ và Cl , Vd :

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

Theo phương trình trên, quan hệ của $t_{1/2}$ với Vd là tỷ lệ thuận còn với Cl là tỷ lệ nghịch. Có thể minh họa điều này qua các số liệu với một số thuốc thường dùng sau:

Bảng 1.5. Liên quan Cl - Vd - $t_{1/2}$

Thuốc	Cl (L/h)	Vd (L)	$t_{1/2}$ (h)
Ethosuximid	0,7	49	48,0
Flucytosin	8,0	49	4,2
Digoxin	7,0	420	40,0
Morphin	63,0	280	3,0
Haloperidol	46,0	1.400	20,0
Cloroquin	45,0	12.950	200,0

Nhìn vào bảng 1.5 ta thấy:

- Cloroquin có $t_{1/2}$ rất dài (200 h). Điều này liên quan đến khả năng phân tán lớn vào mô mỡ và một số tổ chức khác (như hồng cầu) dẫn đến Vd rất lớn (12.950 L).

- Ethosuximid và flucytosin có cùng thể tích phân bố nhưng $t_{1/2}$ chênh nhau tới 10 lần, đó là do độ thanh thải của 2 thuốc cũng khác nhau khoảng 10 lần. Ngược lại flucytosin và digoxin có độ thanh thải gần bằng nhau và $t_{1/2}$ cũng chênh nhau khoảng 10 lần do thể tích phân bố của 2 thuốc chênh nhau 10 lần.

Trong một số trường hợp bệnh lý liên quan đến cơ quan thải trừ như gan và thận, nhiều trường hợp Cl và Vd thay đổi theo cùng một hướng, ví dụ cùng giảm dẫn đến $t_{1/2}$ không thay đổi. Như vậy nếu nhìn vào trường hợp như vậy thì $t_{1/2}$ không phải là thông số phản ánh đúng quy luật thải trừ thuốc. Tuy nhiên trong đa số trường hợp ở những đối tượng bất thường về sinh lý và bệnh lý, sự thay đổi Cl là nguyên nhân kéo dài $t_{1/2}$ và do đó, vấn đề hiệu chỉnh khoảng cách đưa thuốc là bắt buộc.

2. SỰ THAY ĐỔI THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC KHI SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN – THẬN

2.1. Suy giảm chức năng gan

Suy giảm chức năng gan là hậu quả của nhiều trạng thái bệnh lý khác nhau như viêm gan do siêu vi khuẩn, do vi khuẩn, do rượu, xơ gan... Những biến đổi ở gan làm giảm khả năng hoạt động của gan về nhiều mặt, trong đó đáng kể nhất là:

- Sự thay đổi khả năng chuyển hóa các chất.
- Sự rối loạn khả năng bài tiết mật.
- Sự giảm khả năng tạo protein và các chất có hoạt tính sinh lý khác...

Sau đây là những biến đổi của các thông số dược động học qua từng giai đoạn:

2.1.1. Sinh khả dụng ($F\%$)

Sinh khả dụng của các thuốc bị chuyển hoá mạnh qua vòng tuần hoàn đầu (1^{st} pass) bị thay đổi do 2 yếu tố:

- Sự giảm sút dòng máu qua gan.
- Sự giảm sút khả năng chuyển hoá thuốc tại gan.

Hai yếu tố này làm giảm tỷ lệ thuốc bị phá huỷ khi qua vòng tuần hoàn đầu (1st pass) dẫn đến sự tăng sinh khả dụng của những thuốc chịu sự khử hoạt mạnh khi qua vòng tuần hoàn đầu, ví dụ: propranolol, morphin, nitroglycerin... làm tăng nguy cơ quá liều. Nguy cơ quá liều tăng nếu gặp thêm tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hoá với một thuốc gây kìm hãm cytochrom P450.

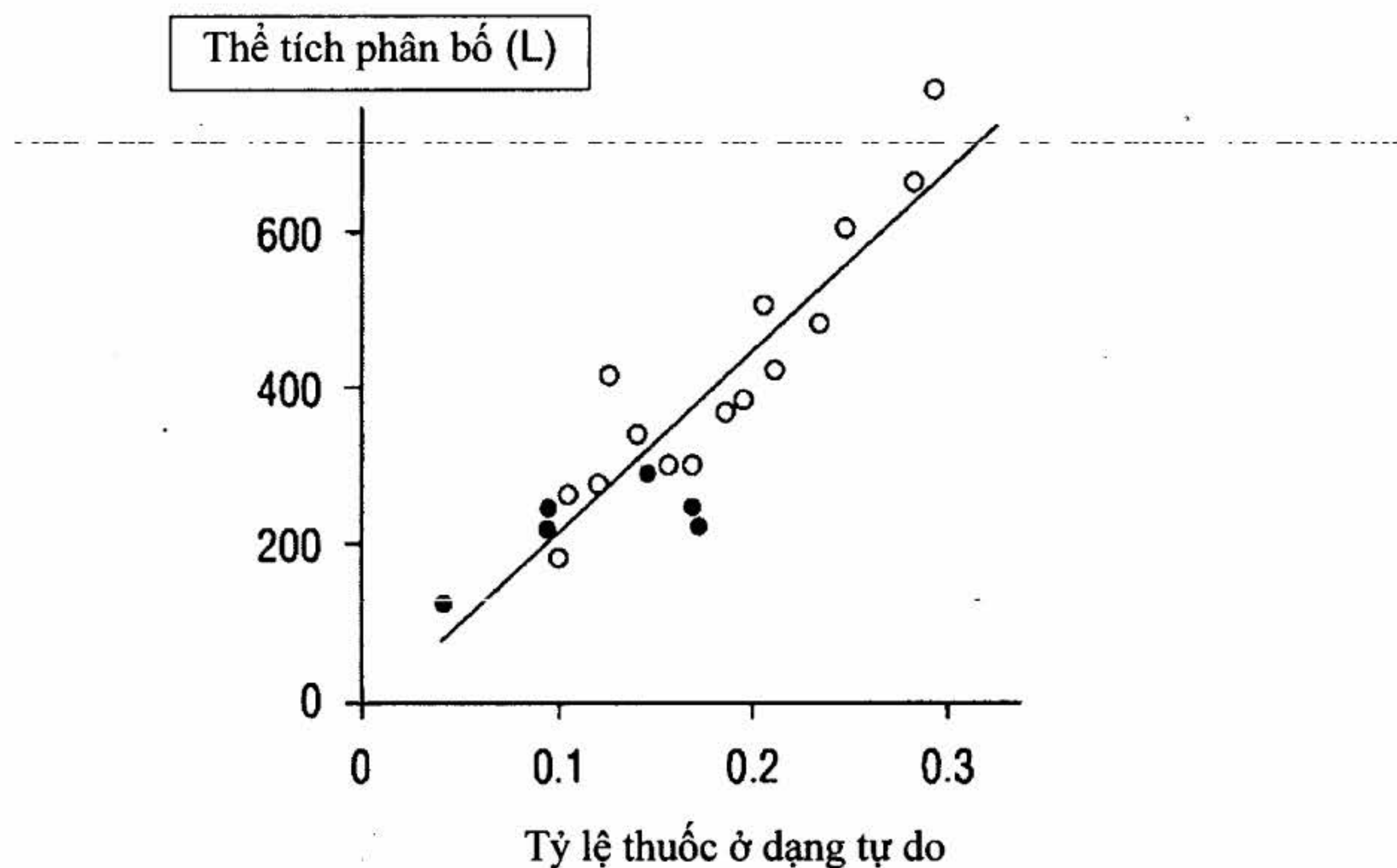
Bảng 1.6. Thay đổi sinh khả dụng của một số thuốc ở bệnh nhân xơ gan

Thuốc	% tăng sinh khả dụng
Labetalol	91
Midazolam	100
Morphin	115
Nifedipin	78
Propranolol	67
Verapamil	60

2.1.2. Thể tích phân bố (Vd)

Hậu quả của việc giảm tổng hợp protein tại gan, trong đó có albumin và globulin - những hợp phần liên kết thuốc, sẽ làm tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do dẫn đến tăng thể tích phân bố của những thuốc có tỷ lệ liên kết với protein cao (Hình 1.9). Thể tích nước ở dịch ngoại bào cũng tăng nếu có ứ trệ tuần hoàn ở tĩnh mạch cửa (đặc biệt trong xơ gan), điều này dẫn đến tăng thể tích phân bố của các thuốc tan nhiều trong nước.

Như vậy nói chung Vd của nhiều thuốc sẽ tăng ở bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên ảnh hưởng tới điều trị chỉ xảy ra ở bệnh nhân xơ gan nặng.



Hình 1.9. Liên quan giữa tỷ lệ thuốc ở dạng tự do và thể tích phân bố

(Thuốc sử dụng: propranolol 40 mg IV, ký hiệu ○ là 6 đối tượng nhóm chứng – người khoẻ mạnh, ký hiệu ● là 15 đối tượng nhóm thử - những bệnh nhân suy gan mạn).

Ca 8.

Phenytoin là một thuốc có phạm vi điều trị hẹp; tỷ lệ liên kết với protein 90%, chủ yếu liên kết với albumin. Nồng độ phenytoin trong huyết thanh khoảng 10 – 20 mg/L ở liều điều trị.

Hỏi:

- Nồng độ thực có tác dụng dược lý của phenytoin là bao nhiêu?
- Những triệu chứng khi quá liều phenytoin?
- Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan đến sử dụng phenytoin trong trường hợp này?

2.1.3. Độ thanh thải qua gan (Clearance_{Gan}, CL_H)

Các yếu tố ảnh hưởng tới CL_H bao gồm:

- Lượng thuốc chuyển qua gan sau từng đơn vị thời gian, có nghĩa là phụ thuộc vào lưu lượng máu qua gan.
- Tỷ lệ liên kết protein của thuốc vì chỉ có những thuốc ở dạng tự do mới bị gan phá hủy.
- Hoạt tính của enzym gan (được đo bởi clearance nội tại).

Các thông số này liên hệ với nhau trong công thức:

$$Cl_H = Q_H \cdot \left(\frac{f_u \cdot Cl_i}{Q_H + f_u \cdot Cl_i} \right) = Q_H \cdot E_H$$

Ở đây:

Cl_H: Clearance gan

f_u: Tỷ lệ thuốc ở dạng tự do (u = unbound)

Cl_i: Clearance nội tại

(i = intrinsic, Cl_i đánh giá hoạt tính của enzym gan)

Q_H: Lưu lượng dòng máu qua gan (H = hepatic)

E_H: Hệ số chiết xuất của thuốc tại gan.

Bảng 1.7. cho ta thấy được sự biến đổi của các thông số dược động học phụ thuộc vào trạng thái bệnh lý của gan.

Bảng 1.7. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan đến các thông số DDH

Biến đổi tại gan	Thông số DDH bị ảnh hưởng
Q _H ↔, ↑, ↓	Cl _H ↔, ↑, ↓
Enzym gan ↓	Cl _H ↓ (đặc biệt với thuốc có E _H < 0,3)
Albumin ↓	Cl _H ↑ (E _H < 0,3 ↑↑)
và/ hoặc: α-glycoprotein ↓	V _d ↑
Bài tiết mật ↓	Cl _H ↓ (với thuốc bài xuất nhiều qua mật)

2.1.4. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$)

Hình ảnh chung nhất có thể thấy ở bệnh nhân suy gan là chức năng tế bào gan giảm, dẫn tới:

- Giảm khả năng chuyển hoá thuốc → giảm độ thanh thải thuốc qua gan (Cl_H)
- Giảm khả năng sản xuất và bài tiết mật → giảm độ thanh thải thuốc qua mật (Cl_H)
- Giảm sản xuất protein → tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do.

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times Vd}{Cl_T}$$

Từ công thức trên có thể thấy: sự biến đổi $t_{1/2}$ phụ thuộc vào Vd và Cl . Cả 2 thông số này đều thay đổi: trong đa số trường hợp Cl_H giảm, Vd tăng (đặc biệt ở bệnh nhân suy gan nặng); do đó, $t_{1/2}$ thường tăng.

Ca 9.

Bệnh nhân nữ, cao 1,65 nặng 63kg, nghiện rượu. Các xét nghiệm chức năng gan cho thấy bệnh nhân bị xơ gan có cổ trướng vừa và vàng da. Bệnh nhân bị viêm phổi và sốt, được tiếp nhận vào bệnh viện với trạng thái suy kiệt. Albumin huyết tương giảm (3,0g/L), bilirubin tăng 3,0g/dL. Xét nghiệm chức năng thận cho kết quả: $Cl_{cr} = 30\text{ml/min}$.

Bệnh nhân được chỉ định điều trị bằng 2 kháng sinh phối hợp là clindamycin và gentamicin do có tiền sử dị ứng với penicilin.

Yêu cầu:

- Nhận định về tình trạng bệnh nhân này?
- Nêu những điểm cần lưu ý khi sử dụng 2 kháng sinh vừa nêu?
- Những thông tin trên có ảnh hưởng đến các thông số dược động học nào? Giải thích?

2.2. Suy giảm chức năng thận

Suy giảm chức năng thận ảnh hưởng đến cả 4 quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hoá và thải trừ thuốc, trong đó sự giảm sút thải trừ là quan trọng nhất.

2.2.1. Sinh khả dụng ($F\%$)

Do tổn thương thận, tuần hoàn máu bị ứ trệ và cơ thể bị phù. Trạng thái bệnh lý này ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc dùng theo đường tiêm bắp và tiêm dưới da. Với thuốc đưa theo đường uống, tổn thương chức năng thận, ngược lại có thể làm tăng sinh khả dụng của những thuốc có hệ số chiết xuất ở gan cao, chịu sự khử hoạt mạnh ở vòng tuần hoàn đầu (first-pass) như propranolol, verapamil, các hormon... Hậu quả là do bão hoà khả năng phá huỷ thuốc của gan, do nồng độ thuốc trong máu tăng cao và do ứ trệ tuần hoàn, trong đó có tuần hoàn gan - ruột chứ không phải do tăng hấp thu của thuốc.

2.2.2. Thể tích phân bố (Vd)

Một số tổn thương bệnh lý ở thận gây giảm lượng albumin trong huyết thanh, thay đổi cấu trúc một số protein của huyết tương. Ngoài ra, một số chất nội sinh như urê,

creatinin, các acid béo... bị ứ trệ cũng là nguyên nhân cạnh tranh với thuốc trong liên kết với protein của huyết tương, làm tăng nồng độ thuốc tự do.

Sự tăng thể tích chất lỏng ở ngoại bào cộng với tăng nồng độ thuốc tự do dẫn đến tăng thể tích phân bố (Vd) của nhiều thuốc.

Tuy nhiên, quy luật này không đúng với mọi loại thuốc và trong một số trường hợp suy thận lại thấy giảm thể tích phân bố.

2.2.3. Độ thanh thải qua thận (CL_R)

Tổn thương thận rất ít ảnh hưởng đến chuyển hoá thuốc tại gan. Sự ứ trệ các chất chuyển hoá khi suy thận có thể dẫn tới việc tăng bài xuất qua mật các dạng liên hợp với acid glucuronic của những thuốc được bài xuất nhiều ở dạng này như oxazepam, diflunisal... Các chất chuyển hoá qua gan được bài xuất vào mật rồi đổ vào ruột, sau đó một phần được thải ra ngoài theo phân, một phần được enzym glucuronidase của ruột thủy phân, giải phóng thuốc trở lại dạng tự do và tái hấp thu trở lại từ ruột vào máu. Quá trình này ảnh hưởng đến độ thanh thải thuốc qua thận mà hậu quả là giảm CL_R .

2.2.4. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$)

Các thuốc bài xuất qua thận trên 50% ở dạng còn hoạt tính có $t_{1/2}$ tăng rõ rệt khi sức lọc của cầu thận $< 30\text{ml/min}$. Trái lại, những thuốc bị chuyển hoá gần như 100% ở gan lại có $t_{1/2}$ không đổi khi thiếu năng thận (hình 1.3).

Từ kết quả này, có ý kiến cho rằng trong trường hợp suy thận, nên chọn những thuốc được chuyển hoá ở gan để giảm bớt độc tính. Những thuốc bài xuất gần như 100% ở dạng còn hoạt tính qua thận như gentamicin, tetracyclin... bắt buộc phải hiệu chỉnh lại liều ở bệnh nhân suy thận.

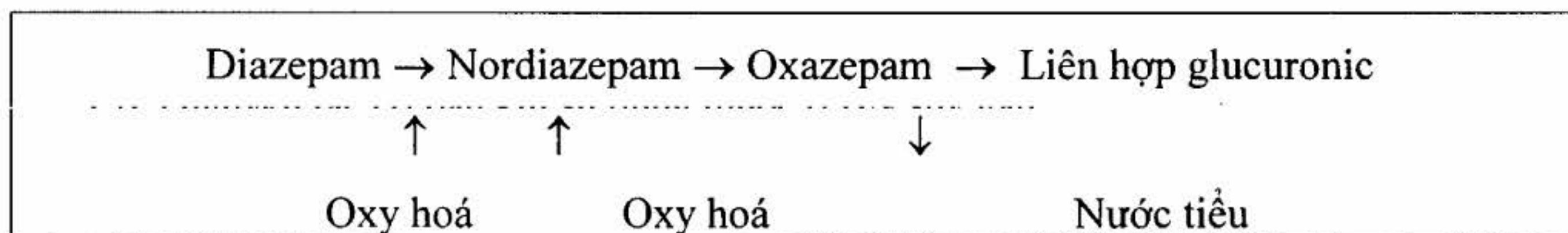
3. SỬ DỤNG THUỐC Ở BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN - THẬN

3.1. Sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy gan

..... Có 3 nguyên tắc cơ bản khi sử dụng thuốc ở BN suy gan:

3.1.1. Nên chọn những thuốc bài xuất chủ yếu qua thận hoặc những thuốc bài xuất qua gan dưới dạng liên hợp glucuronic

Thường thì nếu tỷ lệ bài xuất $> 50\%$ qua gan được coi là lớn. Tuy nhiên, điều này còn tùy thuộc độc tính của bản thân hoạt chất và chất chuyển hoá. Ví dụ: diazepam là một chất chuyển hoá qua gan nhưng 2 chất chuyển hoá của diazepam là nordiazepam và oxazepam đều là chất còn hoạt tính và giai đoạn này thực hiện qua cyt.P450 (hình 1.10).



Hình 1.10. Sơ đồ chuyển hoá diazepam tại gan

3.1.2. Tránh kê đơn những thuốc

- **Có tỷ lệ liên kết protein cao:** việc tránh dùng những thuốc có tỷ lệ liên kết protein cao là do khi bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, tỷ lệ thuốc ở dạng tự do tăng cao dễ dẫn đến tác dụng không mong muốn và quá liều.

- Bị khử hoạt mạnh ở vòng tuần hoàn đầu ($E_H > 0,7$)

Như đã nêu ở phần trên, những thuốc bị khử hoạt mạnh (>70%) khi qua vòng tuần hoàn đầu (1st pass) sẽ bị ảnh hưởng nhiều bởi lưu lượng tuần hoàn quan gan và sinh khả dụng rất dễ bị tăng nếu kê đơn cho bệnh nhân suy gan.

Ca 10.

Ông A có tiền sử nghiện rượu, hiện bị xơ gan có biểu hiện vàng da và cổ trướng vừa. Ông mắc bệnh đái tháo đường typ 2 đã 10 năm nay và hiện đang sử dụng glibenclamid phối hợp với metformin để điều trị. Ông 72 tuổi, cao 1,68m, nặng 83 kg. Xét nghiệm máu cho kết quả : creatinin huyết thanh 1,4 mg/dL, HbA1c 10,0

Yêu cầu:

- Nêu những điểm cần lưu ý khi sử dụng 2 thuốc chống đái tháo đường trên:
 - + Nguy cơ có thể gặp phải khi sử dụng glibenclamid?
 - + Bình luận về mức liều dùng cho metformin hiện nay là 1000 mg x 2 lần/24h?

3.2. Sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận

3.2.1. Đánh giá chức năng thận

Clearance creatinin được coi là chỉ số tin cậy đánh giá chức năng thận. Với bệnh nhân suy thận mạn, lượng thuốc thải qua thận thay đổi theo độ thanh thải creatinin (Clearance creatinin - Clcr) và liều hiệu chỉnh cũng được tính lại theo mức suy giảm Clcr của bệnh nhân suy thận so với người có chức năng thận bình thường .

Hệ số thanh thải creatinin được tính theo phương trình của Cockcroft & Gault:

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

Ghi chú:

- Tuổi bệnh nhân được tính theo năm, thể trọng tính theo kg.
- Cr/HT là nồng độ creatinin trong huyết thanh tính theo mg/dL. Nếu Cr/HT tính theo đơn vị là $\mu\text{mol/L}$ thì thay vì x 72, ta sẽ x với 0,88.
- Đơn vị của Clcr là mL/min.
- Clcr tính theo công thức trên dành cho nam giới. Clcr-nữ = Clcr-nam x 0,85.

Bảng 1.8. Phân loại mức độ suy thận theo creatinin huyết thanh và Clcr

Độ suy thận	Creatinin/HT $\mu\text{mol/l}$	Clcr (ml/phút)
Nhẹ	150 - 300	50 - 20
Vừa	300 - 700	20 - 10
Nặng	> 700	< 10

Cần lưu ý rằng nếu đánh giá chức năng thận ở bệnh nhân suy thận nặng phải thẩm tích thì creatinin trong huyết thanh có thể thay đổi trong quá trình thẩm tích hoặc giữa

khoảng thời gian 2 lần thăm tích, trong khi nếu tính theo công thức trên thì nồng độ creatinin trong huyết thanh có được chỉ sau 1 lần lấy máu mà không phản ảnh được cả thời gian điều trị. Vì vậy với những đối tượng phải thăm tích thì mức liều khuyến cáo căn cứ vào bảng hướng dẫn riêng.

Ví dụ:

Theo "Drug Prescribing in Renal Failure - Dosing Guidelines for Adult and Children của American College of Physicians (2007), ofloxacin có mức liều cho người lớn là 200-400 mg cách 12 h/lần cho các BN có Clcr > 50 ml/min, 200-400 mg, cách 24 h cho BN có Clcr từ 50-10 ml/min, 200 mg cách 24 h cho BN có Clcr từ < 10 ml/min. Với bệnh nhân phải thăm tích thì mức liều khuyến cáo như sau:

IHD (Intermittent Hemodialysis): 100-200 mg sau thăm tích.

PD (Peritoneal Dialysis): 200 mg cách 24 h

CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy): 300 mg cách 24 h

Tuy nhiên, mức liều hiệu chỉnh có thể sai khác chút ít tùy thuộc nguồn tài liệu.

Ngoài ra phải chú ý là với một số đối tượng đặc biệt như người già, người bị teo cơ... mức creatinin không luôn tương đồng với chức năng thận. Vì vậy liều dùng tính theo công thức hiệu chỉnh trên cơ sở Clcr chỉ có tác dụng thăm dò ban đầu, tiếp theo đó phải điều chỉnh lại liều căn cứ vào nồng độ thuốc trong máu.

Những trường hợp bệnh nhân nằm ở mức cân nặng và chiều cao bình thường (BMI từ 18,5 - 24,9 theo phân loại của WHO), có thể đánh giá chức năng thận qua tốc độ lọc cầu thận (GFR) theo công thức của MDRD (Modification Diet of Renal Diseases):

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Cr}_s)^{-1.154} \times (\text{Tuổi})^{-0.203} \\ \times (0.742 \text{ nếu là nữ})$$

Trong công thức trên, nồng độ creatinin trong huyết thanh được tính theo mg/dL, còn nếu nồng độ creatinin được tính theo $\mu\text{Mol/L}$ thì có công thức sau:

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Cr}_s / 88,4)^{-1.154} \times (\text{Tuổi})^{-0.203} \\ \times (0.742 \text{ nếu là nữ})$$

Bảng 1.9. Phân loại suy thận theo tốc độ lọc cầu thận (GFR)

Mức độ suy thận	GFR (ml/phút/1,73m ²)
I	90+
II	60-89
IIIa	45-59
IIIb	30-44
IV	15-29
V	<15

Tuy nhiên công thức này không chính xác bằng công thức của Cockcroft & Gault.

3.2.2. Các nguyên tắc cơ bản để hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Nguyên tắc hiệu chỉnh liều thuốc ở BN suy thận căn cứ vào:

- Tỷ lệ thuốc còn hoạt tính thải trừ qua thận.
- Mức độ độc của thuốc tức là mối tương quan của hiệu quả và độc tính đến nồng độ thuốc trong máu (phạm vi điều trị rộng hay hẹp).

Cách hiệu chỉnh lại liều có thể là: giảm liều thuốc hoặc tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc hoặc phối hợp cả 2 cách này.

Giảm liều cho phép nồng độ thuốc trong máu không tăng nhiều, tránh được nguy cơ độc tính nhưng có nguy cơ không đạt liều điều trị mong muốn. Với một số loại thuốc, trước khi giảm liều, nếu xét cần thiết có hiệu quả ngay thì phải đưa “liều tải” còn gọi là liều nạp (loading dose). “Liều tải” của thuốc thường bằng liều thường dùng cho bệnh nhân không suy thận.

Kéo dài khoảng cách đưa thuốc giúp giữ được nồng độ điều trị nhưng lại có nguy cơ kéo dài khoảng thời gian nồng độ thuốc dưới mức điều trị làm tăng khả năng kháng thuốc hoặc bùng phát cơn bệnh. Do đó nếu hệ số hiệu chỉnh quá lớn thì phương án phối hợp cả 2 cách làm trên là hợp lý.

Các bước tiến hành:

* **Đánh giá tỷ lệ suy giảm chức năng thận ở BN qua hệ số R_F :**

$$R_F = \frac{\text{Clcr-st.}}{\text{Clcr- bt.}}$$

Ở đây:

Clcr-st là clearance creatinin ở bệnh nhân suy thận

Clcr-bt là clearance creatinin ở BN có chức năng thận bình thường (80-120 ml/min).

* **Tính hệ số hiệu chỉnh Q :**

$$Q = 1 - fe \times (1 - R_F)$$

Ở đây:

- Q là hệ số hiệu chỉnh cho bệnh nhân có suy giảm chức năng thận.
- fe là tỷ lệ thuốc được bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính (được biết từ đặc tính dược động học của thuốc ở người có chức năng thận bình thường).
- R_F như vừa nêu trên là tỷ lệ suy giảm của chức năng thận.

Theo công thức trên, chỉ hiệu chỉnh lại liều của phần thuốc thải trừ ở dạng còn hoạt tính qua thận còn phần thuốc bài xuất qua gan không tính được vì không có một thông số nào cho biết chức năng bài xuất thuốc qua gan sẽ giảm bao nhiêu trong trường hợp chức năng gan bị suy giảm. Đây cũng là lý do tại sao khi chức năng gan bị suy giảm, người ta khuyên nên chọn các thuốc không bị chuyển hóa qua gan mà bài xuất chủ yếu qua thận ở dạng còn hoạt tính.

* **Công thức hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận sau khi đã có hệ số Q**

Có 3 cách hiệu chỉnh:

1/ Giữ nguyên khoảng cách đưa thuốc và giảm liều:

$$D\text{-st} = D\text{-bth} \times Q$$

2/ Giữ nguyên liều nhưng nới rộng khoảng cách đưa thuốc:

$$\tau\text{-st.} = \tau\text{-bt} / Q$$

Ở đây:

- τ là khoảng cách đưa thuốc
- D-st là liều dùng cho BN suy thận
- D-bth là liều dùng cho người không suy thận

3/ Vừa giảm liều, vừa nới rộng khoảng cách đưa thuốc:

Nhiều trường hợp, nếu dùng hệ số Q để giảm liều thì liều mới không bao giờ đáp ứng được nồng độ thuốc trong huyết tương ở mức điều trị. Nếu giữ nguyên liều thì tại thời điểm ngay sau khi đưa thuốc, nồng độ lại quá cao nhưng sau đó do khoảng cách quá dài nên giai đoạn thuốc có nồng độ ở dưới mức điều trị cũng kéo dài, do đó hiệu quả điều trị thấp. Những trường hợp này, ta có thể chọn một hệ số Q khác trung gian và dùng kết hợp cả 2 phương pháp: vừa giảm liều vừa nới rộng khoảng cách.

Từ nguyên tắc trên, các nhà sản xuất thường đưa ra bảng tính sẵn để người dùng tiện áp dụng.

Ca 11.

Bà H., 80 tuổi, cao 1,65m, nặng 65kg. Được biết bà có tiền sử nghiện rượu. Bà H. nhập viện do bị suy kiệt và viêm phổi, sốt cao. Chỉ số xét nghiệm creatinin huyết thanh là 2,0 mg/dL. Qua thăm khám lâm sàng và làm xét nghiệm còn phát hiện bà bị xơ gan.

Thuốc được kê cho BN phối hợp Clindamycin và Gentamicin (do BN có tiền sử dị ứng penicilin).

Yêu cầu:

- Đánh giá tình trạng chức năng thận ở BN này?
- Nêu những điểm cần lưu ý khi sử dụng 2 kháng sinh trên?
- Tính liều gentamicin cho BN cho biết liều cho BN có chức năng thận bình thường là 5mg/kg/24h?

KẾT LUẬN

Các thông số giúp cho thầy thuốc trong việc chọn lựa thuốc phù hợp với cá thể người bệnh và nâng cao được khả năng sử dụng thuốc một cách an toàn và hiệu quả. Các thông số này thường được cho sẵn trong các tài liệu chuyên khảo và chỉ đúng cho các đối tượng không có bất thường về 4 quá trình ADME.

Chức năng gan và thận có ảnh hưởng đến các thông số dược động học và do đó cần lưu ý khi sử dụng thuốc cho các đối tượng này. Ảnh hưởng của các thay đổi về sinh lý lên các thông số dược động học sẽ được trình bày trong các chương liên quan.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Trả lời câu hỏi ngắn:

1. Trình bày định nghĩa, công thức tính của 4 thông số dược động học cơ bản: sinh khả dụng %, thể tích phân bố, độ thanh thải và thời gian bán thải của thuốc.
2. Phân tích các yếu tố có thể ảnh hưởng đến các thông số dược động học trên khi sử dụng thuốc.
3. Trình bày nguyên tắc sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan
4. Trình bày các bước tiến hành để hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Chọn câu trả lời đúng nhất:

5. Định nghĩa sinh khả dụng:

- I. Là thông số biểu thị lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính
- II. Là thông số biểu thị tỷ lệ thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính so với liều đã dùng F%
- III. Là thông số biểu thị tỷ lệ thuốc vào được vòng tuần hoàn chung ở dạng còn hoạt tính so với liều đã dùng (F%), tốc độ (Tmax) và cường độ (Cmax) thuốc thâm nhập được vào vòng tuần hoàn chung

- | | |
|-------------|----------------------|
| A. I đúng | D. I và II đúng |
| B. II đúng | E. I, II và III đúng |
| C. III đúng | |

6. Các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng (SKD):

- I. Những thuốc bị giảm nồng độ khi qua vòng tuần hoàn đầu có SKD đường uống thấp hơn đáng kể đường tiêm
- II. Các chất cảm ứng hoặc ức chế enzym cyto.P450 làm thay đổi SKD
- III. Những chất có $E_H > 0,7$ có SKD thay đổi khi chuyển từ đường tiêm sang đường uống và ngược lại

- | | |
|-------------|----------------------|
| A. I đúng | D. I và II đúng |
| B. II đúng | E. I, II và III đúng |
| C. III đúng | |

7. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan đến sinh khả dụng (SKD):

- I. Tăng SKD của các thuốc có $E_H > 0,7$
- II. Tăng SKD với các thuốc có $E_H < 0,3$
- III. Không ảnh hưởng đến SKD

- | | |
|-------------|----------------------|
| A. I đúng | D. I và II đúng |
| B. II đúng | E. I, II và III đúng |
| C. III đúng | |

8. Định nghĩa thể tích phân bố:

- I. Thể tích phân bố là một thể tích "tưởng tượng" biểu thị một khoảng không gian ảo cần phải có để toàn bộ lượng thuốc được đưa vào cơ thể phân bố ở nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương

II. Thể tích phân bố là thể tích của các khoang trong cơ thể

III. Thể tích phân bố là thể tích của máu và dịch ngoại bào

- A. I đúng
- B. II đúng
- C. III đúng
- D. I và II đúng
- E. I, II và III đúng

9. Các yếu tố ảnh hưởng đến thể tích phân bố:

I. Thể tích phân bố ở trẻ sơ sinh và người lớn không khác nhau

II. Các thuốc tan nhiều trong lipid có thể tích phân bố tăng ở người cao tuổi

III. Mất nước làm giảm thể tích phân bố của các thuốc tan nhiều trong nước

- A. I đúng
- B. II đúng
- C. III đúng
- D. I và II đúng
- E. I, II và III đúng

10. Định nghĩa độ thanh thải (Clearance, Cl):

I. Độ thanh thải của thuốc là thể tích tương đương của huyết tương hoặc huyết thanh được gan và thận loại bỏ hoàn toàn thuốc trong 1 đơn vị thời gian (phút hoặc giờ)

II. Độ thanh thải của thuốc là thể tích huyết tương hoặc huyết thanh được gan và thận loại bỏ hoàn toàn thuốc trong 1 đơn vị thời gian (phút hoặc giờ)

III. Độ thanh thải của thuốc là thể tích máu được gan và thận loại bỏ hoàn toàn thuốc trong 1 đơn vị thời gian (phút hoặc giờ)

- A. I đúng
- B. II đúng
- C. III đúng
- D. I và II đúng
- E. I, II và III đúng

11. Các yếu tố ảnh hưởng tới Cl_H bao gồm:

I. Lưu lượng máu qua gan.

II. Tỷ lệ liên kết protein của thuốc

III. Hoạt tính của enzym gan

- A. I đúng
- B. II đúng
- C. III đúng
- D. I và II đúng
- E. I, II và III đúng

12. Về thời gian bán thải ($t_{1/2}$):

I. Thuốc sẽ đạt đến trạng thái cân bằng sau 5 lần $t_{1/2}$

II. Thuốc sẽ đạt đến trạng thái cân bằng sau 7 lần $t_{1/2}$

III. Thuốc được thải trừ gần như hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau 7 lần $t_{1/2}$

- A. I đúng
- B. II đúng
- C. III đúng
- D. I và II đúng
- E. I, II và III đúng

13. Thời gian bán thải bị kéo dài ở bệnh nhân suy gan do:

I. Giảm khả năng chuyển hoá thuốc

- II. Giảm khả năng bài xuất thuốc qua mật
- III. Tăng thể tích phân bố
- A. I đúng D. I và II đúng
 B. II đúng E. I, II và III đúng
 C. III đúng
14. Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận:
- I. Giảm liều
 II. Nới rộng khoảng cách đưa thuốc
 III. Phối hợp cả 2 cách trên
- A. I đúng D. I và II đúng
 B. II đúng E. I, II và III đúng
 C. III đúng

ĐÁP ÁN CÁC CÂU HỎI LỰA CHỌN (Từ câu 5 đến câu 14)

5. A / 6. D / 7. A / 8. A / 9. E / 10. A / 11. E / 12. E / 13. E / 14. E

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế - Bộ môn Dược lực (2005), *Dược lý học*, NXB Y học.
2. Bộ Y tế - Hoàng Thị Kim Huyền (2011), *Dược động học – Những kiến thức cơ bản*, NXB Y học
3. Bertam G. Katzung et al. (2009), *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th edition Appleton&Lange/McGraw-Hill.
4. Birkett D.J (2007), *Pharmacokinetic - Made Easy*, McGraw-Hill.
5. Dangoumau J. (2006), *Pharmacologie générale*, Université Victor Segalen-Bordeaux 2.
6. Jambhekar S.S., Breen P.J. (2009), *Basic Pharmacokinetics*, Pharmaceutical Press
7. Larry A. Bauer (2008), *Applied Clinical Pharmacokinetics*, 2nd edition, McGraw Hill.
8. Singlas E., Tuburet (1993), *Abrége de pharmacocinétique*, C.H.U., Bicêtre.
9. Walker R, Edwards C., (2007) *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 4nd ed, Churchill Livingstone, UK.

CHƯƠNG 2. DẠNG THUỐC VÀ ĐƯỜNG DÙNG

Võ Xuân Minh, H.J. Woerdenbag, H.W. Frijlink

MỤC TIÊU

1. *Nêu được 3 khái niệm chung về dạng thuốc: thành phần, phân loại, quá trình sinh dược học.*
2. *Trình bày được đặc điểm của đường dùng thuốc và các dạng thuốc hay dùng*

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ DẠNG THUỐC

1.1. Khái niệm

Dạng thuốc là sản phẩm cuối cùng (thành phẩm) của quá trình bào chế, đạt các tiêu chuẩn chất lượng quy định, được dùng để đưa dược chất vào cơ thể nhằm mục đích phòng hay chữa bệnh

Trong bào chế hiện đại, dạng thuốc được coi là các “*Hệ đưa thuốc*” vào cơ thể (Drug Delivery Systems) hoặc “*Hệ trị liệu*” (Therapeutic Systems) hay “*thiết bị*” mang thuốc (Devices). Nói cách khác, dạng thuốc là *giá mang dược chất*, là sản phẩm của ngành dược đưa đến người bệnh, là cầu nối giữa dược sĩ - thầy thuốc và người bệnh

Dạng thuốc phải được bào chế sao cho tiện bảo quản, vận chuyển, sử dụng an toàn, hiệu quả và kinh tế.

Với cùng một dược chất, khi bào chế dưới các dạng thuốc khác nhau dùng theo các đường dùng khác nhau có thể dẫn đến tác dụng lâm sàng khác nhau. Thí dụ: magnesi sulfat dùng dưới dạng bột để uống thì có tác dụng nhuận tràng, nhưng khi tiêm lại có tác dụng chống co giật. Vì vậy, việc hướng dẫn sử dụng đúng dạng thuốc là hết sức quan trọng. Một chế phẩm thuốc được bào chế tốt nhưng hướng dẫn sử dụng không đúng cũng sẽ không mang lại hiệu quả, thậm chí có lúc còn gây nguy hiểm cho người bệnh.

1.2. Thành phần: dạng thuốc thường có: dược chất, tá dược và bao bì

1.2.1. *Dược chất* (active ingredients): là thành phần chính của dạng thuốc, quyết định tác dụng dược lý của thuốc

Các yếu tố thuộc về dược chất liên quan trực tiếp đến SKD của thuốc cần được xem xét khi thiết kế dạng thuốc là:

- *Lý-hóa tính*: độ ổn định hóa học, độ tan, kích thước tiểu phân,.....

- *Độ ổn định hóa học*: để đảm bảo tuổi thọ của dạng thuốc, dược chất cần có độ ổn định hóa học cao. Trên thực tế, nhiều nhóm dược chất ít ổn định (dễ bị thủy phân, oxy hóa,...) dẫn đến biến chất trong quá trình bào chế và sử dụng, nhất là khi pha dưới dạng thuốc lỏng: vitamin, protein,...

- *Độ tan*: dược chất muốn được hấp thu thì phải hòa tan trong môi trường sinh học. Do vậy, độ tan là yếu tố quan trọng quyết định mức độ hấp thu. Tất cả tính chất của dược chất liên quan đến độ tan như nhóm thân nước trong cấu trúc (OH, amin,...), dạng thù hình, trạng thái kết tinh, dạng muối,... đều ảnh hưởng trực tiếp đến SKD của dạng thuốc. Các

dược chất ít tan trong nước ($< 1\%$ ở 20°C) thường có vấn đề về SKD, trên thực tế có khoảng 40% dược chất có độ tan hạn chế.

- *Kích thước tiểu phân (KTTP)*: KTTP liên quan đến diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với môi trường hòa tan, do đó ảnh hưởng đến tốc độ hòa tan của dược chất. Khi tốc độ hòa tan tăng sẽ làm tăng tốc độ hấp thu, tức là tăng SKD của thuốc. Do đó, với dược chất ít tan, khi nghiền nhỏ dược chất có thể cải thiện SKD của dạng thuốc.

- *Tính chất dược động học*: tính thấm qua màng sinh học và các thông số dược động học của dược chất là những yếu tố liên quan trực tiếp đến SKD in vivo của thuốc. Các yếu tố liên quan đến tính thấm như khối lượng phân tử, mức độ ion hóa, hệ số phân bố D/N của dược chất là những tiêu chí cần xem xét trong thiết kế dạng thuốc.

Dựa vào độ tan và tính thấm, *hệ thống phân loại sinh dược học BCS* (Biopharmaceutical Classification System) chia dược chất thành 4 nhóm: nhóm 1 là dược chất dễ tan, dễ thấm; nhóm 2 là dược chất dễ tan, khó thấm; dược chất nhóm 3 khó tan dễ thấm còn ở nhóm 4 các dược chất đều khó tan và khó thấm. Dạng thuốc chứa dược chất nhóm 1 có thể được miễn thử tương đương sinh học, còn dược chất nhóm 4 thường có vấn đề về SKD.

1.2.2. Tá dược (non-active ingredients):

Vai trò của tá dược trong dạng thuốc ngày càng trở nên quan trọng. Trước kia, người ta thường quan niệm tá dược là những chất trợ, phụ trợ cho quá trình bào chế và bảo quản dạng thuốc. Ngày nay, trong bào chế hiện đại, với quan niệm dạng thuốc là những hệ đưa thuốc vào cơ thể, tá dược được xem là những giá mang thuốc có ảnh hưởng rất lớn đến mô hình, cơ chế, tốc độ giải phóng dược chất khỏi dạng thuốc và do đó ảnh hưởng đến tuổi thọ cũng như hiệu quả điều trị của thuốc, đặc biệt là các polyme tổng hợp. Mặt khác cũng phải luôn luôn cảnh giác với những tương tác bất lợi của tá dược với dược chất và cơ thể có thể xảy ra mà không phải lúc nào cũng dự đoán trước được, nhất là với những polyme không tương hợp sinh học.

1.2.3. Bao bì: đồ bao gói cũng được xem là một thành phần quan trọng của dạng thuốc. Ngoài vai trò đảm bảo mỹ quan, cung cấp thông tin về chế phẩm thuốc, bao bì còn tiếp xúc trực tiếp và thường xuyên với thuốc, do đó ảnh hưởng đến độ ổn định của dược chất và tuổi thọ của thuốc, nhất là với các dạng thuốc lỏng đòi hỏi chất lượng cao như thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

Dược chất, tá dược, bao bì phải đặt dưới tác động trực tiếp của *kỹ thuật bào chế* để hình thành dạng thuốc. Vì vậy, kỹ thuật bào chế cũng được coi là thành phần vô hình của dạng thuốc, góp phần quan trọng vào việc đảm bảo chất lượng thuốc

1.3. Phân loại: có nhiều cách phân loại dạng thuốc

1.3.1. Theo thể chất: chia thành 3 loại:

1.3.1.1. Dạng thuốc lỏng

Dược chất được hòa tan dưới dạng phân tử hay phân tán trong môi trường lỏng dưới dạng tiểu phân, bao gồm các dạng như dung dịch (dung dịch thuốc nước, cồn thuốc, cao thuốc, siro thuốc, elixir, potio,...), hỗn dịch, nhũ dịch,...

Dạng thuốc lỏng có thể dùng uống hay dùng ngoài. Khi dùng để uống, thuốc lỏng có ưu điểm là dễ nuốt, nhất là với trẻ em và người cao tuổi. Trong thuốc lỏng, phần lớn dược chất đã

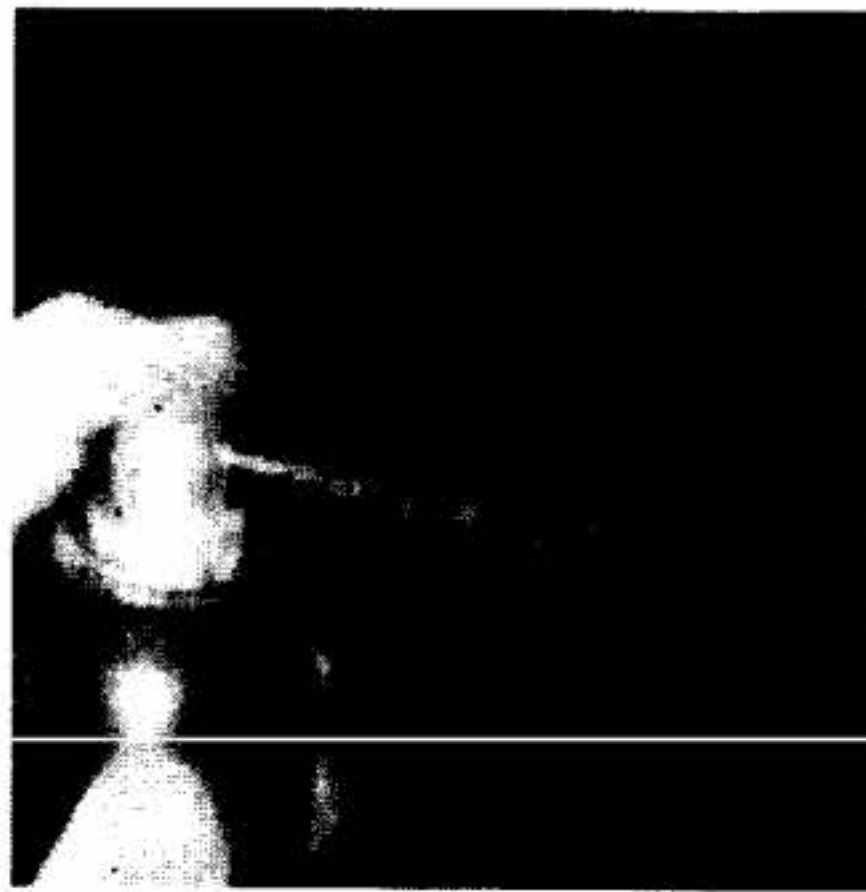
được hòa tan dưới dạng phân tử nên quá trình SDH đơn giản (không cần qua bước giải phóng, hòa tan), được hấp thu và gây tác dụng nhanh, thích hợp trong trường hợp thuốc cần thể hiện ngay đáp ứng lâm sàng sau khi dùng (tim mạch, hạ sốt giảm đau,...). Tuy nhiên dạng thuốc lỏng phân liều kém chính xác và ít ổn định hơn dạng thuốc rắn (tuổi thọ ngắn hơn); thể tích cồng kềnh, khó vận chuyển và mang theo người.

1.3.1.2. Dạng thuốc mềm (bán rắn)

Bao gồm các dạng thuốc có thể chất mềm ở nhiệt độ thường, trong đó, dược chất ở dạng hòa tan hay phân tán dưới dạng hỗn dịch hay nhũ tương. Dạng thuốc mềm có thể để uống (cao mềm, nang mềm) hay dùng ngoài (mỡ-kem-gel,...)

1.3.1.3. Dạng thuốc rắn

Bao gồm các dạng bột, pellet, viên tròn, viên nén, nang cứng,...(hình 2.2). Dạng thuốc rắn có thể tích gọn nhẹ, dễ vận chuyển, bảo quản và sử dụng hơn dạng thuốc lỏng, tuổi thọ thường dài hơn dạng thuốc lỏng, chiếm trên 60% lượng thuốc lưu hành trên thị trường. Dược chất trình bày dưới dạng thuốc rắn để che dấu mùi vị và kiểm soát giải phóng. Tuy nhiên, dạng thuốc rắn dùng để uống thường chứa dược chất ít tan, quá trình bào chế lại có nhiều yếu tố tác động bất lợi đến việc giải phóng dược chất (lực nén, vỏ bao,...) nên là những dạng thuốc thường có vấn đề về SKD và tác dụng chậm hơn dạng thuốc lỏng.



Hình 2.1. Dạng phun mù



Hình 2.2. Dạng thuốc rắn

1.3.2. Theo cơ chế giải phóng dược chất: chia thành 2 nhóm lớn:

1.3.2.1. Giải phóng ngay (IR: Immediated Release): là các dạng thuốc quy ước (Conventional Dosage Forms), truyền thống, khi bào chế chưa quan tâm nhiều đến giải phóng dược chất (thường dược chất giải phóng sau khi uống trong vòng 30 phút).

1.3.2.2. Giải phóng biến đổi (MR: Modified Release): là các dạng thuốc trong đó, nhà bào chế chủ động tác động vào tốc độ giải phóng dược chất để điều tiết hòa tan và hấp thu theo nhu cầu điều trị, bao gồm:

- *Giải phóng nhanh* (Fast Release, Rapid Disintegration, Rapid Dissolution,...): là dạng bột, hạt, viên nén rã và hòa tan ngay sau khi uống (trong vòng 1-2 phút) như viên pha dung dịch, viên sủi bọt, viên rã nhanh,... Dùng trong trường hợp thuốc cần phát huy tác dụng ngay: hạ sốt giảm đau, chống viêm,...

- *Giải phóng muộn* (Delay Release): dược chất được giải phóng sau một khoảng thời gian tiềm tàng (lag time) nhất định.

- *Dạng bao tan ở ruột (viên, nang, pellet)*: theo quy định của nhiều dược điển, vỏ bao phải kháng môi trường dịch vị (pH 1,2) trong vòng 2 giờ và giải phóng dược chất ở môi trường dịch ruột (pH 6,8) trong vòng 30 phút.

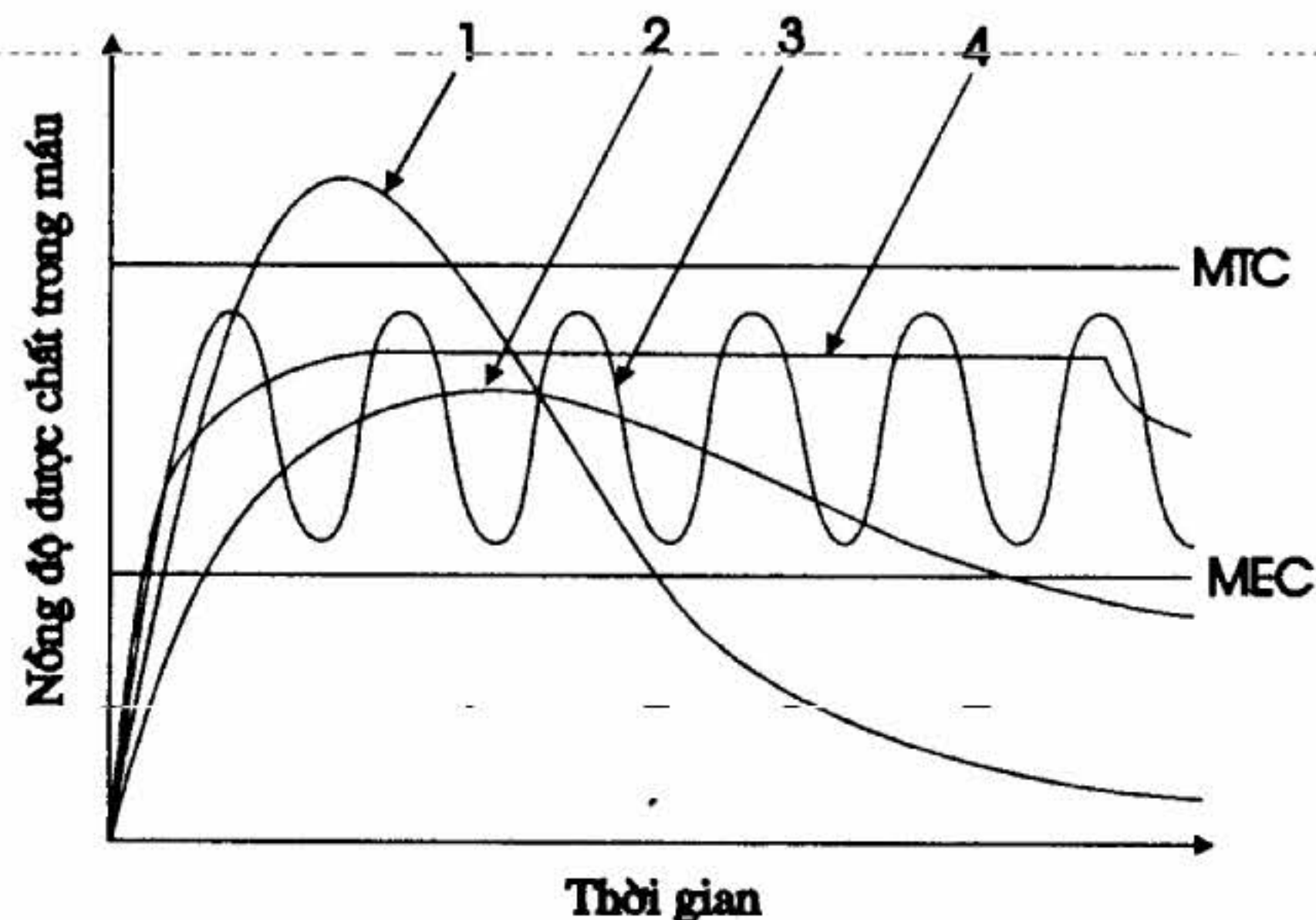
- *Dạng giải phóng theo nhịp (Pulsatile Release)*: giải phóng dược chất sau pha tiềm tàng khoảng 6-9 giờ để điều trị bệnh tại đại tràng hoặc để phòng ngừa cơn bệnh diễn biến theo nhịp ngày-đêm (thuốc chữa hen, thuốc tim mạch,...).

- *Giải phóng kéo dài (Extended Release, Sustained Release, Prolonged Release, Slow Release,...)*: dược chất giải phóng từ từ và kéo dài sau khi uống để kéo dài tác dụng của thuốc nhằm giảm bớt số lần dùng thuốc cho người bệnh. Với thuốc uống thường có 2 mô hình: kéo dài 12 giờ (mỗi ngày uống 2 lần) và kéo dài 24 giờ (mỗi ngày uống 1 lần).

- *Giải phóng kiểm soát (Controlled Release)*: cũng là dạng giải phóng kéo dài nhưng yêu cầu cao hơn: bao hàm việc giải phóng dược chất đều đặn liên tục trong nhiều ngày (3-7 ngày) để duy trì nồng độ dược chất trong máu trong vùng điều trị nhằm giảm tác dụng không mong muốn của thuốc.

- *Giải phóng theo chương trình (Programmed Release)*: là dạng thuốc có yêu cầu về giải phóng dược chất rất cao: tốc độ giải phóng phải hằng định trong nhiều ngày (thậm chí là hàng năm) tuân theo chương trình đã được thiết kế trước cho dạng thuốc. Các dạng thuốc này thường là các hệ điều trị như hệ điều trị qua da TTS (Transdermal Therapeutic Systems), hệ đặt tại mắt (Ocusert) hoặc là các “thiết bị” như thiết bị đặt tử cung IUD (Intrauterine Device), thiết bị cấy dưới da (Implant),...

- *Giải phóng tại đích (Targetted Release)*: là thể hệ các dạng bào chế siêu nhỏ, hiện đại nhằm đưa dược chất tới nơi bị bệnh (drug targeting) như tiểu phân nano (nanoparticles) hoặc liposome,... với mục đích giảm tác dụng không mong muốn và nâng cao hiệu quả điều trị.



Hình 2.3. Đồ thị giải phóng dược chất của dạng thuốc: IR (1), kéo dài (2), nhắc lại (3) và kiểm soát (4)

Ghi chú:

- MTC: nồng độ tối thiểu gây độc /- MEC: nồng độ tối thiểu có hiệu quả

1.4. Quá trình sinh dược học của dạng thuốc và các yếu tố ảnh hưởng đến sinh khả dụng

Quá trình sinh dược học phản ánh *số phận của dạng thuốc* trong cơ thể, gồm 3 bước: giải phóng, hòa tan và hấp thu (gọi tắt là LDA: Liberation-Dissolution- Absorption).

1.4.1. Giải phóng

Dược chất là thành phần quyết định tác dụng dược lý của dạng thuốc, do đó dạng thuốc sau khi dùng muốn phát huy tác dụng thì phải giải phóng trở lại dược chất. Mức độ và tốc độ giải phóng liên quan đến bước hòa tan tiếp sau; còn nơi giải phóng liên quan đến độ ổn định hóa học và khả năng hấp thu của dược chất. Quá trình giải phóng phụ thuộc vào nhiều yếu tố:

- *Dạng thuốc*: dạng thuốc lỏng dược chất đã được hòa tan hay phân tán trong dung môi hay chất dẫn rất ít có vấn đề về giải phóng. Trong khi đó quá trình giải phóng dược chất từ dạng thuốc rắn khá phức tạp, nhất là với viên nén, nang thuốc, pellet.

- *Mức độ thân hay sơ môi trường giải phóng*: môi trường giải phóng của dạng thuốc là dịch sinh học nên dung dịch nước và dung môi thân nước dễ trộn lẫn hơn dung dịch dầu, nhũ tương, thuốc mỡ,... Dược chất trong pha dầu phải có thời gian để khuếch tán sang pha nước.

- *Tương tác dược chất – tá dược*: hay gặp trong dạng thuốc rắn: hấp phụ, tạo phức ít tan,... làm cho dược chất không giải phóng được khỏi dạng thuốc.

- *Kỹ thuật bào chế*: kỹ thuật tạo hạt, lực đập viên, độ dày màng bao,... trong các dạng thuốc viên nén, nang cứng, pellet,... nếu lựa chọn không hợp lý có thể hạn chế quá trình giải phóng dược chất.

Vì vậy việc thiết kế dạng thuốc, lựa chọn tá dược và kỹ thuật bào chế ảnh hưởng rất lớn đến SKD của chế phẩm.

1.4.2. Hòa tan

Dược chất muốn hấp thu qua màng thì phải hòa tan trong dịch sinh học. Vì vậy, tốc độ và mức độ hòa tan ảnh hưởng trực tiếp đến SKD của chế phẩm. Hòa tan phụ thuộc vào cách giải phóng, vào độ tan của dược chất, vào kích thước tiểu phân dược chất, vào tương tác dược chất – tá dược, vào môi trường giải phóng (lượng môi trường, pH, chất điện hoạt, enzym,...).

1.4.3. Hấp thu

Tốc độ và mức độ hấp thu quyết định SKD của chế phẩm. Hấp thu phụ thuộc vào giải phóng, hòa tan; vào khả năng thấm của dược chất (mức độ ion hóa, hệ số phân bố D/N); vào vùng hấp thu (niêm mạc, tuần hoàn, chất mang,...).

Quá trình SDH của dạng thuốc được đánh giá bằng 2 tiêu chí: SKD in vitro và SKD in vivo:

- SKD in vitro là thử nghiệm hòa tan (dissolution test) được ghi trong các dược điển, đánh giá giai đoạn giải phóng-hòa tan, đặc trưng cho tính chất lý - hóa của dược chất.

- SKD in vivo đánh giá giai đoạn hấp thu dựa trên các thông số dược động học (như AUC, Cmax, Tmax,...) của đồ thị nồng độ dược chất trong máu theo thời gian khi nghiên cứu trên động vật hay người tình nguyện.

Dựa vào quá trình SDH của dạng thuốc, nhiệm vụ của nhà bào chế hiện nay là phải chủ động tác động vào giải phóng và hòa tan nhằm điều tiết hấp thu, tạo ra nhiều mô hình giải phóng khác nhau để đáp ứng nhu cầu đa dạng của điều trị.

2. ĐƯỜNG DÙNG VÀ CÁCH LỰA CHỌN DẠNG THUỐC

2.1. Vai trò của đường dùng

Thuốc được đưa vào cơ thể bằng nhiều con đường khác nhau: uống, tiêm, dùng ngoài... Theo quan điểm SDH, đường dùng chính là môi trường SDH của dạng thuốc, tại đó, dược chất được giải phóng khỏi dạng thuốc, hòa tan trong môi trường sinh học để phát huy hiệu quả điều trị tại chỗ hoặc vượt qua hàng rào để được hấp thu. Khi thiết kế dạng thuốc, yếu tố đầu tiên nhà bào chế phải tính đến là đường dùng thuốc, vì mỗi đường dùng là một *hàng rào hấp thu* riêng có những đặc điểm cơ bản liên quan đến SKD của dược chất. Vì vậy đường dùng liên quan trực tiếp đến tác dụng của dạng thuốc, chỉ khi dùng đúng đường dùng, dạng thuốc mới phát huy tối đa hiệu quả điều trị theo thiết kế và giảm bớt được tác dụng không mong muốn.

Dựa theo *hàng rào sinh học*, có thể chia đường dùng thành 3 nhóm: hàng rào niêm mạc (đường tiêu hóa, đường hô hấp, mắt, âm đạo,...), hàng rào da và đường tiêm.

2.2. Đưa thuốc theo đường tiêu hóa

2.2.1. Đặc điểm đưa thuốc theo đường tiêu hóa

Đưa thuốc theo đường tiêu hóa có nhiều ưu điểm:

- Đây là đường đưa thuốc được áp dụng rộng rãi, phổ biến nhất (khoảng 60% thuốc được dùng qua đường tiêu hóa), vì đây là con đường dùng thuốc đơn giản, thuận tiện (người bệnh có thể tự dùng thuốc mà không cần đến nhân viên y tế; phù hợp với thói quen ăn uống hàng ngày), tương đối an toàn và hiệu quả (thuốc phát huy tác dụng nhanh, SKD cao,...). Rất nhiều dạng thuốc có thể dùng qua đường tiêu hóa, kể cả dạng rắn, mềm hay lỏng.

- Đường tiêu hóa là cơ quan hấp thu chính của cơ thể, tạo điều kiện cho dược chất đi vào tuần hoàn gây tác dụng toàn thân. Thời gian vận chuyển thuốc trong đường tiêu hóa dài, tạo điều kiện cho dược chất được giải phóng và hấp thu tối đa.

- Dùng thuốc qua đường tiêu hóa là giải pháp hầu như duy nhất để điều trị các bệnh tại chỗ trên đường tiêu hóa: nhiễm trùng, viêm, loét,...

Tuy nhiên, dùng thuốc qua đường tiêu hóa cũng có nhiều hạn chế ảnh hưởng tiêu cực đến SKD của thuốc.

- Thuốc đi qua đường tiêu hóa chịu nhiều tác động bất lợi của môi trường sinh học như pH dịch tiêu hóa (thay đổi trong phạm vi rất rộng, từ dịch vị đến dịch ruột), enzym, thức ăn, tháo rỗng dạ dày, chuyển hóa qua gan lần đầu,...

- Một số dược chất có mùi vị khó chịu, có khả năng kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa, số khác có phân tử lượng lớn khó hấp thu,...

Trên thực tế, có nhiều dược chất có *SKD đường uống thấp*: protein (hormon sinh dục, insulin, enzym,...); giảm đau (morphin, naltrexon,...); kháng sinh (penicilin, erythromycin, neomycin,...), tim mạch (nitroglycerin,...);...

2.2.2. Dạng thuốc tại khoang miệng

2.2.2.1. Đặc điểm dùng thuốc tại khoang miệng

+ Khoang miệng có nhiều loại niêm mạc có độ dày và mức độ keratin hóa khác nhau, mỏng nhất là niêm mạc dưới lưỡi dễ dàng cho dược chất thấm qua. Tuần hoàn dưới lưỡi phong phú, đi qua tĩnh mạch cổ rồi đổ thẳng về tim. Nước bọt acid nhẹ, không ảnh hưởng nhiều đến độ ổn định của dược chất.

- + Dùng thuốc tại khoang miệng có khả năng tăng SKD cho các nhóm dược chất.
- Thuốc tim mạch: hấp thu qua niêm mạc dưới lưỡi đi thẳng về tim, không qua tuần hoàn chung nên phát huy tác dụng nhanh (SKD gần như tiêm tĩnh mạch).
- Thuốc tác dụng tại chỗ: sát khuẩn, chống viêm, chống nấm,...: dùng thuốc trực tiếp tại nơi tác dụng.
- Thuốc không bền phía dưới đường tiêu hóa: thuốc bị phân hủy bởi dịch vị, enzym, chuyển hóa nhiều qua gan: nitroglycerin, insulin, testosterone, ...
- + Tuy nhiên dùng thuốc tại khoang miệng cũng gặp một số khó khăn như:
 - Rất khó giữ thuốc tại khoang miệng do dạng thuốc làm tăng tiết nước bọt gây phản xạ nuốt, đẩy thuốc xuống phía dưới đường tiêu hóa.
 - Một số dược chất có mùi vị không thích hợp cho việc dùng tại khoang miệng, một số dạng thuốc gây cản trở cho sinh hoạt của người bệnh (viên ngậm, viên đặt dưới lưỡi).

2.2.2.2. *Dạng thuốc tác dụng tại chỗ*: thuốc tác dụng tại khoang miệng thường là thuốc sát khuẩn, kháng nấm, giảm đau,... dùng chữa viêm hoặc nấm niêm mạc miệng, lưỡi, họng; viêm lợi, viêm quanh răng,... Dạng bào chế thường dùng là:

+ *Thuốc súc miệng* (Gargarism): là dung dịch nước dùng ngoài không phân liều, chứa dược chất sát khuẩn chống nấm (clohexidin, acid boric,...) hoặc vệ sinh răng miệng (natri clorid, tinh dầu,...); dùng trong trường hợp viêm răng miệng, viêm họng,... Để hạn chế hấp thu và tăng khả năng bám dính niêm mạc của dược chất, kéo dài tác dụng, thường có thêm một tỉ lệ thích hợp (khoảng 10%) dung môi đồng tan với nước (như glycerin, PEG 400,...) vừa làm tăng độ nhớt vừa làm tăng độ tan dược chất. Ngoài ra có tá dược điều hương vị thích hợp. Thuốc súc miệng không nên súc lâu (một phần dược chất sẽ bị hấp thu làm giảm tác dụng tại chỗ) và không được nuốt. Hiện nay trên thị trường các chế phẩm súc miệng khá phong phú.

+ *Thuốc rửa miệng* (Collutorium): là dạng thuốc lỏng sánh không phân liều dùng trên niêm mạc, có độ nhớt cao để tăng khả năng bám dính thuốc (dung môi là glycerin, mật ong,...) dùng chữa nấm miệng và lưỡi (tưa lưỡi). Khi dùng thường chấm thuốc vào que bông rồi rửa nhiều lần vào vùng bị nấm.

+ *Thuốc chấm răng*: là dạng thuốc lỏng (dung môi hay dùng ethanol) chứa dược chất gây tê, sát trùng, giảm đau (lidocain, mentol, tinh dầu hương nhu,...). Tắm thuốc vào que bông chấm chỗ đau (hạn chế thuốc lan ra khoang miệng).

- *Viên ngậm* (Lozenge): là dạng viên nén chứa dược chất sát trùng tại khoang miệng (metacresol, tinh dầu bạc hà,...). Viên ngậm bào chế từ các tá dược có khả năng kết dính cao (sirô cô đặc, gôm, gelatin,...) nên rất chậm, mài mòn từ ngoài vào trong kéo dài tác dụng của thuốc (thời gian rã khoảng 4 giờ). Khi dùng nên ngậm giữa má và lợi để hạn chế hấp thu dược chất. Nhược điểm của viên ngậm là cản trở sinh hoạt ăn, nói,... của người bệnh. Ngoài ra viên ngậm thường chứa một tỉ lệ đường cao như manitol, sorbitol, siro glucose,..(để kết hợp dính và điều vị), nên dùng thận trọng với bệnh nhân kiêng đường (viên Strepsin,...).

2.2.2.3. *Dạng thuốc tác dụng toàn thân*

+ *Viên đặt dưới lưỡi* (Sublingual tablet): là dạng viên nén mỏng (để giảm cảm giác gây cộm dưới lưỡi, tăng diện tích bề mặt tiếp xúc làm cho viên dễ rã), chứa tá dược tan

được, rất nhanh. Thường áp dụng cho thuốc tim mạch (nitroglycerin, isosorbid,...), hormone (testosteron,...), nhằm gây tác dụng nhanh hoặc tránh tác động của dịch vị.

+ *Viên ngậm*: dùng cho các dược chất không bền phía dưới đường tiêu hóa như hormone (progesteron, testosteron,...), enzym,...dược chất được giải phóng từ từ như viên ngậm tại chỗ nhưng được hấp thu qua niêm mạc miệng đi vào tuần hoàn chung.

+ *Viên kết dính sinh học hoặc miếng dán (patch)*: là những dạng thuốc cải tiến, bào chế với các polyme kết dính sinh học (HPMC, carbopol, chitosan,...), mỏng và dính tốt, có khả năng kéo dài giải phóng dược chất và khắc phục được việc cản trở sinh hoạt tự nhiên của người bệnh. Thường áp dụng cho dược chất điều trị tim mạch, giảm đau, sát trùng (nifedipin, diclofenac, acyclovir,...). Khi dùng dán vào giữa má và lợi, có thể kéo dài giải phóng dược chất từ 3-5 ngày với mô hình giải phóng không bị tác động bởi chế độ ăn uống hàng ngày.

+ *Viên nhai (Chewable tablet)*: là dạng viên nén được nhai vỡ ở khoang miệng tạo điều kiện giải phóng nhanh dược chất ở phía dưới đường tiêu hóa sau khi chiếu với nước. Thường áp dụng cho các dược chất cần phát huy tác dụng nhanh như hạ nhiệt giảm đau, kháng dịch vị. Viên nhai antacid (chứa magnesi hydroxyd, nhôm hydroxyd,..) sau khi nhai kỹ tạo bột nhão với nước bọt rồi chiếu với nước, xuống dạ dày tạo ra hỗn dịch đồng nhất làm tăng khả năng bao phủ bảo vệ niêm mạc dạ dày và hạn chế cơn trào ngược thực quản (SKD tăng so với viên không nhai). Riêng với viên nhai chứa vi nang nhằm che dấu mùi vị không thích hợp của dược chất, khi dùng tại khoang miệng chỉ nhai nhẹ để giải phóng vi nang (nếu nhai kỹ sẽ vỡ vỏ vi nang làm mất tác dụng che dấu mùi vị).

Cơ quan	pH trung bình	Thời gian lưu lại trung bình
Miệng	6,7 - 7	2 - 10 giây
Thực quản		
Dạ dày	1 - 2	10 phút - 8 giờ
Tá tràng	4 - 6	5 - 15 phút
Hỗng tràng	6 - 7	2 - 2,5 giờ
Hồi tràng	7 - 8	3 - 6 giờ
Dạ tràng	7 - 8	6 - 9 giờ

Hình 2.4. Thời gian vận chuyển thuốc trong đường tiêu hóa

Ngoài ra, ở khoang miệng còn có thể dùng các dạng khác như gel (bơm vào chân răng hoặc rà miệng), thuốc tiêm (tiêm vào chân răng gây tê), phun mù, thuốc xông, hoặc các dạng thuốc nha khoa khác.

Với các dạng thuốc uống thông thường (không phải là thuốc dùng tại khoang miệng) khi uống, vì thời gian thuốc đi qua khoang miệng rất nhanh (khoảng 2 giây với thuốc lỏng; 10 giây với thuốc rắn) nên không có giải phóng và hấp thu được chất xảy ra ở khoang miệng.

2.2.3. Dạng thuốc gây dính thực quản

Thực quản là cơ quan trung gian vận chuyển dạng thuốc từ khoang miệng xuống dạ dày. Cũng như với khoang miệng, thời gian thuốc đi qua thực quản rất ngắn (khoảng 10 giây) nên không xảy ra hấp thu thuốc tại đây. Tuy nhiên, một số dạng thuốc khi đi qua thực quản có thể bị dính thực quản làm thay đổi mô hình giải phóng dược chất và gây nguy hiểm cho người bệnh, nhất là với trẻ em và người cao tuổi (nghẹn, sặc thuốc hoặc nặng hơn là gây tổn thương niêm mạc,...). Các dạng thuốc dễ gây dính thực quản là viên nén và nang thuốc.

+ *Nang thuốc*: nang thuốc thường có tỉ trọng thấp, vỏ gelatin tương đồng sinh học cao, dễ bám dính niêm mạc, trương nở tạo độ nhớt cao tại chỗ dẫn đến gây dính. Nang thuốc chứa dược chất kích ứng niêm mạc khi dính lâu có thể làm thủng vỏ nang gây nguy hiểm cho người bệnh (nang kali clorid gây chảy máu thực quản).

+ *Viên nén*: dễ gây dính nhất là viên bao bảo vệ (vỏ bao là polyme thân nước như CMC, HPMC,...), tiếp đến là viên bao tan ở ruột và viên trần.

Mức độ gây dính liên quan đến chức năng nuốt, độ nhớt niêm mạc thực quản, tư thế người dùng thuốc và lượng nước uống thuốc. Người cao tuổi chức năng nuốt suy giảm, dịch tiết niêm mạc độ nhớt cao; trẻ em chức năng nuốt chưa phát triển, khi uống dạng thuốc rắn dễ có nguy cơ sặc thuốc, dính thuốc. Giải pháp để hạn chế tình trạng này là:

+ Uống thuốc với lượng nước vừa đủ (khoảng 150-200ml) để thuốc trôi nhanh qua thực quản, pha loãng niêm dịch đồng thời đảm bảo lượng dung môi đủ để hòa tan dược chất tại dạ dày và tăng nhanh thải rỗng dạ dày.

+ Không nên uống thuốc khi nằm.

+ Chuyển dạng thuốc rắn thành thuốc lỏng: Hiện nay nhiều dạng thuốc rắn khó nuốt đã được chuyển thành dạng lỏng khi dùng (dạng pha lại), đặc biệt là dược chất ít ổn định ở dạng lỏng (kháng sinh, vitamin, enzym,...).

- Viên, bột, cốm pha dung dịch, hỗn dịch: dạng hòa tan, dạng sủi bọt hay dạng phân tán pha hỗn dịch (dispersible tablet),...

- Bột, cốm pha siro (siro khô: dry syrup): có thể là siro dung dịch hay hỗn dịch

Như vậy vừa tiện dùng vừa tiện vận chuyển, bảo quản, có khả năng nâng cao tuổi thọ và SKD của thuốc.

2.2.4. Dạng thuốc ở dạ dày

2.2.4.1. Dạng thuốc tháo rỗng khỏi dạ dày

Do là túi chứa nên tất cả thuốc uống từ lỏng đến rắn sau khi uống đều tập trung ở dạ dày. Các dạng thuốc quy ước, kể cả dạng rắn (viên, nang,...) đều giải phóng dược chất trong dịch vị.

a) Các dạng thuốc lỏng

+ *Dung dịch*: dung dịch nước và dung môi thân nước (ethanol, glycerin, PEG,...) nhanh chóng hòa với dịch vị ngay sau khi uống. Thời gian hòa trộn đồng nhất phụ thuộc ở mức độ nhất định vào độ nhớt của chế phẩm (siro thuốc chậm hơn dung dịch thuốc). Một số dung dịch thuốc dùng hỗn hợp dung môi (nước-ethanol-propylen glycol,...) được chất có thể kết tủa khi mới pha loãng do thay đổi dung môi nhưng sau đó tiếp tục hòa tan trong dịch vị do lượng nước quá thừa. Các dược chất là muối acid yếu có khả năng kết tủa lại acid yếu khi gặp pH thấp của dịch vị, tuy nhiên tủa hình thành thường là tủa siêu mịn theo cơ chế micropH nên dễ tan lại và được hấp thu dưới dạng không ion hóa. Với dung dịch dầu cần có thời gian để dược chất phân bố từ pha dầu sang pha nước.

+ *Hỗn dịch*: sau khi hòa loãng với dịch vị, dược chất trong liều thuốc có thể được hòa tan hoàn toàn hoặc từng phần trong dịch vị do lượng dung môi tăng lên đáng kể. Như vậy, tốc độ giải phóng và hấp thu sẽ chậm hơn dung dịch nước, phụ thuộc vào kích thước tiểu phân và chất làm tăng độ nhớt trong hỗn dịch.

+ *Nhũ tương*: tốc độ hòa trộn của nhũ tương vào dịch vị phụ thuộc trước hết vào kiểu nhũ tương: nhũ tương D/N bị pha loãng nhanh hơn N/D và dược chất nằm trong pha nước sẽ được giải phóng trước, dược chất trong pha dầu phải có quá trình phân bố lại sang pha nước như với dung dịch dầu. Chất diện hoạt và enzym có sẵn trong dịch vị (muối mật, lipase,...) giúp cho quá trình hòa tan dược chất trong hỗn dịch và nhũ tương và nhũ hóa pha dầu xảy ra nhanh hơn.

b) Các dạng thuốc rắn

+ *Nang thuốc*: vỏ nang gelatin dễ rã và giải phóng dược chất trong dịch vị (rã trong vòng 1-5 phút). Quá trình giải phóng hòa tan dược chất tiếp theo phụ thuộc vào dạng bào chế đóng nang (bột, hạt, pellet hay viên nén mini,...).

+ *Viên nén*: theo quy định của dược điển, phần lớn viên nén phải rã trong vòng 15 phút (trừ viên bao và viên giải phóng kéo dài). Quá trình giải phóng hòa tan dược chất tiếp theo phụ thuộc vào tá dược; độ tan, mức độ thân hay sơ nước của dược chất và kích thước tiểu phân dược chất.

2.2.4.2. Tháo rỗng dạ dày đưa thuốc tới vùng hấp thu

Dạng thuốc uống được đưa đến dạ dày, giải phóng dược chất ở dạ dày, nhưng dạ dày lại không phải là cơ quan hấp thu do niêm mạc rất dày và được phủ bởi lớp niêm dịch bảo vệ có độ nhớt cao nên dược chất rất khó đi qua (trừ dược chất có bản chất là acid yếu ở dạng không phân ly có phân tử lượng nhỏ). Mặt khác dịch vị lại có pH thấp (khoảng 1-2 khi đói và 3 - 4 khi có thức ăn) và nhiều enzym, có thể phân hủy làm giảm hoạt tính của nhiều dược chất. Cho nên, về nguyên tắc không nên để dạng thuốc lưu lại lâu ở dạ dày. Tăng cường tháo rỗng dạ dày vừa hạn chế được các tác động tiêu cực của dịch vị, vừa đưa nhanh thuốc tới vùng hấp thu (ruột non).

Thời gian lưu của dạng thuốc trong dịch vị thay đổi rất nhiều (từ 10 phút đến 8 giờ), phụ thuộc vào nhiều yếu tố như kích thước dạng bào chế, thời điểm dùng thuốc, chế độ ăn, lượng nước uống với thuốc, tình trạng hoạt động của người bệnh,... Kết quả nghiên cứu cho thấy:

+ *Các dạng thuốc lỏng*: dung dịch, elixer, siro thuốc, potio, hỗn dịch, nhũ tương, nang mềm,...pha loãng với dịch vị và tháo rỗng dạ dày tự do ngay sau khi uống (trong vòng 10 phút). Trong đó, các dạng thuốc có độ nhớt cao như potio, siro, hỗn dịch, nhũ tương tháo rỗng chậm hơn dung dịch ethanol, dung dịch nước,...

+ *Các dạng thuốc rắn*: tiểu phân rắn tháo rỗng dạ dày thuận lợi chỉ khi có đường kính nhỏ hơn 7 mm. Vì vậy, thuốc bột, cốm, nang thuốc, viên trần, viên bao bảo vệ,... nếu bào chế hợp lý, khi vào dịch vị sẽ rã thành tiểu phân dược chất rắn và tháo rỗng dạ dày tuy chậm hơn thuốc lỏng nhưng cũng tương đối dễ dàng (trong vòng khoảng 30 phút), đặc biệt là khi uống với lượng nước vừa đủ. Tuy nhiên, với dạng không rã trong dịch vị như viên nén và nang thuốc bao tan ở ruột, bao tan ở đại tràng, bao kiểm soát giải phóng hoặc viên nén kéo dài dạng cốt trợ khuếch tán,... thì việc tháo rỗng trở nên khó khăn và thất thường hơn vì kích thước dạng thuốc lớn hơn môn vị và chỉ được tháo rỗng khi môn vị mở. Nếu uống viên bao khi no, viên rơi vào hang môn vị kèm theo thức ăn giàu đạm, nằm nghiêng bên trái thì viên có thể nằm lại dạ dày tới 8 giờ và vỏ bao kháng dịch vị sẽ bị phân hủy, có khả năng tạo ra hiện tượng dồn liều. Ngược lại, người bệnh uống viên bao khi đói với nhiều nước trong khi vận động nhẹ (đi lại) sẽ làm cho viên thuốc ra nhanh khỏi dạ dày. Thay dạng bao đơn đơn vị (viên nén hoặc nang thuốc bao) bằng dạng đa đơn vị (viên nén hoặc nang cứng chứa pellet bao) khi vào dạ dày giải phóng ra pellet bao (đường kính khoảng 1 mm) sẽ làm cho thuốc dễ dàng qua môn vị và trải đều lên niêm mạc ruột làm cho SKD của dạng thuốc ổn định và chắc chắn hơn (H. 2.1)

2.2.4.3. Các dạng thuốc lưu lại dạ dày

Trong một số trường hợp, cần kéo dài thời gian lưu tại dạ dày của thuốc để cải thiện SKD như:

- Thuốc điều trị viêm, loét, u dạ dày (kháng sinh, antacid,...): nếu tháo rỗng nhanh thì chưa kịp phát huy tác dụng

- Thuốc có cửa sổ hấp thu đầu ruột non (acid folic, riboflavin, sắt,...): nếu đi qua vùng hấp thu tối ưu quá nhanh thì dược chất có nguy cơ không kịp giải phóng và hấp thu, sẽ làm giảm SKD của thuốc.

Hiện nay, các nhà bào chế đang nghiên cứu các dạng thuốc lưu tại dạ dày theo 3 hướng chính: dựa vào tỉ trọng, kết dính sinh học và từ tính của dạng thuốc.

+ *Hệ nổi* (floating systems): là những viên nén hoặc dạng khác có tỉ trọng nhỏ hơn tỉ trọng của dịch vị, nổi trên bề mặt dịch vị và do đó không qua được môn vị. Viên nổi thường chứa các tá dược có khả năng hút nước và trương nở mạnh (thạch, dẫn chất cellulose, carbomer,...), làm giảm tỉ trọng của viên và tan chậm trong dịch vị, kéo dài giải phóng dược chất. Một cơ chế khác là viên giải phóng khí từ từ để nổi trên dịch vị.

+ *Hệ chìm*: là những viên, hạt có tỉ trọng lớn hơn tỉ trọng dịch vị. Sau khi uống, dạng thuốc sẽ chìm xuống hang môn vị, khó tiếp xúc được với môn vị để ra khỏi dạ dày và giải phóng dược chất liên tục cho đến lúc rã hoặc bào mòn.

+ *Hệ kết dính sinh học*: nguyên tắc bào chế và giải phóng dược chất giống như viên kết dính niêm mạc miệng.

+ *Hệ từ tính*: đưa tác nhân từ tính vào viên, pellet (oxyd sắt từ,...) và giữ dạng thuốc lưu ở dạ dày bằng hệ từ trường ngoài cơ thể.

2.2.5. Dạng thuốc tác dụng ở ruột non

Ruột là cơ quan hấp thu chính của cơ thể do niêm mạc mỏng, diện tích bề mặt tiếp xúc lớn, thời gian thuốc đi qua dài, tuần hoàn phong phú, nhu động mạnh,... Ở phần đầu ruột non, khi pH còn nằm trong vùng acid, sự hấp thu xảy ra chủ yếu với các dược chất có bản chất acid yếu, tồn tại dưới dạng không ion hóa. Càng về cuối đường tiêu hóa, các dược chất

base yếu càng được hấp thu nhiều hơn. Ở ruột, dược chất có thể bị phân hủy bởi enzym và sau khi hấp thu đi vào tĩnh mạch cửa bị chuyển hóa qua gan lần đầu.

2.2.5.1. Dạng quy ước: trên thực tế, các dạng thuốc lỏng và các dạng thuốc rắn quy ước đã trở thành tiêu phân ở dạ dày, sau khi tháo rỗng đến ruột non để trải đều lên niêm mạc ruột. Với bề mặt tiếp xúc lớn và dược chất đã được hòa tan hay phân tán mịn, các dạng thuốc này đều được hấp thu tốt ở phần đầu ruột non, trong đó dược chất từ các dạng thuốc lỏng sẽ được hấp thu nhanh hơn các dạng thuốc rắn.

Với dược chất hấp thu tốt đầu ruột non cần hạn chế sử dụng các dạng thuốc lỏng vì dạng thuốc này đi qua đây rất nhanh làm cho dược chất không kịp hấp thu hết, nhất là uống khi đói. Ngoài hệ lưu giữ tại dạ dày như đã nêu trên, có thể dùng dạng hỗn dịch, bột hay pellet uống lẫn với thức ăn để làm chậm sự vận chuyển thuốc qua vùng hấp thu tối ưu.

2.2.5.2. Dạng bao tan ở ruột: có thể bao tan ở ruột viên nén, nang thuốc, hạt, hay pellet chứa dược chất không bền trong dịch vị hoặc dược chất cần tập trung tác dụng tại ruột non. Như đã nói ở trên, vỏ bao tan ở ruột phải bền trong môi trường dịch vị trong vòng 2 giờ và vỡ trong dịch ruột trong vòng 30 phút. Hiện tại có 2 loại vỏ bao giải phóng dược chất theo 2 cơ chế:

- *Phân ly theo bậc thang pH:* dùng nhóm polyme acid methacrylic trùng hợp (Eudragit L,S;...), bắt đầu phân ly từ pH khoảng 4,5 ở tá tràng cho đến 6,5 ở đầu hồi tràng, giải phóng dược chất tương đối ổn định.

- *Phân giải nhờ esterase:* gồm các tá dược có cấu trúc este (CAP, HPMCP,...), giải phóng dược chất phụ thuộc nhiều vào hoạt động của enzym ở ruột, do đó chậm và không ổn định bằng Eudragit.

Chế phẩm bao tan ở ruột cần tháo rỗng nhanh khỏi dạ dày để tránh dịch vị làm hỏng vỏ bao, vì vậy nên uống trước khi ăn. Hiện nay có xu hướng bao pellet nhiều hơn bao viên nén để tăng cường tháo rỗng như đã trình bày ở trên.

2.2.5.3. Dạng kiểm soát giải phóng: các dạng giải phóng kiểm soát để uống quá trình giải phóng hòa tan dược chất xảy ra từ từ, suốt chiều dài đường tiêu hóa, được thiết kế theo mô hình kéo dài tác dụng 12 giờ (ngày dùng 2 lần) hoặc 24 giờ (dùng 1 lần trong ngày) để giảm số lần dùng thuốc cho người bệnh. Thử nghiệm giải phóng của thuốc giải phóng kiểm soát thường được đánh giá qua 2 môi trường: dịch vị mô phỏng (SGF: Stimulated Gastric Fluid) pH 1,2 trong vòng 2 giờ đầu và dịch ruột mô phỏng (SIF: Stimulated Intestinal Fluid) pH 6,8. Trong đó cần hạn chế tối đa giải phóng dược chất ở dạ dày, để tập trung cho ruột non. Thời gian vận chuyển của viên nén trong ruột non có thể kéo dài từ 5-10 giờ, trong đó qua hồi tràng từ 2-3 giờ, qua hồi tràng từ 3-7 giờ, đảm bảo cho quá trình giải phóng hấp thu dược chất xảy ra tương đối chắc chắn. Mức độ và vùng giải phóng phụ thuộc vào cấu trúc dạng thuốc.

Với dạng cốt trợ khuếch tán, cốt trao đổi ion và màng bán thấm, tá dược tạo cốt và màng bao không tan trong đường tiêu hóa và được đào thải ra ngoài.

2.2.6. Dạng thuốc tại đại tràng

Chức năng chính của đại tràng là cô đặc và đào thải chất thải. Niêm mạc đại tràng ít gấp nếp, môi trường chất thải đậm đặc, niêm dịch ít, có nhiều vi cơ có khả năng phân hủy thuốc,... không thuận lợi cho hòa tan hấp thu dược chất.

Tuy nhiên, dùng thuốc tại đại tràng cũng có những ưu điểm cần khai thác như:

- Đại tràng dài, thuốc di chuyển chậm cho nên thời gian thuốc đi qua đại tràng rất dài (khoảng 20-30 giờ), do đó thuốc vẫn có cơ hội tiếp xúc với niêm mạc và được hấp thu.

- Dược chất hấp thu ở đại tràng tránh được một phần tác động bất lợi của phía trên đường tiêu hóa (dịch vị, enzym ruột, chuyển hóa qua gan,...).

Trên thực tế rất khó đưa thuốc đến đại tràng do dược chất đã được hấp thu hết ở ruột non, do đó nghiên cứu bào chế các dạng thuốc tác dụng tại đại tràng là vấn đề được quan tâm nhiều trong những năm gần đây.

2.2.6.1. Dạng thuốc dùng tại chỗ

+ *Thuốc thụt*: trong bào chế quy ước, người ta hay thụt các dạng thuốc lỏng để điều trị bệnh tại đại tràng (táo bón, viêm đại tràng, ung nhọt đại tràng). Đây là giải pháp hiệu quả nhưng gây phiền phức cho người bệnh.

+ *Gel bơm trực tràng*: gel chứa dược chất (thường là thuốc nhuận, tẩy,...) được đóng trong tuýp bóp bóp được có gắn đầu bơm (canuyl) bơm thuốc trực tiếp vào trực tràng. Tá dược gel tan chảy và hòa tan nhanh để giải phóng dược chất tại trực tràng.

+ *Thuốc đạn*: là dạng thuốc đặt trực tràng, có nhiều ưu điểm như:

- Tiện dùng trong trường hợp người bệnh khó uống thuốc, đặc biệt là với trẻ em, người bất tỉnh, người không hợp tác với thầy thuốc, thuốc có mùi vị khó chịu khi uống.

- Nâng cao SKD cho nhóm thuốc bị chuyển hóa nhiều qua gan: khi đặt nông, dược chất giải phóng từ thuốc đạn sẽ được hấp thu qua tĩnh mạch trực tràng dưới và giữa, tránh được chuyển hóa qua gan.

Thuốc đạn được bào chế từ 2 nhóm tá dược có cơ chế giải phóng dược chất khác nhau.

- Tá dược béo (bơ cacao, mỡ lợn,...): giải phóng dược chất theo cơ chế tan chảy ở thân nhiệt (thể chất khó ổn định về mùa nóng, cần bảo quản ở điều kiện mát). Các dược chất thân dầu, ít ion hóa dễ hòa tan trong tá dược, sau khi giải phóng dễ hấp thu qua màng, nhưng phải qua giai đoạn phân bố từ pha dầu sang pha nước.

- Tá dược thân nước (PEG 4000, gelatin,...): khi đặt sẽ hòa tan trong niêm dịch giải phóng dược chất (thể chất ổn định hơn tá dược béo, ít biến đổi theo thời tiết). Các dược chất phân cực thân nước hòa tan trong tá dược dễ giải phóng khỏi thuốc đạn, tuy nhiên lại khó thấm qua màng. Thuốc đạn PEG háo ẩm, khi đặt hút nước từ niêm mạc gây rát cho trẻ em, nên nhúng vào nước vài phút cho tá dược hydrat hóa trước khi đặt.

Thuốc đạn thường chứa dược chất gây tác dụng toàn thân được hòa tan hay phân tán trong tá dược. Hiện có nhiều nhóm dược chất được sử dụng dưới dạng thuốc đạn (hạ nhiệt giảm đau, an thần, hen phế quản,..).

+ *Bơm thẩm thấu*: là dạng thuốc mới, đặt trực tràng thông qua sợi chỉ cấy ở hậu môn người bệnh. Dược chất khuếch tán qua màng bán thấm do chênh lệch áp suất thẩm thấu trong và ngoài màng, kéo dài giải phóng dược chất trong nhiều ngày, có thể nạp lại thuốc khi hết.

+ *Viên kết dính sinh học*: nguyên tắc bào chế và giải phóng dược chất như viên kết dính sinh học nói chung.

2.2.6.2. Dạng thuốc dùng để uống

Để đưa thuốc đến được đại tràng bằng đường uống, dạng thuốc phải hạn chế được giải phóng dược chất khi đi qua ruột non. Một số giải pháp đưa thuốc đến đại tràng đã và đang được nghiên cứu áp dụng như:

- *Giải pháp thuộc về dược chất*: chọn dược chất ít hòa tan, hấp thu trong ruột non (đối tượng này không nhiều), chọn kích thước tiểu phân dược chất lớn (không nghiền mịn dược chất), chọn thuốc mẹ (prodrug) đến đại tràng dưới tác động của enzym hoặc vi cơ sẽ giải phóng dược chất gây tác dụng (sulphasalazine, olsalazine,...)

- *Giải pháp bào chế*: bào chế dạng giải phóng muộn, tạo ra thời gian tiềm tàng (Tlag) trước khi giải phóng dược chất như dạng giải phóng theo nhịp (pulsatile release) trên cơ sở chọn tá dược tương đối bền với dịch ruột và bị phân hủy bằng hệ vi cơ hoặc men ở đại tràng (tá dược tạo cốt hoặc bao khô có bản chất là polysaccharid như pectin, gôm,... bị phân hủy bằng glucoronidase, galactosidase,...); tá dược bao màng có cầu nối nitơ (azo-polyme liên kết chéo bị phân hủy bằng azoreductase,...); tá dược bao màng phân ly theo bậc thang pH (Eudragit L,S,...),...

Tóm lại đường tiêu hóa có nhiều vùng có cấu tạo và đặc điểm sinh lý cũng như hấp thu thuốc rất khác nhau, cần thiết kể dạng thuốc phù hợp với nơi tác dụng của thuốc và hướng dẫn sử dụng hợp lý để nâng cao hiệu quả điều trị của dạng thuốc.

2.3. Đưa thuốc đến mắt

2.3.1. Đặc điểm dùng thuốc tại mắt

+ Mắt là cơ quan tinh tế của cơ thể, tiếp xúc trực tiếp với ngoại môi, dễ bị tổn thương bởi các tác động cơ học và vi khuẩn. Thuốc dùng tại mắt chủ yếu là gây *tác dụng tại chỗ* với mục đích bảo vệ mắt và điều trị các bệnh về mắt (sát khuẩn, chùng viêm, hạ nhãn áp,...) và phải là những chế phẩm vô khuẩn.

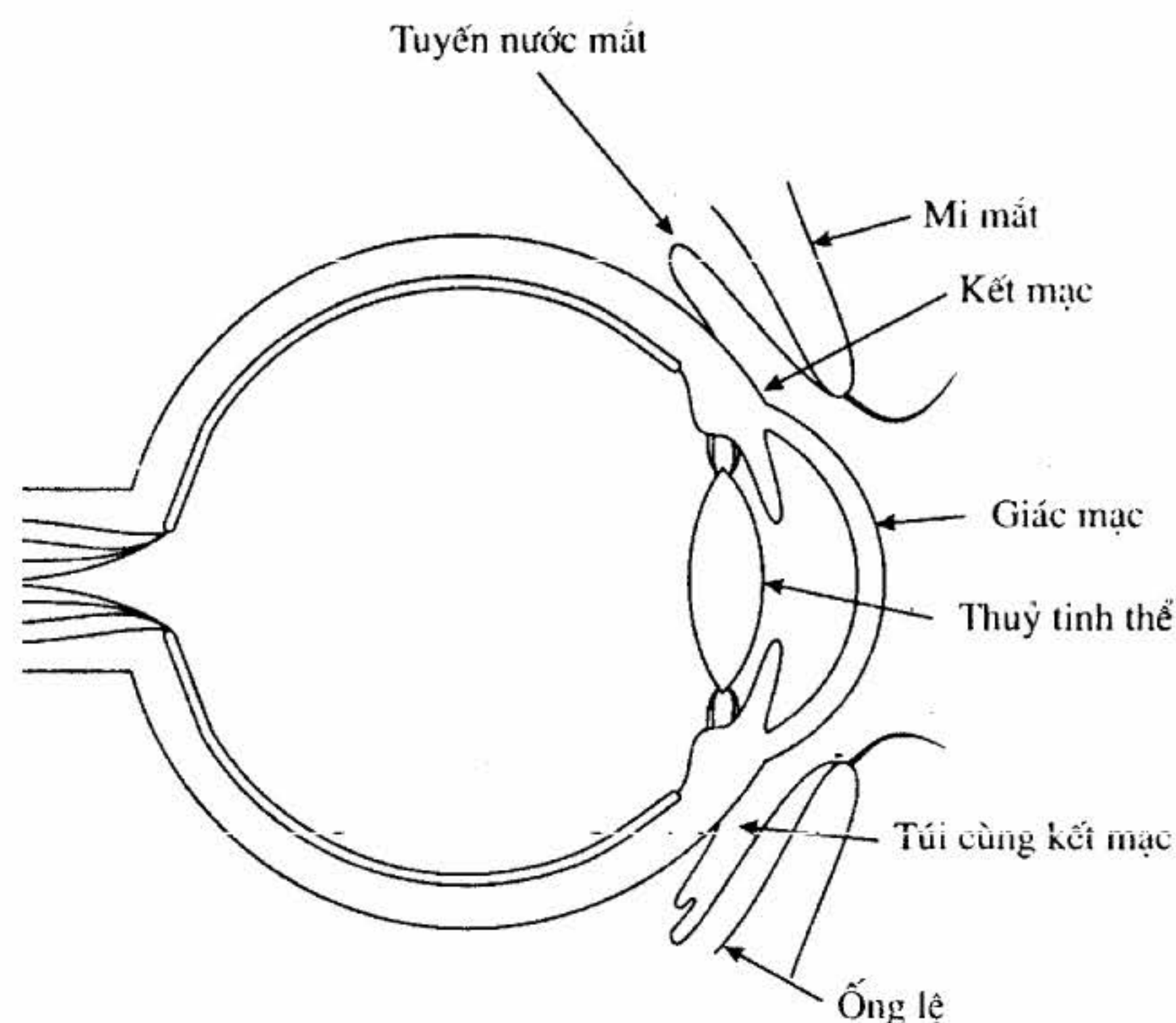
+ Do cơ chế tự bảo vệ của mắt nên phần lớn liều thuốc đưa vào mắt bị rửa trôi theo nước mắt, vì vậy SKD của thuốc nhãn khoa rất thấp và rất khó đánh giá.

+ Cấu tạo của mắt liên quan đến việc dùng thuốc tại mắt:

- *Hệ thống tiết nước mắt*: nước mắt được tiết bởi tuyến lệ, thông qua ống lệ đổ lên niêm mạc mắt tạo thành màng nước che chở, bảo vệ niêm mạc. Trong nước mắt có chứa protein, muối khoáng nuôi dưỡng niêm mạc và có các enzym có khả năng phân hủy vi khuẩn bảo vệ mắt. Khi đưa thuốc vào mắt, thuốc được coi như một kích thích cơ học làm tăng tiết nước mắt và chớp mắt để đẩy thuốc ra ngoài, làm giảm SKD của thuốc, nhất là với thuốc nhỏ mắt quy ước, liều thuốc bị rửa trôi có thể tới trên 90%. Do đó thiết kế công thức thuốc nhỏ mắt cần phải tính đến các giải pháp hạn chế rửa trôi, tăng lưu giữ thuốc tại mắt.

- *Kết mạc*: là phần niêm mạc nối mi mắt và giác mạc, có nhiều vi mao quản nên dễ thấm dược chất tan trong nước. Dược chất sau khi thấm kết mạc đi vào tuần hoàn chung làm giảm SKD của thuốc dùng điều trị các bệnh tại chỗ về mắt (tổn thương, viêm niêm mạc,...). Túi cùng kết mạc là nơi có thể lưu giữ thuốc tại mắt hạn chế sự rửa trôi do chớp mắt, nhất là với hỗn dịch thuốc.

- *Giác mạc*: là phần niêm mạc che chở tròng mắt, có cấu tạo nhiều lớp bền chắc, trong đó lớp biểu mô và nội mô thân lipid kẹp lớp đệm thân nước ở giữa. Do vậy, chỉ có các dược chất có hệ số phân bố D/N tương đối cân bằng mới đi qua được giác mạc vào các tổ chức bên trong của mắt.



Hình 2.5. Cấu tạo của mắt

2.3.2. Các dạng thuốc tại mắt

Dạng thuốc nhãn khoa khá phong phú, là những dạng thuốc vô khuẩn, cần được bảo quản và sử dụng thận trọng.

+ *Thuốc nhỏ mắt*: là dạng thuốc lỏng (dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương), dùng nhỏ từng giọt vào mắt; trong đó dung môi (hoặc chất dẫn) chủ yếu là nước. Thuốc nhỏ mắt thường dùng điều trị hoặc chẩn đoán các bệnh tại chỗ về mắt (tổn thương, viêm nhiễm,...). Thuốc nhỏ mắt có SKD thấp do bị rửa trôi, do đó khi thiết kế công thức cần có các giải pháp tăng lưu giữ thuốc tại mắt như: hạn chế kích ứng (lựa chọn dược chất, hệ đệm, chất phụ đẳng trương thích hợp,...); tăng khả năng bám dính của thuốc với niêm mạc mắt (dùng chất làm tăng độ nhớt, chất kết dính sinh học,...). Dạng hỗn dịch và nhũ tương thường đã có chất tăng độ nhớt nên bám dính tốt hơn dung dịch, nhất là với hỗn dịch, do các tiểu phân dược chất rắn có thể lắng đọng vào túi cùng kết mạc nên khó bị rửa trôi hơn, tạo ra tác dụng dài hơn dạng dung dịch. Thuốc nhỏ mắt nên dùng nhiều lần trong ngày để bù vào lượng bị rửa trôi.

+ *Thuốc rửa mắt*: là dạng dung dịch nước, thường chứa các chất sát khuẩn, dùng để rửa trôi các tạp bản ở mắt, vệ sinh và bảo vệ mắt. Đây là dạng thuốc không phân liều, không cần lưu giữ ở mắt.

+ *Thuốc tra mắt*: là dạng thuốc mỡ mềm, kem, gel,... đóng trong tuyp bóp bẹp được, sau khi tra, thuốc được dàn trải lên niêm mạc mắt do tan chảy và hòa tan. Thuốc tra mắt do có độ nhớt cao, khả năng bám dính tốt nên ít bị rửa trôi và tác dụng kéo dài hơn thuốc nhỏ mắt, nhất là với tá dược béo sơ nước giải phóng dược chất theo cơ chế tan chảy. Tuy nhiên, thuốc

tra mắt có hạn chế là làm mờ thị trường gây cảm giác khó chịu cho người dùng trong một khoảng thời gian nhất định sau khi tra, do đó thường dùng vào buổi tối (ngày nhỏ, tối tra).

+ *Hệ điều trị tại mắt* (Ocuser): là dạng thuốc giải phóng dược chất theo chương trình, gồm một đĩa chứa dược chất ở giữa và 2 bên là màng kiểm soát giải phóng, khi dùng, cài vào giữa mi và tròng mắt, không phân giải sinh học. Trong lâm sàng hay dùng chế phẩm Ocuser Pilo chứa 5mg pilocarpin giải phóng đều đặn 20 mcg/giờ trong 1 tuần, tiết kiệm dược chất, giảm tác dụng không mong muốn (làm mờ thị trường) so với dạng nhỏ mắt quy ước.

Ngoài ra còn dùng màng nhãn khoa ăn mòn phân giải sinh học.

+ *Thuốc tiêm*: thường là dạng dung dịch, tiêm trực tiếp vào nhãn cầu hoặc đáy mắt, do thầy thuốc chuyên khoa đảm nhiệm.

2.4. Đưa thuốc theo đường hô hấp

2.4.1. Đặc điểm dùng thuốc theo đường hô hấp

- Đường hô hấp là con đường dùng thuốc tự nhiên có nhiều tiềm năng: niêm mạc có bề mặt tiếp xúc lớn, thành niêm mạc phế nang mỏng dược chất dễ đi qua; tuần hoàn phong phú với lưu lượng trao đổi lớn, không qua gan.

- Đưa thuốc theo đường hô hấp là con đường trực tiếp để điều trị bệnh đường hô hấp, tránh được tác động tiêu cực của đường tiêu hóa với dược chất.

- Theo cơ chế bảo vệ của cơ thể, một trong những chức năng quan trọng của đường hô hấp là thanh thải tiểu phân lạ. Thuốc đưa vào đường hô hấp sẽ bị thanh thải theo cơ chế này, do đó, để nâng cao hiệu quả đưa thuốc cần có các giải pháp phù hợp hạn chế thanh thải thuốc.

2.4.2. Chức năng và con đường đưa thuốc

Đường hô hấp khởi đầu bằng khoang mũi họng, đi qua khí phế quản rồi vào phế nang (H. 2.8); có chức năng vận chuyển, trao đổi khí để cung cấp oxy cho cơ thể và thanh thải chất lạ bảo vệ cơ thể.

2.4.2.1. Vận chuyển khí: thực hiện chủ yếu bằng đường hô hấp trên

+ *Mũi*: là cửa vào của khí nên khoang mũi có chức năng làm ẩm, làm ấm, lọc và thanh thải vật lạ trước khi đưa vào phổi.

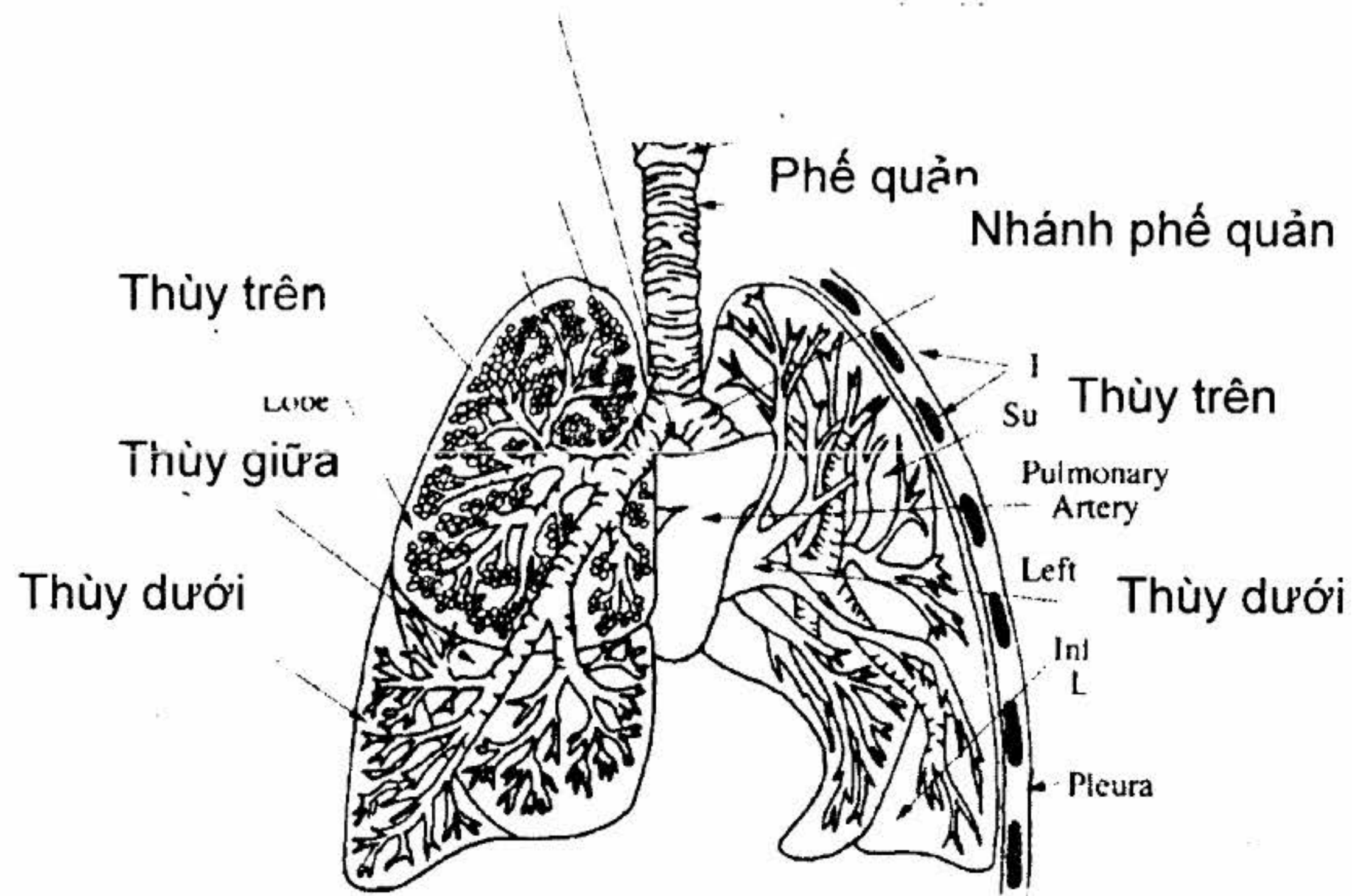
Niêm mạc mũi gồm nhiều lớp phân tầng, hình vẩy, có nhiều tuyến tiết, hệ nhung mao và vi mao quản. Dược chất sau khi hít thu được đưa vào tuần hoàn chung và không bị chuyển hóa qua gan. Trên niêm mạc là lớp dịch nhầy pH từ 5,5 đến 6,5; có tác dụng làm ẩm không khí và “bẫy” các tiểu phân lạ (bụi, vi khuẩn, tiểu phân dược chất,...) rồi thanh thải ra ngoài hoặc đẩy xuống đường tiêu hóa.

+ *Khí-Phế quản*: là hệ thống dẫn chính, dài khoảng 11-13cm, phân nhánh liên tục, đường kính giảm từ 1,5-2,5cm xuống 0,1cm do đó tốc độ lưu thông khí giảm và diện tích bề mặt tiếp xúc tăng dần. Niêm mạc có nhiều tuyến tiết, nhung mao và dịch nhầy.

2.4.2.2. Trao đổi khí: chủ yếu xảy ra ở đường hô hấp dưới gồm tiểu thùy và phế nang

- Phổi người lớn có trên 300 triệu phế nang với diện tích bề mặt khoảng 81 m², chiếm 75% dung tích phổi, trao đổi 35% lượng khí.

- Hệ vi mao quản phế nang có tổng diện tích bề mặt khoảng 60-80m² để trao đổi oxy với khí hít vào. Đây là điều kiện thuận lợi cho hấp thu dược chất từ thuốc phun mù.



Hình 2.6. Cấu tạo của phổi

2.4.2.3. Vận chuyển và thanh thải tiểu phân

Khi tiểu phân xâm nhập đường hô hấp thì tiểu phân được coi như vật thể lạ và sẽ bị đường hô hấp thanh thải. Sự thanh thải tiểu phân xảy ra theo nhiều cách.

- Lọc: qua hệ thống lông ở khoang mũi.
- “Bẫy” tiểu phân do kết dính niêm dịch rồi thanh thải bằng phản xạ hắt hơi, ho,... điều khiển bằng hệ thần kinh nhạy cảm ở các nhánh phế quản.
- Đẩy ra ngoài theo không khí thở ra.
- Thực bào: với các tiểu phân đã xâm nhập vào phổi sẽ bị đại thực bào thanh thải theo cơ chế tạo thành các nang bọc rồi thanh thải qua đờm.

2.4.3. Các dạng thuốc dùng qua đường hô hấp

2.4.3.1. Ở khoang mũi

+ *Thuốc nhỏ mũi*: là dạng dung dịch hay hỗn dịch, dùng theo giọt, nhỏ trực tiếp vào khoang mũi, chủ yếu điều trị các bệnh tại chỗ như viêm mũi, ngạt mũi. Thuốc nhỏ mũi có kích thước giọt lớn, bị thanh thải nhanh khỏi khoang mũi (trong vòng 30 phút). Một phần liều thuốc bị đẩy ra ngoài và phần khác tràn xuống khoang miệng và bị nuốt xuống đường tiêu hóa. SKD của thuốc nhỏ mũi phụ thuộc vào dạng thuốc, độ nhớt, kích thước tiểu phân dược chất và tư thế người dùng,... Dạng hỗn dịch chứa tiểu phân dược chất mịn và chất làm tăng độ nhớt có tỉ lệ bị thanh thải thấp hơn dạng dung dịch, đặc biệt là hỗn dịch chứa liposome có khả năng kết dính sinh học cao, bám dính niêm mạc tốt. Khi dùng thuốc nhỏ mũi nên ngồi ở tư thế thoải mái, mặt hơi ngửa giữ cho khoang mũi ở trạng thái cân bằng,

day nhẹ cánh mũi cho thuốc dần đều sẽ hạn chế được lượng thuốc tràn ra ngoài và chảy xuống miệng.

+ *Thuốc xịt (spray)*: hay dùng dạng dung dịch, phun vào họng hoặc khoang mũi bằng bình đựng có bộ phận đầu phun (canul) thích hợp. Thuốc xịt tạo ra giọt nhỏ hơn thuốc nhỏ mũi (đường kính khoảng 50mcm), chủ yếu định vị ở mũi (có khoảng 10% giọt < 10mcm có thể vào phổi). Do có kích thước giọt nhỏ hơn, diện tích bề mặt tiếp xúc của dược chất với niêm mạc lớn hơn nên thuốc bám dính niêm mạc tốt hơn, SKD cao hơn thuốc giọt (thuốc xịt chứa xylometazolin giảm tiết sau 10 phút).

Kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy niêm mạc mũi có khe hở liên bào khá lớn, cho phép các dược chất có phân tử lượng dưới 1000Da có thể đi qua. Do đó, một số dược chất có phân tử lượng tương đối lớn có thể dùng ở khoang mũi để gây tác dụng toàn thân nhằm tránh tác động phía dưới đường tiêu hóa và chuyển hóa qua gan lần đầu, làm tăng SKD, đặc biệt là với các protein. Nhiều protein đã được nghiên cứu hấp thu qua niêm mạc mũi như: buserelin, nafarelin, desmopressin, lypressin, insulin, hormon,...

+ *Thuốc xông hít*: là các dạng thuốc chứa tinh dầu sát trùng đường hô hấp. Dạng thuốc xông dược chất được phân tán dưới dạng khí có thể đi sâu vào phổi.

Ngoài ra có thể dùng dạng mềm như mỡ, gel bơm vào khoang mũi, kéo dài được tác dụng của thuốc. Các dạng thuốc mới như liposome, vi cầu kết dính sinh học là những giá mang thuốc có khả năng nâng cao SKD cho nhiều dược chất ở khoang mũi, rất có triển vọng phát triển đưa vào áp dụng lâm sàng.

2.4.3.2. Ở phế quản và phổi

Chủ yếu dùng dạng phun mù (aerosol) hoặc dạng bột khô.

+ *Thuốc phun mù (hình 2.7)* có thể là dạng dung dịch hoặc hỗn dịch hay nhũ tương mịn, được đẩy ra khỏi bình đựng dưới dạng hạt nhỏ (10-20 mcm), có khả năng xâm nhập sâu vào đường hô hấp dưới.

Thuốc phun mù đựng trong bình chịu áp lực, được đẩy qua vòi phun từng liều xác định nhờ khí nén hay khí hóa lỏng (hiện nay hay dùng khí hóa lỏng vì khí nén liên quan đến phá hủy tầng ozon). Đường kính vòi phun quyết định kích thước giọt phân tán và do đó ảnh hưởng đến nơi tác dụng của thuốc.

Sự định vị của dược chất trên đường hô hấp từ thuốc phun mù xảy ra theo 3 cơ chế.

- Dính niêm mạc do va chạm: các tiểu phân có đường kính trên 5mcm khi chuyển động với tốc độ cao không có khả năng đổi hướng, đến chỗ phân nhánh bị dính niêm dịch do quán tính.

- Lắng đọng do trọng lực: các tiểu phân trên 10 mcm có khối lượng lớn, khó bị cuốn theo khí hít vào và định vị tại đường hô hấp trên do lắng đọng trong quá trình vận chuyển

- Kết dính do chuyển động Brown: chuyển động của khí hít vào trong đường hô hấp là chuyển động quán do ống dẫn hẹp dần và có nhiều lối rẽ. Vì vậy chuyển động của tiểu phân trong khí là chuyển động hỗn độn, do đó rất dễ va chạm nhau kết dính thành tiểu phân lớn hơn và lắng đọng trên đường đi.

+ *Bột xông hít*: là dạng bột siêu mịn đóng trong một lọ nhỏ chuyên dụng, được giải phóng nhờ kích hoạt của động tác thở vào. Khi dùng, người bệnh ngậm kín miệng lọ, hít vào và ngừng thở khoảng 10 giây, bột tự động giải phóng và đi vào phế nang theo khí hít

vào. Do có kích thước tiểu phân nhỏ, thuốc có thể đi sâu vào phế nang và được hấp thu vào tuần hoàn (corticoid, kháng sinh,...).

Như vậy, sự định vị tiểu phân trên đường hô hấp phụ thuộc vào các yếu tố:

+ Kích thước tiểu phân: tiểu phân trên 10mcm chủ yếu định vị ở đường hô hấp trên; tiểu phân 0,5 - 5mcm vào được đường hô hấp dưới, tiểu phân dưới 0,5mcm có thể tới được thành mạch; tiểu phân dưới 0,1mcm dễ bị đẩy ra khi thở ra.

+ Độ ẩm đường hô hấp: độ ẩm cao, tiểu phân dễ bị kết vón, lắng đọng và bị thanh thải.

+ Cách thở:

- Thở chậm: kéo dài thời gian lưu, giảm chuyển động Brown, giảm lắng đọng tiểu phân, giảm lượng thuốc bị thanh thải khi thở ra. Tốc độ thở 15 lần một phút, khí lưu lại trong phổi khoảng 30 giây.

- Thở chậm và sâu: tạo nên sự phân bố thuốc chủ yếu ở đường hô hấp dưới và đồng nhất trong phổi.

- Thở nhanh và nông làm tăng phân bố thuốc ở đường hô hấp trên, tăng tiểu phân bị đẩy ra.

- Thở bằng mũi giảm kết dính tiểu phân.

- Các bệnh đường hô hấp có khả năng làm thay đổi mô hình phân bố thuốc.

Do đó, lựa chọn dạng thuốc và sử dụng hợp lý có vai trò rất quan trọng với SKD của thuốc dùng qua đường hô hấp.

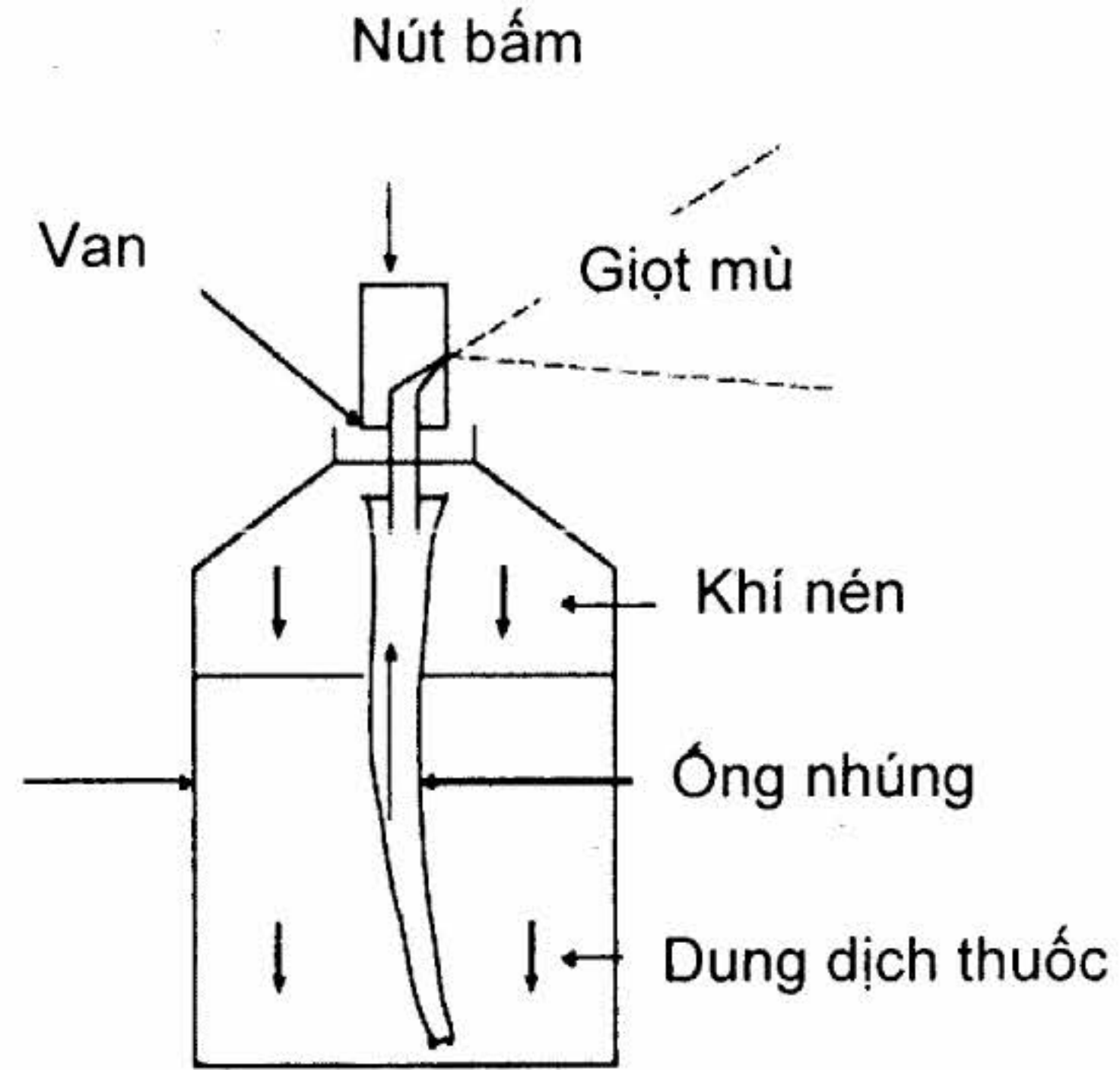
2.5. Đưa thuốc theo đường âm đạo và tử cung

Theo truyền thống, thuốc phụ khoa được dùng tại âm đạo và tử cung để sát trùng tại chỗ hoặc để tránh thai. Dùng thuốc theo con đường này có ưu điểm chung là với thuốc cần hấp thu sẽ tránh được tác động của đường tiêu hóa và chuyển hóa qua gan, nâng cao SKD cho một số nhóm thuốc (thuốc tác dụng tại chỗ, thuốc tránh thai, protein,...). Tuy nhiên khó khăn là niêm mạc và tuần hoàn thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt nên mô hình hấp thu thuốc khó ổn định khi dùng thuốc kéo dài.

2.5.1. Dạng thuốc tại âm đạo

Niêm mạc âm đạo gồm 5 lớp, trong đó thượng bì là các tế bào hình vẩy chồng lớp, khe hở liên bào tương đối lớn, phía dưới là sợi cơ liên kết khá bền chặt, hệ mạch tương đối phong phú.

Niêm dịch âm đạo có nhiều men có vi khuẩn *latobacillus acidophilus* hoạt động phân hủy glycogen tạo acid lactic duy trì pH niêm dịch từ 3,9 đến 4,5; hạn chế nhiễm khuẩn.



Hình 2.7. Cấu tạo bình phun mù

2.5.1.1. Các dạng thuốc quy ước: thường dùng để làm sạch, sát khuẩn, chống viêm, cầm máu,...

+ *Dung dịch để rửa:* chứa các dược chất sát trùng nhẹ, chất điện hoạt như acid boric, menthol, natri clorid, natri lauryl sulfat,... hòa tan trong nước, dùng để rửa. Trong thành phần có thể phối hợp thêm các dung môi thân nước như glycerin, propylen glycol,... làm tăng độ nhớt để hạn chế thấm dược chất. Hiện nay trên thị trường có dạng bột rửa hay viên rửa pha thành dung dịch khi dùng.

+ *Thuốc trứng:* là dạng thuốc đặt, hình cầu, hình trứng hoặc hình lưới, tá dược và kỹ thuật bào chế giống thuốc đạn, giải phóng dược chất khá nhanh; gây tác dụng tại chỗ (thuốc trứng tanin, penicilin, metronidazol,...) hoặc toàn thân (thuốc trứng progesteron,...).

+ *Viên đặt phụ khoa:* là dạng viên nén giải phóng dược chất nhanh (có thể là viên sủi bọt), tá dược độn tan được (hay dùng lactose để không làm thay đổi pH của âm đạo). Khi đóng gói thường kèm theo dụng cụ đặt thích hợp.

2.5.1.2. Các dạng thuốc cải tiến

- Viên hoặc gel kết dính sinh học: dùng trong trường hợp cần kéo dài tác dụng của thuốc. Bào chế như viên kết dính các niêm mạc khác.

- Vòng âm đạo: là dạng thiết bị giải phóng dược chất theo chương trình chứa thuốc tránh thai (medoxyprogesteron acetat, norgestrel và levonorgestrel,...) phân tán trong PEG đựng trong khung silicon. Vòng được đặt xung quanh cổ tử cung, giải phóng theo động học bậc 0 hằng định trong 3 tháng.

2.5.1. Dụng cụ đặt tử cung IUD (Intrauterine Device)

Thành tử cung khe hở niêm mạc từ 400-700 Å^o lớn hơn các niêm mạc khác (gấp đôi niêm mạc ruột và niêm mạc mũi), tuần hoàn phong phú, thấm phân tử tích điện âm và các dược chất có phân tử lượng lớn, tính thấm không bị tác động bởi mức độ ion hóa của dược chất.

Thiết bị đặt tử cung là dạng giải phóng theo chương trình. Trên thị trường có chế phẩm Progestasert chứa 38 mg progesteron phân tán trong dầu silicon khuếch tán qua khung ethylene-vinyl acetate, giải phóng mỗi ngày 65 mcg dược chất, kéo dài hằng định một năm. Tác dụng không mong muốn của IUD là khó chịu, tổn thương niêm mạc, rong kinh,...

2.6. Đưa thuốc theo đường da

2.6.1. Đặc điểm dùng thuốc theo đường da

- Da là hàng rào bảo vệ vòng ngoài của cơ thể, có diện tích bề mặt lớn (khoảng 2m²), nhận được 1/3 lượng máu từ tuần hoàn chung, là con đường đưa thuốc nhiều tiềm năng.

- Dùng thuốc trên da chữa bệnh tại chỗ ngoài da là hình thức đưa thuốc trực tiếp tới nơi tác dụng, dễ sử dụng, hiệu quả cao.

- Dùng thuốc qua da, đưa dược chất vào tuần hoàn để chữa bệnh toàn thân có ưu điểm là tránh được tác động bất lợi của đường tiêu hóa, nâng cao SKD cho các dược chất có SKD đường uống thấp, dược chất bị chuyển hóa qua gan nhiều.

- Tuy nhiên, da là hàng rào bảo vệ vòng ngoài *bền chắc nhất* của cơ thể, có chức năng ngăn cản tác động của ngoại môi, cho nên việc đưa thuốc qua da gặp nhiều khó khăn. Vì vậy, nghiên cứu các biện pháp tăng cường hấp thu thuốc qua da hiện đang thu hút được sự quan tâm rất lớn của các nhà bào chế.

2.6.2. Cấu trúc và chức năng của da

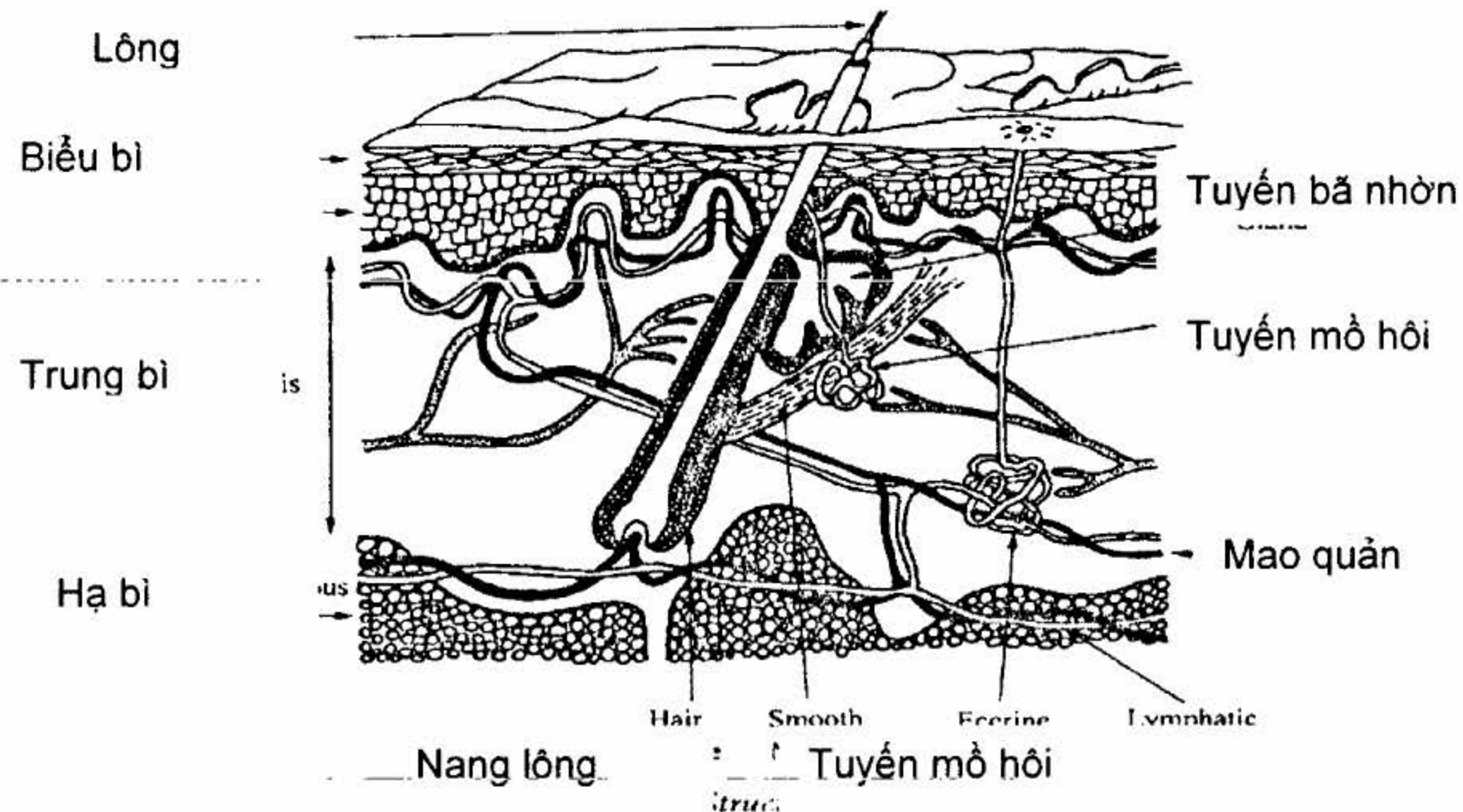
2.6.2.1. Da: dày khoảng 3mm, cấu tạo dai bền, bảo vệ cơ thể, là hàng rào hấp thu, gồm 3 lớp (hình 2.8)

+ *Thượng bì* (biểu bì)

Là hàng rào bảo vệ vòng ngoài của cơ thể, hạn chế mất nước, điện giải, dinh dưỡng và ngăn cản thấm nước, chất lạ, gồm 2 lớp:

- *Màng chất béo*:

Là sản phẩm tiết của tuyến bã nhờn, trắng một lớp mỏng trên bề mặt da (khoảng 0,3mm); làm trơn, bóng da, bảo vệ da (hạn chế mất nước). Lớp màng này dễ rửa sạch bằng dung môi (ethanol,...) và xà phòng, không ảnh hưởng nhiều đến hấp thu thuốc.



Hình 2.8. Cấu trúc da

- *Lớp sừng*: gồm lớp nền và lớp sừng.

. *Lớp nền* là lớp tế bào tăng sinh, gồm các tế bào sống sản xuất ra các tế bào tạo sừng. Tế bào sừng được tạo ra phát triển dần ra phía ngoài da (mất 12-14 ngày), tổng hợp ra keratin rồi hóa sừng và chết dần sau 2-3 tuần.

. *Lớp sừng*: gồm 8-16 lớp tế bào chết keratin hóa đầy đủ, chồng lớp, chứa 15-20% nước, liên kết chặt chẽ theo cơ chế “gạch” và “vữa”, tạo nên kết cấu sơ nước. Nhiều dược chất bị giữ lại trong lớp sừng (phospho hữu cơ 8- 120 ngày), tạo thành “kho chứa”.

+ *Trung bì*: là lớp mỏng (2-3mm) gồm các sợi protein có tác dụng nâng đỡ, làm bền biểu bì và đàn hồi. Trong trung bì có mạch máu nuôi biểu bì (cách bề mặt da 150-200mm), thần kinh, nang lông, tuyến tiết và tuyến mồ hôi.

+ *Hạ bì*: là tổ chức mỡ dưới da, ngăn cách và đệm cho da, nuôi dưỡng biểu bì và trung bì, tiết ra bề mặt da. Hạ bì chứa tuyến tiết, hệ mạch, lympho, thần kinh. Dược chất muốn vào tuần hoàn phải được chuyển đến hạ bì, tuy nhiên, dược chất thân dầu có thể bị làm chậm hấp thu do ái lực với lớp mỡ.

2.6.2.2. Phần phụ

+ *Tuyến bã nhờn*: tiết bã nhờn vào nang lông. Bã nhờn gồm khoảng 58% triglycerid, 26% este alcol béo cao, 12% squalene, 1% cholesterol, duy trì pH khoảng 5 trên bề mặt da. Dược chất thân dầu có thể khuếch tán qua da theo nang lông.

+ *Tuyến mồ hôi*: nối chân bì với ngoại mô. Mồ hôi có 99% nước, ngoài ra là protein, lipoprotein, lipid,... Tuyến mồ hôi cho dược chất thân nước đi qua.

2.6.3. Con đường hấp thu thuốc qua da

Dược chất qua da lành phải qua nhiều hàng rào cấu trúc rất khác nhau, phụ thuộc vào nhiều yếu tố: độ tan, tính thấm, hệ số khuếch tán,...

+ *Qua phần phụ*: dược chất thân nước có thể đi qua tuyến mồ hôi; dược chất thân dầu đi qua nang lông. Hấp thu qua phần phụ nhanh hơn qua da, có thể tạo ra liều ban đầu. Tuy nhiên ở người con đường này là không đáng kể và rất khó đánh giá.

+ *Qua lớp sừng*: là hàng rào hấp thu chính của cơ thể. Dược chất phân cực thân nước có thể đi qua lớp sừng chỉ khi sừng được hydrat hóa, trương nở tạo ra các khe hở nhất định. Mức độ hấp thu phụ thuộc vào mức độ hydrat hóa. Dược chất sơ nước ít phân cực có thể đi qua khe hở liên bào chứa chất kết gắn lipid, tuy nhiên, dược chất thân dầu có thể bị giữ lại lâu trong lớp sừng.

+ *Qua trung bì*: là lớp mỏng thân nước do đó dược chất thân nước có thể hòa tan trong dịch mô và hấp thu vào hệ vi mao quản bắt đầu phát triển từ trung bì.

+ *Qua hạ bì*: là tổ chức mỡ dưới da, do đó các dược chất thân dầu có thể đi qua dễ dàng. Hệ thống vi mao quản trong hạ bì khá phong phú, do đó dược chất muốn được hấp thu thì phải đến được hạ bì.

2.6.3.1. Ảnh hưởng của da

+ *Lứa tuổi*: trẻ em lớp sừng chưa phát triển (đặc biệt là trẻ dưới 9 tháng tuổi), thuốc dễ hấp thu, dễ dẫn đến ngộ độc, kích ứng da. Do đó cần hạn chế dùng các thuốc kích ứng, có nhiều tác dụng không mong muốn. Ngược lại, người cao tuổi lớp sừng dày và khô, dược chất rất khó đi qua, đặc biệt là những vùng da dày như cẳng tay; mu bàn tay, bàn chân,...

+ *Nơi dùng*: hấp thu thay đổi nhiều theo vùng da, nơi da mỏng chưa sừng hóa nhiều, dược chất sẽ dễ hấp thu hơn nơi khác (thái dương, nách, ben,...). Vì vậy khi dùng thuốc phải lưu ý đến vị trí dạng thuốc, nhất là với hệ qua da.

+ *Tình trạng bít kín*: bít kín da bằng các giải pháp như băng, bó, dùng tá dược béo sơ nước,... sẽ hạn chế sự bốc hơi nước từ da, làm tăng hydrat hóa da, dẫn đến tăng thấm thuốc.

+ *Nhiệt độ*: có thể làm tăng hấp thu qua da bằng cách tăng nhiệt độ da tại vùng dùng thuốc. Khi nhiệt độ tăng sẽ làm giãn mạch ngoại vi, tăng vận mạch, tăng khe hở liên bào và tăng khả năng khuếch tán dược chất. Trước khi bôi thuốc có thể xoa sát, hơi nóng da hoặc dùng các chất làm nóng như tinh dầu.

2.6.3.2. Ảnh hưởng của tá dược

+ *Tác động đến cấu trúc da*:

- Các tá dược thân nước như DMFA (dimetylformamid), DMSO (dimetylsulfoxid),...: là những dung môi có khả năng hòa tan rộng, làm mềm da, hòa tan lớp chất béo ngoài da, hòa tan lớp lipid kết dính làm thay đổi cấu trúc da, tạo điều kiện cho dược chất thấm sâu.

- Chất diện hoạt: xà phòng, alkyl sulphat: là những chất tẩy rửa, làm sạch lớp chất béo, làm tăng khe hở liên bào do đó làm tăng tính thấm của da.

+ *Tác động đến tình trạng hydrat hóa da:* tá dược hydrocarbon sơ nước (vaselin, dầu parafin,...) ngăn cản sự bay hơi nước từ trong da, làm tăng hydrat hóa lớp sừng.

+ *Tác động đến tính chất lí-hóa của dược chất:* làm thay đổi độ tan, mức độ ion hóa, tính thấm, hoạt độ nhiệt động của dược chất do đó, ảnh hưởng tới hấp thu.

2.6.4. Dạng thuốc dùng trên da

Dạng thuốc dùng trên da rất phong phú, bao gồm cả dạng lỏng (dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương), dạng mềm (thuốc mỡ, cao dán) và thuốc bột. Thuốc dùng trên da có thể để điều trị các bệnh tại chỗ trên da (tổn thương cơ học, nhiễm trùng, nhiễm ký sinh trùng, nhiễm nấm,...) hoặc để dược chất thấm qua da đi vào tuần hoàn gây tác dụng toàn thân (viêm khớp, cao huyết áp,...).

2.6.4.1. Thuốc mỡ

+ *Thuốc mỡ mềm chứa tá dược sơ nước hydrocarbon:* các tá dược sơ nước như vaselin, parafin, dầu parafin,... là những tá dược bịt kín làm tăng hydrat hóa lớp sừng để bảo vệ da, chống khô da, thường chứa các dược chất thân dầu, gây tác dụng tại chỗ trên da (sát trùng, chống nấm, gây tê bề mặt, tiêu sưng,...). Tuy nhiên, nếu trong thành phần thuốc mỡ có dược chất hay tá dược gây thấm (metylsalicylat, mentol, tinh dầu,...) thì chế phẩm vẫn có khả năng gây tác dụng sâu dưới da (giảm đau, chống thấp khớp,...). Tá dược hydrocarbon khó rửa sạch, bền vững về mặt hóa học, dạng thuốc dễ bảo quản (dầu xoa, cao xoa,...).

+ *Thuốc mỡ mềm chứa tá dược béo:* các tá dược béo có nguồn gốc động thực vật như mỡ lợn, sáp ong, lanolin, acid béo, dầu thực vật,... là những tá dược trong thành phần đã có sẵn các chất nhũ hóa thiên nhiên (cholesterol, ester của acid béo,...), có khả năng tạo nhũ tương dẫn thuốc thấm sâu. Tá dược béo dễ bị oxy hóa dẫn đến ôi khét, khó bảo quản, do đó trong dạng thuốc thường có tá dược chống oxy hóa (BHA, BHT,...). Hiện nay hay dùng dầu mỡ hydrogen hóa có thể chất ổn định và dễ bảo quản. Nhóm tá dược này có thể kết hợp với tá dược hydrocarbon no ở trên.

+ *Thuốc mỡ mềm chứa tá dược nhũ tương:* là những nhũ tương hoàn chỉnh, thường là dạng N/D, phối hợp được cả dược chất thân dầu và thân nước, có khả năng dẫn thuốc thấm qua da. Khi dùng, tá dược béo tiếp xúc với da hòa tan lớp màng nhờn trên da và tăng hydrat hóa lớp sừng, làm cho dược chất có khả năng thấm vào trung bì. Đến trung bì, các dược chất thân nước hòa tan trong lớp nước khuếch tán ra môi trường và bắt đầu được hấp thu còn các dược chất thân dầu dễ dàng đi qua hạ bì để tiếp tục đi vào tuần hoàn gây tác dụng toàn thân.

+ *Kem (cream):* là những thuốc mỡ nhũ tương hoàn chỉnh, hiện được dùng rất rộng rãi trong cả thuốc và mỹ phẩm (đặc biệt là kem mỹ phẩm), thể chất ổn định, có khả năng dẫn thuốc thấm sâu.

+ *Gel:* là dạng thuốc mỡ chứa tá dược thân nước, có khả năng trương nở hòa tan trong nước tạo gel bền và trong. Các tá dược hay dùng như carbopol, dẫn chất cellulose, tinh bột, gôm, thạch,... Dạng gel có ưu điểm là thể chất ổn định, dễ rửa sạch. Dạng gel nhũ tương (emulgel) có khả năng dẫn thuốc thấm sâu.

+ *Cao dán quy ước*: là dạng thuốc mềm gồm dược chất được phân tán hay hòa tan vào nền dính trên vải hay giấy, dùng dán lên da. Tá dược gây dính da trong cao dán quy ước hay dùng nhựa thông, nhựa cao su hoặc polyme tổng hợp. Dược chất hay gặp tinh dầu, metylsalicylat, thuốc chống viêm,... dán tại chỗ đau, 1-2 ngày thay lá cao một lần, chủ yếu gây tác dụng tiêu sưng giảm đau tại chỗ đau (va đập cơ học, viêm khớp,...). Dược chất trong cao dán thấm khá sâu do tinh dầu vừa là dược chất vừa là những chất gây thấm mạnh.

+ *Hệ trị liệu qua da* (TTS: Transdermal Therapeutic Systems): là hệ dán trên da như cao dán quy ước, nhưng thực chất đây là hệ giải phóng dược chất theo chương trình, đưa dược chất vượt qua hàng rào da đi vào tuần hoàn chung gây tác dụng toàn thân. Có nhiều loại hệ trị liệu qua da có cấu tạo khác nhau: hệ cốt (matrix) bao gồm một nền dính chứa dược chất khuếch tán hoặc hòa tan trong tá dược hoặc hệ bình chứa có màng kiểm soát giải phóng. Hiện nay trên thị trường lưu hành các hệ trị liệu chứa nitroglycerin, scopolamin, estradiol,... giải phóng dược chất đều đặn kéo dài từ 3-7 ngày.

2.6.4. Dạng thuốc dùng qua da

+ *Thuốc tiêm tác dụng kéo dài*: thường là hỗn dịch dầu tiêm dưới da. Dầu có độ nhớt cao, kết hợp với chất làm tăng độ nhớt làm cho thuốc tiêm khuếch tán chậm trong dịch mô. Đồng thời dược chất lại phân tán dưới dạng tiểu phân và tiêm dưới da là nơi có ít mạch máu làm cho thuốc gần như “đứng yên” tạo thành các “kho chứa” tác dụng có thể kéo dài tới hàng năm (thuốc tiêm penicillin, thuốc tiêm haloperidol enantat,...).

+ *Hệ cấy dưới da (Implants)*: là hệ giải phóng kéo dài hoặc giải phóng theo chương trình, được cấy dưới da giải phóng dược chất đều đặn trong nhiều ngày. Hiện đã áp dụng cho hormone tránh thai, insulin,...Dược chất được phân tán trong cốt polyme phân giải sinh học hoặc không. Khi dùng phải làm thủ thuật nhỏ để cấy và lấy cốt ra (với loại không phân giải sinh học).

2.7. Đưa thuốc theo đường tiêm

2.7.1. Đặc điểm đưa thuốc theo đường tiêm

- Đường tiêm là đường đưa thuốc vào cơ thể nhanh nhất, vượt qua mọi hàng rào hấp thu nhờ kim tiêm, đưa thuốc thẳng vào tuần hoàn hoặc đưa thẳng tới đích, thích hợp trong trường hợp cấp cứu, trong cơn cấp tính của bệnh, trong trường hợp bệnh nhân không uống được thuốc (ngất, nôn mửa,...), không hợp tác với thầy thuốc.

- Đường tiêm là đường dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa (parenteral), do đó, tránh được tác động bất lợi của đường tiêu hóa đối với dược chất, làm cho thuốc đạt SKD cao nhất (tiêm tĩnh mạch SKD 100%), thích hợp cho các dược chất có SKD đường uống thấp, các dược chất có mùi vị khó chịu khi uống...

- Thuốc tiêm là dạng thuốc có yêu cầu cao nhất về độ an toàn, bất cứ sai sót nào về bào chế, sử dụng thuốc tiêm đều có thể để lại những hậu quả khó lường.

- Thuốc tiêm có những hạn chế nhất định như bệnh nhân không tự dùng được thuốc mà cần có nhân viên y tế, tiêm đau, giá thành cao,...

2.7.2. Các dạng thuốc tiêm: dạng bào chế của thuốc tiêm khá phong phú:

+ *Dung dịch nước*: là dạng thuốc tiêm phổ biến nhất, vì nước là dung môi an toàn nhất khi tiêm vào cơ thể. Với dược chất ít tan trong nước có thể dùng hỗn hợp dung môi

đồng tan với nước (ethanol, PEG lỏng, propylen glycol,...) vừa tăng độ tan vừa hạn chế thủy phân dược chất. Tuy nhiên, thuốc tiêm hỗn hợp dung môi có độ nhớt cao nên khi tiêm gây đau và giải phóng dược chất chậm hơn dung dịch nước. Một số thuốc tiêm loại này sau khi tiêm có thể gây tủa dược chất tại nơi tiêm do dung môi bị pha loãng với dịch mô. Có trường hợp tủa là do chú ý để kéo dài tác dụng của thuốc

+ *Dung dịch dầu*: ít gặp hơn dung dịch nước (thuốc tiêm vitamin E, thuốc tiêm long não,...). Thuốc tiêm dầu tiêm đau và giải phóng dược chất kéo dài.

+ *Hỗn dịch nước*: phải là hỗn dịch mịn và không được tiêm tĩnh mạch. Thuốc tiêm hỗn dịch có chất làm tăng độ nhớt nên tiêm đau (thường tiêm bắp sâu), tác dụng kéo dài hơn dung dịch do dược chất cần có thời gian hòa tan trong dịch mô.

+ *Hỗn dịch dầu*: hay dùng tiêm dưới da để kéo dài tác dụng (như đã trình bày ở phần thuốc qua da).

+ *Nhũ tương*: thuốc tiêm nhũ tương thường gặp loại nhũ tương D/N để dễ pha loãng với dịch mô. Nhũ tương truyền tĩnh mạch phải là loại D/N.

+ *Thuốc bột pha tiêm*: là loại bột vô khuẩn pha tiêm hoặc bột đông khô đóng kèm ống dung môi pha tiêm. Bột đông khô dễ tan trong nước.

Trong thành phần thuốc tiêm, ngoài dược chất và dung môi hay môi trường phân tán còn có thêm nhiều nhóm chất phụ khác như chất chống oxy hóa, chất sát khuẩn chống nấm, chất điều chỉnh pH, chất đẳng trương,... Khi tiêm bắp, thuốc tiêm có pH quá acid, quá kiềm hay quá ưu trương sẽ gây kích ứng nơi tiêm hoặc một lượng chất điện hoạt làm tăng độ tan dược chất vượt quá giới hạn cho phép trong thuốc tiêm tĩnh mạch có thể gây vỡ hồng cầu.

Tác dụng của thuốc tiêm phụ thuộc nhiều vào đường tiêm.

+ *Tiêm tĩnh mạch*: thuốc được đưa trực tiếp vào tuần hoàn, không qua giai đoạn hấp thu do đó phát huy tác dụng nhanh, SKD đạt 100%. Tuy nhiên tiêm tĩnh mạch thuốc cũng bị thải trừ nhanh, dễ gây hiện tượng “đình-đáy”, phải dùng nhiều lần trong ngày bất tiện cho người bệnh.

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch liều lớn (trên 15 ml) phải không có chất gây sốt và không được cho chất phụ sát khuẩn, có pH và áp suất thẩm thấu gần với huyết tương (dung dịch ưu trương phải truyền với tốc độ chậm). Khi pha thuốc tiêm vào dịch truyền phải tuân thủ chặt chẽ các quy định về phối hợp thuốc để tránh xảy ra tương kỵ hóa học hay dược lý gây nguy hiểm cho người bệnh.

+ *Tiêm động mạch*: dùng trong chẩn đoán và chữa bệnh động mạch, trong đưa thuốc tới đích (thuốc tiêm nano, liposome gây nghẽn mạch điều trị ung thư). Thuốc tiêm động mạch là dung dịch nước pha chế vô khuẩn (không được dùng chất phụ sát khuẩn).

+ *Tiêm trong da*: do lớp da mỏng nên lượng thuốc tiêm trong da không được nhiều (dưới 0,1ml), thuốc không được hấp thu, chỉ dùng trong trường hợp tiêm vaccin hoặc thăm dò phản ứng quá mẫn của thuốc, thường tiêm dạng dung dịch.

+ *Tiêm dưới da*: tổ chức dưới da ít mao mạch, dây thần kinh nhiều, dịch mô có độ nhớt cao nên dược chất hấp thu chậm, tiêm đau. Dùng trong trường hợp muốn kéo dài tác dụng của thuốc.

+ *Tiêm bắp*: bắp là tổ chức cơ sâu dưới da, tuần hoàn phong phú, dây thần kinh ít nên thuốc hấp thu nhanh và ít gây đau khi tiêm. Thuốc tiêm hỗn dịch, thuốc tiêm có độ nhớt cao (thuốc tiêm dầu) thường tiêm bắp sâu để đỡ đau. Vị trí tiêm thuốc ảnh hưởng đến tốc độ và

mức độ hấp thu thuốc (thuốc tiêm lidocain tiêm cơ Delta cánh tay hấp thu nhiều hơn cơ đùi,...).

+ *Tiêm tại đích*: đưa thuốc trực tiếp tới nơi bị bệnh: tiêm vào khớp, mắt, tim,... Thuốc tác dụng nhanh, SKD cao do dược chất không bị mất mát trên đường vận chuyển. Tuy nhiên thuốc tiêm cần đạt yêu cầu chất lượng cao (như với tiêm tĩnh mạch) và cần có nhân viên y tế có kinh nghiệm để đảm bảo an toàn cho người bệnh.

2.8. Pha chế thuốc dùng ngay

Hiện nay, ngành công nghệ dược phẩm đã đưa ra thị trường nhiều dạng thuốc mới với mô hình giải phóng khác nhau nhằm đáp ứng nhu cầu đa dạng của bệnh tật trong lâm sàng. Tuy nhiên, thực tế lâm sàng cho thấy, cùng một biệt dược bán sẵn trên thị trường, khi dùng cho những người bệnh khác nhau, đáp ứng của từng cá thể với thuốc là rất khác nhau, có những trường hợp tạo ra dao động liên cá thể rất lớn.

Dược lâm sàng đi vào hướng cá biệt hóa điều trị, rất cần các chế phẩm thuốc thích ứng với người bệnh cụ thể. Muốn vậy bên cạnh sử dụng các chế phẩm do ngành công nghiệp dược cung cấp, cần phát triển song hành việc *pha chế theo đơn* tại khoa dược bệnh viện để đáp ứng nhu cầu điều trị.

Các dạng thuốc pha chế dùng ngay (extemporaneous preparations) như dung dịch thuốc, cồn thuốc, siro thuốc, potio, elixir, thuốc nước chanh, thuốc mỡ, thuốc bột,... là những dạng thuốc kỹ thuật pha chế đơn giản, không đòi hỏi trang thiết bị phức tạp, có thể pha chế ở quy mô nhỏ đảm bảo chất lượng để phục vụ tốt hơn cho người bệnh.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Điền trống các câu từ 1 đến 12

1. 3 thành phần hữu hình của dạng thuốc là:

- A - Dược chất B -.....
C -.....

2. Có 2 nhóm yếu tố ảnh hưởng đến SKD

- A -..... B -.....

3. Độ hòa tan biểu thị khả năng.....của viên

4. Thuốc đạn giải phóng dược chất theo 2 cơ chế

- A -..... B -.....

5. Thuốc tiêm có độ nhớt cao thường cho thêm chất phụ.....

6. Thuốc nhỏ mắt gồm 3 dạng

- A -..... B -.....
C - Nhũ tương

7. Hai giải pháp tăng hydrat hóa lớp sừng làm tăng hấp thu thuốc qua da là

- A -..... B -

8. TTS là dạng thuốc giải phóng dược chất theo.....

9. Khả năng hấp thu thuốc qua da phụ thuộc nhiều vào mức độcủa da

10. Hai ưu điểm chính của việc dùng thuốc theo đường hô hấp là

A - B -

11. Khả năng định vị dược chất của thuốc phun mù trong đường hô hấp phụ thuộc vào 2 yếu tố chính

A - B -

12. Hai con đường thanh thải chính của thuốc nhỏ mũi là:

A - B -

2. Lựa chọn Đúng - Sai các câu từ 13 đến 30

STT	Nội dung	Đ	S
13	Cùng một dược chất khi dùng theo các đường dùng khác nhau, có thể tạo ra đáp ứng lâm sàng khác nhau		
14	SKD in vitro biểu thị mức độ hấp thu của dược chất		
15	Thuốc có SKD cao thường là hiệu quả điều trị sẽ cao		
16	Thuốc dùng qua đường tiêu hóa có SKD cao		
17	Độ nhớt cao tăng cường hấp thu dung dịch thuốc		
18	Siro khô là siro pha lại		
19	Siro pha lại là dạng dung dịch		
20	Sinh khả dụng của hỗn dịch phụ thuộc vào kích thước tiểu phân		
21	Nhũ dịch có thể che dấu mùi vị khó chịu của dược chất		
22	Nhũ dịch dược chất hấp thu nhanh hơn dung dịch		
23	Pellet giải phóng dược chất ổn định hơn viên nén		
24	Viên tác dụng kéo dài không được bẻ		
25	Dùng thuốc đạn có thể nâng cao SKD cho thuốc giảm đau		
26	Thuốc tiêm không được có chất gây sốt		
27	Thuốc tiêm nhũ tương không được tiêm tĩnh mạch		
28	Thuốc tiêm tác dụng kéo dài thường tiêm tĩnh mạch		
29	Dịch truyền không được cho thêm chất sát khuẩn		
30	Thuốc tra mắt bám dính niêm mạc mắt lâu hơn thuốc nhỏ mắt		

3. Lựa chọn trả lời tốt nhất các câu từ 31 đến 48

31. Yếu tố sinh học ảnh hưởng đến sinh khả dụng là

A - Dược chất

B - Tá dược

C - Đồ bao gói

D - Kỹ thuật bào chế

D - Đường dùng thuốc

32. Yếu tố dược học ảnh hưởng đến sinh khả dụng là
- | | |
|----------------------|------------------------|
| A - Giới tính | B - Độ tuổi |
| C - Đồ bao gói | D - Tình trạng bệnh lý |
| D - Đường dùng thuốc | |
33. Dạng thuốc hấp thu nhanh nhất là
- | | |
|---------------------|----------------|
| A - Dung dịch thuốc | B - Siro thuốc |
| C - Potio dung dịch | D - Elixir |
| E - Hỗn dịch | |
34. Dạng thuốc hấp thu chậm nhất là
- | | |
|---------------------|----------------|
| A - Dung dịch thuốc | B - Siro thuốc |
| C - Potio dung dịch | D - Elixir |
| E - Hỗn dịch | |
35. Dạng thuốc có quá trình giải phóng dược chất đơn giản nhất là
- | | |
|---------------|---------------|
| A - Thuốc bột | B - Thuốc cốm |
| C - Nang cứng | D - Pellet |
| E - Viên nén | |
36. Yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến khả năng giải phóng dược chất từ nang thuốc là
- | | |
|--------------------------|------------------------------|
| A - Hình dạng nang | B - Cỡ nang |
| C - Dạng thuốc đóng nang | D - Lượng nước uống với nang |
| E - Tư thế uống nang | |
37. Dạng thuốc có quá trình giải phóng dược chất phức tạp nhất là
- | | |
|---------------|---------------|
| A - Thuốc bột | B - Thuốc cốm |
| C - Nang cứng | D - Nang mềm |
| E - Viên nén | |
38. Dạng thuốc dễ gây dính thực quản nhất là:
- | | |
|-------------------------|-----------------------------------|
| A - Viên trần | B - Viên bao bảo vệ |
| C - Viên bao tan ở ruột | D - Viên bao kiểm soát giải phóng |
| E - Nang cứng | |
39. Viên nén có dược chất được hấp thu nhanh nhất là
- | | |
|------------------------|------------------|
| A - Viên ngậm | B - Viên nhai |
| C - Viên đặt dưới lưỡi | D - Viên sủi bọt |

- E - Viên bao tan ở ruột
40. Viên nén không rã trong đường tiêu hóa là
- A - Viên ngậm
B - Viên nhai
C - Viên đặt dưới lưỡi
D - Viên cốt khuếch tán
E - Viên bao tan ở ruột
41. Viên nén pha hỗn dịch là
- A - Viên ngậm
B - Viên nhai
C - Viên đặt dưới lưỡi
D - Viên phân tán
E - Viên bao tan ở ruột
42. Viên nén uống không cần dùng nước là
- A - Viên bao bảo vệ
B - Viên nhai
C - Viên sủi
D - Viên rã trong miệng
E - Viên bao tan ở ruột
43. Thuốc tiêm có tác dụng kéo dài nhất là
- A - Thuốc tiêm dung dịch nước
B - Thuốc tiêm dung dịch dầu
C - Thuốc tiêm hỗn dịch nước
D - Thuốc tiêm hỗn dịch dầu
E - Thuốc tiêm đông khô
44. Dạng thuốc bám dính niêm mạc mắt tốt nhất là
- A - Dung dịch nước
B - Dung dịch dầu
C - Hỗn dịch
D - Thuốc mỡ
E - Liposome
45. Khó khăn lớn nhất khi dùng thuốc qua da là
- A - Thuốc khó bám dính da
B - Thuốc gây bỏng da
C - Cơ chế bảo vệ của da
D - Nhiều DC kích ứng da
E - Thuốc khó rửa sạch khỏi da
46. Tá dược dẫn thuốc thấm sâu nhất qua da là
- A - Vaselin
B - Tinh bột
C - Thạch
D - Dẫn chất cellulose
E - Tá dược nhũ tương
47. Tá dược bịt kín tăng hydrat hóa da là
- A - Vaselin
B - Tinh bột
C - Thạch
D - Dẫn chất cellulose
E - Tá dược nhũ tương
48. Dạng thuốc có khả năng bám dính niêm mạc mũi tốt nhất là
- A - Thuốc nhỏ mũi
B - Thuốc xịt
C - Thuốc hít
D - Thuốc phun mù
E - Liposome

4. Nhận xét về thành phần và cách dùng các chế phẩm từ 49 đến 54

49. Elixir paracetamol

Paracetamol	2,4 g
Ethanol 96%	10,0 ml
Propylen glycol	10,0 ml
Cồn cloroform	2,0 ml
Siro đơn	27,5 ml
Chất màu, chất thơm	vđ
Glycerin vđ	100 ml

50. Thuốc tiêm penicilin

Procain penicilin G kết tinh

(bột siêu mịn)	600.000 UI
Nhóm monostearat	2%
Dầu vừng vđ	2 ml

51. Thuốc bột paracetamol

Paracetamol	0,10 g
Acid citric khan	0,12 g
Natri hydrocarbonat	0,20 g
Natri saccharin	vđ
Chất thơm	vđ
Bột đường	vđ

52. Cốm cephalacin (250 mg/5ml)

Cephalacin mônhydrat	250,00 mg
Na CMC	16,55 mg
Acid citric	1,35 mg
Natri benzoat	5,00 mg
Dinatri EDTA	2,50 mg
Tween 60	6,25 mg
Aerosil 200	25,00 mg
Chất màu, chất thơm	vđ
Bột đường	vđ (2 g)

53. Pellet diclofenac

Natri diclofenac	50,00 g
Hạt trợ	78,80 g
Bột đường	3,00 g
Tinh bột ngô	3,00 g
PVP	3,40 g

HPMCP	16,50 g
Triacetin	1,65 g
Talc	8,65 g
Ethanol	vđ

54. Thuốc tiêm vitamin A

Vitamin A (retinol palmitat)	50.000 UI
Polysorbat 80	12,00 %
Clorobutanol	0,50 %
Acid citric	0,10 %
BHA	0,03 %
BHT	0,03 %
NaOH vđ	(pH 6,5-7,1)
Nước cất pha tiêm	vđ 2,00 ml

ĐÁP ÁN

- | | |
|--|------------------------|
| 1- B: tá dược | C: bao bì |
| 2- A: sinh học | B: dược học |
| 3- giải phóng dược chất | |
| 4- A: tan chảy | B: hòa tan |
| 5- giảm đau | |
| 6- A: dung dịch | B: hỗn dịch |
| 7- A: băng kín | B: bôi tá dược sơ nước |
| 8- chương trình | |
| 9- sùng hóa | |
| 10- A: diện tích BMTX lớn B: tuần hoàn phong phú | |
| 11- A: KTTP phân tán | B: cách thở |
| 12- A: tràn ra ngoài | B: chảy xuống miệng |

13Đ -14S -15Đ-16S- 17S -18Đ -19S-20Đ-21Đ-22S-23Đ-24S-25Đ-26S-27S-29Đ-30Đ-31D-32C-33A-34E-35A-36C-37E-38E-39C-40D-41D-42D-43D-44E-45C-46E-47A-480E.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Bào chế, Đại học Dược Hà Nội (2006)- Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc, tập 1 và 2- NXB Y học
2. Bộ môn Bào chế, Đại học Dược Hà Nội (2006)- Sinh dược học bào chế- NXB y học
3. Alexander T Florence (2010) - An Introduction to Clinical Pharmaceutics- Pharmaceutical Press
4. Herman J. Woerdenbag and Hendrick W. Frijlink (2010)- Biopharmacy, Dosage forms and Routes of Administration- Groningen University.
5. Neena Washington, Clive Washington, Clive G. Wilson (2001)- Physiological Pharmaceutics-Barriers to Drug absorption, second edition- Taylor & Francis.

CHƯƠNG 3. PHƯƠNG PHÁP THIẾT KẾ THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Nguyễn Hoàng Anh, K. Taxis

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các ưu điểm và hạn chế của thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên có kiểm soát.
2. Giải thích được ảnh hưởng của tiêu chuẩn lựa chọn/loại trừ bệnh nhân, chỉ tiêu đánh giá đến việc áp dụng các kết quả của thử nghiệm trong thực hành lâm sàng.
3. Giải thích được tầm quan trọng của việc phân nhóm ngẫu nhiên, làm mù, lựa chọn nhóm chứng, chỉ tiêu đánh giá, cỡ mẫu và các phép toán thống kê sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng.
4. Áp dụng được bảng kiểm CONSORT để đánh giá một thử nghiệm lâm sàng về thuốc.

MỞ ĐẦU

Bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn của thuốc được cung cấp chủ yếu từ các nghiên cứu lâm sàng trong quá trình phát triển thuốc và sau khi đưa thuốc ra thị trường. Trong số các nghiên cứu này, thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên có kiểm soát (randomized controlled clinical trials), gọi tắt là thử nghiệm lâm sàng, được coi là chuẩn mực để đánh giá hiệu quả của thuốc, cho phép cung cấp bằng chứng tin cậy và có giá trị về thuốc. Nội dung của chương này sẽ cung cấp cho người đọc những khái niệm cơ bản nhất về thiết kế thử nghiệm lâm sàng, bắt đầu từ xây dựng câu hỏi nghiên cứu vừa mang tính khoa học, vừa có ý nghĩa lâm sàng đến các khái niệm về chỉ tiêu đánh giá, các phương pháp thống kê xử lý kết quả nghiên cứu và ước tính cỡ mẫu đồng thời trình bày về cách biện giải kết quả và đánh giá chất lượng của thử nghiệm lâm sàng thông qua nội kiểm và ngoại kiểm. Các loại hình nghiên cứu lâm sàng khác mang tính chất quan sát và mô tả (nghiên cứu thuần tập, nghiên cứu bệnh chứng, báo cáo ca) được đề cập trong chương 7 “Dịch tễ dược học”. Nguyên tắc áp dụng kết quả của thử nghiệm lâm sàng trong sử dụng thuốc sẽ được trình bày trong chương 4 “Cân nhắc nguy cơ – lợi ích trong sử dụng thuốc”.

1. CÁC BƯỚC CẦN LÀM TRONG THIẾT KẾ THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

1.1. Xây dựng câu hỏi lâm sàng

Một nghiên cứu lâm sàng có chất lượng cần cung cấp được các thông tin mới và bổ sung cho những dữ liệu hiện có về hiệu quả và độ an toàn của thuốc. Một mặt phải đảm bảo được tính khoa học nhưng mặt khác nghiên cứu cũng phải gắn liền với thực hành lâm sàng và chính sách y tế đang được áp dụng. Vì vậy, việc xây dựng câu hỏi nghiên cứu rõ ràng là nền tảng của thiết kế thử nghiệm lâm sàng. Câu hỏi như “Liệu phụ nữ sau mãn kinh có nên sử dụng liệu pháp thay thế hormone?” là một câu hỏi quá rộng. Câu hỏi nghiên cứu nên bao gồm mô tả nhóm bệnh nhân được lựa chọn, mô tả can thiệp trong thử nghiệm (thuốc, phác đồ) và nhóm so sánh (placebo hoặc thuốc đang sử dụng trong phác đồ hiện tại). Chỉ tiêu

đánh giá (ngăn cản xuất hiện các biến chứng của bệnh, giảm tỷ lệ tử vong, cải thiện chất lượng cuộc sống...) cũng phải được đề cập cụ thể. Những nội dung này đều có mặt trong tiếp cận PICO trong xây dựng câu hỏi lâm sàng:

P – Patient (bệnh nhân): nhóm bệnh nhân nào cần đánh giá?

I – Intervention (can thiệp): thuốc hoặc phác đồ điều trị nào cần đánh giá?

C – Comparator (nhóm so sánh): thuốc hoặc phác đồ điều trị nào được lựa chọn để so sánh?

O – Outcome (chi tiêu đánh giá): chi tiêu đánh giá phù nào phù hợp với can thiệp trong nghiên cứu?

1.2. Lựa chọn đối tượng tham gia trong thử nghiệm lâm sàng

Đối tượng tham gia nghiên cứu cần đại diện cho quần thể bệnh nhân muốn hưởng tới trong thực hành, từ đó quyết định khả năng ngoại suy áp dụng kết quả của nghiên cứu và thực tế lâm sàng. Do vậy, tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ bệnh nhân phải được định nghĩa rất rõ ràng. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân bao gồm các tiêu chí đặc thù về nhân khẩu học (tuổi, giới) và các tiêu chí lâm sàng (chẩn đoán, mức độ nặng nhẹ của bệnh, các bệnh mắc kèm). Tiêu chuẩn loại trừ cần nêu rõ các trường hợp bệnh nhân không được lựa chọn vào thử nghiệm vì lý do đạo đức y học (ví dụ nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao như phụ nữ có thai) hoặc vì các lý do tổ chức và triển khai nghiên cứu (ví dụ không có khả năng giao tiếp...). Các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ này có ảnh hưởng đến việc đảm bảo chất lượng của nghiên cứu. Bệnh nhân tham gia thử nghiệm lâm sàng được thông tin về mục tiêu, qui trình của nghiên cứu, các lợi ích và nguy cơ có thể gặp phải cũng như các nguyên tắc bảo mật thông tin cá nhân trong nghiên cứu và phải xác nhận chấp nhận các điều kiện nghiên cứu trên một cách tự nguyện bằng văn bản. Văn bản chấp thuận tham gia nghiên cứu này có thể được hủy bỏ ở bất cứ thời điểm nào của nghiên cứu với bất kỳ lý do nào. Những nội dung này đều phải được Hội đồng đạo đức phê duyệt trong đề cương thử lâm sàng trước khi nghiên cứu được tiến hành.

1.3. Xác định các chỉ tiêu đánh giá của thử nghiệm lâm sàng

Các chỉ tiêu đánh giá (endpoints hoặc outcomes variables) là yếu tố cần thiết để lượng giá kết quả, cho phép đánh giá hiệu quả hoặc độ an toàn của thuốc hay phác đồ điều trị nghiên cứu trong thử nghiệm. Các thử nghiệm lâm sàng đều có một tiêu chí đánh giá chính (primary endpoint) là thông số mà người làm nghiên cứu lựa chọn để đánh giá hiệu quả của thuốc, trả lời cho mục tiêu chính của nghiên cứu. Ngoài ra, còn có các tiêu chí đánh giá phụ (secondary endpoints), là các chỉ tiêu được thêm vào bên cạnh chỉ tiêu chính nhưng không được coi là chỉ tiêu quyết định như chỉ tiêu chính. Chỉ tiêu chính được lựa chọn cần là các chỉ tiêu thường qui và có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng. Ví dụ một thử nghiệm lâm sàng đánh giá tác dụng hạ cholesterol của một dẫn chất statin so sánh với placebo thì việc lựa chọn giá trị LDL-C là chỉ tiêu đánh giá chính là phù hợp trong khi đó đo lường sự thay đổi creatinin huyết thanh khi điều trị bằng losartan hoặc captopril để đánh giá sự cải thiện của suy tim là không phù hợp vì thông số này không được khuyến cáo là tiêu chí quan trọng trong thực hành để theo dõi tiến triển hoặc sự cải thiện của suy tim.

Các chỉ tiêu đánh giá cần phải có ý nghĩa lâm sàng và phải đo lường được. Có hai loại chỉ tiêu đánh giá chính:

- Chi tiêu lâm sàng (còn được gọi là chi tiêu “cứng”, hard endpoints): là các biến cố lâm sàng như tử vong, nhồi máu cơ tim, gãy xương... hay các chi tiêu đo lường chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Đây là các chi tiêu có ý nghĩa nhất, phản ánh chính xác hiệu quả và độ an toàn của thuốc nhưng thường đòi hỏi số lượng bệnh nhân lớn và thời gian theo dõi lâu dài khi tiến hành thử nghiệm lâm sàng.

- Chi tiêu gợi ý (surrogate endpoints, còn được gọi là chi tiêu “mềm”, soft endpoints): là các chi tiêu được sử dụng thay thế cho các chi tiêu lâm sàng cho phép đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc thông qua các thông số dễ dàng lượng giá hơn, đo lường khách quan, ít chịu ảnh hưởng của các yếu tố nhiễu hơn, tiến hành thử nghiệm trong thời gian ngắn hơn và cần ít bệnh nhân hơn. Các chi tiêu này bao gồm các thông số xét nghiệm sinh lý hoặc hóa sinh (như hàm lượng albumin trong nước tiểu trong suy thận giai đoạn cuối, mật độ khoáng của xương thay cho gãy xương, huyết áp động mạch thay cho tỷ lệ xuất hiện đột quỵ, số lượng tế bào CD4 thay thế cho tỷ lệ tử vong do hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải AIDS) hoặc các thông số đo lường tình trạng trước khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng của một số bệnh (như mức độ hẹp lòng mạch do xơ vữa qua siêu âm mạch vành để dự đoán thay cho biến cố xuất hiện nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do bệnh mạch vành). Trong một số trường hợp, các chi tiêu này còn được gọi là các chất chỉ điểm sinh học (biomarkers) phản ánh quá trình sinh lý bệnh hoặc đáp ứng dược lý với thuốc. Các tiêu chí gợi ý phải được thẩm định kỹ càng trước khi áp dụng trong nghiên cứu lâm sàng thông qua mối tương quan chặt không những về thống kê (độ nhạy, độ đặc hiệu cao) mà còn có mối liên hệ nhân quả tin cậy với chi tiêu lâm sàng (thay đổi về chi tiêu gợi ý kéo theo thay đổi về lợi ích lâm sàng).

Nồng độ LDL-cholesterol (LDL-C) là ví dụ điển hình cho việc sử dụng chi tiêu gợi ý trong thử nghiệm lâm sàng. Trong một thử nghiệm lâm sàng so sánh hiệu quả của atorvastatin và simvastatin, LDL-C được đánh giá sau 6 tuần điều trị. Mức độ giảm giá trị này được coi chi tiêu đánh giá gợi ý vì mặc dù atorvastatin làm giảm LDL-C mạnh hơn nhưng không thể ngoại suy được liệu atorvastatin có hiệu quả hơn trong việc giảm các biến cố tim mạch hơn simvastatin hay không. Điều này cần phải được kiểm chứng trong một thử nghiệm lâm sàng khác có thời gian theo dõi dài hơn (lên tới 6 năm), với số lượng bệnh nhân nhiều hơn để trả lời câu lựa chọn statin nào cho bệnh nhân. Như vậy, việc sử dụng chi tiêu gợi ý cho phép so sánh nhanh hiệu quả của các thuốc và định hướng cho thử nghiệm dài hơi hơn để khẳng định lợi ích về mặt lâm sàng của thuốc.

Việc sử dụng các chi tiêu gợi ý làm cơ sở đánh giá hiệu quả, độ an toàn để phê duyệt cấp số đăng ký lưu hành trên thị trường của thuốc còn có nhiều tranh cãi. Ví dụ, flosequinan, milrinon, ibopamin, vesnarinon và xamoterol đều làm cải thiện chi tiêu gợi ý là tình trạng huyết động của bệnh nhân suy tim nhưng các thử nghiệm lâm sàng sau đó lại cho thấy các thuốc này làm tăng tỷ lệ tử vong. Như vậy, việc sử dụng chi tiêu gợi ý để chứng minh hiệu quả về mặt lâm sàng không phải lúc nào cũng được đảm bảo. Một số ví dụ về việc sử dụng các chi tiêu gợi ý không hợp lý trong các thử nghiệm lâm sàng được trình bày trong bảng 3.1. Mặt khác, do làm giảm cỡ mẫu và thời gian theo dõi bệnh nhân cần thiết nên các chi tiêu gợi ý thường không phản ánh được các tác dụng không mong muốn và độc tính của thuốc cần đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng. Vì vậy, đánh giá hiệu quả của một thuốc trong thử nghiệm lâm sàng không nên chỉ dựa vào một chi tiêu gợi ý duy nhất mà cần phối hợp nhiều chi tiêu gợi ý hoặc chi tiêu gợi ý với chi tiêu lâm sàng.

Bảng 3.1. Một số ví dụ về chỉ tiêu gợi ý không hợp lý sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng

Chỉ tiêu gợi ý	Chỉ tiêu lâm sàng	Tài liệu tham khảo của nghiên cứu
Mật độ xương	Gãy xương	New England Journal of Medicine 1990; 322: 802-809.
Ngoại tâm thu thất	Tử vong do loạn nhịp	New England Journal of Medicine 1992; 324: 781-788.
Số lượng tế bào CD4 máu ngoại vi	Tỷ lệ sống sót ở bệnh nhân nhiễm HIV	Lancet 1994; 343: 871-881
Nồng độ kháng sinh trong huyết tương	Tỷ lệ khỏi lâm sàng của nhiễm trùng	Clinical Pharmacokinetics 1995; 28: 143 – 160.

Trên thực tế, nghiên cứu có thể ghép một nhóm các chỉ tiêu thành một chỉ tiêu chính tổng hợp (composite endpoint). Nhóm các chỉ tiêu này thường bao gồm các chỉ tiêu lâm sàng liên quan đến tỷ lệ tử vong hoặc tỷ lệ mắc bệnh dưới tác dụng dược lý của can thiệp bằng thuốc (ví dụ như giảm xuất hiện tử vong do bất cứ biến cố nào trong các biến cố: đột quỵ, nhồi máu cơ tim, bệnh mạch vành). Người làm nghiên cứu cũng có thể lựa chọn nhóm các chỉ tiêu có ý nghĩa lâm sàng có thể xuất hiện trong quá trình điều trị như sau nhồi máu cơ tim, sử dụng thuốc để làm giảm sự xuất hiện của các biến cố bất lợi như: đau ngực, tái phát nhồi máu, tử vong. Các chỉ tiêu tổng hợp này cho phép đánh giá toàn diện hiệu quả của thuốc khi mà một trong các chỉ tiêu thành phần không thể đại diện cho tiến triển của bệnh. Khi sử dụng chỉ tiêu tổng hợp, nghiên cứu cũng phải đề cập đến kết quả phân tích của cả các chỉ tiêu thành phần vì thuốc có thể có hiệu quả trên chỉ tiêu tổng hợp nhưng không làm thay đổi một số chỉ tiêu thành phần trong đó có thể có cả chỉ tiêu thành phần quan trọng nhất.

2. XỬ LÝ THỐNG KÊ SỐ LIỆU THU ĐƯỢC TỪ THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

2.1. Đặc điểm của số liệu nghiên cứu

Số liệu thu thập trong thử nghiệm lâm sàng thuộc 1 trong 4 loại biến số: biến định danh (nominal), biến thứ bậc (ordinal), biến tham số rời rạc hoặc liên tục (metric, discrete/continuous) (bảng 3.2). Đi từ biến định danh đến biến tham số, tính thông tin tăng dần nhưng khả năng xuất hiện sai số đo lường cũng tăng dần. Loại số liệu nghiên cứu và đặc điểm phân bố của mẫu số liệu sẽ quyết định việc lựa chọn phép toán thống kê để xử lý kết quả.

Bảng 3.2. Đặc điểm của các loại số liệu trong thử nghiệm lâm sàng

Loại biến số	Đặc điểm	Ví dụ	Các tham số thống kê mô tả	Nội dung thông tin
Biến định danh	Bao gồm các số liệu không có thứ bậc	Giới tính, tình trạng sống/chết	Tần số, tỷ lệ	Thấp
Biến thứ bậc	Bao gồm các số liệu có thứ bậc nhưng khoảng cách giữa chúng không định lượng được	Mức độ đau	Tần số, tỷ lệ, trung vị	Trung bình
Biến liên tục hoặc biến rời rạc có thứ bậc	Phạm vi giá trị được phân thành các khoảng có thể định lượng được	Cân nặng, số điều thuốc lá hút/ngày, huyết áp	Tần số, tỷ lệ, trung vị, trung bình, độ lệch chuẩn	Cao

2.2. Lựa chọn phép toán thống kê

Giả thuyết ban đầu của thử nghiệm lâm sàng, giả thuyết H_0 đặt ra tại thời điểm trước khi tiến hành nghiên cứu là “không có sự khác biệt giữa hai thuốc/hai phác đồ điều trị”. Giả thuyết H_0 này cần được kiểm định (chấp nhận hay bác bỏ) thông qua việc sử dụng các phép toán thống kê phù hợp để xử lý số liệu thu được từ nghiên cứu. Các phép toán thống kê được sử dụng để kiểm chứng liệu một thuốc hoặc một phác đồ điều trị này có hiệu quả hơn/an toàn hơn so với thuốc hoặc phác đồ điều trị kia hay không, thường là so sánh giữa thuốc thử với giả dược (placebo) hoặc với thuốc điều trị trong phác đồ điều trị hiện tại. Trong trường hợp này, thử nghiệm lâm sàng được thiết kế theo hình thức “vượt trội” (superiority trial). Tuy nhiên, với mục tiêu chứng minh thuốc mới có hiệu quả tương tự hoặc không kém hơn các thuốc hoặc phác đồ chuẩn điều trị hiện tại, thử nghiệm lâm sàng có thể được thiết kế theo hình thức tương đương (equivalent trial) hoặc không thua kém (noninferiority trial).

Hai loại sai lầm có thể mắc phải trong việc kiểm định giả thuyết H_0 của thử nghiệm lâm sàng. Sai lầm loại I (dương tính giả) nếu nghiên cứu dùng thống kê phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa để bác bỏ giả thuyết H_0 trong khi trên thực tế không có sự khác biệt về hiệu quả giữa thuốc mới và thuốc đối chiếu. Sai lầm loại I có thể xuất hiện một cách ngẫu nhiên và được đặc trưng bởi xác suất xuất hiện loại sai lầm này hay còn gọi là mức ý nghĩa thống kê (α). Sai lầm loại II (âm tính giả) xuất hiện khi nghiên cứu không thể bác bỏ được giả thuyết H_0 mặc dù trên thực tế có sự khác biệt về hiệu quả giữa thuốc mới và thuốc đối chiếu. Sai lầm loại II, được đặc trưng bởi khả năng mắc β có thể xuất hiện một cách ngẫu nhiên hoặc khi cỡ mẫu quá nhỏ không cho phép phát hiện sự khác biệt giữa hai nhóm. Trị số $1 - \beta$ được gọi là hiệu lực của nghiên cứu, đặc trưng cho khả năng bác bỏ chính xác giả thuyết H_0 nếu như trên thực tế thực sự có sự khác biệt giữa thuốc mới và thuốc đối chiếu. Thông thường, mức ý nghĩa α bằng 0,05 (tương ứng để sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$) còn hiệu lực của nghiên cứu bằng 80% là mức độ thường được chấp nhận trong các thử nghiệm lâm sàng. Cỡ mẫu sẽ được tính toán để chọn được số bệnh nhân đủ để giữ α và β ở mức độ chấp nhận này mà không làm tăng chi phí hoặc các khó khăn không cần thiết trong quá trình tuyển chọn bệnh nhân vào thử nghiệm lâm sàng.

Sau khi chọn giá trị α và β , việc chọn phép toán thống kê phụ thuộc vào:

- Đặc điểm của số liệu: các biến định danh và thứ bậc cần được kiểm định bằng các phép toán thống kê phi tham số (non-parametric tests) như χ^2 hay Mann-Whitney U test trong khi các biến tham số liên tục tuân theo phân bố chuẩn có thể kiểm định bằng các phép toán thống kê tham số như Student t-test hay phân tích phương sai ANOVA.
- Thiết kế nghiên cứu: nếu chỉ tiêu đánh giá được lặp lại nhiều lần trên một bệnh nhân, các mẫu này được coi là các mẫu phụ thuộc và được so sánh bằng các phép toán thống kê so sánh cặp (so sánh trong cùng nhóm). Ngược lại nếu so sánh các mẫu là các nhóm khác nhau trong thử nghiệm thì sử dụng các phép so sánh không cặp (unpaired). Ví dụ so sánh cặp đánh giá sự thay đổi của LDL-C 12 tuần sau điều trị so với trước điều trị simvastatin hay atorvastatin thì sử dụng so sánh cặp trong khi so sánh sự khác biệt về thay đổi LDL-C ở 2 nhóm bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin và atorvastatin thì dùng so sánh không cặp. Các phép toán thống kê này phân tích kết quả theo cả 2 hướng: hiệu quả dương tính hoặc âm tính so với nhóm chứng. Vì vậy, phép so sánh 2 đuôi (two-tailed) thường được sử dụng vì xu hướng hiệu quả tác động của thuốc nghiên cứu còn chưa được biết rõ. Trong

một số trường hợp, khi tác dụng của thuốc nghiên cứu đã được chứng minh rõ, để đo lường chính xác hơn sự khác biệt giữa hai nhóm có thể sử dụng phép so sánh 1 đuôi (one-tailed) như trường hợp so sánh hiệu quả của atorvastatin và simvastatin trong việc giảm LDL-C vì hai thuốc này trong các nghiên cứu đã được chứng minh có tác dụng rõ rệt so với placebo và các thuốc khác.

2.3. Phân tích các chỉ tiêu đánh giá

Như đã đề cập ở trên, các chỉ tiêu chính và chỉ tiêu phụ của nghiên cứu phải được xác định rõ ràng trong đề cương trước khi tiến hành thử nghiệm lâm sàng. Không nên tìm kiếm các chỉ tiêu đánh giá khác khi xử lý kết quả không thể hiện được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê bởi vì tăng số lượng chỉ tiêu đánh giá đồng nghĩa với tăng nguy cơ mắc sai lầm type I.

Một số phương pháp thống kê khác nhau có thể sử dụng để hiệu chỉnh số lượng các phép toán thống kê làm giảm khả năng xuất hiện sai lầm loại I như hiệu chỉnh Bonferroni bằng cách chia mức ý nghĩa đã lựa chọn cho số lượng biến số được xử lý. Ví dụ, nếu mức ý nghĩa được lựa chọn là 0,05 và có 10 biến số được đưa vào tính toán thì mức ý nghĩa hiệu chỉnh là 0,005. Tuy nhiên, khả năng xuất hiện sai lầm β cũng tăng lên khi sử dụng hiệu chỉnh Bonferroni. Một cách tiếp cận khác thay cho hiệu chỉnh Bonferroni là sử dụng phân tích phương sai đa biến (MANOVA).

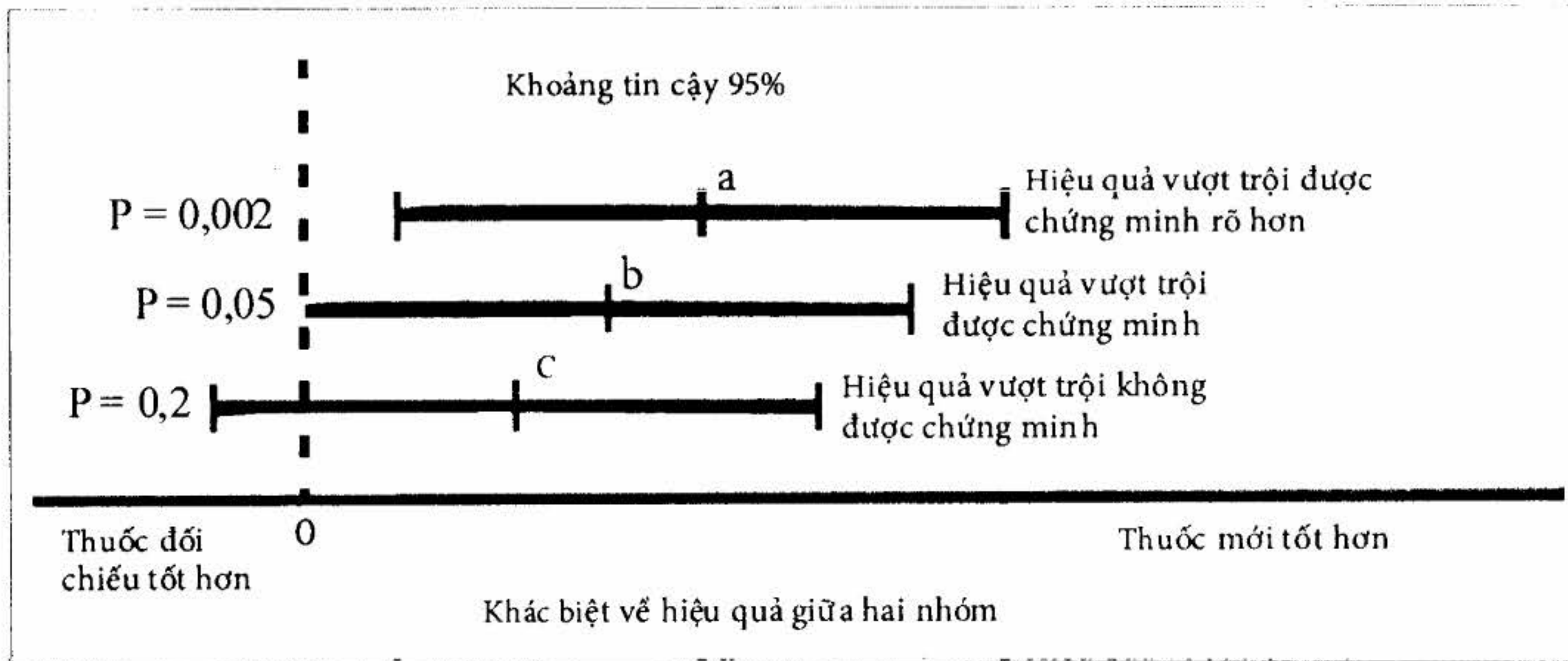
Trên thực tế, việc phân tích các chỉ tiêu đánh giá thường chỉ được biểu hiện bằng giá trị p, với qui ước sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Tuy nhiên, giá trị p thường chỉ cung cấp thông tin về nguy cơ xuất hiện sai lầm loại I, có nghĩa là khả năng không có sự khác biệt về hiệu quả giữa 2 nhóm là rất thấp (tuy nhiên vẫn có thể xảy ra điều này) mà không cung cấp thông tin về mức độ khác biệt của hiệu quả lâm sàng. Một thuốc làm giảm 2% nhịp tim có thể đạt mức độ khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng nhưng sự giảm này hoàn toàn không có ý nghĩa lâm sàng. Điều mà bác sĩ điều trị quan tâm đó là mức độ khác biệt về khả năng làm giảm nhịp tim của thuốc mới so với thuốc đối chiếu và trong khoảng nào thì mức độ khác biệt này giữa hai nhóm đảm bảo. Chính vì vậy, trong các thử nghiệm lâm sàng hiện nay, việc tính toán khoảng tin cậy kèm theo giá trị p dần dần được thay thế cho việc sử dụng giá trị p đơn độc để biện giải kết quả (hình 3.1).

2.4. Khoảng tin cậy

Khoảng tin cậy biểu diễn khoảng dao động trong đó giá trị thật (nhưng không biết) rơi vào với xác suất đã được định trước. Thông thường, các nghiên cứu thường biểu diễn kết quả dưới dạng khoảng tin cậy 95% (95% confidence interval, 95% CI). Khoảng tin cậy này sẽ cung cấp thông tin về sự dao động của chỉ tiêu đánh giá, khoảng dao động càng rộng chứng tỏ độ chính xác kém. Như vậy, khoảng tin cậy cung cấp thông tin về giá trị và xác suất của chỉ tiêu đánh giá.

Một ví dụ về khoảng tin cậy, kết quả từ thử nghiệm lâm sàng so sánh hiệu quả của captopril với hydrochlorothiazid (HCTZ) về khả năng giảm huyết áp tâm trương cho thấy giá trị trung bình của giảm huyết áp tâm trương so với trước điều trị của nhóm dùng captopril và nhóm dùng HCTZ tương ứng là - 11,3 mmHg (95%CI: - 8,2 đến - 14,4 mmHg) và -9,9 mmHg (95% CI: - 7,5 đến - 13,3 mmHg). Các giá trị 95% CI này không những cho phép biện giải hiệu quả giảm huyết áp tâm trương của từng thuốc mà còn giúp so sánh được hiệu quả của 2 thuốc. Do các khoảng tin cậy 95% về độ giảm huyết áp tâm trương so với thời điểm trước điều trị của 2 thuốc có giao thoa với nhau nên có thể kết luận rằng không có sự khác biệt về hiệu quả giữa hai thuốc. Kết luận này cũng có thể tính toán dựa trên giá

trị 95% CI của sự khác biệt về hiệu quả giảm huyết áp tâm trương giữa 2 nhóm: trung bình -1,4 mmHg (95%CI: - 3,9 mmHg đến +1,1 mmHg). Do khoảng tin cậy này chứa giá trị 0 nên có thể kết luận không có sự khác biệt về hiệu quả giữa 2 nhóm điều trị bằng captopril và HCTZ (hình 3.1, trường hợp C).



Hình 3.1. Mối liên hệ giữa phép so sánh khác biệt với khoảng tin cậy để đánh giá giữa thuốc mới và thuốc đối chiếu

Cả 3 trường hợp A, B và C đều cho thấy thuốc mới có hiệu quả hơn thuốc đối chiếu, tuy nhiên sự vượt trội chỉ được chứng minh trong trung hợp A và B. Trong trường hợp C, hiệu quả vượt trội không được chứng minh, có thể do sự khác biệt quá nhỏ do đó không phát hiện được. Trong trường hợp này, phép so sánh tương đương hoặc không thua kém giữa thuốc mới và thuốc đối chiếu sẽ phù hợp hơn.

2.5. Ý nghĩa của kết quả khác biệt không có ý nghĩa thống kê

Kết quả khác biệt không có ý nghĩa thống kê (chấp nhận giả thuyết H_0 , không có sự khác biệt về hiệu quả giữa 2 thuốc) có ý nghĩa rất quan trọng. Điều này có thể được biện giải rằng không có sự khác biệt thực sự về hiệu quả giữa thuốc mới và thuốc so sánh hoặc cỡ mẫu quá nhỏ để có thể phát hiện sự khác biệt giữa 2 nhóm. Lúc này cần dựa vào giá trị giới hạn trên của 95%CI (giá trị biểu thị lợi ích lớn nhất mà thuốc đem lại). Nếu giá trị này không ở mức tạo ra lợi ích được chấp nhận trên lâm sàng thì có thể kết luận là thuốc mới hoàn toàn cho kết quả âm tính. Trong trường hợp ngược lại, khoảng tin cậy có thể bao gồm lợi ích lâm sàng và gợi ý cho thiết kế thử nghiệm lâm sàng tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn để chứng minh được sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị.

Trong trường hợp thử nghiệm lâm sàng được thiết kế theo kiểu “không thua kém”, kết quả không khác biệt về hiệu quả giữa thuốc mới và thuốc đối chiếu cho phép lựa chọn thuốc mới thay thế cho thuốc đối chiếu trong điều trị nếu thuốc này có độc tính thấp hơn, giá thành rẻ hơn hoặc tiện lợi hơn khi sử dụng.

2.6. Ý nghĩa thống kê và ý nghĩa lâm sàng

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê không đồng nghĩa với việc ngoại suy ý nghĩa của sự khác biệt này trong thực hành lâm sàng. Ví dụ, một thuốc hạ huyết áp làm giảm 5 mmHg

huyết áp tâm trương so với 2mmHg ở nhóm dùng placebo. Sự khác biệt nhỏ này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,04$) cho phép bác bỏ giả thuyết H_0 để chứng minh được hiệu quả hạ huyết áp của thuốc nhưng hoàn toàn không có ý nghĩa lâm sàng với một bệnh nhân có huyết áp tâm trương là 98 mmHg được giảm về mức 93 mmHg sau khi điều trị bằng thuốc.

Cũng cần lưu ý rằng không phải bất cứ thử nghiệm lâm sàng nào với kết quả khác biệt không có ý nghĩa thống kê đều không có ý nghĩa lâm sàng mà cần tính đến hiệu quả chung của thuốc mới và thuốc đối chiếu đem lại. Ví dụ một nghiên cứu so sánh hiệu quả của lansoprazol (30 mg) với omeprazol (20 mg), mỗi nhóm sử dụng liều 1 lần/ngày trong 8 tuần trên tỷ lệ liền sẹo trong viêm thực quản hồi lưu cho thấy tỷ lệ ở 2 nhóm tương ứng là 87,2% và 87% (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm điều trị). Tuy sự khác biệt về lâm sàng không quan sát được trong nghiên cứu này nhưng kết quả vẫn có thể được nhận định là có ý nghĩa lâm sàng do tỷ lệ liền sẹo đạt trên 85% ở cả 2 nhóm.

Đánh giá ý nghĩa lâm sàng còn phụ thuộc vào quan điểm và kỳ vọng vào kết quả của người đọc nghiên cứu. Bác sĩ, hãng Dược, cơ quan bảo hiểm y tế và bệnh nhân có cách nhìn hoàn toàn khác nhau về mức ý nghĩa lâm sàng của các chỉ tiêu phân tích trong thử nghiệm. Cách tiếp cận hay sử dụng nhất để biện giải kết quả của thử nghiệm lâm sàng là tính số bệnh nhân cần điều trị (numbers needed to treat, NNT) và hiệu quả lâm sàng tối thiểu (Minimum clinical efficacy, MCE) sẽ được đề cập trong chương 4.

3. ƯỚC TÍNH CỠ MẪU CHO THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Ước tính cỡ mẫu là việc xác định số bệnh nhân cần tuyển chọn vào thử nghiệm lâm sàng, có vai trò quan trọng trong đảm bảo chất lượng và cần được tính toán trước khi tiến hành nghiên cứu. Cỡ mẫu phụ thuộc vào 3 yếu tố chính:

- Sự khác biệt kỳ vọng hoặc ước tính về chỉ tiêu đánh giá chính giữa các nhóm điều trị. Sự khác biệt này phải tạo ra được sự khác biệt có ý nghĩa về hiệu quả lâm sàng.

- Dao động của giá trị đo lường của chỉ tiêu đánh giá chính (dựa vào độ lệch chuẩn của giá trị này). Giá trị này càng dao động trong một khoảng lớn càng cần cỡ mẫu nhiều hơn cho nghiên cứu.

- Mức ý nghĩa (α) và hiệu lực của nghiên cứu ($1-\beta$) lựa chọn. Với mức ý nghĩa 0,05 và hiệu lực 80% thường được chấp nhận trong thử nghiệm lâm sàng, có thể tính toán được số bệnh nhân cần được tuyển chọn để đảm bảo mức ý nghĩa và hiệu lực này (bảng 3.3).

Bảng 3.3. Số lượng bệnh nhân cần thiết để đảm bảo mức ý nghĩa 5% và hiệu lực 80% của thử nghiệm lâm sàng

Khác biệt về hiệu quả giữa các nhóm điều trị	Số lượng bệnh nhân cần tuyển chọn
5%	2800
10%	720
15%	320
20%	180
40%	45

Trong thực tế thường không biết rõ hiệu quả của thuốc mới cần đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng vì vậy cần sử dụng các phương pháp thống kê khác nhau để ước tính cỡ mẫu cần thiết cho các loại biến số khác nhau. Tuy cỡ mẫu được tính toán trước khi tiến hành nghiên cứu nhưng không tuyển đủ số bệnh nhân cần thiết luôn là vấn đề nổi cộm mắc phải của nhiều thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, nếu các nghiên cứu này được thực hiện đúng phương pháp và kết quả về các chỉ tiêu đánh giá được biểu diễn dưới dạng 95%CI thì chúng vẫn có giá trị trong phân tích gộp (meta-analysis) các thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành với thuốc (xem chương 4).

4. NỘI KIỂM VÀ NGOẠI KIỂM TRONG BẢO ĐẢM CHẤT LƯỢNG CHO THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Nội kiểm (internal validity) mô tả mức độ trả lời câu hỏi lâm sàng ban đầu mà thử nghiệm đã đạt được. Trong các thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên có kiểm soát, nội kiểm thường được đảm bảo do quá trình phân nhóm ngẫu nhiên bệnh nhân. Hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt (Good clinical practice, GCP) của các quốc gia, khuyến cáo của Hội nghị Quốc tế về Hải hòa (International Conference for Harmonization, ICH) cũng đã đề cập đến các nguyên tắc định hướng đảm bảo chất lượng của thử nghiệm lâm sàng. Một trong những hướng dẫn được sử dụng rộng rãi là hướng dẫn của nhóm CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), được xây dựng với mục tiêu chuẩn hóa các báo cáo thử nghiệm lâm sàng nhằm nâng cao chất lượng thiết kế và thực hiện các nghiên cứu này, tăng cường áp dụng các nguyên tắc của Y học dựa trên bằng chứng trong thực hành (chi tiết xem mục 7). Tăng cường chất lượng của thử nghiệm lâm sàng giúp đảm bảo nội kiểm và là tiền đề cho ngoại kiểm.

Ngoại kiểm cho biết mức độ có thể áp dụng rộng rãi kết quả của thử nghiệm lâm sàng trong thực hành thường qui. Ngoại kiểm phụ thuộc vào việc lựa chọn các đơn vị lâm sàng tham gia vào nghiên cứu. Thiết kế nghiên cứu đa trung tâm (multicentric design) với sự tham gia của nhiều nhóm chuyên môn khác nhau từ các quốc gia trong việc đánh giá hiệu quả của cùng một can thiệp điều trị cho phép làm tăng ngoại kiểm. Một số yếu tố ảnh hưởng đến ngoại kiểm thử nghiệm lâm sàng được trình bày trong bảng 3.4.

Bảng 3.4. Một số yếu tố ảnh hưởng đến ngoại kiểm thử nghiệm lâm sàng

Nơi tiến hành nghiên cứu	Hệ thống y tế và qui trình chăm sóc bệnh nhân nơi diễn ra nghiên cứu. Việc lựa chọn các đơn vị tham gia nghiên cứu có thể làm tăng tỷ lệ thành công của nghiên cứu.
Lựa chọn bệnh nhân và đặc điểm bệnh nhân	Bệnh nhân được lựa chọn thường không đại diện cho quần thể bệnh nhân chung (tuổi, giới, mức độ nặng của bệnh, các bệnh mắc kèm, các thuốc dùng kèm, các yếu tố kinh tế xã hội). Lựa chọn cả những bệnh nhân đã tham gia giai đoạn dùng thử thuốc trước khi phân nhóm ngẫu nhiên để thăm dò mức độ dung nạp và tuân thủ điều trị (run-in-period).
Các chỉ tiêu đánh giá và theo dõi các chỉ tiêu này	Các chỉ tiêu đánh giá không có ý nghĩa lâm sàng. Các chỉ tiêu lâm sàng thường không được đánh giá trong thử nghiệm nhưng rất quan trọng trong thực hành.

	Thời gian điều trị trong thử nghiệm lâm sàng thường quá ngắn trong khi các đáp ứng ban đầu với thuốc không phản ánh được hiệu quả lâu dài của thuốc.
Tác dụng bất lợi	Sai lệch trong lựa chọn bệnh nhân, việc điều trị tại các trung tâm chuyên khoa trong điều kiện theo dõi chặt chẽ bệnh nhân thường làm giảm số lượng các tác dụng bất lợi của thuốc. Rất ít tác dụng không mong muốn hiếm gặp của thuốc được phát hiện trong khuôn khổ thử nghiệm lâm sàng.

5. THIẾT KẾ THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Thử nghiệm lâm sàng là nghiên cứu thực nghiệm, tiến cứu trong đó nghiên cứu viên kiểm soát việc áp dụng các biện pháp can thiệp khác nhau (thuốc/phác đồ điều trị hoặc placebo) trên hai hoặc nhiều nhóm bệnh nhân để đánh giá hiệu quả của các can thiệp này trên các chỉ tiêu lựa chọn. Hơn nữa, bệnh nhân được phân bổ vào các nhóm trong thử nghiệm lâm sàng theo phân nhóm ngẫu nhiên do đó cho phép kiểm soát được nhiều sai số thường gặp trong các nghiên cứu quan sát. Cần lưu ý, do các lý do đạo đức, thử nghiệm lâm sàng không giúp trả lời được tất cả câu hỏi lâm sàng trong thực tế điều trị. Các đặc điểm của thử nghiệm lâm sàng được tóm tắt trong bảng 3.5.

Bảng 3.5. Đặc điểm của thiết kế thử nghiệm lâm sàng

Đặc điểm	Mô tả
Mục tiêu	Thiết lập mối quan hệ nhân quả giữa can thiệp (thuốc/phác đồ điều trị) với các chỉ tiêu đánh giá
Chiến lược	Đánh giá sự khác biệt trên chỉ tiêu giữa nhóm sử dụng thuốc nghiên cứu với nhóm dùng placebo hoặc thuốc đối chiếu
Phân nhóm	Phân nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc nghiên cứu hoặc thuốc đối chiếu theo qui trình ngẫu nhiên
Ưu điểm	Phân nhóm ngẫu nhiên giúp giảm thiểu sai số Nhóm đối chiếu giúp loại trừ ảnh hưởng của biến thiên tác dụng theo thời gian Cho phép kiểm soát tốt việc lựa chọn bệnh nhân và thiết kế nghiên cứu do được thực hiện tiến cứu Có thể đánh giá đồng thời nhiều can thiệp, trên nhiều chỉ tiêu khác nhau Có thể thiết lập được mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng thuốc và hiệu quả/ độ an toàn Tuân thủ hướng dẫn CONSORT làm tăng chất lượng của nghiên cứu Có thể sử dụng phân tích gộp để tổng hợp các kết quả khác nhau từ các thử nghiệm lâm sàng khác nhau
Hạn chế	Không sử dụng được để đánh giá các tác dụng bất lợi của thuốc Đắt tiền, tốn thời gian và công sức do đó thường có cỡ mẫu nhỏ, tiến hành trong thời gian ngắn, sử dụng các chỉ tiêu gợi ý thay cho chỉ tiêu lâm sàng Bệnh nhân có thể bỏ nghiên cứu làm giảm lợi ích của phân nhóm ngẫu nhiên Bệnh nhân trong nghiên cứu đa trung tâm có thể không tương đồng Cần cân nhắc đến vai trò của các hãng Dược phẩm là nhà tài trợ, người muốn tận dụng sản phẩm đầu ra của nghiên cứu

Có 2 loại thử nghiệm lâm sàng chính. Thử nghiệm lâm sàng với đối chứng là placebo (placebo controlled trial) nhằm phân biệt hiệu quả của thuốc với tác dụng của giả dược để trả lời câu hỏi liệu thuốc có hiệu quả thực sự hay không và có nên sử dụng thuốc để điều trị bệnh hay không. Ví dụ simvastatin đã được so sánh với placebo để xác định xem liệu thuốc có làm giảm số trường hợp tử vong ở bệnh nhân có tiền sử đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim. Tại thời điểm thử nghiệm lâm sàng này được tiến hành, các bệnh nhân này chưa được sử dụng một cách thường qui statin do đó có thể lựa chọn nhóm đối chứng là placebo. Tuy nhiên, kết quả của thử nghiệm này dù dương tính cũng chưa cho phép xác định được vị trí của statin trong dự phòng thứ cấp ở những bệnh nhân trên do chưa trả lời được câu hỏi liệu các thuốc khác có khả năng làm giảm nguy cơ trên tốt hơn simvastatin hay không. Trên thực tế, việc thiết kế nhóm đối chiếu placebo càng trở nên khó khăn do thiếu sự tự nguyện sử dụng placebo từ bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Loại thử nghiệm lâm sàng thứ hai lựa chọn nhóm đối chứng là thuốc đối chiếu (active controlled trial), cho phép so sánh hiệu quả của thuốc/phác đồ điều trị mới với thuốc/phác đồ điều trị chuẩn hiện tại. Việc lựa chọn thuốc đối chiếu phù hợp (dạng bào chế, liều dùng, vị trí trong phác đồ điều trị) đóng vai trò quan trọng trong đánh giá chất lượng của thử nghiệm lâm sàng và thẩm định kết quả nghiên cứu. Ví dụ trong thử nghiệm COMET, carvedilol được chứng minh là có hiệu quả hơn metoprolol (dạng giải phóng nhanh) trong việc giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim. Tuy nhiên, kết quả của một thử nghiệm lâm sàng khác cho thấy metoprolol (dạng giải phóng có kiểm soát) lại làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim tốt hơn placebo. Điều này đặt ra câu hỏi liệu sự vượt trội của carvedilol so với metoprolol trong nghiên cứu COMET có còn được đảm bảo nếu sử dụng thuốc đối chiếu là metoprolol dạng giải phóng có kiểm soát.

Để giảm thiểu sai số, hai kỹ thuật chính được áp dụng trong thử nghiệm lâm sàng là phân nhóm ngẫu nhiên và làm mù. Phân nhóm ngẫu nhiên (randomization) cho phép phân bổ một cách ngẫu nhiên bệnh nhân vào các nhóm điều trị khác nhau do đó cho phép tạo ra sự tương đồng về các yếu tố tiên lượng bệnh chính (đã biết hoặc chưa biết) giữa các nhóm này. Cùng với kỹ thuật làm mù, phân nhóm ngẫu nhiên có vai trò quan trọng trong việc loại trừ các sai số lựa chọn và phân bổ bệnh nhân trong nghiên cứu, giảm thiểu sự khác biệt giữa các nhóm điều trị để cho phép kết luận nếu có sự khác biệt trên chỉ tiêu đánh giá thì nguyên nhân duy nhất là sự khác biệt về thuốc/phác đồ điều trị ở mỗi nhóm tạo nên. Có nhiều kỹ thuật phân nhóm ngẫu nhiên khác nhau: phân nhóm đơn giản dựa vào bảng số ngẫu nhiên, phân nhóm theo block đảm bảo số lượng bệnh nhân tham gia được phân bổ đều vào các nhóm điều trị), phân phối theo block phân lớp (đảm bảo các yếu tố tiên lượng quan trọng hoặc các yếu tố nguy cơ được phân bổ đều giữa các nhóm điều trị). Làm mù (blinding) giúp hạn chế được các yếu tố sai số do thiên lệch, sự tin tưởng, chế độ chăm sóc/theo dõi bệnh nhân đến kết quả nghiên cứu, đặc biệt với các nghiên cứu sử dụng chỉ tiêu đánh giá chủ quan (như mức độ đau, thang điểm đánh giá trầm cảm). Một mặt, kỹ thuật này giúp loại bỏ ảnh hưởng của sự lo lắng hay hy vọng của bệnh nhân bằng cách cho bệnh nhân sử dụng cả thuốc nghiên cứu và placebo (dummy) có hình dạng bên ngoài giống nhau để bệnh nhân không biết được mình sử dụng thuốc gì (mù đơn). Mặt khác, kỹ thuật này còn giúp loại bỏ tác động của người làm nghiên cứu (mù đôi) và người xử lý số liệu (mù ba) nếu những người này cũng không được biết về phác đồ điều trị. Nghiên cứu không làm mù được gọi là nghiên cứu nhãn mở (open-label). Trên thực tế, kỹ thuật mù đôi (double-blind) được coi là

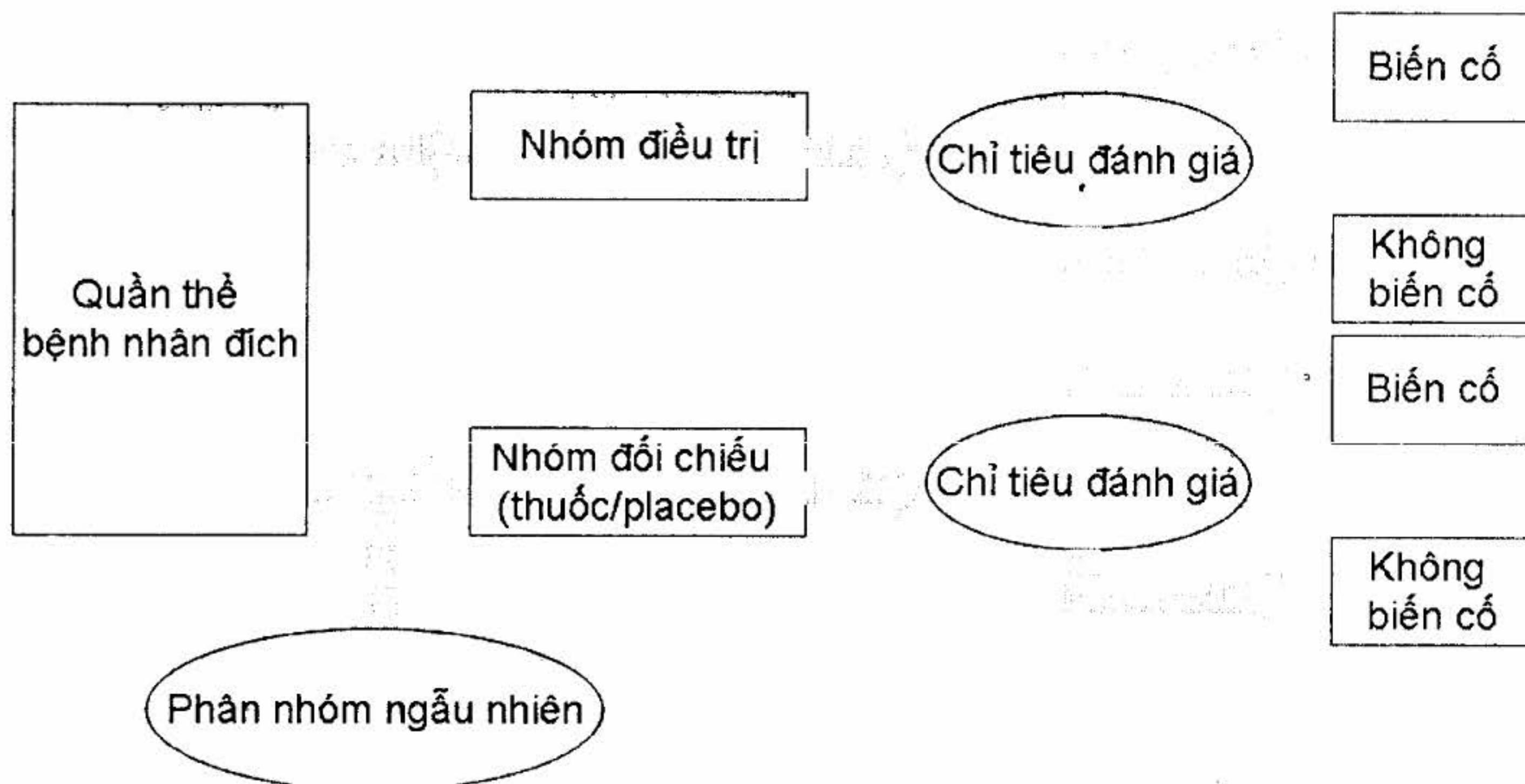
kỹ thuật làm mù chuẩn mực và nên được áp dụng cho tất cả các thử nghiệm lâm sàng. Trong trường hợp có sự khác biệt về dạng bào chế hoặc số lần đưa thuốc giữa 2 nhóm điều trị, cần áp dụng thêm kỹ thuật double-dummy cho bệnh nhân sử dụng thêm dạng bào chế tương đương có chứa placebo để đảm bảo sự tương đồng giữa hai nhóm. Trong một số trường hợp, vì lý do kỹ thuật (như phẫu thuật) hoặc đạo đức (phác đồ điều trị có nguy cơ cao cho bệnh nhân) thì không thể sử dụng kỹ thuật làm mù cho người làm nghiên cứu.

Về mặt kỹ thuật, có nhiều cách thiết kế thử nghiệm lâm sàng khác nhau.

Thiết kế nhóm song song (parallel-groups): đây là cách thiết kế phổ biến nhất trong thử nghiệm lâm sàng để khẳng định hiệu quả của thuốc (pha 3). Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị bao gồm thuốc nghiên cứu sử dụng ở một hoặc nhiều mức liều khác nhau song song với 1 hay nhiều nhóm đối chiếu (placebo, thuốc đối chiếu) (hình 3.2). Cách thiết kế này đặc biệt hữu ích trong trường hợp bệnh lý tiến triển trong thời gian ngắn (như đau nửa đầu, hội chứng ruột kích thích) nhưng cũng được áp dụng trong một số bệnh lý mạn tính như Parkinson, ung thư. Ưu điểm nổi bật của thiết kế này là đơn giản, gần tương tự như điều kiện sử dụng thuốc trong thực tế và tránh được hiệu ứng “carry-over”.

Thiết kế chéo (cross over): trong thiết kế này mỗi bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị sử dụng thuốc nghiên cứu hoặc thuốc đối chiếu/placebo sau đó một thời gian được chuyển sang sử dụng phác đồ điều trị của nhóm còn lại. Như vậy, mỗi bệnh nhân được sử dụng cả thuốc nghiên cứu và thuốc đối chiếu hoặc placebo và trở thành đối chứng cho chính mình trong nghiên cứu. Thiết kế này loại trừ được sự dao động giữa các cá thể do đó giảm được cỡ mẫu cần thiết của nghiên cứu. Tuy nhiên, hạn chế lớn nhất của thiết kế này là hiệu ứng carry-over, nghĩa là ảnh hưởng tồn dư của can thiệp trước đến giai đoạn sau của nghiên cứu. Để tránh hiệu ứng này, giữa hai lần chuyển đổi can thiệp cần có một khoảng trống (wash-out period) trong đó thời gian phụ thuộc vào bệnh lý và đặc tính dược động học của thuốc nghiên cứu. Thiết kế chéo phù hợp với các bệnh mạn tính như tăng huyết áp, đau thắt ngực ổn định với đặc điểm bệnh lý ổn định trong thời gian tiến hành nghiên cứu.

Thiết kế thừa số (factorial design) với 2 hoặc nhiều thuốc/phác đồ điều trị được đánh giá đồng thời thông qua sự kết hợp khác nhau giữa các phác đồ điều trị này. Thiết kế thừa số đơn giản nhất sử dụng bảng 2x2 trong đó bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên vào 1 trong 4 kết hợp của hai thuốc A và B: chỉ dùng thuốc A, chỉ dùng thuốc B, dùng phối hợp A và B và không dùng cả A lẫn B (placebo). Thiết kế thừa số được áp dụng chủ yếu để sử dụng có hiệu quả mẫu bệnh nhân trong đánh giá 2 thuốc/phác đồ điều trị trên cùng số lượng bệnh nhân, thăm dò tương tác giữa thuốc A và thuốc B đồng thời cho phép thiết lập mối tương quan liều lượng-đáp ứng của phối hợp thuốc A và thuốc B khi hiệu quả của từng thuốc riêng lẻ đã được chứng minh trước đó.



Hình 3.2. Thiết kế thử nghiệm lâm sàng với các nhóm song song

Cần lưu ý rằng có hai cách chính để phân tích dữ liệu của thử nghiệm lâm sàng. Cách thứ nhất là phân tích theo dự định điều trị (intention-to-treat, ITT) trong đó dữ liệu của tất cả các bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu đều được đưa vào phân tích kể cả trường hợp bệnh nhân không hoàn thành đề cương nghiên cứu (tự rút khỏi nghiên cứu, không tuân thủ phác đồ, tử vong...). Cách phân tích này ước tính chính xác hơn hiệu quả của thuốc nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân chung trong đó một số bệnh nhân có thể không tuân thủ đúng qui trình điều trị. Ngược lại, cách phân tích thứ hai, phân tích dựa vào đề cương (per-protocol, PP) chỉ phân tích những bệnh nhân đã hoàn thành can thiệp theo đề cương nghiên cứu. Phân tích này cho phép đánh giá chính xác hiệu quả và độ an toàn thực của thuốc nghiên cứu mà không bị làm nhiễu bởi yếu tố không tuân thủ đề cương của bệnh nhân. Một ví dụ về phân tích ITT và PP là thử nghiệm West Scotland trial trong đó phân tích ITT cho thấy pravastatin làm giảm LDL-C 15,8% so với 26,3% với phân tích PP (từ giá trị ban đầu trước điều trị là 190 xuống tương ứng là 160 và 140 mg/dL). Ở nhóm dùng placebo, giá trị LDL-C không thay đổi như đã dự đoán trước đó. Cả kết quả phân tích ITT và PP trong trường hợp này đều có ý nghĩa ứng dụng trong thực hành cho thấy pravastatin có khả năng làm giảm LDL-C 26% ở những bệnh nhân tuân thủ và sử dụng đúng liệu trình điều trị trong khi đó con số này giảm xuống 16% khi xét tổng thể nhóm bệnh nhân sử dụng pravastatin. Như vậy cần lưu ý rằng kết quả thu được qua phân tích PP sẽ bị pha loãng bởi những bệnh nhân không tuân thủ vì nhiều lý do khác nhau như tác dụng không mong muốn hoặc điều trị không có hiệu quả.

6. ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG PHƯƠNG PHÁP THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Chỉ những thử nghiệm lâm sàng thiết kế đúng phương pháp mới cung cấp những kết luận có ý nghĩa hiệu quả của thuốc có thể áp dụng vào thực tiễn lâm sàng. Cách tiếp cận phổ biến nhất để đánh giá chất lượng của thử nghiệm lâm sàng là sử dụng bảng kiểm (checklist) của nhóm xây dựng chuẩn thống nhất trong báo cáo thử nghiệm lâm sàng

(CONSORT). Bảng kiểm này sau khi ra đời đã được chấp nhận bởi nhiều tạp chí Y khoa có uy tín trên thế giới, góp phần cải thiện chất lượng thiết kế và báo cáo thử nghiệm lâm sàng. Bảng kiểm cập nhật năm 2010 bao gồm 25 mục liên quan đến các phần của một bài báo (báo cáo kết quả thử nghiệm lâm sàng): tiêu đề, phần tóm tắt, đặt vấn đề, phương pháp, kết quả và bàn luận (bảng 3.6). Nếu bài báo thiếu các thông tin của các mục được liệt kê trong bảng kiểm đồng nghĩa với có các sai sót trong thử nghiệm có thể ảnh hưởng đến kết quả đánh giá hiệu quả/độ an toàn của thuốc.

Bảng 3.6. Bảng kiểm của nhóm CONSORT cho thử nghiệm lâm sàng với thiết kế nhóm song song (parallel-group randomized trials)

Phần của bài báo	Mục	Mô tả
Tiêu đề và tóm tắt	1a	Tìm kiếm cụm từ “phân nhóm ngẫu nhiên” (randomized trials) trong tiêu đề
	1b	Tóm tắt có đề cập đến thiết kế nghiên cứu, phương pháp, kết quả và kết luận
Đặt vấn đề		
Cơ sở nghiên cứu	2a	Cơ sở khoa học và giải thích tính hợp lý của nghiên cứu
	2b	Mục tiêu cụ thể hoặc giả thiết của nghiên cứu
Phương pháp nghiên cứu		
Thiết kế nghiên cứu	3a	Mô tả thiết kế nghiên cứu (như thiết kế song song, thừa số...), bao gồm cả tỷ lệ phân bổ bệnh nhân vào các nhóm
	3b	Các thay đổi lớn về phương pháp sau khi thử nghiệm đã được tiến hành (như tiêu chuẩn lựa chọn) và lý do thay đổi
Bệnh nhân	4a	Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân
	4b	Đơn vị lâm sàng tham gia tuyển chọn bệnh nhân và thu thập dữ liệu
Can thiệp	5	Can thiệp (thuốc/phác đồ điều trị) được thực hiện trên mỗi nhóm bệnh nhân với thông tin chi tiết cho phép lặp lại được thử nghiệm, bao gồm cả thông tin về cách thức và thời điểm các can thiệp được thực hiện
Chỉ tiêu đánh giá	6a	Đề cập đầy đủ phương pháp đo lường các chỉ tiêu chính và phụ bao gồm cả cách thức và thời điểm đo lường các chỉ tiêu này
	6b	Có thay đổi gì về chỉ tiêu đánh giá sau khi thử nghiệm đã được tiến hành, lý do thay đổi
Cỡ mẫu	7a	Cỡ mẫu được tính toán như thế nào
	7b	Nếu có tiến hành phân tích sơ bộ hoặc dừng nghiên cứu thì cần giải thích
Phân nhóm ngẫu nhiên	8a	Phương pháp đánh dấu phân bổ bệnh nhân vào các nhóm
	8b	Kiểu phân bổ ngẫu nhiên bao gồm cả thông tin chi tiết về giới hạn phân nhóm như khối, phân lớp
Kỹ thuật che dấu việc phân bổ bệnh nhân	9	Kỹ thuật sử dụng để phân bổ ngẫu nhiên bệnh nhân (bảng số hoặc qua điện thoại tổng đài), làm rõ liệu việc đánh dấu phân bổ nhóm có được giữ bí mật cho đến khi thực hiện can thiệp trên bệnh nhân

Triển khai phân bố ngẫu nhiên	10	Ai thực hiện việc đánh dấu phân nhóm ngẫu nhiên, ai lựa chọn bệnh nhân, ai quyết định phân bổ bệnh nhân vào các nhóm can thiệp khác nhau
Làm mù	11a	Nếu kỹ thuật này được thực hiện, những ai được làm mù sau khi đã thực hiện can thiệp trên bệnh nhân (như bệnh nhân, cán bộ y tế, người đánh giá các chỉ tiêu) và cách thức làm mù cho họ
	11b	Trong trường hợp cần thiết, mô tả mức độ đồng giữa các can thiệp
Phương pháp thống kê	12a	Phương pháp thống kê sử dụng để so sánh giữa các nhóm về tiêu chí chính và các tiêu chí phụ
	12b	Các phương pháp phân tích bổ sung nếu sử dụng phân tích dưới nhóm hoặc phân tích hiệu chỉnh
Kết quả		
Sơ đồ diễn tiến bệnh nhân (rất nên có)	13a	Số lượng bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên, số bệnh nhân được sử dụng can thiệp dự kiến, số bệnh nhân được đưa vào để phân tích chỉ tiêu đánh giá chính trong mỗi nhóm.
	13b	Số bệnh nhân mất mát hoặc bị loại trừ sau khi phân nhóm ngẫu nhiên cùng với lý do.
Tuyển chọn bệnh nhân	14a	Thời điểm xác định giai đoạn tuyển chọn và theo dõi bệnh nhân
	14b	Lý do kết thúc hoặc dừng thử nghiệm lâm sàng
Dữ liệu trước can thiệp (baseline)	15	Bảng trình bày đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng của các nhóm trong thử nghiệm lâm sàng
Số bệnh nhân đưa vào phân tích dữ liệu	16	Số bệnh nhân được đưa vào phân tích dữ liệu ở mỗi nhóm (mẫu số) và liệu việc phân tích có được thực hiện theo phân tích ITT
Các chỉ tiêu đánh giá và ước lượng	17a	Với mỗi chỉ tiêu chính và phụ, trình bày kết quả ở mỗi nhóm bệnh nhân, lực thống kê và độ chính xác của các kết quả này (ví dụ 95%CI)
	17b	Với các biến số nhị phân, cần biểu diễn kết quả tương đối và tuyệt đối (ví dụ 10/20, chứ không chỉ nêu là 50%)
Phân tích phụ trợ	18	Kết quả của các phép phân tích khác bao gồm phân tích dưới nhóm và phân tích được hiệu chỉnh, chỉ rõ phân tích nào là phân tích đã được định trước, phân tích nào phát sinh trong quá trình xử lý kết quả
Nguy cơ (biến cố bất lợi)	19	Tất cả các biến cố bất lợi hoặc các tác dụng không mong muốn xuất hiện ở mỗi nhóm
Bàn luận		
Hạn chế của nghiên cứu	20	Các hạn chế của nghiên cứu: nguồn gốc của các sai số hoặc không chính xác có thể mắc, nguy cơ liên quan đến việc tăng số

		phép phân tích và các chỉ tiêu đánh giá
Nhân rộng kết quả	21	Khả năng nhân rộng, áp dụng (ngoại kiểm) các kết quả của nghiên cứu
Biện giải	22	Bàn luận về tính thống nhất của các kết quả, về cân bằng nguy cơ/lợi ích có cân nhắc đến các bằng chứng hiện có trong y văn
Các thông tin khác		
Đăng ký	23	Số đăng ký và tên thử nghiệm lâm sàng
Đề cương	24	Liệu có thể xem chi tiết được đề cương nghiên cứu
Tài trợ	25	Nguồn cung cấp tài chính và các hỗ trợ khác (như cung cấp thuốc) cho nghiên cứu, vai trò của các đối tác này

Nguồn: Schulz KF, Atman DG, Moher D et al (2010), *CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials*, Ann. Intern. Med 152 (11), pp 1-7. Tham khảo thêm trang www.consort-statement.org

Bên cạnh bảng kiểm của nhóm CONSORT còn có một số nguồn thông tin khác có thể tham khảo để đánh giá thiết kế, phương pháp của thử nghiệm lâm sàng cũng như khả năng áp dụng các kết quả này trong thực hành. Đầu tiên phải kể đến các bài xã luận của Ban Biên tập (Editorial) xuất hiện trong cùng số báo và bình luận (Commentaries/letter to the editor) của giới chuyên môn được đăng trên các số báo sau của tạp chí đã đăng thử nghiệm lâm sàng. Một số trang web như Journal Watch (www.jwatch.org) hoặc ACP Journal Club (<http://acpjc.acponline.org>) được xây dựng để cập nhật thông tin từ các thử nghiệm lâm sàng cập nhật trong y văn, tóm tắt và đưa ra bình luận về các nghiên cứu này bởi các chuyên gia trong lĩnh vực lâm sàng tương ứng. Trang Medscape (www.medscape.com) cũng thường cung cấp tóm tắt kèm theo bình luận các nghiên cứu mới được công bố trong đó có các chủ đề dành riêng cho dược sĩ.

7. KẾT LUẬN

Thử nghiệm lâm sàng cung cấp bằng chứng tốt nhất về hiệu quả và độ an toàn của thuốc do đó là nguồn thông tin quan trọng về thuốc cho cán bộ y tế trong quá trình chăm sóc bệnh nhân. Với thiết kế nghiên cứu thực nghiệm, người làm nghiên cứu có thể kiểm soát được tác động của một can thiệp để đánh giá hiệu quả của can thiệp này trên các chỉ tiêu được lựa chọn. Thêm vào đó, việc phân bố ngẫu nhiên bệnh nhân giúp giảm thiểu một số sai số (quan trọng nhất là sai số trong tuyển chọn bệnh nhân) đồng thời giúp cân bằng các yếu tố tiên lượng có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị cho các nhóm bệnh nhân do đó làm giảm tác động của các yếu tố nhiễu. Những khuyến cáo hiện tại cũng đã giúp chuẩn hóa thiết kế và báo cáo kết quả từ đó đảm bảo chất lượng của thử nghiệm lâm sàng. Hiểu được những ưu điểm, hạn chế trong phương pháp thiết kế và biện giải được các kết quả từ thử nghiệm lâm sàng là kỹ năng quan trọng của dược sĩ trong thực hành tư vấn sử dụng thuốc.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Tình huống: một thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên có kiểm soát được thiết kế để đánh giá hiệu quả của rosuvastatin trong dự phòng nguyên phát làm giảm các biến cố

tim mạch bất lợi chính ở nhóm bệnh nhân có LDL-C < 130 mg/dl. Tiêu chí đánh giá chính là tiêu chí tổng hợp bao gồm sự xuất hiện biến cố tim mạch nghiêm trọng (nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong, đau thắt ngực không ổn định phải nhập viện để điều trị, can thiệp tái tưới máu mạch vành hoặc tử vong do nguyên nhân bệnh tim mạch). Lựa chọn đáp án phù hợp nhất trong số các đáp án đưa ra:

1. Lý do chính để lựa chọn thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát là thiết kế nghiên cứu trong trường hợp này là:
 - A. Thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát là thiết kế phù hợp nhất để xác định mối quan hệ nhân quả và đo lường sự khác biệt giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng.
 - B. Thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát được tiến hành hồi cứu, nhìn lại những gì xảy ra trong quá khứ để xác định mối quan hệ nhân quả.
 - C. Thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát là cách duy nhất để đo lường mối quan hệ nhân quả.
 - D. Thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát cho phép phân nhóm ngẫu nhiên bệnh nhân làm tăng hiệu lực thống kê của nghiên cứu.
 - E. Thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát cho phép đánh giá nhiều chỉ tiêu cùng lúc quá trình thực hiện.
2. Trong thử nghiệm này, cả nghiên cứu viên và bệnh nhân đều không biết liệu pháp điều trị đang sử dụng. Kỹ thuật mù sử dụng ở đây là:
 - A. Không mù
 - B. Mù đơn
 - C. Mù đôi
 - D. Mù ba
 - E. Mù khi đánh giá tiêu chí
3. Các bệnh nhân trong thử nghiệm được phân nhóm ngẫu nhiên sử dụng rosuvastatin 20 mg một lần/ngày hoặc dùng placebo. Điểm nào sau đây là đặc điểm của phân nhóm ngẫu nhiên:
 - A. Có mặt trong tất cả các loại nghiên cứu.
 - B. Cho phép mỗi bệnh nhân có xác suất giống nhau được phân vào nhóm thử hoặc nhóm chứng.
 - C. Là kỹ thuật phù hợp làm tăng khả năng xuất hiện sai số lựa chọn.
 - D. Đảm bảo rằng hiệu quả điều trị không chịu ảnh hưởng của các yếu tố nhiễu.
4. Tuyên bố nào sau đây phù hợp với giả thuyết H0 của nghiên cứu:
 - A. Có sự khác biệt về tần suất tiêu chí tổng hợp giữa nhóm dùng rosuvastatin và nhóm chứng.
 - B. Tiêu chí tổng hợp về hiệu quả và độ an toàn là khác nhau giữa nhóm dùng rosuvastatin và nhóm chứng.
 - C. Rosuvastatin làm giảm nguy cơ đánh giá trên tiêu chí tổng hợp so với nhóm chứng.
 - D. Không có sự khác biệt về tần suất tiêu chí tổng hợp giữa nhóm dùng rosuvastatin và nhóm chứng.

- E. Không có sự khác biệt trên tiêu chí tổng hợp về hiệu quả và độ an toàn là khác nhau giữa nhóm dùng rosuvastatin và nhóm chứng.
5. Dữ liệu trong nghiên cứu để đánh giá tiêu chí chính thuộc loại biến nào:
- Định danh
 - Rời rạc
 - Liên tục
 - Rời rạc có thứ bậc
6. Tiêu chí nào sau đây sử dụng trong nghiên cứu được xếp vào tiêu chí gợi ý:
- Đau thắt ngực không ổn định
 - Xuất hiện lần đầu tiên biến cố tim mạch
 - Tử vong do bệnh tim mạch
 - Nhồi máu cơ tim
 - Nồng độ LDL-C
7. Tần suất của tiêu chí đánh giá chính ở nhóm rosuvastatin và ở nhóm dùng placebo tương ứng là 1,9% và 2,8%. Thông số nào và cách biện giải kèm theo về mối quan hệ nhân quả là phù hợp:
- Nguy cơ tương đối $RR = 0,56$ cho thấy tỷ lệ nguy cơ nên được giảm đi khi điều trị bằng rosuvastatin.
 - $ARR = 1,2\%$ có nghĩa là 1,2% số bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin sẽ tránh được biến cố tim mạch (theo tiêu chí đánh giá chính) so với nhóm chứng.
 - $NNT = 8,3$ nghĩa là cần điều trị trên 8,3 bệnh nhân trong vòng 1 năm để dự phòng 1 trường hợp xuất hiện biến cố tim mạch.
 - $RRR = 44\%$ phản ánh số lượng nguy cơ đã được giảm bớt với rosuvastatin so với nhóm chứng.
 - Không thể đo lường mối quan hệ nhân quả dựa trên kiểu số liệu của tiêu chí đánh giá chính.
8. Phát biểu nào phù hợp nhất liên quan đến liệu có sự khác biệt lâm sàng giữa nhóm dùng rosuvastatin và nhóm dùng placebo (tiêu chí đánh giá chính: 1,6% so với 2,8%, $RR = 0,56$, khoảng tin cậy 95% dao động từ 0,46 đến 0,69, $p < 0,00001$).
- Có sự khác biệt lâm sàng do giá trị p và RR tính toán được.
 - Không có sự khác biệt lâm sàng do nghiên cứu không đủ hiệu lực phù hợp để phát hiện sự khác biệt giữa nhóm thử và nhóm chứng.
 - Không có sự khác biệt lâm sàng do kết quả không khác biệt có ý nghĩa thống kê.
 - Có sự khác biệt lâm sàng do sự khác biệt đạt mức có ý nghĩa thống kê.
 - Không xác định được sự khác biệt lâm sàng dựa trên các thông tin từ nghiên cứu này.
9. Phân tích dưới nhóm cho thấy bệnh nhân dưới 65 tuổi, có tăng huyết áp và đang hút thuốc có sự giảm rõ rệt biến cố tim mạch (tính theo tiêu chí chính) khi dùng rosuvastatin. Phát biểu nào sau đây phù hợp nhất để biện giải kết quả phân tích dưới nhóm này:

- A. Tất cả các bệnh nhân dưới 65 tuổi, có tăng huyết áp và đang hút thuốc nên được điều trị bằng rosuvastatin để dự phòng nguyên phát.
- B. Phân tích dưới nhóm giúp khắc phục hạn chế của thử nghiệm lâm sàng và là cách để đánh giá hiệu quả của thuốc trên một số nhóm bệnh nhân đặc biệt.
- C. Phân tích dưới nhóm làm tăng hiệu lực của nghiên cứu.
- D. Xác suất để có được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giảm khi phân tích dưới nhóm do tăng số lần phân tích.
- E. Cần biện giải kết quả này một cách thận trọng do phân tích này có thể không đủ hiệu lực để phát hiện sự khác biệt giữa nhóm thử và nhóm chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2010), *Hướng dẫn thử nghiệm trên lâm sàng*, NXB Y học.
2. Nguyễn Thanh Liêm (2011), *Phương pháp thiết kế các nghiên cứu lâm sàng* (tài liệu dịch), NXB Y học.
3. Nguyễn Văn Tuấn (2008), *Y học thực chứng (Evidence-based Medicine)*, NXB Y học
4. Bouvenot G and Vray M (2006), *Essais cliniques: Théorie, pratique et critique*, Mesdecine-Sciences/Flammarion, 4^e édition.
5. Gaebelein CJ, Gleason BL (2008), *Contemporary drug information: an evidence-based approach*, Lippincott Williams & Wilkins.
6. Guyatt G, Rennie D, Meade MO and Cook DJ (editors) (2008), *Users' guides to the medical literature: A manual for evidence-based clinical practice*, Mc Graw Hill Medical/ JAMAevidence, 2nd edition.
7. Machin D and Campbell MJ (2005), *Design of studies for medical research*, John Wiley & Sons 2005.
8. Maloine PM, Kier KL, Stanovich JE (2006), *Drug information: a guide for pharmacists*, McGraw-Hill, 3rd edition.
9. Matthews JN (2006), *Introduction to Randomized Controlled Clinical Trials*, Chapman & Hall/CRC, 2nd edition.

CHƯƠNG 4. ỨNG DỤNG Y HỌC DỰA TRÊN BẰNG CHỨNG TRONG THỰC HÀNH SỬ DỤNG THUỐC

Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Đăng Hòa, Brouwers JRBJ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm EBM và sử dụng thuốc dựa trên bằng chứng.
2. Liệt kê được 4 bước vận dụng EBM trong thực hành sử dụng thuốc.
3. Tính được các thông số từ kết quả thử nghiệm lâm sàng: ARR, ARI, NNT và NNH.
4. Trình bày được các yếu tố thuộc về bệnh nhân cần cân nhắc khi áp dụng chứng cứ trong y văn để giải quyết tình huống lâm sàng.

MỞ ĐẦU

Khái niệm thực hành dựa trên bằng chứng (hay y học dựa trên bằng chứng, Evidence-based medicine, EBM) đã có tác động rất lớn đến nhiều lĩnh vực chăm sóc sức khỏe khác nhau. Thực hành dựa trên bằng chứng đòi hỏi bác sĩ điều trị tích hợp các bằng chứng khoa học khi đưa các quyết định lâm sàng hơn là chỉ dựa trên kinh nghiệm, lời khuyên của đồng nghiệp. Năm 1993, một nhóm bác sĩ của trường Đại học McMaster (Ontario, Canada) đã giới thiệu các nguyên tắc thực hành dựa trên bằng chứng áp dụng cho bác sĩ điều trị. Các khái niệm này hoàn toàn có thể áp dụng trong các giai đoạn của quá trình sử dụng thuốc của dược sĩ lâm sàng. Điều này càng có ý nghĩa trong thời đại bùng nổ thông tin, với sự thay đổi nhanh chóng của phác đồ điều trị, sự ra đời nhiều thuốc mới đòi hỏi người dược sĩ lâm sàng phải có kỹ năng chuyên môn sâu để cập nhật, xử lý thông tin và sử dụng thông tin có hiệu quả trong thực hành sử dụng thuốc. Nội dung của chương này sẽ cung cấp cho người đọc vài nét giới thiệu về y học dựa trên bằng chứng (EBM), cung cấp cách tiếp cận áp dụng EBM trong thực hành sử dụng thuốc và giải thích vai trò của chiến lược EBM giúp cập nhật thông tin trong thực hành. Để có thông tin về các loại hình nghiên cứu lâm sàng khác mang tính chất quan sát và mô tả (nghiên cứu thuần tập, nghiên cứu bệnh chứng, báo cáo ca) cũng như loại hình nghiên cứu can thiệp (thử nghiệm lâm sàng), các nguồn dữ liệu chính được sử dụng trong thực hành EBM, cần tham khảo thêm chương 8 “Dịch tễ dược học” và chương 3 “Phương pháp thiết kế thử nghiệm lâm sàng”.

I. GIỚI THIỆU CHUNG VỀ EBM ỨNG DỤNG TRONG THỰC HÀNH SỬ DỤNG THUỐC

EBM là cách tiếp cận trong thực hành y khoa sử dụng các kết quả từ các nghiên cứu liên quan đến quá trình chăm sóc bệnh nhân và các bằng chứng khách quan hiện có khác nhau là một yếu tố cân nhắc để đưa ra quyết định lâm sàng. Hiểu theo cách tương tự, sử dụng thuốc dựa trên bằng chứng (evidenced-based pharmacotherapy) là cách tiếp cận để đưa ra quyết định khi dược sĩ lâm sàng sử dụng bằng chứng khoa học và độ tin cậy của các bằng chứng này hỗ trợ cho quá trình sử dụng thuốc trên bệnh nhân (Etminan 1998).

Nguyên tắc đưa quyết định lâm sàng dựa trên các chứng cứ tốt nhất đã được chấp nhận rộng rãi tuy nhiên vẫn còn nhiều băn khoăn liên quan đến thực hành EBM. *Bản thảo*

Thứ nhất e ngại việc áp dụng EBM theo công thức trong thực hành sẽ gây cản trở khi mà không phải tất cả các vấn đề liên quan đến chăm sóc bệnh nhân đều tìm được câu trả lời từ các chứng cứ khoa học. Trên thực tế, EBM tác động lên quyết định lâm sàng thông qua tích hợp kiến thức từ nghiên cứu nhưng EBM không thể thay thế được kinh nghiệm lâm sàng. Kinh nghiệm của cán bộ y tế đóng vai trò then chốt trong việc quyết định liệu các chứng cứ có thể áp dụng trên bệnh cảnh lâm sàng cụ thể bệnh nhân và liệu các chứng cứ này có thể được tích hợp trong kế hoạch điều trị cho bệnh nhân được không. *Bản khoản thứ hai* liên quan đến việc sử dụng thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên có kiểm soát (Randomized controlled trials, RCT, xem chương 3) là nguồn chứng cứ duy nhất trong quyết định lâm sàng. Thực vậy, EBM tìm kiếm các chứng cứ tốt nhất hiện có từ nghiên cứu cơ bản đến nghiên cứu lâm sàng để làm cơ sở cho việc đưa ra quyết định lâm sàng. Từ quan điểm này, để đánh giá độ chính xác của một xét nghiệm chẩn đoán có thể sử dụng thông tin từ nghiên cứu cắt ngang hay để trả lời câu hỏi liên quan đến tiên lượng của bệnh nhân có thể sử dụng kết quả từ nghiên cứu thuần tập thay cho một thử nghiệm lâm sàng (xem thêm chương 8). Tuy nhiên, thiết kế chặt chẽ của thử nghiệm lâm sàng cho phép ước lượng chính xác nhất hiệu quả và độ an toàn khi lựa chọn thuốc hay phác đồ điều trị (xem thêm chương 3). *Bản khoản thứ ba* ghi nhận hạn chế của thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong điều kiện kiểm soát chặt chẽ “lý tưởng” nên không phản ánh được các tình huống thực tế đa dạng trong thực hành. Thêm vào đó, việc ngoại suy kết quả của thử nghiệm lâm sàng trên 1 thuốc cho các thuốc trong cùng nhóm có thể dẫn đến sai lầm. Những hạn chế này không thể phủ nhận được vai trò của thử nghiệm lâm sàng trong việc xác định vai trò của thuốc trong các phác đồ điều trị. Trong những năm 1970, chỉ dựa trên các nghiên cứu quan sát về mối liên quan giữa xuất hiện co thất thất sớm (premature ventricular contractions, PVCs) ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim với khả năng đột tử của bệnh nhân, khuyến cáo sử dụng thuốc chống loạn nhịp để loại trừ PVCs và giảm nguy cơ đột tử cho bệnh nhân đã được áp dụng (Harrison’s Principles of Internal Medicine, 8th edition). Tuy nhiên, kết quả từ thử nghiệm lâm sàng sau đó trên bệnh nhân có PVCs cho thấy việc sử dụng thuốc chống loạn nhịp lại làm tăng tỷ lệ tử vong (Echt DS et al. NEJM 1991, 324, 781-788). Vì vậy, các hướng dẫn điều trị hiện nay đều không khuyến cáo sử dụng thuốc chống loạn nhịp để loại bỏ PVCs cho bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim (ACC/AHA guidelines. J Am Coll Cardiol 1999, 34, 890-911). Một ví dụ gần đây liên quan đến hướng dẫn xử trí nhồi máu cơ tim năm 1996 có khuyến cáo “liệu pháp điều trị estrogen làm giảm tỷ lệ tử vong ở phụ nữ có bệnh mạch vành mức độ trung bình và nặng” dựa trên kết quả của nghiên cứu quan sát trước đó (ACC/AHA guidelines. J Am Coll Cardiol 1996, 28, 1328-1348). Kết quả từ thử nghiệm lâm sàng sau đó lại không tìm thấy bất cứ lợi ích nào trong việc giảm nguy cơ chung của nhồi máu cơ tim và nguy cơ đột tử khi sử dụng liệu pháp estrogen, ngược lại tỷ lệ xuất hiện các biến cố mạch vành lại cao hơn trong năm đầu tiên ở nhóm phụ nữ dùng estrogen so với nhóm chứng dùng placebo (JAMA 1998, 280, 605-613). Sau kết quả này, khuyến cáo điều trị đã được sửa đổi: “dựa trên các bằng chứng hiện có về không có lợi ích trên tim mạch, ngược lại lại có khả năng làm gia tăng sớm xuất hiện các biến cố tim mạch nên liệu pháp sử dụng estrogen phối hợp với progesteron không được khuyến cáo để dự phòng thứ phát bệnh mạch vành” (ACC/AHA guidelines. J Am Coll Cardiol 1999, 34, 890-911). Như vậy, nếu chỉ dựa vào kết quả từ các nghiên cứu quan sát ban đầu có thể dẫn đến sai lầm trong thực hành mà cần dựa trên các kết quả từ thử nghiệm lâm sàng thiết kế đúng phương pháp để đưa ra kết luận về hiệu quả và độ an toàn của thuốc hay phác đồ điều trị.

Thông tin thêm về EBM (lịch sử và phát triển của EBM, các thuật ngữ sử dụng trong EBM, hướng dẫn, chương trình đào tạo về EBM, các phần mềm, các đường dẫn kết nối đến địa chỉ truy cập tới các nguồn cơ dữ liệu EBM, hướng dẫn tìm kiếm y văn về thuốc và tóm tắt kết quả các nghiên cứu dựa trên bằng chứng) được mô tả chi tiết trên một số trang web trên Internet. Người đọc có thể truy cập vào địa chỉ trang web của thư viện Y khoa trường Đại học Dartmouth, Hoa Kỳ để có thêm các thông tin trên (http://www.dartmouth.edu/~biomed/resources.html/guides/ebm_resources.shtml#ebm_info).

2. VẬN DỤNG Y HỌC DỰA TRÊN BẰNG CHỨNG TRONG THỰC HÀNH SỬ DỤNG THUỐC

Thực hành EBM là quá trình nhận diện thông tin cần thiết trong quá trình chăm sóc bệnh nhân, tìm kiếm các chứng cứ tốt nhất hiện có giúp giải quyết vấn đề, cân nhắc chứng cứ trong bối cảnh lâm sàng cụ thể trên bệnh nhân và tích hợp các chứng cứ này để xây dựng kế hoạch điều trị. Bốn bước của EBM áp dụng trong thực hành sử dụng thuốc bao gồm:

- Nhận diện thông tin cần thiết và chuyển các thông tin này thành dạng các câu hỏi.
- Tiến hành tìm kiếm hiệu quả các chứng cứ tốt nhất để trả lời câu hỏi đặt ra.
- Phân tích các chứng cứ thu thập được dựa trên tính hợp lý và hữu ích của thông tin.
- Áp dụng kết quả phân tích vào tình huống cụ thể của bệnh nhân để hỗ trợ tốt nhất các quyết định lâm sàng.

2.1. Xây dựng câu hỏi

Thực tế lâm sàng đòi hỏi cân nhắc thường xuyên nguy cơ – lợi ích của các thuốc/phác đồ điều trị khác nhau. Các câu hỏi từ thực tế lâm sàng thường liên quan trực tiếp đến bệnh nhân:

- Liệu có nên kê đơn clopidogrel cho một bệnh nhân nam 65 tuổi có đau thắt ngực không ổn định?
- Liệu có nên sử dụng liệu pháp thay thế hormon cho một phụ nữ sau mãn kinh?
- Sildenafil có an toàn cho bệnh nhân đái đường type II hay không?

Do đó, khi tìm kiếm các chứng cứ để trả lời, các câu hỏi từ thực tế lâm sàng cần được sắp xếp lại cho chính xác và đặc hiệu hơn. Cấu trúc của một câu hỏi tốt bao gồm các nội dung: bệnh nhân hoặc vấn đề cần giải quyết, can thiệp (thuốc/phác đồ điều trị) đang cân nhắc, các can thiệp khác để đối chiếu, so sánh cân nhắc lựa chọn và tiêu chí đánh giá (outcome) cần quan tâm. Cấu trúc này phản ánh 4 yếu tố được mô tả trong nguyên tắc PICO: bệnh nhân (Patient, P), can thiệp (Intervention, I), nhóm đối chiếu (Comparison, C) và tiêu chí đánh giá (Outcome, O). Áp dụng nguyên tắc này với các ví dụ trên, các câu hỏi có thể được cấu trúc như sau:

- Liệu bổ sung clopidogrel vào phác đồ chống kết tập tiểu cầu sử dụng aspirin (can thiệp) có giúp giảm tỷ lệ tử vong hoặc dự phòng các biến cố mạch vành (tiêu chí đánh giá có ý nghĩa lâm sàng) cho bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định (bệnh nhân và vấn đề cần giải quyết) đang sử dụng aspirin đơn độc (can thiệp đối chiếu) không?
- Có nên bắt đầu sử dụng liệu pháp thay thế hormon (can thiệp so sánh với không can thiệp) để dự phòng các biến cố tim mạch (tiêu chí đánh giá) cho phụ nữ sau mãn kinh không có biểu hiện triệu chứng có tiền sử gia đình mắc bệnh mạch vành (bệnh nhân) hay không?

Các câu hỏi có cấu trúc chặt chẽ sẽ giúp làm rõ mục tiêu tìm kiếm thông tin trong y văn đồng thời giúp đảm bảo tính ngoại kiểm của việc vận dụng EBM trong thực hành sử dụng thuốc là áp dụng các chứng cứ tìm được trong nghiên cứu để giải quyết một phần các vấn đề trong thực tế lâm sàng.

2.2. Tìm kiếm chứng cứ từ y văn

Dược sĩ lâm sàng có 4 cách lựa chọn khác nhau để tìm kiếm các chứng cứ trong y văn trả lời cho câu hỏi đã được xây dựng trong bước 1. Mỗi lựa chọn đều có các ưu điểm và hạn chế riêng.

- **Hỏi thông tin từ đồng nghiệp, xin ý kiến chuyên gia:**

Đây là hình thức cung cấp câu trả lời nhanh nhất và dễ dàng nhất cho các câu hỏi lâm sàng. Tuy nhiên, nên thận trọng do kiến thức y học thay đổi rất nhanh dẫn đến câu trả lời không còn được cập nhật và phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm chuyên môn của người trả lời.

- **Tham khảo thông tin từ các hướng dẫn điều trị (hướng dẫn điều trị xây dựng dựa trên bằng chứng hay dựa trên kinh nghiệm của chuyên gia) hoặc các sách tra cứu chẩn đoán và điều trị:**

Có thể sử dụng các hướng dẫn điều trị ở các trang tra cứu trực tuyến (như UptoDate: www.uptodate.com; National Guidelines Clearinghouse của Hoa Kỳ: www.guideline.gov; National Institute for Health and Clinical Excellence của Anh: www.nice.org.uk; Therapeutic Guidelines, e-TG của Australia: www.tg.org.au, hoặc trang Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/> tập hợp các hướng dẫn điều trị của nhiều quốc gia trên thế giới), các hướng dẫn của các Hội chuyên môn (như hướng dẫn của Trường môn tim mạch Hoa Kỳ/Hội Tim mạch Hoa Kỳ, AHA/ACA cho chẩn đoán và điều trị các bệnh tim mạch) hay các sách cập nhật về chẩn đoán và điều trị như Nguyên lý Nội Khoa Harrison: Harrison's Principles of Internal Medicine (Nhà xuất bản McGrawHill) hay Current Medical Diagnosis and Treatment (Nhà xuất bản McGrawHill/Lange) được cập nhật định kỳ.

- **Tham khảo thông tin từ các nguồn dữ liệu điện tử lưu trữ thông tin từ các tổng quan hệ thống (systematic review) và phân tích gộp (meta-analysis):**

Hướng tiếp cận này cho phép cán bộ y tế trong thời gian ngắn có thể tìm kiếm và tổng quan y văn để trả lời câu hỏi lâm sàng hoặc đưa ra quyết định lâm sàng trên bệnh nhân. Các bài báo tổng quan y văn kinh điển (narrative review) thường giúp việc cung cấp thông tin chung về chẩn đoán, điều trị một bệnh lý hay cập nhật các thành tựu trong một lĩnh vực y khoa cụ thể. Tuy nhiên, các thông tin này thường được viết theo một kết cấu đã định sẵn của tác giả do đó có thể có những sai sót trong quá trình thu thập, phân tích và tổng hợp thông tin. Ngược lại, tổng quan hệ thống sử dụng cách tìm thông tin và lựa chọn thông tin mang tính toàn diện và lặp lại cao để tổng kết tất cả các chứng cứ tốt nhất về một vấn đề. Hơn nữa, việc tuân thủ một qui trình nghiêm ngặt trong đánh giá và phân tích thông tin từ các nguồn chứng cứ trong y văn mang tính định lượng (thông qua phân tích gộp) hoặc mang tính định tính cho phép đưa ra câu trả lời tốt nhất cho câu hỏi lâm sàng. Tổng quan hệ thống cũng kiểm chứng tính thống nhất của kết quả từ các nhiều nghiên cứu (chủ yếu là thử nghiệm lâm sàng) khác nhau và liệu có thể khái quát, nhân rộng các kết quả này để áp dụng vào thực tế điều trị hay không. Một trong những nguồn cơ sở dữ liệu phong phú nhất về tổng quan hệ thống là thư viện Cochrane (<http://www.cochrane.org>) chứa hơn 5000 tổng quan về các lĩnh vực y khoa khác nhau trong đó chủ yếu tập trung vào lĩnh vực điều trị. Bên

chặng đó, có thể tìm kiếm các tổng quan hệ thống và phân tích gộp từ thư viện Y khoa Hoa Kỳ (PubMed/Medline, <http://ncbi.nlm.nih.gov>) sử dụng các từ khóa tìm kiếm và giới hạn tìm kiếm các tài liệu liên quan đến Meta-Analysis và Systematic Reviews. Ngoài ra, trang web của Trung tâm Tổng hợp và Truyền tải Thông tin (Centre for Reviews and Disseminations, CRD) của Bộ Y tế Anh đặt tại Đại học York (<http://www.crd.york.ac.uk>) cũng thường xuyên cập nhật tóm tắt các tổng quan hệ thống và phân tích gộp liên quan đến hiệu quả điều trị. Trung tâm Lâm sàng (National Institute for Clinical Excellence, NICE) thuộc Bộ Y tế Anh với phương pháp tương tự thư viện Cochrane cũng đánh giá và công bố các hướng dẫn và kết quả đánh giá của mình trên địa chỉ website của Trung tâm (<http://nice.org.uk>).

- **Tiến hành tìm kiếm thông tin trên các cơ sở dữ liệu tra cứu trực tuyến như PubMed/Medline:**

Nên cân nhắc tìm kiếm thông tin trong y văn trên các cơ sở dữ liệu tra cứu điện tử như PubMed/Medline khi câu hỏi lâm sàng liên quan đến các thuốc mới, các phương pháp điều trị mới. Trong trường hợp này, người tìm kiếm thông tin nên tiếp cận đến các nguồn thông tin sơ cấp là các bài báo nghiên cứu gốc. Cho tới thời điểm hiện tại, thư viện PubMed/Medline là thư viện điện tử lớn nhất tập hợp và lưu trữ các thông tin về các bài báo được công bố trong các tạp chí Y Sinh học. Để hỗ trợ tìm kiếm thông tin một cách hiệu quả, PubMed/Medline đã xây dựng các bộ lọc (filters) khác nhau giúp tìm kiếm các nghiên cứu liên quan để trả lời các câu hỏi lâm sàng về bệnh nguyên, chẩn đoán, tiên lượng hay điều trị bệnh. Một số trang web tìm kiếm gộp (metasearch engines) đã được xây dựng cho phép tìm kiếm thông tin liên quan đến 1 câu hỏi lâm sàng trên nhiều trang web y khoa khác nhau như TRIP (Turning Research Into Practice, <http://www.tripdatabase.com>), Sumsearch2 của Đại học Kansas (<http://sumsearch.org>) hay Query Server (<http://queryserver.dataware.com/health.htm>).

Sau khi tập hợp được các chứng cứ từ y văn, dược sĩ lâm sàng cần xác định liệu các khuyến cáo điều trị, các bài báo tổng quan hay các bài nghiên cứu đã tìm kiếm được có giúp cho trả lời câu hỏi lâm sàng đặt ra ở bước 1 hay không thông qua đánh giá thông tin trong y văn tìm kiếm được cũng như ý nghĩa lâm sàng (tính hữu ích trong trả lời tình huống lâm sàng) của thông tin từ tài liệu.

2.3. Phân tích đánh giá các chứng cứ thu thập được từ y văn

Phân tích và đánh giá các chứng cứ thu thập được từ y văn bao gồm ngoại kiểm (external validity) và nội kiểm (internal validity).

2.3.1. Đánh giá chất lượng của chứng cứ thu thập từ y văn

Nội kiểm đánh giá chất lượng của nghiên cứu, cho phép kiểm tra xem nghiên cứu có được thiết kế đúng phương pháp để cân bằng các yếu tố nhiễu có thể ảnh hưởng đến kết quả giữa nhóm dùng thuốc và nhóm đối chiếu. Để đảm bảo được điều này, quá trình thiết kế thử nghiệm phải giảm thiểu tối đa các sai số hệ thống và các sai số ngẫu nhiên liên quan đến can thiệp y khoa. Các sai số này có thể dẫn đến đánh giá thấp hoặc đánh giá quá mức hiệu quả điều trị của thuốc, làm biện giải sai kết quả thực của nghiên cứu. Người đọc có thể tham khảo thêm kỹ năng phân tích y văn qua chòm bài báo hướng dẫn của tạp chí BMJ (BMJ Publishing Group, How to read a paper: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/how-read-paper>), hướng dẫn đăng trong chòm bài báo của tạp chí JAMA

(Users' Guide to Evidence-Based Medicine: <http://www.jamaevidence.com>). Các điểm chính cần cân nhắc khi đánh giá thông tin từ các loại hình y văn khác nhau theo hướng dẫn của nhóm chuyên môn về Y học bằng chứng của Đại học McMaster (Canada) đăng trên tạp chí JAMA được tổng kết trong bảng 1. Với loại hình nghiên cứu đặc thù và quan trọng nhất trong y văn về thuốc là thử nghiệm lâm sàng, khi đánh giá chất lượng của thử nghiệm cần trả lời ít nhất 3 câu hỏi sau:

- *Việc điều trị cho bệnh nhân trong nghiên cứu có được phân nhóm ngẫu nhiên không?*

Để giảm thiểu sai số lựa chọn, tất cả các bệnh nhân tham gia thử nghiệm cần có xác suất giống nhau được phân bố vào nhóm dùng thuốc/phác đồ điều trị nghiên cứu hay nhóm chứng. Phân nhóm ngẫu nhiên là biện pháp tốt nhất đảm bảo phân bố đều các sai số đã biết hoặc chưa biết vào các nhóm bệnh nhân của thử nghiệm. Nếu các yếu tố nhiễu quan trọng ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân (như mức độ nặng của bệnh, sự có mặt của các bệnh mắc kèm) nếu không được phân bố ngẫu nhiên đều vào các nhóm điều trị sẽ dẫn tới ước lượng không chính xác lợi ích của thuốc/phác đồ điều trị. Hơn nữa, nghiên cứu viên tuyển chọn bệnh nhân vào nghiên cứu không nên được biết đối tượng nào (nhóm thử hay nhóm đối chiếu) sẽ được tuyển chọn tiếp theo vì nếu họ biết được điều này sẽ không tránh khỏi xu hướng lựa chọn bệnh nhân khỏe hơn vào nhóm thử hoặc ngược lại. Một số phương pháp phân nhóm ngẫu nhiên như bắt thăm ngẫu nhiên thông qua 1 đơn vị trung tâm không có thông tin về bệnh nhân được lựa chọn, bắt thăm ngẫu nhiên qua phong bì thư dán kín có chứa thông tin số thăm và nhóm điều trị tương ứng... là các phương pháp bắt thăm không gây sai số lựa chọn.

- *Nghiên cứu có được thực hiện mù đôi không?*

Để giảm thiểu các sai số liên quan đến quá trình chăm sóc và điều trị bệnh nhân có thể làm sai lệch kết quả, bác sĩ điều trị và bệnh nhân không nên được biết thuốc và phương pháp điều trị bệnh nhân sử dụng. Phương pháp mù đôi giúp tránh việc bác sĩ thực hiện thêm các phương pháp điều trị hay can thiệp khác chỉ trên một nhóm bệnh nhân. Chẳng hạn khi bác sĩ điều trị cho rằng nhóm bệnh nhân dùng thuốc đối chứng sẽ có hiệu quả thấp hơn thì thường có xu hướng theo dõi bệnh nhân chặt và thường xuyên hơn so với qui định trong đề cương. Có thể thực hiện mù với đối tượng thứ 3 là người xử lý và tính toán thống kê kết quả nghiên cứu hay bác sĩ tham gia đánh giá các chỉ tiêu của nghiên cứu để giảm các sai số phát hiện (detection bias) có thể xảy ra do sự khác biệt về đánh giá các chỉ tiêu chính của nghiên cứu.

- *Nghiên cứu có thực hiện phân tích theo dự định điều trị (intention-to-treat, ITT) hay không?*

Phân tích theo dự định điều trị có nghĩa là kết quả từ tất cả các bệnh nhân đã được phân nhóm ngẫu nhiên trong nghiên cứu đều được đưa vào tính toán và phân bố theo nhóm điều trị mà bệnh nhân đã được phân nhóm ngẫu nhiên trước đó. Điều này giúp giảm thiểu sai số phân bố bệnh nhân và đảm bảo việc các yếu tố nguy cơ và các yếu tố tiên lượng vẫn được phân bố đều giữa các nhóm khi tiến hành phân tích kết quả. Ví dụ, việc loại trừ các bệnh nhân bỏ tham gia nghiên cứu sớm khi tính toán kết quả có thể dẫn đến sai số khi so sánh giữa các nhóm vì lý do các bệnh nhân phải bỏ nghiên cứu sớm thường liên quan đến tiên lượng bệnh và hiệu quả điều trị. Việc loại trừ các bệnh nhân này làm cho việc tính toán

kết quả chỉ được thực hiện trên những bệnh nhân có tiên lượng tốt hơn, do đó có thể ước tính quá mức hiệu quả của phương pháp điều trị.

Bảng 4.1. Bảng kiểm đánh giá các nghiên cứu liên quan đến thực hành sử dụng thuốc

Điều trị
<p>Nội kiểm</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bệnh nhân có được phân nhóm ngẫu nhiên không? - Nghiên cứu có được thiết kế mù đôi không? - Tính toán kết quả có dựa trên phân tích ITT không? - Việc phân nhóm ngẫu nhiên bệnh nhân có thành công khi kết thúc nghiên cứu không?
<p>Mức độ hiệu quả của thuốc/phác đồ điều trị</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tác động của phương pháp điều trị? - Độ rộng của khoảng tin cậy 95% của các kết quả? - Các kết quả thu được có nghĩa lâm sàng không? Khả năng áp dụng các kết quả này. - Liệu bệnh nhân đang xem xét trong tình huống lâm sàng có các đặc điểm phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân trong nghiên cứu không? - Lợi ích của thuốc/phương pháp điều trị có vượt trội hơn nguy cơ không?
Nguy cơ
<p>Nội kiểm</p> <ul style="list-style-type: none"> - Các bệnh nhân trong nhóm chứng có các đặc điểm tương đồng với các bệnh nhân trong nhóm bệnh không? (nghiên cứu bệnh/chứng). - Các sai số đã được giảm thiểu khi đo lường việc sử dụng thuốc (phơi nhiễm với thuốc nghi ngờ) và đánh giá biến cố bất lợi của thuốc chưa? - Thời gian theo dõi bệnh nhân để phát hiện biến cố bất lợi đã phù hợp chưa? - Có đảm bảo được việc sử dụng thuốc (phơi nhiễm) xảy ra trước biến cố bất lợi hay không? - Có mối liên quan liều – tác dụng của biến cố bất lợi hay không?
<p>Mức độ nguy cơ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mối quan hệ giữa sử dụng thuốc (phơi nhiễm) với biến cố bất lợi có chắc chắn không? - Việc ước tính nguy cơ của thuốc chính xác đến mức độ nào? - Cần bao nhiêu bệnh nhân sử dụng thuốc (phơi nhiễm với thuốc) để xuất hiện một biến cố bất lợi?
<p>Khả năng áp dụng kết quả</p> <ul style="list-style-type: none"> - Khả năng xuất hiện biến cố bất lợi trên bệnh nhân của tình huống lâm sàng - Việc ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ có đem lại hậu quả gì cho bệnh nhân không?
Tổng quan, tổng quan hệ thống, phân tích gộp
<p>Nội kiểm</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tổng quan có đưa ra câu hỏi được thiết kế chặt chẽ không?

- Các tiêu chí dung để lựa chọn nghiên cứu đưa vào sử dụng phân tích trong tổng quan có hợp lý không?
- Liệu tất cả các nghiên cứu có liên quan đã được lựa chọn để phân tích trong tổng quan chưa?
- Các nghiên cứu được đưa vào sử dụng phân tích trong tổng quan có được đánh giá về chất lượng nghiên cứu không?
- Việc giảm thiểu các sai số liên quan đến lựa chọn bài nghiên cứu, trích dẫn dữ liệu và phân tích dữ liệu đã được thực hiện chưa?
- Liệu tất cả các chỉ tiêu đánh giá lâm sàng quan trọng đã được cân nhắc phân tích trong tổng quan chưa?
- Kết quả của các nghiên cứu có được kết hợp để xử lý một cách hợp lý không?

Mức độ tác động

- Kết quả hiệu quả trung bình của các nghiên cứu qua phân tích gộp?
- Kết quả chính xác đến mức độ nào?

Khả năng áp dụng kết quả

- Đặc điểm của bệnh nhân trong tình huống lâm sàng có giống với đối tượng bệnh nhân trong các nghiên cứu không?
- Liệu nguy cơ của thuốc có vượt trội hơn lợi ích không?

Hướng dẫn điều trị

Nội kiểm

- Phần điều trị bệnh và các tiêu chí đánh giá có được đề cập rõ ràng không?
- Các chứng cứ sử dụng có liên quan đến các khuyến cáo đưa ra không?
- Có sử dụng các phương pháp tìm kiếm, lựa chọn và tổng hợp chứng cứ một cách hệ thống và đầy đủ không?
- Tất cả các kết cuộc (outcomes) lâm sàng đã được đánh giá chưa?
- Hướng dẫn điều trị có đảm bảo tính cập nhật không?
- Hướng dẫn điều trị có đề cập đến các chứng cứ chứng minh lợi ích của việc thực hành theo khuyến cáo không?
- Hướng dẫn điều trị có được phản biện độc lập không?

Mức độ tác động

- Độ mạnh của các khuyến cáo?
- Tác động của các chứng cứ chưa chắc chắn trên các tiêu chí lâm sàng của bệnh?

Khả năng áp dụng

- Liệu hướng dẫn điều trị có hướng tới tình huống thực hành? (ví dụ hướng dẫn điều trị cho chăm sóc bệnh nhân đái tháo đường tại cộng đồng so với hướng dẫn cho chăm sóc bệnh nhân tại các đơn vị chuyên khoa Nội tiết/Đái tháo đường)
- Liệu bệnh nhân trong tình huống lâm sàng có nằm trong quần thể đích mà các khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị hướng tới hay không?

Phân tích kinh tế

Nội kiểm

<ul style="list-style-type: none"> - Việc đánh giá chi phí và lợi ích/nguy cơ của thuốc có được đánh giá cho tất cả các nhóm can thiệp không? - Chi phí cũng như lợi ích/nguy cơ của thuốc có được đánh giá chính xác không? - Tác động của các yếu tố chưa chắc chắn có được đánh giá không? - Tác động của sự khác biệt về nguy cơ nền ban đầu (baseline) tới chi phí và lợi ích/nguy cơ của thuốc có được đánh giá không?
<p>Mức độ tác động</p> <ul style="list-style-type: none"> - Những chi phí gia tăng (incremental costs) và lợi ích/nguy cơ nào của thuốc đã được đánh giá? - Chi phí gia tăng và lợi ích/nguy cơ của thuốc có thay đổi giữa các nhóm bệnh nhân không? - Phân tích độ nhạy có ảnh hưởng như thế nào đến chi phí gia tăng?
<p>Khả năng áp dụng</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lợi ích của thuốc có vượt trội nguy cơ và chi phí không? - Kết quả có thể áp dụng với bệnh nhân trong tình huống lâm sàng không? (đối tượng bệnh nhân có tương tự không, các loại chi phí có tương tự không?)

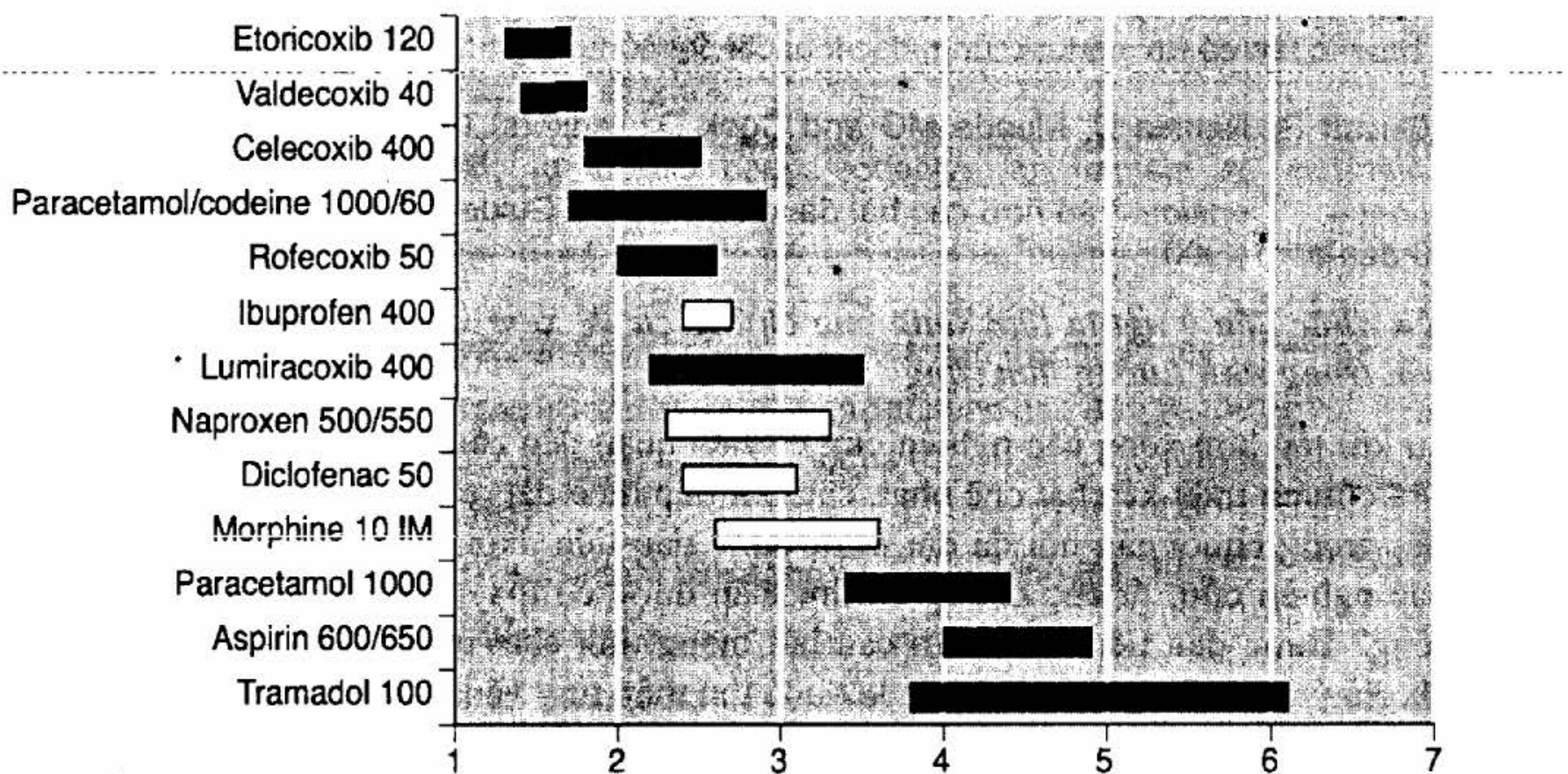
Nguồn: Guyatt G, Rennie D, Meade MO and Cook DJ (editors) (2008), *Users' guides to the medical literature: A manual for evidence-based clinical practice*, Mc Graw Hill Medical/JAMAevidence, 2nd edition. Tập hợp các bài đăng trên User's Guide series trên tạp chí JAMA từ năm 1993 đến năm 2000.

2.3.2. Cân nhắc đến ý nghĩa lâm sàng của chứng cứ để xem xét khả năng áp dụng trên bệnh nhân trong tình huống lâm sàng

Sau khi tập hợp xong các nghiên cứu có liên quan đến câu hỏi lâm sàng và xác định các nghiên cứu có thiết kế chặt chẽ nhất, câu hỏi tiếp theo đặt ra với dược sĩ lâm sàng là sẽ làm gì tiếp trong chuỗi câu hỏi đã đặt ra từ bước đầu tiên. Nói cách khác, liệu những kết quả từ các nghiên cứu, từ các chứng cứ thu thập được có thay đổi việc điều trị của bệnh nhân không? Bước đầu tiên để trả lời câu hỏi mang tính chất quyết định lâm sàng này là việc đánh giá ý nghĩa lâm sàng của các kết quả thu thập từ y văn. Liệu các tiêu chí đánh giá nêu trong thử nghiệm lâm sàng có phản ánh được rõ rệt hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân không? Nguyên tắc POEMs (Patient-oriented Evidence that Matters) đề xuất bởi Allen Shaughnessy và cộng sự nhấn mạnh vai trò của các tiêu chí quan trọng có ý nghĩa lâm sàng cần cân nhắc bao gồm: tử vong, bệnh mắc kèm và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Ví dụ, nếu một thuốc chỉ làm cải thiện chức năng tâm trương thất trái - một chỉ tiêu đánh giá gợi ý (surrogate endpoint, xem thêm chương 3) thì có ý nghĩa lâm sàng tương đương với một thuốc làm giảm tỷ lệ tử vong hay cải thiện tình trạng suy tim - chỉ tiêu đánh giá chính (primary outcomes) trên một bệnh nhân suy tim hay không?

Lợi ích một can thiệp điều trị trên bệnh nhân không những phụ thuộc vào hiệu quả của can thiệp mà còn phụ thuộc mức độ vượt trội mà lợi ích của can thiệp đem lại so với nguy cơ, chi phí và lợi ích của các thuốc/phác đồ điều trị khác hiện đang được sử dụng trong thực hành. Trong bối cảnh đó, số bệnh nhân cần điều trị (number-needed to treat, NNT) và số bệnh nhân cần thiết để gây tổn hại (number-needed to harm, NNH) là các thông số có ý nghĩa lâm sàng cho phép ước lượng tác động của can thiệp bằng thuốc kể cả lợi ích và nguy cơ, từ đó quyết định xem có nên áp dụng cho bệnh nhân hay không. NNT và NNH

cho biết số bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc và thời gian điều trị bằng thuốc hay phác đồ đó để đạt được một kết cuộc lâm sàng có lợi hoặc bất lợi cho bệnh nhân. Thông thường, giá trị NNT càng thấp chứng tỏ thuốc/phác đồ điều trị càng có hiệu quả. NNT bằng 1 có nghĩa là kết cuộc lâm sàng có lợi và mong đợi từ thuốc xuất hiện ở tất cả các bệnh nhân ở nhóm thử nhưng không được ghi nhận trên bất cứ bệnh nhân nào ở nhóm chứng. Hiện chưa có thống nhất về khoảng dao động chấp nhận được của giá trị NNT nhưng giá trị này thường dao động trong khoảng từ 2 đến 4. Mặc dù vậy, cần lưu ý đến một số ngoại lệ như trong trường hợp phác đồ bộ 3 diệt xoắn khuẩn *Helicobacter pylori* (HP) yêu cầu giá trị NNT càng thấp càng tốt ($\approx 1,1$) để đảm bảo tránh tái phát trong vòng 1 năm trong khi đó với các can thiệp mang tính dự phòng chỉ tạo ra hiệu quả nhỏ trên quần thể bệnh nhân như việc sử dụng aspirin ở giai đoạn sau nhồi máu cơ tim để dự phòng tái phát trong vòng 5 tuần thì lại chấp nhận NNT ở mức khoảng 40 là mức có hiệu quả. Trên thực tế, giá trị NNT đã được sử dụng để xem xét liệu có nên sử dụng một thuốc/phác đồ cho bệnh nhân hay không cũng như lựa chọn thuốc trong một nhóm thuốc hoặc một nhóm dược lý. Sử dụng hướng tiếp cận này, Đơn vị nghiên cứu Đau của Đại học Oxford (Anh) đã so sánh giá trị NNT cần thiết để tạo ra tác dụng giảm đau của một số thuốc giảm đau thông thường (hình 4.1).



Khoảng tin cậy 95% của giá trị NNT để tạo ra tác dụng giảm đau 50% so với placebo

Hình 4.1. Giá trị NNT của các thuốc giảm đau để tạo ra ít nhất 50% tác dụng giảm đau trong vòng 4-6 giờ so với placebo trong các trường hợp đau ở mức độ từ trung bình đến đau nặng

Nguồn: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>

Các thông số RR, ARR, NNT và NNH thường được tính toán trong các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế để trả lời câu hỏi liệu việc sử dụng thuốc hay phác đồ nghiên cứu có làm giảm một biến cố bất lợi so với nhóm chứng hay không. Ví dụ về biến cố bất lợi như nhồi máu cơ tim, đột quỵ, nhập viện hoặc tử vong. Do các tiêu chí đánh giá này là biến nhị phân (có hoặc không) nên có thể tóm tắt kết quả nghiên cứu trong bảng 4.2. Từ các giá trị của bảng này, có thể tính toán các thông số nguy cơ tương đối (relative risk, RR), giảm nguy cơ tương đối (relative risk reduction, RRR), giảm nguy cơ tuyệt đối (absolute risk reduction) và NNT (bảng 4.3).

Bảng 4.2. Biểu diễn kết quả dữ liệu của chỉ tiêu đánh giá trong nghiên cứu

Nhóm	Biến cố bất lợi	
	Có	Không
Dùng thuốc/phác đồ nghiên cứu	A	B
Nhóm chứng (control)	C	D

Bảng 4.3. Các thông số tính toán từ thử nghiệm lâm sàng (RR, RRR, ARR và NNT)

Thông số	Mô tả	Công thức tính
Nguy cơ tương đối (RR)	Tỷ số nguy cơ xuất hiện biến cố ở nhóm dùng thuốc và nguy cơ ở nhóm chứng	$[A/(A+B)]/[C/(C+D)]$
Giảm nguy cơ tương đối (RRR)	Phần trăm giảm nguy cơ so với ước lượng ban đầu	$1 - RR$
Giảm nguy cơ tuyệt đối (ARR)	Sự khác biệt về nguy cơ xuất hiện biến cố ở nhóm chứng so với nhóm dùng thuốc	$[C/(C+D)] - [A/(A+B)]$
Số bệnh nhân cần điều trị (NNT)	Số bệnh nhân cần được điều trị bằng thuốc để giảm 1 ca bệnh	$1/ARR$

Để hiểu rõ hơn về cách tính toán và ý nghĩa của các giá trị RR, ARR, NNT và NNH, hãy cùng phân tích ví dụ liên quan đến thử nghiệm lâm sàng tìm kiếm được khi trả lời câu hỏi đã đề cập ở phần trước:

“Liệu bổ sung clopidogrel vào phác đồ chống kết tập tiểu cầu sử dụng aspirin có giúp dự phòng tử vong hoặc các biến cố mạch vành cho bệnh nhân 65 tuổi đau thắt ngực không ổn định đang sử dụng aspirin đơn độc không?”

Thử nghiệm lâm sàng này theo dõi 12562 bệnh nhân mắc hội chứng bệnh mạch vành, được phân nhóm ngẫu nhiên vào 2 nhóm: nhóm dùng clopidogrel kết hợp với aspirin và nhóm dùng aspirin đơn độc (NEJM 2001, 345, 494-502). Các bệnh nhân được theo dõi trong vòng 9 tháng để ghi nhận biến cố bất lợi bao gồm nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong do bệnh lý tim mạch. Kết quả đã ghi nhận được 582 bệnh nhân có xuất hiện các biến cố bất lợi ở nhóm dùng clopidogrel + aspirin (9,28%) và 719 bệnh nhân ở nhóm chứng dùng aspirin (11,47%). Nguy cơ tương đối tính được là 0,81. RR đo lường tỷ số nguy cơ xuất hiện biến cố ở nhóm dùng thuốc nghiên cứu so với nhóm đối chứng. Giá trị RR = 1 cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm dùng thuốc và nhóm chứng. Giá trị RR < 1 chứng tỏ can thiệp bằng thuốc nghiên cứu làm giảm nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi so với nhóm chứng và ngược lại nếu RR > 1 có nghĩa là can thiệp bằng thuốc làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi so với nhóm chứng. Cũng cần lưu ý bên cạnh giá trị RR, khoảng tin cậy 95% của giá trị này cũng đóng vai trò quan trọng quyết định xem liệu có sự khác biệt thực sự giữa nhóm thử và nhóm đối chứng hay không. Trong trường hợp này, RR là 0,81 với khoảng tin cậy 95% dao động từ 0,72 đến 0,90. Khoảng tin cậy này không chứa 1 chứng tỏ có thể khẳng định chắc chắn rằng phác đồ điều trị phối hợp clopidogrel + aspirin làm giảm nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi so với nhóm chỉ dùng aspirin đơn độc.

Thông số RRR tính được là 19% (1-0,81) cho thấy bệnh nhân được điều trị kết hợp clopidogrel với aspirin có nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi thấp hơn 19% so với bệnh nhân chỉ được điều trị bằng aspirin đơn độc. Cần lưu ý, trong một số trường hợp, RRR, giá trị đo lường mức độ hiệu quả của can thiệp có thể được biện giải không chính xác. Ví dụ, độ giảm nguy cơ tương đối liên quan đến đột quỵ của artovastatin là 48% khi so sánh với nhóm chứng sử dụng placebo. Mặc dù con số này rất ấn tượng về lợi ích artovastatin đem lại cho bệnh nhân có nguy cơ đột quỵ cao tuy nhiên cần cân nhắc đến nguy cơ tuyệt đối (absolute risk, AR) bên cạnh RRR. Thực vậy, tần suất xuất hiện đột quỵ là 1,5% (21/1428 bệnh nhân điều trị bằng artovastatin) so với 2,8% (39/1409 bệnh nhân dùng placebo) cho phép tính toán ARR là 1,3% (2,8% - 1,5%). Như vậy, mặc dù giảm được 50% nguy cơ tương đối với artovastatin, số lượng bệnh nhân thực sự giảm được nguy cơ rất nhỏ (18) trên tổng số hơn 2800 bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng (Lancet 2004, 364, 685-696).

Độ giảm nguy cơ tuyệt đối ARR trong ví dụ này là 2,19% (11,47%-9,28%) chứng tỏ 2,19% số bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel + aspirin tránh được nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi so với nhóm dùng aspirin đơn độc.

Số bệnh nhân cần điều trị (NNT) tính được là 46 (1/0,0219) có nghĩa là cần điều trị cho 46 bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định bằng clopidogrel kết hợp với aspirin trong vòng 9 tháng thay cho dùng aspirin đơn độc để dự phòng xuất hiện nhồi máu cơ tim, đột quỵ hay tử vong do bệnh lý tim mạch trên 1 bệnh nhân.

Liên quan đến độ an toàn, nghiên cứu cũng ghi nhận 2,7% số bệnh nhân ở nhóm điều trị bằng aspirin đơn độc có xuất hiện xuất huyết nghiêm trọng trong khi con số này là 3,6% ở nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel phối hợp với aspirin. Nguy cơ tương đối (RR) cho xuất huyết nghiêm trọng khi dùng clopidogrel + aspirin so với aspirin đơn độc là 1,33 (3,6/2,7). Theo qui ước, khi RR trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 được coi là nguy cơ cao hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng nhưng các biến cố bất lợi của thuốc có thể có nguyên nhân do một số yếu tố khác ngoài thuốc/phác đồ sử dụng ở nhóm can thiệp. Ngược lại, giá trị RR > 2 cho phép khẳng định nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi chủ yếu liên quan đến thuốc/phác đồ sử dụng ở nhóm can thiệp. Tăng nguy cơ tuyệt đối (absolute risk increase, ARI) thay thế cho ARR là 0,9% (3,6% - 2,7%). Số bệnh nhân cần thiết để gặp tổn hại (NNH) tính được là 111 (1/ARI) có nghĩa là cần điều trị trên 111 bệnh nhân bằng phác đồ phối hợp 2 thuốc chống kết tập tiểu cầu trong vòng 9 tháng để xuất hiện 1 trường hợp xuất huyết nghiêm trọng.

Tổng hợp kết quả tính toán NNT và NNH có thể kết luận trên 1000 bệnh nhân được điều trị như sau: thử nghiệm lâm sàng cho thấy điều trị 1000 bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định bằng clopidogrel phối hợp với aspirin giúp dự phòng được 21 trường hợp nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc tử vong do bệnh lý tim mạch với nguy cơ gây xuất huyết nghiêm trọng trên 9 bệnh nhân.

Sử dụng cách tính toán tương tự với các kết quả thu được từ các thử nghiệm lâm sàng cho phép ước lượng lợi ích của việc sử dụng thuốc trong nhiều bệnh lý tim mạch thông qua trị số NNT (bảng 4.4).

Bảng 4.4. Lợi ích cho bệnh nhân của một số phác đồ điều trị bệnh tim mạch

Câu hỏi lâm sàng (TLTK)	Tỷ lệ xuất hiện biến cố (%)		ARR	NNT
	Nhóm chứng	Nhóm thử		
Nguy cơ đột quỵ trong vòng 5 năm giảm được	2,9	1,9	1,0	100

bao nhiêu trong ở bệnh nhân tăng huyết áp điều trị bằng thuốc lợi tiểu (JAMA 1997, 277, 739-745)				
Nguy cơ tử vong trong vòng 2 năm sau nhồi máu cơ tim giảm được bao nhiêu trên bệnh nhân 60 tuổi điều trị bằng thuốc chẹn β (JAMA 1982, 247, 1707-1714)	9,8	7,3	2,5	40
Nguy cơ tử vong trong vòng 5 tuần sau nhồi máu cơ tim giảm được bao nhiêu trên bệnh nhân 60 tuổi điều trị bằng streptokinase (Lancet 1988, 2, 349-360)	12,0	9,2	2,8	36

2.4. Áp dụng chứng cứ để tối ưu hóa việc sử dụng thuốc trên bệnh nhân

Việc sử dụng thuốc trên bệnh nhân không chỉ phụ thuộc vào các chứng cứ thu thập được từ y văn mà còn chịu sự chi phối rất nhiều từ quyết định lâm sàng của cán bộ y tế. Một số yếu tố liên quan đến bệnh nhân cần cân nhắc trong bước phân tích cuối cùng này bao gồm:

- *So sánh đặc điểm của bệnh nhân với đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (có đồng nhất về giai đoạn bệnh không, có các đặc điểm bệnh học ban đầu giống nhau không)?*

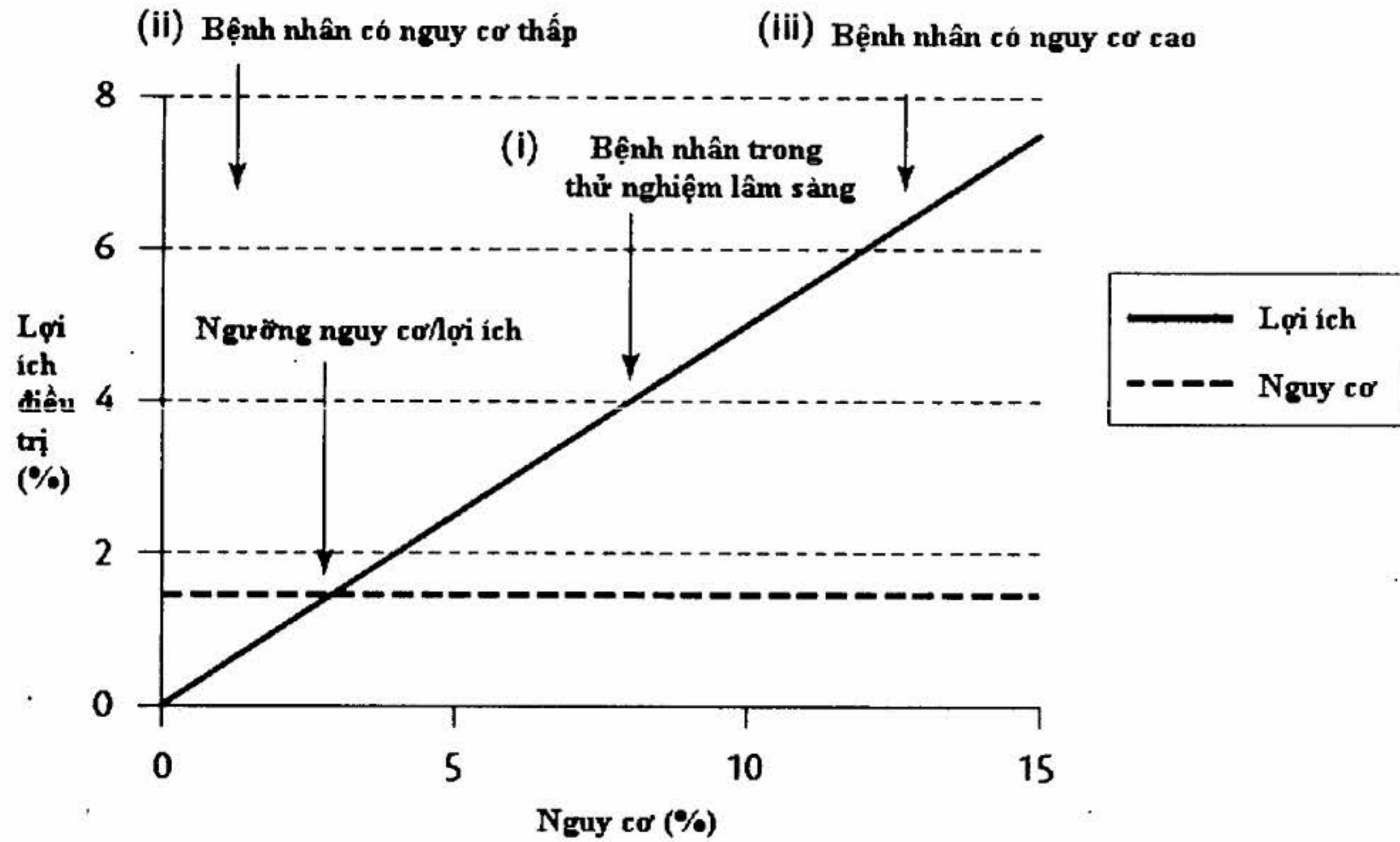
Việc đánh giá này giúp đảm bảo có sự tương đồng về giai đoạn bệnh và các yếu tố tiên lượng giữa quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu với bệnh nhân trong tình huống lâm sàng. Ví dụ, kết quả về lợi ích của simvastatin trên bệnh nhân rối loạn lipid máu nam giới đang có bệnh mạch vành không thể áp dụng cho bệnh nhân nữ rối loạn lipid máu nhưng không có các yếu tố nguy cơ khác.

- *Cân nhắc các yếu tố nguy cơ nền của bệnh nhân liên quan đến tiêu chí đánh giá và các nguy cơ chính liên quan đến điều trị.*

Trong trường hợp bệnh nhân trong tình huống lâm sàng có các yếu tố nguy cơ ban đầu cao hơn nhóm bệnh nhân được sử dụng thuốc trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng có thể đánh giá vượt mức lợi ích của thuốc nghiên cứu đem lại. Ngược lại, nếu bệnh nhân có nguy cơ ban đầu thấp hơn nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu thì nguy cơ liên quan đến thuốc mới có thể vượt trội hơn lợi ích mà thuốc đem lại (hình 4.2). Ví dụ, phụ nữ ở trước tuổi mãn kinh có nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch thấp hơn so với nam giới vì vậy một can thiệp có hiệu quả dự phòng tử vong do bệnh tim mạch ở nam giới có thể đem lại lợi ích ít hơn ở nữ giới.

- *Cân nhắc đến các yếu tố liên quan đến hệ thống chăm sóc sức khỏe và khả năng tiếp cận điều trị của bệnh nhân.*

Các yếu tố liên quan đến hệ thống y tế (giá thành, khả năng tiếp cận thuốc, khả năng thực hiện các theo dõi và đánh giá bệnh nhân trong quá trình điều trị, các thuốc hoặc phác đồ điều trị khác đang được sử dụng) cũng cần được tính đến. Với xu hướng bệnh nhân ngày càng tham gia tích cực vào quá trình điều trị, cần thảo luận các chứng cứ để có được sự chấp thuận của bệnh nhân và tích hợp các chứng cứ này vào bối cảnh lâm sàng cụ thể để đảm bảo hiệu quả điều trị.



Hình 4.2. Sự khác biệt về lợi ích/nguy cơ khi sử dụng thuốc ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp và nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao với nhóm bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng.

Các tiêu chí cần cân nhắc khi áp dụng chứng cứ trong sử dụng thuốc cho bệnh nhân và được cụ thể hóa bằng các câu hỏi dưới dạng bảng kiểm kèm theo được tổng kết trong bảng 4.5. Bảng kiểm tổng kết nguy cơ/lợi ích của thuốc thu thập từ y văn cũng được trình bày trong bảng này.

Bảng 4.5. Tiêu chí cần cân nhắc và bảng kiểm xác định khả năng áp dụng chứng cứ trong thực hành sử dụng thuốc

Tiêu chí cần cân nhắc	
A.	Có thể áp dụng kết quả nghiên cứu cho bệnh nhân trong tình huống lâm sàng?
	1. Có các yếu tố tiên lượng (tuổi, giới, chủng tộc, sinh lý bệnh, bệnh mắc kèm) có thể làm thay đổi hiệu quả điều trị trên bệnh nhân không?
	2. Liệu bệnh nhân có thể tuân thủ các yêu cầu của thuốc/phác đồ điều trị mới không (cân nhắc đến yếu tố kinh tế-xã hội, khả năng tuân thủ điều trị)?
	3. Liệu bác sĩ có thể tuân thủ các yêu cầu của thuốc/phác đồ điều trị mới không (khả năng thực hiện các test chẩn đoán, phương tiện theo dõi, kỹ thuật đưa thuốc, việc thực hiện các xét nghiệm theo dõi trong quá trình điều trị)
B.	Liệu lợi ích của thuốc đã vượt trội nguy cơ và chi phí cho bệnh nhân trong tình huống lâm sàng không (NNT và nguy cơ nền trong trường hợp không được điều trị)?
Bảng kiểm tổng kết nguy cơ lợi ích của thuốc	
-	Cân nhắc nguyên tắc POEMs (các tiêu chí tử vong, bệnh mắc kèm, chất lượng cuộc sống).
-	Không chỉ dựa vào giá trị RRR, cần tính thêm ARR
-	$NNT = 1/ARR$
-	$NNH = 1/ARI$

- NNT luôn đi kèm với tiêu chí lâm sàng và một mốc thời gian xác định
- Giá trị cận trên và cận dưới của khoảng tin cậy 95% giúp đánh giá ý nghĩa lâm sàng của kết quả nghiên cứu.
- Cân nhắc sử dụng khoảng tin cậy khi ngoại suy kết quả trên một bệnh nhân cụ thể.
- Xác định xem liệu các kết quả nghiên cứu có áp dụng được cho tình huống lâm sàng
 - Tính toán nguy cơ của bệnh nhân trong tình huống lâm sàng và hiệu chỉnh giá trị NNT tương ứng theo nguy cơ này
 - Tính toán nguy cơ của bệnh nhân trong tình huống lâm sàng và hiệu chỉnh giá trị NNH tương ứng theo nguy cơ này.
 - Cân đối nguy cơ, lợi ích, chi phí và tính tiện lợi của thuốc/phác đồ điều trị

Bảng kiểm xác định khả năng áp dụng chứng cứ vào tình huống lâm sàng

Hoàn thành bảng kiểm xác định khả năng áp dụng chứng cứ

- Bệnh nhân trong tình huống lâm sàng có tương tự bệnh nhân được lựa chọn trong nghiên cứu không?
 - Xem xét tiêu chuẩn lựa chọn/loại trừ bệnh nhân
 - Xem xét xem nghiên cứu có theo dõi bệnh nhân trong khoảng thời gian thích hợp sau khi dùng thuốc để đánh giá tuân thủ điều trị, hiệu quả và khả năng dung nạp thuốc nghiên cứu hay không?
 - Tỷ lệ số bệnh nhân được tuyển chọn vào nghiên cứu so với số bệnh nhân sàng lọc ban đầu.
- Đơn vị nơi thực hiện nghiên cứu có tương tự bệnh viện mà bệnh nhân đang điều trị không? (bệnh nhân được lựa chọn tại các bệnh viện đại học hay phòng khám chuyên khoa...)
- Đặc điểm ban đầu của bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng có tương tự bệnh nhân trong tình huống lâm sàng?
 - Mức độ bệnh có tương tự không?
 - Các bệnh mắc kèm có tương tự không?
 - Nguy cơ xuất hiện phản ứng có hại có tương tự không?
- Can thiệp (thuốc/phác đồ điều trị) trong thử nghiệm lâm sàng có tương tự thực hành thường qui tại bệnh viện? (Thời điểm đưa thuốc, nhịp đưa thuốc, đường đưa thuốc có thực hiện được không?)
- Các tiêu chí đánh giá có ý nghĩa lâm sàng không?
 - Tiêu chí đánh giá là tiêu chí lâm sàng (clinical outcome) hay tiêu chí gợi ý (surrogate outcome)?
 - Các tiêu chí lâm sàng sử dụng trong nghiên cứu có ý nghĩa với bệnh nhân trong tình huống lâm sàng không?
 - Các tiêu chí lâm sàng có bao gồm tiêu chí đánh giá gộp (composite endpoint) không?
 - Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả của tiêu chí đánh giá gộp có do tiêu chí lâm sàng có ý nghĩa trên bệnh nhân quyết định hay không?
- Các biện pháp theo dõi và điều trị hỗ trợ khác đi kèm với can thiệp có khả thi tại bệnh viện không?
 - Định kỳ sau bao lâu phải khám lại bệnh nhân?

- Các bệnh nhân trong nghiên cứu có phải sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ khác không?
- Nghiên cứu có đề cập đến kế hoạch theo dõi độ an toàn trong quá trình sử dụng thuốc cho bệnh nhân không? Kế hoạch này có khả thi tại bệnh viện không?

Xác định mức độ hiệu quả của can thiệp

- Xác định các tiêu chí đánh giá hiệu quả và độ an toàn liên quan
- Tính toán các thông số cho các tiêu chí này bao gồm RRR, ARR, NNT với tiêu chí hiệu quả, ARI và NNH với tiêu chí về độ an toàn
- Xác định yếu tố nguy cơ của bệnh nhân trong tình huống lâm sàng, so sánh với nguy cơ nền của bệnh nhân trong nghiên cứu để tính hệ số hiệu chỉnh f (ví dụ $f = 1$ nếu bệnh nhân trong tình huống lâm sàng có nguy cơ (đặc điểm nhân khẩu học, các bệnh mắc kèm) tương tự bệnh nhân trong nghiên cứu, $f = 2$ nếu bệnh nhân có yếu tố nguy cơ gấp 2 lần hoặc $f = 0,5$ nếu bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bằng 50% bệnh nhân trong nghiên cứu). Sau đó tính giá trị NNT và NNH hiệu chỉnh trên bệnh nhân, tương ứng bằng $NNT (NNH)_{\text{nghiên cứu}}/f$.
- Cân nhắc nguy cơ/lợi ích trên bệnh nhân trong tình huống lâm sàng dựa trên giá trị NNT và NNH hiệu chỉnh

Nguồn: *Users' guides to the medical literature: A manual for evidence-based clinical practice* và *Evidence-based Pharmacotherapy: optimal patient care = best knowledge + competent practitioner*.

3. ÁP DỤNG Y HỌC DỰA TRÊN BẰNG CHỨNG TRONG THỰC HÀNH SỬ DỤNG THUỐC: VÍ DỤ TRÊN TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Tình huống lâm sàng

Một bệnh nhân nam 40 tuổi là giáo viên cấp 3 được đưa vào khoa Cấp cứu của một Bệnh viện Đa khoa tuyến trung ương ở Hà Nội. Bệnh nhân có đau ngực dữ dội trong vòng 2 giờ qua, đau lan ra cánh tay. Khi đưa vào khoa, cơn đau vẫn tiếp tục nhưng bệnh nhân không cảm thấy mệt mỏi hay khó thở. Khám lâm sàng: huyết áp 110/70 mmHg, nhịp tim 92 lần/phút, tiếng tim bình thường, phổi trong. Điện tâm đồ cho thấy chênh 3 mm đoạn ST ở các đạo trình II và aVF gợi ý chẩn đoán nhồi máu cơ tim vùng thành dưới. Điều dưỡng thiết lập một đường truyền tĩnh mạch và chuẩn bị chuyển bệnh nhân vào khoa Điều trị tích cực (ICU). Là dược sĩ lâm sàng cầm tay tại khoa, bạn cân nhắc nguy cơ và lợi ích của việc sử dụng thuốc tiêu sợi huyết cho bệnh nhân này để tư vấn cho bác sĩ điều trị.

Câu hỏi PICO: liệu phác đồ sử dụng thuốc tiêu sợi huyết (can thiệp) có giúp giảm nguy cơ tử vong (tiêu chí đánh giá có ý nghĩa lâm sàng) cho bệnh nhân nam 40 tuổi với chẩn đoán nhồi máu cơ tim thành dưới cấp tính nhập viện trong vòng 2 giờ đầu (bệnh nhân và vấn đề cần giải quyết) so với không dùng thuốc tiêu sợi huyết (can thiệp đối chiếu) không? Lợi ích của thuốc tiêu sợi huyết đem lại (nếu có) có vượt trội nguy cơ (xuất huyết), có cân bằng với chi phí và có khả thi trong điều kiện chăm sóc bệnh nhân của bệnh viện không?

Tìm kiếm chứng cứ từ y văn

Trong danh mục thuốc của khoa Dược bệnh viện và trong tủ trực của khoa Cấp cứu có thuốc tiêu sợi huyết streptokinase. Tiến hành tìm kiếm y văn trên cơ sở dữ liệu PubMed/Medline sử dụng từ khóa “*streptokinase*”, “*myocardial infarction*” và giới hạn tìm kiếm các phân tích gộp (meta-analysis) và các thử nghiệm lâm sàng (randomized controlled trials), bạn tìm được 1 phân tích gộp tổng kết về hiệu quả nhưng không có thông

tin về độ an toàn (Ann Intern Med 1990, 113, 961-968) vì vậy bạn quyết định phân tích thêm kết quả của 1 thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm ISSI-2 (Lancet 1988, 8607, 349-360) trong số các thử nghiệm lâm sàng đã tiến hành do cỡ mẫu lớn (17.000 bệnh nhân), có phương pháp thiết kế chặt chẽ. Kết quả từ phân tích gộp cho thấy sử dụng streptokinase làm giảm tỷ lệ tử vong từ 17,4% xuống 12,8%. Lợi ích này vượt trội hơn nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng cần truyền máu liên quan đến streptokinase (tăng từ 0,2% ở nhóm dùng placebo lên 0,5% ở nhóm điều trị bằng streptokinase). Bạn cũng nhận thấy bệnh nhân châu Á chỉ chiếm một tỷ lệ rất nhỏ trong thử nghiệm lâm sàng và phân tích gộp.

Tính toán giá trị NNT trên bệnh nhân

Sử dụng 5 bước để tính giá trị NNT trên bệnh nhân

- Bước 1. Ước tính nguy cơ nền. Để ước tính nguy cơ nền cho bệnh nhân trong tình huống lâm sàng, bạn sử dụng kết quả công bố về tỷ lệ tử vong do nhồi máu cơ tim ở Viện Tim mạch Quốc gia (Tạp chí Y học thực hành, số 2/2001, 39-41). Trên 140 bệnh nhân nhồi máu cơ tim có thể chỉ định nhưng không dùng streptokinase, tỷ lệ tử vong tại viện là 16,4%. Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân dưới 60 tuổi có nhồi máu thành dưới là 2%.
- Bước 2. Ước tính hiệu quả điều trị. Theo nghiên cứu ISSI-2, sử dụng streptokinase làm giảm nguy cơ tử vong 25%.
- Bước 3. Ước tính nguy cơ sau điều trị. Giảm 25% nguy cơ nền của bệnh nhân (2%) tương ứng với nguy cơ tử vong sau điều trị bằng streptokinase là 1,5%.
- Bước 4. Tính ARR. $ARR = 2\% - 1,5\% = 0,5\%$
- Bước 5. Tính NNT hiệu chỉnh trên bệnh nhân. $NNT \text{ hiệu chỉnh} = 1/ARR = 100/0,5 = 200$

Giải quyết tình huống

Có thể khuyên cáo gì về liệu pháp tiêu sợi huyết cho bệnh nhân trong tình huống lâm sàng trên? Về mặt lý thuyết, không có lý do gì để thay đổi đáp ứng với liệu pháp tiêu sợi huyết trên bệnh nhân người Việt so với các kết quả nghiên cứu đã công bố. Vấn đề tuân thủ điều trị cũng không quan trọng trong trường hợp này do thuốc được đưa một liều duy nhất qua đường tiêm tĩnh mạch tại khoa Cấp cứu. Phương tiện đưa thuốc, kỹ thuật đưa thuốc, các phương tiện cấp cứu khác (truyền máu trong trường hợp xuất huyết nghiêm trọng do thuốc) cũng được đảm bảo tại bệnh viện.

Nếu tính toán trên tỷ lệ nguy cơ nền tử vong chung trong nhồi máu cơ tim (16,4% trên số liệu tại Việt nam, 17,4% trên số liệu từ phân tích gộp), giá trị NNT là 36. Tuy nhiên với những bệnh nhân nhồi máu thành dưới, trẻ hơn (< 60 tuổi) khi nguy cơ tử vong nền giảm còn 2% thì lợi ích của streptokinase giảm đi rõ rệt với trị số NNT là 200. Như vậy, lợi ích của streptokinase đem lại cho bệnh nhân phụ thuộc rất lớn vào tuổi, vị trí và kích thước vùng thiếu máu. Cũng cần cân nhắc thêm chi phí điều trị liên quan đến liệu pháp tiêu sợi huyết (khoảng 2 - 3 triệu đồng) mà bệnh nhân và bảo hiểm y tế cần chi trả.

Tóm lại, dược sĩ lâm sàng có thể tư vấn cho bác sĩ điều trị việc sử dụng streptokinase cho bệnh nhân dựa trên những chứng cứ từ y văn có thể làm giảm nhẹ (25%) nguy cơ tử vong cho bệnh nhân nhưng cần cân nhắc rằng nguy cơ tử vong rất thấp trên bệnh nhân cũng như khả năng xuất huyết liên quan đến streptokinase và chi phí cần chi trả khoảng 2-3 triệu đồng nếu sử dụng phác đồ tiêu sợi huyết.

4. ỨNG DỤNG Y HỌC DỰA TRÊN BẢNG CHỨNG ĐỂ CẬP NHẬT THÔNG TIN TRONG THỰC HÀNH

Cán bộ y tế cập nhật thông tin trong thực hành sử dụng thuốc với 4 mục đích chính:

- i) cập nhật thông tin về các thuốc mới/phác đồ điều trị mới,
- ii) trả lời các câu hỏi tình huống lâm sàng,
- iii) rà soát và củng cố các kiến thức lâm sàng đã tích lũy được
- iv) tiếp cận thông tin của lĩnh vực chuyên môn quan tâm.

Mục tiêu của việc cập nhật thông tin trong thực hành là tìm thông tin tốt nhất trong khoảng thời gian ngắn nhất và ít tốn công sức nhất. Thông tin tìm kiếm được để trở nên hữu ích cần thỏa mãn 3 điều kiện:

- i) có ý nghĩa và liên quan đến thực hành thường qui
- ii) chính xác (qua phân tích và đánh giá)
- iii) tốn ít công sức để tìm kiếm nhất.

Ba điều kiện này được thể hiện trong công thức (1) tính toán tính hữu ích của y văn (usefulness of medicine information) được đề xuất bởi Shaughnessy và cộng sự (J Fam Pract 1994, 38, 505-513) trong đó mức độ liên quan lâm sàng (relevance) thể hiện chứng cứ tìm kiếm theo định hướng trả lời câu hỏi tình huống lâm sàng (nguyên tắc POEMs) có thể ảnh hưởng đến quyết định lâm sàng; độ chính xác (validity) thể hiện khả năng ước lượng chính xác mức độ tác động của can thiệp; công sức (work factor) mô tả công sức cần thiết để tìm kiếm và phân tích thông tin.

$$\text{Tính hữu ích của y văn} = \frac{\text{Liên quan lâm sàng} \times \text{độ chính xác}}{\text{Công sức}}$$

Sự phát triển của Thông tin Y học ngày càng tăng tạo ra thách thức lớn với cán bộ y tế trong đó có được sĩ lâm sàng trong việc cập nhật y văn. Hiện tại, cơ sở dữ liệu của Thư viện Y khoa Hoa Kỳ (PubMed/Medline) lưu giữ hơn 16 triệu bài báo khoa học của gần 5000 tạp chí Y Sinh học khác nhau. Số lượng bài báo đã tăng gấp 2 lần chỉ sau 6 năm từ năm 1995 đến năm 2001. Mỗi năm có hơn 10.000 thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của các can thiệp y khoa trong đó có thuốc được thực hiện. Trong số các thử nghiệm này, kết quả của một số thử nghiệm sẽ có tác động đến thực hành (thay đổi hướng dẫn, phác đồ điều trị) trong khi nhiều thử nghiệm khác mới chỉ dừng ở kết quả bước đầu còn quá sớm để áp dụng thậm chí còn có các thử nghiệm lâm sàng cho kết quả nhiễu và không nên áp dụng vào thực hành. EBM là chiến lược hiệu quả giúp phân loại y văn, xác định các chứng cứ tốt cần áp dụng triển khai trong thực hành cũng như các chứng cứ không đủ tin cậy làm nhiễu thông tin cho cán bộ y tế.

Phối hợp kinh nghiệm lâm sàng và các kỹ năng của EBM giúp cán bộ y tế giải quyết các câu hỏi tình huống lâm sàng liên quan đến việc sử dụng thuốc trên bệnh nhân đồng thời giúp cán bộ y tế tiếp tục cập nhật thông tin chuyên môn. Quy trình cập nhật thông tin trong thực hành diễn ra theo các bước tương tự qui trình giải quyết các câu hỏi tình huống lâm sàng với các bước:

- i) xác định nhu cầu thông tin (lĩnh vực thực hành chuyên môn).
- ii) tìm kiếm nguồn y văn liên quan đến lĩnh vực chuyên môn.

iii) đánh giá, phân tích các chứng cứ tìm được từ y văn (đánh giá chất lượng của thông tin, nội kiểm và tính hữu ích, khả năng áp dụng của thông tin trong thực hành, ngoại kiểm).

iv) thông qua các cách khác nhau để áp dụng chứng cứ mới vào thực hành thường qui.

Trong *bước đầu tiên* của qui trình cập nhật y văn, dược sĩ lâm sàng cần xác định các lĩnh vực lâm sàng quan trọng trong thực hành của mình (nội khoa, tim mạch, dinh dưỡng, thần kinh, tâm thần, tiêu hóa hay dược động học...). *Tiếp theo*, dược sĩ lâm sàng rà soát y văn để tìm kiếm các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến lĩnh vực đã lựa chọn. Các nghiên cứu này phải hướng tới các tiêu chí đầu ra có ý nghĩa trong thực hành, có khả năng thay đổi hành vi kê đơn như các nghiên cứu về hiệu quả của sử dụng thuốc trên từ vong, bệnh mắc kèm, chất lượng cuộc sống, chi phí-hiệu quả. Ngược lại, các nghiên cứu chỉ đánh giá trên các tiêu chí gợi ý (surrogate endpoints) như sự thay đổi các chỉ số hóa sinh thường không có ý nghĩa nhiều trong thực hành và ít khi áp dụng được kết quả để thay đổi thực hành thường qui. Do vậy, các nghiên cứu với tiêu chí đánh giá có ý nghĩa lâm sàng cần được ưu tiên rà soát trong qui trình cập nhật y văn. *Bước thứ ba* là đánh giá và phân tích chứng cứ thu thập được. Khi xem xét hiệu quả điều trị, thử nghiệm lâm sàng có phân nhóm ngẫu nhiên, có kiểm soát (RCTs) được coi là “*chuẩn vàng*” và nên được ưu tiên hơn các nghiên cứu quan sát khi giải quyết các câu hỏi tình huống lâm sàng. Cần đọc nhanh phần tóm tắt (abstracts) của thử nghiệm lâm sàng để thu thập thông tin về thiết kế nghiên cứu (xem chương 3) và mức độ tác động của kết quả thu được (xem phần 2.3) trước khi đánh giá sâu hơn. *Cuối cùng*, tích hợp thông tin mới vào thực hành có cân nhắc đến nguy cơ/lợi ích, chi phí, tính khả thi và sự chấp thuận của bệnh nhân.

Nhiều công cụ tóm tắt các thông tin y văn của y học dựa trên bằng chứng đã được xây dựng để hỗ trợ cán bộ y tế trong việc cập nhật nhanh thông tin, làm giảm đáng kể (98%) khối lượng công việc tìm kiếm thông tin (bảng 4.6). Ban biên tập các công cụ này rà soát nhanh các tạp chí Y khoa theo lĩnh vực chuyên ngành, xác định các nghiên cứu có ý nghĩa lâm sàng cao, đánh giá và phân tích các nghiên cứu này đồng thời đưa ra bản luận về chất lượng của nghiên cứu cũng như khả năng áp dụng các kết quả nghiên cứu trong thực hành. DailyInfoPOEMs, Journal Watch, ACP Journal Club, Evidence-based Medicine của tạp chí BMJ là các công cụ hiệu quả nhất trong cập nhật y văn nhưng cần phải trả phí để truy cập.

Bảng 4.6. Một số công cụ tóm tắt thông tin của Y học dựa trên bằng chứng sử dụng trong cập nhật thông tin

Công cụ	Địa chỉ truy cập	Cần trả phí/Miễn phí
DailyInfoPOEMs	http://www.infopoems.com/eep/	Trả phí
Journal Watch Online	www.jwatch.org	Trả phí
American College of Physician (ACP) Journal Club	www.acpjcc.org/index.html	Trả phí
Evidence-based Medicine	http://ebm.bmj.com/	Trả phí
Turning Research into Practice (TRIP) database	www.tripdatabase.com/index.html	Miễn phí
PubMed NCBI	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	Miễn phí
Medscape	www.medscape.com/home	Miễn phí

Bên cạnh đó, một số công cụ miễn phí có thể sử dụng để cập nhật thông tin bao gồm TRIPdatabase, thư viện PubMed/Medline, trang Medscape. Cơ sở dữ liệu TRIP Database tập hợp các nghiên cứu từ 5 tạp chí Y khoa lớn: Journal of the American Medical Association (JAMA), New England Journal of Medicine (NEJM), Archives of Internal Medicine, the Lancet và British Medical Journal (BMJ) đồng thời cập nhật các hướng dẫn điều trị mới và các tổng quan hệ thống. TRIP Database cũng lưu trữ các câu hỏi tình huống lâm sàng thường gặp kèm theo các câu trả lời được xây dựng theo tiếp cận EBM. Trên cơ sở dữ liệu của thư viện Y khoa Hoa kỳ (PubMed/Medline), người sử dụng sau khi đăng ký tài khoản có thể cập nhật lưu trữ kết quả tìm kiếm và đề nghị nhận thông tin cập nhật các nghiên cứu mới liên quan đến vấn đề tìm kiếm qua email (hình 4.4). Một công cụ khác, trang web Medscape cũng giúp cập nhật thông tin về các hội thảo chuyên ngành, xây dựng một số bài giảng đào tạo liên tục theo hướng tiếp cận EBM cho cán bộ y tế thuộc nhiều chuyên ngành khác nhau. Điểm hạn chế của các công cụ miễn phí là nhiều công cụ chỉ điểm thông tin mà không cung cấp các phân tích, đánh giá và hướng dẫn áp dụng chứng cứ trong thực hành như các công cụ phải trả phí. Hơn nữa, cần luôn cân nhắc 2 khía cạnh khi cập nhật thông tin từ y văn là thông tin phải được phân tích, đánh giá cũng như phải có ý nghĩa ứng dụng lâm sàng cao. Trong một số trường hợp, khi công cụ hỗ trợ tổng hợp thông tin y văn không đạt được các yêu cầu trên vẫn cần thiết phải phân tích cụ thể trên bài báo nghiên cứu gốc.

MyNCBI — Saved Search Settings

Save Search successful.
Your PubMed search

Search: rosiglitazone and diabetes AND (Clinical Trial[ptyp] AND English[lang])

Name of Search: rosiglitazone and diabe

E-mail: anh90tk@yahoo.com

Would you like e-mail updates of new search results?

No thanks.

Yes, once a month.
Which day? the first Saturday

Yes, once a week.
Which day? Saturday

Yes, every day.

Formats:

Report format: Summary

Number of items:

Send at most: 5 items Send even when there aren't any new results

Any text you want to be added at the top of your e-mail (optional):

Search: rosiglitazone diabetes

Hình 4.4. Sử dụng công cụ PubMed để cập nhật thông tin y văn

Hình trên: màn hình hiển thị kết quả tìm kiếm PubMed với từ khóa “rosiglitazone AND diabetes” giới hạn với chỉ tìm các thử nghiệm lâm sàng, ngôn ngữ tiếng Anh. Hình dưới: dược sĩ lâm sàng sử dụng tài khoản đăng nhập (đăng ký miễn phí) có thể lưu kết quả tìm kiếm và đề nghị nhận các thông tin cập nhật liên quan đến nội dung tìm kiếm qua email.

KẾT LUẬN

Sự phát triển của y học với số lượng thuốc mới đưa vào sử dụng trong điều trị ngày càng nhiều, sự gia tăng của chi phí y tế cùng với mong muốn xây dựng phác đồ điều trị hợp

lý là tiền đề cho việc sử dụng bằng chứng khoa học dựa trên hướng tiếp cận và các nguyên tắc của y học dựa trên bằng chứng trong lựa chọn thuốc và theo dõi trong quá trình điều trị trên từng bệnh nhân cụ thể. Ứng dụng y học dựa trên bằng chứng trong thực hành sử dụng thuốc yêu cầu khả năng tìm kiếm, phân tích, đánh giá và áp dụng hiệu quả các chứng cứ tốt nhất từ y văn vào tình huống thực hành lâm sàng. Hướng tiếp cận và các kỹ năng này rất cần thiết cho dược sĩ lâm sàng trong thực hành, tăng sức thuyết phục trong quyết định liên quan đến sử dụng thuốc trên bệnh nhân, giúp dược sĩ lâm sàng trao đổi tốt hơn với đồng nghiệp y trong qui trình đưa ra quyết định lâm sàng. Hơn nữa, kế hoạch chăm sóc được dựa trên bằng chứng sẽ tạo thuận lợi cho quá trình tư vấn cho bệnh nhân về tính hợp lý trong kế hoạch sử dụng thuốc của họ. Cuối cùng, các nguyên tắc của y học dựa trên bằng chứng giúp dược sĩ lâm sàng tự tra cứu và cập nhật liên tục kiến thức chuyên môn.

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Tình huống 1.

Một đồng nghiệp y hỏi bạn về hiệu quả của sumatriptan đường uống. Đồng nghiệp này cho biết đã được nghe trình dược viên giới thiệu về hiệu quả của thuốc tuy nhiên vẫn muốn so sánh hiệu quả của sumatriptan với các thuốc điều trị đau nửa đầu khác trước khi kê đơn cho bệnh nhân.

Câu hỏi:

1/ Hãy thiết kế câu hỏi lâm sàng từ tình huống trên.

2/ Sử dụng PubMed với từ khóa tìm kiếm là sumatriptan, randomized controlled trials và migraine, bạn tìm kiếm được thử nghiệm lâm sàng so sánh hiệu quả giảm đau của sumatriptan với lysin acetyl salicylat (Aspegic[®]) (Lancet 1995, 346, 923-926). Kết quả về tỷ lệ đạt tác dụng giảm đau ở các nhóm như sau: 24% ở nhóm dùng placebo, 57% ở nhóm dùng lysin acetyl salicylat và 53% ở nhóm dùng sumatriptan. Hãy tính các giá trị ARR, NNT cho lysin acetyl salicylat và sumatriptan.

3/ Từ kết quả thu được, bạn có thể tư vấn gì về việc lựa chọn sumatriptan cho bệnh nhân.

Gợi ý cách giải

1. Dựa trên nguyên tắc PICO, xác định đối tượng bệnh nhân, can thiệp thuốc bác sĩ muốn kê đơn, nhóm thuốc cần so sánh tác dụng và tiêu chí đánh giá hiệu quả trong tình huống lâm sàng để thiết kế câu hỏi lâm sàng.
2. Đầu tiên, tính giá trị ARR của lysin acetyl salicylat so với placebo và của sumatriptan so với placebo. Sau đó, dựa vào các giá trị này tính NNT của 2 thuốc ($NNT = 1/ARR$) (Đáp án, NNT của lysin acetyl salicylat = 3,03, NNT của sumatriptan là 3,45).
3. So sánh kết quả NNT của 2 thuốc, từ đó kết luận về hiệu quả của 2 thuốc. Nếu giá trị NNT của 2 thuốc tương tự nhau và bệnh nhân không có chống chỉ định với salicylat thì ưu tiên sử dụng lysin acetyl salicylat do giá thành rẻ hơn. Cần lưu ý đến liều dùng của lysin acetyl salicylat trong nghiên cứu để đạt hiệu quả tương đương sumatriptan là 900 mg (tương đương khoảng 3 viên 325 mg). Trong trường hợp thất bại điều trị, có thể cân nhắc sử dụng sumatriptan như là phương pháp điều trị thay thế (second-line).

Tình huống 2.

Trong một buổi đi buồng ở khoa Cơ xương khớp, một đồng nghiệp y hỏi bạn liệu có nên kê

đơn misoprostol cho một bệnh nhân 45 tuổi, không có tiền sử loét tiêu hóa đang cần được điều trị dài ngày bằng thuốc chống viêm phi steroid cho viêm khớp (NSAIDs). Bệnh nhân này không dùng bất cứ thuốc nào khác.

Câu hỏi:

1/ Hãy thiết kế câu hỏi lâm sàng từ tình huống trên.

2/ Sử dụng PubMed với từ khóa tìm kiếm là misoprostol, arthritis, nonsteroidal antiinflammatory drugs bạn tìm được 1 thử nghiệm lâm sàng so sánh hiệu quả của misoprostol với placebo sử dụng trong vòng 6 tháng trong việc ngăn ngừa biến chứng xuất huyết tiêu hóa (Ann Intern Med 1995, 123, 241-249). Các bệnh nhân này đều có tiền sử loét tiêu hóa trước đó. Kết quả cho thấy, 25/4404 bệnh nhân ở nhóm dùng misoprostol và 42/4439 bệnh nhân ở nhóm dùng placebo có xuất huyết tiêu hóa. Hãy tính các thông số ARR, NNT với các kết quả trên.

3/ Trong thực tế, tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa khi sử dụng NSAIDs ở nhóm bệnh nhân trẻ, không có tiền sử loét, không sử dụng các thuốc dùng kèm khác tương tự bệnh nhân trong tình huống trên là 2%. Hãy tính thông số NNT hiệu chỉnh và tư vấn cho đồng nghiệp tại Khoa Cơ xương khớp về chỉ định misoprostol cho bệnh nhân.

4/ Nếu bệnh nhân trong tình huống lâm sàng là bệnh nhân nữ 80 tuổi, có mắc kèm theo suy tim sung huyết và có tiền sử loét tá tràng với nguy cơ nền là 10% (thay vì 2%). Có nên khuyến cáo sử dụng misoprostol cho bệnh nhân này không?

Gợi ý cách giải:

1. Dựa trên nguyên tắc PICO, xác định đối tượng bệnh nhân, can thiệp thuốc bác sĩ muốn kê đơn, nhóm thuốc (hay placebo) cần so sánh tác dụng và tiêu chí đánh giá hiệu quả trong tình huống lâm sàng để thiết kế câu hỏi lâm sàng.
2. Đầu tiên, tính giá trị ARR của misoprostol so với placebo. Sau đó, dựa vào các giá trị này tính NNT của 2 thuốc ($NNT = 1/ARR$). Đáp án $NNT = 263$.
3. Tính NNT hiệu chỉnh theo gợi ý trong bảng 5 cũng như ví dụ thực hành trong phần 3. NNT hiệu chỉnh trong trường hợp này là 125. Cân nhắc lợi ích misoprostol đem lại (dựa trên giá trị NNT) với nguy cơ (tác dụng không mong muốn) và chi phí (điều trị dài ngày trong vòng 6 tháng) từ đó đề xuất tư vấn cho việc sử dụng misoprostol cho bệnh nhân có thể không phù hợp cho bệnh nhân có nguy cơ thấp như bệnh nhân trong tình huống lâm sàng trên. Hơn nữa, sử dụng NSAID ở mức liều tối thiểu có tác dụng, sử dụng các NSAID có nguy cơ thấp như ibuprofen làm giảm thiểu nguy cơ xuất hiện các biến cố bất lợi trên tiêu hóa của nhóm thuốc này.
4. Tính toán NNT hiệu chỉnh tương tự câu 3 với bệnh nhân có nguy cơ cao thu được NNT hiệu chỉnh trong trường hợp này là 25. Như vậy có thể điều trị dự phòng bằng misoprostol cho bệnh nhân có nguy cơ cao này.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Tình huống: một bệnh nhân nam 62 tuổi có tiền sử đau thắt ngực ổn định, loét tá tràng đang được điều trị bằng aspirin liều thấp, một thuốc hạ lipid máu dẫn chất statin, một thuốc ức chế men chuyển và nitrat (khi cần). Gần đây bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng xuất huyết tiêu hóa trên. Kết quả nội soi cho thấy âm tính với *Helicobacter pylori* (HP). Tại bệnh viện, bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa quyết định đổi aspirin sang sử dụng clopidogrel (dựa trên kinh nghiệm của bác sĩ này đã tham khảo về khả năng giảm nguy cơ xuất huyết tiêu

hóa khi sử dụng clopidogrel thay cho aspirin trên bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao, RR = 0,71 (khoảng tin cậy 95%: 0,59 – 0,86 trong một tổng quan hệ thống công bố gần đây: Cochrane Database Syst Rev 2003; 3(1): CD001246). Dược sĩ lâm sàng tìm kiếm y văn về việc sử dụng clopidogrel và aspirin sử dụng trong dự phòng biến cố tim mạch tập trung vào vào thông tin liên quan đến nguy cơ xuất huyết tiêu hóa và tìm được 1 bài báo với nội dung: “Asiprin phối hợp với esomeprazol làm giảm nguy cơ xuất huyết tiêu hóa tái phát so với clopidogrel ở bệnh nhân có nguy cơ cao” (N Eng J Med 2005, 352, 238 – 244). Đây là một thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên bệnh nhân, có kiểm soát và đối chứng placebo thực hiện trên 320 bệnh nhân được chẩn đoán xác định xuất huyết do loét qua nội soi, có kết quả HP âm tính hoặc đã điều trị loại trừ hoàn toàn HP, có sử dụng thường xuyên thuốc chống kết tập tiểu cầu. Các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên sử dụng clopidogrel (75 mg/ngày) + placebo hoặc aspirin (80mg/ngày) + esomeprazol (20 mg/ngày) trong vòng 12 tháng. Tiêu chí đánh giá chính là xuất huyết tiêu hóa tái phát. Các tiêu chí đánh giá phụ bao gồm xuất huyết tiêu hóa dưới và biến cố bất lợi khác. Lựa chọn đáp án phù hợp nhất trong số các đáp án đưa ra:

1. Lý do chính để lựa chọn thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát là thiết kế nghiên cứu trong trường hợp này là:

- A. Thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát là thiết kế phù hợp nhất để xác định mối quan hệ nhân quả và đo lường sự khác biệt giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng.
- B. Thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát được tiến hành hồi cứu, nhìn lại những gì xảy ra trong quá khứ để xác định mối quan hệ nhân quả
- C. Thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát là cách duy nhất để đo lường mối quan hệ nhân quả.
- D. Thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát cho phép phân nhóm ngẫu nhiên bệnh nhân làm tăng hiệu lực thống kê của nghiên cứu.
- E. Thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát cho phép đánh giá nhiều chỉ tiêu cùng lúc quá trình thực hiện.

2. Trong thử nghiệm này, việc phân nhóm ngẫu nhiên bệnh nhân giúp:

- A. Các bệnh nhân không biết được mình đang sử dụng thuốc gì.
- B. Giảm thiểu ảnh hưởng của các yếu tố nhiễu liên quan đến bệnh nhân và các yếu tố nhiễu khác đến tiêu chí đánh giá
- C. Bác sĩ có thể biết được thuốc đang sử dụng của bệnh nhân để điều trị cho bệnh nhân được tốt hơn
- D. Phân bệnh nhân thành nhiều nhóm tùy theo đặc điểm bệnh học cho các phân tích thống kê tiếp theo
- E. Tăng hiệu lực thống kê của nghiên cứu

3. Thử nghiệm lâm sàng trên được thiết kế mù đôi. Mù đôi là biện pháp giúp:

- A. Tránh được hiệu ứng placebo
- B. Tránh được khả năng can thiệp khác nhau của bác sĩ trên bệnh nhân làm ảnh hưởng đến tiêu chí đánh giá
- C. Giảm sai số trong lựa chọn bệnh nhân
- D. Giảm sai số trong phân tích số liệu.

- E. Giảm các sai số liên quan đến bệnh nhân, bác sĩ điều trị có thể ảnh hưởng đến tiêu chí đánh giá
4. Trong tổng số 320 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, 99% bệnh nhân được theo dõi đầy đủ đến hết thời gian nghiên cứu. Việc theo dõi đầy đủ bệnh nhân giúp:
- A. Quản lý tốt thử nghiệm lâm sàng
 - B. Bỏ qua những bệnh nhân không được theo dõi đầy đủ để phân tích
 - C. Đánh giá tính tin cậy của nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân bỏ nghiên cứu càng nhiều, tính tin cậy của nghiên cứu càng giảm.
 - D. Tìm hiểu xem bệnh nhân ở nghiên cứu do lý do gì.
 - E. Đánh giá tiêu chí lâm sàng của nghiên cứu
5. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc và nghiện rượu ở nhóm dung clopidogrel cao hơn nhóm dùng aspirin-esomeprazol, tương ứng 13% so với 8,2% và 8,1% so với 5%.
- A. Các con số này không ảnh hưởng gì đến kết quả đánh giá trên tiêu chí lâm sàng của nghiên cứu.
 - B. Kết quả có thể thuận lợi cho nhóm aspirin-esomeprazol nếu không thực hiện hiệu chỉnh sự khác biệt các yếu tố nguy cơ này khi phân tích.
 - C. Không nên bận tâm đến các kết quả này vì nghiên cứu đã được thiết kế làm mù và phân nhóm ngẫu nhiên.
 - D. Đây là các yếu tố nguy cơ liên quan đến việc sử dụng clopidogrel.
 - E. Đây là các yếu tố nguy cơ thường thấy trên bệnh nhân đau thắt ngực.
6. Kết quả nghiên cứu cho thấy: 1/159 bệnh nhân ở nhóm aspirin-esomeprazol và 13/161 bệnh nhân ở nhóm clopidogrel có xuất huyết tiêu hóa tái phát trong thời gian theo dõi. Độ giảm nguy cơ tương đối (RRR) của nhóm dùng aspirin-esomeprazol so với clopidogrel là:
- A. 90%
 - B. 91%
 - C. 92%
 - D. 93%
 - E. 94%
7. Giá trị NNT của nhóm aspirin-esomeprazol so với nhóm clopidogrel là:
- A. 9.
 - B. 10.
 - C. 11.
 - D. 12.
 - E. 13.
8. Kết quả nghiên cứu cho thấy phối hợp aspirin-esomeprazol làm giảm xuất huyết tiêu hóa tái phát ở bệnh nhân có nguy cơ cao so với clopidogrel. Hơn nữa, bệnh nhân ở nhóm dùng clopidogrel có tỷ lệ gặp biến cố bất lợi chung nhiều hơn trong khi không có sự khác biệt về các biến cố tim mạch cần dự phòng ở 2 nhóm. Dược sĩ lâm sàng có thể cân nhắc sử dụng ngay phác đồ aspirin-esomeprazol cho bệnh nhân được không:

- A. Được vì hiệu quả bảo vệ xuất huyết tiêu hóa quá rõ ràng
- B. Được vì tác dụng không mong muốn ít hơn hẳn.
- C. Được vì cả 2 phác đồ cho phép đảm bảo hiệu quả dự phòng biến cố tim mạch như nhau.
- D. Được vì phác đồ aspirin – esomeprazol đem lại lợi ích vượt trội nguy cơ tuy nhiên cần thận trọng đến sự không đồng đều về đặc điểm ban đầu của bệnh nhân có thể dẫn đến sai số khi biện giải kết quả.
- E. Được vì phác đồ aspirin – esomeprazol đem lại lợi ích vượt trội nguy cơ tuy nhiên cần thận trọng đến sự không đồng đều về đặc điểm ban đầu của bệnh nhân có thể dẫn đến sai số khi biện giải kết quả. Thêm vào đó cần cân nhắc đến chi phí của 2 phác đồ và sự chấp nhận của bệnh nhân.

ĐÁP ÁN CHO CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. A; 2. B; 3. E; 4. C; 5. B; 6. C; 7. E; 8. E.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Tuấn (2008), *Y học thực chứng (Evidence-based Medicine)*, NXB Y học chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh.
2. Bond CM and Watson MC (2003), Evidence based practice, In “*Encyclopedia of Clinical Pharmacy*”, Marcel Dekker.
3. Chiquette E and Posey LM (2011), Evidence based medicine, In Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM (eds) “*Pharmacotherapy: A pathophysiological approach*”, McGraw-Hill, 8th edition.
4. Chiquette E and Posey LM (2007), *Evidenced-based Pharmacotherapy: optimal patient care = best knowledge + competent practitioner*, American Pharmacists Association.
5. Etminan M, Wright JM, Carleton BC (1998), *Evidence based pharmacotherapy: Review of basic concepts and applications in clinical practice*, Ann. Pharmacother., 32, 1193-1200.
6. Gaebelein CJ, Gleason BL (2008), *Contemporary drug information: an evidence-based approach*, Lippincott Williams & Wilkins.
7. Glasziou P, Del Mar C, Salisbury J (2006), *Evidence-based practice workbook: Bridging the gap between healthcare research and practice*, Blacwell Publishing and BMJI Books, 2nd edition.
8. Guyatt G, Rennie D, Meade MO and Cook DJ (editors) (2008), *Users’ guides to the medical literature: A manual for evidence-based clinical practice*, Mc Graw Hill Medical/ JAMAevidence, 2nd edition.
9. Maloine PM, Kier KL, Stanovich JE (2006), *Drug information: a guide for pharmacists*, McGraw-Hill, 3rd edition.
10. Wiffen P (2001), *Evidence Based Pharmacy*, Raddiffe Medical Press.

CHƯƠNG 5. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC VÀ CẢNH GIÁC DƯỢC

Phạm Thị Thúy Vân, Kees van Grootheest

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa và các cách phân loại ADR
2. Trình bày được nguyên nhân và các yếu tố ảnh hưởng của ADR
3. Trình bày được định nghĩa, mục tiêu và các lĩnh vực ưu tiên của cảnh giác dược.
4. Trình bày được ưu điểm, nhược điểm của hệ thống báo cáo tự nguyện

MỞ ĐẦU

Hầu hết các thuốc, cho dù được kê đơn bởi các thầy thuốc lâm sàng giỏi cũng có thể gây ra phản ứng có hại (ADR) trên bệnh nhân, thậm chí là những ADR nghiêm trọng. Đây là một nguyên nhân quan trọng dẫn đến bệnh tật và tử vong, đồng thời làm gia tăng tỷ lệ nhập viện và chi phí điều trị cho bệnh nhân. Khả năng gây ADR của một thuốc (kể cả tần suất, mức độ nghiêm trọng và loại ADR chúng gây ra) quyết định việc lựa chọn thuốc đó. Nhiều ADR có thể tránh được, nếu như thầy thuốc kê đơn có hiểu biết rõ về đặc tính dược lý, cơ chế của ADR và các yếu tố ảnh hưởng, đặc biệt là những yếu tố tạo nên tính nhạy cảm đặc trưng của người bệnh. Thầy thuốc lâm sàng có trách nhiệm nhận ra ADR, hướng dẫn, cảnh báo bệnh nhân về khả năng xảy ra ADR và tích cực tham gia vào hệ thống cảnh giác dược bằng cách tham gia báo cáo các ADR cho cơ quan có trách nhiệm.

1. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (*ADVERSE DRUG REACTION - ADR*)

1.1. Định nghĩa

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO):

“Phản ứng có hại của thuốc là một phản ứng độc hại, không được định trước và xuất hiện ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán, chữa bệnh hoặc làm thay đổi một chức năng sinh lý”.

Định nghĩa này không bao gồm những phản ứng do dùng sai thuốc, dùng sai liều, dùng liều cao có chủ định hoặc vô tình. Trong định nghĩa này, yếu tố đáp ứng cá thể là rất quan trọng.

Mặc dù được chấp nhận rộng rãi, định nghĩa này có một số hạn chế nhất định và do vậy, nhiều tác giả cũng như các tổ chức đã đưa ra các định nghĩa về ADR khác nhau với các mục đích khác nhau.

Năm 1995, với mục đích hướng dẫn cách phát hiện, giám sát và báo cáo ADR trong các cơ sở y tế, Hiệp hội dược sỹ Mỹ (American Society of Health-System Pharmacists – ASHP), đã đưa ra định nghĩa về ADR như sau:

ADR là bất kỳ đáp ứng nào không mong đợi, không dự tính trước với một thuốc mà:

1. *Cản ngừng thuốc (dùng để điều trị hay chẩn đoán),*

2. *Cần thay đổi liệu trình điều trị,*
3. *Cần thay đổi liều dùng (ngoại trừ các trường hợp hiệu chỉnh nhỏ về liều dùng),*
4. *Cần nhập viện điều trị,*
5. *Kéo dài thời gian nằm viện,*
6. *Cần điều trị hỗ trợ,*
7. *Gây phức tạp đáng kể cho quá trình chẩn đoán bệnh,*
8. *Ảnh hưởng xấu tới tiên lượng bệnh, hoặc*
9. *Dẫn đến tổn thương tạm thời hoặc lâu dài, gây tàn tật hoặc tử vong.”*

Có nhiều trường hợp tai biến xuất hiện trong quá trình điều trị mà nguyên nhân chưa được xác định. Nguyên nhân trong những trường hợp này không chỉ do thuốc gây ra mà có thể do các yếu tố khác như sự tiến triển nặng thêm của bệnh hoặc do một bệnh khác phát sinh. Những trường hợp như vậy gọi là biến cố bất lợi của thuốc (adverse drug experience/adverse drug event).

1.2. Phân loại ADR

Trong các tài liệu về thuốc, có nhiều cách phân loại ADR khác nhau. Sau đây, chúng tôi xin giới thiệu 4 cách phân loại thường gặp nhất

1.2.1. Phân loại theo tần suất gặp

Phân phân loại theo tần suất được các nước châu Âu đề xuất và được Hội đồng các tổ chức quốc tế về khoa học Y học (Committee for the International Organisation of Medical Sciences - CIOMS) sử dụng trong các báo cáo lĩnh vực cảnh giác dược, đồng thời cũng thường được sử dụng trong các báo cáo thử nghiệm lâm sàng do trong các thử nghiệm này có thể xác định được tần suất bất gặp của phản ứng có hại trong quần thể bệnh nhân xác định. Một số tài liệu như Dược thư quốc gia Việt Nam cũng sử dụng cách phân loại này. Theo cách phân loại này, một phản ứng có hại có thể xếp vào một trong các mục sau:

- Rất thường gặp: $ADR > 1/10$
- Thường gặp $ADR > 1/100$
- Ít gặp $1/1000 < ADR < 1/100$
- Hiếm gặp $ADR < 1/1000$
- Rất hiếm gặp $ADR < 1/10.000$

1.2.2. Phân loại theo mức độ nặng của bệnh do ADR gây ra

Với cách phân loại này, một ADR có thể gây ra các mức độ như:

Nhẹ: không cần điều trị, không cần giải độc và thời gian nằm viện không kéo dài.

Trung bình: cần có thay đổi trong điều trị, cần điều trị đặc hiệu hoặc kéo dài thời gian nằm viện ít nhất 1 ngày.

Nặng: có thể đe dọa tính mạng, gây bệnh tật lâu dài hoặc cần chăm sóc tích cực.

Tử vong: trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến tử vong của bệnh nhân.

Các cách phân loại này giúp người thầy thuốc cân nhắc trước khi kê đơn một thuốc có tỷ lệ ADR cao hoặc có thể gây các tổn thương trầm trọng để có biện pháp theo dõi, xử trí thích hợp.

1.2.3. Phân loại theo typ

Vào năm 1977, các tác giả Rawlins MD, Thompson JW lần đầu tiên đưa ra phân loại theo typ đơn giản nhất, theo đó các ADR được phân loại thành 2 typ chủ yếu dựa vào khả năng phụ thuộc theo liều dùng và tác dụng dược lý đã biết của thuốc. Theo cách phân loại này, đặc trưng của từng typ ADR như sau:

* *Typ A (dạng phụ thuộc liều- dạng "tăng cường"):*

- Tiên lượng được về mặt dược lý.
- Thường phụ thuộc liều dùng (do đó các ADR typ A thường gặp đối với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp).
- Là tác dụng dược lý quá mức hoặc là một biểu hiện của tác dụng dược lý ở một vị trí khác.

Sau đây là một số ví dụ cho các ADR typ A

- Là tác dụng điều trị nhưng cường độ vượt quá mức cần thiết như: chảy máu khi dùng thuốc chống đông máu, hạ đường huyết khi dùng thuốc điều trị đái tháo đường, ...
- Là tác dụng điều trị nhưng ở vị trí hoặc cơ quan khác hoặc do tính chất không chọn lọc trên các thụ thể, ví dụ: tác dụng trên hệ tiêu hóa của các chất ức chế cyclooxygenase không chọn lọc (các NSAID).
- Là tác dụng dược lý khác của thuốc nhưng không phải là tác dụng điều trị, ví dụ: các thuốc chống trầm cảm 3 vòng thể hiện cả tác dụng kháng thụ thể muscarinic, không có vai trò trong điều trị chống trầm cảm nhưng thường gây khô miệng, giảm thị lực... hoặc tác dụng kháng androgen của cimetidin.

* *Typ B (dạng không phụ thuộc liều – dạng "lạ"):*

- Thường không tiên lượng được về mặt dược lý.
- Không liên quan đến các đặc tính dược lý đã biết của thuốc.
- Thường có liên quan tới các yếu tố di truyền hoặc miễn dịch, u bướu hoặc các yếu tố gây quái thai.

Dị ứng thuốc là một ví dụ điển hình cho ADR typ B vì không tiên lượng được về mặt dược lý và không phụ thuộc liều dùng. Dị ứng thuốc được giải thích hoàn toàn thông qua cơ chế miễn dịch dị ứng, không liên quan đến các tác dụng dược lý của thuốc. Biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc rất đa dạng, các cơ quan bị tổn thương có thể là da, gan, thận, đường tiêu hóa hoặc toàn thân; mức độ nghiêm trọng từ nhẹ (phát ban ở da, ngứa...) đến rất nặng, thậm chí gây tử vong cho bệnh nhân như sốc phản vệ, hội chứng Lyell, Stevens – Johnson... Tuy không tiên lượng được nhưng có thể hạn chế sự xuất hiện của dị ứng thuốc nếu các nhân viên y tế có biện pháp theo dõi chặt chẽ và phát hiện sớm.

Tuy cách phân loại ADR thành 2 typ đơn giản và dễ thực hiện, nhưng một số ADR khó phân loại vào 1 typ, do vậy một số phân nhóm khác đã được bổ sung, bao gồm:

- Typ C (dạng phụ thuộc liều dùng và thời gian dùng –dạng “mạn tính”): là các ADR ít gặp và có liên quan đến liều tích lũy.

- Typ D (dạng liên quan đến thời gian- dạng “xuất hiện chậm”): là các ADR ít gặp, thường liên quan đến liều dùng và xuất hiện hoặc có biểu hiện rõ sau một thời gian dùng thuốc.

- Typ E (dạng xuất hiện sau khi ngừng thuốc): là các ADR ít gặp, xuất hiện sau thời gian ngắn sau khi ngừng thuốc.

- Typ F (Thất bại điều trị không mong muốn): là các ADR thường gặp, phụ thuộc liều dùng và thường do hậu quả của tương tác thuốc.

Trong các typ ADR trên, ADR typ A và Typ B là được phân loại dựa trên cơ chế, các typ khác dựa trên biểu hiện của phản ứng.

1.2.4. Phân loại theo DoTS

Cách phân loại theo typ, cho dù đã bổ sung các typ mới nhưng vẫn còn một số khó khăn khi phân loại các ADR.

Năm 2003, tác giả Aronson và Ferner đã đề xuất một cách phân loại mới, gọi là hệ phân loại DoTS. Hệ phân loại này cân nhắc cả các đặc tính của phản ứng có hại, các yếu tố của bệnh nhân và thuốc theo 3 trục: liên quan đến liều dùng (dose relatedness-Do), diễn biến theo thời gian (time course-T) và các yếu tố nhạy cảm của ADR (susceptibility-S). Hệ thống phân loại này có thể có ưu điểm hơn các hệ thống phân loại cũ và bắt đầu được ứng dụng để phân loại ADR trong một số tài liệu tham khảo quan trọng về phản ứng có hại của thuốc.

1.3. Nguyên nhân (cơ chế) gây ADR

Do ADR typ A và typ B được phân loại dựa trên cơ chế, nên các nguyên nhân gây ADR được phân tích trên hai nhóm ADR này.

Các ADR dù ở typ A hay B cũng liên quan đến 3 nhóm nguyên nhân:

- Liên quan đến bào chế (gặp cả 2 typ).
- Liên quan đến sự thay đổi dược động học (gặp nhiều ở typ A).
- Liên quan đến sự thay đổi dược lực học do các yếu tố về di truyền và bệnh lý ở bệnh nhân dẫn đến thay đổi sự nhạy cảm của cơ quan đích đối với thuốc (gặp nhiều ở typ B).

1.3.1. Các nguyên nhân về bào chế

- Các nguyên nhân về bào chế gây ADR typ A

- Hàm lượng thuốc: trong quá trình sản xuất và kiểm soát chất lượng dược phẩm có thể có những sai sót làm cho hàm lượng hoạt chất trong chế phẩm cao hơn hàm lượng quy định ghi trên nhãn và việc sử dụng các chế phẩm này có thể gây ra ADR typ A.

- Tốc độ giải phóng hoạt chất: tốc độ giải phóng dược chất của một chế phẩm phụ thuộc vào kỹ thuật bào chế như kích thước tiểu phân, bản chất và lượng tá dược trong chế phẩm đó:

+ Tốc độ giải phóng dược chất cao có thể gây ADR tại chỗ, ví dụ: viên nén kali clorid gây xuất huyết và loét đường tiêu hóa với tỷ lệ cao và hiện nay đã thay thế bằng dạng viên giải phóng chậm để tránh tạo nồng độ cao tại chỗ.

+ Tốc độ giải phóng dược chất cao có thể gây ADR toàn thân, loại ADR này thường gặp ở dạng viên giải phóng kéo dài do ở dạng bào chế này, hàm lượng hoạt chất thường cao hơn viên thường và một khi viên bị vỡ sẽ tạo ra một nồng độ rất cao gây ADR toàn thân.

- Các nguyên nhân về bào chế gây ra các ADR typ B

- Sự phân hủy các thành phần dược chất:

Sản phẩm phân hủy của thuốc có thể có độc tính cao, thậm chí có khả năng gây tử vong cho bệnh nhân. **Ví dụ:** nếu sử dụng các chế phẩm đã bị phân hủy khi bảo quản trong điều kiện nhiệt độ cao của tetracyclin có thể bị mắc hội chứng Fanconi với các biểu hiện: tăng bài tiết acid amin, glucose, aceton... qua đường tiết niệu; và kèm theo tăng nhạy cảm với ánh sáng.

- Tác dụng của các tá dược có trong thành phần dược phẩm:

Các thành phần tá dược của thuốc cũng có thể gây ra các ADR. Các dung môi như propylen glycol hoặc dầu thầu dầu được sử dụng để hòa tan một số hoạt chất cũng có gây ra ADR như hạ huyết áp hoặc phản ứng phản vệ. Các chất màu (như tatrazone), các chất bảo quản (như benzoate) có thể gây ra các phản ứng miễn dịch.

- Tác dụng của các sản phẩm phụ trong quá trình tổng hợp hóa học dược chất:

Ví dụ: hội chứng đau cơ, tăng bạch cầu ưa eosin đã xảy ra khi nhiều bệnh nhân dùng chế phẩm L-tryptophan được sản xuất theo một quy trình trong đó tạo ra một lượng đáng kể các sản phẩm ngưng tụ. Hiện nay hiện tượng này ít gặp do sự quản lý chặt chẽ của các cơ quan quản lý về chất lượng thuốc.

1.3.2. Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược động học

- Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược động học gây ra ADR typ A

Có rất nhiều nguyên nhân dẫn đến những thay đổi về khả năng hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ thuốc. Sau đây là các nguyên nhân gây ra các ADR typ A do sự tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và mô đích.

- **Hấp thu:** những khác biệt về lượng thuốc được hấp thu vào máu làm thay đổi sinh khả dụng và có thể gây ra ADR. Những yếu tố ảnh hưởng sinh khả dụng của thuốc bao gồm: liều dùng, các yếu tố về bào chế, nhu động đường tiêu hóa, khả năng hấp thu của niêm mạc đường tiêu hóa, chuyển hóa vòng đầu ở gan và thành ruột trước khi thuốc vào vòng tuần hoàn chung. Tốc độ hấp thu các thuốc dùng qua đường uống chủ yếu bị ảnh hưởng bởi tốc độ tháo rỗng dạ dày, do vậy bị ảnh hưởng chủ yếu bởi thức ăn, bệnh lý và các thuốc dùng kèm. Một số ADR typ A có thể gặp do nguyên nhân này là:

+ **Ảnh hưởng của thức ăn:** một số loại thức ăn có thể làm tăng hấp thu hoặc làm giảm thải trừ ở vòng tuần hoàn đầu qua gan của một số thuốc và do vậy làm tăng sinh khả dụng: hydrochlorothiazid, nitrofurantoin, phenytoin, một số thuốc tẩy giun như albendazol, mebendazol, thiabendazol...

+ **Nhu động dạ dày - ruột:** giảm nhu động ruột có thể làm tăng hấp thu thuốc do làm tăng thời gian thuốc lưu ở vị trí hấp thu tốt nhất, ví dụ: sau khi dùng propanthelin, sinh khả dụng của digoxin tăng lên.

+ *Chuyển hoá ở vòng tuần hoàn đầu qua gan*: sự giảm chuyển hóa thuốc tại gan ảnh hưởng nhiều đến các nhóm thuốc bị chuyển hoá mạnh khi qua gan trước khi vào hệ tuần hoàn chung như: chlorpromazin, cyclosporin, glycerin trinitrat, lidocain, ethinylestradiol, morphin, propranolol... Sự thay đổi khả năng chuyển hoá của các enzym gan có thể là:

- Do yếu tố chủng tộc. Ví dụ: người châu Phi thuộc loại acetyl hoá chậm với isoniazid nên dễ dẫn đến quá liều isoniazid;

- Do tương tác thuốc. Ví dụ: erythromycin, clarithromycin, số thuốc kháng nấm (ketoconazol) gây ức chế chuyển hóa enzym gan cyto. P450 làm tăng lên đáng kể hàm lượng terfenadine trong hệ tuần hoàn và chính chất này làm chậm quá trình tái khử cực ở cơ tim và kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ và gây ra hiện tượng xoắn đỉnh.

Tuy nhiên, ngoài việc gây ra các ADR do tăng nồng độ thuốc như trên, những thay đổi dược động học ở giai đoạn hấp thu chủ yếu dẫn đến thất bại điều trị và cũng cần được lưu ý trong quá trình điều trị.

- **Phân bố**: khả năng phân bố của thuốc phụ thuộc vào tỷ lệ liên kết của thuốc với protein huyết tương hoặc với protein của tổ chức (mô):

- + *Tỷ lệ thuốc liên kết với protein huyết tương*: giảm dẫn tới tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do trong máu và tổ chức; đó chính là nguyên nhân gây ADR typ A, tuy nhiên ý nghĩa lâm sàng của cơ chế này chưa rõ ràng.

- + *Khả năng gắn thuốc với mô*: thể tích phân bố lớn của các thuốc như nortriptylin (20-50 L/kg) chỉ có thể giải thích là do liên kết của thuốc với mô và là cơ chế chính gây ra một số ADR của thuốc. Tetracyclin tạo chelat với các mô xương mới (phức tetracyclin - calcium orthophosphat); thời gian bán thải của thuốc ở mô xương là vài tháng trong khi ở huyết tương chỉ có vài giờ. Hiện tượng này ít ảnh hưởng ở người lớn nhưng gây ức chế sự phát triển xương ở trẻ nhỏ cũng như gây mất màu và phá hủy men răng. Sự tích lũy ở mô cũng gây độc tính trên gan và phổi của amiodaron và methotrexat.

- **Chuyển hoá thuốc**: tốc độ chuyển hoá giảm có thể dẫn đến tích lũy thuốc và tăng nguy cơ ADR typ A. Tốc độ chuyển hóa thuốc khác biệt lớn giữa các cá thể do ảnh hưởng của môi trường hoặc di truyền, tuổi tác hoặc bệnh lý; các quá trình bị ảnh hưởng là oxy hoá, thủy phân và acetyl hoá:

- + *Oxy hoá ở micrososome*:

Sự oxy hóa thuốc xảy ra chủ yếu ở gan bởi hệ enzym cyto. P450. Có nhiều typ isoenzyme cytochrome P450 ở người. Những typ này khác nhau trong tính đặc hiệu của các phản ứng mà chúng xúc tác. Các thuốc được chuyển hóa bằng cách oxy hóa ở micrososome gan thường dùng là các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống động kinh, các thuốc chống đông máu đường uống, benzodiazepin, phenothiazin và một số thuốc chống loạn nhịp...

Tốc độ oxy hóa thuốc khác nhau rất nhiều ngay ở những người bình thường, do vậy, ở một số người nồng độ gây độc đã đạt sau khi dùng liều thông thường của một số thuốc như phenytoin và nortriptylin.

Ở người già, tốc độ oxy hóa thuốc giảm và do vậy độ nhạy cảm với các ADR typ A tăng lên. Nguyên nhân chủ yếu là do khối lượng gan và lưu lượng máu qua gan giảm ảnh hưởng đến sự chuyển hóa ở gan nói chung và do hoạt tính của các enzyme thay đổi.

+ *Các phản ứng thủy phân*: khác biệt về gen có thể là nguyên nhân gây khác biệt về tốc độ thủy phân suxamethonium, một chất ức chế thần kinh - cơ ở các nhóm chủng tộc khác nhau.

+ *Acetyl hóa*: một số thuốc chuyển hóa bằng cách acetyl hóa như: dapson, isoniazid, hydralazin, procainamid và nhiều sulfonamid (sulfamethoxazol, sulfapyridin). Những khác biệt về tốc độ acetyl hóa do những khác biệt về gen giữa các cá thể, thể hiện dưới dạng những người acetyl hóa nhanh và những người acetyl hóa chậm, điều này có thể ảnh hưởng đến ADR của những loại thuốc kể trên. Tỷ lệ những người acetyl hóa nhanh chiếm khoảng 50% ở Anh và cao nhất ở nhóm người Nhật bản, người Eskimo và thấp nhất ở một số dân tộc ở châu Phi. Những người "acetyl hóa chậm" có nguy cơ bị các ADR typ A cao hơn những người acetyl hóa nhanh, ví dụ: bệnh lý thần kinh ngoại vi do isoniazid, lupus ban đỏ hệ thống khi dùng hydralazin và procainamid...

- *Thải trừ*: những thay đổi trong thải trừ thuốc có thể là nguyên nhân quan trọng gây nên ADR typ A. Giảm thải trừ làm tăng tích lũy thuốc và tăng nguy cơ gây độc tính do tăng nồng độ thuốc tại mô và huyết tương:

Giảm khả năng lọc của cầu thận: làm giảm thải trừ những thuốc thải trừ qua thận. Giảm khả năng lọc cầu thận có thể gặp ở những bệnh nhân bị bệnh thận, người già, trẻ sơ sinh; do vậy khả năng xuất hiện ADR typ A ở những đối tượng này có thể gặp ngay ở liều điều trị bình thường với những thuốc thải trừ phần lớn ở dạng còn hoạt tính qua thận. Một số nhóm thuốc hay gặp ADR do nguyên nhân này là digoxin, các chất ức chế men chuyển (ACEI), các kháng sinh aminoglycosid, một số thuốc chống loạn nhịp nhóm I (disopyramid, flecainide) và nhiều thuốc gây độc tế bào. Có thể hạn chế sự xuất hiện các ADR này bằng cách điều chỉnh liều dùng theo chức năng thận của bệnh nhân.

- *Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược động học gây nên ADR typ B*

Sự liên kết của các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc có thể gây độc trực tiếp hoặc gây độc qua trung gian miễn dịch. Cơ chế gây ADR có thể do sự liên kết của chất chuyển hóa với một protein của cơ thể, phức hợp tạo thành có thể dẫn tới hoại tử tế bào (tác dụng gây độc trực tiếp) hoặc các chất chuyển hóa tác dụng như một hapten và tham gia vào một phản ứng miễn dịch.

1.3.3. Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược lực học

* *Các nguyên nhân liên quan đến thay đổi dược lực học gây ADR typ A*

Một số ADR typ A là do tăng độ nhạy cảm của các mô hoặc cơ quan đích, nguyên nhân còn chưa được rõ nhưng nhiều bằng chứng cho thấy mức độ nhạy cảm của các thụ thể của thuốc tại cơ quan đích bị thay đổi hoặc thay đổi cơ chế điều hòa liên quan đến sinh lý hoặc bệnh lý.

- Liên quan đến thụ thể của thuốc:

Sự đáp ứng với thuốc thông qua tác động của thuốc vào thụ thể đặc hiệu. Sự khác biệt giữa các cá thể về các thụ thể là do 2 nguyên nhân: khác biệt về tính nhạy cảm và khác biệt về số lượng của các thụ thể.

+ Về tính nhạy cảm với thụ thể: tính kháng warfarin do di truyền được quan sát thấy ở một số gia đình, biểu hiện ở chỗ cần một liều lớn warfarin và với nồng độ rất cao trong

huyết tương để có được tác dụng chống đông máu trong điều trị. Những người này cũng đặc biệt nhạy cảm với tác dụng kháng warfarin của vitamin K. Hiện tượng này được giải thích là do những người này có các thụ thể warfarin - vitamin K bất thường.

+ Về số lượng thụ thể: các bằng chứng trên thực nghiệm và lâm sàng cho thấy số lượng thụ thể đặc hiệu ở mô có thể khác biệt giữa các cá thể. Glucocorticoid có tác dụng ức chế tăng trưởng tế bào bằng cách gắn với thụ thể đặc hiệu ở bào tương; phức hợp "thụ thể-corticoid" sau đó được chuyển vào nhân tế bào và tại đó glucocorticoid được gắn với thụ thể thứ hai. Phức hợp "thụ thể-corticoid" ở nhân làm thay đổi kiểm soát quá trình tổng hợp protein và RNA và ức chế sự tăng trưởng tế bào. Những người có số lượng các thụ thể glucocorticoid trong bào tương ít cũng ít bị tác dụng ức chế của steroid.

- Cơ chế điều hòa sinh lý:

Các tác dụng của thuốc xảy ra trong môi trường có các hệ thống kiểm soát sinh lý phức tạp và cường độ của tác dụng thuốc có thể phụ thuộc vào các yếu tố sinh lý này, ví dụ: tiêm tĩnh mạch atropin gây ra hiện tượng tăng nhịp tim nhưng mức độ tăng khác biệt lớn giữa các cá thể. Ở một số người, nhịp tim có thể tăng lên đến 160 lần/phút trong khi ở cùng mức liều đó lại không có tác dụng với đa số những người khác. Cường độ của tác dụng này phụ thuộc vào cân bằng giữa hệ giao cảm và phó giao cảm, một yếu tố được kiểm soát bởi tính di truyền.

* *Các nguyên nhân về dược lực học gây nên các ADR typ B*

Các nguyên nhân về dược lực học gây nên các ADR typ B được xếp vào hai nhóm: các bất thường về gen và các phản ứng miễn dịch tạo ra các đáp ứng bất thường của cơ thể đối với thuốc.

- *Các nguyên nhân về gen:*

Các khác biệt về gen giữa các cá thể là nguyên nhân gây ra các đáp ứng bất thường, khác biệt với tác dụng dược lý của thuốc. Sau đây sẽ giới thiệu một số phản ứng ADR typ B thường gặp thuộc nhóm này:

+ *Thiếu máu tan máu ở những người thiếu men Glucose-6 phosphat dehydrogenase (G6PD) của hồng cầu:* có khoảng 100 - 400 triệu người trên thế giới bị thiếu men G6PD trong hồng cầu do khác biệt về gen, về chủng tộc; những đối tượng này có nguy cơ gặp ADR. Thiếu G6PD sẽ làm thiếu hụt glutathion khử và trong điều kiện không được bảo vệ này thì các tác nhân oxy hóa có thể làm biến tính protein nội bào, bao gồm cả phần globin trong phân tử hemoglobin, điều này dẫn đến thiếu máu tan máu đi kèm với giảm nhanh nồng độ hemoglobin, sốt, kiệt sức, nước tiểu sẫm màu. Một số thuốc liên quan bao gồm: nhóm 8-aminoquinolein (primaquin), các sulfonamid và sulfon, nitrofurantoin, các thuốc chống viêm (aspirin và phenacetin), chloramphenicol, PAS, probenecid, quinin và quinidin... có đặc tính oxy hóa và có thể gây tan máu khi thiếu G6PD trong hồng cầu.

+ *Methemoglobin máu do di truyền:*

Hiện tượng này xảy ra do đột biến, ảnh hưởng đến phân tử hemoglobin hoặc một enzyme methemoglobin reductase là NADH diaphorase hoặc NADPH diaphorase.

Thiếu NADH diaphorase có thể chỉ giới hạn trong hồng cầu (typ I) hoặc cả ở các tế bào khác (typ II, III). Những người này rất nhạy cảm với các tác nhân oxy hóa và bị

methemoglobin máu nặng nếu sử dụng các thuốc có đặc tính này. May mắn là thiếu NADPH diaphorase rất hiếm gặp. Trẻ sơ sinh có nồng độ NADH diaphorase thấp hơn nên nhạy cảm với các thuốc oxy hóa hơn trẻ lớn và người trưởng thành.

+ *Rối loạn chuyển hóa porphyrin:*

Là một nhóm các rối loạn sinh tổng hợp Hem do di truyền, đặc trưng bởi sự giảm hoạt tính của một loại enzym trong quá trình sinh tổng hợp Hem. Các rối loạn này được truyền qua các nhiễm sắc thể trội (gen trội) trừ một số rất hiếm là rối loạn chuyển hóa porphyrin bẩm sinh, thường có đặc tính lặn. Trong cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính, tất cả bệnh nhân đều có biểu hiện đau bụng (thường là nặng) và các rối loạn thần kinh... tâm thần như: bệnh lý thần kinh vận động, lãn, lo âu, ảo giác và trong nước tiểu có lượng lớn 5-aminolevulinic acid (ALA) và porphobilinogen (PBG). Cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính có thể khởi phát do rượu và các hormon steroid nội sinh cũng như ngoại sinh. Các yếu tố khởi phát khác bao gồm: nhiễm trùng, chế độ ăn giảm calo, các thay đổi hormon và phụ nữ có thai và do một số thuốc.

Một số thuốc gây cảm ứng enzym cytochrom P450 ở gan, làm tăng tạo tiền chất của haem có thể làm khởi phát cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin ở các bệnh nhân nhạy cảm. Các thuốc này gồm: barbiturat, sulfonamid, griseofulvin, oestrogen (bao gồm cả các thuốc tránh thai đường uống), một số thuốc chống co giật và an thần, các thuốc gây mê, cloroquin, clorpropamid, và tolbutamid. Tuy nhiên, cơn cấp tính cũng có thể khởi phát do sử dụng các thuốc không thông qua cơ chế kìm hãm enzym cytochrom P450 như erythromycin, flucloxacillin, cloramphenicol và nifedipin; cơ chế đối với các thuốc này vẫn còn chưa rõ.

Rất khó có thể dự đoán trước là thuốc có thể gây ra các biểu hiện bệnh lý trên các bệnh nhân nhạy cảm hay không vì một số bệnh nhân có thể khởi phát cơn cấp tính đe dọa tính mạng sau một liều duy nhất của thuốc trong khi các bệnh nhân khác lại cần liều rất lớn mới thấy biểu hiện trên lâm sàng.

+ *Tăng nhiệt độ cơ thể (thân nhiệt) ác tính:* tăng thân nhiệt ác tính là bệnh lý rất hiếm nhưng có khả năng gây tử vong cao. Trong bệnh lý này thân nhiệt tăng nhanh chóng (ít nhất 2⁰C/giờ) mà không có nguyên nhân rõ ràng sau khi dùng các thuốc gây mê hoặc giãn cơ; tai biến này gặp với tần suất khoảng 1/50.000 người lớn và 1/15.000 trẻ em, trong đó hơn một nửa số trường hợp xảy ra ở trẻ em dưới 15 tuổi. Tình trạng này thường xuất hiện sau khi dùng các thuốc gây mê toàn thân qua đường hô hấp như halothan phối hợp với suxamethonium. Cùng với tăng thân nhiệt, hội chứng này có đặc trưng là cứng hệ cơ - xương, thờ gáp, nhiễm acid, tăng kali máu và các dấu hiệu của tăng hoạt tính hệ thần kinh giao cảm (nhịp tim nhanh, cơ mạch; tăng huyết áp; tăng nồng độ glucose máu). Tình trạng này được cho là do hiện tượng giải phóng bất thường ion calci nội bào do những khiếm khuyết di truyền của màng tế bào. Tử vong có thể lên đến 60 -70%.

+ *Vàng da ứ mật do dùng thuốc tránh thai đường uống:* các thuốc tránh thai đường uống (đặc biệt là các thuốc có thay thế alkyl ở vị trí C17) có thể gây ra vàng da ứ mật. Các bằng chứng về tỷ lệ mắc ở các nhóm dân tộc và gia đình cho thấy hiện tượng này có cơ sở di truyền. Cơ chế của hiện tượng này chưa rõ ràng nhưng một trong những cơ chế có thể là do estrogen gây ra những thay đổi về thành phần của lipid màng - nguyên nhân quan trọng gây ứ mật.

- Các nguyên nhân về miễn dịch gây ra các đáp ứng bất thường

Rất nhiều phản ứng có hại xảy ra thông qua cơ chế miễn dịch. Một số thuốc, ví dụ như các peptides có nguồn gốc ngoại lai như streptokinase, còn là các chất sinh miễn dịch và có thể gây ra các phản ứng dị ứng với tỷ lệ khá cao. Phản ứng dị ứng “thật” là các phản ứng qua trung gian miễn dịch và có các đặc trưng sau:

- Không có mối liên quan với các tác dụng dược lý thông thường của thuốc.
- Có một khoảng thời gian trì hoãn giữa lần đầu tiên tiếp xúc với thuốc và thời điểm xuất hiện các phản ứng có hại.
- Một khi đã có dị ứng, chỉ cần một liều rất nhỏ cũng có thể khởi phát phản ứng.
- Phản ứng mất đi khi ngừng thuốc.
- Có thể được nhận diện các biểu hiện đặc trưng của bệnh là một dạng của phản ứng miễn dịch.

Các biểu hiện của phản ứng dị ứng thay đổi từ dạng nổi ban, bệnh lý huyết thanh và phù mạch cho đến hiện tượng co thắt phế quản và hạ huyết áp đe dọa tính mạng trong sốc phản vệ.

Nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự xuất hiện các phản ứng dị ứng, trong đó nguy cơ lớn nhất là những người có tiền sử phản ứng dị ứng hoặc cơ địa atopy. Hiện nay, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy rằng phản ứng quá mẫn với thuốc có cơ sở gen được học, trên cơ sở sự khác biệt về các gen mã hóa hệ thống kháng nguyên bạch cầu người (human leucocyte antigen system-HLA).

1.4. Các yếu tố làm tăng nguy cơ phát sinh ADR

1.4.1. Các yếu tố thuộc về bệnh nhân

- Tuổi:

Trẻ sơ sinh và người cao tuổi là những đối tượng có nguy cơ cao:

• **Người cao tuổi:** một số nghiên cứu cho thấy người cao tuổi gặp nhiều ADR hơn những bệnh nhân khác do:

- Lạm dụng thuốc.
- Thay đổi về dược động học, dược lực học do giảm chức năng các cơ quan.
- Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh, sử dụng nhiều thuốc nên dễ gặp tương tác thuốc.

• **Trẻ sơ sinh:** nguy cơ gặp ADR ở trẻ sơ sinh tăng lên, đặc biệt là ở trẻ đẻ non bởi vì một số enzym liên quan đến chuyển hóa và thải trừ thuốc chưa đầy đủ. Các thuốc hay gây độc là: morphin, các barbiturat, các sulfonamid, các dẫn xuất của vitamin K và cloramphenicol.

- Giới tính

Phụ nữ được cho là có nguy cơ gặp ADR cao hơn nam giới (từ 1,5-1,7 lần). Ví dụ: phụ nữ có thể nhạy cảm hơn với các phản ứng như mất bạch cầu hạt do phenylbutazon và chloramphenicol, kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Nguyên nhân của hiện tượng này

chưa rõ ràng, có thể là do sự khác biệt liên quan đến giới tính trong các yếu tố dược động học, miễn dịch và hormon.

- *Chủng tộc và hiện tượng đa hình về gen*

Nhiều phản ứng trước đó được mô tả là các phản ứng đặc ứng ngày nay đã được làm sáng tỏ là có các nguyên nhân về gen. Sự khác biệt về gen mã hóa enzym chuyển hóa thuốc, các thụ thể và các chất vận chuyển thuốc có liên quan đến sự khác biệt về hiệu quả cũng như độc tính của thuốc. Ví dụ ở những người thiếu hụt men G6PD do di truyền khi dùng những thuốc có tính oxy hóa thì có thể bị thiếu máu tan máu.

Hiện tượng đa hình về gen chuyển hóa thuốc, đặc biệt là hệ enzym Cyp P450, cũng tạo thành các kiểu hình “người chuyển hóa kém”, “người chuyển hóa nhanh” và “ người chuyển hóa siêu nhanh” của nhiều thuốc, và do vậy, ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị cũng như phản ứng có hại của thuốc.

- *Bệnh mắc kèm*

Những bệnh mắc kèm có thể làm thay đổi đáp ứng của bệnh nhân đối với thuốc hoặc làm thay đổi dược động học của thuốc, dẫn tới phát sinh ADR.

Ví dụ:

+ Đắc khi dùng kháng sinh aminoglycosid ở người có bất thường về thính giác; hoặc chảy máu trầm trọng do dùng warfarin, heparin ở người có sẵn thiếu hụt về yếu tố đông máu.

+ Các bệnh nhân mắc các bệnh về gan và thận có nguy cơ cao bị các ADR của những thuốc thải trừ ở dạng còn nguyên hoạt tính qua các cơ quan này.

- *Tiền sử dị ứng hoặc phản ứng với thuốc*

Những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với một thuốc cũng có thể gặp dị ứng với một thuốc khác có cấu trúc tương tự. Ví dụ như các trường hợp dị ứng với kháng sinh penicillin cũng có thể có dị ứng chéo với kháng sinh nhóm cephalosporin.

1.4.2. Các yếu tố thuộc về thuốc

- *Đặc tính của thuốc*

+ Ảnh hưởng của kỹ thuật bào chế: kích thước tiểu phân, lượng thuốc trong chế phẩm, tính chất và khối lượng tá dược... có thể dẫn tới thay đổi tốc độ giải phóng hoạt chất, gây ADR typ A. Sử dụng một số tá dược cho các nhóm bệnh nhân nhạy cảm như các bệnh nhân hen, các trẻ sơ sinh nhẹ cân và sự thay đổi hỗn hợp tá dược làm thay đổi sinh khả dụng của thuốc như digoxin và phenytoin cũng gây ra một số ADR.

+ Ảnh hưởng của chất lượng sản phẩm: trong phần lớn các trường hợp, khi dùng một thuốc đã bị phân hủy thì dẫn đến thất bại điều trị, nhưng một số sản phẩm phân hủy của thuốc có thể gây độc hoặc thậm chí gây tử vong (ví dụ như sử dụng diethylen glycol làm dung môi cho cồn thuốc sulphanilamid đã gây ra 105 ca tử vong tại Mỹ năm 1937, sản phẩm phân hủy của tetracyclin gây hội chứng Fanconi,...). Các tá dược hay gây phản ứng quá mẫn là: polypropylen glycol, carboxymethyl cellulose và tartrazin.

- *Điều trị nhiều thuốc đồng thời*

Nguy cơ gặp phản ứng có hại và tương tác bất lợi của các thuốc tăng lên nhanh chóng khi tăng số lượng các thuốc được dùng. Lý do có thể là tương tác của thuốc có thể làm thay

đôi sinh khả dụng hoặc thay đổi dược lực học của thuốc và cũng có thể do có ảnh hưởng của tình trạng đa bệnh lý đã gây ra các ADR trên bệnh nhân.

- *Liệu trình điều trị kéo dài*

Nhiều ADR ít xuất hiện khi dùng thuốc trong thời gian ngắn, nhưng tỷ lệ tăng lên khi dùng dài ngày. Ví dụ: xuất huyết tiêu hóa do dùng các thuốc chống viêm không steroid hoặc corticoid kéo dài...

1.5. Các biện pháp hạn chế ADR

1.5.1. Hạn chế số thuốc dùng

- Chi kê đơn các thuốc thật sự cần thiết.
- Nếu bệnh nhân đang sử dụng đồng thời quá nhiều thuốc thì cần cân nhắc để tạm ngừng những loại thuốc chưa thật sự cần thiết. Cần đánh giá có tương tác bất lợi không.
- Kiểm tra và hỏi bệnh nhân về những thuốc bệnh nhân tự dùng.

1.5.2. Nắm vững thông tin về loại thuốc đang dùng cho bệnh nhân

- Hiểu rõ tính chất dược lý, tương tác, cơ chế chuyển hoá và ADR của thuốc. Chỉ nên kê đơn những thuốc đã biết đầy đủ thông tin.
- Thường xuyên tham khảo, cập nhật các thông tin về thuốc và tương tác thuốc.
- Thận trọng khi kê đơn những thuốc dễ xảy ra tương tác, đặc biệt là các tương tác do vô tình như tương tác của thuốc với thức ăn, với rượu...

1.5.3. Nắm vững thông tin về các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao

Đối tượng này bao gồm: trẻ em, người già, có cơ địa dị ứng, có bệnh lý về gan, thận và các bệnh nhân có bất thường về gen.

1.5.4. Theo dõi sát bệnh nhân, phát hiện sớm các biểu hiện của phản ứng có hại do thuốc và có những xử trí kịp thời

2. CẢNH GIÁC DƯỢC (PHARMACOVIGILANCE)

2.1. Sự cần thiết của cảnh giác dược

Ở nhiều quốc gia từ những năm 1960, do thảm họa gây dị tật chi của thuốc gây ngủ thalidomid (Softenon®, Distaval®, Contergan®, ...), một số hệ thống được thành lập để giám sát sau khi lưu hành (post marketing surveillance) các thuốc.

Tại thời điểm thuốc được cấp phép lưu hành, thông tin về các phản ứng có hại chủ yếu thu nhận được từ các thử nghiệm lâm sàng trước khi cấp phép. Tuy nhiên các thông tin về tính an toàn trong quá trình nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể ghi nhận tất cả các ADR có thể xảy ra do các nguyên nhân sau:

- Các thử nghiệm trên động vật không đủ để tiên lượng sự an toàn trên người.
- Những bệnh nhân tham gia thử nghiệm là những đối tượng đã qua lựa chọn và có số lượng hạn chế, điều kiện thử nghiệm thuốc có khác biệt so với thực tế sử dụng trên lâm

sàng và thời gian thử nghiệm thường là ngắn. Do vậy những dữ liệu về tính an toàn trên những đối tượng này chưa phản ánh đầy đủ các ADR của thuốc.

- Tại thời điểm cấp phép lưu hành, nếu số lượng người đã sử dụng thuốc dưới 5000 người thì chỉ phát hiện được những ADR có tần suất thường gặp và ít gặp. Số lượng bệnh nhân điều trị một thuốc phải lớn hơn 30.000 người thì mới có khả năng phát hiện các ADR xảy ra ở tần suất 1/10.000 của thuốc đó.

- Tại thời điểm lưu hành thuốc, thông tin về các ADR hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, độc tính trường diễn, việc sử dụng thuốc trên các đối tượng đặc biệt (phụ nữ có thai, trẻ em, người già), các tương tác thuốc... thường không đầy đủ.

Do vậy, việc giám sát sau khi lưu hành thuốc (các hoạt động cảnh giác dược) rất quan trọng, cho phép phát hiện các ADR không phổ biến nhưng đôi khi rất nghiêm trọng.

2.2. Khái niệm và mục tiêu của cảnh giác dược

2.2.1. Khái niệm

Cảnh giác dược là một khoa học và những hoạt động liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, xử lý và ngăn ngừa phản ứng có hại hoặc bất kỳ sự cố nào liên quan đến thuốc.

Gần đây định nghĩa này được mở rộng không chỉ đối với thuốc mà cả đối với các sản phẩm có nguồn gốc sinh học, dược liệu, thuốc y học cổ truyền, thuốc bổ, sản phẩm máu, dụng cụ y tế và vaccin.

Như vậy thực chất cảnh giác dược là một môn khoa học nghiên cứu giám sát tính an toàn của thuốc, vì vậy phạm vi của cảnh giác dược không chỉ dừng lại ở ADR mà còn bao gồm cả các vấn đề:

- Thuốc kém chất lượng
- Các sai sót trong điều trị thuốc
- Thiếu các báo cáo về hiệu quả điều trị của thuốc
- Sử dụng thuốc với các chỉ định chưa được cơ quan quản lý phê duyệt và sử dụng các thuốc thiếu cơ sở khoa học.
- Ngộ độc thuốc.
- Tử vong liên quan đến thuốc.
- Lạm dụng hoặc dùng sai thuốc.
- Tương tác bất lợi của thuốc với các thuốc, thức ăn, hóa chất.

2.2.2. Mục tiêu của hoạt động cảnh giác dược

- Phát hiện sớm những phản ứng có hại hoặc tương tác thuốc chưa biết.
- Phát hiện sự thay đổi tần suất của các phản ứng có hại đã biết.
- Xác định các yếu tố nguy cơ và cơ chế của các phản ứng có hại.
- Đánh giá chi số lợi ích/nguy cơ và phổ biến những thông tin cần thiết để cải thiện việc kê đơn và quản lý thuốc.

2.3. Một số lĩnh vực ưu tiên của cảnh giác dược

Để thực hiện các mục tiêu hoạt động của chương trình cảnh giác dược, các hoạt động sau được chú trọng tăng cường:

2.3.1. Phát hiện các ADR

- Phát triển và bổ sung hệ thống giám sát ADR ở các cơ sở điều trị cũng như trong cộng đồng nhằm phát hiện và chẩn đoán chính xác các ADR trên lâm sàng.

- Thực hiện các nghiên cứu về vấn đề an toàn thuốc như: nghiên cứu ca đối chứng, nghiên cứu dịch tễ học, ...

- Xác định độ an toàn của các sản phẩm chuyên khoa như vaccin, sản phẩm sinh học, thuốc thú y, dược liệu, các sản phẩm của công nghệ sinh học và các thuốc dùng để thăm dò, chẩn đoán. Việc xác định tính an toàn của các sản phẩm này khá khó khăn và đòi hỏi sự hợp tác của nhiều chuyên gia trong các lĩnh vực khác nhau.

- Cải thiện hệ thống phát hiện “dấu hiệu” bằng cách cho phép tiếp cận thuận tiện hơn các dữ liệu về ADR có sẵn. (“Dấu hiệu” là thông tin được báo cáo về một biến cố có hại liên quan đến một thuốc. Biến cố này, trước đó chưa được biết hoặc chưa được đề cập đầy đủ. Thông thường, phải cần nhiều báo cáo để phát hiện ra một dấu hiệu, phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của sự cố và chất lượng của thông tin).

2.3.2. Đánh giá ADR

Việc đánh giá các ADR thường được thực hiện tại các trung tâm ADR quốc gia hoặc quốc tế. Để thực hiện công việc này, cần tăng cường hơn nữa hệ thống phát hiện các “dấu hiệu” trong các chương trình giám sát tự nguyện và cần sự hợp tác chặt chẽ giữa các quốc gia, khu vực trên thế giới để chia sẻ thông tin về các dấu hiệu thu thập được và để có các hợp tác hành động khi xảy ra các sự cố về an toàn thuốc.

2.3.3. Dự phòng ADR

Để dự phòng tốt các ADR trên lâm sàng cần chú trọng thực hiện các công việc sau:

- Cung cấp các thuốc hiệu quả và an toàn trong điều trị các bệnh thường gặp ở các nước đang phát triển, đặc biệt là trong các chương trình y tế lớn (vd: chương trình chống lao quốc gia, chương trình chống sốt rét, tiêm chủng mở rộng,...).

- Tăng cường nhận thức về an toàn thuốc và sử dụng thuốc hợp lý đối với các chuyên gia y tế và cộng đồng, kể cả các thuốc y học cổ truyền và dược liệu. Cung cấp thông tin thuốc chính xác cho các nhân viên y tế.

- Kết hợp các hoạt động cảnh giác dược với chính sách thuốc quốc gia và các chương trình y tế khác (ví dụ: các hướng dẫn điều trị chuẩn, danh mục thuốc thiết yếu,...).

- Đưa các nguyên tắc cảnh giác dược vào thực hành lâm sàng và đào tạo y – dược khoa.

2.4. Vai trò và nhiệm vụ của các tổ chức và cá nhân để thực hiện công tác cảnh giác dược

2.4.1. Cơ quan đảm bảo chất lượng và an toàn thuốc của WHO (The WHO Quality Assurance and Safety: Medicines Team)

Đây là một bộ phận của tổ chức y tế giới (WHO) thuộc bộ phận Thuốc thiết yếu và chính sách y tế (Department of Essential Drugs and Medicines Policy). Cơ quan này có nhiệm vụ cung cấp các hướng dẫn và hỗ trợ cho các quốc gia về vấn đề an toàn thuốc.

2.4.2. Trung tâm hợp tác của WHO về giám sát thuốc quốc tế Uppsala (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)

Chức năng chính của trung tâm là quản lý cơ sở dữ liệu quốc tế về các báo cáo ADR nhận được từ các trung tâm ADR quốc gia. Gần đây, trung tâm này đã mở rộng vai trò như là một trung tâm đào tạo, tuyên truyền về an toàn thuốc thông qua các bản tin thư (Newsletters), hội nghị hàng năm của các trung tâm ADR quốc gia, các nhóm thảo luận, trang web,...

2.4.3. Các trung tâm cảnh giác dược (trung tâm ADR) quốc gia:

Trung tâm cảnh giác dược (trung tâm ADR) quốc gia có vai trò của rất quan trọng trong hệ thống cảnh giác dược. Phối hợp với các bộ phận của Tổ chức Y tế thế giới, các trung tâm cảnh giác dược quốc gia đã có những thành công lớn trong các nhiệm vụ:

- Thu thập và phân tích các báo cáo về ADR.
- Phát hiện các “dấu hiệu” từ các thông tin thu được.
- Đưa ra các quyết định quản lý dựa trên các dấu hiệu đã được củng cố.
- Cảnh báo thầy thuốc kê đơn, các nhà sản xuất dược phẩm và cộng đồng biết về các phản ứng có hại mới.

Phạm vi hoạt động của các trung tâm quốc gia đã mở rộng tới việc truyền thông về lợi ích, nguy cơ, hiệu quả và rủi ro tới các nhân viên y tế, bệnh nhân và cộng đồng. Một số trung tâm quốc gia tại các nước phát triển đã tiến hành các chương trình giám sát chủ động sử dụng dữ liệu kê đơn liên kết và hệ thống giám sát sự cố để thu thập các thông tin dịch tễ học về phản ứng có hại của một số thuốc.

Tại Việt Nam, Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc đã được thành lập theo Quyết định số: 991/QĐ - BYT, ngày 24 tháng 3 năm 2009 của Bộ Y tế. Theo quyết định này, trung tâm có 9 nhiệm vụ cụ thể liên quan đến hoạt động thiết lập hệ thống thu thập, đánh giá thông tin; đào tạo và nghiên cứu khoa học trong lĩnh vực cảnh giác dược và an toàn thuốc. Hoạt động của trung tâm đã hỗ trợ cho các cơ sở điều trị, các cơ quan quản lý thực hiện tốt hơn các nhiệm vụ thuộc lĩnh vực cảnh giác dược tại Việt Nam.

2.4.4. Các cơ quan quản lý

Các cơ quan quản lý dược phẩm quan tâm đến chất lượng và hiệu quả và độ an toàn của thuốc (các thuốc mới trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng và cả các thuốc trong giai đoạn sau cấp phép lưu hành) thông qua việc giám sát tích cực và theo dõi các ADR tiềm ẩn và lâu dài của thuốc, qua đó đưa ra các biện pháp quản lý như thu hồi, hạn chế sử dụng hoặc bổ sung thông tin ghi nhãn của sản phẩm, ... Nhiệm vụ của các cơ quan quản lý là giám sát các thử nghiệm lâm sàng thông qua hoạt động của hội đồng đạo đức, giám sát thực hiện tiêu chuẩn thử nghiệm lâm sàng tốt (GCP), giám sát các hoạt động quảng cáo thuốc, tăng cường tuyên truyền về an toàn thuốc cho các nhân viên y tế và cho người bệnh...

2.4.5. Các bệnh viện, viện nghiên cứu, các cơ sở đào tạo

Các bệnh viện, viện nghiên cứu, cơ sở đào tạo tham gia vào hệ thống cảnh giác dược với các nhiệm vụ:

- Thiết lập hệ thống giám sát phản ứng có hại và các sai sót trong trị liệu tại các khoa, phòng khám, phòng cấp cứu và điều trị.

- Tiến hành các nghiên cứu để xác định những ADR của thuốc sau khi lưu hành.

- Giảng dạy, đào tạo và xây dựng chính sách về an toàn thuốc.

2.4.6. Các cán bộ y tế

- Xử trí và tích cực báo cáo những tai biến liên quan đến việc sử dụng thuốc cho các tổ chức, cơ quan có thẩm quyền.

2.4.7. Các nhà sản xuất dược phẩm

Các nhà sản xuất dược phẩm có trách nhiệm cao nhất đối với độ an toàn của thuốc từ khi bắt đầu nghiên cứu triển khai đến khi kết thúc đời sống của sản phẩm và có trách nhiệm thiết lập hệ thống theo dõi chất lượng thuốc và tăng cường trao đổi thông tin với các cơ quan quản lý.

2.5. Một số phương pháp thu thập thông tin an toàn trong cảnh giác dược

2.5.1. Giám sát thụ động - Hệ thống báo cáo tự nguyện (Spontaneous Reporting System)

Hệ thống báo cáo tự nguyện “là một hệ thống trong đó các công ty dược phẩm và nhân viên y tế tự nguyện nộp các báo cáo về sự cố có hại của thuốc cho trung tâm cảnh giác dược quốc gia”.

Đây là hệ thống thu thập thông tin quan trọng nhất, chiếm vị trí hàng đầu trong hoạt động cảnh giác dược và có thể nói rằng, sự thành công hay thất bại của hoạt động cảnh giác dược phụ thuộc vào việc báo cáo các ca bệnh gặp phản ứng có hại.

- *Ưu điểm của hệ thống báo cáo tự nguyện là:*

- Đơn giản và tốn ít nhân lực hơn so với các phương pháp tích cực khác.
- Tốn ít chi phí.
- Là phương pháp được sử dụng nhiều nhất trong cảnh giác dược, nên các trung tâm cảnh giác dược quốc gia và nhân viên y tế quen thuộc với phương pháp này.
- Thu thập báo cáo từ một quần thể bệnh nhân lớn với tất cả các thuốc.

- *Nhược điểm:*

• Dữ liệu thu thập không hoàn chỉnh, báo cáo thiếu (under-reporting) và báo cáo sai lệch (chọn lọc). Ở các nước phát triển, chỉ có ít hơn 5% các phản ứng được báo cáo. Báo cáo thiếu có thể dẫn đến kết luận sai lệch rằng không có nguy cơ thật sự, trong khi báo cáo chọn lọc các nguy cơ có thể đưa ra ấn tượng sai lầm về một nguy cơ không tồn tại. Tuy nhiên, báo cáo thiếu và báo cáo chọn lọc cũng có thể được nhìn nhận là ưu điểm, bởi vì chỉ những trường hợp nặng nhất và không mong muốn nhất được báo cáo, do vậy sẽ dễ dàng phát hiện các “dấu hiệu” mới về ADR, do những người báo cáo đã định vị rằng đó có thể là một vấn đề về an toàn thuốc mới xuất hiện.

• Không thể tính toán tần suất của phản ứng và do vậy không thể đánh giá chính xác nguy cơ và cũng không xác định được các yếu tố nguy cơ.

- Các trường hợp tử vong ít khi được báo cáo.

Các báo cáo tự nguyện đóng một vai trò quan trọng trong việc xác định sớm các “dấu hiệu” (signal) trong vấn đề an toàn thuốc khi thuốc đã được lưu hành. Các báo cáo này cũng có thể cung cấp các thông tin quan trọng về các đối tượng có nguy cơ, các yếu tố nguy cơ (cho dù thông tin hạn chế) và đặc tính lâm sàng của các ADR nghiêm trọng đã biết.

- Những người tham gia vào hệ thống báo cáo tự nguyện - Vai trò của các nhân viên y tế

Các cán bộ y tế là những người trực tiếp chăm sóc bệnh nhân hàng ngày và có điều kiện tốt nhất để báo cáo các nghi ngờ về một ADR xảy ra ở bệnh nhân. Tất cả những người tham gia vào hệ thống chăm sóc sức khỏe nhân dân như bác sĩ, nha sĩ, dược sĩ, y sĩ, y tá, điều dưỡng viên... đều cần phải báo cáo các ADR và việc làm này trở thành một phần trong trách nhiệm chuyên môn của họ, ngay cả khi ADR bị nghi ngờ chưa có mối quan hệ rõ ràng với việc điều trị.

- Những ADR (hoặc nghi ngờ ADR) cần báo cáo

Tùy thuộc vào tình hình của từng quốc gia, mỗi trung tâm ADR (cảnh giác dược) quốc gia thường có các hướng dẫn đối với các loại ADR cần báo cáo. Tại Việt Nam, trung tâm quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc hướng dẫn các cán bộ y tế báo cáo mọi phản ứng, kể cả khi không chắc chắn về sản phẩm hoặc không có đủ thông tin cần thiết.

Bên cạnh đó, Tổ chức Y tế thế giới cũng đã khuyến cáo cần báo cáo mọi phản ứng nghi ngờ, nhưng cần đặc biệt lưu ý với các trường hợp sau:

- Đối với các thuốc mới được đưa ra thị trường, phải báo cáo mọi phản ứng đáng ngờ, kể cả các phản ứng nhẹ (nhiều nước coi là một thuốc là mới khi thời gian đưa ra thị trường chưa quá 5 năm).

- Đối với những thuốc đã được biết rõ hoặc nghiên cứu đầy đủ: Báo cáo tất cả các nghi ngờ về một ADR nghiêm trọng hoặc chưa được ghi nhận trước đó (bất thường)

- Báo cáo khi thấy một ADR nào đó xuất hiện ngày càng nhiều.

- Báo cáo tất cả các ADR nghi ngờ liên quan đến tương tác thuốc - thuốc, thuốc - thức ăn, hoặc thuốc - thực phẩm bổ sung (kể cả các sản phẩm làm từ dược liệu và thuốc bổ).

- Báo cáo các ADR trong những lĩnh vực được quan tâm đặc biệt: Lạm dụng thuốc, dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú, về ADR liên quan đến việc ngừng thuốc.

- Báo cáo các phản ứng xảy ra do dùng quá liều hay do sai sót trong điều trị.

- Báo cáo khi thuốc không có hiệu quả hoặc do nghi ngờ có sai sót về sản phẩm.

Như vậy, nhân viên y tế cần báo cáo càng sớm càng tốt tất cả các nghi ngờ về ADR được coi là quan trọng trên lâm sàng.

- Những thông tin cần báo cáo đối với một ADR

Mỗi quốc gia có một mẫu báo cáo do trung tâm ADR quốc gia (hoặc trung tâm cảnh giác dược) phát hành (xem phụ lục). Mẫu báo cáo ADR này có thể khác biệt giữa các quốc gia, nhưng bao giờ cũng có 4 phần như sau:

+ Thông tin về bệnh nhân:

- Thông tin xác định bệnh nhân (họ và tên, địa chỉ...).

- Tuổi bệnh nhân tại thời điểm có ADE hoặc ngày sinh.

- Giới tính.
- Trọng lượng cơ thể.
- + Thông tin về ADR (hoặc ADE) hoặc các vấn đề về dược phẩm
 - Mô tả sự cố hoặc vấn đề về sản phẩm.
 - Thời gian xảy ra sự cố.
 - Thời gian làm báo cáo.
 - Các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng có liên quan đến sự cố (nếu có).
 - Thông tin khác của bệnh nhân (lịch sử dùng thuốc, tiền sử bệnh,..) có liên quan.
 - Hậu quả của ADE trên bệnh nhân.
- + Thông tin về dược phẩm bị nghi ngờ.
 - Tên thuốc (tên quốc tế và biệt dược).
 - Liều dùng, số lần dùng và đường dùng.
 - Ngày bắt đầu điều trị.
 - Lý do dùng thuốc.
 - Kết quả sau khi ngừng dùng thuốc hoặc sau khi giảm liều.
 - Số lô.
 - Hạn dùng.
 - Sự cố xuất hiện sau khi tái sử dụng thuốc đó.
 - Các thuốc khác dùng kèm và thời gian điều trị các thuốc này.
- + Thông tin về người báo cáo
 - Họ và tên, địa chỉ và số điện thoại.
 - Chuyên môn và nghề nghiệp.

Các trung tâm ADR (cảnh giác dược quốc gia) cũng thường có thêm các hướng dẫn cụ thể cho các nhân viên y tế để điền thông tin vào mẫu báo cáo nhằm nâng cao chất lượng của báo cáo. Các báo cáo sau khi hoàn thành, cần gửi đến trung tâm ADR quốc gia hoặc đến nhà sản xuất của dược phẩm bị nghi ngờ càng sớm càng tốt.

2.5.2. Một số phương pháp giám sát tích cực

- Giám sát sự cố đoàn hệ (cohort event monitoring)

Trong những năm cuối 1970 và đầu những năm 1980, một dạng mới của giám sát tích cực được phát triển ở New Zealand (the Intensive Medicines Monitoring Programme) và ở Anh (Prescription Event Monitoring).

Các hệ thống giám sát tích cực này sử dụng dữ liệu kê đơn để xác định người sử dụng một loại thuốc nhất định. Người kê đơn thuốc được hỏi về bất kỳ sự cố bất lợi nào xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc được giám sát.

Cơ sở của giám sát sự cố tích cực là các nghiên cứu đoàn hệ quan sát tiến cứu không can thiệp. Khác biệt với hệ thống báo cáo tự nguyện, hệ thống giám sát sự cố đoàn hệ chỉ giám sát một số thuốc chọn lọc trong một khoảng thời gian nhất định. Qua đặc tính không can thiệp, giám sát tích cực cung cấp một hệ dữ liệu lâm sàng thực không kể đến các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ trong suốt giai đoạn thu thập dữ liệu. Nó không bị ảnh

hường bởi phương pháp lựa chọn và các tiêu chuẩn loại trừ đặc trưng trong các thử nghiệm lâm sàng, do vậy loại trừ được sai lệch lựa chọn. Một điểm mạnh nữa về phương pháp học là nó dựa trên giám sát sự cố và do vậy có khả năng xác định các dấu hiệu đối với các sự cố mà những sự cố này không nhất thiết phải bị nghi ngờ là ADR của thuốc được nghiên cứu. Các chương trình giám sát tích cực cũng có khả năng ước tính tần suất của các sự cố có hại, do vậy có khả năng định lượng hóa nguy cơ của một phản ứng có hại nhất định nào đó và xác định được các yếu tố nguy cơ của các phản ứng này.

Tuy nhiên, cách tiếp cận này cũng có những hạn chế. Do không biết tỷ lệ của những ADR không được báo cáo, kết quả của các nghiên cứu này thường là tỷ lệ các sự cố được báo cáo chứ không phải là tỷ lệ các sự cố mắc phải trên thực tế. Điều này giống như tất cả các nghiên cứu dựa trên dữ liệu từ bệnh án, bao gồm cả các cơ sở dữ liệu trên máy tính và các dữ liệu liên kết. Thông thường, không có nhóm chứng (nhóm không dùng thuốc nghiên cứu) trong các nghiên cứu giám sát sự cố tích cực, và do vậy không biết tần suất nền thật sự đối với các sự cố.

So với hệ thống báo cáo tự nguyện, hệ thống giám sát này cần nhiều nhân lực và điều kiện cơ sở vật chất hơn và thường mới chỉ được tiến hành ở các nước phát triển. Đối với các quốc gia đang phát triển, trong đó có Việt Nam, phương pháp này còn chưa quen thuộc với các nhân viên y tế cũng như với trung tâm ADR quốc gia.

- Các nghiên cứu dịch tễ học khác:

Các nghiên cứu dịch tễ học với nhiều thiết kế khác nhau như các nghiên cứu đoàn hệ (cohort studies), bao gồm cả các nghiên cứu hồi cứu hoặc tiến cứu, nghiên cứu bệnh chứng (case-control studies), nghiên cứu cắt ngang thường được áp dụng trong cảnh giác dược để đánh giá các dấu hiệu/cảnh báo và đánh giá nguy cơ của các dấu hiệu này, từ đó rút ra các kết luận về nguy cơ của một thuốc.

KẾT LUẬN

Thuốc là con dao hai lưỡi. Bên cạnh những lợi ích to lớn trong phòng ngừa và điều trị bệnh, bản thân thuốc cũng có thể gây ra những phản ứng có hại, những bệnh lý nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong cho người dùng thuốc. Khi áp dụng các biện pháp hạn chế ADR, các cán bộ y tế đã hạn chế được tần suất xuất hiện cũng như mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại này trên từng người bệnh cụ thể. Đồng thời khi phát hiện và báo cáo đầy đủ các sự cố bất lợi của thuốc cho các cơ quan có trách nhiệm, các cán bộ y tế đã tham gia vào hệ thống cảnh giác dược nhằm hạn chế các ADR ở tầm quốc gia và quốc tế. Bên cạnh đó, chính những thông tin thu thập được từ các báo cáo này lại giúp các cán bộ y tế sử dụng thuốc an toàn hợp lý hơn cho bệnh nhân. Chính vì vậy, bất kỳ cán bộ y tế nào cũng cần ý thức về trách nhiệm của mình trong hệ thống hoạt động cảnh giác dược nhằm hướng tới mục tiêu sử dụng thuốc an toàn hợp lý.

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Tình huống 1.

Một bác sỹ chuyên khoa tâm thần yêu cầu anh/chị tư vấn về trường hợp sau:

Một phụ nữ 49 tuổi, đang dùng olanzapin 10mg/ngày để điều trị tâm thần phân liệt. Bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 và đang kiểm soát bằng chế độ ăn. Trong vòng 6 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị bằng olanzapin, bệnh nhân thấy kiểm soát đường huyết kém hơn.

Đường huyết lúc đói của bệnh nhân lúc trước khi điều trị nằm trong khoảng từ 6-9 mmol/L, nay đã tăng lên đến 12 mmol/L. Bệnh nhân tăng 2,5kg kể từ khi điều trị bằng olanzapin.

Câu hỏi:

1. Olanzapin có khả năng làm xấu đi tình trạng bệnh nhân?
2. Nếu có, có thể dùng thay thế thuốc này bằng một thuốc chống loạn thần nào khác?

Trả lời:

1. Tất cả các thuốc chống loạn thần không điển hình đều liên quan đến tăng cân. Olanzapin được báo cáo là gây ra hoặc làm xấu thêm bệnh lý đái tháo đường ở một số nghiên cứu (loại hình báo cáo ca). Nguyên nhân chính xác olanzapin làm giảm điều hòa đường huyết còn chưa rõ ràng, nhưng tăng cân có vẻ là một nguyên nhân. Điều này có thể được giải thích là do sự đối kháng serotonin, gây giảm đáp ứng với tế bào beta đảo tụy, dẫn đến giảm bài tiết insulin và gây tăng đường huyết. Cần thêm các nghiên cứu về tần suất cũng như sinh bệnh học của phản ứng này.
2. Olanzapin không có chống chỉ định trên bệnh nhân đái tháo đường, nhưng cần giám sát đường huyết chặt chẽ. Trong trường hợp này, khi kiểm soát đường huyết xấu đi trong quá trình điều trị, việc ngừng olanzapin có thể là hợp lý và cần chuyển sang một thuốc chống loạn thần khác. Risperidol và quetiapin là những thuốc chống loạn thần không điển hình ít liên quan đến bệnh lý đái tháo đường trên bệnh nhân này.

Tình huống 2.

Ông C., 37 tuổi, nhập viện để điều trị nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu kháng methicillin (MRSA) từ nhiễm khuẩn cateter tĩnh mạch trung tâm.

Tiền sử bệnh tật: bị hội chứng ruột ngắn cần nuôi dưỡng đường tĩnh mạch và 1 lần trước đó bị nhiễm trùng đường truyền do MRSA, đã điều trị thành công với vancomycin.

Tương tự như với lần nhập viện trước, ông được điều trị bằng vancomycin 750mg truyền tĩnh mạch trong 60 phút, 12 giờ/lần. Nồng độ đáy của thuốc được đo sau liều thứ 5 là 5mg/L (thấp) và do vậy, liều dùng được tăng lên gấp đôi là 1500mg, 12 giờ/lần với cùng tốc độ truyền. 15 phút sau khi bắt đầu liều mới, ông C bắt đầu bị hạ huyết áp (70/100mmHg), nhịp tim nhanh (85lần/phút), ngứa toàn thân và đỏ mặt, cổ. Ông C được chẩn đoán là phản ứng giả dị ứng với vancomycin.

Câu hỏi:

1. Những thông tin lâm sàng nào là quan trọng để phân biệt phản ứng mà ông C gặp phải không phải là phản ứng dị ứng thật?
2. Tại sao vancomycin gây ra phản ứng giả dị ứng trên ông C?
3. Ông C cần được điều trị như thế nào?
4. Ông C có thể tiếp tục điều trị bằng vancomycin không? Sau này, cần dự phòng phản ứng này như thế nào?
5. Anh chị hãy thực hiện một báo cáo ca ADR với trường hợp của ông C

Trả lời:

1. Ông C bị một phản ứng giả dị ứng thường gặp của vancomycin là hội chứng “người đỏ” (red man syndrome), thường xảy ra khi dùng liều cao vancomycin với tốc độ truyền nhanh. Sự phân biệt giữa phản ứng giả dị ứng và dị ứng là khó khăn do các biểu hiện lâm sàng rất giống nhau và khó phân biệt. Những biểu hiện của ông C (đỏ mặt, nhịp tim nhanh, hạ huyết

áp, ngứa) là do giải phóng histamin và có thể xảy ra trong một cơn phản vệ. Để xác định chắc chắn nguyên nhân gây ra phản ứng, cần làm xét nghiệm miễn dịch học xác định kháng thể của thuốc, nhưng việc này không phải lúc nào cũng có thể tiến hành trong thực hành lâm sàng. Trong trường hợp này, ông C đã từng dùng vancomycin trước đó và dung nạp tốt với 5 liều đầu tiên của lần nhập viện này, do vậy, dường như phản ứng này không xảy ra qua trung gian miễn dịch (phản ứng dị ứng thật). Hơn nữa, phản ứng này xảy ra khi tăng liều vancomycin càng củng cố chẩn đoán của ông C là không phải phản ứng dị ứng.

2. Có hai cơ chế được cho là gây ra phản ứng giả dị ứng là kích thích giải phóng histamin trực tiếp (từ dưỡng bào) và hoạt hóa hệ thống bổ thể. Vancomycin được cho là gây ra phản ứng giả dị ứng theo cơ chế thứ nhất (tuy nhiên chi tiết về cơ chế này vẫn còn chưa rõ ràng).

3. Bước đầu tiên để điều trị cho ông C là loại trừ các nguyên nhân tiềm ẩn. Do vậy cần ngừng truyền vancomycin cho đến khi điều trị được phản ứng. Do phản ứng này là do giải phóng histamin, nên cần truyền một thuốc kháng histamin như diphenhydramin 50mg. Giám sát huyết áp và nhịp tim. Cần tiếp tục truyền tĩnh mạch nếu huyết áp vẫn tiếp tục hạ hoặc không ổn định được.

4. Không cần thiết phải ngừng Vancomycin trong trường hợp ông C. Phản ứng này có thể phòng ngừa bằng cách sử dụng liều thấp hơn và nhiều lần hơn (ví dụ 1000mg mỗi 8h) và/hoặc kéo dài thời gian truyền thuốc (ví dụ truyền trong 2 giờ). Hoặc, dùng một thuốc kháng histamin trước khi truyền Vancomycin cũng có thể có hiệu quả. Hơn nữa, nhịp tim nhanh trong hội chứng người đỏ không phụ thuộc vào việc điều trị trước với kháng histamin và là một đặc điểm phân biệt với dị ứng thật.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

** Phân biệt đúng sai cho các câu từ 1 đến 10:*

1. Trong định nghĩa ADR của WHO bao gồm cả những phản ứng do dùng sai thuốc, dùng sai liều, ngộ độc do dùng quá liều.
2. ~~Biến cố bất lợi của thuốc (adverse drug experience/adverse drug event - ADE) là tai biến phát sinh trong quá trình điều trị nguyên nhân chưa được xác định.~~
3. Hạ đường huyết khi dùng thuốc điều trị đái tháo đường là ADR typ B.
4. Loét đường tiêu hóa khi dùng NSAID là ADR typ A.
5. Táo bón khi giảm đau bằng Morphin là ADR typ B.
6. Dị ứng thuốc là ADR typ A.
7. Những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với một thuốc cũng có thể gặp dị ứng với một thuốc khác có cấu trúc tương tự.
8. Sự khác biệt về gen và chủng tộc không làm khác biệt về tần suất gặp ADR.
9. Thay đổi kỹ thuật bào chế dẫn tới tăng tốc độ giải phóng hoạt chất có thể gây ADR typ A.
10. Sản phẩm phân hủy của thuốc có thể gây ra ADR typ B.

** Chọn 1 trả lời đúng nhất cho các câu từ 11 đến 15*

11. Các ADR là phản ứng

A. Do thuốc gây ra

B. Do sự tiến triển nặng thêm của bệnh trong quá trình điều trị

- C. Do xuất hiện bệnh mới mắc đồng thời trong quá trình điều trị
 D. Cả 3 ý trên
12. Theo định nghĩa của WHO, các ADR xảy ra khi dùng thuốc với liều:
 A. Liều điều trị thông thường
 B. Liều cao (ngộ độc)
 C. Liều thấp
 D. Cả 3 ý trên
13. Nguy cơ gặp ADR tăng lên trong các trường hợp
 A. Người bệnh là người cao tuổi
 B. Người bệnh là trẻ sơ sinh
 C. Người bệnh là phụ nữ
 D. Người bệnh là nam giới
 E. Cả A,B,C
 F. Cả A,B,D
14. Các yếu tố sau làm tăng nguy cơ gặp ADR:
 A. Chất lượng sản phẩm kém
 B. Điều trị nhiều thuốc
 C. Điều trị kéo dài
 D. Cả 3 ý trên
15. Các biện pháp hạn chế ADR:
 A. Hạn chế số thuốc dùng:
 B. Nắm vững thông tin về loại thuốc đang dùng cho bệnh nhân
 C. Nắm vững thông tin về các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao:
 D. Theo dõi sát bệnh nhân, phát hiện sớm các biểu hiện của phản ứng có hại do thuốc và có những xử trí kịp thời.
 E. Cả 4 ý trên
- * Trả lời các câu hỏi dưới đây dưới dạng trả lời câu hỏi ngắn (Từ câu 16 đến câu 19):*
16. Moxifloxacin là một kháng sinh mới để điều trị lao đa kháng. 20% số bệnh nhân có khó chịu ở đường tiêu hóa. Đây là phản ứng typ A hay typ B?
17. ADR là nguyên nhân dẫn đến tình trạng nhập viện ở 2-6% tổng số bệnh nhân nhập viện. ADR nào là nguyên nhân thường gặp nhất gây ra tình trạng nhập viện?
18. Nhược điểm chính của hệ thống báo cáo tự nguyện các ADR?
19. Tái sử dụng (rechallenge) là gì?

ĐÁP ÁN CHO CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

** Phân biệt đúng sai (câu từ 1 đến 10):*

- | | | | | |
|------|------|------|------|-------|
| 1. S | 2. Đ | 3. S | 4. Đ | 5. S |
| 6. S | 7. Đ | 8. S | 9. Đ | 10. Đ |

* Chọn 1 trả lời đúng nhất (câu từ 11 đến 15):

11. A 12. A 13. E 14. D 15. E

* Trả lời các câu hỏi dưới dạng trả lời câu hỏi ngắn (Từ câu 16 đến câu 19):

16. Đây là phản ứng typ A, tần suất cao >1% và liên quan đến thuốc, không liên quan đến bệnh nhân
17. Rối loạn chảy máu do các thuốc đối kháng vitamin K (phenprocoumon) và/hoặc các thuốc chống viêm non-steroid (NSAIDs) và aspirin hoặc clopidogrel.
18. Báo cáo chọn lọc và báo cáo thiếu.
19. Tái sử dụng là việc tiếp tục sử dụng lại cùng một thuốc, khi bệnh nhân đã dùng thuốc này trước đó và có một ADR, việc sử dụng lại này được thực hiện dưới sự giám sát y tế và để chứng minh mối quan hệ nhân quả của một ADR có mức độ nhẹ và trung bình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế, (2011), *Dược lâm sàng--Sách dùng-đào-tạo dược sĩ đại-học*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Bộ Y Tế, (2011), *Thông tư 23/2011/TT-BYT ban hành ngày 10 tháng 6 năm 2011 hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh - phụ lục 5: Mẫu báo cáo phản ứng có hại của thuốc*.
3. American Society of Health-System Pharmacists,(1995), "ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting", *Am J Health-Syst Pharm.*, 52: p. 417-9.
4. Aronson J. K., et al.,(2003), "Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions", *BMJ*, 327(7425): p. 1222-5.
5. Aronson J. K., (2006), *Meyler's side effects of drugs-The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. 15th ed., Elsevier Science.
6. Davies L., (1998), *Davies' Textbook of Adverse Drug Reactions*. 5th ed.: A Hodder Arnold Publication.
7. Lee A., (2006), *Adverse Drug Reactions*. 2nd ed.: Pharmaceutical Press.
8. Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS), (2009), *Supporting Pharmacovigilance in Developing Countries: The Systems Perspective*. Submitted to the U.S. agency for international Development by the SPS Program. ; Arlington, Va: Management Sciences for Health.
9. World Health Organization, (2002), *Safety of Medicines - A guide to detecting and reporting adverse drug reactions*. WHO, Geneva.
10. World Health Organization, (2006), *The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool*. WHO, Geneva.
11. World Health Organization, (2007), *Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries*, WHO, Geneva.

PHỤ LỤC

Phụ lục 5



BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO, BỆNH NHÂN VÀ ĐƠN VỊ BÁO CÁO
SẼ ĐƯỢC BẢO MẬT

Nơi báo cáo:
Mã số báo cáo của đơn vị:
Mã số báo cáo (do Trung tâm quốc gia quản lý):

Xin anh/chị hãy báo cáo kể cả khi không chắc chắn về sản phẩm đã gây ra phản ứng và/hoặc không có đầy đủ các thông tin

A. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN										
1. Họ và tên:			2. Ngày sinh:/...../..... Hoặc tuổi:			3. Giới tính <input type="checkbox"/> Nam <input type="checkbox"/> Nữ		4. Cân nặng:		
B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR)										
5. Ngày xuất hiện phản ứng:/...../.....					6. Phản ứng xuất hiện sau bao lâu (tính từ lần dùng cuối cùng của thuốc nghi ngờ):					
7. Mô tả biểu hiện ADR					8. Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng					
					9. Tiền sử (dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận...)					
11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Dị tật thai nhi <input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng <input type="checkbox"/> Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng					10. Cách xử trí phản ứng					
					12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong do ADR <input type="checkbox"/> Chưa hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục có di chứng <input type="checkbox"/> Không rõ <input type="checkbox"/> Tử vong không liên quan đến thuốc <input type="checkbox"/> Đang hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục không có di chứng					
C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR										
STT	13. Thuốc (tên gốc và tên thương mại)	Dạng bào chế, hàm lượng	Nhà sản xuất	Số lô	Liều dùng một lần	Số lần dùng trong ngày/tuần/tháng	Đường dùng	Ngày điều trị (Ngày/tháng/năm)		Lý do dùng thuốc
								Bắt đầu	Kết thúc	
i										
ii										
iii										
iv										
STT (Tương ứng 13)	14. Sau khi ngừng/giảm liều của thuốc bị nghi ngờ, phản ứng có được cải thiện không?				15. Tái sử dụng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng không?					
	Có	Không	Không ngừng/giảm liều	Không có thông tin	Có	Không	Không tái sử dụng	Không có thông tin		
i	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
ii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
iii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
iv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16. Các thuốc dùng đồng thời (Ngoại trừ các thuốc dùng điều trị khắc phục hậu quả của ADR)										
Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)		Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)				
		Bắt đầu	Kết thúc			Bắt đầu	Kết thúc			

D. PHẢN THẨM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ

17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR		
<input type="checkbox"/> Chắc chắn	<input type="checkbox"/> Không chắc chắn	<input type="checkbox"/> Khác:
<input type="checkbox"/> Có khả năng	<input type="checkbox"/> Chưa phân loại
<input type="checkbox"/> Có thể	<input type="checkbox"/> Không thể phân loại
18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào?		
<input type="checkbox"/> Thang WHO	<input type="checkbox"/> Thang Naranjo	<input type="checkbox"/> Thang khác:
19. Phân bình luận của cán bộ y tế (nếu có)		

E. THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO

20. Họ và tên:		Nghề nghiệp/Chức vụ:	
Điện thoại liên lạc:		Email:	
21. Chữ ký	22. Dạng báo cáo: <input type="checkbox"/> Lần đầu/ <input type="checkbox"/> Bổ sung	23. Ngày báo cáo:/...../.....	

Xin chân thành cảm ơn!

HƯỚNG DẪN LÀM BÁO CÁO

Xin hãy báo cáo tất cả các phản ứng có hại mà anh/chị nghi ngờ, đặc biệt khi:

- Các phản ứng liên quan tới thuốc mới
- Các phản ứng không mong muốn hoặc chưa được biết đến
- Các phản ứng nghiêm trọng
- Tương tác thuốc
- Thất bại trong điều trị
- Các vấn đề về chất lượng thuốc
- Các sai sót trong quá trình sử dụng thuốc.

Mẫu báo cáo này được áp dụng cho các phản ứng gây ra bởi:

- Thuốc và các chế phẩm sinh học
- Vắc xin
- Các thuốc cổ truyền hoặc thuốc có nguồn gốc dược liệu
- Thực phẩm chức năng.

Người báo cáo có thể là:

- Bác sĩ
- Dược sĩ
- Nha sĩ
- Y tá/ điều dưỡng/nữ hộ sinh
- Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác.

Cách báo cáo:

- Điền thông tin vào mẫu báo cáo
- Chỉ cần điền những phần anh/chị có thông tin
- Có thể đính kèm thêm một vài trang (nếu mẫu báo cáo không đủ khoảng trống để điền thông tin hay có những xét nghiệm liên quan).
- Xin hãy gửi báo cáo về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo các địa chỉ sau:



Thư: Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc

Trường Đại học Dược Hà Nội
13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội



Fax: 04.3.9335642



Điện thoại: 04.3.9335618



Website: <http://canhgiacduoc.org.vn>

Email: di.pvcenter@gmail.com

Anh/chị có thể lấy mẫu báo cáo này tại khoa Dược, phòng Kế hoạch tổng hợp của bệnh viện hoặc tải từ trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>. Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, anh/chị có thể liên hệ với Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo số điện thoại 043 933 5618 hoặc theo địa chỉ email di.pvcenter@gmail.com.

Phần dành cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia

1. Gửi xác nhận tới đơn vị báo cáo	<input type="checkbox"/>	3. Phản ứng đã có trong y văn/ SPC/ CSDL	<input type="checkbox"/>
2. Phân loại phản ứng	<input type="checkbox"/>	4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia	<input type="checkbox"/>
• <input type="checkbox"/> Thuốc mới <input type="checkbox"/> Thuốc cũ	<input type="checkbox"/>	5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow	<input type="checkbox"/>
• <input type="checkbox"/> Nghiêm trọng <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng			
6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng/ gây tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Gây dị tật/ tàn tật <input type="checkbox"/> Liên quan tới lạm dụng/ phụ thuộc thuốc			
7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định	<input type="checkbox"/>	Ngày gửi	8. Gửi báo cáo cho UMC <input type="checkbox"/>
	/...../.....	Ngày gửi
		/...../.....
9. Kết quả thẩm định			
<input type="checkbox"/> Chắc chắn	<input type="checkbox"/> Không chắc chắn	<input type="checkbox"/> Khác:	
<input type="checkbox"/> Có khả năng	<input type="checkbox"/> Chưa phân loại	
<input type="checkbox"/> Có thể	<input type="checkbox"/> Không thể phân loại	
10. Người quản lý báo cáo	11. Ngày:...../...../.....	12. Chữ ký	
.....			

CHƯƠNG 6. TƯƠNG TÁC THUỐC

Nguyễn Tuấn Dũng, E.N. van Roon

MỤC TIÊU

1. Trình bày được tương tác thuốc theo cơ chế dược động học qua 4 giai đoạn: hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ
2. Trình bày được tương tác thuốc theo cơ chế dược lực học
3. Nêu được các yếu tố nguy cơ gây tương tác thuốc bất lợi khi sử dụng thuốc.
4. Trình bày được các tương tác giữa thuốc và thức ăn-đồ uống
5. Trình bày được một số giải pháp làm hạn chế tương tác thuốc bất lợi.

MỞ ĐẦU

Việc phối hợp thuốc là không thể tránh khỏi, nhất là trong điều kiện đa bệnh lý, đa triệu chứng. Đó chính là nguyên nhân làm cho nguy cơ tương tác thuốc bất lợi dễ dàng xảy ra. Tỷ lệ tương tác tăng theo cấp số nhân với số lượng thuốc phối hợp và tương tác thuốc là một trong những nguyên nhân quan trọng trong các phản ứng có hại của thuốc được ghi nhận. Hậu quả của tương tác thuốc ảnh hưởng đến chất lượng điều trị và sức khỏe của người bệnh, thậm chí có thể dẫn đến tử vong. Về mặt lâm sàng, hầu hết các tương tác thuốc quan trọng xảy ra có thể đưa đến hệ quả “sự giảm hoạt tính” đồng nghĩa với giảm hiệu quả hoặc “sự tăng hoạt tính quá mức” dẫn đến tác dụng bất thường. Với các thuốc có khoảng trị liệu hẹp như lithium, theophyllin và digoxin, hoặc đường cong về liều và đáp ứng của thuốc có dạng dốc đứng, như thuốc chống đông máu, thuốc ngừa thai đường uống và thuốc trị động kinh, các tương tác thuốc bất lợi thường dễ xảy ra.

Trong đa số trường hợp, người thầy thuốc chủ động phối hợp thuốc để có hiệu quả cao nhất và giảm thiểu tác dụng phụ, hoặc vẫn phải kết hợp thuốc khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ. Tuy nhiên có những tương tác nằm ngoài dự đoán của người thầy thuốc như yếu tố sinh lý, bệnh lý, những tương tác chưa được biết, tương tác liên quan đến yếu tố di truyền,...

Mặc dù đã có nhiều nỗ lực để đảm bảo việc cung cấp đầy đủ các thông tin về mức độ an toàn của loại thuốc mới khi đưa thuốc ra thị trường, tiềm năng gây ra phản ứng bất lợi do tương tác thuốc gây ra không phải luôn luôn được chứng minh.

Các nguồn tư liệu về tương tác thuốc khá phong phú cũng không thể thay thế được vai trò của người dược sĩ lâm sàng trong việc cố vấn cho bác sĩ, huấn luyện cho điều dưỡng – y tá và hướng dẫn sử dụng thuốc cho người bệnh. Yêu cầu trên đòi hỏi người dược sĩ cần được trang bị kiến thức về lĩnh vực tương tác thuốc để góp phần vào việc sử dụng thuốc hợp lý.

1. TƯƠNG TÁC THUỐC – THUỐC

1.1. Định nghĩa

Một phản ứng được coi là tương tác thuốc khi hiệu quả của một thứ thuốc bị thay đổi khi có sự hiện diện của một thuốc khác, dược thảo, thức ăn, thức uống hay các tác nhân hóa học trong môi trường (Baxter 2005).

Tương tác hiểu theo nghĩa rộng là tương tác với các yếu tố sinh lý, bệnh lý, thực phẩm, chất nội sinh, môi trường.

1.2. Các loại tương tác thuốc

Trong phần này cơ chế của tương tác thuốc (TTT) được chia theo đặc tính dược lý: dược động học và dược lực học.

1.2.1. Tương tác dược động học

Cũng như bất kỳ chất ngoại lai nào, khi đưa thuốc vào cơ thể bằng nhiều đường sử dụng khác nhau, nhưng quá trình động học của thuốc cũng diễn ra theo các bước hấp thu – phân bố – chuyển hóa – thải trừ. Có sự khác biệt lớn về mặt dược động giữa người này với người khác nên cũng khó tiên đoán trước được. Tương tác loại này xảy ra tại một hoặc nhiều giai đoạn trong quá trình tuần hoàn của thuốc trong cơ thể, dẫn đến sự thay đổi nồng độ thuốc trong máu và ở nơi tác động; hậu quả là làm tăng độc tính hoặc giảm tác dụng của thuốc.

1.2.1.1. Tương tác do sự thay đổi mức độ hấp thu

Các thuốc sử dụng bằng đường uống được hấp thu qua màng nhầy của đường tiêu hóa. Các tương tác xảy ra trong ruột có khuynh hướng làm giảm nồng độ của các thuốc hơn là tăng sự hấp thu. Chú ý tương tác có thể làm thay đổi tốc độ hấp thu, mặc dù tổng lượng thuốc hấp thu không bị ảnh hưởng.

Đối với loại thuốc dùng dài ngày như thuốc chống đông đường uống thì ảnh hưởng của tốc độ hấp thu không quan trọng vì tổng lượng hấp thu không thay đổi đáng kể. Trong khi đó việc trì hoãn sự hấp thu sẽ có ý nghĩa về mặt lâm sàng (làm chậm tác động của thuốc) khi thuốc bị ảnh hưởng có thời gian bán hủy ngắn hoặc cần đạt nồng độ cao nhanh trong máu, như trường hợp các thuốc giảm đau hoặc thuốc ngủ. Thường thì những tương tác này có thể tránh được khi sử dụng cách xa khoảng 2-3 giờ các thuốc có tương tác.

- *Do sự thay đổi pH dịch vị*

Sự hấp thu thuốc qua niêm mạc ruột phụ thuộc vào tỷ lệ dạng không ion hóa thân dầu còn tình trạng ion hóa của thuốc lại phụ thuộc vào pH dịch vị, pKa của thuốc và kỹ thuật bào chế. Các thuốc là acid yếu như acid acetyl salicylic (aspirin) hấp thu tốt ở pH thấp do dạng không ion hóa chiếm ưu thế.

Bình thường dịch vị có pH từ 1 đến 2. Một sự thay đổi pH do thuốc kháng acid, thuốc kháng histamin H₂, thuốc ức chế bơm proton... sẽ làm thay đổi độ hấp thu của thuốc cần có môi trường acid để được hấp thu, thí dụ như ketoconazol, itraconazol; trong khi fluconazol và voriconazol ít bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi pH dịch vị.

Trái lại, nếu dùng những chất có bản chất acid (thí dụ vitamin C) có thể làm cho những thuốc kém bền trong môi trường acid dễ bị phá hủy hơn. Ví dụ trường hợp sử dụng chung vitamin C với thuốc kháng sinh nhóm beta lactam (ampicillin, cephalixin) hoặc macrolid (erythromycin).

Khi bị ngộ độc chất sắt, các biểu hiện lâm sàng như nôn, đau bụng, viêm dạ dày ruột, sốc... nếu không được điều trị đúng mức có thể đưa đến acid, hôn mê và thậm chí tử vong. Một trong những giải pháp là sử dụng deferoxamin để giải độc theo cơ chế tạo phức chelat.

Trên thực tế, cũng có trường hợp khó xác định được mức độ tương tác do sự thay đổi pH vì có những cơ chế tương tác khác đan xen như chelat hóa, thay đổi nhu động ruột...

- *Do sự hấp phụ, tạo phức hay chelat hóa*

Than hoạt thường được sử dụng trong xử trí ngộ độc hoặc khi quá liều, tuy nhiên dùng ở liều điều trị, than hoạt làm giảm nồng độ và làm giảm hiệu lực của thuốc bị tương tác.

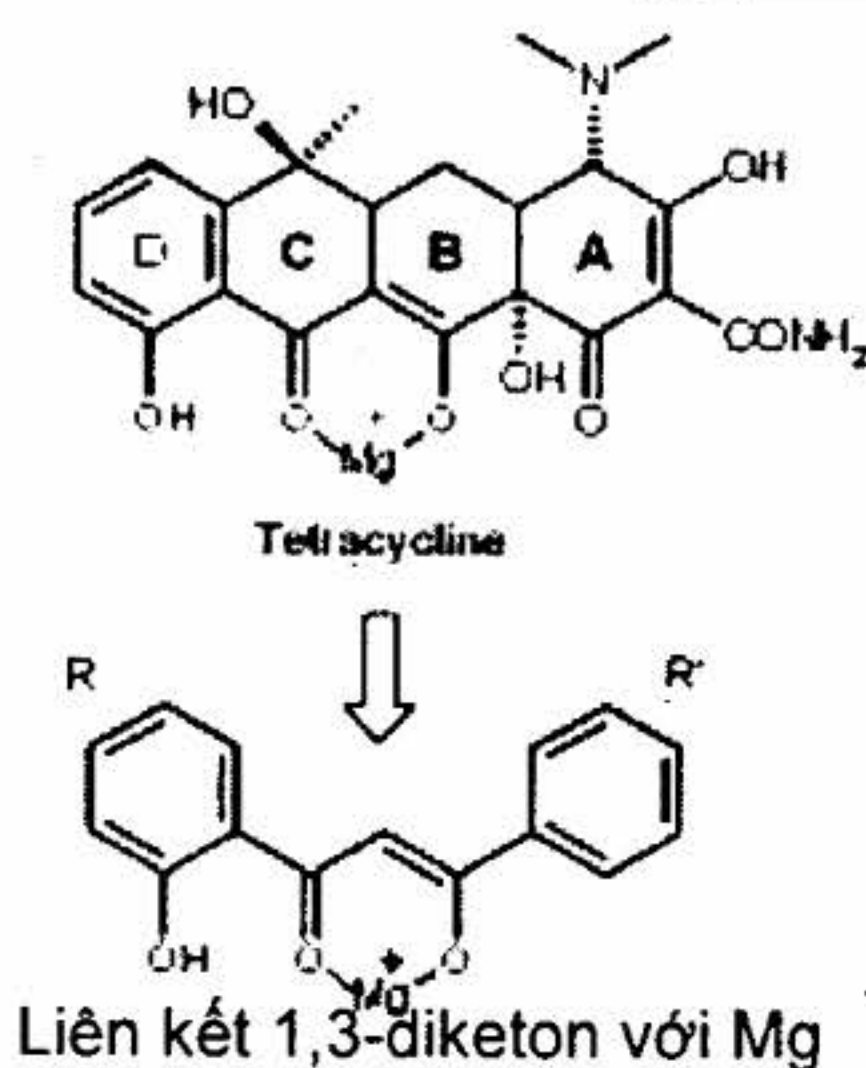
Antacid cũng hấp phụ một số khá lớn các loại thuốc dùng qua đường tiêu hóa, ngoài ra có thể tạo chelat hóa với thuốc dùng đồng thời, ví dụ với tetracyclin.

Cholestyramin, colestipol (một chất tủa muối mật dùng trong điều trị rối loạn lipid huyết)... có thể tạo phức với digoxin, warfarin, levothyroxin làm giảm hấp thu của các thuốc này.

Các kim loại đa hóa trị gồm các cation Ca, Al, Bi, Mg,... và các sản phẩm từ sữa có thể tạo phức chelat làm giảm hấp thu các thuốc nhóm tetracyclin và fluoquinolon.

Bảng 6.1. Phức chelat giữa thuốc và ion kim loại

Thuốc	Ion kim loại
Tetracyclin	Al, Ca, Fe
Levodopa	Fe
Methyldopa	Fe
Fluoquinolon	Al, Bi, Fe, Ca, Mg
Natri fluorua	Ca



Hình 6.1. Cơ chế tạo phức chelate giữa tetracyclin và Mg

Biphosphonat thường được kê đơn đồng thời với Ca trong bệnh loãng xương. Tuy nhiên việc sử dụng đồng thời 2 thuốc trên sẽ tạo phức và làm giảm sinh khả dụng của cả 2 loại thuốc trên đồng nghĩa với việc làm giảm hiệu lực của thuốc.

Phòng tránh tương tác thuốc do hấp phụ và do tạo phức bằng cách sử dụng thuốc kết hợp cách xa nhau từ 2 đến 4 giờ.

- *Do sự thay đổi nhu động đường tiêu hóa*

Về mặt nguyên tắc, những thuốc được tổng nhanh ra khỏi dạ dày sẽ có lợi cho sự hấp thu do thuốc phần lớn thuốc được hấp thu tối ưu ở tá tràng theo cơ chế khuếch tán thụ động,

ngược lại những thuốc bị tống nhanh ra khỏi ruột sẽ làm giảm hấp thu của thuốc do giảm thời gian tiếp xúc giữa thuốc và niêm mạc ruột.

Thí dụ: propenthelin làm giảm tốc độ làm rỗng dạ dày sẽ là giảm hấp thu của paracetamol trong khi metoclorpramid làm tăng sự hấp thu của paracetamol và propranolol, mefloquin, lithium, cyclosporin, rượu,...

Thuốc kháng cholinergic như propanthelin (tiêu hóa), glycopyrrolat (điều trị hen suyễn) benztropin (điều trị Parkinson), imipramin (chống trầm cảm) ... làm giảm sự hấp thu của các thuốc kết hợp như trường hợp của levodopa hoặc làm thay đổi độ hấp thu của dicoumarol do làm tăng thời gian rã.

Bảng 6.2. Các chất làm thay đổi tốc độ làm rỗng dạ dày và sự ảnh hưởng đến sự hấp thu của paracetamol

	Tốc độ làm rỗng dạ dày	Hấp thu paracetamol
Diamorphin/Pethidin	Giảm	Giảm
Codein	+/-	Không ảnh hưởng
Metoclopramid	Tăng	Tăng

- *Do sự thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột*

Đối với một số thuốc, hệ vi khuẩn đường ruột giữ vai trò quan trọng trong quá trình hấp thu thuốc.

Sulfasalazin là tiền dược, khi vào cơ thể dưới tác động của vi khuẩn ruột sẽ chuyển thành 5-aminosalicylic (5-ASA) và sulphadiazine. 5-ASA. Nếu dùng kháng sinh, hệ vi khuẩn bị diệt nên quá trình trên không xảy ra và do đó thuốc không có tác dụng.

Việc sử dụng kháng sinh sẽ làm ảnh hưởng đến hệ vi sinh vật này và hệ quả là ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. Ví dụ: sử dụng kháng sinh dài ngày để diệt vi khuẩn *H. pylori* có thể sẽ làm tăng chỉ số INR trong quá trình điều trị bằng chất chống đông coumarin vì kháng sinh tiêu diệt cả hệ vi sinh vật đường ruột – tác nhân tổng hợp vitamin K.

- *Chuyển hóa ở thành ruột*

Monoamin oxidase có ở thành ruột, có thể bị ức chế bởi các chất IMAO sẽ gây tăng huyết áp khi phối hợp với phenyleprin.

- *Làm giảm hấp thu do thuốc*

Neomycin gây hội chứng kém hấp thu tương tự như bệnh Sprue không nhiệt đới. Tác động này làm giảm hấp thu một số thuốc như digoxin, methotrexat,...

Sự hấp thu digoxin bị giảm do màng nhầy ruột bị tổn thương khi điều trị ung thư bằng phương pháp hóa trị (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison...).

Ngoài ra đối với dạng thuốc tiêm:

Tiêm dưới da hỗn hợp procain trộn lẫn adrenalin sẽ kéo dài tác dụng gây tê của procain do adrenalin gây co mạch ngoại biên làm chậm sự hấp thu của procain.

Protamin – kẽm – insulin (PZI) : làm chậm sự hấp thu, giúp duy trì tác dụng hạ đường huyết của insulin.

1.2.1.2. Tương tác do sự thay đổi sự phân bố

- Các tương tác do đẩy thuốc ra khỏi liên kết protein trong huyết tương

Sau khi hấp thu, thuốc nhanh chóng được phân bố trong cơ thể qua hệ tuần hoàn chung. Một số thuốc hòa tan hoàn toàn trong huyết tương, trong khi một số thuốc khác có một phần kết hợp với protein đặc biệt là với albumin ở dịch ngoại bào hoặc ở mô, thí dụ như mô cơ tim của digoxin.

Thuốc có dạng acid liên kết với albumin và những thuốc có tính kiềm liên kết với acid α -1 glycoprotein.

Bảng 6.3. Các vị trí kết hợp của thuốc vào protein

Liên kết protein		Thuốc
Protein huyết tương	Albumin	Warfarin
	acid α -1 glycoprotein	Amitryptilin
		Disopiramid
	Lipoprotein	Lidocain
		Propranolol
	Transcortin	Cyclosporin
Corticosteroid		
Mô tế bào	Na ⁺ K ⁺ / ATPase	Digoxin

Thành phần ở dạng tự do và dạng kết hợp ở trạng thái cân bằng động; chỉ có dạng thuốc ở dạng tự do mới có tác dụng dược lý trong khi dạng kết hợp ở dạng dự trữ và nhả dần thuốc ra dạng tự do khi nồng độ dạng tự do bị giảm.

Khi kết hợp với một thuốc khác có ái lực mạnh hơn với protein sẽ đẩy thuốc có ái lực yếu hơn ra khỏi liên kết này và làm tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do trong máu và do đó làm tăng tác dụng.

Tương tác loại này chỉ xảy ra với thuốc có tỷ lệ liên kết protein cao (trên 80%).

Bảng 6.4. Liên kết protein và thể tích phân bố của một số thuốc

Thuốc	Liên kết protein	Thể tích phân bố (Vd)
Warfarin	99%	10 lit
Phenytoin	90%	35 lit
Tolbutamid	96%	10 lit

Hậu quả của tương tác sẽ nguy hiểm nếu thuốc bị đẩy là thuốc có khoảng trị liệu hẹp. Thí dụ một thuốc có liên kết protein là 95%, khi bị chuyển thành 90% có nghĩa là thuốc ở nồng độ tự do đã tăng gấp 5 lần. Như trường hợp tương tác giữa NSAID và aspirin với warfarin, methotrexat,...

Bảng 6.5. Một số tương tác do đẩy thuốc ra khỏi liên kết protein

Thuốc gây tương tác	Thuốc bị tương tác (*)	Hệ quả lâm sàng
Valproat	Carbamazepin, Phenytoin	Tăng nồng độ tự do carbamazepin và phenytoin → tăng độc tính
Salicylat	Valproat	Tăng nồng độ tự do valproat
Salicylat, probenecid	Methotrexat	Tăng nồng độ tự do methotrexat, → tăng độc tính
Sulphaphenazol	Tolbutamid	Tăng nồng độ tự do tolbutamid → tăng tác dụng hạ đường huyết
Phenylbutazon	warfarin	Tăng nồng độ tự do warfarin → nguy cơ xuất huyết

(*) bị đẩy ra khỏi liên kết protein

- Các tương tác do thay đổi tỷ lệ nước của dịch ngoại bào của cơ thể

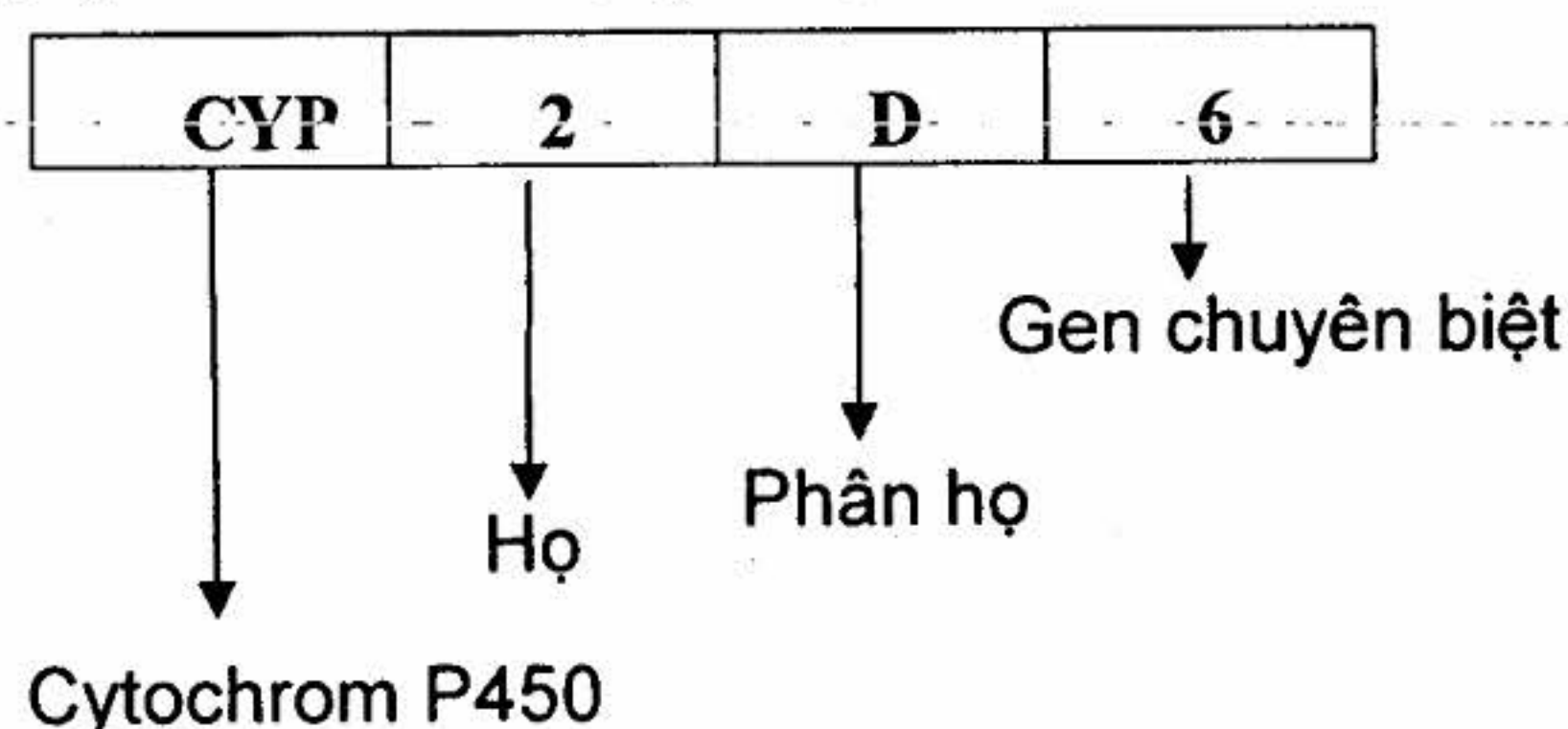
Những thuốc phân bố nhiều trong nước như digoxin, theophyllin, kháng sinh nhóm aminoglycosid,... rất nhạy cảm với sự mất dịch ngoại bào. Thuốc lợi tiểu là thuốc gây mất dịch ngoại bào mạnh, đặc biệt là furosemid sẽ dẫn đến tăng nồng độ các thuốc nêu trên.

1.2.1.3. Tương tác do sự thay đổi sự chuyển hóa

Tương tác này xảy ra đối với các thuốc chuyển hóa qua gan. Các chất có hệ số chiết xuất qua gan nhỏ ($E_H < 0,3$) rất nhạy cảm với hiện tượng cảm ứng hoặc ức chế của enzym gan. Một thuốc làm thay đổi hoạt tính của enzym gan sẽ làm thay đổi chuyển hóa của các thuốc qua gan, do đó sẽ ảnh hưởng đến sinh khả dụng (bioavailability) của các thuốc sử dụng phối hợp. Tuy nhiên hậu quả chỉ nghiêm trọng đối với thuốc có khoảng trị liệu hẹp (khi sự thay đổi nhỏ về nồng độ sẽ làm thay đổi tác dụng dược lý hoặc độc tính).

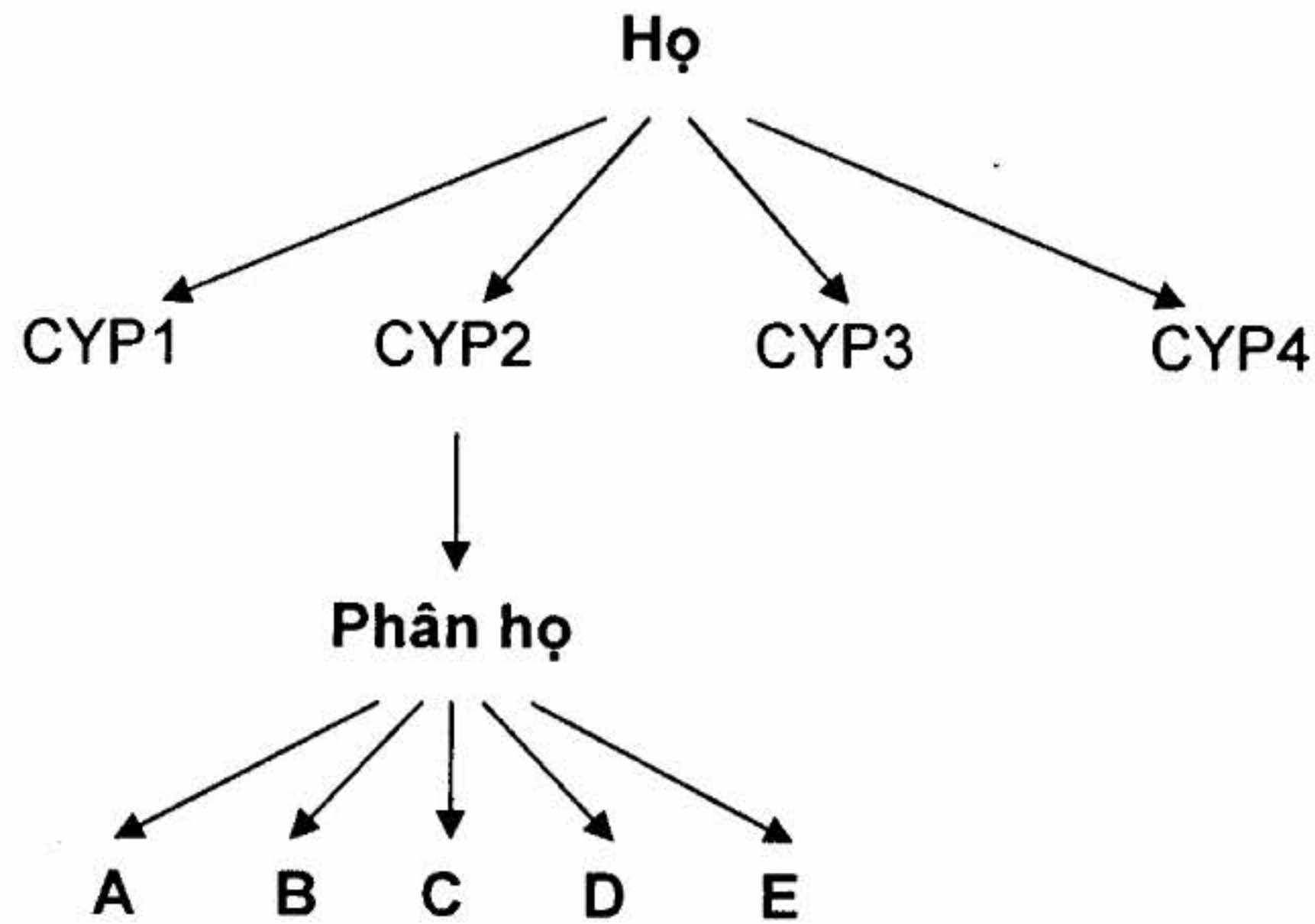
Thông thường thuốc được chuyển hóa từ một chất không phân cực thành một chất tan trong nước, mất đi hoạt tính và được đào thải ra khỏi cơ thể. Sự chuyển hóa thuốc có thể xảy ra trong máu, thận, da, ruột, nhưng phần lớn bởi tác động của những enzyme nằm trong phần trơn của lưới nội sinh chất của tế bào gan (microsom). Sự chuyển hóa thuốc thường trải qua 2 giai đoạn : thuốc bị oxy hóa, khử hóa hoặc thủy phân thành chất phân cực hơn (pha I) sau đó liên hợp với các chất trở nên mất hoạt tính (pha II).

Sự oxy các thuốc ở pha I, dưới tác động của enzyme cytochrom P450. Cytochrom P450 là một đại gia đình có 100 dạng đồng hình được đặt tên theo quy ước:



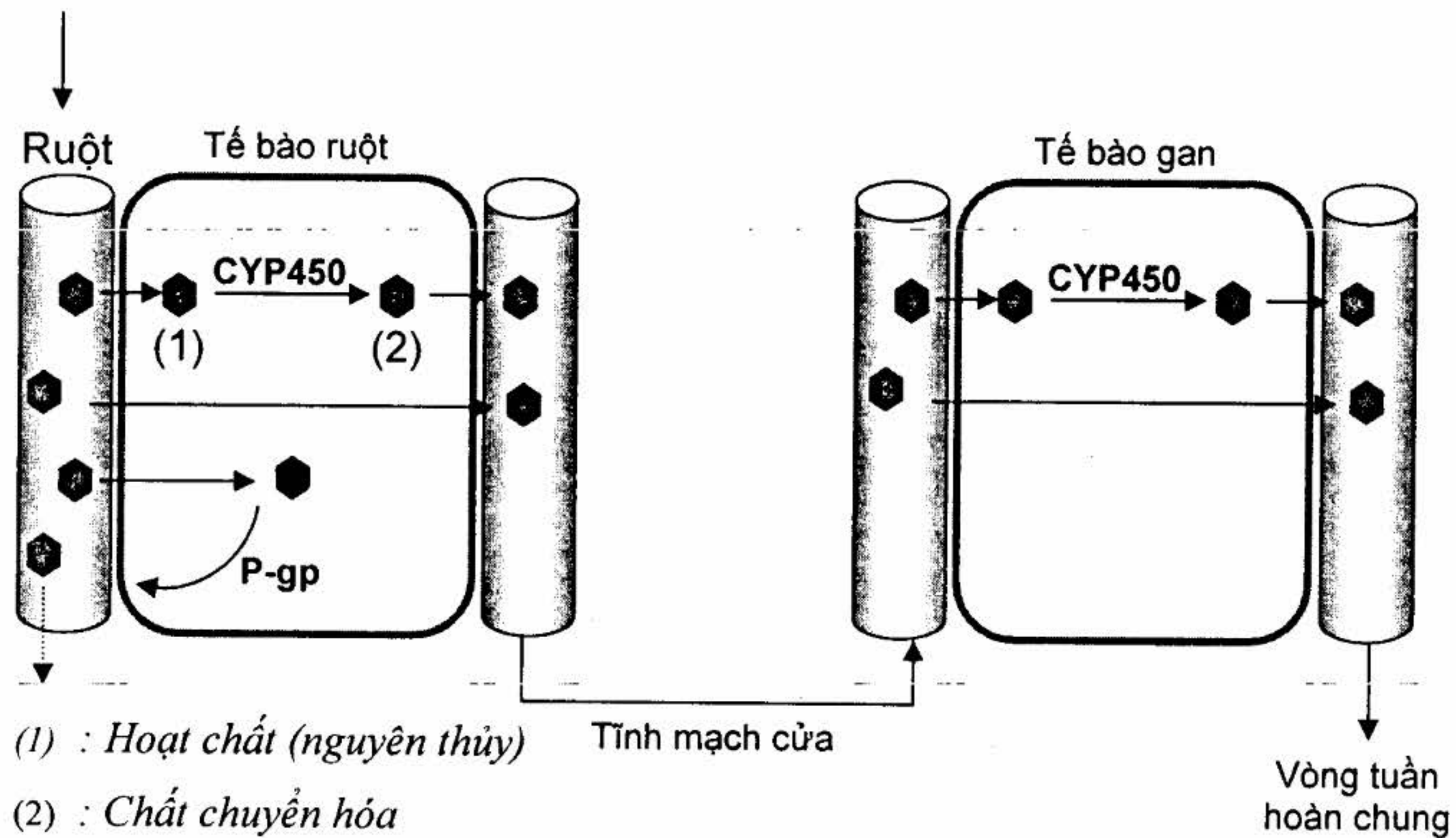
Hình 6.2. Danh pháp enzym cytochrom P450

Các họ hemoprotein của cytochrom P450 được chia thành họ, phân họ và các gen chuyên biệt (hình 6.2, 6.3)



Hình 6.3. Sự phân chia các enzym cytochrome P450 theo họ và phân họ

Các hoạt chất được phóng thích sẽ có thể chịu tác động bởi enzym CYP ở ruột tạo thành các chuyển hóa chất; sau đó các chất này theo tĩnh mạch cửa vào gan và có thể tiếp tục chuyển hóa tại đây trước khi vào vòng tuần hoàn chung.



Hình 6.4. Sự chuyển hóa thuốc qua hệ thống CYP450 ở ruột và CYP450 ở gan

Nhiều dạng đồng hình của cytochrom tham gia vào quá trình chuyển hóa thuốc. Tùy điều kiện và tùy sự phối hợp thuốc, các hoạt chất có thể sẽ đóng vai trò là chất nền, chất cảm ứng hoặc chất ức chế.

Bảng 6.6. Một vài chất nền, chất cảm ứng và chất ức chế thường gặp của enzym P450

CYP P450	Chất nền	Chất cảm ứng	Chất ức chế
CYP1A2	Cafein Clozapin Imipramin Olanzapin Theophyllin Chống trầm cảm 3 vòng R-warfarin	Omeprazol Lansoprazol Phenytoin Khói thuốc lá	Amiodaron Cimetidin Fluoroquinolon Ruvoxamin
CYP2C9	Diazepam Diclofenac Losartan Statins S-warfarin	Barbiturates Rifampicin	Amiodaron Kháng nấm "azol" Isoniazid SSRIs
CYP2C19	Cilostazol Diazepam Lansoprazol Omeprazol	Carbamazepin Rifampicin	Cimetidin Fluoxetin Lansoprazol Omeprazol
CYP2D6	Amitriptylin Codein Haloperidol Imipramin Nortriptylin Olanzapin Ondansetron Opioid Paroxetin	Dexamethason Rifampicin	Tranylcypromin Amiodaron Bupropion Celecoxib Duloxetin Fluoxetin
CYP2E1	Enfluran Halothan	Rượu (mạn tính) Isoniazid	Disulfiram
CYP3A4	Amiodaron Terfenadin Ciclosporin Corticosteroids Thuốc ngừa thai (uống)	Carbamazepin Phenytoin Barbiturates Dexamethason Primidon	Cimetidin Clarithromycin Erythromycin Itraconazol Ketoconazol

Tacrolimus	Rifampicin	Nước bưởi
R-warfarin		Diltiazem
Chẹn kênh calci		Ức chế protease
Benzodiazepin		Verapamil

- **Cảm ứng enzym**

Các chất có tính cảm ứng enzym mạnh gồm kháng sinh rifampicin, chống động kinh (barbiturat, phenytoin, carbamazepin,...). Một vài chất có tính tự cảm ứng (auto-induction) như barbiturat, carbamazepin.

Ngoài ra, hút thuốc lá, nghiện rượu (mạn tính) và dược thảo (*Hypericum perforatum* - St John's wort) cũng có thể có tính cảm ứng.

Sự cảm ứng enzym làm tăng tổng hợp protein mới cần có thời gian từ vài ngày đến vài tuần sau khi bắt đầu sử dụng các thuốc cảm ứng enzym, tương tự, thời gian để kết thúc cảm ứng enzym cũng kéo dài vài ngày đến vài tuần. Chất cảm ứng có thời gian bán hủy ngắn như rifampicin có tác dụng nhanh hơn chất có thời gian bán hủy dài như phenytoin, cần có thời gian dài hơn để đạt nồng độ ở trạng thái cân bằng. Thông thường, các chất cảm ứng enzym làm giảm tác dụng của thuốc, trừ khi chất chuyển hóa có hoạt tính.

Tính cảm ứng của enzym khác nhau giữa các cá thể và phụ thuộc vào tuổi, di truyền, thuốc sử dụng đồng thời hay bệnh mắc kèm,...

Tính cảm ứng đã được chứng minh là phụ thuộc vào liều, tuy nhiên có một vài thuốc quá trình cảm ứng xảy ra với bất kỳ liều lượng nào.

Cần lưu ý với các thuốc không cần kê toa vì có thể ảnh hưởng đến các thuốc khác đang điều trị liên quan đến cytochrom P450.

Bảng 6.7. Vài thí dụ về tương tác tác thuốc do sự cảm ứng enzym

Thuốc bị tương tác	Thuốc gây cảm ứng	Hệ quả trên lâm sàng
Thuốc ngừa thai	Rifampicin, rifabutin, modafinil	Giảm hiệu lực thuốc ngừa thai, cần tăng liều
Cyclosporin	Phenytoin, carbamazepin, St John's wort	Giảm nồng độ cyclosporin, có nguy cơ thải ghép
Paracetamol	Nghiện rượu (mạn)	Độc tính trên gan có thể xảy ra ở liều thấp paracetamol
Corticosteroid	Phenytoin, rifampicin	Tăng sự chuyển hóa và có nguy cơ giảm hiệu lực của corticoid

- **Ức chế enzym**

Khác với chất cảm ứng enzym, chỉ có vài loại tương tác; các chất ức chế enzym có tần suất tương tác thuốc phổ biến nhất trong các loại tương tác thuốc.

Quá trình tương tác thuốc do các chất ức chế ngăn cản sự chuyển hóa của các thuốc sử dụng đồng thời và làm tăng sự tích lũy các thuốc này trong cơ thể.

Tương tác thuốc do ức chế enzym xảy ra ngay khi nồng độ thuốc hữu hiệu có mặt ở trong gan và tác động sẽ cao nhất khi nồng độ thuốc đạt trạng thái cân bằng. Do vậy, thuốc có thời gian bán hủy ngắn tác động sẽ xuất hiện ngay sau vài ngày sử dụng thuốc ức chế enzym và thời gian xuất hiện sẽ chậm hơn đối với các thuốc có thời gian bán hủy dài.

Các tương tác do ức chế phụ thuộc vào nhiều yếu tố như liều (cả thuốc gây tương tác và thuốc bị tương tác), đặc điểm dược động học của thuốc bị tương tác (thời gian bán hủy), đặc điểm của bệnh nhân như tình trạng bệnh,...

Tương tác do ức chế CYP P450 có ảnh hưởng quan trọng đối với thuốc có khoảng trị liệu hẹp như theophyllin, cyclosporin, thuốc chống đông, phenytoin,...

Bảng 6.8. Vài thí dụ về tương tác tác thuốc do sự ức chế enzym

Thuốc bị tương tác	Thuốc ức chế enzym	Hệ quả trên lâm sàng
Thuốc chống đông (uống)	Ciprofloxacin Clarithromycin	Tăng tác dụng chống đông và có nguy cơ xuất huyết
Azathioprin	Allopurinol	Tăng tác dụng của azathioprin đồng nghĩa với sự gia tăng độc tính
Carbamazepin, phenytoin, Na valproat	Cimetidin	Tăng tác dụng của thuốc chống động kinh/tăng độc tính
Sildenafil	Ritonavir	Tăng tác dụng của thuốc sidanefil với nguy cơ tụt huyết áp

1.2.1.4. Tương tác do sự thay đổi quá trình đào thải thuốc

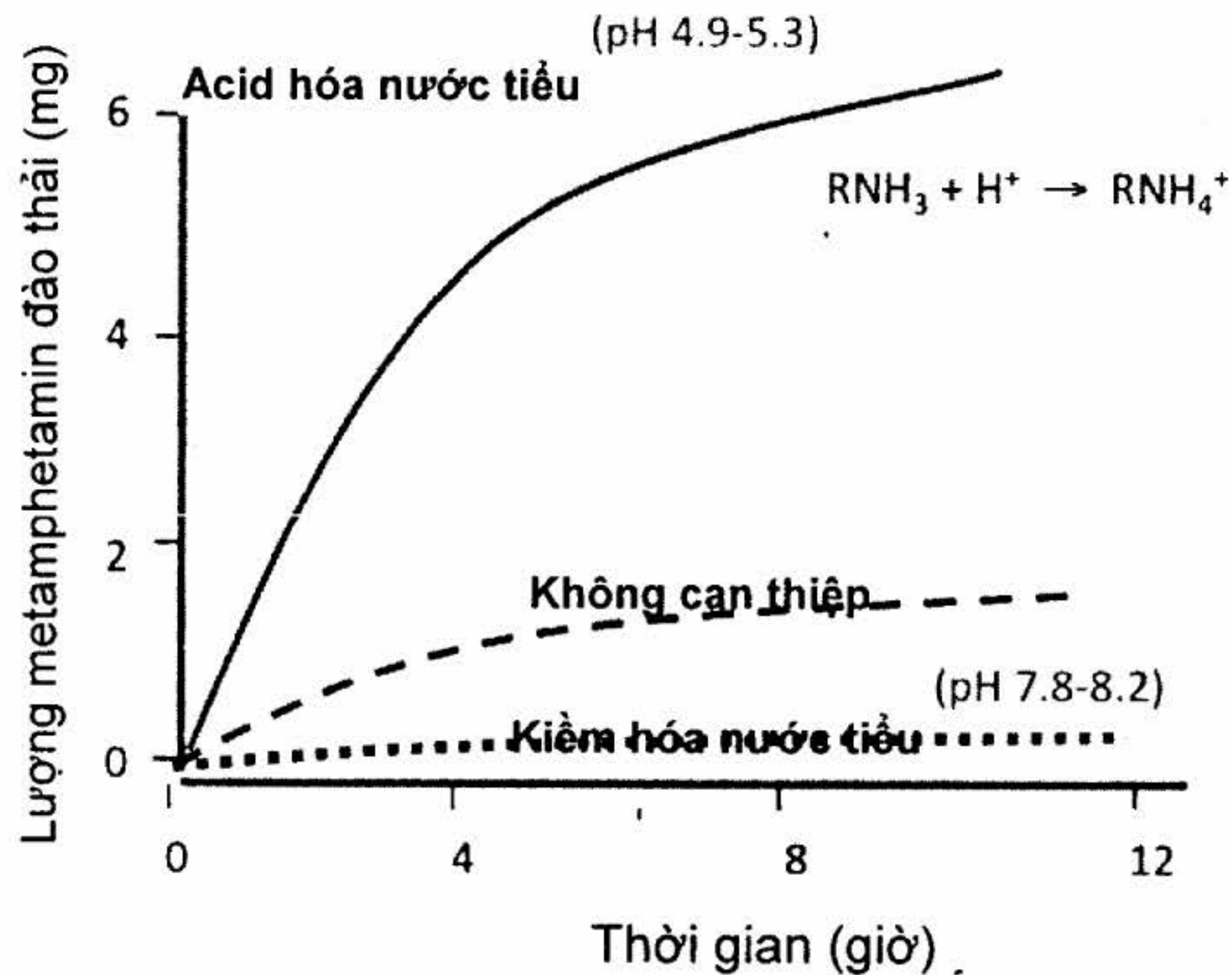
Thông thường thuốc được thải trừ bằng đường mật hoặc đường tiểu. Máu vào thận được lọc qua cầu thận, nơi đó các chất có phân tử lượng nhỏ sẽ được lọc qua màng và đi vào tiểu quản thận trong khi các chất có phân tử lượng lớn hơn như protein, tế bào máu được giữ lại trong máu. Sau đó thuốc được đi tiếp vào ống thận, nơi đó các thuốc ở dạng nguyên mẫu và chất chuyển hóa của nó được bài tiết chủ động hoặc tái hấp thu thụ động. Tương tác thuốc có thể xảy ra do sự thay đổi pH nước tiểu, hệ thống bài tiết chủ động, hoặc lưu lượng máu đến thận.

- *Thay đổi pH nước tiểu*

Tương tự giai đoạn hấp thu, sự tái hấp thu thụ động của thuốc phụ thuộc vào dạng không ion hóa thân dầu, có khả năng xuyên qua màng tế bào ống thận. Như vậy ở pH kiềm, các acid yếu có pKa trong khoảng từ 3 - 7,5 như acid barbituric hoặc aspirin sẽ ở dạng ion hóa thân nước, không thể đi qua lớp lipid kép của màng tế bào và do đó được đào thải qua nước tiểu. Sự thanh thải các thuốc có tính acid yếu này ở thận sẽ gia tăng khi tăng độ kiềm nước tiểu. Ngược lại, các thuốc là base yếu có pKa từ 7,5-10 như amphetamin sẽ được thanh thải nhiều hơn khi acid hóa nước tiểu. Các acid mạnh và base mạnh hầu như được ion hóa hoàn toàn trong điều kiện sinh lý của pH nước tiểu và sự thanh thải không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi pH.

Bảng 6.9. Thuốc có tính acid và tính kiềm đào thải qua màng tế bào vào ống thận

Thuốc bản chất acid	Thuốc bản chất base
Acyclovir, bumetanid, cephalosporin, furosemid, indomethacin, penicillin, Phenobarbital, probenecid, salicylat, sulfonamid, lợi tiểu thiazid	Amilorid, cimetidin, ethambutol, procainamid, ranitidin



Beckett & Rowland, *Nature* 206:1260; 1965

Hình 6.5. Sự ảnh hưởng của pH nước tiểu trong sự đào thải metamphetamin

- *Sự bài tiết theo cơ chế vận chuyển tích cực*

Hai thuốc có cùng cơ chế bài tiết qua vận chuyển tích cực sẽ cạnh tranh nhau trong quá trình đào thải. Tương tác này được vận dụng để gia tăng tác dụng dược lý như trường hợp probenecid làm tăng nồng độ trong máu của penicillin và các chất anion khác do làm giảm sự đào thải qua thận qua sự cạnh tranh bởi protein vận chuyển OAT (organic anion transporters).

Thí dụ như methotrexat có thể gia tăng độc tính và nguy cơ đe dọa tính mạng khi dùng đồng thời với aspirin và một số thuốc NSAID. Độc tính sẽ gia tăng khi sử dụng methotrexat ở liều cao hoặc ở bệnh nhân suy thận cần phải theo dõi nồng độ methotrexat kỹ hơn.

- *Thay đổi lưu lượng máu đến thận*

Lưu lượng máu đến thận được kiểm soát bằng cách sản xuất prostaglandin giãn mạch ở thận. Nếu sự tổng hợp prostaglandin bị ức chế chẳng hạn bởi indomethacin thì sự bài tiết của lithium bị giảm và hệ quả là có sự gia tăng nồng độ lithium trong máu, cần phải theo dõi nồng độ lithium của bệnh nhân trong quá trình điều trị. Tuy nhiên sự tương tác này rất ít bị ảnh hưởng bởi một chất ức chế mạnh prostaglandin E2 đó là aspirin (Ingrid W. Reimann, *Arch Gen Psychiatry*. 1983).

- *Bài tiết qua mật và chu trình gan ruột*

Một số thuốc được bài tiết qua mật dưới dạng nguyên vẹn hoặc liên hợp (glucuronic) trở nên phân cực hơn. Thuốc ở dạng liên hợp có thể bị vi khuẩn đường ruột bẻ gãy liên hợp glucuronic và trở về dạng ban đầu để được tái hấp thu vào máu. Chu trình gan-ruột này kéo dài thời gian lưu giữ thuốc trong cơ thể; nhưng nếu sử dụng đồng thời kháng sinh, thuốc sẽ không theo chu trình gan ruột mà bị đào thải ra ngoài nhanh hơn. Điển hình là thuốc ngừa thai ethinyl estradiol tương tác với kháng sinh phổ rộng, làm giảm hiệu lực của thuốc ngừa thai. Khắc phục bằng cách dùng biện pháp tránh thai khác (bao cao su).

- *Protein vận chuyển thuốc*

Thuốc và các chất nội sinh không chỉ đi qua màng sinh học của tế bào theo cơ chế khuếch tán thụ động mà còn đi qua màng bởi chất vận chuyển.

P-glycoprotein là một chất vận chuyển khá phổ biến, có mặt trong ống lượn gần của thận, tế bào gan, màng ruột, tuyến tụy, hàng rào máu não,... P-gp tác động như một bơm ngược, bơm thuốc từ trong máu ra nước tiểu, mật, ruột,.. và làm giảm lượng thuốc đi vào não.

Thí dụ khi sử dụng đồng thời digoxin và verapamil (chất ức chế P-gp) sẽ làm tăng nồng độ digoxin và có nguy cơ tăng độc tính của digoxin.

Tương tự các cytochrom P450, các P-gp cũng có chất nền, chất cảm ứng và chất ức chế. Trong một số trường hợp thuốc có thể chịu tác động bởi cả 2 cơ chế qua CYP450 và P-gp (hình 6.4).

Bảng 6.10. Thuốc chịu tác động bởi CYP450 và P-gp

Nhóm thuốc	Hoạt chất
Thuốc trị loạn nhịp	Amiodaron, lidocain, quinidin
Kháng sinh	Erythromycin
Chẹn kênh calci	Diltiazem, nifedipin, verapamil
Hormon/Steroid	Cortisol, progesteron, ramoxifen
Thuốc ức chế miễn dịch	Cyclosporin

Sự chuyển hóa của digoxin trước đây vẫn gán cho CYP 450, và ngày nay đã chứng minh là do P-gp.

1.2.2. Tương tác dược lực học

Tương tác dược lực học xảy ra khi tác động dược lực của một thuốc bị thay đổi khi có sự hiện diện của một thuốc khác ở nơi tác động, có thể qua thụ thể hoặc không qua thụ thể.

1.2.2.1. Tương tác gây tác dụng đối kháng

- Tương tác xảy ra khi 2 thuốc có cùng đích tác động trên một receptor:

Thường được vận dụng trong giải độc thuốc; có thể minh họa bằng một số thí dụ như sau:

- Naloxon trên thụ thể opioid để giải độc các thuốc thuộc nhóm opioid (morphin, heroin,...).

- Flumazenil (imidazobenzodiazepin) cạnh tranh trên thụ thể benzodiazepin được dùng trong giải độc các thuốc thuộc nhóm benzodiazepin như diazepam, clonazepam,...

- Tương tác do đối kháng về tác dụng dược lý:

- Thuốc chống đông và vitamin K.

- Levodopa và các thuốc kháng dopamin.

1.2.2.2. Tương tác gây tác dụng hiệp lực

Một số thuốc có cùng tác động dược lý, khi phối hợp sẽ đưa đến tác động hiệp lực. Mặc dù đây không bộc lộ đây đủ là một tương tác nhưng thường dẫn đến những tác dụng phụ nguy hại.

Bảng 6.11. Một số tương tác có tác dụng hiệp lực

Tương tác thuốc – thuốc		Tác dụng dược lý
NSAID	Warfarin, clopidogrel	Tăng nguy cơ xuất huyết
U'CMC	Thuốc lợi tiểu tiết kiệm K	Nguy cơ tăng kali huyết
Verapamil	Kháng β -adrenergic	Chậm nhịp tim
Kháng thần kinh cơ	Aminoglycosid	Chẹn thần kinh cơ
Rượu	Benzodiazepin	Tăng tác dụng an thần
Thiodazin	Soyalol	Nguy cơ kéo dài sóng QT
Clozapin	Co-trimoxazol	Suy tủy xương

Bảng 6.12. Tương tác dược lực học trực tiếp và gián tiếp

Thuốc gây tương tác	Thuốc bị tương tác	Hệ quả lâm sàng
Tác động trực tiếp		
Aminoglycosid, quinidin, quinin	Thuốc giãn cơ khử cực	Tăng tác dụng giãn cơ
Kháng β -adrenergic	Verapamil	Loạn nhịp
Naloxon	Opioid	Giảm tác dụng giảm đau
Vitamin K1	Warfarin	Giảm tác dụng chống đông
Steroid đồng hóa	Warfarin	Tăng tác dụng chống đông
Clofibrat	Warfarin	Tăng tác dụng chống đông
Corticosteroid	Warfarin	Tăng tác dụng chống đông
Oestrogen	Warfarin	Tăng tác dụng chống đông
Tetracyclin	Warfarin	Tăng tác dụng chống đông
Tác động gián tiếp		
Thuốc chống loạn nhịp (I) và amiodaron	Thuốc chống loạn nhịp (I) và amiodaron	Tăng nguy cơ loạn nhịp
Chống kết tập tiểu cầu	Thuốc chống đông	Tăng nguy cơ xuất huyết
Thuốc gây xuất huyết tiêu hóa	Thuốc chống đông	Tăng nguy cơ xuất huyết dạ dày
Thuốc gây tiêu fibrin	Thuốc chống đông	Mất cân bằng nội môi
Thuốc làm mất K	Digoxin Thuốc chống loạn nhịp Sulfonylurea	Tăng tác dụng Tăng loạn nhịp Giảm tác dụng
Thuốc làm giảm Ca huyết (vit D, calci,...)	Digoxin	Tăng tác dụng
Thuốc gây hạ Na huyết	Thuốc lợi tiểu	Tăng tác dụng hạ Na huyết nguy hiểm
Thuốc gây ứ dịch	Thuốc lợi tiểu	Giảm tác dụng
Thuốc giãn mạch	Kháng β -adrenergic	Cải thiện việc kiểm soát huyết áp hoặc đau thắt ngực

1.3. Các yếu tố nguy cơ gây tương tác thuốc bất lợi

1.3.1. Yếu tố liên quan đến thuốc

- Phối hợp nhiều thứ thuốc: lão khoa, bệnh nhiễm trùng (lao, HIV,...).
- Khoảng trị liệu hẹp: kháng sinh nhóm aminoglycosid, digoxin, warfarin,...
- Liều lượng và liệu trình điều trị (ngắt quãng/liên tục, ngắn hạn/dùng trong thời gian dài).
- Thời điểm dùng thuốc: ảnh hưởng của bữa ăn gây tăng hoặc giảm hấp thu thuốc.
- Chế độ dùng thuốc cũng có thể ảnh hưởng đến tương tác thuốc trên bệnh nhân. Thí dụ khi tăng liều fluconazol thì khả năng ức chế chuyển hóa của một số thuốc cũng tăng. Tuy nhiên khi dùng liều duy nhất fluconazol ít gặp phải tương tác thuốc nghiêm trọng so với bệnh nhân dùng fluconazol hằng ngày.

1.3.2. Yếu tố liên quan đến người bệnh

- Tuổi : trẻ em, người cao tuổi.
- Giới tính: nữ
- Suy giảm chức năng gan, thận: nơi chuyển hóa và đào thải thuốc chủ yếu.
- Bệnh lý : bệnh nặng, bệnh cấp (mất nước, nhiễm trùng) hoặc bệnh mạn tính (đái tháo đường, động kinh,...), ghép cơ quan, đang điều trị bằng phẫu thuật,...
- Bệnh chuyển hóa hoặc nội tiết : nhược giáp, protein huyết giảm, béo phì,...
- Di truyền: G6PD.
- Dùng nhiều thuốc.

Thí dụ khi dùng liệu pháp thay thế thyroid cho những bệnh nhân đang điều trị ổn định bằng warfarin, tác dụng của warfarin có thể tăng lên, dẫn đến tác dụng chống đông máu tăng quá mức. Trái lại, khi ngưng dùng thyroid cho bệnh nhân đang điều trị ổn định bằng warfarin, cần tăng dần liều warfarin để tránh tác dụng chống đông máu bị giảm.

1.3.3. Yếu tố khác

- Nhiều bác sĩ kê toa cho một bệnh nhân: do mắc nhiều thứ bệnh.
- Nhiều dược sĩ cấp phát thuốc: mua thuốc tại các nhà thuốc khác nhau.
- Nguồn truy cập tương tác thuốc: sách vở, phần mềm, trang web trực tuyến,...
- Khối lượng công việc: số lượng bệnh nhân quá đông (ung bướu, nhi khoa,...).

2. TƯƠNG TÁC THUỐC – THỰC PHẨM

Thức ăn và thức uống cũng có thể làm thay đổi các thông số dược động học của thuốc cũng như thay đổi tác động dược lý và độc tính của thuốc. Ngược lại, thuốc cũng ảnh hưởng đến sự hấp thu của thức ăn. Vận dụng các nguyên lý về sự tương tác thuốc-thức ăn vào chế độ điều trị để có thể đạt được mục tiêu hiệu quả - an toàn cho người bệnh.

2.1. Ảnh hưởng của thức ăn

2.1.1. Thức ăn làm thay đổi dược động học của thuốc

2.1.1.1. Thức ăn làm thay đổi sự hấp thu thuốc

- *Ảnh hưởng đến tốc độ làm rỗng dạ dày*: nếu uống thuốc vào lúc dạ dày rỗng thì thời gian lưu ở dạ dày từ 10-30 phút, trong khi uống lúc no có thể lên đến 4 giờ. Các

thuốc giàu chất béo, qua mặn hay quá chua đều làm chậm tốc độ làm rỗng dạ dày nên không có lợi cho các thuốc kém bền ở dạ dày.

- *Ảnh hưởng đến sự bền vững của thuốc:* các thuốc kém bền trong môi trường acid như peni G, L-Dopa, penicillaamin, didanosin, ampicillin, erythromycin, lincomycin, mercaptopurin,... nếu bị lưu giữ lâu ở dạ dày sẽ làm giảm sinh khả dụng của thuốc
- *Ảnh hưởng đến độ hấp thu của thuốc:*
 - + Sinh khả dụng của azithromycin giảm mất 43% khi dùng chung thức ăn.
 - + Các thuốc có độ tan kém như propoxyphen, penicilin V,... khi lưu lại ở dạ dày lâu sẽ chuyển thành dạng tan tốt hơn.
 - + Với những thuốc mà kích thích hạt có ảnh hưởng tới cường độ hấp thu như griseofulvin, nitrofurantoin, spironolacton,... nên dùng trong bữa ăn vì có sự gia tăng tiết dịch và sự nhào trộn thức ăn sẽ giúp gia tăng sự hấp thu thuốc.
 - + Thức ăn - đặc biệt là chất béo kích thích sự tiết mật, có lợi cho việc hấp thu các thuốc thân dầu như griseofulvin, ketoconazol, saquinavir, lovastatin. vitamin tan trong dầu A, D, E, K,...
 - + Thức ăn hoạt hóa enzym vận chuyển các chất qua màng nhầy ruột, làm tăng sự hấp thu của vitamin, glucose, acid amin, muối khoáng,...
 - + Các thuốc ở dạng rắn, có độ tan thấp bị ảnh hưởng của thức ăn nhiều hơn dạng lỏng. Thí dụ như aspirin dạng viên nén uống sau khi ăn sẽ bị giảm sinh khả dụng 50%, trong khi dạng sủi bọt, sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.
 - + Đối với dạng viên bao tan trong ruột, việc lưu giữ lại trong dạ dày lâu sẽ phá vỡ lớp bao ngoài, làm ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

Bảng 6.13. Các thuốc bị giảm hấp thu do thức ăn

Thuốc	Dạng bào chế	Thuốc	Dạng bào chế
Acetazolamid	Viên nén	Isoniazid	Viên nén
Aminophyllin	Viên nén	Levodopa	Viên nén
Ampicillin	Viên nang	Metacyclin	Viên nang
Aspirin	Viên nén	Oxytetracyclin	Viên nang
Cefradin	Viên nén	Phenobarbital	Viên nén
Erythromycin stearat	Viên nén	Rifampicin	Viên nang
Erythromycin base	Viên nang	Sắt sulfat	Viên nén

Bảng 6.14. Các thuốc bị giảm hấp thu do thức ăn

Thuốc	Dạng bào chế	Thuốc	Dạng bào chế
Acetaminophen	Viên nén	Digoxin	Viên nén
Amoxiclin	Viên nang	Furosemid	Viên nén
Aspirin	Viên sủi	Kali (dạng muối)	Viên nén

Cefradin	Viên nang	Sulfadiazin	Hỗn dịch
Cephalexin	Viên nang	Sulfanilamid	Hỗn dịch

Bảng 6.15. Các thuốc tăng hấp thu do thức ăn

Thuốc	Dạng bào chế	Thuốc	Dạng bào chế
Carbamazepin	Viên nén	Nitrofurantoin	Viên nang
Griseofulvin	Viên nén	Propoxyphen	Viên nén
Hydrochlorothiazid	Viên nén	Riboflavin	Viên nén
Lithium	Viên nén	Spironolacton	Viên nén

Bảng 6.16. Các thuốc không bị thức ăn ảnh hưởng đến sự hấp thu

Thuốc	Dạng bào chế	Thuốc	Dạng bào chế
Augmentin	Viên nang	Labetalol	Viên nén
Chloramphenicol	Viên nang	Prednisolon	Viên nén
Digoxin	Viên nang	Ranitidin	Viên nén
Doxycyclin	Viên nang	Spiramycin	Viên nén
Ery. ethylsuccinat	Viên nén	Theophyllin	Viên nén

2.1.1.2. Thức ăn ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc

Bữa ăn làm thay đổi lưu lượng máu qua, làm tăng lượng thuốc qua gan và có thể gây bão hòa thuốc trong vòng tuần hoàn đầu (first-pass) tăng hoạt tính, đặc biệt đối với các thuốc có hệ số thanh thải ở gan lớn như thuốc chẹn beta giao cảm, hormon, morphin,...

Thành phần trong thức ăn ức chế chuyển hóa thuốc, dẫn đến tăng nồng độ và tăng tác động của thuốc. Thí dụ như trường hợp nước ép bưởi chùm (grapefruit juice) gây tương tác với cyclosporin, thuốc ức chế kênh Ca^{2+} nhóm dihydropyridin làm gia tăng nồng độ các thuốc này lên đến vài trăm phần trăm.

Ngược lại, thành phần thức ăn có thể ảnh hưởng đến tác động của thuốc. Thí dụ như vitamin B6 và levodopa, vitamin B9 và methotrexat,...

Thịt nướng than kiểu "barbecue" có thể gây cảm ứng enzyme CYP1A2, do đó làm tăng chuyển hóa các thuốc là cơ chất của enzym này, điển hình là cafein, theophyllin bị chuyển hóa bởi CYP1A2, làm giảm hiệu lực của thuốc.

2.1.1.3. Thức ăn ảnh hưởng đến sự đào thải thuốc

Một số thức ăn có thể làm thay đổi pH nước tiểu và do đó ảnh hưởng đến sự đào thải thuốc. Thí dụ vitamin C và các acid hữu cơ trong thức ăn có thể làm tăng nguy cơ kết tinh thuốc sulfamid trong thận.

2.1.2. Thức ăn làm thay đổi tác dụng và độc tính của thuốc

2.1.2.1. Do sự cản trở cơ học của thức ăn đối với thuốc

Thức ăn ngăn cản sự tiếp xúc của thuốc với niêm mạc tiêu hóa, hậu quả:

+ Làm giảm lượng thuốc vào máu dẫn đến giảm tác dụng đối với các thuốc có tác dụng toàn thân, ngược lại, làm tăng tác dụng và giảm độc tính đối với những thuốc có tác dụng tại chỗ trong lòng ruột.

+ Tránh được tác dụng kích ứng của một số thuốc trên niêm mạc dạ dày, ruột. Do đó làm giảm tác dụng phụ gây buồn nôn, nôn hoặc loét đường tiêu hóa (aspirin, quinin, erythromycin, KCl,...)

2.1.2.2. Do sự tương tác của các thành phần trong thức ăn với thuốc:

+ Chuyển từ chế độ ăn mặn sang ăn nhạt có thể làm thay đổi nồng độ lithium trong máu gây độc.

+ Dùng các thức ăn giàu tyramin (phomat, gan gà, chuối,...) cùng một lúc với thuốc ức chế MAO (MAOI) như nialamid, isocarbozid, phenelzin, tranycybramin,..., hoạt tính của enzyme MAO bị ức chế nên tyramin không được chuyển hóa và sẽ ồ ạt đi vào tuần hoàn chung gây ra các biểu hiện trên tim mạch như tim đập nhanh mặt đỏ bừng, đau đầu dữ dội, cơn tăng huyết áp kịch phát và đã có trường hợp tử vong do xuất huyết nội sọ.

+ Các thức ăn chứa histamin (cá ngừ ướp) khi sử dụng chung với isoniazid sẽ gây chứng đỏ bừng, nhức đầu, khó thở, buồn nôn, tim nhanh,...(do isoniazid ức chế histaminase).

+ Các loại rau xanh chứa vitamin K sẽ đối kháng với tác dụng của các thuốc chống đông như warfarin,..

+ Trong số các thực phẩm có hàm lượng acid oxalic cao như ca cao, trà, đậu haricot,...có thể gây kích ứng thực quản - dạ dày; giảm hấp thu các chất canci, sắt, Na, K hoặc Mg do tạo các chất không tan; kết tủa calci oxalate ở thận, tránh dùng cho những người bị sỏi thận, tăng acid uric và viêm khớp.

2.2. Ảnh hưởng của đồ uống

2.2.1. Đồ uống có cồn

- Rượu kích thích đường tiêu hóa làm tăng tính thấm qua màng như aminoglycosid, thuốc chống giun sán,...

- Rượu ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc: làm giảm hấp thu một số thuốc do co thắt hạ vị (diazepam, peniV, ...) và làm tăng hấp thu một số thuốc do tăng hòa tan và tăng lưu lượng máu ở ruột (glyceryl trinitrat)

- Rượu ảnh hưởng đến sự phân bố thuốc: ở người nghiện rượu, albumin huyết giảm nên làm tăng sự phân bố thuốc vào các mô

- Rượu ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc: nghiện rượu mạn làm tăng cảm ứng enzym và làm giảm tác dụng của các thuốc trên.

Bảng 6.17. Một tương tác thuốc thường gặp giữa thuốc và thức uống có cồn

Thuốc	Cơ chế tương tác	Hệ quả lâm sàng
Metronidazol, bactrim, một số C ₃ G	Phản ứng "giống disulfiram"	Đỏ bừng mặt, tim nhanh, đổ mồ hôi, đau đầu,...

Thuốc giãn mạch, nitroglycerin	Tăng tác dụng phụ	Nguy cơ tụt huyết áp, dễ té ngã
Sulfonylure, insulin	Tăng tác dụng phụ	Hạ đường huyết
Opioid	Tăng tác dụng phụ	Tăng tác dụng trên hệ TKTU'
Warfarin	- Giảm chuyển hóa ở bệnh nhân mới nghiện rượu - Tăng chuyển hóa ở bệnh nhân nghiện rượu mạn	- Tăng nguy cơ xuất huyết - Giảm tác dụng chống đông
NSAID, aspirin	Tăng tác dụng phụ	Tăng nguy cơ loét dạ dày
Paracetamol	Tăng tạo thành chuyển hóa chất độc tính (NAPQI)	Tăng độc tính trên gan

2.2.2. Sữa

- Làm giảm hấp thu các kháng sinh nhóm tetracyclin, quinolon do tạo phức chelat khó tan.
- Sữa chứa nhiều lipid giúp các thuốc ưa lipid dễ tan.
- Sữa có pH khá cao nên làm giảm kích ứng dạ dày của một số thuốc có bản chất acid.

2.2.3. Trà, cà phê

- Làm giảm hấp thu một số chất như sắt (phức hợp với tanin), alendronat, aminazin, haloperidol,...
- Làm tăng đào thải một số chất do tác dụng lợi niệu.
- Làm tăng tác dụng của một số thuốc tác động trên thần kinh trung ương, thuốc giảm đau hạ sốt.
- Làm tăng tác dụng phụ của các thuốc ức chế MAO, phenylpropanolamin.
- Ngược lại, có những thuốc làm tăng nồng độ theophyllin gây kích thích làm bồn chồn, mất ngủ: disulfiram, fluconazol, enoxacin, methoxalen, furaphyllin,...

3. MỘT SỐ GIẢI PHÁP HẠN CHẾ TƯƠNG TÁC BẤT LỢI

3.1. Mức độ tương tác thuốc

Để thuận tiện cho việc trao đổi thông tin và can thiệp đúng mức, hạn chế tương tác thuốc, mức độ tương tác thuốc được phân chia có sự khác nhau đôi chút giữa các tài liệu, nhưng nhìn chung có 3 mức độ: nhẹ - trung bình - nặng. Điều cần chú ý là những con số biểu thị khác chiều nhau giữa các tài liệu.

Bảng 6.18. Nguồn tài liệu và cách phân chia mức độ tương tác thuốc

Tài liệu tương tác thuốc	Mức độ từ nhẹ đến nặng
Bộ y tế	0 → 1 → 2 → 3 → 4
Fact & Comparison (phần mềm)	5 → 4 → 3 → 2 → 1
ORCA (Hansten và cs, 2001)	5 → 4 → 3 → 2 → 1

Bảng 6.19. Phân chia mức độ tương tác thuốc theo ORCA (Operational Classification of drug interactions)

Mức độ tương tác	Xử trí
1	Tránh phối hợp do nguy cơ cao hơn lợi ích điều trị
2	Tránh phối hợp – nếu có thể thay thế 1 hay cả 2 thuốc Tránh phối hợp ngay cả khi lợi ích cao hơn nguy cơ
3	Hạn chế nguy cơ bằng cách : - Thay thế một thuốc khác ít bị tương tác hơn - Theo dõi nhằm phát hiện sớm nguy cơ tương tác thuốc
4	Nguy cơ không cao, có thể phối hợp thuốc
5	Chưa có bằng chứng về tương tác thuốc

3.2. Thời gian xảy ra tương tác thuốc

Thời gian xảy ra tương tác thuốc cũng là một yếu tố quan trọng cần phải xem xét thời gian khởi phát, thời gian tác động tối đa dựa trên các thông số dược động học và dược lực, thời gian xuất hiện tác dụng phụ và khi tác dụng phụ giảm,... Thí dụ trường hợp phối hợp amiodaron và warfarin. Amiodaron ức chế chuyển hóa đồng phân S-warfarin, làm tăng tác dụng chống đông. Do đó, cần phải giảm liều warfarin 30-50% và cần phải theo dõi INR trong vòng 3-4 ngày sau khi bắt đầu dùng amiodaron. Bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ xuất huyết khi phối hợp 2 thuốc trên. Ngoài ra, do amiodaron có thời gian bán thải dài, cần tiếp tục theo dõi INR ít nhất 8 tuần lễ.

3.3. Một số giải pháp hạn chế tương tác thuốc

3.3.1. Tuân thủ các nguyên tắc cơ bản khi phối hợp thuốc

- Lựa chọn thuốc và phác đồ phù hợp.
- Không phối hợp các thuốc có cùng tác dụng phụ hoặc độc tính lên một cơ quan hoặc tổ chức.
- Lưu ý đối với các thuốc có độc tính cao và có khoảng trị liệu hẹp.
- Lưu ý đến các thuốc gây ra những tương tác bất lợi đã được ghi nhận rõ trong y văn.
- Lưu ý đến chức năng gan thận ở bệnh nhân.
- Lưu ý đơn thuốc cho những bệnh nhân khó theo dõi quá trình sử dụng thuốc.
- Lưu ý đến sự tuân thủ của bệnh nhân.

3.3.2. Nâng cao kiến thức và cập nhật thông tin về tương tác thuốc

Chia sẻ thông tin giữa các thành viên trong đội ngũ y tế.
Cảnh báo các tương tác thuốc cho các đối tượng đặc biệt.
Sử dụng công cụ vi tính để hỗ trợ việc khảo sát tương tác thuốc: trực tuyến, phần mềm, e-book,...

Loại bỏ các cảnh báo không hợp lý “quan trọng hóa”. Thí dụ: tương tác trong nhóm statin, macrolid, anti-H1,... có sự khác nhau giữa các thuốc trong nhóm. Hoặc trái lại, bỏ qua các tương tác nguy hiểm.

KẾT LUẬN

Việc đánh giá tương tác thuốc gặp một số trở ngại do tương tác thuốc có biểu hiện giống như những tác dụng phụ thường gặp, nhiều khi khó có thể xác định do các yếu tố liên quan đến bệnh nhân hoặc việc tự ý dùng thêm thuốc, không tuân thủ theo chỉ định của bác sĩ... Vì những lý do trên dược sĩ lâm sàng cần theo dõi sát việc kê đơn và sử dụng thuốc của bệnh nhân để kịp thời xử trí nhằm giảm tác dụng bất lợi do tương tác thuốc gây ra.

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Tình huống 1.

Bệnh nhân nữ 70 tuổi, nhập viện do rung nhĩ không kiểm soát. Bà ta than phiền bị hồi hộp, tim đập nhanh, và thở ngắn.

Tiền sử bệnh: rung nhĩ và đã sử dụng:

Digoxin 125 mg/ngày và

Warfarin 3 mg/ngày trong 2 năm nay.

Furosemid 40 mg vào buổi sáng để trị phù do suy tim sung huyết.

Cận lâm sàng:

Creatinine huyết: 120 mmol/L (BT = 60 - 120 mmol/L)

Kali: 3.4mmol/L (3,5 - 5mmol/L)

Nồng độ digoxin là 1,6 ng/mL (0,8 - 2 ng/mL).

Thuốc sử dụng:

Amiodaron 300mg trong dung dịch glucose 5% IV trong 2 giờ.

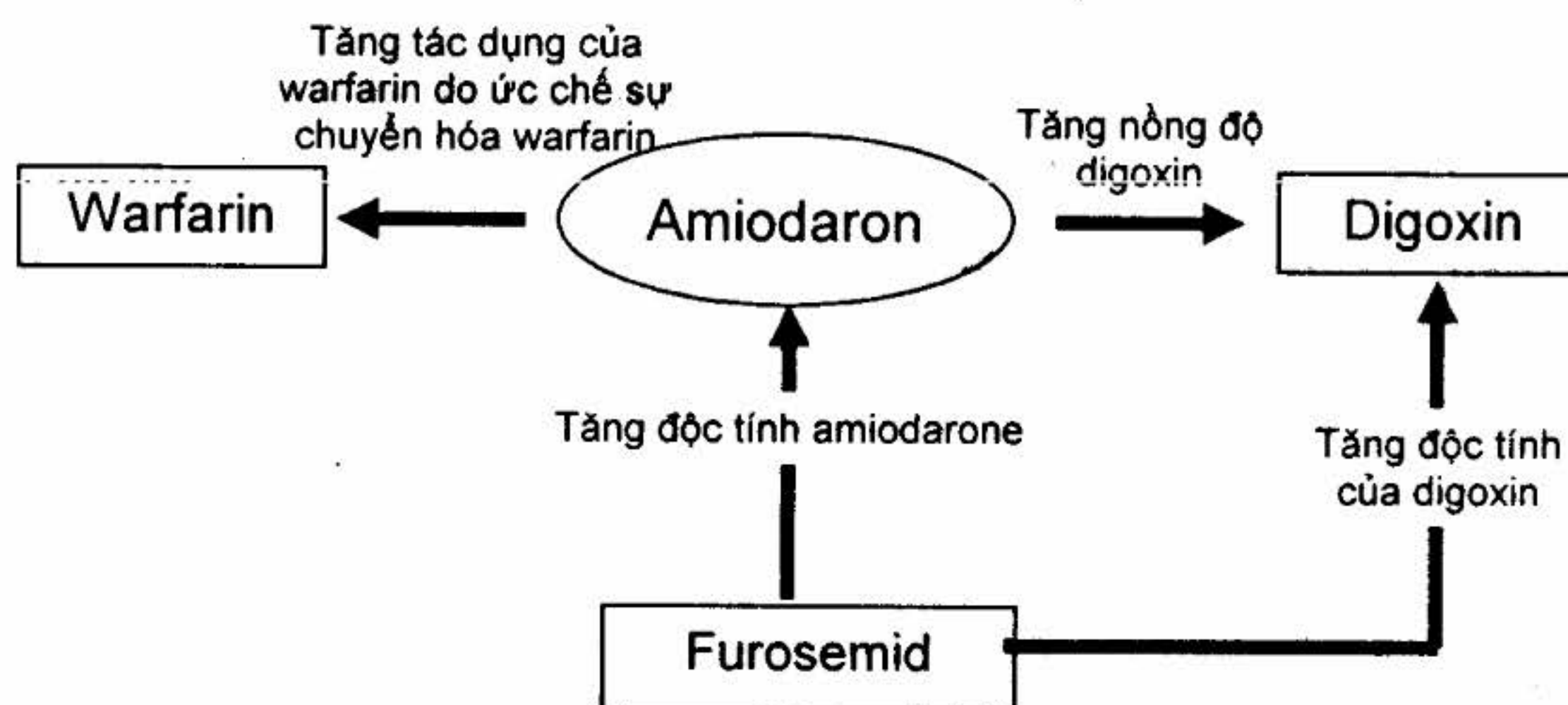
Sau đó sử dụng liều tấn công đường uống 200 mg x 3 lần/ngày trong 1 tuần, 200 mg 2 lần/ngày trong tuần kế tiếp và duy trì với liều 200 mg/ngày

Câu hỏi:

- 1- Những tương tác có thể xảy ra trong tình huống trên?
- 2- Cách xử trí để hạn chế tương tác thuốc?

Trả lời:

1/ Những tương tác có thể xảy ra



2/ Cách xử trí để hạn chế tương tác thuốc

Thuốc gây tương tác	Thuốc chịu tác động	Ảnh hưởng	Cơ chế	Xử trí
Amiodaron	warfarin	tăng tác dụng chống đông	ức chế chuyển hóa	- ↓ liều xuống còn 1/3 hoặc 2/3 - theo dõi INR và thời gian prothrombin
Amiodaron	digoxin	Tăng nồng độ	- ↓ thải trừ ở thận và ngoài thận - Cạnh tranh vị trí gắn ở mô - ↑ hấp thu	- ↓ liều digoxin còn 62.5 mg/ngày
	amiodaron	↑ nguy cơ gây loạn nhịp		- theo dõi K huyết - bổ sung K đường uống - có thể chuyển furosemid sang co-amiloruse (amilorid/furosemid) (5/40) để ngăn mất kali
Furosemid (Kali thấp)	digoxin	tăng tính nhạy cảm của cơ tim	- cạnh tranh vị trí gắn K trên Na ⁺ /K ⁺ -ATPase, digoxin ↑ gắn → tim nhanh quá mức và loạn nhịp	

Tình huống 2.

Một bệnh nhân nữ, 36 tuổi, đến khám bệnh vì đi tiểu rát bỏng, đau bàng quang, đái gât. Nước tiểu đục, protein niệu ++.

Trong khi chờ đợi kết quả xét nghiệm, bác sĩ kê toa:

Nitroxolin 300mg/ ngày x 15 ngày,

Kết quả xét nghiệm cho thấy số lượng vi khuẩn là 10^5 vi khuẩn/ml kèm bạch cầu niệu. Vi khuẩn được phân lập là *E.coli*.

Đến ngày điều trị thứ 3, vẫn còn phát hiện vi khuẩn trong nước tiểu bác sĩ quyết định dùng thuốc:

- Cotrimoxazol (1600/320mg/ngày)

Mictasol bleu 2 viên x 3 lần/ngày

Ngoài ra, bệnh nhân còn tự ý dùng thêm thuốc “làm tăng sức đề kháng, chống nhiễm trùng”.

Vitamin C 1000mg

Câu hỏi:

1- Những tương tác có thể xảy ra

2/ Cách xử trí để hạn chế tương tác thuốc

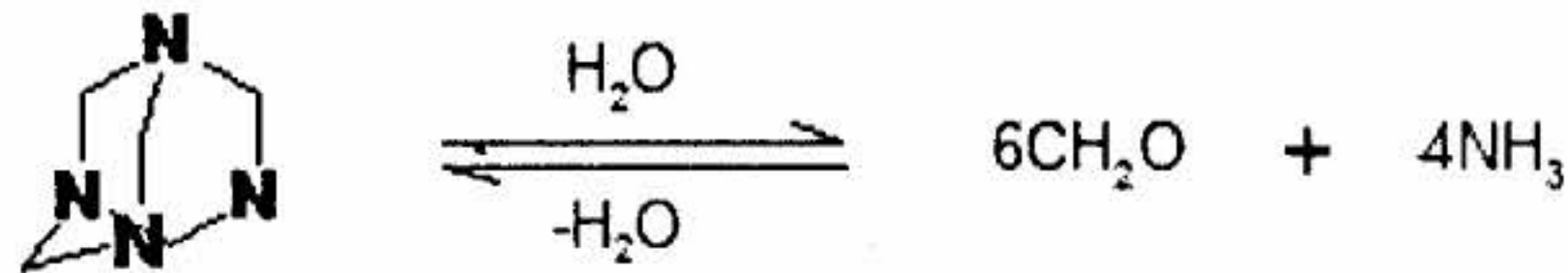
Trả lời:

1/ Tương tác giữa vitamin C và sulfamid, vitamin C và mictasol bleu:

Có 2 tương tác trái ngược nhau do môi trường acid tạo ra bởi vitamin C:

Vitamin C làm tăng nguy cơ kết tinh sulfamid trong thận ở môi trường acid. Đây là tương tác thuốc bất lợi.

Vitamin C thúc đẩy phản ứng chuyển dịch theo chiều thuận của methenamin thành formaldehyd có tác dụng sát khuẩn tại chỗ đường niệu



hexamethylene-
tetramine

2/ Cách xử trí tương tác thuốc:

Nên uống vitamin C cách xa thời điểm uống thuốc sulfamid và uống đồng thời với mictasol bleu.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

- Chọn phát biểu đúng về tương kỵ và tương tác thuốc:
 - Chỉ có tương kỵ mới đưa đến điều bất lợi khi phối hợp thuốc
 - Tương kỵ là những giao thoa thuốc về mặt vật lý và tương tác về mặt hóa học
 - Chỉ khác nhau về mặt từ ngữ mà thôi
 - Tương kỵ xảy ra bên ngoài cơ thể và tương tác xảy ra bên trong cơ thể
 - Tương tác thuốc luôn luôn dẫn đến những bất lợi trong điều trị
- Metoclorpramid làm thay đổi sự hấp thu của các thuốc khác qua cơ chế :
 - Làm tăng tốc độ làm rỗng dạ dày
 - Làm tăng nhu động ruột
 - Làm biến đổi hệ vi khuẩn đường ruột
 - Ảnh hưởng lên sự vận chuyển tích cực
 - Cả a và b đều đúng
- Al⁺⁺⁺ và Ca⁺⁺ ức chế hấp thu của thuốc nào sau đây?
 - Isoniazid
 - Cloramphenicol
 - Erythromycin
 - Phenoxymethylpenicillin
- Độ hấp thu của tetracyclin dùng đường uống bị giảm nhiều nhất trong trường hợp nào:

- a) Uống thuốc trong bữa ăn d) Uống thuốc với nước
 b) Uống thuốc sau khi ăn e) Uống thuốc cộng với ăn phô-mat
 c) Uống thuốc với sữa
5. Một chất là acid yếu có $pK_a = 4,4$:
- Có thể hấp thu tốt ở dạ dày do nồng độ dạng ion cao hơn dạng phân tử
 - Có thể hấp thu tốt ở dạ dày do nồng độ dạng phân tử cao hơn dạng ion
 - Có nồng độ dạng ion và dạng phân tử tương đương nên có thể chuyển đổi qua lại ở màng tế bào.
 - Không thể hấp thu tại dạ dày
 - Có thể hấp thu tại dạ dày nhưng không phải do sự thay đổi độ ion hóa
6. Digoxin có thể tương tác với chất nào sau đây do làm thay đổi thể tích phân bố:
- Cholestyramin d) Clarithromycin
 - Aminoglycosid e) Các câu trên đều sai
 - Quinidin
7. Nồng độ benzodiazepin trong máu tăng khi sử dụng đồng thời với thuốc nào sau đây:
- Cimetidin d. Fexofenadin
 - Ranitidin e. Các câu trên đều đúng
 - Famotidin
8. Dạng đồng hình (isoform) của cytochrome P450 nào sau đây chiếm tỷ lệ cao nhất trong sự chuyển hóa thuốc.
- CYP 1A2 d. CYP 2E1
 - CYP 2C e. CYP 3A
 - CYP 2D6
9. Một bệnh nhân được hướng dẫn không nên uống rượu trong khi điều trị bằng thuốc. Tuy nhiên, bệnh nhân này đã không tuân thủ theo lời chỉ dẫn và đã uống rượu. Sau khi uống rượu vài phút, bệnh nhân bị đỏ mặt, đau đầu, nôn mửa. Bệnh nhân đang sử dụng thuốc nào sau đây?
- Phenobarbital d) Diazepam
 - Tanycypromin e) Disulfiram
 - Naltrexon
10. Probenecid làm tăng hiệu quả của Cefotaxim, Penicillin theo cơ chế:
- Cạnh tranh lọc qua cầu thận
 - Cạnh tranh trong sự bài tiết chủ động ở ống thận

- c) Canh tranh tái hấp thu thụ động ở ống thận
- d) Câu (a) và (b) đúng
- e) Cả 3 câu đều sai

ĐÁP ÁN

1-d 2-e 3-c 4-c 5-b 6-c 7-a 8-e 9-e 10-b

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1- Bộ Y Tế (2006), Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định, Nhà xuất bản y học.
- 2- Hoàng Thị Kim Huyền (2006), Dược lâm sàng- sách dùng đào tạo dược sĩ đại học, Nhà xuất bản y học.
- 3- Anne Lee, Ivan H. Stockley (2001), Drug-Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology, John Wiley & Sons.
- 4- Ashraf Mozayani, Lionel P. Raymon (2004), Hand book of Drug interactions – A clinical and Forensic Guide - - Humana press.
- 5- Karen Baxter (2008), Stockley's Drug Interactions – Pharmaceutical Press.
- 6- Laurence A. Trissel (2009), Handbook on injectable drugs - American Society of Health-System Pharmacists.
- 7- Lauerence D.R.(1997), Clinical Pharmacology 8th ed. - Churchill Livingstone.
- 8- Roger Walker, Cate Whittlesea (2007), Clinical Pharmacy and Therapeutics – Churchill Livingstone / Elsevier.

CHƯƠNG 7. TƯƠNG KỶ - TƯƠNG HỢP VÀ ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC

Nguyễn Tuấn Dũng, J.R.B.J. Brouwers

MỤC TIÊU

1. Phân biệt được tương kỵ - tương hợp thuốc về mặt vật lý và hóa học
2. Trình bày được các cơ chế gây tương kỵ thuốc
3. Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc
4. Ứng dụng kiến thức đã học để xét tình huống lâm sàng liên quan đến tương kỵ

MỞ ĐẦU

Trong sử dụng thuốc việc tách riêng từng thuốc sẽ bảo đảm được tính ổn định và an toàn; tuy nhiên điều này không phải lúc nào cũng đáp ứng được. Hơn nữa hiện nay quan điểm mới trong điều trị là sử dụng các phác đồ đa trị liệu để tăng hiệu quả điều trị, tăng tính tuân thủ điều trị, do đó khuyến khích việc phối hợp đồng thời trong cùng một dụng cụ nhiều thuốc để đưa vào cơ thể. Trong lĩnh vực điều trị chăm sóc đặc biệt và hóa trị cho bệnh nhân ung thư, việc phối hợp thuốc là điều tất yếu. Ngày nay, các phương tiện hiện đại được thiết kế để cho phép đưa đồng loạt nhiều thuốc vào cơ thể cùng lúc, liên tiếp, hoặc theo mốc thời gian. Mặt trái của vấn đề này chính là nguy cơ xuất hiện tương kỵ và không ổn định thuốc. Vì những lý do trên, đội ngũ dược sĩ phải không ngừng phát triển kỹ năng để vừa hạn chế nguy cơ đến từ sự không ổn định và tương kỵ thuốc, vừa phát huy tối đa được hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

Câu hỏi đặt ra là khi chúng ta gặp phải một phác đồ điều trị đồng thời đa thuốc trong khi thông tin cần thiết lại không đủ hoặc thậm chí không có, chúng ta sẽ xử trí ra sao? Các thông tin trong chuyên luận này hy vọng sẽ cung cấp thông tin giúp cho các dược sĩ lâm sàng thực hành tốt hơn.

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ TƯƠNG KỶ VÀ TƯƠNG HỢP

1.1. Một số thuật ngữ thường dùng

Các thuật ngữ “ổn định - stability” và “tương hợp - compatibility” trong sản xuất thuốc được hiểu rất khác nhau và không thống nhất trong thực hành dược lâm sàng. Chính những nhận định khác nhau đã dẫn đến tình trạng thuốc lưu hành trên thị trường bị thiếu hoặc thậm chí không có thông tin về độ ổn định và tính tương hợp.

Một số thuật ngữ cần được làm sáng tỏ gồm:

Sự không ổn định (*instability*): thường xảy ra do phản ứng hóa học liên tục (ví dụ như sự thủy phân và phản ứng oxi hóa) và không thuận nghịch giữa các thuốc dẫn đến sự hình thành chất mới (sản phẩm thoái biến) có thể vừa gây độc tính vừa không có hoạt tính trị liệu.

Sự tương kỵ (*incompatibility*): đề cập đến những hiện tượng vật lý- hóa học như sự kết tủa phụ thuộc nồng độ, phản ứng acid - base với những sản phẩm dễ nhận thấy như sự thay đổi trạng thái vật lý hay sự trạng thái cân bằng cho - nhận proton. Khi sự tương kỵ gây

ra những thay đổi nhận thấy rõ ràng như sự kết tủa, đục, sự thay đổi màu sắc hay độ nhớt, sự sùi bọt hay sự hình thành những lớp chất lỏng không đồng tan thì sự tương kỵ vật lý hay chính xác hơn là từ “tương kỵ khả kiến” được sử dụng.

Hạn sử dụng (*expiration time/shelf life*): hay giới hạn thời gian hiệu dụng chỉ ra khoảng thời gian ít nhất 90% thuốc còn nguyên vẹn và có thể sử dụng cho bệnh nhân. Sự mất hoạt tính khi bảo quản thuốc là do tính không ổn định hay sự tương kỵ cũng như các tác nhân khác để duy trì tình trạng vô trùng. Thời hạn sử dụng do nhà sản xuất qui định được chấp nhận khi thuốc còn ở dạng nguyên vẹn. Tuy nhiên trong khi thuốc được hoàn nguyên hoặc pha loãng thuốc khi sử dụng thì hạn sử dụng sẽ ngắn hơn thời hạn ghi trên bao bì.

1.2. Định nghĩa

“Cẩm nang sử dụng thuốc tiêm” của Lawrence A. Trissel đã đưa ra định nghĩa của hai thuật ngữ “tương hợp” và “tương kỵ” như sau:

* *Tương hợp*: thành phẩm thuốc tạo ra sau khi pha trộn được xem là tương hợp khi nó đáp ứng được các tiêu chí sau đây:

- Không có các hiện tượng như sự tạo thành *tiểu phân, vẩn đục, tạo tủa, thay đổi màu sắc*, hay xuất hiện *bọt khí* nhìn thấy được bằng mắt thường hoặc phát hiện bằng kính hiển vi.

- Ổn định (mức độ phân hủy dưới 10%) trong ít nhất 24 giờ dưới dạng hỗn hợp hoặc trong toàn bộ quá trình kiểm tra (có thể ít hơn 24 giờ).

* *Tương kỵ*: khi thành phẩm thuốc không đáp ứng được một trong hai hoặc cả hai tiêu chí trên. Tương kỵ không chỉ đơn giản là việc xuất hiện kết tủa trông thấy được (một nhận định sai khá phổ biến khi nói về tương kỵ). Có nhiều ví dụ về sự tương kỵ thuốc mà dưới mắt thường không nhận thấy rõ, mặc dù kết quả của nó là sự thay đổi về mặt hóa học và dẫn đến mất hoàn toàn tác dụng dược lý.

2. PHÂN LOẠI TƯƠNG KỴ

Tương kỵ thường được phân thành hai loại là “tương kỵ vật lý” và “tương kỵ hóa học”, mặc dù bản chất của cả hai đều là những thay đổi về mặt hóa học, nhưng với tương kỵ vật lý, các hiện tượng thường thấy là sự thay đổi độ tan hay tương tác giữa sản phẩm thuốc với bao bì, hơn là những thay đổi ở cấp độ phân tử của thuốc.

2.1. Tương kỵ vật lý

2.1.1. Các yếu tố liên quan đến tương kỵ

Nồng độ:

Một chất chỉ tan trong dung dịch nước khi có nồng độ thấp hơn nồng độ bão hòa của nó trong dung dịch đó. Khi vượt quá nồng độ bão hòa, kết tủa sẽ xuất hiện.

Sự xuất hiện kết tủa không nhất thiết xảy ra ngay lập tức mà có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào, không thể dự đoán được, ví dụ: Thời điểm xuất hiện kết tủa khác nhau của các thuốc *trimethoprim-sulfamethoxazol, etoposid, hay teniposid* ở nồng độ quá bão.

Sự xuất hiện kết tủa còn phụ thuộc nhiệt độ, ví dụ: dung dịch mannitol 10% không bão hòa ở trạng thái ổn định, trong khi nồng độ dung dịch mannitol 20% có hiện tượng kết tủa, khi hạ nhiệt độ đến dưới 15°C.

Dung môi: đối với những thuốc không tan trong nước thì khi pha chế/hoàn nguyên, cần đến các dung môi thân nước phụ trợ như ethanol, propylene glycol, polyethylene glycol. Ví dụ như các thuốc *digoxin*, *phenytoin*, *trimethoprim*, *sulfamethoxazol*, *etoposid*, và *teniposid*.

Diazepam là một ví dụ kinh điển cho trường hợp tạo tủa khi dùng dung môi phụ trợ. *Diazepam* dạng tiêm được bào chế ở nồng độ 5 mg/ml trong hỗn hợp dung môi gồm nước hòa trộn với propylen glycol 40%, ethanol 10%, benzyl alcohol 1,5%. Tùy theo tỷ lệ pha loãng mà ta quan sát được các hiện tượng vật lý khác nhau như ở tỷ lệ pha loãng 1:1 đến 1:10 thấy kết tủa xuất hiện, hiện tượng mờ đục ở tỷ lệ 1:15, hình thành tủa chậm sau 6 đến 8 giờ với tỷ lệ pha loãng 1:20; và ở tỷ lệ 1:40 đến 1:100 dung dịch thuốc duy trì trạng thái trong suốt trong 24 giờ. Tương tự như diazepam, các tương kỵ vật lý cũng xảy ra với các thuốc cần dung môi hỗ trợ như *trimethoprim-sulfamethoxazol*, *digoxin*, *etoposid*, *teniposid* và *taxol*.

Bảng 7.1. Các chất phụ gia làm tăng độ hòa tan của các chất

Hoạt chất	Dung môi/tá dược
Amiodaron (Cordaron)	Polysorbat (tween)
Clonazepam (Rivotril)	Propylenglycol, acid acetic
Cotrimoxazol (Bactrim)	Propylenglycol
Diazepam (Valium)	Propylenglycol, EtOH
Esomeprazol (Nexium)	NaOH, EDTA
Phenobarbital	Propylenglycol
Phenytoin (Phenhydantoin)	Glycofural-75, EDTA
Paracetamol (Perfalgan)	Mannitol, phosphat, NaOH

Do các chất được hòa tan trong các dung môi và tá dược chuyên biệt, nếu pha loãng hoặc thay đổi pH sẽ có nguy cơ gây tủa.

pH dung dịch: đối với các thuốc là acid hoặc base yếu thì độ tan phụ thuộc trực tiếp vào pH dung dịch. Cùng với hằng số phân ly, pH quyết định tỷ lệ của thuốc ở dạng phân ly và độ tan của dạng không phân ly.

Để pha chế một thuốc là acid yếu, đòi hỏi pH dung dịch phải đủ cao để đạt được độ tan mong muốn. Ví dụ như muối natri của *barbiturat*, *phenytoin*, *methotrexat*, *mercaptapurin*, *thioguanidin* và *bromodeoxyuridin*. Nếu pH dung dịch của các thuốc này thấp hơn pH tối ưu thì độ tan của chúng trong dung dịch sẽ vượt quá ngưỡng và có thể kết tủa. Một ví dụ điển hình là trường hợp tủa *barbiturat* khi phối hợp nó với các thuốc có tính acid. Ta cũng có lý giải tương tự với các thuốc có tính base yếu được pha chế trong môi trường kiềm.

Bảng 7.2. Phản ứng acid-base khi trộn lẫn thuốc-thuốc hoặc thuốc-dung môi

Loại tương kỵ	pH dung dịch	
Thuốc – dung môi	Furosemid	Glucose 5%
	pH = 9	pH = 4,5-6
Thuốc – Thuốc	Furosemid	Verapamil HCl

	pH = 9	pH = 5
	Furosemid	Dopamin
	pH = 9	pH = 3,5

Dạng muối:

Tủa cũng có thể xảy ra do sự hình thành muối không tan như khi pha trộn muối calci với các gốc phosphat, đây là trường hợp thường gặp trong các chế phẩm dinh dưỡng. Tuy đã xây dựng đường cong biểu diễn độ kết tủa của calci phosphat trong một số chế phẩm nhất định, nhưng nó vẫn còn là một vấn đề phức tạp, vì có quá nhiều yếu tố phụ thuộc. Sau đây là các yếu tố ảnh hưởng đến việc tạo tủa calci phosphat:

- Nồng độ calcium.
- Dạng muối calcium.
- Nồng độ phosphat.
- Nồng độ amino acid.
- Cấu trúc amino acid.
- Nồng độ dextrose.
- Nhiệt độ dung dịch.
- pH dung dịch.
- Thành phần các chất phụ gia.
- Thứ tự pha chế.

Mặc dù không thể dự đoán nhiều nhưng người ta nhận thấy việc hình thành tủa gia tăng khi tác động vào một vài yếu tố ảnh hưởng như: tăng nồng độ calci và phosphat, tăng pH dung dịch, giảm nồng độ amino acid, tăng nhiệt độ, thêm calci vào trước phosphat, tốc độ tiêm truyền chậm hay kéo dài, sử dụng muối calci clorid.

Các anion và cation hữu cơ phân tử lớn cũng có khả năng tạo tủa hay các phức không tan. Một số ví dụ tiêu biểu cho hiện tượng này như là *tương tác giữa heparin, một anion polysulfonated mucopolysaccharide, với các kháng sinh aminoglycosid (như amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramycin)* là những cation phân tử lớn. Lý giải cho hiện tượng này là muối heparin của các thuốc cation khó tan trong nước. Do tủa trong trường hợp này phụ thuộc vào độ tan của muối nên kết tủa có thể xảy ra khi nồng độ thuốc trong dung dịch cao, nhưng cũng có thể không xảy ra nếu độ pha loãng thích hợp.

2.1.2. Một số dạng tương kỵ vật lý

2.1.2.1. Hiện tượng hấp phụ-hấp thụ bề mặt

Trong trường hợp này nồng độ thuốc giảm do một phần thuốc bị hấp phụ lên bề mặt hay hấp thụ vào cấu trúc nguyên liệu của bao bì, của dụng cụ tiêm truyền, hay của màng lọc. Một số thuốc gặp hiện tượng này như là *nitroglycerin, diazepam, warfarin, vitamin A, dactinomycin, và insulin.*

Hấp phụ (adsorption): hiện tượng hấp phụ lên bề mặt thường xảy ra khi có sự tương tác giữa các nhóm chức trong phân tử thuốc với vị trí gắn trên bề mặt. Với bề mặt là kính, có thể qua xử lý các dụng cụ/bao bì thủy tinh trước để khóa những điểm gắn silanol phân

cực, nhưng quá trình xử lý này không ngăn được việc gắn với các vị trí sơ nước không phân cực trên bề mặt. Hấp phụ cũng xảy ra trên bề mặt chất dẻo của bao bì, dụng cụ tiêm truyền hay phễu lọc. Sự hấp phụ trở nên nghiêm trọng hơn khi thuốc điều trị với lượng nhỏ hay ở nồng độ thấp, khi đó lượng thuốc mất đi trở nên đáng kể và ảnh hưởng đến tác dụng điều trị. Ngược lại, với những thuốc điều trị ở nồng độ cao thì lượng thuốc mất đi do hấp phụ trở nên không đáng kể so với tổng liều điều trị. Nguyên do của sự khác biệt này là vì các vị trí gắn trên bề mặt dụng cụ chứa đã bão hòa, điều này đạt được khi nồng độ thuốc trong dung dịch cao.

Hấp thụ (absorption): hiện tượng hấp thụ vào cấu trúc phân tử chất dẻo của bình chứa và dụng cụ tiêm truyền, đặc biệt là polyvinyl chloride (PVC), là nguyên nhân dẫn đến hao hụt thuốc trong các chế phẩm thuốc tan trong dầu. Trong sản xuất PVC, để có được các đặc tính như mềm dẻo, dễ uốn, người ta phải cho vào một lượng đáng kể chất phụ gia làm tăng tính dẻo là phthalate. Những thuốc tan trong dầu khi đựng trong bình chứa làm bằng nhựa dẻo sẽ khuếch tán từ dung dịch vào chất làm dẻo. Đối với những chất dẻo không chứa phthalate, như polyethylene (PE) và polypropylene (PP), hầu như không hấp thụ các thuốc tan trong dầu vào lõi polymer của nó. Sự khác biệt về khả năng hấp thụ giữa các nguyên liệu được vận dụng để sản xuất các dụng cụ tiêm truyền thích hợp cho từng loại thuốc. Ngược lại những chất dẻo phthalate cũng có thể bị khuếch tán ngược vào trong dung dịch, nhất là khi có sự hiện diện của các chất hoạt động bề mặt hay lượng lớn các đồng dung môi, sự khuếch tán ngược sẽ gia tăng đáng kể.

Bảng 7.3. Những thuốc tương kỵ với bao bì PVC, PE và silicon

Hoạt chất	PVC	PE	Silicon
Nitroglycerin	++	±	++
Insulin	++	+	++
Diazepam	++	0	
Chlorpromazin	++		+
Trifluoperazin	++		+
Retinol acetat	++		

2.1.2.2. Tạo muối

Nguyên nhân của hiện tượng này là do sự có mặt của các chất điện di mạnh như natri, kali, calci chloride làm giảm độ tan của các ion hữu cơ không phân ly và hydrate hóa yếu. Một dung dịch thuốc hữu cơ trung tính như *diazepam* hay *chlorpromazin hydrochlorid* có thể xuất hiện kết tủa, tùy thuộc vào nồng độ thuốc và muối, nhiệt độ và pH dung dịch.

2.1.2.3. Tạo phức

Các *tetracyclin* là ví dụ điển hình cho hiện tượng tạo phức chelat không tan với Al^{+3} , Ca^{+2} , Fe^{+2} , và Mg^{+2} ở nồng độ và pH nhất định. Cũng như *amphotericin B* và *erythromycin gluceptat* tạo phức khó tan với chất bảo quản kháng khuẩn có trong nước pha tiêm vô trùng.

2.1.2.4. Thay đổi màu sắc

Đây là trường hợp dễ nhận thấy nhất bằng cảm quan, bản chất của hiện tượng này là các tương tác hóa học dẫn đến sự thay đổi cấu trúc phân tử của thuốc. Ví dụ như khi phối

hợp các *amin kích thích hệ giao cảm, hay anthracyclin, hay amsacrin, hay tetracyclin* với các thuốc có tính kiềm như *aminophyllin* và *ganciclovir*, sẽ có sự phân hủy cấu trúc hóa học, tạo ra các sản phẩm thoái giáng có màu.

Ganciclor + Amsacrin → màu cam

Ganciclor + Doxorubicin → màu tím

Sự thay đổi màu sắc còn tùy thuộc vào nồng độ của các thuốc pha trộn :

Ca gluconat 4mg/mL và Meropenem 1 mg/mL: tương hợp

Ca gluconat 4mg/mL & Meropenem 50 mg/mL: Tương kỵ

2.1.2.5. Tạo khí

Thường là kết quả của phản ứng hóa học giữa muối carbonat hay bicarbonat với những thuốc có tính acid. Hiện tượng này không chỉ xảy ra khi tiêm truyền natri bicarbonate, mà một số cephalosporin như cephalothin natri, cephradine, cefamandol nafat, và ceftazidim có chứa natri carbonat hay bicarbonat trong công thức của nó. Cũng như trong quá trình bào chế *cefamandol* và *ceftazidim*, khí carbon dioxid được tạo thành và gây ra những phản ứng nổi lách tách trong ống tiêm.

2.2. Tương kỵ hóa học

Mặc dù hiện tượng tạo màu và sinh khí cũng là kết quả của phản ứng hóa học, nhưng trong sự phân loại này, tương kỵ hóa học phải có những thay đổi ở mức độ phân tử, tạo ra các cấu trúc mới khác với phân tử thuốc ban đầu và không thể quan sát được bằng mắt thường.

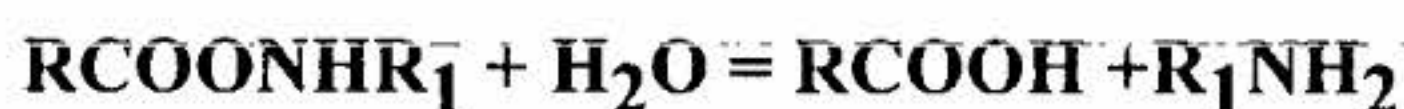
2.2.1. Phản ứng thủy phân

Đây là hiện tượng tương kỵ hóa học phổ biến, và là nguyên nhân chủ yếu làm thuốc mất ổn định. Nước trong dung dịch thuốc sẽ bẻ gãy những liên kết yếu, làm thay đổi cấu trúc phân tử thuốc. Một số nhóm chức không bền trong nước như các ester tạo bởi acid carboxylic và phosphate, các amide, lactam, và imine. Đối với ester, khi bị thủy phân liên kết giữa phân tử carbon và oxy sẽ bị bẻ gãy.

Trường hợp ester của acid carboxylic, RCOOR' bị thủy phân sẽ cho ra một alcohol ($\text{R}'\text{OH}$) và một acid carboxylic (RCOOH) hoặc một base liên hợp (RCOO^-).



Sản phẩm thủy phân của amid là acid carboxylic và amin.



Các *ester phosphat*, như *hydrocortison natri phosphat*: dễ bị thủy phân ở pH acid; các imine như *diazepam* và các oxime như *pralidoxim* thì dễ bị thủy phân trong môi trường base. Các nhóm thuốc “nhạy cảm” với phản ứng thủy phân gồm: *acid carboxylic, ester, phosphat ester, amid, lactam*.

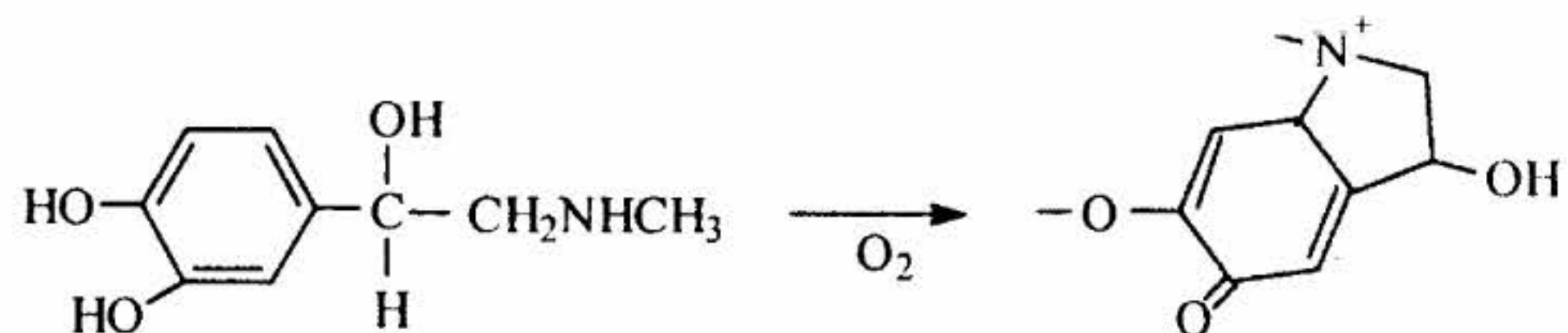
2.2.2. Phản ứng oxy hóa-khử

Hầu hết các thuốc được bào chế ở dạng khử, vì thế oxy không khí là tác nhân hàng đầu ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc.

Oxy không khí: những thuốc nhạy cảm với oxy không khí có thể kể ra như là các *steroid*, *hợp chất ba vòng*, các thuốc đặc trị cho bệnh tai-mũi-họng có cấu trúc *nhân phenol*.

pH dung dịch: yếu tố pH cũng ảnh hưởng đến quá trình oxy hóa, ví dụ như các *amine* hệ giao cảm có *nhân phenol* dễ bị oxy hóa pH trung tính hoặc pH kiềm, nhưng chậm ở pH < 4.

Sự oxy hóa cũng có thể dẫn đến sự chuyển màu của thuốc, với một lượng nhỏ *epinephrine* bị oxy hóa thành *adrenochrome*, sản phẩm có màu, đã làm dung dịch thuốc từ không màu chuyển sang có màu đáng kể.



Hiện tượng này được kiểm soát bằng cách loại bỏ sự có mặt của oxy trong thành phần cũng như bao bì thuốc, điều chỉnh pH phù hợp, thêm các chất chống tạo phức chelate như acid ethylenediaminetetraacetic (EDTA), chất chống oxy hóa như natri bisulfit, natri metabisulfit hay acid ascorbic.

Trong tương tự thuốc, phản ứng khử (là tăng electron, giảm hóa trị, và thêm hallogen hay hydro vào liên kết đôi C=C) ít phổ biến hơn nhiều so với oxy hóa. Ví dụ về phản ứng khử trong tương tự thuốc là *kháng sinh beta-lactam* như *penicillin* bằng phản ứng thủy phân sẽ tạo ra các aldehyd khử. Một ví dụ khác về hiện tượng này có thể thấy ở kim tiêm, *cisplatin* đẩy nhôm trong kim tiêm ra tạo ra tủa platin.

2.2.3. Hiện tượng quang phân (photolysis/photodegradation)

Là các phản ứng phân hủy như oxy hóa hay thủy phân với sự xúc tác của ánh sáng. Năng lượng bức xạ từ ánh sáng sẽ tập trung vào các liên kết hóa học, và khi mức năng lượng đạt ngưỡng để bẻ gãy liên kết hóa học, lúc đó sẽ có sự tái sắp xếp cấu trúc phân tử và hình thành những cấu trúc mới. Một số thuốc dễ bị phân hủy bởi ánh sáng như *amphotericin B*, *furosamid*, *dacarbazin*, *doxorubicin hydroclorid*, *natri nitroprussid*, và *vitamin A*.

Năng lượng cần cho một photon ánh sáng tham gia phản ứng tăng theo độ dài bước sóng, tức là tia UV với bước sóng ngắn hơn thì có hại hơn ánh sáng khả kiến với bước sóng dài hơn, ánh sáng mặt trời có mức độ phá hủy mạnh hơn ánh sáng từ đèn huỳnh quang. Ngoài bước sóng ánh sáng, các phản ứng quang phân còn phụ thuộc vào cường độ ánh sáng, cường độ ánh sáng càng mạnh hay khoảng cách giữa thuốc và nguồn sáng càng gần thì tốc độ và mức độ phân hủy càng mạnh. Do đó để tránh ảnh hưởng của ánh sáng lên thuốc, nhất là với những thuốc quá nhạy cảm với ánh sáng như *natri nitroprussid*, cần phải tránh sáng cho bao bì, túyp chứa thuốc bằng cách bọc giấy bạc.

Bảng 7.4. Một số biện pháp khắc phục tương tự giữa thuốc với ánh sáng

Thuốc	Biện pháp hạn chế
Isoprenalin, nitroprussiat Na	Sử dụng bơm tiêm đục
Lipid, vitamin A	Bảo quản tránh ánh sáng
Amphotericin B, furosemid, vecuronium	- Bảo quản tránh ánh sáng - Không sử dụng lại thuốc dư (bảo quản)

2.2.4. Hiện tượng racemic và epimer hóa

Hiện tượng này xảy ra với những thuốc có đồng phân quang học do trong cấu trúc có nhóm carbon bất đối xứng. Nếu một đồng phân có hoạt tính dược lý trội hơn đồng phân còn lại thì hiện tượng này sẽ làm giảm tác dụng điều trị của thuốc. Điều này xảy ra với *epinephrin*, hoạt tính của đồng phân dạng L mạnh gấp 15 lần đồng phân dạng D. Nếu phân tử thuốc chỉ có 1 carbon bất đối xứng thì sau khi racemic hóa, ta sẽ có hỗn hợp 2 đồng phân với tỷ lệ 50:50. Trong trường hợp có hơn 1 carbon bất đối xứng, 1 dạng đồng phân sẽ trội hơn dạng còn lại, kết quả là ta có một hỗn hợp 2 đồng phân với tỷ lệ khác 50:50, quá trình này gọi là epimer hóa.

3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC

pH và nhiệt độ là hai yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc, nghĩa là liên quan đến tốc độ phân hủy thuốc khi xét đến việc đưa thuốc vào cơ thể. Ngoài ra còn các yếu tố khác cũng quan trọng không kém là nồng độ thuốc, ánh sáng, và độ mạnh ion của dung dịch thuốc.

3.1. pH dung dịch

pH dung dịch có ảnh hưởng nhiều đến độ tan của thuốc, từ đó ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc. Nhiều thuốc bị phân hủy ở pH dung dịch quá cao hoặc quá thấp do phản ứng với ion H^+ hay OH^- trong dung dịch. Trong khi đó tốc độ phản ứng chậm hơn nhiều ở các giá trị pH trung bình.

Bảng 7.5. pH của một số dịch/dung dịch

pH	Thí dụ
1	Dịch vị (HCl)
3	Dịch ép trái chanh
7	Nước tinh khiết
11	Ammoniac đậm đặc
14	NaOH

Thang pH của mỗi thuốc đại diện cho độ ổn định của thuốc đó tại những giá trị pH khác nhau, và được biểu thị bằng đồ thị hoặc bảng. Dựa vào thang pH của một thuốc mà ta xác định được giá trị pH phù hợp để bào chế thuốc đó, giá trị này có thể là pH tại đó thuốc ổn định nhất, hoặc pH mà tại đó thuốc tan tốt nhất. Nhiều trường hợp trong bào chế phải cần đến dung dịch đệm để duy trì pH tối ưu cho dung dịch thuốc.

Bảng 7.6. pH của một số thuốc thông dụng

Thuốc acid (pH < 7)		Thuốc kiềm (pH > 7)	
Amiodaron (Cordaron)	pH = 4	Aciclovir (Zivirax)	pH = 11
Adrenalin	pH = 3	Cotrimoxazol (Bactrim)	pH = 10
Dobutamin (Dobutrex)	pH = 3	Furosemid (Lasix)	pH = 9
Midazolam (Dormicum)	pH = 3	Ganciclovir (Cymeven)	pH = 9

Morphin	pH = 3	Omeprazol (Antra)	pH = 9
Vancomycin (Vancocin)	pH = 3	Phenytoin (Epanutin)	pH = 12

Đa số thuốc ổn định trong khoảng pH từ 4 đến 8, vì thế khi phối hợp các thuốc được bảo chế ở pH quá cao hoặc quá thấp với các thuốc thông thường khác có thể làm đẩy nhanh tốc độ phân hủy những thuốc thông thường này. Vì lý do đó, trước khi phối hợp các thuốc khác nhau vào trong cùng một hỗn hợp, cần phải đánh giá pH của từng thành phần riêng rẽ trước. Tương kỵ giữa thuốc - thuốc, thuốc - dụng cụ có thể tránh được bằng cách kiểm soát và lường trước những thay đổi của pH.

Bảng 7.7. pH của một số dịch truyền và tương kỵ thuốc

Dịch truyền	pH	Bất lợi	Tương kỵ
NaCl 0,9%	6 – 7	Chứa Na ⁺	Amphotericin B, Amiodaron. Nitroprussiat Na, Filgrastim
G5%, G10%	4 – 5	Tăng đường huyết	Aciclovir (nồng độ cao) Phenytoin, Furosemid
Ringer-lactat	6,3	Chứa Ca ⁺⁺	Phosphat, Carbonat

3.2. Nhiệt độ

Khi nhiệt độ tăng lên 10°C, tốc độ phản ứng có thể tăng lên từ 2 đến 5 lần. Tuy nhiên định này khá đúng với nhiều thuốc nhưng không phải với tất cả các trường hợp. Thậm chí có một vài thuốc khi nhiệt độ giảm, tốc độ phân hủy lại tăng lên.

Bảng 7.8. Tỷ lệ phân hủy ampicillin trong 4 giờ ở các dung môi và nhiệt độ khác nhau

Nhiệt độ	Dextrose 5%	Natri chloride 0,9%
-20	13.6	1.2
0	6.2	0.4
5	10.1	1.2
27	21.3	1.8

Theo bảng 7.9, độ ổn định của ampicillin thay đổi theo nhiệt độ, tốc độ phân rã giảm khi nhiệt độ giảm từ 27 °C xuống 5 °C, rồi xuống 0 °C. Tuy nhiên, khi nhiệt độ tiếp tục giảm xuống dưới 0 thì tốc độ phân hủy của ampicillin trong dung dịch lại tăng lên. Ở -20 °C, nước trong dung dịch đông đặc, hình thành mạng lưới băng và bẫy các túi ampicillin đậm đặc trong cấu trúc đó, dẫn đến sự tự thủy phân, làm tăng tốc độ phân hủy. Bên cạnh đó, thông tin trong bảng 2 còn cho thấy rõ vai trò xúc tác của dextrose trong phản ứng phân hủy.

Mối tương quan tuyến tính giữa tốc độ phản ứng và nhiệt độ có thể giúp ước đoán thời gian sử dụng thuốc tại một nhiệt độ xác định. Tuy nhiên trong thực tế việc ước đoán này không phải lúc nào cũng chính xác vì nhiều tình huống có thể xảy ra, chẳng hạn như khi nhiệt độ tăng làm bay hơi dung môi, nồng độ thuốc trở nên đậm đặc hơn, lượng hơi ẩm trong thuốc thay đổi, những điều này đều ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng. Bên cạnh đó,

nhệt độ cao có thể làm môi trường khô hơn, độ ẩm và lượng oxy trong bao bì giảm, làm cho những dự đoán về tốc độ, thời điểm phân hủy thuốc bị sai lệch.

Nhiệt độ cũng làm thay đổi cơ chế phân hủy, ví dụ như các peptide ở nhiệt độ thấp sẽ bị phân rã bởi phản ứng thủy phân và oxy hóa, nhưng khi ở nhiệt độ cao chúng lại bị phân hủy do biến tính. Các phản ứng cần enzyme xúc tác cũng chỉ phụ thuộc nhiệt độ cho đến khi enzyme bắt đầu giảm hoạt tính. Tóm lại do ảnh hưởng của nhiệt độ trên sự phân hủy thuốc khá phức tạp nên dự đoán tốc độ phân rã thuốc nếu chỉ dựa vào một yếu tố nhiệt độ để kết luận thì không thể chính xác.

3.3. Nồng độ của thuốc

Tăng nồng độ thuốc sẽ làm tốc độ phân rã thuốc sẽ tăng theo cấp lũy thừa, tự xúc tác và đệm pH cũng làm tăng tốc độ phân rã, trường hợp này xảy ra với ampicillin (bảng 7.9).

Bảng 7.9. Tỷ lệ phân rã ampicillin tại các nồng độ khác nhau ở 5°C trong nước pha tiêm sau 8 giờ

Nồng độ (%)	Tỷ lệ phân hủy (%)
1	0,8
5	3,6
10	5,8
15	10,4
20	12,3
25	13,3

Tuy nhiên cũng có những thuốc phân hủy chậm hơn ở nồng độ cao. Ví dụ như hiện tượng tự oxy hóa của catecholamin hay phản ứng thủy phân của nafcillin giảm đi khi có mặt aminophylin. Có thể lý giải rằng khi nafcillin ở nồng độ cao thì nồng độ đệm trong dung dịch nafcillin hiển nhiên cũng cao, sẽ bảo vệ thuốc khỏi ảnh hưởng của pH cao của aminophylin và cũng làm chậm quá trình thủy phân. Tiếp xúc với ánh sáng cũng ảnh hưởng lớn đến tốc độ phân hủy thuốc thông qua sự quang phân. Trong trường hợp của natri nitroprussid, ánh sáng là tác nhân quan trọng và duy nhất ảnh hưởng đến độ ổn định của nó.

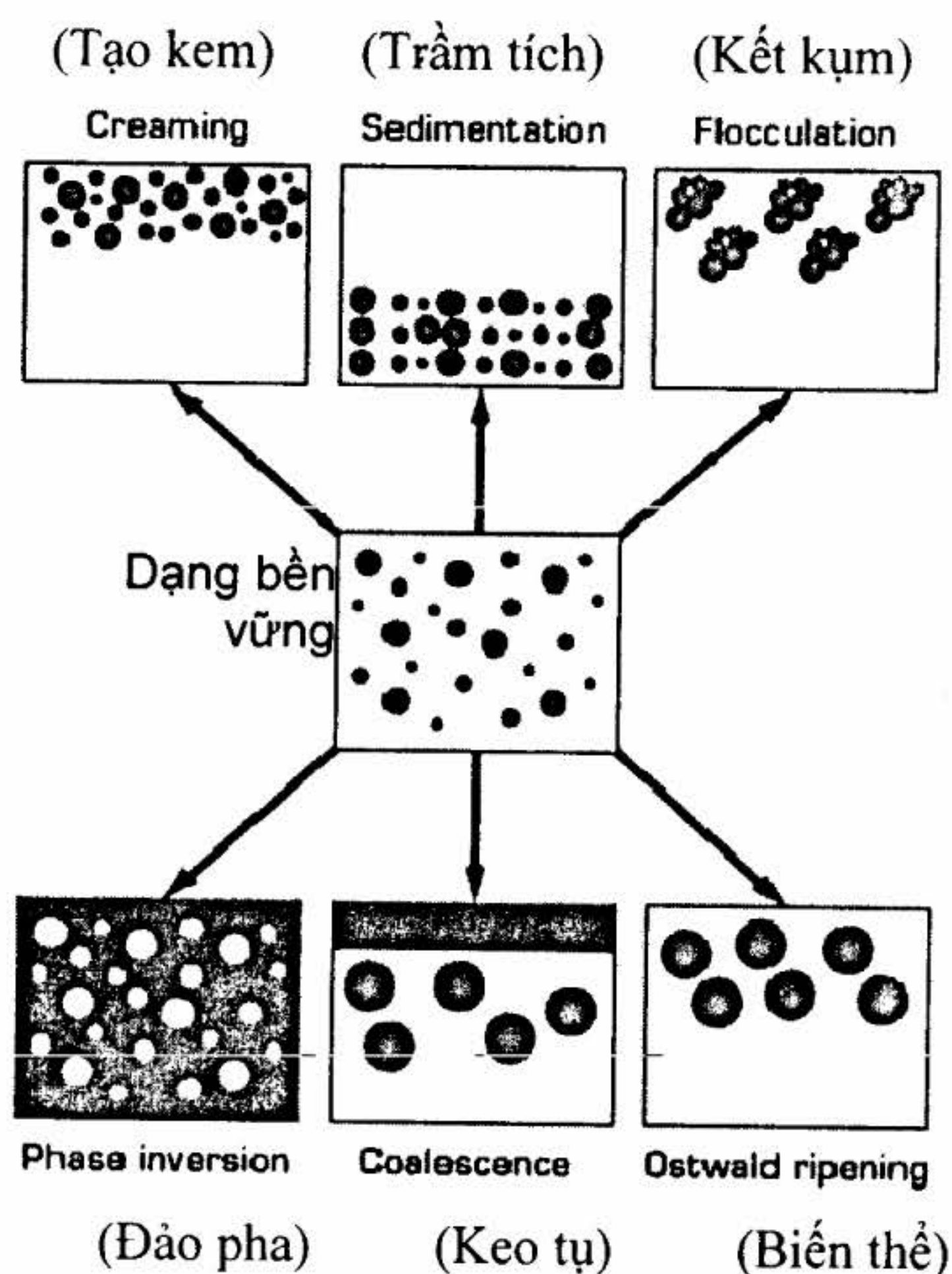
Những thay đổi trong độ mạnh ion của thuốc có thể làm tăng, giảm, hoặc không ảnh hưởng đến tốc độ phân hủy thuốc. Một thuốc mang điện dương được xúc tác bởi ion H^+ sẽ phân hủy nhanh trong môi trường có nồng độ natri chloride cao; ngược lại, tốc độ phân hủy sẽ chậm khi các thuốc tích điện dương này được sự xúc tác bởi ion OH^- . Đối với thuốc trung tính, độ mạnh ion không ảnh hưởng đến tốc độ phân hủy của thuốc.

3.4. Dạng bào chế của thuốc

Dạng nhũ dịch gồm:

- Pha nước: nước
- Pha dầu: dầu đậu nành
- Chất nhũ hóa: lecithin (lòng đỏ trứng)

Ví dụ: lipovenos, propofol, Vitalipid, Etomidat, Lipuro,...



Hình 7.1. Thuốc ở dạng nhũ dịch (dạng bền vững và dạng kém bền vững)

3.5. Ảnh hưởng của thiết bị tiêm truyền lên độ ổn định của thuốc

Khi xem xét các yếu tố ảnh hưởng lên độ ổn định và tương hợp của thuốc, thì chắc chắn một trong các yếu tố đó là kỹ thuật tiêm truyền, nó ảnh hưởng trên cả bản chất cũng như mức độ phân rã thuốc. Ngược lại độ ổn định và tương hợp của thuốc cũng ảnh hưởng lên việc lựa chọn kỹ thuật tiêm truyền.

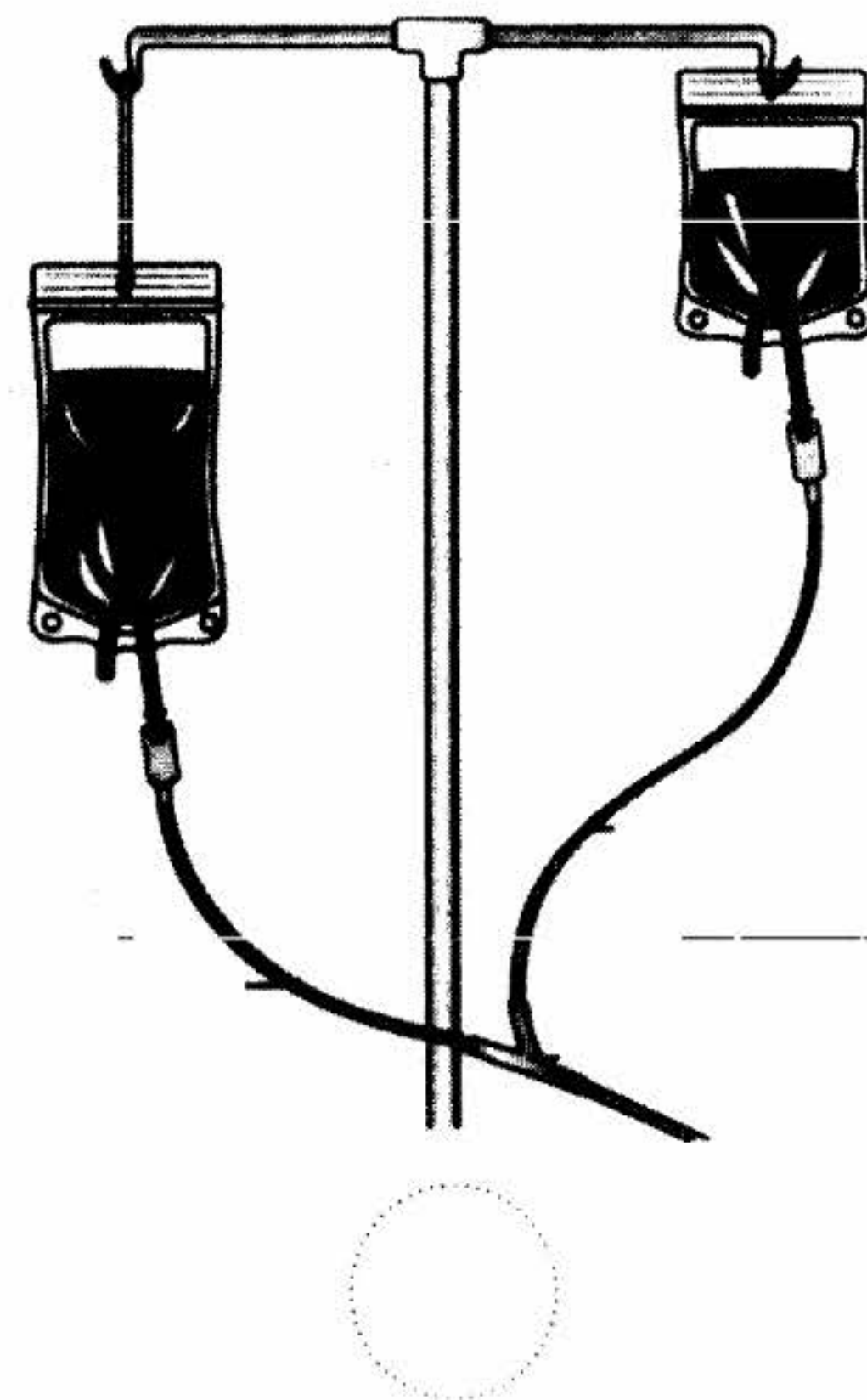
Những năm gần đây, thuốc tiêm truyền thường được dùng với thể tích lớn. Một vài thuốc còn được xem là thành phần không thể thiếu trong dung dịch tiêm truyền chuẩn, trường hợp tệ nhất là dịch truyền dinh dưỡng với vô số thành phần trong đó. Ước đoán phải đến hàng triệu loại dịch truyền dinh dưỡng nếu ta hoán vị các thành phần thường có trong các dịch truyền này với nhau để tạo ra chế phẩm mới, đó là không kể đến sự khác biệt về nồng độ. Bên cạnh đó do thời gian tiếp xúc lâu dài với ánh sáng và nhiệt độ môi trường nên nguy cơ bất ổn định và tương kỵ thuốc rõ ràng là rất cao.

Một phương pháp đưa thuốc vào cơ thể phổ biến khác là ống tiêm, có thể là tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, hay tiêm dưới da. Thông thường, những thuốc dùng trong phương pháp này đều ở nồng độ đậm đặc hơn nhiều so với trong dịch tiêm truyền. Vì vậy khi có hơn một thành phần thuốc trong ống tiêm, thì khả năng xảy ra tương kỵ tăng lên đáng kể. Mãi đến những năm gần đây vấn đề xảy ra tương kỵ trong bơm tiêm mới được quan tâm nhiều, khuyến cáo khi tiêm hỗn hợp thuốc trong cùng một bơm tiêm thì thao tác càng nhanh càng tốt, để hạn chế tối đa thời gian tiếp xúc giữa các thuốc, thường là không quá vài phút. Với các thuốc có nồng độ cao, đòi hỏi tiêm chậm, liên tục trong nhiều ngày, khi đó thời gian

tiếp xúc giữa các thành phần trong hỗn hợp thuốc tăng lên, đồng nghĩa với nguy cơ tương kỵ tăng.

Để tránh rủi ro trên, dây tiêm truyền chữ Y được đưa vào sử dụng, cho phép tiêm đồng thời các thuốc không thể kết hợp với nhau trong cùng một dung dịch. Khi dùng dây truyền chữ Y, thời gian tiếp xúc giữa các dung dịch thuốc thành phần ngắn hơn, thường là dưới 15 phút, hầu như không có trường hợp trên 60 phút. Chỉ một số ít trường hợp không thể dùng dây truyền chữ Y là khi hỗn hợp thuốc quá kém ổn định về mặt hóa học. Nói chung với một thuốc thỏa điều kiện không xảy ra tương kỵ vật lý thì có thể dùng dây/bơm tiêm chữ Y trong điều trị.

Nhiệt độ có thể là một yếu tố quan trọng đối với độ ổn định của thuốc cũng như khả năng đưa thuốc vào cơ thể trong thực tiễn điều trị. Do đó khuyến cáo nên bảo quản thuốc trong tủ lạnh hoặc tủ đông -20°C , rồi ngay trước khi điều trị, thuốc được làm ấm đến nhiệt độ phòng (trọng khoảng 22°C đến 25°C). Tuy vậy vẫn có các thuốc được sử dụng ở nhiệt độ môi trường như trường hợp truyền dịch liên tục hoặc gián đoạn có hỗ trợ trọng lực cố định hay hệ thống bơm. Với bơm di động cầm tay, có thể mang theo bên cạnh bệnh nhân, nhiệt độ của dung dịch thuốc khuyến cáo trong khoảng 30°C đến 32°C . Với bơm gắn cố định thì nhiệt độ dung dịch thuốc là khoảng 37°C . Vì không có thông tin tổng quát để quy kết cho mọi trường hợp, nên cần phải khảo sát độ ổn định của từng thành phần trong hỗn hợp thuốc ở các nhiệt độ khác nhau để đảm bảo cung cấp đủ lượng thuốc trong điều trị.



Hình 7.2. Dây truyền chữ Y (Y-site)

4. MỘT SỐ GIẢI PHÁP HẠN CHẾ TƯƠNG KỴ TRONG SỬ DỤNG THUỐC

- 1) Sử dụng thuốc ngay sau khi pha trộn để đảm bảo sản phẩm được ổn định nhất, vì sự giáng cấp của nhiều loại thuốc có liên quan đến thời gian. Nếu hỗn hợp mới chuẩn bị không thể sử dụng được ngay lập tức, cần phải được bảo quản ở nhiệt độ lạnh.
- 2) Giảm thiểu số lượng các loại thuốc pha trộn trong dung dịch. Khi số lượng các chất đưa vào tăng, khả năng không tương thích sẽ tăng. Khi số lượng thuốc pha trộn trong dung dịch nhiều hơn hai loại thuốc, rất khó để tìm thấy thông tin đầy đủ về tính tương thích.
- 3) Kiểm tra các tài liệu tham khảo về tương kỵ thuốc một cách thận trọng, nếu một trong các loại thuốc có độ pH rất cao hoặc rất thấp. Bởi vì hầu hết các thuốc có tính acid, sự kết hợp của các thuốc đó với một loại thuốc có độ pH cao, chẳng hạn như natri bicarbonat hoặc aminophyllin, có nhiều khả năng đưa đến một sự tương kỵ.
- 4) Kiểm tra các tài liệu tham khảo về tương kỵ thuốc một cách thận trọng, khi một chất thêm vào là một loại thuốc có chứa calci, magne, phosphate, bởi vì các chất này gây kết tủa nhiều loại thuốc và giữa chúng với nhau.

- 5) Kiểm tra tài liệu tham khảo không tương thích một cách thận trọng, nếu một trong các loại thuốc hoặc dung dịch IV có chứa một muối acetat hoặc lactat (các chất này có khả năng là một chất đệm).
- 6) Tuân thủ theo qui định về điều kiện bảo quản thuốc
- 7) Tham khảo sự tương hợp hợp và tương kỵ khi pha trộn một số thuốc thường gặp trong điều trị

KẾT LUẬN

Tương kỵ và tương hợp của thuốc là hai vấn đề quan trọng cần được xem xét để đảm bảo thuốc được đưa đến người bệnh một lượng đủ, phù hợp với phác đồ điều trị. Bản chất và mức độ của hai vấn đề này là kết quả tương tác lẫn nhau giữa nhiều yếu tố, trong đó có những yếu tố nội tại thuộc về phân tử thuốc, và cũng có những yếu tố thuộc về môi trường xung quanh. Mục tiêu cuối cùng là đảm bảo được việc điều trị an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân trong đó giải pháp tối ưu nhất là cân bằng giữa lợi ích điều trị và nguy cơ xảy ra tương kỵ, đồng thời phải luôn theo dõi tình trạng bệnh nhân.

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Bé trai 7 tuổi, 18 kg được chẩn đoán bị hội chứng não úng thủy. Được chỉ định Isolyt P và Voltaren 25 mg/10 ml NaCl 0,9%. Thuốc được truyền cho bệnh nhân thông qua nhánh chữ Y (three-way connector). Sau khi truyền được vài phút, cô y tá phát hiện có vài tua trắng xuất hiện trong đường ống truyền, lập tức xin ý kiến bác sĩ điều trị và ngưng truyền,...

Câu hỏi:

- 1/ Giải thích sự hiện diện của tua trắng?
- 2/ Nêu tác hại về mặt lâm sàng của hiện tượng này?

Trả lời:

1/ Tua trắng là do kết tủa được tạo thành giữa chất trợ tan propylen glycol có trong Voltaren với chất bảo quản Na metabisulphit có trong Isolyt P.

Giải thích:

Các thử nghiệm đã được tiến hành để kiểm chứng (Sinha PK, Anesth Analg. 2004 Mar; 98(3):876)

1. Pha 1 ml dung dịch Voltaren (tiêm) vào 25 ml dung dịch Isolyte P trong một ống nghiệm. Sau đó trải hỗn hợp thu được trên 1 lớp film mỏng và soi dưới kính hiển vi, thấy tua trắng trên lame kính hiển vi.
2. Sử dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao cho thấy có sự hiện diện của 22,83% propylene glycol trong dung dịch khảo sát. Vì nghi ngờ propylen glycol tương tác với thành phần nào đó của Isolyt P (muối Na, muối K, Na metabisulphit), thí nghiệm thứ 3 và 4 được tiến hành...
3. Trộn một chế phẩm diclofenac tiêm khác không chứa propylene glycol với Isolyte P. Kết quả không thấy xuất hiện tua trắng. Trong khi trộn một loại diclofenac tiêm khác, không chứa propylene glycol thì không thấy tua xuất hiện.
4. Trộn diazepam có chứa propylen glycolol với Isolyt P cũng thấy xuất hiện tua trắng.

Từ các thử nghiệm trên, tác giả đã đi đến kết luận là có sự tương kỵ giữa propylen glycol (Voltaren) với metabisulphit (Isolyte P).

2/ Theo tác giả trên, vì sự an toàn cho bệnh nhân, không thể kiểm chứng lại tác dụng nguy hại về mặt lâm sàng. Tuy nhiên nguy cơ gây thuyên tắc phổi là điều có thể xảy ra khi kích thước của các tiểu phân > 6 μm . Ngoài ra, tương kỵ trên cũng làm giảm hiệu lực của thuốc, do giảm độ tan của diclofenac.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

- Hai thuốc được coi như tương hợp khi hỗn hợp của chúng có mức độ phân hủy < 10%, ít nhất 24 giờ
 - Không có sự tạo thành tiểu phân
 - Không tạo tủa
 - Không vẩn đục
 - Chỉ có (a) và (b) đúng
 - Cả (a), (b) và (c) đúng
- Mannitol bị kết tủa ở nồng độ nào khi hạ nhiệt độ xuống dưới 15°C ?
 - Nồng độ mannitol 1%
 - Nồng độ mannitol 3%
 - Nồng độ mannitol 5%
 - Nồng độ mannitol 10%
 - Nồng độ mannitol-20%
- Tá dược Polysorbat được cho vào chế phẩm để làm tăng độ hòa tan của chất nào sau đây:
 - Amiodaron
 - Cotrimoxazol
 - Diazepam
 - Esomeprazol
 - Paracetamol
- Tetracyclin có thể tạo phức chelate với các ion sau đây, NGOẠI TRỪ:
 - Na^+
 - Ca^{+2}
 - Fe^{+2}
 - Mg^{+2}
 - Al^{+3}

5. NaCl 0,9% tương hợp với chất nào sau đây:
- Ampho B
 - Amiodaron
 - Nitroprussiat Na
 - Filgrastim
 - Phenytoin
6. Thuốc nào sau đây có pH acid
- Aciclovir (Zivirax)
 - Amiodaron (Cordaron)
 - Cotrimoxazol (Bactrim)
 - Omeprazol (Antra)
 - Phenytoin (Epanutin)
7. Ở điều kiện nhiệt độ nào, tỷ lệ phân hủy ampicillin pha trong glucose 5% trong thời gian 4 giờ là cao nhất:
- -20°C (âm 20°C)
 - 0°C
 - 5°C
 - Không có sự phân hủy ở các điều kiện nhiệt độ nêu trên
 - ở các điều kiện nhiệt độ nêu trên, sự phân hủy của ampicillin là như nhau
8. Các thuốc sau đây chỉ được bảo quản ở nhiệt độ phòng không quá 72 giờ, NGOẠI TRỪ:
- vaccin ngừa bại liệt – uôn ván (Pediarix)
 - Dornase alfa (Pulmozym)
 - Fosphenytoin Na (Cerebyx)
 - Interferon-1a (Avonex)
 - Vaccin ngừa cúm (Fluarix)
9. Khi pha trộn hỗn hợp thuốc tiêm sau đây, phản ứng xảy ra nhanh trong vòng 1 giờ, NGOẠI TRỪ:
- Calcium glubionate (Calcium Samdoz) – Indo-methacin (Indocid)
 - Amoxicillin/Ac clav (Augmentin) – Midazolam (Dormicum)
 - Furosemid (Lasix) – Amiodaron (Cordaron)
 - Ceftriaxon (Rocephin) – Fluconazol (Diflucan)
 - Phenytoin (Phenydan) – Fentanyl (Sintenyl)

10. Thuốc nào dễ bị hủy bởi ánh sáng cần phải được bảo vệ.

- a) Amikacin
- b) Ceftazidim
- c) Cefotaxim
- d) Câu (a) và (b) đúng
- e) Câu (a), (b) và (c) đúng

Đáp án: 1-a / 2-e / 3-a / 4-a / 5-e / 6-b / 7-a / 8-d / 9-c / 10-e

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2005), Tài liệu tập huấn – Sử dụng thuốc hợp lý trong điều trị (Tài liệu dùng cho đào tạo liên tục bác sĩ, dược sĩ bệnh viện).
2. Hoàng Thị Kim Huyền (2010), Chăm sóc dược : sách đào tạo dược sĩ và học viên sau đại học, nhà xuất bản y học.
3. De Giorgi I, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P.(2010), Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units - Pharm World Sci.
4. Lawrence A. Trissel (2008), Handbook on Injectable Drugs / Edition 15 - American Society of Health-System Pharmacists.
5. Patricia Schull (2010), Nursing Spectrum Drug Handbook Fifth Edition - McGraw-Hill's.
6. Victor Cohen; Samantha P. Jellinek; Leftherios Teperikidis et al. (2008), Room - temperature Storage of Medications Labeled for Refrigeration, American Society of Health-System Pharmacist.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Điều kiện bảo quản một số thuốc thông dụng

Bảo quản dưới 4 ⁰ C		Bảo quản tránh ánh sáng	
Albumin người	Insulin	Ac. nalidixic (tiêm)	Perfloxacin (tiêm)
Amphotericin B	Interferon	Acebutolol	Salbutamol (tiêm)
Asparaginase	Lypressin	Aminoglutethimid	Doxorubicin
Calcitonin	Pentagastrin	Amikacin	Calcitonin 0,25mcg
Cisplatin	Somatostatin	Amphotericin B (tiêm)	Ceftazidim
Yếu tố VIII (đ. đặc)	Streptozotocin	Clopromazin	Cisplatin
Yếu tố IX	Tuberculin	Dopamin (tiêm)	Cefotaxim
Fibrinogen	L-thyroxin	Haloperidol	Imipramin
Glucagon	Urokinase	Hyaluronat Na	Metoprolol (tiêm)
Hormon tăng trưởng	Serum (kháng nọc rắn, uốn ván,...)	Hydroxyzin (tiêm)	Methotrexate
Immunoglobulin		Labetalol	Tolbutamid (tiêm)

Phụ lục 2. Thời gian bảo quản ở nhiệt độ phòng (20-25⁰C) đối với những thuốc đã được các nhà sản xuất ghi trên nhãn là " bảo quản ở 2-8⁰C "

(Victor Cohen; Samantha P. Jellinek - American Journal of Health-System Pharmac, 2007)

Hoạt chất / dạng bào chế	Biệt dược	Thời gian bảo quản	Nguồn thông tin
Abciximab 2-mg/mL (tiêm)	Reopro (Centocor B.V. [Lilly])	8 ngày	Nhà sản xuất
Allergen extract concentrate	NA ^a (Greer)	28 ngày	Nhà sản xuất
Alprostadil (tiêm)	Prostin VR Pediatric (Silcor)	34 ngày ở 20 °C 26 ngày ở 30 °C	Nhà sản xuất
Alteplase	Cathflo Activase (Genentech)	4 tháng	Nhà sản xuất
Atracurium (tiêm)	Tracrium (Catalytica Pharmaceuticals)	14 ngày	Thông tin kê đơn
Becaplermin 0,01%	Regranex topical gel (Ortho-McNeil-Janssen)	6 ngày	Nhà sản xuất
Botulinum toxin type-A 100 units	Botox (Allergan)	5 ngày	Nhà sản xuất
Calcitonin (tiêm)	Miacalcin (Novartis)	14 ngày	Nhà sản xuất

Calcitonin (bơm mũi)	Miacalcin (Novartis)	35 ngày	Thông tin kê đơn
Calcitonin	Fortical (Upsher-Smith)	7 ngày	Nhà sản xuất
<i>Candida albicans</i> skin test	Candin (Allermed Laboratories)	7 ngày	Nhà sản xuất
Cisatracurium (tiêm)	Nimbex (Abbott)	21 ngày	Thông tin kê đơn
Conjugated estrogens (tiêm)	Premarin IV (Wyeth)	7 ngày	Nhà sản xuất
Dacarbazin (tiêm)	DTIC-Dome (Ben Venue Laboratories)	3 tháng	Nhà sản xuất
Daptomycin (tiêm)	Cubicin (Cubist Pharmaceuticals)	12 tháng	Nhà sản xuất
Darbepoetin alfa	Aranesp (Amgen)	7 ngày	Nhà sản xuất
Digoxin immune fab (ovine)	Digibind (GlaxoSmithKline)	30 ngày	Thông tin kê đơn
Diphtheria - tetanus toxoids - acellular pertussis adsorbed, hepatitis B (recombinant) & inactivated poliovirus vaccine (hỗn hợp)	Pediarix (GlaxoSmithKline)	24 giờ	Nhà sản xuất
Diphtheria and tetanus toxoids & acellular pertussis vaccine adsorbed	Infanrix (GlaxoSmithKline)	72 giờ	Nhà sản xuất
Dornase alfa	Pulmozyme (Genentech)	24 giờ	Thông tin kê đơn
Epoetin alfa multidose	Procrit (Ortho Biotech)	7 ngày	Nhà sản xuất
Epoetin alfa single dose	Procrit (Ortho Biotech)	14 ngày	Nhà sản xuất
Eptifibatide 2 mg/mL	Integrilin (Schering)	60 ngày	Thông tin kê đơn
Erythromycin ethylsuccinate (nhũ dịch uống)	EES (Abbott)	14 ngày	Thông tin kê đơn
Etanercept (bột)	Enbrel (Immunex Corporation [Amgen and Wyeth Pharmaceuticals])	7 ngày	Nhà sản xuất
Etanercept prefilled (bơm tiêm)	Enbrel (Immunex Corporation [Amgen and Wyeth Pharmaceuticals])	4 ngày	Nhà sản xuất
Etoposide (tiêm)	Vepesid (Gensia/Sicor)	24 tháng	Thông tin kê đơn
Exenatide	Byetta (Amylin)	6 ngày	Nhà sản xuất

	Pharmaceuticals (Lilly))		
Famotidine	Pepcid (Bedford)	3 tháng	Nhà sản xuất
Filgrastim vials and Singleject prefilled (bơm tiêm)	Neupogen (Amgen)	7 ngày	Nhà sản xuất
Fosphenytoin Na (tiêm)	Cerebyx (Pfizer)	48 giờ	Thông tin kê đơn
Glatiramer acetate (tiêm)	Copaxone (Teva Neuroscience)	7 ngày	Thông tin kê đơn
Hepatitis A vaccin, inactivated	Havrix (GlaxoSmithKline)	72 giờ	Nhà sản xuất
Hepatitis A vaccin, inactivated	Vaqta (Merck)	12 tháng ở 37 °C	Nhà sản xuất
Hepatitis B immune globulin (human)	Hyperhep B S/D (Bayer)	7 ngày	Nhà sản xuất
Hepatitis B vaccin (recombinant)	Engerix-B (GlaxoSmithKline)	72 giờ	Nhà sản xuất
Immune globulin (human)	Gamastan S/D (Bayer)	7 ngày	Nhà sản xuất
Influenza virus vaccin	Fluarix (GlaxoSmithKline)	72 giờ	Nhà sản xuất
Insulin as part (rDNA origin) injection	Novolog (Novo Nordisk)	28 ngày	Thông tin kê đơn
Insulin glargine (rDNA origin) vial / cartridge	Lantus vial or cartridge (Sanofi-Aventis)	28 ngày	Thông tin kê đơn
70% insulin aspart protamine (hỗn dịch) & 30% insulin (tiêm) (rDNA origin) pen fill cartridge	Novolog Mix 70/30 pen fill cartridge (Novo Nordisk)	14 ngày	Thông tin kê đơn
70% insulin aspart protamin (hỗn dịch) & 30% insulin (rDNA origin) vial	Novolog Mix 70/30 vial (Novo Nordisk)	28 ngày	Thông tin kê đơn
Lente human insulin (rDNA origin) zinc suspension	Humulin L (Lilly)	28 ngày	Thông tin kê đơn
Insulin lispro (rDNA origin) vial	Humalog vial (Lilly)	28 ngày	Thông tin kê đơn
NPH, human insulin isophan (hỗn dịch) (rDNA origin)	Novolin N vial (Novo Nordisk)	30 ngày	Thông tin kê đơn
Regular human insulin (tiêm) (rDNA origin)	Novolin R vial (Novo Nordisk)	30 ngày	Thông tin kê đơn
Humulin Ultralente human insulin (rDNA oriain) extended	Humulin U (Lilly)	28 ngày	Thông tin kê đơn

zinc (hỗn dịch)			
Hyaluronic acid	Healon (AMO Advanced Medical Optics)	14 ngày	Nhà sản xuất
Interferon beta-1a (I.M).	Avonex (Biogen Idec)	30 ngày	Thông tin kê đơn
Interferon beta-1a (S.C).	Rebif (Serono)	30 ngày	Thông tin kê đơn
Latanoprost 0.005% (nhỏ mắt)	Xalatan (Pharmacia and Upjohn)	6 tuần	Thông tin kê đơn
Lopinavir/ritonavir (viên nang)	Kaletra capsules (Abbott)	60 ngày	Thông tin kê đơn
Lopinavir/ritonavir (dung dịch)	Kaletra solution (Abbott)	60 ngày	Thông tin kê đơn
Melphalan 2-mg (viên nén)	Alkeran (GlaxoSmithKline)	7 ngày	Thông tin kê đơn
Methylergonovin maleat (tiêm)	Methergin (Novartis)	14 ngày	Nhà sản xuất
Neomycin sulfat-polyoxymixin B sulfat solution for irrigation	Neosporin G.U. Irrigant Sterile (Monarch Pharmaceuticals)	6 tháng	Nhà sản xuất
Octreotid acetat (hỗn dịch) (tiêm)	Sandostatin (Novartis)	14 ngày	Thông tin kê đơn
Palivizumab (bột & dung môi)	Synagis (MedImmune)	14 ngày	Nhà sản xuất
Pancuronium bromide (tiêm)	Pavulon (Gensia/Sicor)	6 tháng	Thông tin kê đơn
Peg-interferon alfa-2a vial	Pegasys vial (Roche)	14 ngày	Nhà sản xuất
Peg-interferon alfa-2a vial prefilled syringe	Pegasys prefilled syringe (Roche)	6 ngày	Nhà sản xuất
Penicillin G benzathin suspension (tiêm)	Bicillin LA (Monarch Pharmaceuticals)	7 ngày 77 °F 1 ngày 104 °F	Nhà sản xuất
Penicillin G benzathin and penicillin G procain suspension (tiêm)	Bicillin CR (Wyeth)	7 ngày 77 °F 1 ngày 104 °F	Nhà sản xuất
Pneumococcal 7-valent conjugate vaccin (diphtheria CRM ₁₉₇ protein)	Prevnar (Wyeth)	7 ngày	Nhà sản xuất
Proparacaine hydrochlorid (nhỏ mắt)	Alcaine (Alcon Research Ltd.)	30 ngày	Nhà sản xuất
Quinupristin-dalfopristin for (tiêm)	Synercid (DSM Pharmaceuticals)	7 ngày	Nhà sản xuất

Rabies immune globulin (human) solvent/detergent treated	Hyperab S/D (Talecris)	7 ngày	Nhà sản xuất
Rabies vaccin	Rabavert (Chiron)	Giảm 6.2% sau 12 tháng	Nhà sản xuất
Ritonovir (viên nang)	Norvir (Abbott)	30 ngày	Thông tin kê đơn
Rh ₀ D immune globulin (human)	Hyperrho SD (Bayer)	7 ngày	Nhà sản xuất
Rocuronium bromid	Zemuron (Organon USA)	60 ngày	Thông tin kê đơn
Saquinavir (viên nang)	Fortovase (Roche)	90 ngày	Thông tin kê đơn
Succinylcholin chloride multidose	Anectine (GlaxoSmithKline)	14 ngày	Thông tin kê đơn
Tetanus immune globulin human solvent/detergent treated	Hypertet S/D (Talecris)	7 ngày	Nhà sản xuất
Tipranavir (viên nang)	Aptivus capsules (Boehringer-Ingelheim)	60 ngày (sau khi mở hộp)	Thông tin kê đơn
Tobramycin inhalation solution	Tobi (Chiron)	28 ngày	Thông tin kê đơn
Trifluridine (nhỏ mắt)	Viroptic (Monarch Pharmaceuticals)	14 ngày	Nhà sản xuất
Vinorelbin tartrate (tiêm)	Navelbine (Pierre Fabre Pharmaceuticals)	72 giờ	Thông tin kê đơn
Vitamin A	Aquasol-A parenteral (Aai Pharma/Mayne)	4 tuần	Nhà sản xuất

Phụ lục 3. Một số cặp tương kỵ giữa (Thuốc - Thuốc) phân chia theo mức độ tương kỵ. (Isabella de Giorgi – Pharm World Sci., 2010)

Mức độ tương kỵ	Hoạt chất	Biệt dược	Hoạt chất	Biệt dược
I.1	Amox/Clav	Augmentin	Midazolam	Dormicum
	Ca glubionate	Calcium Sandoz	Indomethacin	Indocid
	Gentamicin	Garamycin	Propofol	Disoprivan
	Ceftriaxon	Rocephin	Fluconazole	Diflucan
	Insulin	Actrapid	Digoxin	Digoxine
I.2	Clarithromycin	Klacid	Cefuroxime	Zinacef
	Metronidazol	Metronidazol	Augmentin	Amox/Clav
	Meropenem	Meronem	Ca glubionate	Calcium Sandoz
	Gentamicin	Garamycin	Heparin	Heparin
	Dopamin	Dopamin	Aciclovir	Zovirax
C.1	Epinephrin	Adrenalin	Dopamin	Dopamin
	Dobutamin	Dobutrex	Mg sulfate	Mg sulfate
	Midazolam	Dormicum	Clonidin	Catapressan
	Amoxicillin	Clamoxyl	K clorid	KCl
	Heparin	Heparin	Alteplase	Actilyse
C.2	Phenytoin	Phenhydan	Fluconazol	Diflucan
	Labetalol	Trandat	Cefazolin	Kefzol
	Furosemid	Lasix	Amiodaron	Cordaron
	Hydrocortison	Solu Cortef	Metronidazol	Metronidazol
	Fentanyl	Sintenyl	Phenobarbital	Phenobarbital

Chú thích :

I.1. : Tương kỵ xảy ra ngay tức khắc hoặc trong vòng 1 giờ

I.2. : Tương kỵ xảy ra trong khoảng 1 giờ đến 4 giờ

C.1. : Tương kỵ xảy ra trong khoảng 4 giờ đến 24 giờ

C.2. : Không có tương kỵ, ngay cả sau 24 giờ

Phụ lục 4. Sự tương hợp giữa thuốc và dung dịch tiêm truyền (Thông tin được cung cấp từ nhà sản xuất) [5]

	D5	D5		D10	NS	R	LR	Các dung dịch khác
		½ S	S					
Acetazolamid	C	C	C	C	C	C	C	
Acid aminocaproic		C	C		C	C	C	Dextrose/nước cất
Avid ascorbic	C				C	C	C	Dung dịch Na lactat

Acyclovir	C							
Alprostadil	C			C	C			
Alteplase								Nước cất pha tiêm
Amdinocillin	C	C	C	C	C	C	C	D5% trong dd ringer
Amikacin	C				C			
Ammonium Cl					C			Có thể thêm KCL
Amphotericin B	C							
Ampicillin	C				C			
Amrinon lactat					C			dd nước muối 0,45%
Antithrombin III	C				C			Nước cất pha tiêm
Azlocillin	C	C			C			
Atenolol	C				C			dd nước muối 0,45%
Aztreonam	C			C	C	C	C	dd Normosol-R
Bretylium tosylat	C				C			
Cefamandol	C				C			
Cefazolin	C				C			
Cefotetan	C				C			
Cefoxitin	C			C	C	C	C	dd Aminosol
Ceftazidim	C	C	C		C	C	C	
Ceftriaxon	C				C			
Cefuroxim	C	C	C			C		Na lactat
Cephalothin	C					C	C	Na lactat
Cephapirin	C							
Chất ức chế α -1 proteinase								Nước cất pha tiêm
Ciprofloxacin	C				C			
Cyclosporin	C				C			Chỉ dùng vật chứa bằng thủy tinh
Dobutamin	C				C			Na lactat
Dopamin	C	C	C		C		C	Có thể Na lactat
Doxycylin	C							Đường đơn 10%
Edetat Na	C			C				
Ganciclovir	C				C	C	C	
Gentamicin	C				C			dd Normosol-R

Heparin Na	C			C	C	C		
Ifosfamid	C				C		C	Nước cất pha tiêm
Isoproterenol	C		C		C	C		Đường đơn 5%,10%
Kanamycin	C				C			
Metaraminol	C		C		C	C	C	dd Normosol-R
Methicilin	C				C			
Metoclopramid	C		C			C	C	
Mezlocillin	C	C	C	C	C	C	C	Đường fructose 5%
Moxalactam	C	C	C	C	C	C	C	Có thể Na lactat
Netilmicin	C		C	C	C	C	C	dd Normosol-R
Nor-epinephrin	C		C	C	--	--	C
Nitroglycerin	C			C	C			
Piperacillin	C		C		C		C	
Ritodrin	C							
Ticarcillin	C				C		C	
Tobramycin	C				C			
Vidarabin	C		-	C	C		-	

Chú thích :

C Tương hợp

D5 Dextrose 5%

D5 ½S Dextrose 5% trong nước muối 0,45%

D5 S Dextrose 5% trong nước muối 0,9%

D10 Dextrose 10%

NS Dung dịch NaCl 0,9%

R Dung dịch Ringer

LR Dung dịch Ringer Lactat

CHƯƠNG 8. DỊCH TỄ DƯỢC HỌC

Nguyễn Thanh Bình, L.T.W. de Jong-van den Berg C. de Vries

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm, phạm vi và đối tượng nghiên cứu của dịch tễ dược học.
2. Phân tích được quá trình hình thành và phát triển của dịch tễ dược học.
3. Phân tích được phương thức tiếp cận để giải quyết mối quan hệ Nhân-Quả của dịch tễ dược học.
4. Trình bày được các mô hình thiết kế nghiên cứu của dịch tễ dược học.

MỞ ĐẦU

Trong vài thập kỷ gần đây, y học hiện đại nói chung và ngành dược nói riêng đã đạt được những thành tựu vượt bậc trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe. Với sự phát triển mạnh mẽ của khoa học và công nghệ, con người đã phát minh ra nhiều loại dược phẩm, mang lại những lợi ích to lớn trong việc điều trị các bệnh dịch và những bệnh hiểm nghèo, cải thiện tốt hơn việc chăm sóc sức khỏe cho con người. Tuy nhiên, cùng với sự phát triển của các loại dược phẩm, những nguy cơ bất lợi do thuốc tạo ra cũng ngày càng nhiều hơn. Vấn đề đặt ra là làm thế nào để đánh giá được những tác dụng bất lợi đó là do thuốc hay do nguyên nhân nào khác? Để trả lời câu hỏi này, các nhà khoa học đã từng bước vận dụng cách thức tiếp cận của dịch tễ học vào nghiên cứu nguy cơ phản ứng bất lợi của thuốc và hình thành nên môn khoa học Dịch tễ dược học. Có thể nói rằng, mối quan tâm khởi đầu của dịch tễ dược học chính là nghiên cứu phản ứng bất lợi xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc, và chính bởi vậy nó giúp cho khung pháp lý trong ngành dược cũng ngày càng hoàn thiện hơn nhằm hạn chế được những nguy cơ bất lợi đó. Càng về sau, vai trò của dịch tễ dược học ngày càng được khẳng định. Ngoài việc nghiên cứu vấn đề sử dụng thuốc nói chung và các phản ứng bất lợi của thuốc nói riêng, vai trò của nó còn mở rộng sang các lĩnh vực khác như kinh tế y tế (Health Economics), kinh tế dược (Pharmacoeconomics) để đánh giá, lựa chọn thuốc, lựa chọn các phác đồ điều trị và đánh giá chất lượng dịch vụ y tế...

1. KHÁI NIỆM DỊCH TỄ DƯỢC HỌC

Dịch tễ dược học được định nghĩa là "một môn khoa học nghiên cứu về việc sử dụng thuốc và hiệu quả điều trị của thuốc trong cộng đồng".

Thuật ngữ dịch tễ dược học (Pharmaco - Epidemiology) bao gồm 2 từ ghép là dịch tễ học và dược học. Để dễ dàng tìm hiểu thế nào là dịch tễ dược học, đầu tiên chúng ta phải hiểu dịch tễ học là gì và mối quan hệ qua lại giữa dịch tễ học và dịch tễ dược học như thế nào. Việc so sánh này rất hữu ích cho việc tìm hiểu đối tượng, phạm vi nghiên cứu của môn dịch tễ dược học với các lĩnh vực khác có liên quan.

Về định nghĩa, dịch tễ học "là một "môn khoa học nghiên cứu các yếu tố gây bệnh và phân bố các yếu tố đó trong cộng đồng". Trong khi đó, dịch tễ dược học lại nghiên cứu vấn đề sử dụng thuốc và hiệu quả điều trị trong cộng đồng.

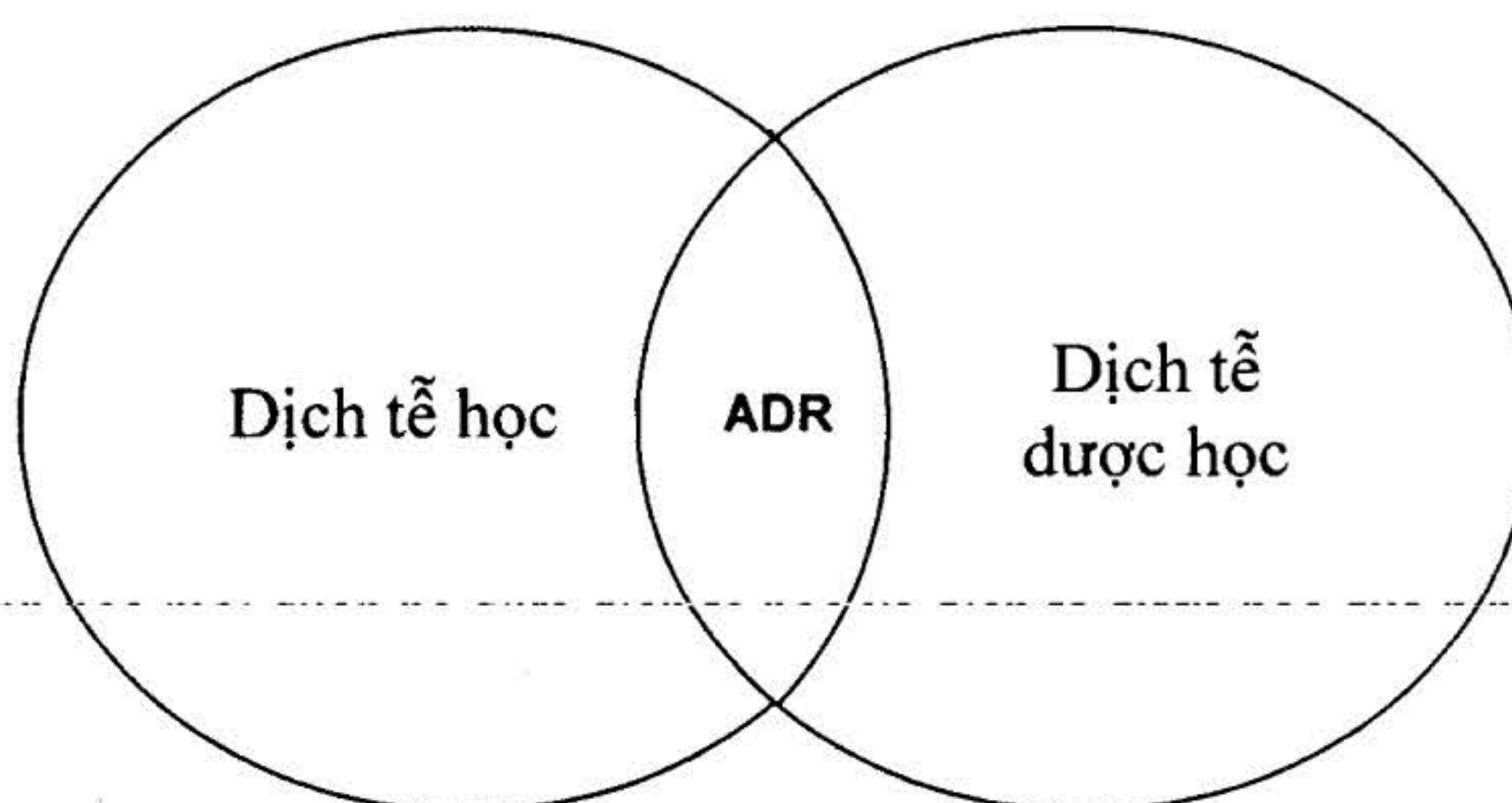
Xét về đối tượng và phạm vi nghiên cứu, dịch tễ học quan tâm đến "bệnh", cụ thể là nghiên cứu sự phân bố và các yếu tố gây bệnh trong quần thể. Trong khi đó dịch tễ dược học quan tâm đến "thuốc", và cụ thể là nghiên cứu vấn đề sử dụng thuốc và hiệu quả điều trị của nó trong quần thể.

Như chúng ta đã biết, thuốc là con dao 2 lưỡi, ngoài tác dụng điều trị bệnh nó còn luôn tiềm ẩn các tác dụng bất lợi đối với người bệnh. Khởi đầu, các nhà khoa học đã sử dụng phương pháp nghiên cứu của dịch tễ học để nghiên cứu tác dụng bất lợi của thuốc (ADR) và bước đầu đã hình thành nên môn học dịch tễ dược học.

Khi mới hình thành vào thập kỷ 60-70 của thế kỷ XX, dịch tễ dược học chỉ quan tâm đến các phản ứng bất lợi của thuốc. Đến thập kỷ 80-90 thế kỷ XX, dịch tễ dược học đã mở rộng phạm vi nghiên cứu, ngoài nghiên cứu các phản ứng bất lợi của thuốc nó còn đặt nền móng cho các nghiên cứu kinh tế y tế, kinh tế dược để lựa chọn thuốc, lựa chọn công thức điều trị và đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc. Ngoài ra, dịch tễ dược học còn được ứng dụng để nghiên cứu và hoàn thiện chính sách dược cũng như là chất lượng dịch vụ dược.

Như vậy, có thể nói rằng, khởi đầu dịch tễ dược học đã sử dụng những phương pháp cơ bản của dịch tễ học để nghiên cứu về các phản ứng bất lợi của thuốc, cũng như sau này là vấn đề sử dụng thuốc trong cộng đồng

Có thể minh họa mối quan hệ giữa dịch tễ học và dịch tễ dược học qua hình sau:



Hình 8.1. Phạm vi nghiên cứu của dịch tễ học và dịch tễ dược học

2. QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH VÀ PHÁT TRIỂN CỦA DỊCH TỄ DƯỢC HỌC

Có thể nói rằng lịch sử ra đời của môn dịch tễ dược học gắn liền với các sự kiện về phản ứng bất lợi xảy ra trong quá trình lưu thông và đặc biệt là khâu sử dụng thuốc.

Năm 1937, hơn 100 người chết vì suy thận do sử dụng một sản phẩm có tên là sulfanilamid của công ty Massengill, trong một thời gian dài thuốc này được phép lưu hành trên thị trường và mệnh danh là một trong những thuốc chữa bách bệnh.

Đầu năm 1950, người ta mới khám phá ra phản ứng bất lợi của cloramphenicol có thể gây ra thiếu máu bất sản do suy tủy, đặc biệt là đối với trẻ sơ sinh.

Mùa đông năm 1961 thế giới đã được chứng kiến "thảm họa thalidomid". Thalidomid đã được đưa ra thị trường như là một loại thuốc an thần làm êm dịu thần kinh, được các phụ nữ có thai rất ưa chuộng do làm giảm cảm giác bồn chồn, lo lắng, mất ngủ trong thời kỳ

mang thai. Một thời gian sau, tại những quốc gia cho phép lưu hành thuốc thalidomid, người ta phát hiện ra sự gia tăng quá mức về tỷ lệ đẻ non, tỷ lệ trẻ sơ sinh quái thai với các biểu hiện thiếu chân, tay hay một phần chân tay hoặc là bàn tay mái chèo...

Mặc dù các qui định pháp lý về việc đăng ký thuốc ngày càng đòi hỏi chặt chẽ hơn, nhưng cuối những năm 1960 - 1970 và đặc biệt những năm 1980 - 1990, dịch tễ dược học đã phát hiện ra rất nhiều phản ứng bất lợi nguy hiểm do việc sử dụng thuốc. Chẳng hạn, cloquinol được đưa ra thị trường vào đầu những năm 1930, mãi đến năm 1970 người ta mới phát hiện ra nó là nguyên nhân gây ra hội chứng loạn thần kinh thị giác bán cấp. Sau khi practolol được đưa ra thị trường 5 năm, vào giữa năm 1970 người ta đã khẳng định nó là thủ phạm gây ra hội chứng viêm niêm mạc mắt. Vào đầu những năm 1980, ticrynafen và benoxaprofen đã được lưu ý do ảnh hưởng đến chức năng gan, thậm chí có thể dẫn đến tử vong. Tiếp sau đó là zmepiac, một thuốc chống viêm không steroid khác, làm tăng nguy cơ phản ứng phản vệ. Những bệnh nguy hiểm về tế bào máu có liên quan tới phenylbutazone. Indometacin được bào chế dưới dạng giải phóng chậm là nguyên nhân gây ra những lỗ thủng ở ruột non. Bendectin, một thuốc phối hợp được chỉ định điều trị chứng buồn nôn, chóng mặt cho phụ nữ có thai, đã bị cấm lưu hành bởi vì có các vụ kiện cáo khẳng định nó đã gây ra quái thai mặc dù là còn thiếu những bằng chứng khoa học vững chắc khẳng định vấn đề này. Suprofen là thủ phạm gây ra hội chứng đau sườn cấp và suy thận cấp tính có hồi phục. Isotretinoin gần như đã bị loại bỏ khỏi thị trường bởi vì nó gây ra hiện tượng đẻ non. Năm 1979, triazolam được đưa ra thị trường, đầu năm 1990 người ta phát hiện ra tác dụng phụ của nó là nguyên nhân chính dẫn đến một vài trạng thái không bình thường của hệ thống thần kinh trung ương. Silicon là chất độn ngực được hàng triệu người Mỹ quan tâm vì mục đích thẩm mỹ, gần đây đã bị buộc tội là nguyên nhân gây ra ung thư, bệnh thấp khớp và nhiều vấn đề liên quan khác. Fluoxetin được tung ra thị trường như là một thứ thuốc tâm thần mới quan trọng và đạt được nhiều thành công trong kinh doanh, nhưng sau đó nó đã bị mất phần lớn thị trường do gây ra ý muốn tự vẫn của người sử dụng. Hiện tượng loạn nhịp có liên quan tới việc sử dụng chế phẩm kháng histamin là terfenadin và astemizol. Cơn cao huyết áp đột ngột và đột quỵ có liên quan đến việc sử dụng bromocriptin của phụ nữ sau khi đẻ... Chính sự phát triển khoa học đã giúp các nhà dịch tễ dược học xác định được thủ phạm của các sự kiện liên quan đến các phản ứng bất lợi nói trên.

Năm 1952 cuốn sách giáo khoa đầu tiên về các phản ứng bất lợi đã được xuất bản. Cũng vào năm đó, lần đầu tiên cơ quan về nghiên cứu về các tác dụng bất lợi và thu thập các bệnh về tế bào máu do thuốc gây ra đã được thành lập. Năm 1960, cơ quan quản lý dược phẩm - thực phẩm Mỹ (FDA) bắt đầu thu thập báo cáo về các phản ứng bất lợi của thuốc, và tài trợ cho các chương trình theo dõi thuốc mới tại các bệnh viện. Chương trình Giám sát thuốc Boston đã triển khai theo dõi tại các bệnh viện và hình thành các nghiên cứu thuần tập, nhằm phát hiện tác dụng bất lợi của thuốc trong quá trình sử dụng ở trong bệnh viện. Hình thức này sau đó cũng được triển khai ở Viện Shands, Bang Florida của Mỹ.

Việc xác định sự có mặt của thalidomid trong nhau thai, giúp cho các nhà nghiên cứu dịch tễ dược học tìm ra được nguyên nhân của những sự kiện khủng khiếp này. Những phụ nữ đang trong thời kỳ mang thai đã sử dụng thalidomid như là thuốc an thần trong thời kỳ đầu của thai kỳ. Sau sự kiện này, năm 1968 tại Anh người ta đã thành lập Hội đồng An toàn về Thuốc (Committee on Safety of Medicines). Sau đó Tổ chức Y tế thế giới và rất nhiều các quốc gia khác đã thành lập cơ quan chuyên thu thập và tập hợp các thông tin về các phản ứng bất lợi của thuốc cũng như các hậu quả của nó.

Giữa những năm 1960 đã xuất hiện những ấn phẩm đầu tiên về nghiên cứu sử dụng thuốc. Những nghiên cứu này đã cung cấp những thông tin sinh động về sử dụng thuốc của các thầy thuốc, và bắt đầu bằng các chuyên mục về điều tra mức độ kê đơn sai, các yếu tố dẫn đến việc kê đơn sai của bác sĩ thông qua thu thập các đơn thuốc hoặc những bệnh nhân giả định (bệnh nhân giấy - paper patient). Với sự phát triển đó, năm 1960 có thể coi là sự khởi đầu cho sự ra đời lĩnh vực dịch tễ dược học.

Những phát hiện như đã nêu ở trên cùng với sự hoàn thiện của hệ thống pháp lý đã giúp loại bỏ được rất nhiều thuốc kém chất lượng, không đảm bảo an toàn ra khỏi thị trường.

Năm 1968, WHO đã thành lập Trung tâm giám sát thuốc đặt tại Uppsala, Thụy Điển (UMC) với sự tham gia của một Hội đồng các chuyên gia quốc tế chuyên làm nhiệm vụ theo dõi, giám sát tác dụng bất lợi của thuốc từ các quốc gia thành viên của WHO và phản hồi các thông tin cảnh báo về thuốc.

Đầu những năm 1970, Cơ quan nghiên cứu dịch tễ về thuốc đã được hình thành và phát triển tại Mỹ, hiện nay được gọi là Trung tâm dịch tễ Slone. Tổ chức này được phát triển đến tận các tuyến bệnh viện cơ sở, theo Chương trình Phối hợp Giám sát Thuốc Boston, bằng cách thu thập những phản ứng bất lợi của thuốc trong quá trình điều trị cho các bệnh nhân, và sử dụng những dữ liệu đó để hình thành các nghiên cứu đối chứng tại bệnh viện. Tại Mỹ năm 1976, Hội đồng Phối hợp Kê đơn Sử dụng Thuốc được thành lập, Hội đồng này bao gồm các chuyên gia có nhiệm vụ đánh giá vai trò của dịch tễ dược học trong thời gian này và đưa ra những đề xuất cho tương lai. Cơ quan chuyên phân tích các số liệu về y tế và Hệ thống Giám sát đã được thành lập lần đầu tiên vào năm 1977, nhằm sử dụng các số liệu về kê đơn thuốc để hình thành các nghiên cứu dịch tễ dược học. Năm 1980, Cơ quan Nghiên cứu Giám sát An toàn Thuốc đã được thành lập ở Anh chuyên làm nhiệm vụ giám sát việc kê đơn của các thầy thuốc. Những tổ chức này đã góp phần to lớn cho sự phát triển lĩnh vực dịch tễ dược học.

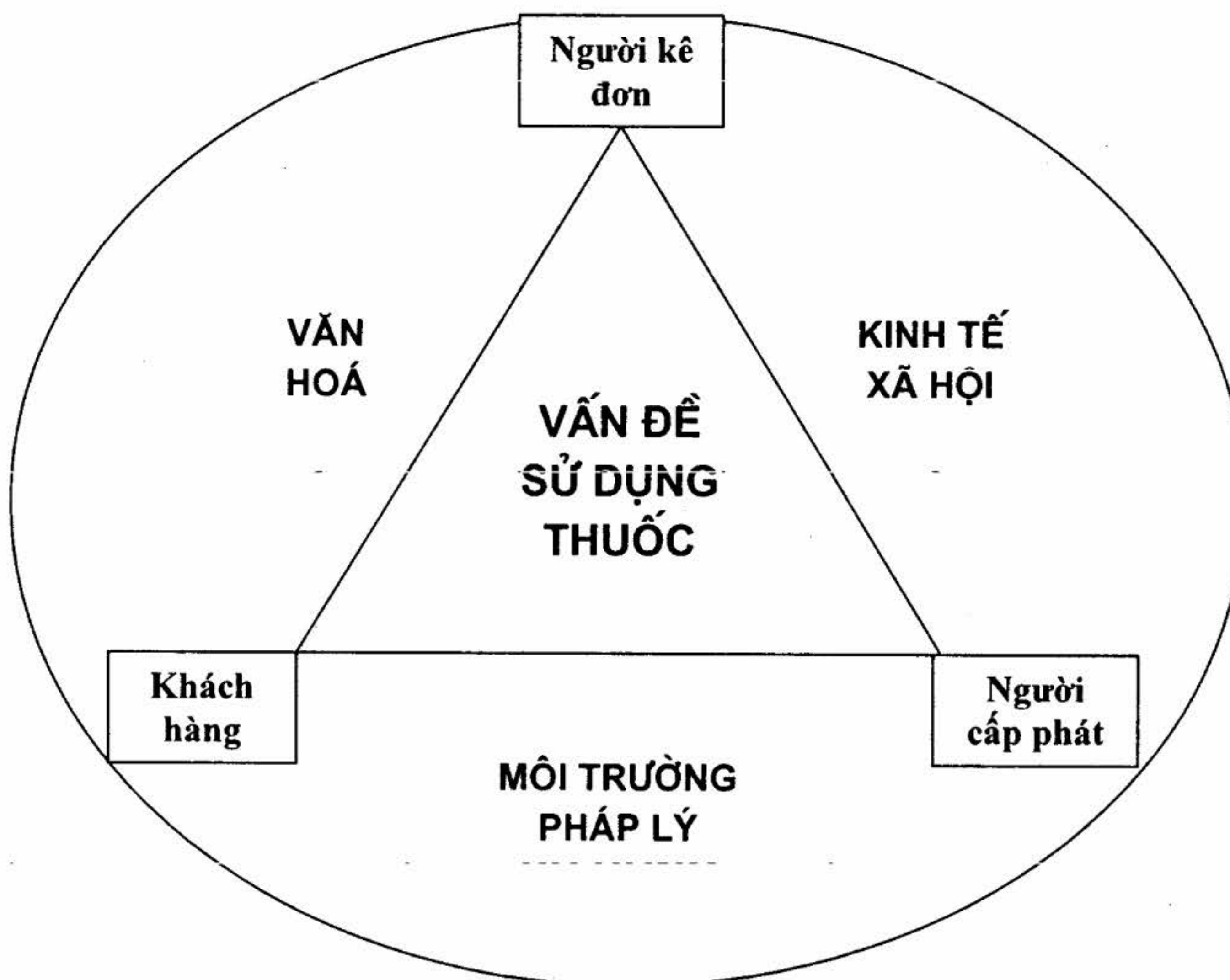
Sau cùng vào những năm 1980, đặc biệt là những năm 1990 đã xuất hiện một sự chuyển đổi trong lĩnh vực nghiên cứu của dịch tễ dược học. Ngoài vai trò của dịch tễ dược học trong việc nghiên cứu sử dụng thuốc và các phản ứng bất lợi của thuốc, nó còn mở rộng sang các nội dung khác như sử dụng dược dịch tễ học để nghiên cứu các tác dụng có lợi của thuốc; xây dựng và áp dụng các chỉ số trong kinh tế y tế để lựa chọn thuốc, đưa ra các phác đồ điều trị và nghiên cứu hiệu quả điều trị của thuốc; ứng dụng dịch tễ dược học để nghiên cứu lĩnh vực quản lý và chính sách dược cũng như là nghiên cứu chất lượng dịch vụ dược.

3. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU DỊCH TỄ DƯỢC HỌC

Dịch tễ dược học nghiên cứu việc sử dụng thuốc và hiệu quả điều trị của thuốc trong cộng đồng. Vấn đề sử dụng thuốc ở đây phải được hiểu theo nghĩa rộng (xem Hình 8.2), có nghĩa là nó bao gồm các yếu tố có tác động, ảnh hưởng đến quá trình sử dụng thuốc.

Như ở trên đã trình bày, khởi đầu dịch tễ dược học nghiên cứu về các phản ứng bất lợi của thuốc, và sau đó các sự kiện bất lợi liên quan đến vấn đề sử dụng thuốc, đặc biệt là giai đoạn sau khi thuốc được phép lưu hành trên thị trường. Thực tế cho thấy, lịch sử ra đời các qui định pháp lý trong lĩnh vực dược được gắn liền với sự phát hiện ra các phản ứng bất lợi của thuốc. Mỗi một sự thay đổi trong khung pháp lý của ngành dược đều có liên quan đến các sự kiện bất lợi của thuốc. Chính mối quan tâm này của dịch tễ dược học đã làm thay đổi và hoàn thiện dần khung pháp lý trong lĩnh vực quản lý dược.

Như vậy có thể nói rằng đối tượng, phạm vi nghiên cứu của dịch tễ dược học không chỉ là những vấn đề liên quan trực tiếp đến tác dụng của thuốc như: tác dụng bất lợi và hiệu quả điều trị của thuốc, mà còn bao gồm cả các đối tượng liên quan đến vấn đề sử dụng thuốc như: thầy thuốc với vai trò kê đơn; dược sĩ với vai trò cung ứng/cấp phát thuốc; người bệnh với vai trò sử dụng thuốc trực tiếp, và cả môi trường pháp lý, kinh tế – xã hội, văn hoá trong đó tồn tại các mối quan hệ trên.



Hình 8.2. Phạm vi và đối tượng nghiên cứu của dịch tễ dược học

4. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU DỊCH TỄ DƯỢC HỌC

Trong dịch tễ dược học, vấn đề rất quan trọng là trả lời được câu hỏi: kết quả/hậu quả B (có thể là có lợi hoặc không có lợi) xảy ra có xuất phát từ nguyên nhân nào? Tác nhân/nguyên nhân A sẽ dẫn đến kết quả/hậu quả như thế nào? Hoặc kết quả/hậu quả B xảy ra có phải do nguyên nhân/tác nhân A hay không và ngược lại? Trả lời được các câu hỏi đó có nghĩa là chúng ta đã làm rõ được mối quan hệ giữa yếu tố nguyên nhân/tác nhân và kết quả/hậu quả, hay còn gọi là mối quan hệ nhân – quả:

Nguyên nhân/Tác nhân (A) → Hậu quả/Kết quả (B)

Hình thức của mối quan hệ này trong từng lĩnh vực là rất đa dạng và phong phú. Chẳng hạn, một bệnh nhân được điều trị sau một thời gian thì khỏi bệnh, vậy nguyên nhân khỏi bệnh là do thuốc nào hay do một yếu tố nào khác? Một người bệnh trong quá trình

điều trị xuất hiện tác dụng không mong muốn, vậy tác dụng không mong muốn đó có phải gây ra do thuốc hay không và thuốc đó là thuốc nào trong số thuốc đã được điều trị? Hoặc nguyên nhân dẫn đến bệnh ung thư phổi có phải là do hút thuốc lá hay là yếu tố nguy cơ nào khác, ngược lại hút thuốc lá có dẫn đến bị ung thư phổi hay không... Đây là những mối quan hệ giữa yếu tố tác nhân/nguyên nhân và kết quả/hậu quả cần phải làm rõ trong nghiên cứu dịch tễ được học.

Về mặt phương pháp, có 2 cách tiếp cận để làm rõ mối quan hệ trên:

(i) Dựa vào việc quan sát sự vật hiện tượng liên quan đến yếu tố tác nhân/nguyên nhân và kết quả/hậu quả. Trên thực tế có 2 cách thức quan sát:

- Quan sát mang tính chất mô tả: nhằm mục đích chính là mô tả lại thực trạng sự vật hiện tượng. Nếu việc mô tả tốt có thể hình thành được giả thuyết về mối quan hệ nhân quả: tác nhân A → kết quả B, hoặc ngược lại.

- Quan sát mang tính chất phân tích: nhằm mục đích chính là giải thích mối quan hệ nhân quả: tác nhân A có mối liên hệ với kết quả B, hoặc ngược lại.

(ii) Dựa vào mô hình thử nghiệm: nhằm mục đích chứng minh mối quan hệ nhân quả: tác nhân A dẫn tới kết quả B, hoặc ngược lại.

4.1. Dựa vào quan sát sự vật hiện tượng

Các nghiên cứu dựa vào quan sát sự vật hiện tượng nghĩa là trong quá trình nghiên cứu, người nghiên cứu không tác động vào đối tượng nghiên cứu hay quá trình diễn biến của sự vật hiện tượng, mà đơn giản chỉ là "đứng ngoài" quan sát diễn biến của sự kiện và mô tả lại hoặc phân tích những đặc tính của sự vật hiện tượng để từ đó đưa ra một giả thuyết (giả định) về mối quan hệ nhân quả hoặc giải thích mối liên quan giữa yếu tố được coi là nguyên nhân (tác nhân) và yếu tố kết quả (hậu quả).

Để quan sát diễn biến các sự kiện, mà sự kiện này có thể là đã xảy ra, đang xảy ra, thông thường người ta sử dụng phương pháp điều tra chọn mẫu từ quần thể nghiên cứu, trong đó một mẫu nghiên cứu đại diện được chọn ra để quan sát những đặc tính của các cá thể trong mẫu mà chúng ta cần quan tâm. Điều này có thể được tiến hành thông qua các cuộc phỏng vấn các đối tượng hay bằng cách thu thập các thông số đặc trưng của các thực thể hay đơn giản bằng cách thu thập thông tin từ những nguồn sẵn có như: đơn thuốc, bệnh án, sổ sách ghi chép, báo cáo thống kê...

Các nghiên cứu quan sát, trong đó các thông tin liên quan đến yếu tố nguyên nhân và kết quả được thu thập đồng thời hoặc không xác định theo trình tự thời gian, được coi là các nghiên cứu mang tính chất mô tả, thông thường chỉ nhằm mục đích là mô tả thực trạng hay mô tả nhu cầu... hoặc hình thành giả thuyết liên quan giữa yếu tố nguyên nhân/tác nhân và kết quả/hậu quả hay còn gọi là xây dựng giả thuyết nhân quả.

Các nghiên cứu quan sát, trong đó các thông tin liên quan đến yếu tố nguyên nhân và kết quả được thu thập và sắp xếp theo một trình tự nhất định theo thời gian, được coi là nghiên cứu mang tính chất phân tích. Mục đích của nghiên cứu mang tính phân tích thường là chứng minh mối quan hệ giữa yếu tố nguyên nhân/tác nhân và kết quả/hậu quả hay có thể rút ra suy luận về mối quan hệ nhân quả.

4.2. Dựa vào các nghiên cứu thử nghiệm

Nghiên cứu thử nghiệm là loại nghiên cứu có sự tác động lên đối tượng nghiên cứu theo ý muốn chủ quan của con người với tư cách nhà nghiên cứu, nhằm đánh giá giá

thuyết/giả định về mối quan hệ nhân - quả. Xét về thời gian thì đây cũng là loại nghiên cứu dọc, xuôi theo chiều thời gian (tiến cứu) và mang tính chất phân tích.

Thử nghiệm là cách tốt nhất để kiểm tra các giả thuyết về mối quan hệ nhân quả. Tuy nhiên, các nghiên cứu thử nghiệm có liên quan đến đối tượng nghiên cứu là con người thì cách làm này không phải lúc nào cũng thực hiện được, bởi vì các vấn đề liên quan đến đạo đức và tính khả thi của nghiên cứu. Do đó, người ta thường thay thế nó bằng các cuộc thử nghiệm mang tính "tự nhiên" hay các nghiên cứu quan sát được thiết kế hết sức chặt chẽ. Những nghiên cứu mang tính phân tích này có thể là nghiên cứu hồi cứu (nghiên cứu có đối chứng) hoặc tiến cứu hay vừa hồi cứu vừa tiến cứu (nghiên cứu thuần tập).

Mặc dù thử nghiệm là một bước quan trọng trong việc tạo ra một hệ quả nhân quả, nó thường không mang tính khả thi lẫn tính đạo đức khi đặt con người vào các yếu tố nguy cơ trong các cuộc nghiên cứu nguyên nhân và hậu quả. Thay vào đó các nhà dịch tễ học tận dụng các "thí nghiệm tự nhiên" hay nghiên cứu gán thử nghiệm tự nhiên. Tuy nhiên, trong lĩnh vực dịch tễ được học các nghiên cứu mang tính thử nghiệm lại được sử dụng khá rộng rãi, đó là các thử nghiệm lâm sàng và thực địa để đánh giá các loại thuốc mới hay các chương trình can thiệp.

Nghiên cứu thử nghiệm có những đặc tính thuận lợi sau:

- Khả năng kiểm soát hay ấn định các yếu tố tác nhân một cách độc lập. Đây là điểm thuận lợi rõ rệt nhất trong nghiên cứu thử nghiệm. Nó được minh họa bởi những thử nghiệm lâm sàng sẽ mô tả ở phần sau, trong đó nhóm thử nghiệm và nhóm đối chứng được lựa chọn bằng cách ngẫu nhiên hóa hay bằng cách ghép cặp.

- Khả năng chọn ngẫu nhiên các đối tượng cho các nhóm thử nghiệm và các nhóm đối chứng. Trong các thử nghiệm (và ngay cả một số nghiên cứu mang tính quan sát) cũng có thể sử dụng các phương pháp tạo cặp kết hợp với chọn ngẫu nhiên. Ngoài ra, chọn ngẫu nhiên còn tạo ra một cơ sở cho việc tính toán những xác suất sai số thích hợp trong một kết luận.

- Khả năng kiểm soát nhiễu và loại trừ các kết hợp giả. Hầu hết các yếu tố gây trở ngại cho sự kết hợp đang được nghiên cứu và có thể được khống chế một cách dễ dàng trong các nghiên cứu thử nghiệm hơn là các nghiên cứu mang tính quan sát.

- Đối với nghiên cứu thử nghiệm thì việc quyết định đâu là những biến số trước và đâu là những kết quả của một can thiệp khả thi hơn so với một số nghiên cứu quan sát, đặc biệt là mẫu nghiên cứu được thiết kế theo kiểu so sánh ngẫu nhiên có đối chứng.

Trong mọi trường hợp, bằng chứng cho mối quan hệ nhân quả sẽ có sức thuyết phục hơn nếu nó xuất phát từ một cuộc nghiên cứu thử nghiệm được tiến hành chu đáo, bởi vì ta có thể loại trừ gần hết những yếu tố chọn mẫu làm tăng sai số không cố ý trong các nghiên cứu quan sát bằng quá trình chọn mẫu ngẫu nhiên. Tuy nhiên các sai số khác không được kiểm soát một cách bằng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên.

Những hạn chế của phương pháp thử nghiệm đôi khi không nhận thấy được bởi những lợi thế gây ấn tượng của phương pháp thử nghiệm đã khiến một số người bác bỏ bằng chứng về mối quan hệ nhân quả nếu nghiên cứu đó không dựa trên các phương pháp thử nghiệm. Tuy nhiên nếu chúng ta chỉ căn cứ vào nghiên cứu thử nghiệm đơn thuần đôi khi chúng ta cũng bỏ qua những lợi điểm của các phương pháp nghiên cứu khác có thể mang lại.

Phương pháp nghiên cứu thử nghiệm cũng có những hạn chế sau:

- Chi phí tốn kém hơn nhiều so với các loại nghiên cứu mang tính quan sát do nghiên cứu thử nghiệm cần phải thiết kế mới từ đầu và đòi hỏi một số kỹ năng đặc biệt trong quá trình tiến hành nghiên cứu.

- Khó khăn trong việc lựa chọn mẫu để đảm bảo tính ngẫu nhiên và tương đồng với nhau giữa nhóm thử và nhóm đối chứng, đặc biệt là các nghiên cứu đối với cộng đồng.

- Thiếu độ tin cậy. Trong hầu hết các tình huống của con người, không thể chọn ngẫu nhiên tất cả các yếu tố nguy cơ, trừ yếu tố đang được xem xét. Trong khi đó các nghiên cứu mang tính quan sát liên quan đến các tình huống thực tế hơn.

- Khó khăn trong phép ngoại suy. Các kết quả thử nghiệm ở động vật được kiểm soát một cách khắt khe không dễ dàng gì để áp dụng ngoại suy sang đối với con người.

- Vấn đề đạo đức. Trong thử nghiệm trên người, con người hoặc là bị phơi nhiễm một cách có chủ ý với các yếu tố nguy cơ (trong các nghiên cứu căn nguyên bệnh) hoặc quá trình điều trị được áp dụng một cách có chủ ý đối với một số trường hợp (trong các thử nghiệm can thiệp).

- Khó khăn trong việc kiểm soát các biến số độc lập. Ví dụ ấn định các thói quen một cách ngẫu nhiên cho những nhóm thử nghiệm và nhóm đối chứng là điều mà hầu như không thể làm được.

- Không mang tính đại diện của mẫu. Nhiều thử nghiệm được tiến hành trên các cộng đồng dân cư bất đắc dĩ hay những người tình nguyện, là những đối tượng không phải lúc nào cũng đại diện cho dân số nói chung. Thử nghiệm trong bệnh viện cũng gặp phải một số sai số do chọn mẫu.

Dù trong phương pháp này hay phương pháp kia, lý luận thống kê thường sử dụng các quy luật của xác suất để dẫn dắt quy trình suy luận vấn đề. Dựa trên xác suất được tính toán mà một giả thuyết đã nêu lên sẽ được chấp nhận hoặc bị bác bỏ (hoặc tình trạng không chắc chắn bị loại bỏ không giải đáp được, đặc biệt là khi mẫu quan sát là quá nhỏ để có thể tin cậy được).

5. CÁC MÔ HÌNH THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU DỊCH TỄ ĐƯỢC HỌC

5.1. Thiết kế nghiên cứu mô tả

Thiết kế nghiên cứu mô tả là loại nghiên cứu dựa vào quan sát các sự vật hiện tượng (có thể là một bệnh trạng, một dịch vụ y tế hay một hành vi sức khỏe nào đó), sau đó mô tả lại nhu cầu, tình trạng đã quan sát được, kèm theo đó là đưa ra giả thuyết về mối quan hệ giữa yếu tố nguy cơ hoặc nguyên nhân và kết quả (hậu quả) liên quan đến tình trạng đó, hay còn gọi là giả thuyết về mối quan hệ nhân quả.

Đặc điểm đặc trưng để phân biệt của loại thiết kế nghiên cứu mô tả là mối quan tâm hàng đầu của nó chỉ nhằm mục đích mô tả, và ở mức cao hơn là hình thành các giả thuyết về mối quan hệ nhân quả hơn là để kiểm tra các giả thuyết, hay chứng minh mối quan hệ nhân quả. Tuy nhiên, cách thức mô tả có thể được lồng ghép với các phương pháp nghiên cứu khác hoặc hỗ trợ cho các phương pháp khác nhằm giải quyết mục tiêu những vấn đề nghiên cứu đặt ra, và có thể bổ sung một cách đáng kể cho cơ sở dữ liệu về thông tin liên quan.

Trong nghiên cứu mô tả, đòi hỏi người ta phải thu thập, phân tích và diễn giải các số liệu hoặc các sự kiện đã hoặc đang xảy ra. Để làm được việc này có thể sử dụng kỹ thuật nghiên cứu định tính (quality research) và nghiên cứu định lượng (quantity research), bao gồm cả những bộ câu hỏi, các cuộc phỏng vấn, quan sát những người tham gia, các thống

kê dịch vụ cũng như là tài liệu mô tả cộng đồng, các nhóm dân cư, tình hình thực tại, các chương trình và các đơn vị cá thể hay sinh thái khác.

Thiết kế nghiên cứu mô tả thuộc vào loại nghiên cứu quan sát, và là loại nghiên cứu không nhằm vào việc kiểm tra một giả thuyết nào đó, do vậy quá trình nghiên cứu thường không được hoạch định một cách chính thức, chặt chẽ như một nghiên cứu phân tích hay nghiên cứu thử nghiệm. Những thông tin thu được từ nghiên cứu mô tả là rất phong phú có thể cho phép chúng ta đưa ra những giả thuyết ban đầu về nguyên nhân hay kết quả (hậu quả). Những giả thuyết về quan hệ nhân quả này sau đó có thể được kiểm tra bằng các thiết kế nghiên cứu phân tích hay các thử nghiệm.

Các nghiên cứu cắt ngang nhằm điều tra tỷ lệ bệnh hiện mắc cũng có thể xác định như là một nghiên cứu mô tả vì nó bao hàm những thành tố của nghiên cứu mô tả.

Các mô hình thiết kế nghiên cứu mô tả thường gặp như:

- Mô tả các trường hợp riêng biệt (báo cáo đơn lẻ). Mô tả các trường hợp riêng biệt thường là những báo cáo đơn lẻ mô tả một sự kiện nào đó hay một hiện tượng nào đó xảy ra trong tự nhiên. Những sự kiện hay hiện tượng đó thường là rất đặc biệt, hiếm gặp hoặc có thể lần đầu tiên gặp phải. Đây là một thiết kế nghiên cứu cơ bản của dịch tễ học mô tả từng cá thể.

- Mô tả chùm sự kiện hay chùm bệnh. Mô tả chùm sự kiện là việc mô tả các tính chất của một nhóm cá thể, nhằm tìm ra đặc trưng chung nhất của nhóm cá thể đó. Nhóm cá thể này có thể là nhóm người cùng sử dụng một loại thuốc nào đó và cùng xuất hiện tác dụng không mong muốn hoặc là một nhóm bệnh nhân mắc một bệnh nào đó trong điều kiện mà nhóm này mắc phải cách nhau không quá xa về mặt không gian và thời gian.

- Mô tả cộng đồng hay đánh giá nhu cầu cộng đồng. Mục đích của loại thiết kế nghiên cứu này là mô tả lại thực trạng về vấn đề sức khỏe của cộng đồng hoặc là mô tả nhu cầu, mong muốn hiện tại của cộng đồng. Phương pháp này đòi hỏi thu thập số liệu về những vấn đề sức khỏe, các chương trình y tế, những thành tựu, những khó khăn trở ngại, sự phân cấp xã hội, các mô hình tổ chức hệ thống y tế, các tiêu điểm đối kháng hay tình trạng lưu hành bệnh nhiều nhóm có nguy cơ cao nhất hiện đang tồn tại, để từ đó xác định được nhu cầu hiện có và cung cấp cơ sở dữ liệu, thông tin cơ bản cho việc thiết kế những nghiên cứu hay hành động sau đó.

- Nghiên cứu cắt ngang mang tính mô tả. Các nghiên cứu cắt ngang nhằm mô tả những sự kiện đang xảy ra trong cộng đồng ở một thời điểm cụ thể hay khoảng thời gian nhất định. Nghiên cứu này đòi hỏi phải thu thập số liệu có thể là toàn bộ dân số (quần thể nghiên cứu) hay một phần dân số (mẫu nghiên cứu). Nhiều nghiên cứu cắt ngang không nhằm mục đích kiểm tra một giả thuyết về một kết hợp nào đó và vì thế mà chỉ mang tính chất mô tả.

5.2. Thiết kế nghiên cứu phân tích

Thiết kế nghiên cứu phân tích có mục tiêu hàng đầu là chứng minh mối quan hệ nhân quả, có nghĩa là làm rõ có hay không sự liên quan giữa yếu tố tác nhân (có thể là tác nhân tích cực hay tiêu cực) và kết quả (có thể là tích cực hay tiêu cực). Các nghiên cứu phân tích thực chất là thiết kế nhằm so sánh giữa hai nhóm khác nhau cả về quá trình tiếp xúc với yếu tố tác nhân (quá trình phơi nhiễm) và kết quả xảy ra (bị phơi nhiễm). Việc so sánh ở đây là hiển nhiên vì chúng ta chủ động chọn vào các nhóm nghiên cứu sao cho đạt được mục đích để chứng minh có sự khác biệt nhau rõ ràng.

Như vậy, nghiên cứu phân tích nhằm kiểm định các giả thuyết nhân quả bởi việc phân tích so sánh sự khác nhau về kết quả/hậu quả xảy ra giữa nhóm có tiếp xúc với yếu tố tác nhân với nhóm không tiếp xúc với yếu tố tác nhân, hoặc so sánh sự khác nhau trong quá trình tiếp xúc với yếu tố tác nhân giữa nhóm bị phơi nhiễm với nhóm không bị phơi nhiễm.

Phương pháp tiếp cận cơ bản trong các nghiên cứu phân tích là việc xây dựng nên một giả thuyết cụ thể có thể kiểm tra được, và sau đó hình thành thiết kế nghiên cứu để kiểm soát bất kỳ biến số bên ngoài nào tiềm ẩn có khả năng làm nhiễu mối quan hệ được quan sát giữa yếu tố tác nhân đang được nghiên cứu và kết quả (hậu quả) mà nó có thể tạo ra.

Tuỳ theo mục đích nghiên cứu và đối tượng quan tâm có thể phân thành các loại nghiên cứu sau:

- Nghiên cứu có đối chứng hay còn gọi là nghiên cứu bệnh chứng;
- Nghiên cứu thuần tập (thuần tập hồi cứu, thuần tập tiến cứu);

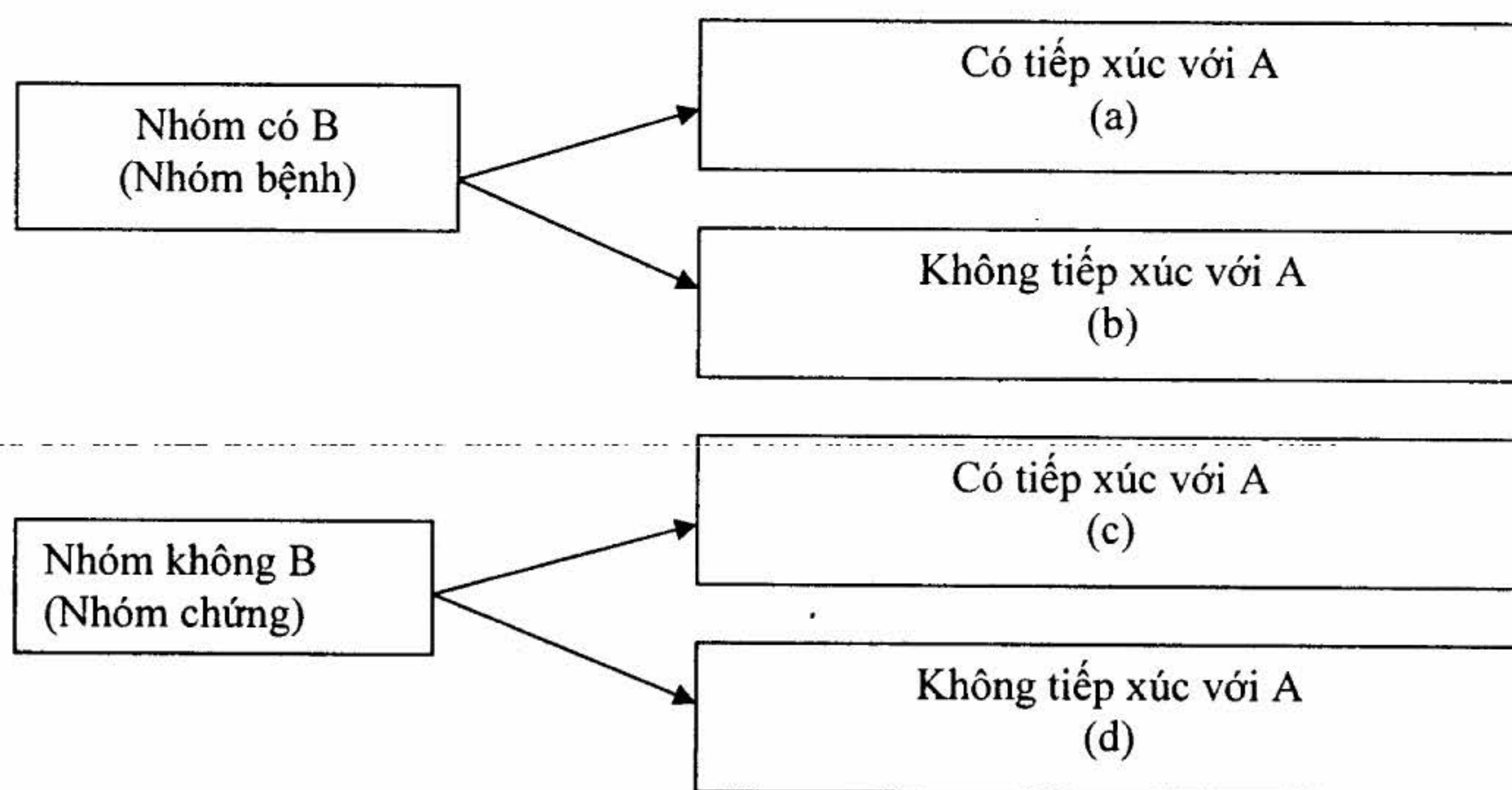
Các loại thiết kế nghiên cứu này nhằm mục đích để kiểm định giả thuyết về mối quan hệ nhân quả.

5.2.1. Nghiên cứu có đối chứng (bệnh chứng)

a) Mô hình thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu có đối chứng hay còn gọi là nghiên cứu bệnh chứng nhằm kiểm tra giả thuyết hậu quả/kết quả B có mối quan hệ hay xuất phát từ tác nhân A hay không. Đây là loại nghiên cứu dọc, chiều hướng nghiên cứu đi ngược chiều thời gian (hồi cứu).

Để xác định mối tương quan giữa yếu tố B và A, người ta lựa chọn nhóm cá thể liên quan đến hậu quả/kết quả B (gọi là nhóm "bệnh") và nhóm cá thể không liên quan đến hậu quả/kết quả B (gọi là nhóm chứng). Sau đó, người ta so sánh quá trình tiếp xúc với yếu tố tác nhân A trước đó của cả 2 nhóm này. Chẳng hạn, để đánh giá ảnh hưởng của thuốc lá đối với bệnh ung thư phổi, người ta lựa chọn một nhóm bệnh nhân bị ung thư phổi và nhóm không bị ung thư phổi, sau đó khai thác tiền sử của mỗi nhóm đối với việc hút thuốc lá, từ đó có thể xác định tác động của thuốc lá đối với bệnh ung thư phổi như thế nào.



Hình 8.3. Thiết kế nghiên cứu có đối chứng hay nghiên cứu bệnh chứng

Trong dịch tễ dược học, loại thiết kế nghiên cứu này thường hay được sử dụng để đánh giá phản ứng bất lợi của một thuốc nghi ngờ nào đó, người ta lựa chọn một nhóm cá thể có dấu hiệu xảy ra phản ứng bất lợi của thuốc (nhóm bệnh) và nhóm cá thể không có phản ứng bất lợi của thuốc (nhóm chứng). Sau đó, so sánh quá trình sử dụng thuốc trước đó của cả hai nhóm để từ đó xác định mối tương quan của thuốc với dấu hiệu phản ứng bất lợi của thuốc.

Thiết kế nghiên cứu có đối chứng có những đặc điểm sau:

- Xuất phát từ một giả thuyết B có thể do A gây ra.
- Căn cứ vào kết quả/hậu quả B, khi đó người ta sẽ lựa chọn một nhóm có B và ít nhất một nhóm đối chứng không có B. Bước tiếp theo là khai thác lại quá khứ của cả hai nhóm để xem số cá thể tiếp xúc và không tiếp xúc với A của cả hai nhóm trước đó như thế nào.
- Xét về thời gian thì nghiên cứu có đối chứng là một nghiên cứu dọc thời gian những hoàn toàn mang tính chất hồi cứu (chiều hướng nghiên cứu ngược chiều thời gian).
- Vì là một nghiên cứu hồi cứu, và đồng thời là một nghiên cứu dọc nên quá trình tiếp xúc với A đã xảy ra trong quá khứ cần phải hồi cứu lại với khoảng thời gian dài hoặc ngắn khác nhau, vì vậy ngoài các sai số chung (như trong nghiên cứu thuần tập) có thể nảy sinh các loại sai số khác như sai số nhớ lại, do vậy cần phải đặc biệt chú ý để hạn chế đến mức thấp nhất loại sai số này.
- Việc lựa chọn các cá thể có hậu quả hay kết quả A trong nghiên cứu có đối chứng dễ dàng hơn. Tuy nhiên, việc lựa chọn nhóm đối chứng (không có kết quả hay hậu quả B) là không hề đơn giản. Đây cũng là vấn đề cần phải chú ý của nghiên cứu có đối chứng do các sai số chọn mẫu trong nhóm đối chứng có thể làm mất giá trị của kết quả nghiên cứu, chính vì vậy sai số chọn mẫu trong các ca đối chứng thường là yếu tố cần phải quan tâm khi phân tích số liệu từ các nghiên cứu có đối chứng.

Nghiên cứu có đối chứng là một nghiên cứu dọc có tính chất hồi cứu do vậy không thể xác định được tỷ lệ mắc. Người ta chỉ có thể tính được tỷ suất chênh OR (Odds Ratio) để đánh giá về mối liên quan giữa yếu tố tác nhân/nguyên nhân và kết quả/hậu quả. Quá trình tính toán OR như sau:

Lập bảng ma trận (bảng 2x2)

	CTX	KTX	
BTĐ	a	b	a+b
KBTĐ	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Trong đó:

- CTX: Có tiếp xúc với yếu tố tác nhân/nguyên nhân
- KTX: Không tiếp xúc với yếu tố tác nhân/nguyên nhân.
- BTĐ: Bị tác động bởi yếu tố tác nhân/nguyên nhân hoặc là bị mắc bệnh.
- KBTĐ: Không bị tác động bởi yếu tố tác nhân hay không bị bệnh.

$$OR = \frac{ad}{bc}$$

b) Ưu điểm và nhược điểm

Nghiên cứu có đối chứng thường rất hữu ích trong việc tìm ra tác nhân gây bệnh đối với những bệnh hiếm gặp hay phản ứng bất lợi hiếm gặp của thuốc bằng cách lựa chọn các nhóm bệnh và nhóm đối chứng, vì hậu quả đã xảy ra rồi nên có thể lựa chọn được đủ số cá thể đưa vào mẫu nghiên cứu. Tuy nhiên, loại thiết kế này cũng có thể được sử dụng để tìm ra thuốc mới hay những tác dụng mới của thuốc bằng cách lựa chọn nhóm “tình cờ” khỏi bệnh và nhóm bệnh. Sau đó tìm hiểu quá trình tiếp xúc với các tác nhân trước đó để có nhận định về mối quan hệ nhân quả.

Sử dụng nghiên cứu có đối chứng có thể làm rõ mối quan hệ nhân quả của các sự kiện hiếm gặp với một cỡ mẫu cần thiết rõ ràng là nhỏ hơn so với cũng sự kiện đó trong nghiên cứu thuần tập.

Nghiên cứu có đối chứng nói chung ít gặp phải vấn đề hao hụt về mẫu, nhưng nếu nghiên cứu yêu cầu phải có điều tra định kỳ thì có thể có hao hụt về mẫu do một số đối tượng có thể từ chối không tiếp tục hợp tác nữa.

Trong rất nhiều trường hợp, loại nghiên cứu này là cơ sở để hình thành các nghiên cứu phân tích khác nhằm khẳng định chắc chắn mối quan hệ nhân quả.

Tuy nhiên để tăng tính giá trị của nghiên cứu có đối chứng, thiết kế nghiên cứu cần phải đảm bảo rằng:

- Nhóm đối chứng phải rất khách quan, tốt nhất được lựa chọn tương tự như nhóm bệnh khi xét về yếu tố nguy cơ.
- Sử dụng nhiều nhóm đối chứng tăng thêm tính nhất quán các kết quả nghiên cứu.
- Nhóm bệnh và nhóm đối chứng được lựa chọn một cách độc lập với tình trạng phơi nhiễm.

Kết hợp nghiên cứu bệnh chứng với nghiên cứu thuần tập ở một cộng đồng nhất định, đây là kết hợp mang tính hiệu quả thường hay được áp dụng.

Tính chất tạm thời của kết hợp là vấn đề nghiêm trọng nhất trong nhiều nghiên cứu có đối chứng khi không thể quyết định được liệu thuộc tính này có dẫn đến tình trạng bệnh hay không và ngược lại, do chúng ta không quan sát được trực tiếp nên không thể khẳng định bản chất của sự kết hợp.

Có nhiều nguy cơ mắc phải sai số hệ thống trong quá trình lựa chọn nhóm bệnh và nhóm đối chứng. Điều này đặc biệt nghiêm trọng khi một nhóm đối chứng đơn lẻ có liên quan đến yếu tố nguy cơ đang được quan tâm.

Khó khăn trong việc thu thập thông tin về quá trình xảy ra tiếp xúc (phơi nhiễm) nếu thời điểm xảy ra sự kiện đã quá lâu (mắc sai số do nhớ lại).

5.2.2. Nghiên cứu thuần tập

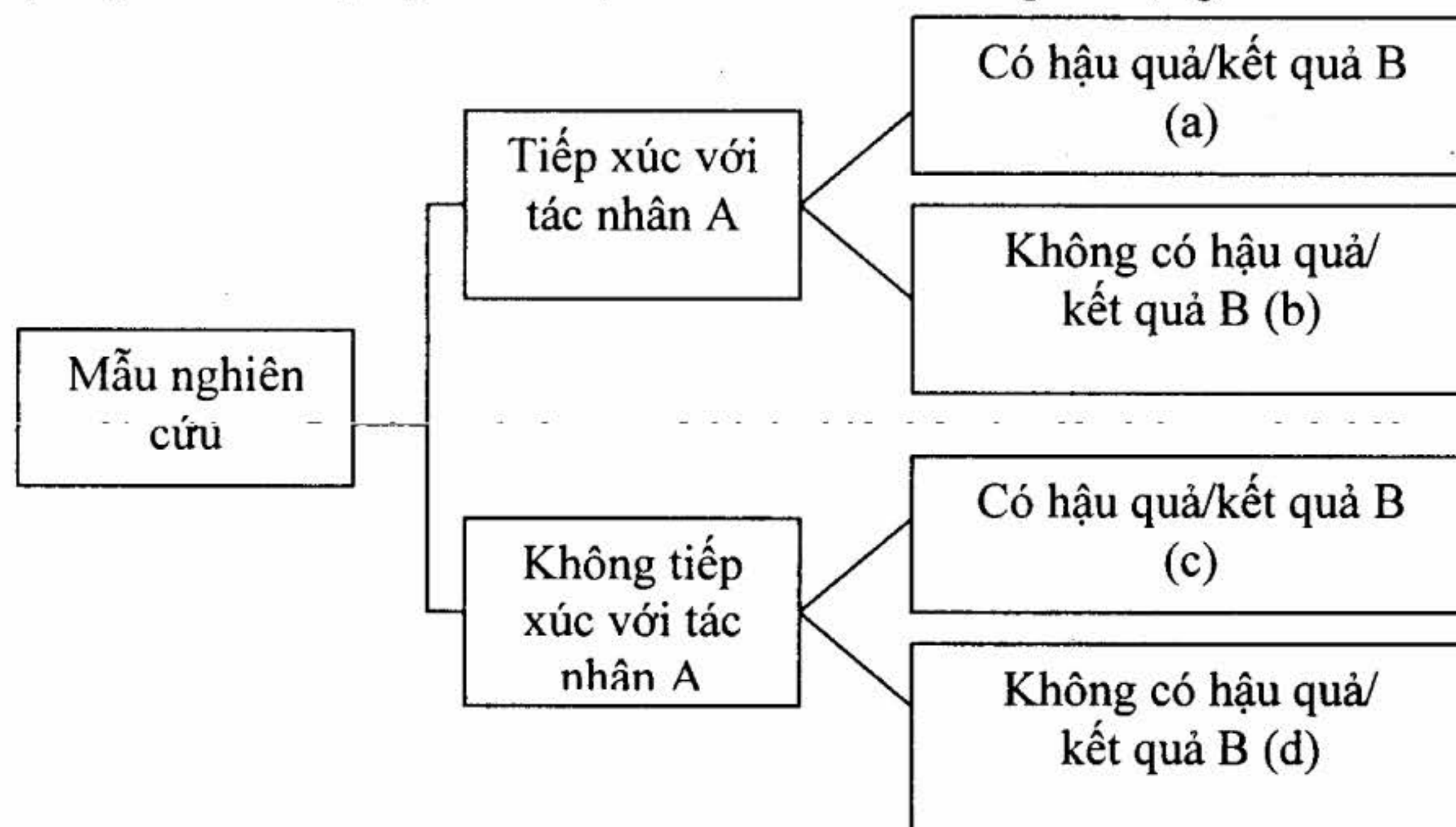
a) Mô hình thiết kế nghiên cứu

Các nghiên cứu thuần tập nhằm chứng minh giả thuyết tác nhân A có quan hệ hay là nguyên nhân dẫn tới hậu quả/kết quả B hay không. Đây là loại nghiên cứu dọc, chiều hướng nghiên cứu xuôi theo chiều thời gian (tiến cứu).

Để chứng minh giả thuyết trên, người ta lựa chọn một nhóm cá thể có tiếp xúc mới tác nhân A (gọi là nhóm thử) và nhóm cá thể không tiếp xúc với tác nhân A (nhóm chứng). Sau đó, tiến hành quan sát và so sánh hậu quả/kết quả B xảy ra trên cả 2 nhóm để từ đó xác định được mối quan hệ trên.

Loại thiết kế nghiên cứu này hay được sử dụng để xác định phản ứng bất lợi của thuốc bằng cách quan sát nhóm cá thể đang được dùng thuốc và nhóm cá thể không dùng thuốc. Căn cứ vào dấu hiệu phản ứng bất lợi xảy ra trên cả 2 nhóm để có nhận định về khả năng gây phản ứng bất lợi của thuốc đang được quan tâm.

Người ta cũng hay sử dụng mô hình thiết kế này để chứng minh hiệu quả điều trị của một hay so sánh hiệu quả điều trị của các thuốc có cùng tác dụng.



Hình 8.4. Thiết kế nghiên cứu thuần tập

Chiến lược chung của nghiên cứu thuần tập thường là bắt đầu bằng một mẫu đại diện mà một số cá thể trong đó có những đặc điểm hay thuộc tính nhất định có liên quan đến nghiên cứu (nhóm có tiếp xúc hay nhóm phơi nhiễm) cùng với những cá thể khác không có những đặc điểm này (nhóm không tiếp xúc hay nhóm không phơi nhiễm). Ngay từ lúc bắt đầu nghiên cứu cả hai nhóm cần phải không bị ràng buộc bởi một hay nhiều trạng thái liên quan đến kết quả/hậu quả đang được xem xét. Cả hai nhóm phải được tiếp tục quan sát trong một giai đoạn xác định để tìm ra khả năng mà mỗi nhóm sẽ phát triển thành kết quả/hậu quả đang được quan tâm.

Ví dụ, người ta có thể so sánh phụ nữ tuổi đang sinh đẻ sử dụng viên tránh thai với những người sử dụng các phương pháp tránh thai khác, để tìm ra sự khác nhau về tần số mắc phải bệnh huyết khối tĩnh mạch. Khi những nghiên cứu như vậy được thực hiện, chúng đã xác nhận sự liên quan giữa viên tránh thai và bệnh huyết khối tĩnh mạch trong thực tế, điều này đã được chú ý khi sử dụng các phân tích theo hướng hồi cứu và các nghiên cứu bệnh chứng.

Nghiên cứu thuần tập có đặc điểm sau:

- Xuất phát điểm của thiết kế nghiên cứu thuần tập là căn cứ vào tình trạng có tiếp xúc hay không tiếp xúc với yếu tố nguy cơ cần nghiên cứu (yếu tố phơi nhiễm). Người ta chủ động chọn những cá thể có tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ (quá trình phơi nhiễm) vào

nhóm chủ cứu, đồng thời chọn các cá thể không tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ vào nhóm đối chứng. Tùy vào thời điểm quan sát, có thể phân ra làm 2 loại:

(i) Thiết kế thuần tập hồi cứu và

(ii) Thiết kế thuần tập tương lai.

- Việc lựa chọn các cá thể để đưa vào nhóm chủ cứu và nhóm đối chứng trong nghiên cứu thuần tập phụ thuộc vào thời điểm quan sát. Nghiên cứu thuần tập tương lai, thời gian lúc bắt đầu nghiên cứu đòi hỏi tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu hiện tại đều không bị phơi nhiễm (mắc bệnh) mà ta đang quan tâm. Trong khi đó, nghiên cứu thuần tập hồi cứu tất cả các sự kiện liên quan đến bệnh đều đã xảy ra khi nghiên cứu được bắt đầu.

Hai phương pháp thường dùng trong nghiên cứu thuần tập để đo lường tỷ lệ mới mắc bệnh đang được điều tra là:

- *Số mới mắc tích lũy (Cumulative Incidence)*

Chỉ số về tần số bệnh này dựa vào toàn bộ dân số có nguy cơ vào thời điểm bước vào nghiên cứu không bị mắc loại bệnh thuộc diện điều tra. Tỷ lệ mới mắc bệnh được tính toán cho mỗi mức phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ và là tỷ số của số ca mới mắc hay sự kiện mới trong mỗi giai đoạn quan sát xác định trên toàn bộ số cá thể nguy cơ trong giai đoạn đó.

Phép đo lường tỷ lệ mới mắc bệnh này đưa ra một ước đoán về xác suất hay nguy cơ phát triển thành bệnh trong số tất cả các cá thể của mẫu nghiên cứu ngay khi bắt đầu và là những cá thể có nguy cơ bị phơi nhiễm. Số mới mắc tích lũy chính là việc cộng dồn các trường hợp mới mắc trong tổng số cá thể có nguy cơ bị phơi nhiễm. Tỷ lệ mới mắc tích lũy là một tỷ số (proportion), chứ không phải là một tỷ suất (rate) và có thể biến đổi từ 0 đến 1, có nghĩa là nằm trong phạm vi từ 0% đến 100% của cá thể có nguy cơ bị phơi nhiễm.

- *Mật độ mới mắc (Incidence density)*

Phương pháp tính toán này là một sự cải tiến so với cách tính tỷ lệ mắc thông thường do quan tâm đến cả số lượng được quan sát và thời gian quan sát cho mỗi cá thể. Chẳng hạn nếu có 30 cá thể được quan sát như sau: 10 đối tượng được quan sát trong 3 năm, 5 trong 4 năm và 15 năm trong 5 năm, khi đó sẽ tạo thành: $(10 \times 3) + (5 \times 4) + (15 \times 5) = 125$ lượt người được quan sát theo năm (người-năm). Đây sẽ là mẫu số. Tử số sẽ là số ca mới mắc quan sát được trong các nhóm này trong một khoảng thời gian xác định. Cách tính toán để đưa ra một tỷ lệ mắc trên lượt người-năm được gọi là mật độ mới mắc. Tỷ lệ lượt người-năm không đại diện cho số người: 400 lượt người-năm được quan sát có thể là 400 người mà mỗi người trong số này được quan sát trong một năm hay cũng có thể là 40 người mà mỗi người được quan sát trong 10 năm. Điểm hạn chế của cách tính này là không thể khẳng định chắc chắn thời điểm chính xác khi bệnh xảy ra và tỷ lệ phát triển thành bệnh qua thời gian không nhất thiết phải là bất biến.

- *Tỷ số nguy cơ tương đối (Relative Risk - RR)*

Lập bảng ma trận (bảng 2x2)

	BTĐ	KBTĐ	
CTX	a	b	a+b
KTX	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Trong đó:

- CTX: Có tiếp xúc với yếu tố tác nhân/nguyên nhân
- KTX: Không tiếp xúc với yếu tố tác nhân/nguyên nhân.
- BTĐ: Bị tác động bởi yếu tố tác nhân/nguyên nhân hoặc là bị mắc bệnh.
- KBTĐ: Không bị tác động bởi yếu tố tác nhân hay không bị bệnh.

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Trong đó:

- $a/(a+b)$ là tỷ lệ mới mắc trong nhóm có tiếp xúc với yếu tố tác nhân.
- $c/(c+d)$ là tỷ lệ mới mắc trong nhóm không tiếp xúc với yếu tố tác nhân.

b) Ưu nhược điểm của nghiên cứu thuần tập

Các nghiên cứu thuần tập có những ưu điểm chính là loại được những rắc rối chủ yếu thường gặp ở các nghiên cứu bệnh chứng: sự khó khăn khi lựa chọn nhóm chứng. Thêm vào đó, các nghiên cứu thuần tập loại bỏ được những vấn đề về giá trị đáng nghi ngờ về các số liệu quá khứ thu thập được. Vì những lý do này, một mối tương quan đã được chứng minh bởi nghiên cứu thuần tập có vẻ là quan hệ nhân quả hơn là nó được chứng minh bởi nghiên cứu bệnh chứng. Hơn thế, các nghiên cứu thuần tập có lợi đặc biệt khi người ta đang nghiên cứu những kết quả có thể là phức tạp từ sự phơi nhiễm riêng biệt, nhất là các phơi nhiễm không phổ biến có liên quan. Như vậy, chúng thật sự có lợi trong các nghiên cứu giám sát về thuốc sau khi thuốc lưu hành, nhằm đánh giá bất kỳ một tác dụng bất lợi có thể nào đó của thuốc khi mới đưa ra thị trường.

Quần thể nghiên cứu được xác định trước, sự hiện diện của các cá thể có nguy cơ được xác định rõ nên có khả năng tính toán trực tiếp nguy cơ tương đối của sự phát triển một tình trạng bệnh nào đó (khả năng phơi nhiễm) cho những cá thể có một đặc điểm cụ thể so với những cá thể không có đặc điểm đó trên cơ sở đo lường tỷ lệ mắc được tính toán riêng rẽ cho mỗi nhóm.

Trong thiết kế nghiên cứu thuần tập, người ta biết rằng có một đặc trưng có trước sự phát triển thành bệnh do tất cả các đối tượng đều không bị bệnh khi bắt đầu nghiên cứu. Điều này cho phép kết luận về mối quan hệ nhân quả (đây cũng mới chỉ là điều kiện cần, để khẳng định chắc chắn cần phải có sự lặp lại hoặc kiểm chứng bằng thực nghiệm).

Do sự có mặt hay vắng mặt của yếu tố nguy cơ được ghi lại trước khi xuất hiện nên không có khả năng bị sai số hệ thống do biết trước được tình trạng bệnh như gặp phải trong nghiên cứu bệnh chứng.

Hạn chế được sai số do chọn mẫu do một số đối tượng đã mắc bệnh bị loại ra khỏi ngay khi nghiên cứu được bắt đầu.

Nghiên cứu thuần tập có khả năng phát hiện những đặc trưng tiềm ẩn khác có thể liên quan đến cùng một yếu tố nguy cơ.

Khác với nghiên cứu bệnh chứng, nghiên cứu thuần tập đưa ra khả năng ước tính được những nguy cơ quy thuộc do đó chỉ ra được tính chất nghiêm trọng xác thực của bệnh được quy cho một yếu tố nguy cơ.

Các kết quả từ mẫu xác suất được lấy từ quần thể có thể quy nạp cho toàn bộ quần thể nghiên cứu với mức độ chính xác biết rõ.

Nhược điểm của mô hình này là:

- Thời gian, nhân lực và chi phí cho nghiên cứu thuần tập dài và tốn kém, do vậy không phải lúc nào cũng thực hiện được. Mặt khác do thời gian dài do vậy môi trường nghiên cứu có thể bị thay đổi hay xáo trộn làm ảnh hưởng đến các yếu tố nguy cơ mà chúng ta đang quan tâm.

- Nghiên cứu thuần tập không hiệu quả nếu áp dụng cho nghiên cứu các sự kiện hiếm gặp. Cỡ mẫu cho nghiên cứu thuần tập đòi hỏi phải rất lớn, đặc biệt là các sự kiện hiếm gặp.

- Vấn đề nghiêm trọng nhất là sự hao hụt số lượng cá thể trong mẫu nghiên cứu do thời gian nghiên cứu dài, và như vậy nó làm giảm bớt tính đại diện cũng như là giá trị của kết luận.

- Do thời gian nghiên cứu dài vì vậy nghiên cứu có thể chịu sự tác động Hawthorne liên quan đến hành vi ứng xử của đối tượng nghiên cứu.

- Có thể nảy sinh vấn đề liên quan đến vấn đề đạo đức khi người ta thấy rằng số cá thể bị phơi nhiễm với một loại bệnh nào đó hay một yếu tố nguy cơ nào đó đang biểu hiện quá mức trước khi hoàn thành giai đoạn theo dõi.

Các nghiên cứu thuần tập có thể được thực hiện cả về tương lai nghĩa là đồng thời với các sự kiện đang nghiên cứu, hoặc là quá khứ nghĩa là sau các sự kiện đang nghiên cứu bằng cách tái tạo lại những sự kiện đã xảy ra với việc sử dụng các bệnh án, bộ câu hỏi hoặc là những cuộc phỏng vấn.

c) Các loại nghiên cứu thuần tập

1) Thuần tập hồi cứu

Thiết kế thuần tập hồi cứu được tiến hành bằng cách lựa chọn nhóm chủ cứu gồm các cá thể bị nhiễm các yếu tố nguy cơ, và nhóm đối chứng không bị nhiễm các yếu tố nguy cơ. Sau khi chọn các cá thể vào nhóm nghiên cứu, người ta tìm hiểu ngay từng cá thể xem chúng có bị nhiễm các yếu tố nguy cơ trong quá khứ hay không.

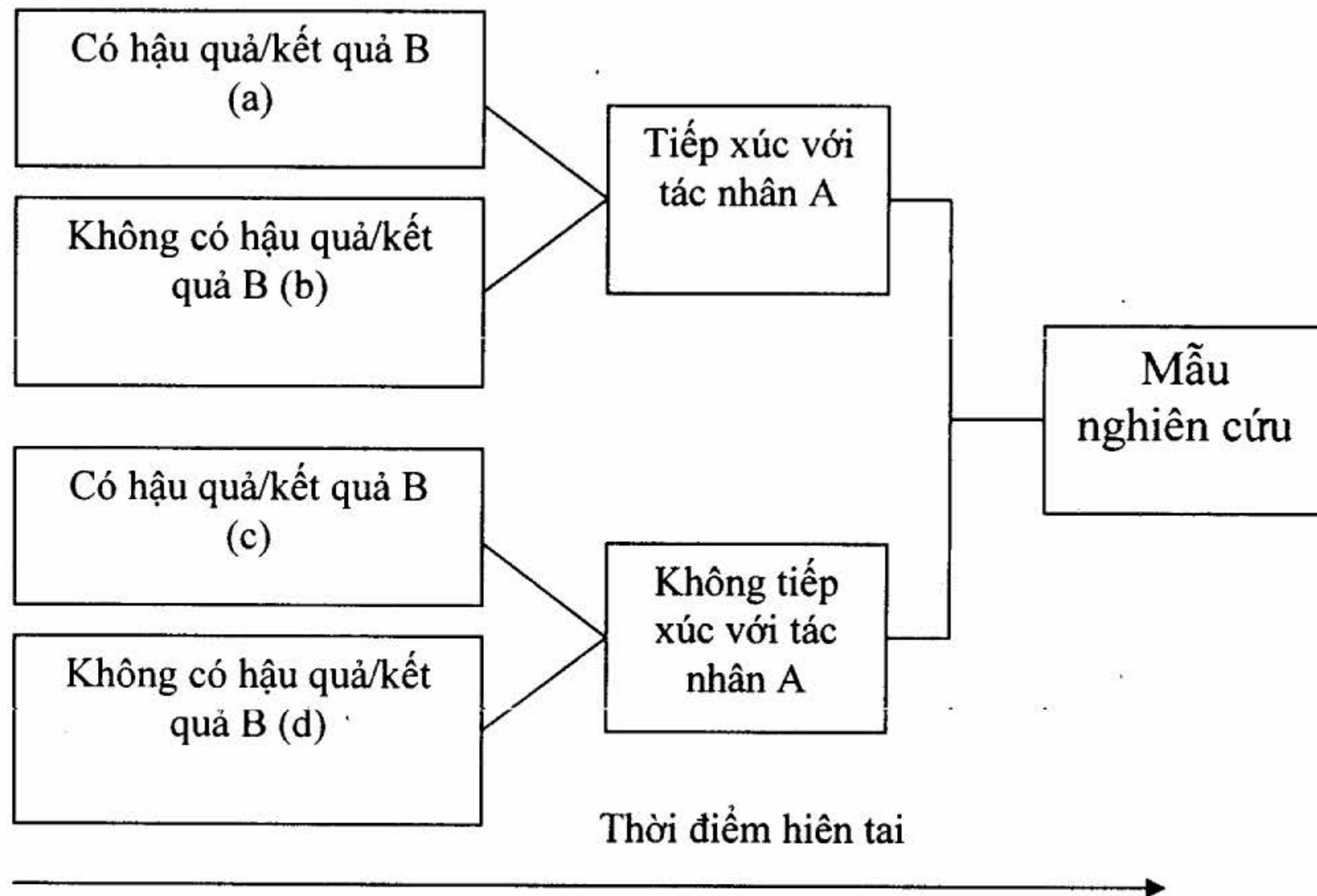
Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu phụ thuộc vào sự có sẵn của các số liệu hay tài liệu ghi chép cho phép tái tạo lại các sự kiện đã xảy ra (sự phơi nhiễm) của các cá thể với yếu tố nguy cơ qua thời gian. Hay nói cách khác nhà nghiên cứu không có mặt tại thời điểm, địa điểm khi xảy ra những sự kiện liên quan đến quần thể nhưng họ có thể tái tạo lại những sự kiện đó thông qua các tài liệu ghi chép lại các diễn biến của những sự kiện đó.

Các nghiên cứu thuần tập hồi cứu nói chung ít phải chịu những bất lợi về mặt thời gian và kinh phí hơn so với thuần tập tương lai. Tuy nhiên nó cũng có một số điểm bất lợi sau:

- Tất cả các biến số có liên quan không phải lúc nào cũng có sẵn trong các tài liệu hay sổ sách ghi chép còn lưu lại.

- Vấn đề hao hụt mẫu có liên quan đến việc ghi chép hay lưu lại tài liệu không đầy đủ hoặc do bị thất lạc.

- Các nghiên cứu này đòi hỏi sự khéo léo trong việc xác định các nhóm chủ cứu và nhóm đối chứng phù hợp để thu thập được những thông tin đáng tin cậy liên quan đến yếu tố phơi nhiễm và các yếu tố tương thích khác.



Hình 8.5. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu thuần tập hồi cứu

2) Thuần tập tương lai

Thiết kế nghiên cứu thuần tập tương lai là việc lựa chọn nhóm chủ cứu gồm các cá thể được tiếp xúc với yếu tố nguy cơ, và nhóm đối chứng gồm các cá thể không được tiếp xúc với yếu tố nguy cơ. Sau khi chọn được nhóm chủ cứu và nhóm đối chứng, tiến hành giám sát tình trạng tiếp xúc và không tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ của các nhóm này một cách thường xuyên, đồng thời theo dõi các cá thể xem có hay không tình trạng bị nhiễm các yếu tố nguy cơ.

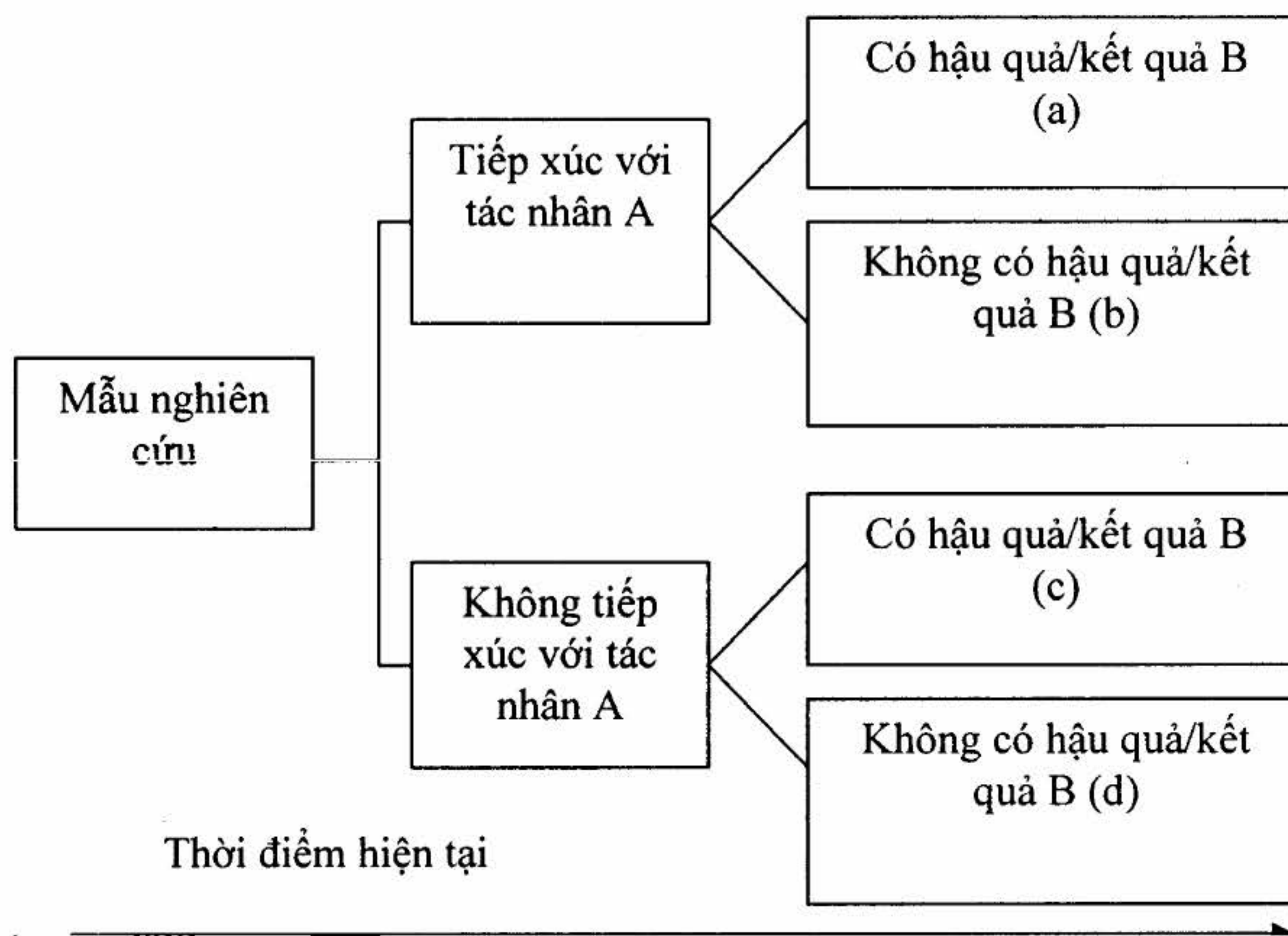
Thiết kế thuần tập tương lai lại được phân ra làm 2 dạng nghiên cứu thuần tập tương lai:

i) Thiết kế thuần tập tương lai có tiếp xúc bắt đầu từ hiện tại

Nghiên cứu được bắt đầu với nhóm chủ cứu, toàn bộ cá thể của nhóm này được tiếp xúc với yếu tố nguy cơ ngay từ khi bắt đầu. Nhóm đối chứng sẽ không bị tiếp xúc với yếu tố nguy cơ. Theo dõi các cá thể ở cả 2 nhóm cho đến khi xuất hiện tình trạng bị nhiễm các yếu tố nguy cơ.

Thiết kế nghiên cứu thuần tập tương lai bắt đầu từ hiện tại cho kết quả tương đối chính xác, nhưng thời gian nghiên cứu dài và tốn kém.

ii) Thiết kế thuần tập tương lai có tiếp xúc bắt đầu từ quá khứ



Hình 8.6. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu thuần tập tương lai

Người ta chọn nhóm chủ cứu gồm những cá thể mà trước đó đã có tiếp xúc với yếu tố nguy cơ. Nhóm đối chứng không tiếp xúc với yếu tố nguy cơ. Theo dõi các cá thể ở cả 2 nhóm cho đến khi xuất hiện tình trạng bị nhiễm các yếu tố nguy cơ. Với cách thiết kế này, cho phép người ta chỉ cần theo dõi một thời gian ngắn nữa, để chờ đợi xem các cá thể có tình trạng bị nhiễm các yếu tố nguy cơ hay không, do vậy tiết kiệm được thời gian và giảm chi phí nghiên cứu.

5.2.3. So sánh nghiên cứu thuần tập và nghiên cứu có đối chứng

Nghiên cứu có đối chứng và nghiên cứu thuần tập đưa ra những thông tin như nhau, nhưng hướng lựa chọn dữ liệu từ các phía đối diện		NGHIÊN CỨU CÓ ĐỐI CHỨNG		
		YẾU TỐ HẬU QUẢ (HQ)/ KẾT QUẢ (KQ)		
NGHIÊN CỨU THUẦN TẬP	Yếu tố tác nhân	CÓ TIẾP XÚC	CỂ HQ/KQ	KHÔNG HQ/KQ
		KHÔNG TIẾP XÚC	-A	b
			c	d

Hình 8.7. So sánh sự giống nhau và khác nhau giữa nghiên cứu có đối chứng và nghiên cứu thuần tập

Sự khác nhau cơ bản giữa nghiên cứu thuần tập và nghiên cứu có đối chứng (bệnh chứng) là cơ sở đã đề cập ở trên, đó là những đối tượng nào được tuyển chọn vào nghiên cứu. Các đối tượng được tuyển chọn vào các nghiên cứu có đối chứng dựa trên cơ sở là

"mắc bệnh" hay "không mắc bệnh", và quá trình tiếp xúc với yếu tố tác nhân trước của họ sẽ được nghiên cứu. Các đối tượng được tuyển chọn vào các nghiên cứu thuần tập dựa trên cơ sở có tiếp xúc hay không tiếp xúc với yếu tố tác nhân, và hậu quả hay kết quả xảy ra sau đó của họ sẽ được nghiên cứu.

Có thể thấy cả nghiên cứu thuần tập và có đối chứng đều nhằm đưa ra những thông tin cơ bản giống nhau; sự khác nhau là những thông tin này được thu thập như thế nào. Sự thống kê được báo cáo từ những nghiên cứu này là nguy cơ tương đối. Nguy cơ tương đối là tỷ số giữa tỷ lệ mắc phải của một kết quả trong nhóm bị nhiễm các yếu tố nguy cơ so với tỷ lệ mắc phải của kết quả của nhóm không bị nhiễm các yếu tố nguy cơ. Nguy cơ tương đối lớn hơn 1,0 có nghĩa là các chủ thể tiếp xúc yếu tố nguy cơ có nguy cơ mắc bệnh đang nghiên cứu lớn hơn chủ thể không tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ, hoặc yếu tố nguy cơ thể hiện là nguyên nhân gây bệnh.

Bảng 8.1. Ưu nhược điểm của nghiên cứu có đối chứng và thuần tập

Bệnh chứng	Thuần tập tương lai
Thời gian nghiên cứu ngắn	Thời gian nghiên cứu dài
Chi phí ít tốn kém	Chi phí nghiên cứu cao
Thích hợp với các nghiên cứu bệnh hiếm gặp	Chỉ dùng cho các nghiên cứu bệnh tương đối phổ biến
Ít gặp phải các vấn đề về đạo đức	Vấn đề đạo đức cần phải được xem xét trong quá trình thiết kế nghiên cứu
Chọn nhóm chứng có thể gặp phải sai số hệ thống	Nhóm chứng ít tạo ra sai số hệ thống
Không cần đến đối tượng nghiên cứu là người tình nguyện	Trong thiết kế nghiên cứu có khi phải cần đến người tình nguyện
Có sai số nhớ lại	Không có sai số nhớ lại
Số đối tượng nghiên cứu nhỏ hơn	Số đối tượng nghiên cứu lớn
Không xảy ra hiện tượng bỏ dở cuộc nghiên cứu	Xảy ra hiện tượng đối tượng nghiên cứu có thể bỏ cuộc giữa chừng
Không thể xác định được tỷ lệ mới mắc	Xác định được tỷ lệ mới mắc
Không xác định chính xác được nguy cơ tương đối	Xác định được nguy cơ tương đối

Nguy cơ tương đối nhỏ hơn 1,0 nghĩa là chủ thể tiếp xúc yếu tố nguy cơ có nguy cơ mắc bệnh thấp hơn so với chủ thể không tiếp xúc với yếu tố nguy cơ, hoặc là yếu tố nguy cơ hình như là để bảo vệ chống lại bệnh. Nguy cơ tương đối bằng 1,0 nghĩa là các chủ thể tiếp xúc với yếu tố nguy cơ có nguy cơ phát triển bệnh giống nhau, hoặc là sự tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ và mắc bệnh không có mối quan hệ với nhau.

Cả nguy cơ tương đối và tỷ suất chênh lệch có thể được đưa ra với giá trị P. Giá trị P này cho phép xác định nguy cơ tương đối là sự khác nhau có ý nghĩa thống kê điều đó tức là có sự khác nhau giữa hai nhóm nghiên cứu có thể là do ngẫu nhiên hay không.

5.3. Nghiên cứu thử nghiệm (can thiệp)

5.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm là thiết kế nghiên cứu dịch tễ học tốt nhất để chứng minh mối quan hệ nhân quả. Nó có thể được xem như là một bước cuối cùng, một phép thử để khẳng định hay bác bỏ giả định hay giả thuyết về mối quan hệ nhân quả. Trong nghiên cứu thử nghiệm, nhà nghiên cứu kiểm soát được đối tượng nghiên cứu, quá trình thử nghiệm hay can thiệp, các số đo kết quả và những tập hợp điều kiện để tiến hành thử nghiệm. Cụ thể là nhà nghiên cứu quyết định ai là đối tượng chịu tác động trước một can thiệp và ai là đối tượng không chịu sự tác động của sự can thiệp làm đối chứng. Sự lựa chọn này được làm theo cách sao cho kết quả so sánh giữa nhóm chịu sự tác động và nhóm không chịu sự tác động càng tránh được sai số hệ thống càng tốt.

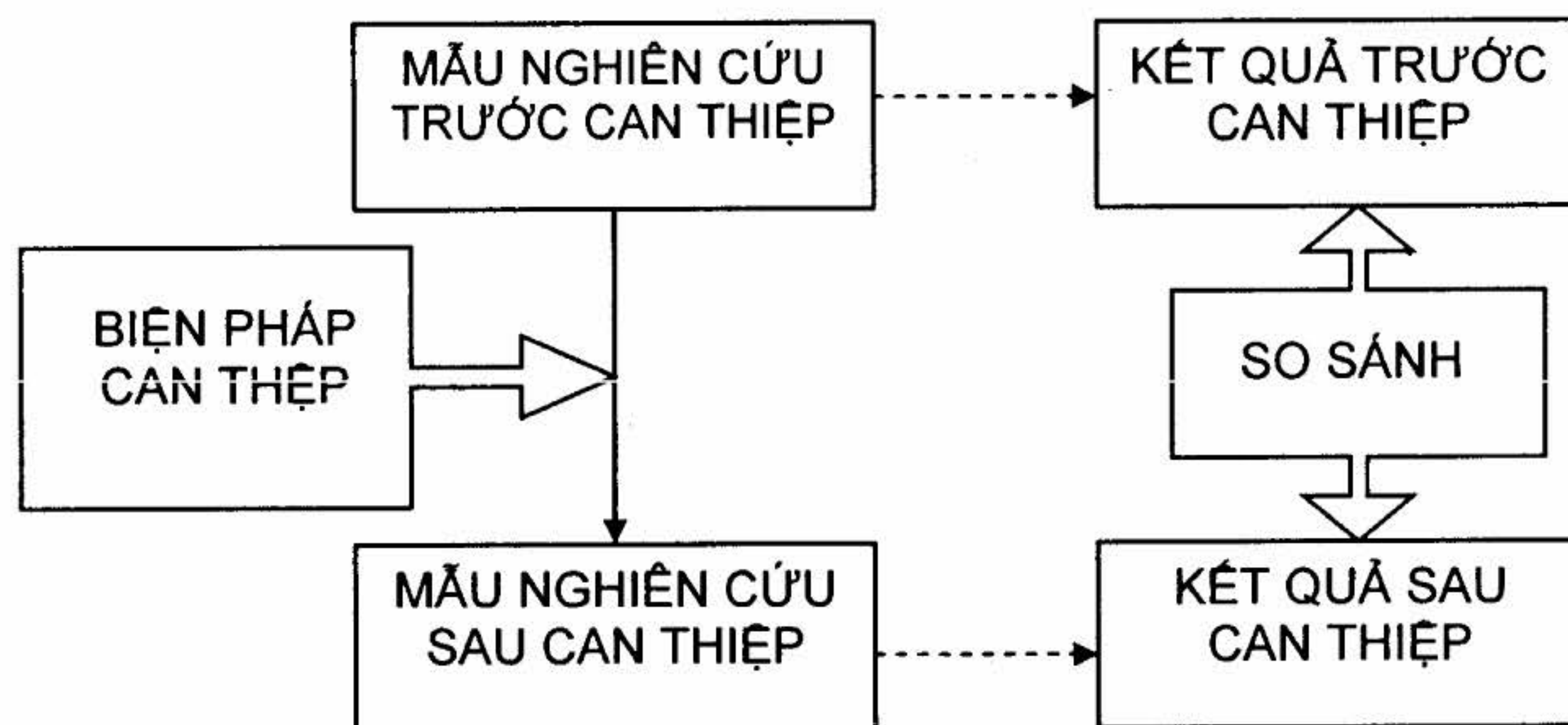
Mục đích của các thiết kế nghiên cứu thử nghiệm là đảm bảo các số liệu có giá trị liên quan đến một thử nghiệm đang được kiểm tra càng có giá trị kinh tế càng tốt (sức mạnh thống kê ở mức tối đa với chi phí và sự bất lợi ở mức tối thiểu). Thực tế, bản chất của nghiên cứu thử nghiệm so sánh chính là ở chỗ chúng ta đảm bảo rằng:

- Sự khác biệt duy nhất giữa hai nhóm là ở chỗ có can thiệp;
- Có số đơn vị nghiên cứu đủ lớn từ những nhóm so sánh;
- Các phương pháp xác suất thích hợp được dùng để xác định mối quan hệ giữa can thiệp và kết quả.

5.3.2. Thiết kế can thiệp trước - sau (can thiệp không đối chứng)

Thiết kế can thiệp không đối chứng hay được sử dụng trong các nghiên cứu can thiệp mang tính chất thăm dò, kiểm tra biện pháp can thiệp trước khi áp dụng “đại trà” các biện pháp can thiệp này. Chẳng hạn để áp dụng một biện pháp quản lý nào đó người ta hay áp dụng mô hình can thiệp không đối chứng trên một mẫu nhỏ để rút kinh nghiệm sau đó sẽ triển khai trên mô hình lớn hơn. Do không có nhóm đối chứng nên cách can thiệp này khó kiểm soát các yếu tố bên ngoài biện pháp can thiệp gây nhiễu đến kết quả can thiệp.

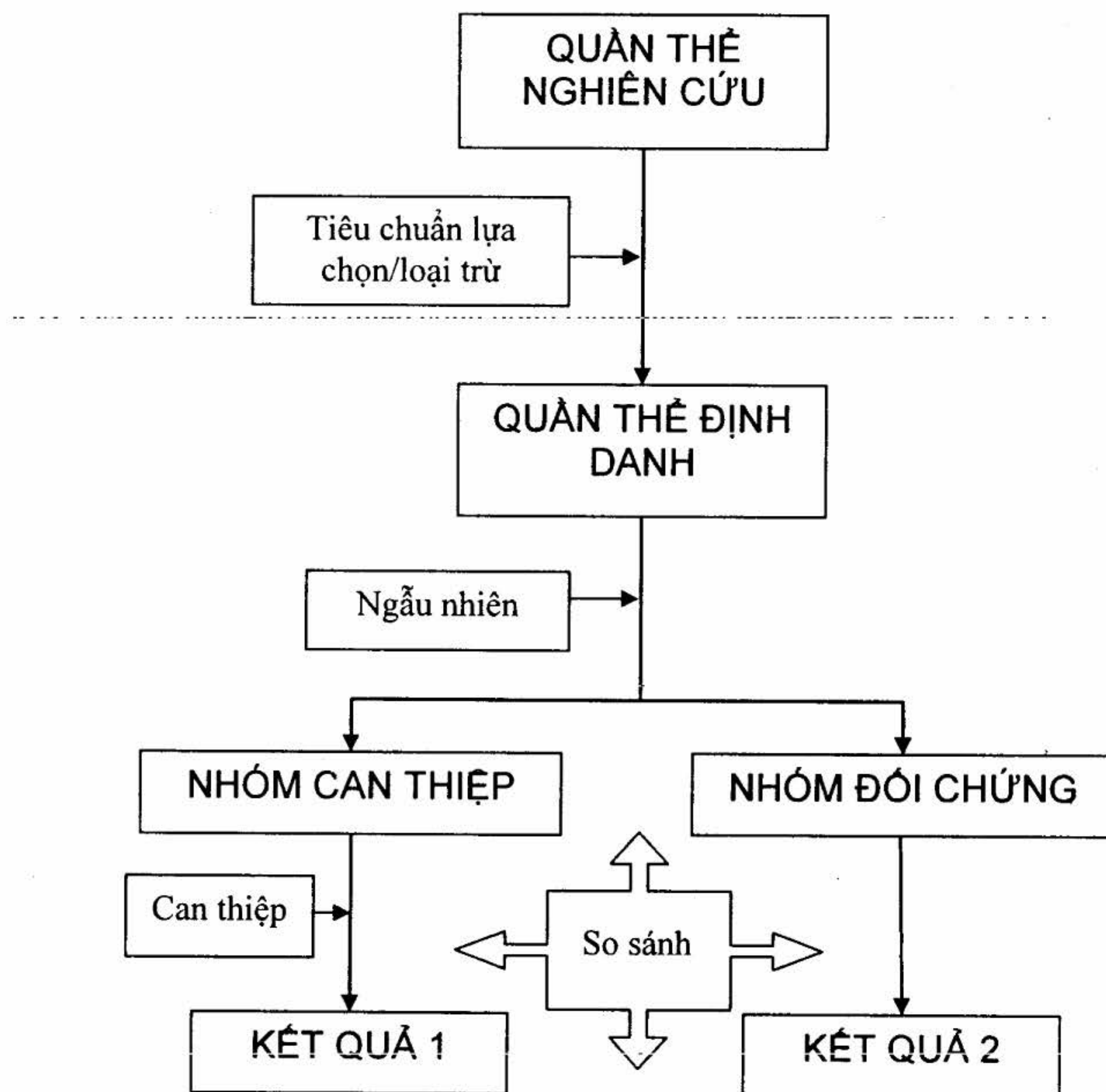
Vì không có nhóm đối chứng nên mô hình can thiệp này chỉ nên áp dụng khi kiểm soát tốt được các yếu tố gây nhiễu lên kết quả can thiệp.



Hình 8.8. Thiết kế can thiệp không đối chứng

5.3.3. Thiết kế can thiệp ngẫu nhiên có đối chứng

Trong nghiên cứu sức khỏe, chúng ta thường quan tâm đến thử nghiệm mang tính so sánh, trong đó có một hay nhiều nhóm với những can thiệp cụ thể như: áp dụng với cách điều trị tốt nhất hiện có, một biện pháp quản lý hoặc một can thiệp cộng đồng, được so sánh với một nhóm không được tác động với can thiệp đó. Tác dụng của nhóm can thiệp với một hay nhiều biến số đầu ra được so sánh đối chiếu với nhóm đối chứng bằng cách sử dụng những quy trình thống kê và đánh giá tầm quan trọng của sự khác nhau quan sát được. Hai dạng thử nghiệm so sánh là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (randomized clinical trial - RTC) và thử nghiệm can thiệp cộng đồng (community intervention trial - CIT).



Hình 8.9. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng

Các thử nghiệm can thiệp là những nghiên cứu có độ tin cậy cao trong việc khẳng định hay bác bỏ giả thuyết về mối quan hệ nhân - quả, nhưng là loại nghiên cứu đòi hỏi phải thiết kế đúng đắn, tuân thủ chặt chẽ trình tự đã định sẵn, thời gian thường dài và tốn kém kinh phí. Thuật ngữ "can thiệp" ở đây được biểu thị cho bất kỳ hành động nào của nhà nghiên cứu tác động vào quá trình hình thành hoặc diễn biến của sự vật hiện tượng. Thiết kế

nguyên cứu can thiệp rất thích hợp cho các nghiên cứu thực nghiệm tại phòng thí nghiệm hoặc thực nghiệm lâm sàng.

Sơ đồ trên đây là một thiết kế đầy đủ của nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên có đối chứng. Sau khi xác định được quần thể định danh, để không có sai số hệ thống trong việc chọn đối tượng nghiên cứu, cách lựa chọn quần thể nghiên cứu tốt nhất là chọn ngẫu nhiên từ quần thể định danh (quần thể đích). Tất nhiên, thành công của thử nghiệm và các kết quả của thử nghiệm có thể được suy rộng ra cho toàn bộ quần thể định danh hay không là phụ thuộc vào việc chọn mẫu nghiên cứu mang tính đại diện như thế nào.

Trong hầu hết các thử nghiệm can thiệp, nghiên cứu có thể bị giới hạn trong một phân nhóm của quần thể nghiên cứu vì những lý do khác nhau. Vì vậy những lý do này cần phải được liệt kê trước khi bắt đầu thử nghiệm như những tiêu chuẩn để lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ đối tượng đưa vào thử nghiệm.

Trường hợp đối tượng nghiên cứu là con người thì việc tiến hành thử nghiệm trên người cần phải xem xét đến vấn đề đạo đức theo các điều khoản qui định trong Tuyên bố Helsinki. Về mặt nguyên tắc họ phải là người tự nguyện hoặc đồng ý tham gia vào nghiên cứu, những đối tượng không đồng ý tham gia cần phải loại khỏi mẫu nghiên cứu. Những đối tượng còn lại sau khi đã qua giai đoạn loại trừ sẽ tạo thành nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu. Đây là nhóm đối tượng của thử nghiệm. Các đối tượng này sẽ được phân bổ một cách ngẫu nhiên dựa theo các yếu tố thử nghiệm khác nhau và cho nhóm đối chứng.

Một khi các đối tượng đã được phân thành thử nghiệm và nhóm đối chứng, họ sẽ được theo dõi cẩn thận trong một giai đoạn cụ thể với các điều kiện chặt chẽ và kết quả của thử nghiệm được ghi chép lại. Kết quả đó có thể là một sự kiện nhị phân, chẳng hạn như chữa được bệnh, giảm được đau... hoặc có thể được đo lường như một biến số liên tục như giảm số lần bán kháng sinh, giảm huyết áp... hay từng phân đoạn của biến số. Tiếp đó người ta dùng các phương pháp thống kê thích hợp để so sánh các số đo kết quả giữa các nhóm.

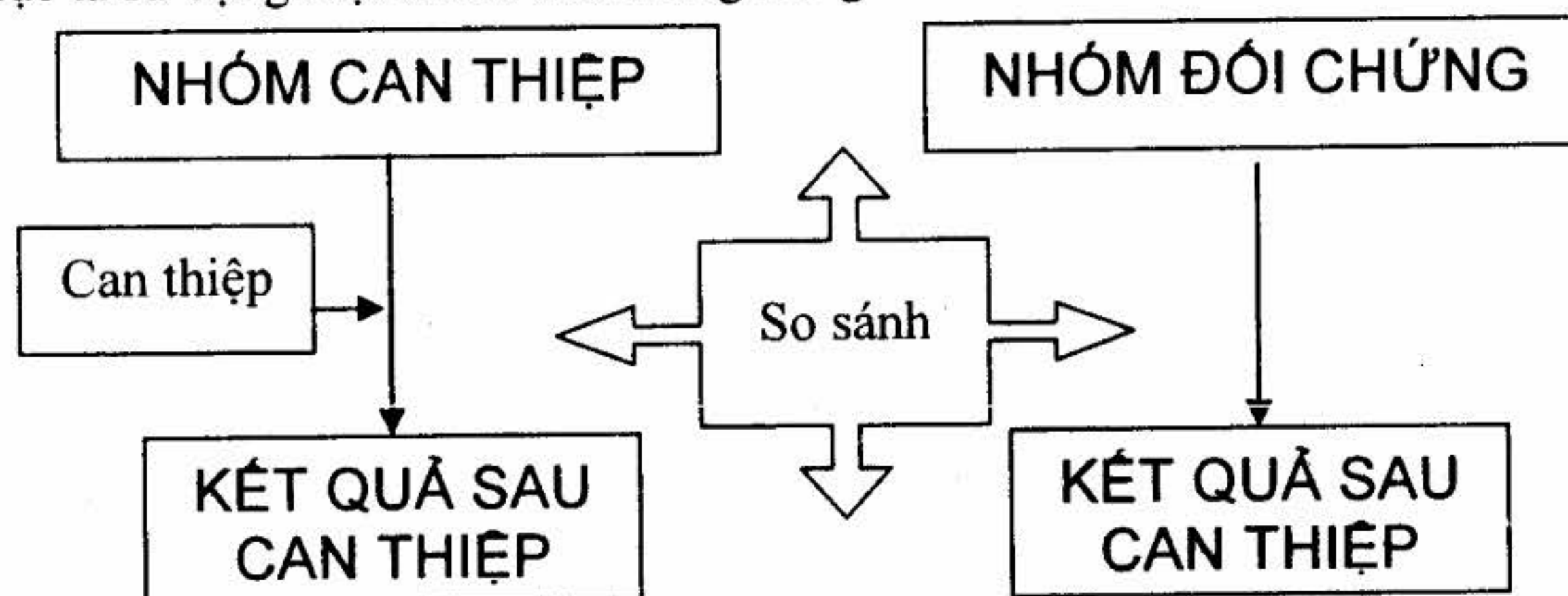
Mặc dù các đối tượng được chỉ định một cách ngẫu nhiên cho các nhóm thử nghiệm và nhóm đối chứng, nhưng vẫn có thể xảy ra sai số hệ thống. Vẫn có thể có những khác biệt có thể nhận thấy được giữa hai nhóm về một hay nhiều biến số nhiễu tiềm ẩn. Do vậy nếu có sự khác biệt đáng kể nào thì cần phải có những điều chỉnh thích hợp khi hoàn thiện việc so sánh thống kê các kết quả.

Một trong các biện pháp để loại trừ các sai lệch trong nghiên cứu can thiệp là kỹ thuật "làm mù đôi", hoặc nếu có thể được thì "làm mù ba" (người bệnh, thầy thuốc, người xử lý số liệu đều không biết). Trong kỹ thuật là mù đôi, cả người nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu đều không biết đâu là nhóm thử và đâu là nhóm đối chứng. Kỹ thuật này đặc biệt phải được tiến hành trong những nghiên cứu mà kết quả thường mang tính nhận định chủ quan như "khá hơn", "không thay đổi" hay "kém đi"... Kỹ thuật làm mù đôi thường được sử dụng trong khi thiết kế thử nghiệm lâm sàng để khẳng định rằng hiệu quả trong nghiên cứu can thiệp là do chính phương pháp điều trị can thiệp chứ không phải do ảnh hưởng của sự điều trị.

5.3.4. Thiết kế can thiệp so sánh 2 nhóm

Mô hình thiết kế này còn được gọi là mô hình nghiên cứu phòng thực nghiệm với 2 nhóm, một nhóm can thiệp và một nhóm đối chứng. Trong mô hình thiết kế nghiên cứu này, ít nhất có một đặc tính của nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng sẽ không được đảm bảo:

- Hoặc là tính ngẫu nhiên trong lựa chọn nhóm,
- Hoặc là sử dụng một nhóm đối chứng riêng rẽ.



Hình 8.10. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu can thiệp so sánh 2 nhóm

5.3.5. Ưu nhược điểm

Thiết kế can thiệp là cách tốt nhất để chứng minh mối quan hệ nhân quả. Thiết kế thử nghiệm có khả năng kiểm soát được các đối tượng, sự can thiệp, và do đó kiểm soát được các yếu tố gây nhiễu ở mức tối đa. Tuy nhiên, các nghiên cứu thử nghiệm không phải lúc nào cũng mang tính khả thi vì nó có thể liên quan đến vấn đề đạo đức, đặc biệt là khi các biện pháp can thiệp có tác động tới sức khoẻ con người. Chi phí cho nghiên cứu thử nghiệm thường cao hơn rất nhiều so với các loại nghiên cứu khác.

Mặt khác, yêu cầu nhóm thử và nhóm chứng trước khi can thiệp phải có những tính chất tương đối đồng đều. Điều này không phải là dễ dàng, đặc biệt là việc lựa chọn nhóm thử và nhóm đối chứng trong thiết kế can thiệp cộng đồng, để hạn chế sai số trong trường hợp này người ta thường lựa chọn cách ghép cặp để hạn chế các sai số mắc phải.

KẾT LUẬN

Thực tế cho thấy, lịch sử ra đời các qui định pháp lý trong lĩnh vực dược được gắn liền với sự phát hiện ra các phản ứng bất lợi của thuốc. Mỗi một sự thay đổi trong hệ thống qui chế của ngành dược đều có liên quan đến các sự kiện bất lợi trong sử dụng thuốc. Và chính những mối nguy cơ bất lợi của thuốc là nguyên nhân dẫn đến sự phát triển của môn học dịch tễ dược học.

Như vậy có thể nói rằng dịch tễ dược học là một môn khoa học ứng dụng các phương pháp nghiên cứu của dịch tễ học để nghiên cứu vấn đề sử dụng thuốc trong cộng đồng. Hiện nay lĩnh vực này đã ngày càng được mở rộng phạm vi nghiên cứu, từ ban đầu chỉ là những phản ứng bất lợi, dịch tễ dược học đã mở rộng phạm vi nghiên cứu đến các vấn đề liên quan đến hiệu quả điều trị, đặc biệt là giai đoạn sau khi thuốc đã được lưu hành trên thị trường.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Khái niệm dịch tễ dược học: định nghĩa, phân tích mối liên quan giữa dịch tễ dược học với dịch tễ học, phạm vi và đối tượng nghiên cứu.
2. Trình bày quá trình hình thành và phát triển của dịch tễ dược học

3. Phân tích phương thức tiếp cận của dịch tễ dược học dựa vào quá trình quan sát sự vật hiện tượng.
4. Phân tích phương thức tiếp cận của dịch tễ dược học dựa dựa vào các nghiên cứu thử nghiệm.
5. Thiết kế nghiên cứu mô tả: khái niệm, các loại thiết kế nghiên cứu mô tả và phân tích ưu nhược điểm.
6. Nghiên cứu có đối chứng: thiết kế nghiên cứu, lựa chọn nhóm nghiên cứu, phương pháp thu thập số liệu và phân tích ưu nhược điểm.
7. Nghiên cứu thuần tập: thiết kế nghiên cứu, lựa chọn nhóm nghiên cứu, phương pháp thu thập số liệu và phân tích ưu nhược điểm.
8. So sánh thiết kế nghiên cứu có đối chứng và thiết kế nghiên cứu thuần tập.
9. Nghiên cứu can thiệp: thiết kế nghiên cứu, các loại nghiên cứu can thiệp và ưu nhược điểm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thanh Bình (2007). Dịch tễ dược học. Nhà xuất bản Y học.
2. F. Dabis, J. Drucker, A. Moren (1992). Dịch tễ học can thiệp. Nhà xuất bản Y học 1992. Đặng Văn Khoát dịch ra tiếng Việt.
3. Remigio D. Mercado (1994). Dịch tễ học dành cho các nhà quản lý y tế. Đề án đào tạo 03/SIDA/Indevelop - Bộ y tế.
4. Brenda Waning, Michael Montagne (2001). Pharmacoepidemiology - Principles and Practice. McGraw - Hill, Medical Publishing Division.
5. Brian L. Strom (2005). Pharmacoepidemiology. Fourth Edition, John Wiley & Sons.
6. Charles H. Hennekens, Julie E. Buring (1994). Epidemiology in Medicine. Little, Brown and Company Boston/Toronto.
7. WHO (1992). How to investigate drug use communities. WHO, Action Programme on Essential Drug.

CHƯƠNG 9. KINH TẾ DƯỢC

Nguyễn Thanh Bình, Maarten J Postma

MỤC TIÊU

1. Trình bày được khái niệm, quá trình phát triển, phạm vi và đối tượng nghiên cứu của kinh tế dược.
2. Trình bày được các loại chi phí trong kinh tế dược và cho ví dụ.
3. Trình bày được các loại thiết kế nghiên cứu ứng dụng trong kinh tế dược.
4. Trình bày được các phân tích kinh tế dược, ứng dụng và cho ví dụ:
 - a. Phân tích giảm thiểu phí tổn (CMA);
 - b. Phân tích Phí tổn - Lợi ích (CBA);
 - c. Phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm (CEA);
 - d. Phân tích Phí tổn - Hiệu dụng (CUA).

MỞ ĐẦU

Phí tổn trong ngành y tế, kể cả chi phí cho thuốc mới đã gia tăng một cách đáng kể và là mối quan tâm hàng đầu các cơ quan quản lý y tế nói chung và các cơ sở y tế nói riêng, kể cả khu vực y tế công cộng và tư nhân. Kinh tế dược - một môn khoa học tương đối mới - nhằm mục tiêu kết hợp những tiến bộ về mặt lâm sàng với các dược phẩm mới cùng với giá cả của các sản phẩm cũng như các liệu pháp điều trị mới. Mặc dù, những nguyên tắc cơ bản của môn kinh tế dược đã được áp dụng từ lâu và ứng dụng vào thực tiễn mỗi ngày một phát triển, và là một công cụ vô cùng quan trọng cho các nhà hoạch định chính sách y tế, các nhà sản xuất dược phẩm. Tuy nhiên, nguyên lý và phương pháp của môn học này vẫn còn xa lạ với hầu hết các cán bộ y tế nói chung và bác sĩ, dược sĩ nói riêng. Chương này nhằm giới thiệu một cách khái quát những khái niệm và phương pháp cơ bản thông dụng trong lĩnh vực kinh tế dược.

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ KINH TẾ DƯỢC

1.1. Khái niệm kinh tế dược

Kinh tế dược, nói một cách đơn giản là phương thức tìm kiếm sự cân bằng giữa các loại chi phí liên quan tới thuốc (hoặc phương thức điều trị mới) với hiệu quả điều trị mà nó mang lại đối với người bệnh.

Kinh tế dược là môn học sử dụng những ứng dụng của những phương pháp trong xã hội và khoa học thực nghiệm để nghiên cứu những phương pháp trị liệu của thuốc hay dịch vụ y tế khác nhau nhằm mang lại kết quả tốt cho ngành chăm sóc sức khỏe người dân trong cộng đồng.

Các phân tích liên quan tới kinh tế dược không đơn thuần chỉ nhằm vào phí tổn hay lợi nhuận thu được từ các loại thuốc mà còn xem xét hiệu quả của thuốc trên phương diện trị liệu cùng với những chi phí trong dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Kinh tế dược coi trọng giá

trị của thuốc trên phương diện cải thiện tình trạng bệnh hay làm giảm chi phí toàn diện và đồng thời duy trì được chất lượng của dịch vụ chăm sóc sức khỏe.

Về mặt nguyên tắc, kinh tế dược ứng dụng các nguyên lý kinh tế cơ bản để đánh giá hiệu quả của các phương pháp trị liệu/dược phẩm mới dựa trên phương diện phí tổn và chất lượng cuộc sống của người bệnh (bệnh nhân cảm thấy khá hơn, hài lòng với tình trạng sức khỏe hơn). Trong kinh tế dược, áp dụng một số mô hình phân tích khác nhau như: phân tích giảm thiểu phí tổn, phân tích phí tổn - lợi ích, phí tổn - hiệu nghiệm, và phí tổn - hữu dụng. Trong mỗi phân tích này, một số thông số cần phải được ước lượng. Các phương pháp toán thống kê có thể dùng cho việc ước lượng này, với điều kiện các mô hình phân tích phải thỏa mãn một số điều kiện giả định.

1.2. Lịch sử hình thành và phát triển kinh tế dược

Kinh tế dược có lịch sử phát triển gắn liền với quá trình khảo cứu các phương pháp phân tích chi phí điều trị của một thuốc mới hay liệu trình điều trị mới (phân tích tối thiểu hóa phí tổn, phí tổn - lợi ích, phí tổn - hiệu nghiệm, phí tổn hữu dụng, đánh giá chất lượng cuộc sống). Cơ sở nền tảng cho các phương pháp khảo cứu dùng trong môn kinh tế dược dựa vào các môn khoa học khác nhau như: kinh tế học, dịch tễ học, dược khoa, y khoa, và khoa học xã hội.

Xét về mặt thời gian, kinh tế dược là một môn khoa học vẫn còn tương đối mới mẻ. Xét về góc độ lịch sử, kinh tế dược bắt nguồn từ môn kinh tế học. Đầu những năm 60 của thế kỷ XX, kinh tế học bắt đầu được áp dụng vào lĩnh vực y tế, trong đó đã đề cập đến cách thức sử dụng những dữ liệu về kinh tế để phân tích chi phí trong lĩnh vực y tế và những vấn đề liên quan đến sức khỏe. Kenneth Arrow, một nhà kinh tế học đã được trao giải thưởng Nobel, trong một bài viết rất nổi tiếng xuất bản năm 1963, đã phân biệt một cách rõ ràng phạm vi của lĩnh vực kinh tế ý thế nói chung và kinh tế dược nói riêng với kinh tế hàng hóa thông thường khác. Chính bài viết nổi tiếng này đã đặt nền tảng cho việc áp dụng kinh tế vào đánh giá hiệu quả của lĩnh vực y tế.

Đầu những năm 70, kinh tế dược bắt đầu được đưa vào trong các chương trình đào tạo về y tế. Năm 1978, McGhan, Rowland và Bootman thuộc Trường đại học Minnesota (Mỹ), đã giới thiệu những khái niệm ban đầu về phân tích phí tổn - lợi ích, phí tổn - hiệu nghiệm trong tạp chí chuyên ngành American Journal of Hospital. Đầu những năm 1980, các công cụ phân tích và đo lường để đánh giá hiệu quả chăm sóc y tế đã được thành hình và tiếp tục sửa đổi, bổ sung ngày càng hoàn thiện hơn.

Những năm cuối thập niên 80 của thế kỷ XX, kinh tế dược đã chính thức ra đời và được coi như một hợp phần của quan trọng thuộc phạm vi của kinh tế y tế.

Những năm 90, phí tổn trong nhu cầu chăm sóc sức khỏe ngày càng gia tăng trong khi nguồn lực tài chính của các quốc gia thì chỉ có giới hạn, những điều này đã tạo nên áp lực cho các nhà quản lý và quản trị ngân sách tài chính phải dự toán các loại chi phí cho dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Từ những thay đổi cần thiết này, kinh tế dược đã có sự thay đổi từ một môn học mang tính lý thuyết sang môn khoa học mang tính chất thực hành. Hiện nay kinh tế dược đã có mặt trong chương trình giảng dạy đào tạo dược sĩ trình độ đại học và sau đại học của hầu hết các trường đại học đào tạo dược sĩ trên thế giới.

Theo bản báo cáo hàng năm về chi phí về thuốc của Mehl B và Santell J, chi phí thuốc trong năm 2001 tăng khoảng từ 11% đến 15%. Phí tổn cho nghiên cứu và phát triển thuốc tăng từ 24 tỷ USD trong năm 1999 đã lên đến 26,4 tỷ USD trong năm 2000 và sẽ còn

cao hơn nữa trong năm 2001. Ngành công nghiệp sản xuất thuốc generic dự trù tăng lên đến 20 tỷ USD vào năm 2005 (12 tỷ USD/năm 1999, 14 tỷ USD/năm 2000). Tại Mỹ, tổng chi phí cho ngành y tế trong những năm qua đã gia tăng hàng năm khoảng trên 10% tổng giá trị sản phẩm quốc nội (GDP - Gross Domestic Product), nhưng con số thật sự còn cao hơn nữa, ví dụ chi phí tổng quát cho ngành y tế (NHE - National Health Expenditure) chiếm 10,5 % tổng giá trị sản phẩm quốc nội (GDP) trong năm 1988, 12% vào năm 1990, 13,5% vào năm 1997 và 14,2 % vào năm 1997. Trong 5 năm sau đó con số này được dự kiến có thể lên đến 15% tổng giá trị các sản phẩm quốc nội hàng năm. Nguyên nhân cơ bản dẫn đến giá thuốc ngày càng tăng là do các dược phẩm mới phần lớn được sản xuất từ công nghệ sinh học nên phí tổn rất cao, các hãng dược phẩm tốn rất nhiều tiền để quảng cáo trực tiếp thuốc đến người tiêu thụ qua các phương tiện truyền thông đại chúng... Ngoài ra, dân số thế giới đang có xu hướng già hóa nên nhu cầu sử dụng thuốc cũng ngày càng nhiều hơn.

Mục đích chính của kinh tế dược là hỗ trợ đắc lực cho các quản lý và nhà hoạch định tài chính về thuốc, bảo hiểm y tế cùng với các loại dịch vụ y tế phát hiện ra được những phương thức làm giảm chi phí về thuốc đang ngày càng gia tăng một cách đáng kể nhưng đồng thời vẫn đảm bảo duy trì được chất lượng chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

Căn cứ vào số lượng tạp chí chuyên ngành và số liệu những các báo cáo thử nghiệm về khía cạnh phí tổn và hiệu quả đạt được có mặt trên các trang thông tin điện tử, cho thấy được mức độ liên quan mật thiết giữa lĩnh vực kinh tế dược với các dịch vụ sức khỏe cộng đồng. Ngoài những Tạp chí y khoa nổi tiếng trên thế giới như The British Medical Journal (BMJ), New England Journal of Medicine (NEJM), Annals of Internal Medicine, Lancet, Journal of the American Medical Association (JAMA)... đều có đăng những công trình nói về kết quả những nghiên cứu về mặt kinh tế trong lĩnh vực kinh tế dược; những tạp chí chuyên khoa chọn lọc như American Journal of Health System Pharmacy, Formulary, Hospital Pharmacy, Annals of Pharmacotherapy, Disease Management & Health Outcomes... thường xuyên công bố các công trình nghiên cứu về kinh tế dược; những tạp chí chuyên về kinh tế và sức khỏe như Pharmacoeconomics, Journal of Health Economics, Drug Benefit Trends, International Journal of Technology Assessment in Health Care... cũng là những tạp chí chuyên nghiên cứu về lĩnh vực kinh tế dược.

Tổng hợp các công trình nghiên cứu về kinh tế dược, chẳng hạn trên trang thông tin điện tử như Medline hay PubMed, các đề tài về cung ứng chăm sóc sức khỏe (Delivery healthcare) từ năm 1995 đến 2001 đã có hơn 700.000 bài công bố, trong đó các nghiên cứu về phân tích chi phí – lợi ích (Cost Benefit Analysis) hay phân tích chi phí – hiệu quả (Cost Effectiveness Analysis) có khoảng 500.000 đến trên 600.000 bài công bố về các loại thử nghiệm hiện nay. Thêm vào đó, riêng các nghiên cứu về kinh tế dược và phân tích chi phí - hiệu quả trong Medline có sự gia tăng đáng kể về các công bố kết quả thử nghiệm từ 92.250 bài (năm 1996), 98.124 bài (năm 1997), 103.384 bài (năm 1998), 108.073 bài (năm 1999) lên tới 118.963 bài (năm 2000).

1.3. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu của kinh tế dược

Phạm vi ứng dụng các kết quả của kinh tế dược gồm ba đối tượng chính: phục vụ xã hội, phục vụ tập thể và phục vụ cá thể. Quá trình nghiên cứu kinh tế dược thường căn cứ trên các đối tượng chọn lựa, ví dụ như một nghiên cứu nhằm vào sự giảm hiệu lực của sản phẩm nào đó tiêu thụ ở một quốc gia thì đối tượng hướng tới sẽ là xã hội, nếu nghiên cứu này nhằm mục đích làm giảm chi phí thuốc trong phác đồ điều trị thì đối tượng lại là cơ quan quản lý y tế. Nếu phân tích nhằm mục đích tìm ra được phí tổn thấp cùng với đảm bảo

chất lượng cuộc sống của từng cá nhân được cải thiện hơn thì đối tượng hướng tới là cá nhân. Mỗi một nhóm đối tượng mà kinh tế dược hướng tới sẽ có một loạt câu hỏi khác nhau, ước tính phí tổn trong mỗi trường hợp cũng sẽ cho những câu trả lời khác nhau.

Qua lịch sử phát triển của lĩnh vực kinh tế dược và sự mở rộng ngày càng lớn về phạm vi của lĩnh vực này, đối tượng quan tâm của các nghiên cứu về kinh tế dược cần được cân nhắc kỹ lưỡng. Điểm quan trọng nhất là cần phải xác định các nghiên cứu phân tích kinh tế dược này nhằm vào quan điểm hay đối tượng nào, bởi vì mỗi một đối tượng sẽ có một phương pháp thu thập số liệu và đánh giá kết quả khác nhau và phụ thuộc vào từng bối cảnh cụ thể.

Trong lịch sử, khi đánh giá một loại thuốc mới, những nhà hoạch định tài chính trong việc lựa chọn thuốc cho các cơ quan dịch vụ y tế thường căn cứ trên các kết quả thử nghiệm lâm sàng liên quan đến độ an toàn và hiệu quả (hay hiệu nghiệm) của thuốc. Hiệu nghiệm của thuốc thường đánh giá khả năng của một dược phẩm thông qua một đánh giá thử nghiệm lớn trong khuôn khổ thử nghiệm trong phòng thí nghiệm và được thừa nhận là có kết quả tốt. Tuy nhiên, sự hiệu nghiệm của thuốc khi tham gia vào thị trường trong bối cảnh có sự tham gia sử dụng rộng rãi của nhiều đối tượng: các cơ sở điều trị, người bệnh và nhân viên y tế với các điều kiện môi trường và hoàn cảnh khác nhau, hoàn toàn không giống như các thử nghiệm trong phòng thí nghiệm. Kinh tế dược chú trọng đến sự hữu hiệu và hữu dụng thật sự của thuốc trên cộng đồng hơn là hiệu nghiệm được công bố bởi các hãng dược phẩm thông qua những công trình thử nghiệm lâm sàng trên một số bệnh nhân tình nguyện và theo một loạt tiêu chuẩn đã được ấn định trước.

2. CÁC LOẠI CHI PHÍ TRONG KINH TẾ DƯỢC

Ngoài những đối tượng hướng tới khác nhau, chi phí hay phí tổn cũng chia ra rất nhiều loại trong kinh tế dược, chi phí được định nghĩa như là những phí tổn gánh chịu dùng để cung cấp sản phẩm và dịch vụ y tế. Phí tổn nhìn chung được phân loại thành các loại chi phí sau:

2.1. Chi phí cố định (Fixed Cost) và chi phí biến đổi (Variable Cost)

Chi phí cố định (Cf) là chi phí mà trong khoảng ngắn hạn không phụ thuộc vào số lượng sản phẩm được tạo ra, là các chi phí cần cho thiết lập một hoạt động sản xuất nào đó. Ví dụ, trong hoạt động khám chữa bệnh của bệnh viên, một trong các loại chi phí cố định là chi phí trả lương cơ bản cho nhân viên y tế, chi phí này không phụ thuộc vào số lượng người bệnh đến khám chữa bệnh tại đây.

Chi phí biến đổi (Cv) là chi phí thay đổi trực tiếp theo số lượng sản phẩm. Trong ví dụ trên chi phí cho tiền thuốc điều trị cho người bệnh là chi phí biến đổi vì nó tăng hay giảm theo số lượng bệnh nhân.

Chú ý rằng, trong khoảng dài hạn tất cả các chi phí có thể bị thay đổi và chi phí cố định thường được định nghĩa trong mối quan hệ với thời gian được xem xét, chẳng hạn như một chu kỳ tài chính (thường là một năm).

2.2. Tổng chi phí (total cost) và chi phí trung bình (Average Cost)

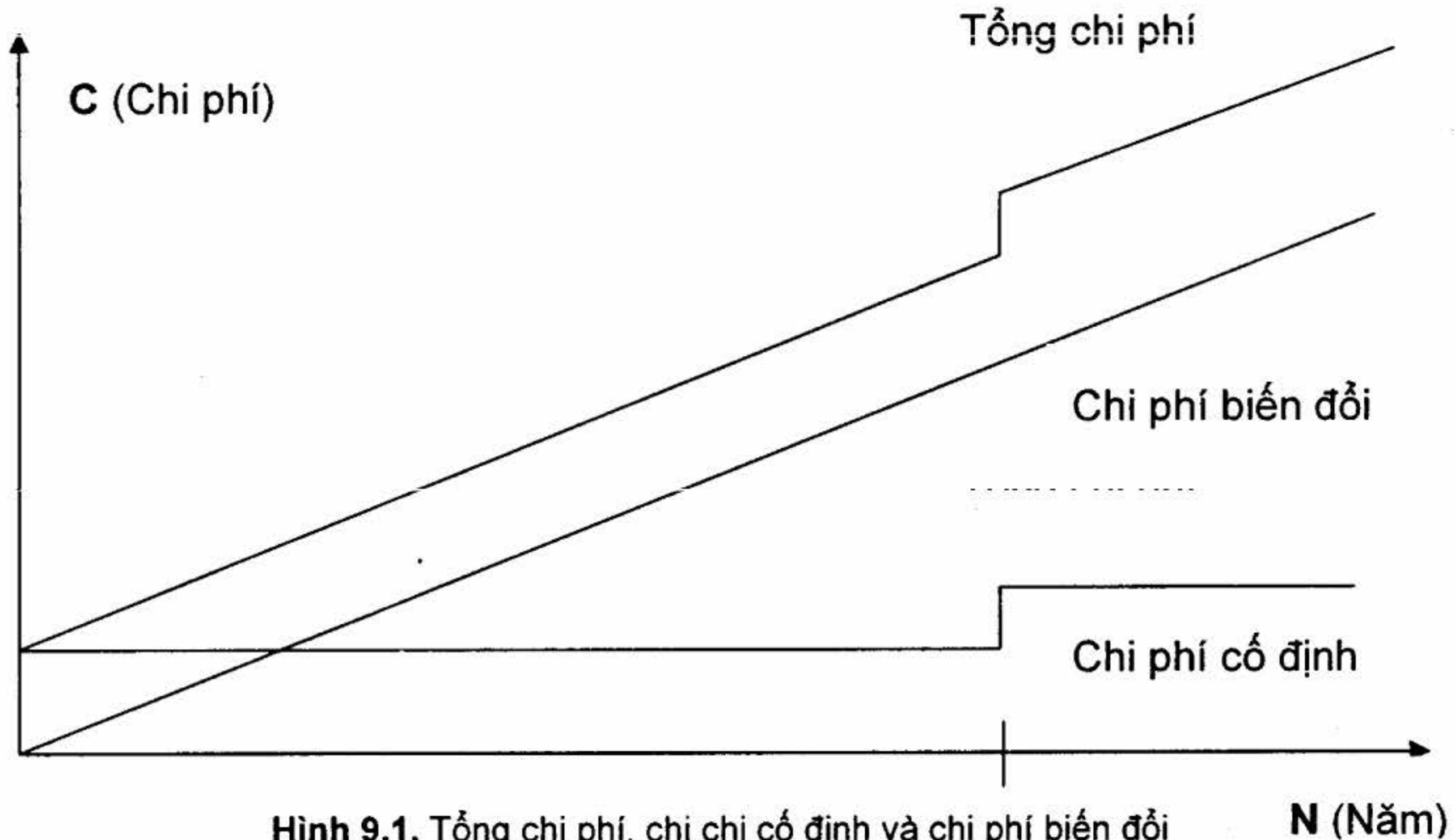
Tổng chi phí (Ct) là tất cả các chi phí để sản xuất ra một mức sản phẩm nhất định. Ví dụ, chi phí để cung cấp dịch vụ bảo vệ sức khỏe bà mẹ và trẻ em. Tổng chi phí được tính theo công thức sau:

$$\text{Tổng chi phí (Ct)} = \text{Chi phí cố định} + \text{Chi phí biến đổi}$$

Tổng chi phí (Ct) = Chi phí vốn + Chi phí thường xuyên

Tổng chi phí (Ct) = Chi phí trực tiếp + Chi phí gián tiếp

Chi phí trung bình (Ca) hay chi phí đơn vị là chi phí cho một sản phẩm đầu ra. Chi phí trung bình được tính bằng tổng chi phí chia cho số lượng sản phẩm đầu ra. Ví dụ chi phí điều trị trung bình cho một người bệnh tại bệnh viện A năm 2010 bằng tổng chi phí điều trị chia cho số bệnh nhân tại bệnh viện A trong năm 2010.



Hình 9.1. Tổng chi phí, chi chi cố định và chi phí biến đổi

2.3. Chi phí biên hay chi phí ngoại biên (Marginal Cost)

Chi phí biên (Cm) là chi phí thêm khi sản xuất thêm một đơn vị sản phẩm hàng hóa nào đó, nói cách khác đó là chi phí phát sinh khi chuyển từ n sản phẩm sang n+1 sản phẩm.

Nói rộng hơn, chi phí biên thể hiện sự thay đổi về mối quan hệ giữa tổng chi phí với khối lượng hoạt động của một chương trình nào đó. Vấn đề đặt ra là chi phí biên có ý nghĩa như thế nào so với chi phí trung bình? Xem xét mối quan hệ giữa chi phí biên và chi phí trung bình, ta thấy khi chi phí biên của đơn vị sản phẩm tiếp theo lớn hơn chi phí trung bình của đơn vị sản phẩm đã được sản xuất ra thì việc sản xuất đơn vị sản phẩm tiếp theo sẽ làm tăng chi phí trung bình cho mỗi đơn vị sản phẩm. Ngược lại, chi phí biên cho đơn vị sản xuất tiếp theo nhỏ hơn chi phí trung bình của đơn vị sản phẩm đã được sản xuất ra thì việc sản xuất đơn vị sản phẩm tiếp theo sẽ làm giảm chi phí trung bình cho mỗi đơn vị sản phẩm. Khi chi biên bằng chi phí trung bình thì việc sản xuất đơn vị sản phẩm tiếp theo sẽ không làm thay đổi chi phí trung bình của đơn vị sản phẩm. Trong phân tích chi phí, việc xác định chi phí biên thường không dễ dàng và trong những trường hợp như vậy người ta phải sử dụng chi phí trung bình thay cho chi phí biên.

2.4. Chi phí trực tiếp (Direct Cost) và chi phí gián tiếp (Nondirect Cost)

Chi phí trực tiếp trong lĩnh vực y tế là những chi phí phát sinh cho hệ thống y tế, cho cộng đồng và cho gia đình người bệnh trong giải quyết trực tiếp bệnh tật. Chi phí này được chia làm 2 loại:

- Chi phí trực tiếp cho điều trị là những chi phí liên hệ trực tiếp đến việc chăm sóc sức khỏe như choc ho phòng bệnh, cho điều trị, cho chăm sóc và cho phục hồi chức năng...

- Chi phí trực tiếp không cho điều trị là những chi phí trực tiếp không liên quan đến khám chữa bệnh nhưng có liên quan đến quá trình khám và điều trị bệnh như: chi phí đi lại, ở trọ...

Chi phí gián tiếp là chi phí thực tế không chi trả. Chi phí này được định nghĩa là mất khả năng sản xuất do mắc bệnh mà người bệnh, gia đình họ, xã hội và đơn vị nơi họ công tác... phải gánh chịu. Hầu hết các nghiên cứu về chi phí do mắc bệnh đã định nghĩa chi phí này là giá trị của mất đi khả năng sản xuất do nghỉ việc, do mất khả năng vận động và do chết sớm mà có liên quan đến bệnh và điều trị bệnh.

Chi phí gián tiếp này sinh dưới 2 hình thức, chi phí do mắc bệnh và chi phí do tử vong. Chi phí mắc bệnh bao gồm giá trị của mất khả năng sản xuất của những người bệnh do bị ốm phải nghỉ việc hoặc bị thất nghiệp. Chi phí do tử vong được tính là giá trị hiện tại của mất khả năng sản xuất do chết sớm hoặc mất khả năng vận động vĩnh viễn do bị bệnh.

2.5. Chi phí vốn và chi phí thường xuyên

Thông thường chi phí vốn và chi phí thường xuyên có hình thức biểu hiện giống nhau, chỉ khác nhau về mục đích và thời gian.

Chi phí vốn hay chi phí đầu tư là chi phí để mua hàng hóa có giá trị sử dụng từ một năm trở lên. Ví dụ, chi phí cho xây dựng cơ bản, đầu tư trang thiết bị máy móc...

Chi phí thường xuyên hay chi phí cho triển khai là những chi phí để mua hàng hóa có giá trị sử dụng dưới một năm. Ví dụ, chi phí trả lương cho cán bộ y tế, chi cho mua thuốc hay vật tư tiêu hao...

2.6. Chi phí không rõ ràng

Khi xem xét các chi phí trong kinh tế được đề điều trị của một bệnh nào đó, ngoài việc xem xét các chi phí trực tiếp, gián tiếp các nhà kinh tế còn xem xét đến một loại chi phí khác đó là chi phí không rõ ràng. Thông thường đó là chi phí do đau đớn, lo sợ, giảm sút chất lượng cuộc sống của người bệnh và gia đình, mất thời gian nghỉ ngơi. Tuy vậy, trong thực tế các chi phí này thường ít được xem xét đến trong đánh giá kinh tế được bởi vì nó mang tính chủ quan và phụ thuộc rất nhiều vào văn hóa. Do vậy, khó có thể định giá các chi phí này sang đơn vị tiền tệ.

Chi phí gián tiếp và chi phí không rõ ràng cần được tính đến khi xem xét gánh nặng kinh tế của một bệnh trên quan điểm xã hội hay quan điểm của người bệnh.

Ngoài ra, các chi phí trong kinh tế được còn được phân loại thành một số chi phí khác như: chi phí cơ hội (opportunity cost), và chi phí trong tương lai ước tính với thời gian...

3. CÁC PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU KINH TẾ DƯỢC

Từ lâu người ta đã sử dụng những phương pháp phân tích trong nghiên cứu kinh tế để áp dụng vào thực hành y dược, những phân tích kinh tế này đã được chú ý nhiều và là phương tiện để giúp các lĩnh vực liên quan đến dịch vụ sức khỏe tìm cách phát triển các mô hình trong ngành kinh tế dược.

Nghiên cứu kinh tế dược là những nghiên cứu có mục đích nhận định, đo lường, tính toán và so sánh các phí tổn (nguồn tài nguyên tiêu thụ) và kết quả (lợi ích, hiệu quả, chất

lượng cuộc sống, hữu dụng, hiệu lực, an toàn, thống kê về bệnh, số tử vong) của những sản phẩm bào chế/sản xuất trong ngành dược.

3.1. Các thiết kế nghiên cứu kinh tế dược

Tùy theo kiểu định giá kinh tế dược, nhà nghiên cứu có toàn quyền lựa chọn loại hình nghiên cứu và những tài liệu tham khảo đã có sẵn trong y, dược văn để làm cơ sở phân tích. Sự chọn lựa phân tích kết quả có thể là riêng biệt cho từng phân tích hay hỗn hợp của phí tổn - lợi ích, phí tổn - tối thiểu, phí tổn - hiệu quả, phí tổn - hữu dụng hay phẩm chất cuộc sống.

Điểm quan trọng ở đây là những nghiên cứu kinh tế dược thường dùng tổng hợp các loại tài liệu tham khảo của nhiều nguồn khác nhau với mục đích để tránh những nhận định, ý kiến chủ quan có thể có của những kết quả thử nghiệm lâm sàng.

Các nguồn dữ liệu sơ cấp sử dụng trong kinh tế dược:

- Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng hay thử nghiệm có kiểm soát và ngẫu nhiên hóa (Randomized Controlled Trials - RCTs). Đây là thiết kế nghiên cứu thường được áp dụng để đánh giá mức độ an toàn và hiệu quả của sản phẩm thử nghiệm. Hiện nay, những thuốc muốn có triển vọng được chấp thuận để đưa vào công thức điều trị đều phải dùng những thử nghiệm loại này để đánh giá hiệu quả của thuốc. Mô hình thiết kế ngẫu nhiên có đối chứng thường bao hàm các dữ liệu được kiểm soát kỹ lưỡng và đầy đủ yếu tố thống kê để tìm ra những sự khác biệt đáng kể trong các phương thức điều trị. Những dữ liệu thu thập trong nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng thường được ghi chép lại sau khi tiến hành thử nghiệm hay còn gọi là dữ liệu tiến cứu (prospective data), khác với cách thức thu thập dữ liệu trong quá khứ (retrospective) nghĩa là không phải khi ở trong thử nghiệm.

- Những nghiên cứu quan sát (Observational Studies). Nghiên cứu quan sát thường thu thập các dữ liệu xảy ra trong thực tế, ví dụ như lấy từ hồ sơ bệnh án, bệnh viện, cơ quan quản lý y tế... Các quan sát này thường đo lường độ hiệu nghiệm của thuốc, và thường phản ánh chất lượng chăm sóc người bệnh. Loại nghiên cứu này thường được làm trong các bệnh viện với mục đích phân tích/đánh giá một quá trình quản trị trong nội bộ, ví dụ như chính sách dùng thuốc hay quyết định của Ban giám đốc để đưa một thuốc vào công thức điều trị... Vì loại nghiên cứu này có tính chất làm tại chỗ cho nên không dễ dàng để dùng kết quả này áp dụng cho một địa điểm khác với một cộng đồng hay bệnh nhân khác.

Các nguồn dữ liệu thứ cấp sử dụng cho kinh tế dược:

- Những dữ liệu hồi cứu (retrospective databases). Những nguồn dữ liệu này này gồm những dữ liệu lấy từ cơ quan quản lý y tế, từ phòng lưu trữ hồ sơ bệnh lý (phòng kế hoạch tổng hợp) trong bệnh viện, bệnh án, hay phòng mạch tư, thường được dùng để chỉ ra được thuốc thích hợp đưa vào vào công thức điều trị. Lợi điểm của phương thức này là các số liệu phản ánh thực tiễn xảy ra trong điều trị và có thể lấy được tương đối dễ dàng. Hạn chế của phương thức này là chất lượng của các dữ liệu thay đổi tùy theo những cơ quan quản lý hay những địa điểm khác nhau. Hơn nữa nếu dữ liệu được lưu trữ qua hệ thống mã số, ví dụ như DRG hay ICD có thể không đồng nhất.

- Ý kiến của những chuyên gia lâm sàng (Expert Clinical Opinion) cũng được coi là quan trọng trong những trường hợp những biến số nghiên cứu bị thiếu và những phân tích nhạy cảm phải được dùng đến.

- Lượng giá dùng thuốc dùng (Drug Use Evaluations – DUEs/Drug Use Reviews - DURs) cũng tốt khi sử dụng để phân tích chi phí và hiệu quả của thuốc tại một địa điểm cố

định như bệnh viện hay cơ quan quản lý y tế nào đó. DUEs có thể phân tích cả thông tin về số lượng và chất lượng. Mục đích của phân tích về số lượng của DUEs là phát triển xu hướng và thời gian dùng thuốc ở những cấp độ khác biệt trong một hệ thống chăm sóc sức khỏe. Mục đích của phân tích về chất lượng của DUEs là xem thuốc dùng có phù hợp hay không. Tóm lại, mục đích của những thử nghiệm loại DUEs là tìm hiểu và tính toán những vấn đề khi thuốc được dùng và nếu kết quả của những tham khảo này cho thấy có sự bất lợi của thuốc thì thuốc có thể được thay đổi trong việc sử dụng.

- Nguồn ấn phẩm, như đã nói ở phần trên, những nguồn tài liệu về kinh tế dược với những kết quả thử nghiệm hiện có rất nhiều trên các loại tạp chí ngành và chuyên ngành. Trước khi dùng những kết quả thử nghiệm từ các tạp chí chuyên ngành, những công trình nghiên cứu này cần phải được đánh giá kỹ lưỡng qua những các biểu mẫu hướng dẫn để làm sao hoàn tất một nghiên cứu kinh tế dược.

3.2. Các phân tích kinh tế dược

Phương pháp luận về kinh tế dược có thể được chia ra làm bốn loại căn bản, bao gồm:

Phân tích giảm thiểu phí tổn (Cost Minimizing Analysis - CMA);

Phân tích Phí tổn - Lợi ích (Cost Benefit Analysis - CBA);

Phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm (Cost Effectiveness Analysis - CEA);

Phân tích Phí tổn - Hữu dụng (Cost Utility Analysis - CUA).

Bảng 9.1. Đơn vị đo lường các phân tích kinh tế dược

Phương pháp	Đơn vị đo lường phí tổn	Đơn vị đo lường kết quả
Phân tích giảm thiểu phí tổn (CMA)	Tiền tệ	Giả định tương đương trong mỗi nhóm
Phân tích Phí tổn - Lợi ích (CBA)	Tiền tệ	Tiền tệ
Phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm (CEA)	Tiền tệ	Đơn vị tự nhiên (số năm sống sót thêm, huyết áp mmHg, lượng đường trong máu...)
Phân tích Phí tổn - Hữu dụng (CUA)	Tiền tệ	Số năm sống sót thêm đã điều chỉnh chất lượng hay những phương tiện hữu dụng khác

Trong bốn phân tích trên, hai đơn vị đo lường được dùng là phí tổn và kết quả:

- Đo lường phí tổn của cả bốn loại là tiền tệ.
- Đo lường kết quả khác biệt cho mỗi phân tích.

3.2.1. Phân tích giảm thiểu phí tổn (CMA)

Phân tích giảm thiểu phí tổn (CMA) nhằm mục đích so sánh phí tổn của các loại dược phẩm, phác đồ điều trị hay các dịch vụ... được coi là cho một kết quả trị liệu giống nhau. Khi hai kết quả (an toàn và hiệu lực) của hai can thiệp hay phương thức điều trị hay nhiều hơn nữa được coi là như nhau (bằng nhau), thì phân tích này hay được sử dụng, khi đó chúng ta chỉ quan tâm đầu vào và phương thức nào có chi phí đầu vào thấp hơn thì được coi là hiệu quả hơn.

Điều quan trọng và cũng là điểm bất lợi trong phân tích CMA này là phải giả định rằng các thuốc trong phân tích này đều có hiệu lực giống nhau về trị liệu kể cả phản ứng tương tác có thể xảy ra, nhưng chỉ khác nhau về chi phí, khi đó thuốc rẻ tiền nhất sẽ được dùng.

Ví dụ điển hình cho loại phân tích này là so sánh một thuốc có tên biệt dược với thuốc generic.

Các ví dụ về phân tích giảm thiểu phí tổn:

- Hai loại thuốc hạ huyết áp thuộc nhóm ức chế men chuyển (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors - ACEIs) là Vasotec và enalapril, giá trên thị trường cho thấy enalapril rẻ hơn Vasotec, người có thẩm quyền lựa chọn thuốc sẽ chọn thuốc có tên generic là enalapril chi phí sẽ rẻ hơn để đưa vào công thức điều trị.

- So sánh hai thuốc hạ huyết áp nhóm ức chế men chuyển (ACEIs) có cùng một cơ chế tác dụng cho biết rằng thuốc A cho nhiều phản ứng phụ bất lợi, thuốc B cho rất ít phản ứng phụ. Một phân tích kỹ lưỡng cần được thực hiện gồm cả hai lĩnh vực là lâm sàng và kinh tế trước khi áp dụng phân tích giảm thiểu phí tổn này. Nếu kết quả so sánh không xác định được hiệu lực và an toàn của cả hai thuốc trên phương diện lâm sàng thì CMA không thể áp dụng được.

- Hai dự án can thiệp nhằm giảm tỷ lệ tai nạn thương tích trẻ em học đường ở hai huyện A và B. Kết quả của 2 dự án này đều giảm được 10% tỷ lệ tai nạn thương tích trẻ em học đường. Tuy nhiên, dự án huyện A có chi phí thấp hơn nên được coi là có hiệu quả hơn.

3.2.2. Phân tích Phí tổn - Lợi ích (CBA)

Phân tích Phí tổn - Lợi ích là một dạng của lượng giá thường được chú ý tới trong việc đánh giá chất lượng đầu ra của y tế đem lại hoặc được thực hiện bởi các chương trình y tế hay là phương pháp điều trị nào đó.

Điểm khác biệt giữa phân tích này với phân tích giảm thiểu phí tổn ở trên là ngoài phí tổn tính toán xem có thể tiết kiệm được bao nhiêu tiền, phân tích Phí tổn - Lợi ích còn chú trọng đến ảnh hưởng kết quả ích lợi nữa. Mục đích của phân tích Phí tổn - Lợi ích là xác định và minh chứng được phẩm nào cho kết quả sau khi điều trị tốt nhất với số tiền ấn định. Kết quả của phân tích Phí tổn - Lợi ích được diễn tả như một tỷ số Phí tổn/Lợi ích hay là phí tổn ròng (Net Cost) hay ích lợi thật sự. Mặc dù được gọi là tỷ số Phí tổn/Lợi ích, cách tính toán tỷ số Lợi ích/Phí tổn thường dễ hiểu hơn vì thường nó cho ta một tỷ số lớn hơn 1.

Trong phân tích Phí tổn – Lợi ích (CBA), cả hai đơn vị đo lường của phân tích này là đầu vào (phí tổn) và đầu ra (lợi ích) đều được tính toán quy ra theo đơn vị tiền tệ (xem Bảng 8.1), có nghĩa là phải tính toán số tiền phải bỏ ra và thu được. Khi so sánh đầu vào và đầu ra của một can thiệp thì can thiệp được coi là có lợi ích nếu chi phí đầu vào thấp hơn lợi ích thu được. Việc phân tích có một số điểm giống với phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm.

Các bước trong phân tích Phí tổn – Lợi ích bao gồm:

- Xác định các mục tiêu của can thiệp.
- Xác định và tính phí tổn của phác đồ điều trị hay chương trình.
- Xác định và ước tính lợi ích quy ra tiền tệ.
- Tính lợi ích ròng = Tổng lợi ích – Tổng chi phí
- Tính tỷ suất Lợi ích/Chi phí

Các ví dụ về phân tích Phí tổn - Lợi ích:

Các nghiên cứu cho thấy, mỗi năm có từ 16 đến 33 triệu trường hợp trẻ em nhỏ hơn 5 tuổi bị bệnh sốt thương hàn, hậu quả dẫn tới có khoảng 600.000 trẻ em bị tử vong. Hầu hết những trường hợp này đều xảy ra ở vùng Đông Nam Á. Đây là vùng mà sự kháng rất nhiều loại kháng sinh đang gia tăng đáng kể. Với những vùng đã có dịch tại địa phương do sự kháng kháng sinh, cách tốt nhất là tiêm chủng phòng ngừa để kiểm soát sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong. Nếu tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong giảm, cơ quan y tế địa phương sẽ tiết kiệm được một số tiền phải dùng để mua thuốc điều trị.

Một nghiên cứu độc lập muốn đánh giá một dịch vụ lâm sàng. Họ dùng phân tích Phí tổn - Lợi ích (CBA) để ước lượng phí tổn và lợi nhuận của hai dịch vụ đang được đề nghị với họ. Dịch vụ lâm sàng A tốn cỡ khoảng 40.000 USD cho thiết lập khởi đầu và điều hành cho năm thứ hai và năm thứ ba khoảng 20.000 USD mỗi năm. Dịch vụ B tốn cỡ khoảng 35.000 USD cho tổng phí tổn năm đầu và khoảng 25.000 cho năm thứ hai và năm thứ ba mỗi năm. Dịch vụ A ước lượng sẽ mang lại lợi tức thêm vào cỡ khoảng 25.000 USD cho mỗi năm kể cả ba năm, dịch vụ B ước lượng sẽ mang lại lợi tức thêm vào cỡ khoảng 30.000 USD cho mỗi năm kể cả ba năm. So sánh hai dịch vụ lâm sàng này ta thấy dịch vụ B mang tỷ số Lợi ích/Phí tổn cùng lợi nhuận cao hơn dịch vụ A.

Hội chăm sóc sức khỏe bệnh viện (MHCH - Methodist Health Care Central Hospital) đã làm một phân tích nhằm cân nhắc có nên thay thế một loại kháng sinh trị liệu khác là ceftriaxone (Rocephin) vào công thức điều trị hay không khi mà họ đã có cefotaxime (Claforan) trong công thức điều trị từ hơn hai năm qua, giả định cả hai đều có cùng một hiệu quả điều trị. Ceftriaxone có lợi điểm khi chỉ phải dùng ngày một hay hai lần so sánh với cefotaxime phải dùng tới ba hay bốn lần một ngày. Vì kết quả đã giả định coi như giống nhau, khoa dược chỉ cần tìm tổng cộng phí tổn trực tiếp để quyết định. Phí tổn trực tiếp gồm phí tổn hàng ngày về giá tiền thuốc, thời gian y tá phải ở cạnh bệnh nhân để theo dõi sử dụng thuốc. Từ cách phân tích này các thuốc dù có giá đắt hơn nhưng số lần cho thuốc, thời gian sửa soạn cho bệnh nhân dùng thuốc thấp hơn thì vẫn có lợi hơn.

Phân tích Phí tổn - Lợi ích này có lợi điểm giúp cho những nhà hoạch định chính sách phải ra các quyết định trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe có thể lựa chọn các liệu pháp điều trị hay chương trình bằng cách so sánh giá trị lợi ích đạt được (đầu ra) với các chi phí phải bỏ ra (đầu vào).

Tuy nhiên phân tích Phí tổn - Lợi ích có nhược điểm ở chỗ không thể dùng số tiền để phán đoán và dự trù được số năm bệnh nhân có thể sống thêm, đây là những chỉ số có liên quan rất nhiều đến vấn đề xã hội và đạo đức.

3.2.3. Phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm (CEA)

Phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm (hay cũng có thể gọi là Phí tổn - Hiệu quả) là phương pháp đánh giá kinh tế xem xét đến chi phí và kết quả của các phương án khác nhau nhằm đạt được một mục tiêu nhất định. Thông thường kết quả được biểu thị bằng chi phí/một đơn vị hiệu quả của từng phương án, và Chi phí - Hiệu nghiệm của các phương án này sẽ được đem ra so sánh với nhau. Phương án nào có chi phí/một đơn vị hiệu nghiệm thấp nhất được coi được coi là phương án hiệu quả nhất.

Khi so sánh Phí tổn - Hiệu nghiệm giữa phương án A đang được quan tâm với một phương án khác (B), có 4 khả năng khác nhau có thể xảy ra và được minh họa bằng giản đồ logic sau:

I	II
Can thiệp có hiệu quả cao hơn, chi phí cũng cao hơn	Can thiệp có hiệu quả cao hơn, chi phí thấp hơn
IV	III
Can thiệp có hiệu quả thấp hơn, chi phí cũng cao hơn	Can thiệp có hiệu quả thấp hơn, chi phí cũng thấp hơn

Hình 9.2. So sánh Phí tổn - Hiệu nghiệm giữa 2 phương án

Trong giản đồ này, nếu 2 phương án của chúng ta nằm ở ô II và ô IV thì sự lựa chọn một trong hai phương án thật dễ dàng, chắc chắn chúng ta sẽ lựa chọn ô II, can thiệp có hiệu quả hơn nhưng chi phí thấp hơn; và chúng ta sẽ loại phương án ở ô IV, can thiệp có hiệu quả hơn với chi phí cao hơn. Vấn đề sẽ khó khăn hơn khi 2 phương án rơi vào ô I và ô III, để quyết định lựa chọn phương án nào khi đó phụ thuộc vào tỷ suất Phí tổn (C)/Hiệu nghiệm (E).

Trong thực tế, hầu hết các can thiệp mà chúng ta lựa chọn đều rơi vào ô I, tức là can thiệp tăng thêm hiệu quả nhưng chi phí cũng tăng thêm. Vì vậy ngoài tỷ suất C/E, người ta còn sử dụng tỷ suất Phí tổn - Hiệu nghiệm gia tăng, có nghĩa là chi phí gia tăng thêm để có thêm một đơn vị hiệu quả. Tỷ suất này được sử dụng để đánh giá và cân nhắc về mức độ mở rộng chương trình can thiệp.

Phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm là một nghiên cứu mà phí tổn của thuốc hay dịch vụ ở đây được dùng để so sánh với kết quả trị liệu. Giống như những phân tích trên, phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm dùng đơn vị tiền tệ để đo lường phí tổn nhưng dùng đơn vị tự nhiên làm đơn vị đo lường cho kết quả. Những đơn vị tự nhiên này có thể bao gồm cứu sống bệnh nhân, khỏi bệnh hay kiểm soát được áp huyết cao, kiểm soát được lượng đường trong máu...

Loại phân tích này so sánh phí tổn của cách trị liệu thay thế với một kết quả đo lường thông thường. Tất cả phí tổn từ tiền thuốc, thử nghiệm máu, thử nghiệm chẩn đoán bệnh, trị liệu phản ứng bất lợi hoặc trị liệu thất bại đều phải được liệt kê ra. Loại phân tích này hay được áp dụng nhiều nhất trong ngành dược.

Một phân tích Phí tổn – Hiệu nghiệm bao gồm các bước sau:

- Xác định mục tiêu của chương trình.
- Xác định các phương án có thể để đạt được mục tiêu.
- Xác định chi phí của từng phương án.
- Xác định và đo lường hiệu quả của từng phương án.
- Xác định chi phí – hiệu nghiệm của từng phương án và so sánh kết quả này giữa các phương án.
- Phân tích độ nhạy.

Các ví dụ về phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm:

a) Với mục đích làm giảm tỷ lệ tử vong do bệnh nhồi máu cơ tim (myocardial infarction), người ta áp dụng phân tích phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm (CEA) nhằm mục đích tìm ra nhiều cách khác nhau để có thể làm giảm được bệnh cao huyết áp và tìm được thuốc nào hay trị liệu nào ít tốn kém nhất cho một năm sống sót. Giả sử, nếu thuốc A tăng

thêm được 2 năm tuổi đời với một tổng cộng phí tổn là 3.000 USD, tỷ số phí tổn so với hiệu nghiệm coi như là 1.500 USD/mỗi năm sống thêm (3.000USD/2 năm sống thêm). Tuy nhiên, nếu thuốc B làm tăng thêm 2 năm tuổi đời với chi phí 1.200 USD/mỗi năm sống thêm thì hiển nhiên thuốc B sẽ là thuốc được chọn một trong hai thuốc đó.

b) Phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm đối với thuốc chống trầm cảm (antidepressants). Sự có mặt của rất nhiều thuốc trị trầm cảm là những sản phẩm đặc chế mới trên thị trường đã làm phí tổn điều trị tăng đáng kể khi chữa trị những bệnh nhân mắc căn bệnh này. Ở đây, chúng ta phải tìm và so sánh xem giữa thuốc trị trầm cảm loại ba vòng (Tricyclic Antidepressants - TCAs) và loại ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRIs) có ảnh hưởng đến kết quả ra sao trên bệnh nhân ngoài đời trong quá trình điều trị thực tế (hiệu nghiệm) chứ không phải là những bệnh nhân dùng thuốc trong giai đoạn thử nghiệm.

Trong một bản tường trình về phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm của Panzarino, những yếu tố gồm tiền thuốc, dùng chung với thuốc khác, điều chỉnh số lượng, thời gian cần uống nhiều thứ thuốc khác nhau là những điểm chính yếu để xác định phí tổn của thuốc thuộc nhóm SSRIs để trị bệnh trầm cảm.

Phân tích này cho thấy sử dụng thuốc SSRIs trong điều trị ngoại trú, kết quả cho thấy tuy giá thành điều trị đắt hơn nhưng bệnh nhân ít bị phản ứng phụ của thuốc, ít phải tái khám, không phải theo dõi thử nghiệm máu thường xuyên, không phải đổi thuốc, đỡ phải nhập viện hơn khi dùng TCAs, vì vậy kết quả phân tích đã đưa ra lời khuyên các thuốc SSRIs nên được sử dụng.

c) Những người già có tăng huyết áp và bệnh động mạch vành tim thường hay bị gặp những biến cố về tim mạch như tai biến mạch não, đột quỵ, nhồi máu cơ tim và suy tim. Những thử nghiệm lâm sàng cho thấy ngoài thuốc trị tăng huyết áp cho bệnh nhân, nếu cho sử dụng kèm statin - là thuốc điều trị tăng lipid máu để ngăn ngừa các bệnh về động mạch tim rất có hiệu quả nhằm giảm tỷ lệ xảy ra các biến cố trên. Phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm của kinh tế được nêu chứng minh được việc phối hợp với thuốc điều trị tăng lipid máu (statin) để kiểm soát sự tăng cholestrol trong máu thật sự có hiệu quả thì cơ quan bảo hiểm sẽ tiết kiệm được một khoản chi phí phải bồi hoàn tiền mua thuốc cho bệnh nhân nếu xảy ra các biến cố nói trên.

d) Thuốc mới để điều trị bệnh Alzheimer là rất tốn kém. Một công trình nghiên cứu của Neumann PJ trong điều trị các bệnh về tâm thần đã được thực hiện. Phương pháp phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm trong đánh giá thuốc mới điều trị Alzheimer cho thấy, để điều trị những bệnh nhân này, phí tổn gồm tất cả chi phí cho thử nghiệm chẩn đoán bệnh, thuốc điều trị, những nỗ lực để theo dõi việc điều trị, kiểm soát các phản ứng phụ, chăm sóc trong bệnh viện nếu cần thiết, dịch vụ điều dưỡng, dịch vụ chăm sóc tại nhà, chi phí nuôi dưỡng người già... đều phải được đưa vào chi phí; ngoài ra, những dịch vụ như chi trả cho những người chăm sóc người bệnh, thời gian thân nhân phải chăm sóc người bệnh, phải nghỉ làm để lo lắng cho người bệnh cũng được tính đến. Hiệu quả của thuốc được đo lường trên tình trạng tiến triển của bệnh nhân trong việc ý thức được mọi việc xảy ra chung quanh, hay số năm sống thêm và chất lượng cuộc sống khá hơn của những năm còn sống thêm này.

Mô hình phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm trong kinh tế được giúp cho các nhà quản lý so sánh 2 hay 3 loại thuốc với nhau và để từ đó lựa chọn được dễ dàng hơn loại thuốc phù hợp và quyết định đưa vào công thức điều trị. Tuy nhiên, phương pháp phân tích này có nhược điểm là đặt giá định mỗi năm sống thêm của mọi người đều có giá trị tương tự như nhau.

Ví dụ, có 2 loại kháng sinh A và B, để lựa chọn kháng sinh nào đưa vào công thức điều trị, người ta sử dụng phân tích CEA, kết quả thu được như sau:

Bảng 9.2. Phân tích CEA của kháng sinh A và B

Các thuốc thay thế	Tổng chi phí cho 100 người bệnh (USD)	Số khỏi bệnh (%)	Tỷ số C/E trung bình
Kháng sinh A	50.000	90	50.000/90 = 555 USD trên một người khỏi bệnh
Kháng sinh B	100.000	95	100.000/95 = 1.053 USD trên một người khỏi bệnh

C/E = Cost/Effectiveness

Tỉ số Phí tổn/Hiệu nghiệm (C/E) gia tăng được tính như sau:

$$[\text{Phí tổn kháng sinh B} - \text{Phí tổn kháng sinh A}] / [95 \text{ khỏi (B)} - 90 \text{ khỏi (A)}] = 10.000 \text{ USD cho mỗi trường hợp khỏi bệnh.}$$

Tỉ số Phí tổn/Hiệu nghiệm được tính bằng hai cách hoặc dùng tỉ số trung bình hay tỉ số gia tăng. Tỉ số Phí tổn/Hiệu nghiệm gia tăng gồm những phí tổn phụ trội cần thiết để gia tăng được thêm lợi ích.

Kháng sinh A cho 90% số người chữa khỏi bệnh, tổng số phí tổn cho 100 bệnh nhân là 50.000USD, tỉ số trung bình C/E sẽ là 555USD cho mỗi bệnh nhân khỏi bệnh. Tương tự, tỉ số trung bình C/E cho kháng sinh B là 1.053USD. Kháng sinh B tuy chi phí cao hơn nhưng chữa được thêm nhiều người khỏi bệnh hơn.

Khi quyết định đưa thuốc nào vào công thức điều trị, tỉ số C/E gia tăng thường được tính toán. Nếu so sánh tỉ số trung bình (555USD so với 1.053USD), trông giống như lợi ích thêm được với kháng sinh B đã phải tốn thêm 498USD. Nhưng thật ra chi phí thêm vào này chia đều cho tất cả 100 bệnh nhân được điều trị. Tỉ số C/E gia tăng này, tùy theo mức độ nặng nhẹ của mức độ nhiễm khuẩn mà có thể tính toán suy luận khác nhau.

3.2.4. Phân tích Phí tổn - Hữu dụng (CUA)

Để hiểu thế nào là phân tích Phí tổn – Hữu dụng, chúng ta xem xét trường hợp sau: Bệnh nhân là một kĩ sư người Anh trong độ tuổi trung niên, mắc bệnh ung thư thận, bị di căn đến phổi. Bác sĩ đề nghị điều trị với thuốc Stuent (sunitinib). Qua nghiên cứu lâm sàng, thuốc có hiệu quả làm chậm sự phát triển của ung thư khoảng 6 tháng, và với giá 54.000 USD. Bệnh nhân không có khả năng tài chính cho một chi phí như thế. Tại Anh, chính phủ có trách nhiệm hỗ trợ một phần chi phí điều trị, nên chính phủ cũng tham gia vào quá trình quyết định điều trị. Qua tính toán cân bằng giữa hiệu quả lâm sàng có thể đạt được và phí tổn phải bỏ ra, chính phủ quyết định từ chối đề nghị của bác sĩ điều trị và bệnh nhân chỉ còn cách là chờ chết.

Vấn đề đặt ra là dựa vào lí do và cơ sở tính toán như thế nào mà chính phủ Anh quyết định như vậy? Thông thường, hiệu quả của một phác đồ điều trị được đánh giá qua các chỉ số lâm sàng và mang tính định lượng. Chẳng hạn như hiệu quả của thuốc điều trị ung thư là kéo dài tuổi thọ cho bệnh nhân, hay hiệu quả của thuốc điều trị loãng xương là giảm nguy cơ gãy xương, hay đối với thuốc điều trị tăng huyết áp thì hiệu quả lâm sàng thường được đánh giá qua mức độ giảm huyết áp. Ưu điểm của các chỉ số lâm sàng này là có tính “đặc

hiệu” cho từng bệnh (chẳng hạn như huyết áp đối với bệnh cao huyết áp, hay mật độ xương với bệnh loãng xương...). Những chỉ số lâm sàng này chỉ phản ánh khía cạnh “lượng”, mà không phản ánh phần “chất”. Một loại thuốc có thể có hiệu quả kéo dài tuổi thọ thêm 1 năm cho bệnh nhân, nhưng nếu trong 1 năm đó bệnh nhân phải sống trong tình trạng chất lượng sống thấp hay tình trạng thực vật thì không thể xem là hiệu quả cao được. Do đó, cần phải có một chỉ số mới phản ánh được cả hai khía cạnh là lượng và chất - một chỉ số thống nhất với đơn vị chung cho tất cả các bệnh.

Để đo lường chất lượng, các nhà nghiên cứu phỏng vấn nhiều người trong thời kì sức khỏe sung mãn. Hai khía cạnh chính được quan tâm là sức khỏe thể lực và tinh thần. Các nhà nghiên cứu còn hỏi những người này một năm sống xứng đáng bao nhiêu điểm trong nhiều tình huống khác nhau như sức khỏe sung mãn, khó khăn trong việc đi đứng, hay trong trường hợp phải nằm liệt giường, hay trầm cảm... Nói cách khác, những đối tượng này phải tưởng tượng ra những viễn cảnh họ chưa từng kinh qua, và do đó, điểm hay thông số chất lượng mang tính chủ quan. Kết quả của nghiên cứu này là một thông số có tên là “utility”, thường được hiểu như là “hệ số hữu dụng” trong kinh tế học như là “*hệ số chất lượng sống*”.

Hệ số chất lượng sống có giá trị từ 0,0 đến 1,0. Hệ số bằng 0 có nghĩa là chết, và 1 là trong tình trạng sức khỏe hoàn hảo. Chẳng hạn như nếu bệnh nhân có thể đi đứng bình thường, có thể tự làm vệ sinh cá nhân, không có gì buồn phiền, nhưng hay đau nhức thì hệ số chất lượng sống là 0,76.

Từ đó, các chuyên gia y tế phát triển chỉ số QALYs (Quality Adjusted Life Years) gọi là *số năm sống chất lượng*. Khái niệm QALYs được Herbert Klamman và cộng sự bắt đầu sử dụng từ năm 1968 trong một nghiên cứu về suy thận mạn. Khái niệm này được sử dụng rộng rãi kể từ năm 1977 sau khi có một số công trình nghiên cứu được đăng trên tạp chí NEJM (New England Journal of Medicine).

QALYs là một đơn vị đo lường thể hiện được cả số lượng những năm sống (kỳ vọng sống) và cả chất lượng của những năm sống đó. QALYs còn được sử dụng dưới các tên khác như: Year of Healthy Life (YHL), Health Adjusted Person Year (HAPY). Trong thực tế, QALY được tính bằng cách lấy hệ số chất lượng sống nhân cho số năm sống. Do đó, QALY bằng 1 có nghĩa là một năm sống trong tình trạng sức khỏe hoàn hảo. Chẳng hạn như nếu bệnh nhân 65 tuổi, mắc bệnh ung thư trực tràng, hệ số chất lượng sống là 0,93, và nếu bệnh nhân còn sống 20 năm nữa, thì chỉ số QALY là $0,93 \times 20 = 18,6$. Nói cách khác, tuy bệnh nhân sống 20 năm, nhưng thời gian đó chỉ tương đương với 18,6 năm trong tình trạng sức khỏe hoàn hảo.

Để tính toán hiệu quả kinh tế của một loại thuốc hay phương pháp điều trị, các chuyên gia tính chi phí trên mỗi QALY. Chẳng hạn như trong trường hợp bệnh nhân 65 tuổi vừa đề cập, nếu chi phí điều trị trong vòng 20 năm là 50.000 USD, thì chi phí tính trên mỗi QALY là khoảng 2,700 USD (lấy 50.000 chia cho 18,6).

Câu hỏi đặt ra là trị giá trên mỗi QALY bao nhiêu có thể xem là “có hiệu quả kinh tế” (cost-effective)? Theo mô hình tính toán của các nhà nghiên cứu Anh, nước Anh chỉ có thể có khả năng chi cho 50.000 USD cho mỗi QALY. Bất cứ thuốc nào trên giá này được xem là thiếu hiệu quả kinh tế. Chẳng hạn như trong trường hợp bệnh nhân được đề cập ở trên, vì thuốc kéo dài tuổi thọ chỉ 6 tháng (0,5 năm), và với những tác động phụ của thuốc, hệ số hữu dụng chỉ khoảng 0,6, do đó chỉ số QALY của bệnh nhân là: $0,5 \times 0,6 = 0,3$. Với cái giá 54.000 USD, chi phí tính trên mỗi QALY là $54.000/0,3 = 180.000$ USD (tức cao hơn mức

chính phủ có thể trả). Dựa vào tính toán này, chính phủ Anh cho rằng chi phí để kéo dài tuổi thọ cho bệnh nhân như vậy là quá đắt.

Nhưng một số nghiên cứu thực tế ở Mỹ cho thấy mỗi QALY có thể trị giá khoảng 100.000 USD, thậm chí 300.000 USD. Trị giá này được tính toán dựa vào bệnh nhân suy thận nếu được chạy thận mỗi ngày thì mỗi năm tốn khoảng 70.000 USD. Và mỗi năm sống của bệnh nhân thận có hệ số chất lượng sống khoảng 0,69. Vì thế, tính trên mỗi QALY trị giá QALY ở Mỹ là 101.449 USD (70.000/0,69). Tuy nhiên, ngay cả con số này cũng vẫn còn trong vòng tranh luận.

Như vậy phân tích Chi phí – Hữu dụng là phân tích có tỉ số phí tổn và kết quả trị liệu liên quan đến chi phí của thuốc hay dịch vụ cùng lưu ý đến tình trạng bệnh nhân. Phân tích Phí tổn – Hữu dụng là dạng đặc biệt của phân tích Phí tổn – Hiệu nghiệm với đơn vị đầu ra là số năm sống chất lượng (QALYs).

Cũng giống như phân tích Phí tổn - Hiệu nghiệm, phân tích Phí tổn - Hữu dụng dùng những đơn vị tự nhiên (cứu sống bệnh nhân, khỏi bệnh, kiểm soát được áp huyết cao, kiểm soát được lượng đường trong máu) làm đơn vị đo lường kết quả cho chi phí hay dịch vụ, nhưng phân tích này được điều chỉnh theo bệnh nhân hay độ hữu dụng. Hữu dụng nói một cách dễ hiểu là độ thỏa mãn, hài lòng với loại thuốc đó hay dịch vụ đó.

Phân tích Phí tổn – Hữu dụng khác phân tích Chi phí – Hiệu nghiệm về các điểm sau:

- CUA dựa trên số đo đầu ra chung cho mọi nghiên cứu (cả trong và ngoài ngành y tế) còn CEA chỉ sử dụng số liệu đầu ra riêng cho chương trình y tế.

- CUA phản ánh sự hài lòng của khách hàng còn CEA chỉ phản ánh bản thân giá trị hiệu quả.

- CUA bao gồm đo lường số lượng và chất lượng cuộc sống còn CEA chỉ nêu được hiệu quả hoặc số lượng hoặc chất lượng.

Trong phân tích này, phí tổn đo lường trên đơn vị tiền tệ và hiệu quả thường tính trên phẩm chất cuộc đời điều chỉnh số trên số năm sống sót thêm hay số năm sống chất lượng (QALYs). Chất lượng cuộc sống đã được điều chỉnh trên số năm sống sót thêm, nói một cách dễ hiểu là những tháng năm sống còn lại tinh thần thoải mái, có ý nghĩa hơn, đỡ khổ sở vì bệnh tật hơn.

Vì giá trị của kéo dài cuộc sống phụ thuộc vào chức năng trong tình trạng sức khỏe của bệnh nhân trong lúc trị liệu, phân tích này căn cứ vào nghiên cứu sự sống còn của một số bệnh nhân của một thành phần quần thể hay xã hội. Sự hữu dụng là một thể thức kinh tế đo lường sự thích hợp của cá nhân, trong một tầng lớp giai cấp, hay trong một tình trạng sức khỏe đặc biệt.

Có ba phương pháp dùng để xác định sự hữu dụng cho một tình trạng sức khỏe đặc biệt, đó là: Trò chơi chuẩn hóa (standard gamble), chuyên đổi thời gian (time trade-off), và định mức bệnh tật trên thang đo (rating scales).

(i) Trò chơi chuẩn hóa là nhóm phương pháp đo lường sự lựa chọn dựa trên cơ sở lý luận của thuyết lợi ích được giới thiệu đầu tiên bởi tác giả Von Neumann và Morgenstern vào năm 1944.

Phương pháp này có thể sử dụng để đo lường sự lựa chọn đối với tình trạng mạn tính hoặc không mạn tính còn hơn là chết hoặc là tình trạng xấu còn hơn là chết. Đối với trạng thái mạn tính còn hơn là chết là phương pháp có 2 phương án: Phương án 1 có 2 đầu ra:

bệnh nhân khoẻ mạnh hoàn toàn và sống thêm được t năm (xác suất p), hoặc bệnh nhân chết ngay (xác suất $1-p$). Phương án 2 là có đầu ra chắc chắn là bệnh mạn tính sống được t năm xác suất p có nhiều đáp số trung gian giữa 2 phương án, với trường hợp khoẻ mạnh đối với t năm là 1.0 và đối với trường hợp chết ngay là 0.0.

Mỗi một chủ thể được đề nghị hai giải pháp thay thế nhau. Giải pháp thứ nhất là trị liệu có thể mang lại hai kết quả rất khác nhau: hoặc là sống sót khoẻ mạnh lại hay là chết ngay. Giải pháp thứ hai có thể mang lại một kết quả giới hạn nào đó cho một bệnh mạn tính, nó sẽ kéo dài suốt đời. Xác suất (probability = p) đang chết dần thay đổi đến tận khi không thấy sự khác biệt giữa hai sự thay thế trên. Thí dụ một người có hai chọn lựa: hoặc thay thận với xác suất 20% có thể chết trên bàn mổ hay lọc thận suốt đời.

(ii) Chuyển đổi thời gian có nghĩa là đổi tuổi đời (tuổi thọ) để lấy một cuộc sống có ý nghĩa hơn. Phương pháp chuyển đổi thời gian được đặc biệt sử dụng trong các chương trình chăm sóc sức khoẻ được Torrance và cộng sự sử dụng từ năm 1972. Nguồn gốc phát hiện ra phương pháp này rất đơn giản, và phương pháp này dễ dàng đưa ra những công cụ để so sánh với phương pháp trò chơi chuẩn hoá.

Phương pháp này cũng có hai lựa chọn: một là cứ ở một tình trạng nào đó trong một thời gian hạn định t rồi sau đó sẽ chết, hai là khoẻ mạnh trong một thời gian ngắn hơn rồi sẽ chết. Thí dụ một người phải quyết định là muốn sống 50 năm nhưng bị mù hoàn toàn hay sống được 25 năm nhưng vẫn có thể nhìn được.

(iii) Định mức bệnh tật trên thang đo (rating scales): Một cách dễ hiểu ta coi bệnh tật như là một điểm trên nhiệt kế với độ hoàn toàn khoẻ mạnh ở trên cùng 1.0 (100) và chết ở tận cùng 0.0 (0). Một tình trạng bệnh tật được giải thích đơn giản như nằm ở trên phần nào trên mực thang đo này.

Phân tích Phí tổn - Hữu dụng này có thể được áp dụng trên toàn quốc và sự ước tính trên chất lượng điều chỉnh theo số năm sống thêm có chất lượng (QALYs) trong phân tích loại này đã được dùng để so sánh một số trị liệu và thuốc.

Đơn vị QALYs bao gồm chất lượng và số lượng cuộc đời. QALYs rất khó mà đo lường được chính xác. Khác với CEA, trong CEA đơn vị kết quả tự nhiên được dùng, nhưng khó mà có thể cho rằng tình trạng sức khoẻ của mọi người đều giống nhau, thí dụ một người có 10 năm khoẻ mạnh hoàn toàn và một người có 10 năm sức khoẻ tồi tệ. Trong CUA, khi tính QALYs, một năm khoẻ mạnh được sắp xếp trên một mực thang đo từ khoẻ hoàn toàn 1.0 QALY đến chết là 0.0 cho mỗi năm.

Khía cạnh lợi ích của phương pháp này là kết quả của các tình trạng sức khoẻ khác nhau có thể so sánh với nhau vì cùng dùng chung một đơn vị QALY mà không cần đặt giá trị tiền tệ vào (như CBA). Điểm bất lợi của phương pháp này là rất khó mà xác định hay đo lường chính xác được giá trị của QALY.

Phân tích Phí tổn -- Hữu dụng được áp dụng trong các trường hợp sau đây:

- Khi đầu ra của nghiên cứu liên quan đến chất lượng cuộc sống.
- Khi kết quả của chương trình đồng thời liên quan đến tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh.
- Khi chương trình đòi hỏi nhiều đầu ra và người ta lại muốn những đầu ra này có chung một mẫu số.

- Khi người ta muốn so sánh các chương trình khác nhau bằng khái niệm của phân tích Phí tổn – Hữu dụng.

Ví dụ:

Một số bệnh nhân bị mắc căn bệnh ngất xỉu đột ngột do sự kích thích dây thần kinh số X (thần kinh phế vị). Dây thần kinh đối giao cảm này có thể gây nên kích thích làm bệnh nhân ngất xỉu, nó xảy ra bất thường đôi khi chỉ vài giây đến vài phút nhưng có thể gây nguy hiểm nếu như người bệnh đang lái xe hay hoạt động khác. Sau đó bệnh nhân sẽ tỉnh lại và khỏe mạnh như thường. Những bệnh nhân này có thể chữa khỏi bệnh bằng một thủ thuật tiểu phẫu và đặt một thiết bị điều hòa nhịp tim (pacemaker) có khoang đôi (dual-chamber pacing). Một thử nghiệm tại Canada dùng phân tích CUA cho thấy chất lượng cuộc sống đã được điều chỉnh với tuổi thọ tính theo chi phí cho một năm sống thêm có chất lượng (QALYs) là 13.159USD Canada (cỡ khoảng 8.600 USD), và người ta đã đi đến kết luận là giải phẫu sẽ có lợi ích và hữu dụng cho bệnh nhân hơn.

Một ví dụ khác về phân tích CUA trong việc dùng taxane để điều trị cho bệnh nhân bị ung thư vú. Một nghiên cứu CUA trên các bệnh nhân bị ung thư vú di căn (metastatic breast cancer) đã bị kháng thuốc Anthracyclin (doxorubicin) được cho trị liệu với docetaxel (Taxotere) thay vì với paclitaxel (Taxol). Mục đích của thử nghiệm để ước lượng phí tổn phải thêm vào so với mỗi năm tuổi thọ đã điều chỉnh (QALYs). Mặc dù, giá của docetaxel có hơi đắt hơn so với paclitaxel nhưng docetaxel mang lại tỷ số có lợi là 0,0905 QALYs cho mỗi bệnh nhân. Lợi ích này tương đương với 33 ngày hoàn toàn khỏe mạnh, một thành phần đáng kể trong toàn bộ thời gian còn lại của một người đã bị bệnh này (nhiều nhất chỉ sống được cỡ khoảng 9 tháng). Tuy nhiên, phí tổn bỏ ra cho mỗi QALYs trong nghiên cứu này là 4.011USD. Đây là một trường hợp mà thuốc chỉ mang lại lợi ích là cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân nhưng lại không tăng thêm được tuổi thọ cho bệnh nhân.

Vậy thì khi nào thì sử dụng phân tích CUA? Những trường hợp sau đây nên sử dụng phân tích CUA:

- Khi đầu ra của chương trình là chất lượng cuộc sống. Ví dụ trong so sánh việc lựa chọn các chương trình cho điều trị viêm khớp, không chương trình nào quan tâm đến tỷ lệ chết, mà chỉ quan tâm đến việc các chương trình này cải thiện được hoạt động vận động, hoạt động xã hội cũng như tinh thần bệnh nhân được thoải mái

- Khi chất lượng cuộc sống là một đầu ra quan trọng. Ví dụ khi đánh giá việc chăm sóc tăng cường cho trẻ sơ sinh rất nhẹ cân, thì số trẻ sống sót không những là một chỉ số, mà đứa trẻ đó sống thế nào cũng là một chỉ số.

- Khi hiệu quả của một chương trình nào đó tác động lên cả tỷ lệ mắc lẫn tỷ lệ chết và người ta mong muốn có một đơn vị nào đó thông dụng để đánh giá được cả 2 chỉ số này. Ví dụ, điều trị một bệnh ung thư, kéo dài được thời gian sống nhưng làm giảm chất lượng cuộc sống trong quá trình điều trị.

- Khi cần so sánh những chương trình với nhau, chúng có khoảng cách khác nhau về đầu ra nhưng chúng ta muốn có 1 đơn vị chung để so sánh. Ví dụ bạn là người làm kế hoạch y tế bạn phải so sánh nhiều chương trình y tế với nhau để xem nên tài trợ cho chương trình nào, chẳng hạn như chương trình chăm sóc sau sinh, chương trình điều trị cao huyết áp, và chương trình phục hồi sức khỏe cho những bệnh nhân sau viêm cơ tim.

Những trường hợp không thể dùng phương pháp phân tích CUA:

- Khi chỉ có thể thu được số liệu hiệu quả đầu ra trung gian. Ví dụ, trong một nghiên cứu nhằm phát hiện bệnh tăng huyết áp của công nhân và điều trị cho họ trong 1 năm, Logan và cộng sự năm 1981 đã sử dụng kết quả cuối cùng là huyết áp giảm được bao nhiêu mmHg. Đầu ra trung gian trong trường hợp này không thể chuyển thành QALYs để có thể sử dụng phương pháp CUA.

- Khi số liệu về hiệu quả là tương đương trong tất cả các phương án. Ví dụ, tác dụng phụ của thuốc. Trong trường hợp này người ta chỉ cần phân tích tổn phí tối thiểu.

- Khi số liệu hiệu quả chỉ ra rằng có một chương trình mới hơn hẳn, chương trình mới này sẽ có hiệu quả tốt hơn, chi phí ít hơn. Trong trường hợp này không cần những phân tích cao hơn.

- Khi một chương trình mới có chi phí cao hơn chương trình cũ, nếu các số liệu về hiệu quả chỉ ra rằng nó ưu việt hơn hẳn phương án mới tới mức các ý nghĩa về giá trị sử dụng dù được đưa vào thế nào đi nữa cũng không làm thay đổi kết quả này

KẾT LUẬN

Phí tổn chăm sóc sức khỏe của người dân mỗi lúc, mỗi ngày một trở nên đắt đỏ hơn, những người có trách nhiệm ra quyết định trong việc lựa chọn thuốc, phác đồ điều trị, trị liệu hay những dịch vụ liên quan phải tìm đủ mọi cách để làm giảm phí tổn bằng cách dùng những phương pháp dựa vào mô hình kinh tế dược và các kết quả của những thử nghiệm lớn có giá trị để phân tích, so sánh, và sau cùng chọn lựa những thuốc mới đang có mặt trên thị trường với một giá hợp lý, ngân sách phù hợp với từng cơ quan/quốc gia riêng biệt.

Môn học kinh tế dược càng ngày càng được áp dụng nhiều hơn, hệ thống đo lường sự hữu hiệu của các cuộc thử nghiệm lâm sàng trong quá khứ chỉ căn cứ trên đánh giá an toàn và hiệu quả có nhiều khiếm khuyết và không phản ánh đầy đủ lợi ích của những người bệnh. Những phân tích kinh tế dược hiện nay cho thấy những kết quả cuối cùng ngoài việc giảm bớt phí tổn, tăng thêm ích lợi, hiệu nghiệm (hiệu quả) và hữu dụng, đã mang nhiều ý nghĩa thực tiễn đối với người bệnh hơn trên phương diện nâng cao cả về lượng lẫn về chất cho cuộc sống của người bệnh. Tương lai của ngành kinh tế dược đang ngày càng được thừa nhận, các nghiên cứu kinh tế dược được áp dụng rộng rãi và đã trở thành một môn học không thể thiếu được trong quản lý y tế nói chung và quản lý sử dụng thuốc nói riêng. Cách nhìn ban đầu chỉ coi kinh tế dược là một công cụ cho nghiên cứu thị trường đã giảm đi rất nhiều. Người dược sĩ hiện nay tùy theo lĩnh vực công tác liên quan đến dược đang thực hành, với một cái nhìn cần trọng vào những kết quả nghiên cứu thử nghiệm trong ngành kinh tế dược, đã và đang giữ một vai trò quan trọng trong sự góp phần vào việc cải thiện hệ thống săn sóc sức khỏe người dân, bảo đảm sự bình đẳng trong việc điều trị, điều kiện kinh tế, lâm sàng cũng như mang nhiều tính chất nhân đạo.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày khái niệm kinh tế dược, quá trình hình thành và phát triển của môn học này.
2. Trình bày phạm vi quan tâm của kinh tế dược.
3. Trình các khái niệm về chi phí trong kinh tế dược. Cho các ví dụ về chi phí cố định, chi phí biến đổi, chi phí trung bình, chi phí biên, chi phí trực tiếp, chi phí gián tiếp, chi phí vốn và chi phí thường xuyên.

4. Trình bày các đặc điểm và khả năng áp dụng của các phương pháp phân tích trong kinh tế dược: CMA, CBA, CEA, CUA.
5. Trình bày khái niệm QALY và ý nghĩa của chỉ số này trong kinh tế dược, cho ví dụ minh họa.
6. Hãy cho biết khi nào áp dụng phân tích Phí tổn - Hữu dụng? Tại sao?

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Kim Chúc và cộng sự (2007). Kinh tế y tế và bảo hiểm y tế. Nhà xuất bản Y học, 2007.
2. Mai Đình Đức và cộng sự (2007). Kinh tế Y tế. Nhà xuất bản Y học, 2007.
3. Christopher J.L. Murray, David B. Evans, Arnab Acharya and Rob (2000). Development of WHO guidelines on generalized Cost - Effectiveness analysis. *Health Econ.* 9: 235–251, 2000.
4. Nguyen Trinh Giang (2005). Pharmacoeconomic analysis: a tool for formulary decision - making. Department of Pharmacy - Methodist Healthcare.
5. Mehl -B, -Santel -H -(2001). -Projecting- future- drug- expenditures- 2001. -Am- J- Health- System Pharm 2001; 58:125-33.
6. Panzarino PJ; Nash DB (2001). Cost-effective treatment of depression with SSRIs. *Am J Manag Care* 2001; 173:84
7. Raisch D W (2000). Understanding quality-adjusted life years and their application to pharmacoeconomics research. *Ann Pharmacother*: 34: 906-14, 2000.
8. Ron Purkiss (2006). Pharmacoeconomic - the importance for pharmacist. *Hospital Pharmacist*, Vol. 13, p 34, 2006.

CHƯƠNG 10. SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

*Phan Quỳnh Lan, L.T.W. de Jong van den Berg,
C. de Vries, K.Taxis, J.R.B.J. Brouwers*

MỤC TIÊU

1. Phân tích được ảnh hưởng của thuốc đối với thai nhi và trẻ sơ sinh khi sử dụng cho phụ nữ có thai.
2. Trình bày được phân loại thuốc dùng cho phụ nữ có thai và những vấn đề cần chú ý khi sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai
3. Trình bày ảnh hưởng của thuốc dùng cho mẹ đối với trẻ bú mẹ và những nguyên tắc khi sử dụng thuốc ở phụ nữ đang cho con bú.
4. Liệt kê những khác biệt về dược động học của thuốc và đáp ứng đối với thuốc ở trẻ em, người cao tuổi.
5. Trình bày được những điểm cần lưu ý và nguyên tắc trong sử dụng thuốc cho trẻ em, người cao tuổi.

MỞ ĐẦU

Các đối tượng được đề cập trong phần này là các đối tượng đặc biệt so với người lớn trưởng thành, bao gồm: phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, trẻ em và người cao tuổi. Những khác biệt về mặt sinh lý hoặc bệnh lý thường gặp ở các đối tượng này dẫn đến các biến đổi về dược động học và dược lực học – nguyên nhân dẫn đến thay đổi trong sử dụng thuốc. Ngoài việc tuân thủ các nguyên tắc chung trong sử dụng thuốc, cần hết sức lưu ý lựa chọn thuốc và điều chỉnh liều lượng sao cho phù hợp với những khác biệt về dược lực học và dược động học của thuốc ở họ để đảm bảo thu được hiệu quả điều trị cao nhất đồng thời an toàn nhất.

1. SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI

Trong thực hành dược lâm sàng, dược sĩ thường xuyên gặp những câu hỏi liên quan đến tính an toàn của thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú. Ví dụ, bác sĩ kê đơn có thể hỏi trong số các thuốc sử dụng để điều trị một bệnh mạn tính như đái tháo đường, viêm khớp dạng thấp hay động kinh... thuốc nào ít có tác dụng gây quái thai nhất. Nguồn thông tin mà cả nhân viên y tế và người dùng thuốc để có được nhất là tờ thông tin sản phẩm đang được lưu hành, trong đó ghi: “Không khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích thu được lớn hơn nguy cơ tiềm tàng với thai”. Trong khi đó, câu trả lời thực sự cần thiết phải là “có” hay “không”.

Lịch sử đăng kí lưu hành thuốc ở hầu hết các nước phát triển chịu ảnh hưởng mạnh mẽ của thảm kịch thalidomid. Thalidomid đã bị rút khỏi thị trường năm 1961 sau khi có hàng loạt báo cáo là thuốc gây ra những khiếm khuyết bẩm sinh nghiêm trọng cho con của các bà mẹ dùng thuốc khi mới có thai. Về sau, tỉ lệ quái thai gây ra do thalidomid được thống kê là 20-30%. Sau thảm họa thalidomid, người ta nhận ra rằng khi người mẹ dùng

thuốc, các thuốc có thể qua rau thai và gây hại cho thai nhi. Mười năm sau đó, một thuốc gây quái thai khác được phát hiện là diethylstilbestrol (DES). DES được kê đơn để ngăn ngừa sảy thai, nhưng 15 -25 năm sau đó, thuốc được cho là nguyên nhân dẫn đến ung thư âm đạo ở con gái của những bà mẹ dùng DES trong thời kỳ mang thai.

Từ thời điểm đó, các cơ quan quản lý yêu cầu các thuốc mới phải được thử nghiệm tiền lâm sàng chặt chẽ trước khi được cấp phép lưu hành. Tuy nhiên các thử nghiệm tiền lâm sàng trên mô hình động vật không đảm bảo được độ an toàn tuyệt đối trên phụ nữ. Vì vậy hiện nay, việc sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai (PNCT) phải tuân theo các quy định ngặt nghèo về đạo đức y khoa.

1.1. Độc tính của thuốc đối với sinh sản

Đặc tính gây quái thai hay độc tính đối với sinh sản được định nghĩa là “khả năng ảnh hưởng của một chất lên quá trình phát triển và sinh sản”. Biểu hiện của các tác dụng này rất đa dạng, từ vô sinh cho đến sảy thai tự nhiên, thai lưu, đẻ non, trẻ đẻ thiếu cân, khiếm khuyết bẩm sinh, chậm phát triển và rối loạn chức năng trước hoặc sau khi sinh.

Trong số hơn một nghìn thuốc đã từng được coi là có nguy cơ gây quái thai, chỉ có khoảng 30 thuốc được chứng minh là thực sự có hại với thai nhi.

Bảng 10.1. Một số thuốc gây độc tính đối với sinh sản khi dùng cho phụ nữ mang thai

Acid valproic	Misoprostol
Androgen	Penicillamin
Carbamazepin	Phenytoin
Cocain	Tetracyclin
Coumarin và dẫn chất	Thalidomid
Cyclophosphamid	Trimethadion
Diethylstilbestrol	Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin
Etretinat	Thuốc ức chế thụ thể AT-II
Isotretinoin	Vitamin A (>25.000 đvqt/ngày)
Lithi	

Khi dùng thuốc cho phụ nữ có thai, hầu hết các thuốc có thể qua rau thai vào máu của thai nhi. Khi đó, thuốc có thể gây hại trực tiếp, ví dụ như mẹ dùng liều cao corticoid (prednisolon trên 10mg/ngày) có thể gây ức chế tuyến thượng thận của thai. Thai nhi cũng có thể chịu ảnh hưởng của thuốc một cách gián tiếp như khi dùng thuốc chống tăng huyết áp cho người mẹ, huyết áp của mẹ bị giảm quá mạnh sẽ gây thiếu oxy cho thai nhi. Các tác dụng loại này thường phụ thuộc liều và có thể dự đoán trước. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, ảnh hưởng của thuốc lên thai nhi không phụ thuộc vào liều, không thể dự đoán trước và thường liên quan đến đặc điểm di truyền của thai nhi.

Nhìn chung, tác động của một thuốc đối với thai nhi phụ thuộc vào các yếu tố như: bản chất và cơ chế gây tác dụng có hại của thuốc; liều lượng và thời gian dùng thuốc của người mẹ; khả năng vận chuyển thuốc từ mẹ vào thai nhi; khả năng thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể mẹ và thai nhi; đặc điểm di truyền của thai nhi và giai đoạn phát triển của thai khi người mẹ dùng thuốc.

Ngoài độc tính đối với sinh sản của thuốc, cần lưu ý tới tình huống trẻ sơ sinh có thể phải chịu tác dụng bất lợi của thuốc dùng cho người mẹ khi mang thai. Do khả năng thải trừ thuốc của trẻ sơ sinh rất kém, một số thuốc có thể bị tích lũy đáng kể và gây độc cho trẻ. Vì

vậy cần đặc biệt chú ý tới một số thuốc khi dùng cho phụ nữ có thai gần ngày sinh. Ví dụ, thuốc chống trầm cảm và thuốc an thần dùng cho mẹ phải được giảm liều từ từ cho tới lúc gần sinh để hạn chế rối loạn thần kinh do độc tính trực tiếp của thuốc trên trẻ sơ sinh đồng thời hạn chế tác dụng "cai thuốc". Một số thuốc không thể giảm liều từ từ ở mẹ như: methadon, lithi... sẽ gây ra tác dụng cai thuốc rất nặng nề ở trẻ và cần được điều trị thích hợp bằng thuốc ngủ hoặc thuốc thay thế.

1.2. Liên quan giữa thời điểm dùng thuốc trong thai kỳ và khả năng ảnh hưởng đối với sinh sản

Các chất có khả năng gây quái thai ít khi gây ra một dị tật duy nhất. Thông thường, một loạt các dị tật sẽ xảy ra tương ứng với những bộ phận cơ thể thai nhi đang phát triển mạnh vào thời điểm người mẹ dùng thuốc.

Kể từ lúc trứng được thụ tinh, thai kỳ sẽ kéo dài trong 38 tuần và được chia ra làm 3 giai đoạn: tiền phôi, phôi và thai.

1.2.1. Thời kỳ tiền phôi (hay pha phân đoạn)

Kéo dài 17 ngày sau khi trứng được thụ tinh, thường không nhạy cảm với các yếu tố có hại vì các tế bào chưa bắt đầu biệt hoá. Độc tính của thuốc đối với thai nhi tuân theo quy luật "tất cả hoặc không có gì", tức là phôi bào chết hoặc tiếp tục phát triển hoàn toàn bình thường. Chính vì vậy, các bất thường về hình thái của thai hiếm khi xảy ra, trừ trường hợp thời gian bán thải của thuốc kéo dài và thuốc còn tiếp tục ảnh hưởng tới thời kỳ phôi.

1.2.2. Thời kỳ phôi

Từ ngày thứ 18 đến ngày thứ 56: hầu hết các cơ quan của cơ thể thai nhi được hình thành trong thời kỳ này. Sự tạo hình xảy ra rất nhanh vì các tế bào đang nhân lên rất mạnh. Ở giai đoạn này độ nhạy cảm của thai nhi với độc tính của thuốc là lớn nhất. Dùng thuốc trong giai đoạn này có thể gây ra những bất thường nặng nề về hình thái cho đứa trẻ.

Mỗi cơ quan có một giai đoạn nhất định nhạy cảm nhất với độc tính của thuốc (bảng 10.2).

Bảng 10.2. Các thời kỳ nhạy cảm trong quá trình phát triển của thai nhi

Cơ quan	Thời kỳ nhạy cảm cao (tuần tuổi của thai)	Thời kỳ nhạy cảm ít hơn (tuần tuổi của thai)
Thần kinh trung ương	3 - 5	6 - lúc sinh
Tim	3 - 6	6 - 8
Tay	4 - 7	8
Chân	4 - 7	8
Mắt	4 - 8	8 - lúc sinh
Răng	6 - 8	9 - 16
Vòm miệng	6 - 9	9 - 12
Tai	4 - 10	10 - 17
Bộ phận sinh dục ngoài	7 - 12	12 - lúc sinh

1.2.3. Thời kỳ thai

Từ tuần 8-9 trở đi kéo dài tới lúc sinh. Trong thời kỳ này, các bộ phận trong cơ thể tiếp tục phát triển và hoàn thiện. Thai ít nhạy cảm hơn với các chất độc. Các chất có hại cho thai nhi thường chỉ làm giảm tính hoàn thiện về cấu trúc và chức năng của các cơ quan. Các bộ phận của cơ thể thai nhi còn nguy cơ cao là hệ thần kinh trung ương, mắt, răng, tai và bộ phận sinh dục ngoài. Ví dụ: cơ quan sinh dục ngoài hình thành từ tuần thứ 7 và hoàn thiện cho tới lúc sinh, nếu người mẹ dùng danazol, một thuốc có hoạt tính androgen yếu vào bất cứ lúc nào trong khi mang thai cũng có thể gây nam hoá thai nhi nữ.

1.3. Vận chuyển thuốc vào thai nhi

Khả năng qua rau thai của thuốc cần được cân nhắc, đặc biệt khi dùng thuốc kéo dài. Hiện nay có rất ít thông tin về sự vận chuyển của thuốc qua rau thai vào thai nhi, trong giai đoạn đầu thai kỳ, khi cả rau thai và noãn đang phát triển về hình thái và chức năng. Hầu hết các hiểu biết hiện có đều liên quan đến đoạn cuối thai kỳ.

Rau thai thực chất là một rào chắn lipid giữa tuần hoàn của mẹ và của thai. Đa số các chất qua rau thai theo kiểu khuếch tán thông thường, chỉ có một vài chất theo con đường vận chuyển tích cực. Khả năng khuếch tán của thuốc qua rau thai phụ thuộc *tính tan trong lipid, mức độ ion hoá và phân tử lượng* của chúng. Những thuốc có phân tử lượng nhỏ, tan nhiều trong lipid qua rau thai rất tốt, ví dụ: thiopental dùng gây mê cho mẹ trong lúc mổ lấy thai thấm qua rau thai rất nhanh và có thể gây buồn ngủ hay ngừng thở ở trẻ sơ sinh. Các thuốc ion hoá nhiều ở pH sinh lý sẽ chậm qua rau thai, ví dụ: d- tubocurarin (dùng trong mổ lấy thai).

Đa phần các thuốc có phân tử lượng nhỏ hơn 600-800 nên đều có thể qua rau thai. Một số thuốc có phân tử lớn (như vitamin B12 và immunoglobulin) lại qua rau thai bằng con đường vận chuyển tích cực nhờ receptor. Vì vậy, khi dùng thuốc cho phụ nữ có thai, hầu hết các thuốc có thể qua rau thai. Ngoại lệ, chỉ vài loại thuốc có cấu trúc phân tử rất cồng kềnh không qua được rau thai như heparin, insulin và erythromycin.

1.4. Nguyên tắc cơ bản về độc tính của thuốc đối với sinh sản

Khi dùng thuốc cho phụ nữ có thai, độc tính đối với sinh sản tuân theo 4 nguyên tắc như sau:

- (1) thuốc được dùng với liều dùng cụ thể
- (2) tính nhạy cảm tùy theo đặc điểm di truyền của loài
- (3) thời điểm sử dụng thuốc trong thai kỳ
- (4) cơ chế tác dụng độc tính đối với sinh sản.

Nguyên tắc (1)

Độc tính đối với sinh sản của một thuốc có mối tương quan với liều. Mỗi thuốc đều có “ngưỡng” gây độc. Không chỉ liều hàng ngày, mà cả đường dùng thuốc sẽ quyết định độc tính thể hiện trên sinh sản.

Nguyên tắc (2)

Độc tính trên sinh sản của một thuốc còn tùy thuộc theo loài. Nguyên nhân là do sự khác biệt về dược động học và thụ thể chịu tác động, ngoài ra có sự đóng góp của yếu tố

môi trường. Điều này giải thích tại sao các kết quả thử nghiệm tiền lâm sàng trên mô hình động vật không đảm bảo được an toàn trên phụ nữ có thai.

Nguyên tắc (3)

Có tồn tại những giai đoạn nhạy cảm đối với các tác dụng khác nhau của một thuốc, liên quan tới sự hình thành của cơ quan cơ thể thai nhi và sự hiện diện của các thụ thể nhất định. Vì thế, một thuốc trong giai đoạn đầu thai kỳ có thể gây dị dạng nhưng nếu dùng cuối thai kỳ có thể gây ra khiếm khuyết chức năng hệ thần kinh trung ương.

Nguyên tắc (4)

Hiện nay cơ chế chính xác về ảnh hưởng của một thuốc tác động trên sự phát triển của thai nhi còn chưa được biết.

1.5. Đặc điểm dược động học của thuốc ở phụ nữ có thai

Động học của thuốc ở phụ nữ có thai phức tạp hơn so với bình thường. Nhìn chung, nồng độ có hiệu quả của một thuốc hay chất chuyển hóa của nó ở phụ nữ có thai bị ảnh hưởng bởi các yếu tố sau:

- Quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ của người mẹ (sự thay đổi của các quá trình này được phân tích ở phần dưới)
- Sự vận chuyển và chuyển hóa ở túi noãn và rau thai.
- Sự phân bố, chuyển hóa và thải trừ của bào thai hoặc thai nhi
- Sự tái hấp thu và nuốt thuốc của thai nhi từ nước ối.

Sự thay đổi của các quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ của thuốc ở PNCT cụ thể như sau:

1.5.1. Hấp thu thuốc

Nhu động dạ dày, ruột giảm; dạ dày mẹ giảm tiết 40% acid, đặc biệt là ở thai kỳ 1 và 2 là những lý do làm ảnh hưởng đến hấp thu của một số thuốc khi dùng theo đường uống.

Thông khí phế nang và lưu thông máu ở phổi tăng 30%. Niêm mạc mũi dễ bị sung huyết. Lưu lượng máu ở da tăng làm cho hấp thu ở da và niêm mạc mạnh hơn. Vì vậy cần thận trọng khi dùng thuốc đường hô hấp, bôi ngoài da hay đặt âm đạo cho phụ nữ có thai vì hấp thu thuốc có thể tăng.

Do giãn mạch tại chỗ, lượng máu vào cơ vân và sự tưới máu vào mô ngoại biên tăng, hấp thu thuốc khi tiêm bắp tăng. Cuối thai kỳ, lưu lượng máu chậm hẳn ở chi dưới do tăng áp lực thủy tĩnh ở hệ tĩnh mạch, lúc này nếu tiêm vào vùng mông, đùi, thuốc sẽ hấp thu không đều; tiêm bắp ở tay, vai, thuốc sẽ hấp thu tốt hơn.

1.5.2. Phân bố thuốc

Thể tích máu của mẹ tăng khoảng 20% ở giữa thai kỳ, khoảng 50% ở cuối thai kỳ và trở về thể tích bình thường sau khi sinh.

Sự mở rộng vùng dịch khi có thai làm tăng thể tích phân bố của nhiều thuốc, đặc biệt là những thuốc tan nhiều trong nước và phân bố nhiều ở dịch ngoại bào; hậu quả dẫn đến thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương của người mẹ. Do đó có thể cần tăng liều với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp và theo dõi cẩn thận khi điều trị; phải hiệu chỉnh lại liều dùng cho người mẹ sau khi sinh.

Mặc dù có sự tăng tạo albumin huyết thanh nhưng do thể tích nội bào và nội mạch tăng nên nồng độ albumin vẫn giảm so với bình thường. Nồng độ protein huyết thanh giảm khoảng 10g/L trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên thường không phải hiệu chỉnh liều do nguyên nhân này.

Lượng mỡ tăng khoảng 3 - 4 kg trong thời kỳ mang thai. Lượng mỡ đóng vai trò như một kho chứa dự trữ với các thuốc tan nhiều trong lipid nên dẫn đến sự tăng thể tích phân bố của một số nhóm thuốc như thuốc ngủ, thuốc gây mê... gây ra tình trạng ngủ li bì sau gây mê hoặc sau khi dùng thuốc an thần gây ngủ ở người mẹ.

1.5.3. Bài xuất thuốc

Trong khoảng vài tuần đầu thai kỳ, tốc độ lọc của cầu thận tăng khoảng 50% và tiếp tục tăng cho tới sau khi sinh, vì vậy độ thanh thải của các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận ở dạng không đổi tăng lên (ví dụ: lithi, kháng sinh nhóm beta lactam).

Chuyển hoá qua gan của một số thuốc tăng đáng kể do tác dụng cảm ứng enzym gan của progesteron nội sinh, nhưng ảnh hưởng lên từng thuốc khó dự đoán trước.

1.6. Phân loại thuốc dùng ở thời kỳ mang thai

Ước tính khoảng 8% phụ nữ có thai dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, cần hết sức thận trọng khi sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai để tránh những nguy cơ không đáng có hoặc những nguy cơ còn chưa được biết.

Hệ thống phân loại thuốc dùng ở thời kỳ mang thai đã được giới thiệu từ những năm 1984 tại Mỹ, Thụy Điển và Úc, sau đó đã được cập nhật lại. Nguyên tắc chung của các hệ thống phân loại đều dựa trên nguy cơ của thuốc đối với thai nhi khi sử dụng cho người mẹ. Tuy nhiên, các hệ thống phân loại này chỉ đưa ra được những dự đoán chung về độ an toàn của thuốc khi dùng ở phụ nữ mang thai hoặc đối với đặc tính sinh sản. Các thông tin về sử dụng thuốc trong thời mang thai không đưa ra lời khuyên cụ thể khi vô tình sử dụng thuốc cho đối tượng này.

Sau đây chúng tôi giới thiệu 2 cách phân loại thường gặp:

1.6.1. Cách phân loại của Mỹ

Cơ quan Quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ (FDA) đã xếp thuốc thành 5 loại:

Loại A

Các nghiên cứu có kiểm soát cho thấy không có nguy cơ. Các nghiên cứu có kiểm soát với số lượng đủ lớn trên phụ nữ có thai chứng minh là không làm tăng nguy cơ thai bất thường khi dùng cho người mẹ mang thai tại bất cứ thời điểm nào của thai kỳ.

Loại B

Không có bằng chứng về nguy cơ trên người. Thuốc có nguy cơ gây tác hại cho bào thai trên động vật nhưng các nghiên cứu có kiểm soát và đủ lớn không chứng minh được nguy cơ khi dùng trên người; hoặc thuốc không có nguy cơ trên động vật nhưng chưa đủ nghiên cứu tin cậy để chứng minh an toàn cho người.

Loại C

Có nguy cơ cho bào thai. Nghiên cứu trên người chưa đủ nhưng nghiên cứu trên động vật chứng minh có nguy cơ gây tổn hại hoặc khuyết tật cho bào thai; hoặc chưa có nghiên cứu trên động vật và nghiên cứu trên người cũng chưa đầy đủ.

Loại D

Chắc chắn có nguy cơ cho bào thai. Các dữ liệu nghiên cứu hoặc dữ liệu sau khi thuốc đã được lưu hành trên thị trường cho thấy thuốc có nguy cơ gây tác hại cho bào thai, tuy nhiên lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ rủi ro. Thuốc được chấp nhận để điều trị trong những trường hợp bệnh nặng đe dọa tính mạng người mẹ và không thể tìm được thuốc thay thế an toàn hơn.

Loại X

Chống chỉ định cho phụ nữ có thai.

Tất cả mọi nghiên cứu trên động vật, trên người, các dữ liệu thu thập sau khi thuốc lưu hành trên thị trường đều khẳng định tác hại cho bào thai của thuốc và lợi ích điều trị không vượt trội nguy cơ rủi ro.

Ví dụ: cùng một nhóm thuốc trị loét dạ dày tá tràng nhưng các antacid được xếp loại A, cimetidin, famotidin được xếp loại B, pantoprazol được xếp loại C còn misoprostol được xếp loại X.

1.6.2. Cách phân loại của Australia

Hội đồng đánh giá thuốc của Australia phân loại các thuốc như sau:

Loại A

Thuốc đã dùng rộng rãi cho phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, được chứng minh là không làm tăng tỉ lệ dị tật hay gây ra những tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp cho thai nhi. Ví dụ: amoxicilin, erythromycin, nystatin...

Loại C

Các thuốc do tác dụng dược lý có thể gây ra tác dụng có hại cho thai nhi và trẻ sơ sinh, nhưng không gây dị tật. Các tác dụng này có thể phục hồi được.

Ví dụ: acid fusidic, các sulfamid (trừ sulfasalazin) có thể gây vàng da nhân não ở trẻ sơ sinh trong tháng đầu tiên do đẩy bilirubin khỏi liên kết với albumin, vì vậy cần tránh dùng các thuốc này trong tháng cuối của thai kỳ. Rifampicin gây chảy máu do giảm prothrombin ở trẻ sơ sinh và bà mẹ khi dùng thuốc gần ngày sinh đặc biệt trong những tuần cuối thai kỳ, cần tiêm Vitamin K cho cả mẹ và con.

Loại B1

Thuốc mới được dùng cho một số lượng có hạn phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, thấy là không làm tăng tỉ lệ dị tật hay gây ra những tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp cho thai nhi. Các nghiên cứu trên súc vật không thấy bằng chứng làm tăng tác dụng huỷ hoại với thai. Ví dụ: cephazolin, các cephalosporin thế hệ 2, 3, azithromycin, roxithromycin...

Loại B2

Thuốc mới được dùng cho một số lượng có hạn phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, thấy là không làm tăng tỉ lệ dị tật hay gây ra những tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp cho thai nhi. Nghiên cứu trên súc vật chưa đầy đủ hoặc những dữ liệu đã có cho thấy thuốc không làm tăng tác dụng huỷ hoại với thai. Ví dụ: cephalosporin thế hệ 4, dicloxacillin, metronidazol, vancomycin, pyrazinamid...

Loại B3

Thuốc mới được dùng cho một số lượng có hạn phụ nữ có thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, thấy là không làm tăng tỉ lệ dị tật hay gây ra những tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp cho thai nhi. Nghiên cứu trên súc vật thấy có bằng chứng làm tăng tác dụng huỷ hoại với thai, nhưng những tác dụng này được coi là không rõ rệt đối với người. Ví dụ: amphotericin, itraconazol, quinolon, clarithromycin, imipenem...

Loại D

Các thuốc bị nghi ngờ hoặc bị cho rằng làm tăng tỉ lệ dị tật hay huỷ hoại không phục hồi cho thai người. Các thuốc này cũng có thể có những tác dụng dược lý có hại. Cần tham khảo thêm thông tin trước khi quyết định dùng. Ví dụ: tetracyclin, doxycyclin, aminosid, fluconazol...

Loại X

Thuốc có nguy cơ cao gây huỷ hoại vĩnh viễn cho thai nhi. Không được dùng cho phụ nữ có thai hoặc có thể có thai. Ví dụ: dienolestrol, isotretinoin, misoprostol, ribavirin...

Sử dụng cách phân loại nào tùy quyết định của nhà sản xuất. Tuy nhiên theo cả 2 cách phân loại trên chúng ta đều nhận thấy: *nhóm A là nhóm an toàn nhất và nhóm X là nhóm thuốc nguy hiểm nhất được chống chỉ định tuyệt đối trong mọi trường hợp mang thai.*

Các chế phẩm chứa từ 2 hoạt chất trở lên được xếp loại theo hoạt chất có nguy cơ cao hơn.

1.7. Đánh giá nguy cơ trước khi lựa chọn thuốc sử dụng cho PNCT và vai trò của dược sĩ lâm sàng

----- Khi sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai cần đạt mục đích sức khỏe cho người mẹ đồng thời không gây nguy hiểm cho sự phát triển của thai nhi. Trường hợp mẹ mắc bệnh nặng như đái tháo đường, hen phế quản, động kinh hay một bệnh truyền nhiễm nào đó, thì bắt buộc phải điều trị. Ngược lại, những chế phẩm không thật sự cần thiết như thuốc giảm ho, các chế phẩm bổ sung chất khoáng và vitamin liều cao thì nên tránh sử dụng vì nguy cơ tiềm tàng nhiều hơn lợi ích chúng mang lại.

Vì dược sĩ tiếp xúc trực tiếp với người bệnh và người mua thuốc nên có thể giúp ngăn ngừa các khiếm khuyết bẩm sinh và các tác dụng có hại của thuốc trong thời kỳ mang thai thông qua tư vấn thích hợp.

Khi kê đơn, khuyên dùng thuốc cho PNCT hoặc có thể có thai cần chú ý những điểm sau:

- Phải hỏi phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ để biết họ có kế hoạch mang thai không hoặc liệu họ có thể có thai mà chưa biết không .
- Khi điều trị bệnh mạn tính cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ, cần cân nhắc đến khả năng mang thai và luôn lựa chọn thuốc an toàn cho phụ nữ có thai. Nếu sử dụng thuốc có khả năng gây quái thai, cần tư vấn để người bệnh áp dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả.
- Một số thuốc (ví dụ thuốc chống co giật) làm giảm hiệu quả của hormon thụ thai.
- Nói chung, nên lựa chọn các thuốc đã có kinh nghiệm sử dụng lâu dài, tránh các thuốc mới.
- Nên áp dụng đơn trị liệu bất cứ khi nào có thể.
- Dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả.

- Nên áp dụng các biện pháp điều trị không dùng thuốc.
- Nếu PNCT mắc một số bệnh như đái tháo đường, ức chế tâm thần, chính các bệnh này có nguy cơ cao gây quái thai do vậy nhất định phải được điều trị bằng các thuốc phù hợp.

2. SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Càng ngày, lợi ích của việc cho trẻ bú sữa mẹ càng được nhận thức rõ. Cho trẻ bú sữa mẹ, trẻ sẽ khoẻ mạnh, tăng sức đề kháng, thông minh hơn, đồng thời người mẹ nhanh chóng trở lại vóc dáng cũ, giảm nguy cơ trầm cảm sau sinh, giảm nguy cơ ung thư vú, cổ tử cung... Tuy nhiên khi dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú, thuốc có thể được bài tiết vào sữa và gây hại cho trẻ bú mẹ. Chính vì vậy, việc dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú cũng cần được quan tâm đúng mức để làm sao đạt được mục tiêu điều trị bệnh cho mẹ, đồng thời tránh cho trẻ bị "dùng" và chịu tác dụng bất lợi của thuốc mà vẫn đảm bảo duy trì cho trẻ bú mẹ.

Một số ví dụ về các thuốc chống chỉ định dùng cho phụ nữ cho con bú được liệt kê trong bảng 10.3.

Bảng 10.3. Các thuốc chống chỉ định ở phụ nữ thời kỳ cho con bú

Amphetamin	Isoniazid
Amiodaron	Lithium
Bromocriptin	Methotrexat
Carbimazol	Metronidazol
Cyclophosphamid	Phenobarbital
Cyclosporin	Theophyllin
Ergotamin	Propylthiouracil
Ethosuxamid	

2.1. Sự bài tiết thuốc vào sữa mẹ

Thuốc bài tiết vào sữa chủ yếu là nhờ khuếch tán thụ động. Ngoài ra, có thể bao gồm khuếch tán nhờ chất mang, vận chuyển tích cực...

Các đặc tính của thuốc có ý nghĩa quan trọng đối với khả năng bài tiết vào sữa bao gồm đường dùng thuốc, tốc độ hấp thu, thời gian đạt nồng độ tối đa trong huyết tương, nửa đời thải trừ, hằng số phân ly và thể tích phân bố.

Sự bài tiết của một thuốc vào sữa bị ảnh hưởng bởi tính tan trong lipid và nước, phân tử lượng, khả năng ion hóa và pH của thuốc, và tỉ lệ liên kết protein.

• *pKa*: do pH của sữa thấp hơn pH huyết tương nên sữa giống như một bẫy ion với các thuốc có bản chất base. Ở trạng thái cân bằng, nồng độ các thuốc có bản chất base trong sữa có thể cao hơn trong huyết tương. Ngược lại các thuốc có bản chất acid sẽ rất khó vào sữa. Ví dụ: erythromycin base ($pK_a = 8,8$) có tỉ số nồng độ thuốc trong sữa/huyết tương là 7,0; penicillin có bản chất acid ($pK_a = 2,7$) thì tỉ số này là 0,2.

• *Tính tan trong lipid*: thuốc tan trong lipid dễ hoà tan vào thành phần lipid trong sữa, nhờ vậy tăng mức độ và tốc độ bài tiết vào sữa.

• *Phân tử lượng*: thuốc có phân tử lượng nhỏ dễ khuếch tán vào sữa hơn. Các thuốc có phân tử lượng lớn, ví dụ như heparin vào sữa không đáng kể.

- *Khả năng liên kết với protein huyết tương:* vì trong sữa có ít protein hơn trong huyết tương, các thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (ví dụ như warfarin) sẽ bị giữ lại trong máu mẹ. Nồng độ các thuốc này trong sữa vì thế thường thấp.

Bảng 10.4. Tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa so với huyết tương

Đặc tính của thuốc	Tỷ lệ thuốc giữa sữa/huyết tương
Thuốc tan nhiều trong lipid	~ 1
Thuốc liên kết nhiều với protein trong huyết tương của mẹ	< 1
Thuốc có phân tử lượng nhỏ (dưới 200), tan nhiều trong nước	~ 1
Acid yếu	- 1
Base yếu	- 1
Thuốc vận chuyển tích cực	> 1

2.2. Đặc điểm của trẻ trong vấn đề sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú

Ngoài những thông số của thuốc và lượng thuốc có trong huyết tương người mẹ, lượng thuốc trong sữa và đặc điểm của trẻ cũng là những yếu tố cần được xem xét khi sử dụng thuốc ở bà mẹ cho con bú. Khả năng hấp thu, chuyển hóa và thải trừ thuốc của trẻ tùy thuộc vào tuổi và mức độ trưởng thành của trẻ. Vì vậy việc sử dụng thuốc cho bà mẹ cho con bú sẽ phải được lưu tâm khi đứa trẻ mới có vài ngày tuổi nhiều hơn so với khi trẻ được một tháng hay một năm tuổi. Ví dụ nếu mẹ dùng aminophyllin, khả năng thải trừ thuốc của trẻ sơ sinh rất kém trong khi trẻ một năm tuổi có thể thải trừ tốt và không bị tích lũy.

Mức độ hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa của trẻ phụ thuộc sinh khả dụng của thuốc, ảnh hưởng của pH dạ dày, enzym dạ dày và sự có mặt của thức ăn. Rõ ràng, khi trẻ “bị” dùng thuốc được cung cấp theo sữa mẹ thì thuốc luôn được dùng cùng với bữa ăn. Về nguyên tắc, nếu một thuốc có thể dùng trực tiếp cho trẻ nhỏ thì thuốc đó có thể dùng cho bà mẹ cho con bú.

Lúc mới sinh, gan và thận của trẻ còn chưa hoàn thiện. Những thuốc thải trừ nhờ chuyển hóa tại gan sẽ cạnh tranh chuyển hóa với bilirubin, ví dụ như sulfadiazin. Thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương như aspirin cũng sẽ cạnh tranh với bilirubin, đẩy bilirubin ra khỏi liên kết protein huyết tương trong vài tháng đầu đời của trẻ. Tuy nhiên do lượng thuốc bài tiết qua sữa vào trẻ bú mẹ không nhiều nên những điều này không có ý nghĩa đáng kể trong lâm sàng.

Tương tự như vậy, thận của trẻ lúc mới sinh cũng còn non nớt nên những thuốc thải trừ thông qua bài xuất ở thận như cafein, theophyllin và một số kháng sinh sẽ bị tích lũy ở trẻ trong vài tuần đầu tiên. Dần dần, khả năng bài tiết của thận sẽ tăng dần và thải trừ thuốc của trẻ sẽ tốt hơn.

2.3. Một số chỉ số đánh giá thuốc khi sử dụng ở phụ nữ cho con bú

2.3.1. Tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa và trong huyết tương

Tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa và trong huyết tương hay gọi tắt là tỷ lệ sữa/huyết tương của thuốc được tính bằng tỷ lệ giữa nồng độ thuốc đo được trong sữa mẹ và nồng độ thuốc đo được trong huyết tương mẹ tại cùng một thời điểm. Trong thực tế, tỷ lệ này dao động

hiều nên người ta thường tính từ nồng độ trung bình đo trong khoảng vài giờ liền, thông qua chỉ số diện tích dưới đường cong nồng độ- thời gian. Tuy nhiên giá trị của tỉ lệ nồng độ sữa/huyết tương của thuốc dao động rất nhiều giữa các cá thể và trên một cá thể, nó còn tùy thuộc vào thời điểm lấy mẫu so với cử bú của trẻ.

Tỉ lệ nồng độ sữa/huyết tương của thuốc chỉ hữu ích để so sánh một cách tổng thể giữa các thuốc, nó không phù hợp để đánh giá so sánh nguy cơ giữa các thuốc khi dùng cho bà mẹ đang nuôi con bú.

Nếu tỉ lệ này bằng 1 có nghĩa là nồng độ thuốc trong sữa tương đương nồng độ thuốc trong huyết tương. Vì thế nếu nồng độ trong huyết tương nhỏ thì nồng độ trong sữa cũng sẽ thấp. Tỉ lệ sữa/huyết tương thấp (nhỏ hơn 1) cho biết thuốc không tích lũy trong sữa mẹ. Tuy nhiên nếu nồng độ thuốc trong huyết tương người mẹ mà cao, thuốc cũng sẽ đạt đến nồng độ đáng kể trong sữa.

2.3.2. Lượng thuốc có trong sữa và mức liều tương đối

Lượng thuốc trẻ phải “dùng” trong một ngày khi bú sữa mẹ mà người mẹ đang dùng thuốc được tính bằng tích số của nồng độ thuốc trong sữa mẹ (C_M) và thể tích sữa trẻ đã bú (V_M). Thể tích sữa trẻ bú mỗi ngày được qui ước là khoảng 0,15 l/kg thể trọng. Do vậy nếu biết nồng độ thuốc trong sữa, có thể tính được tương đối tổng lượng thuốc trẻ bị dùng mỗi ngày. Ví dụ, nếu nồng độ thuốc trong sữa mẹ đo được là 50 $\mu\text{g/l}$ thì sau mỗi ngày bú mẹ, tổng lượng thuốc trẻ bị dùng là:

$$50 \mu\text{g/l} \times 0,15 \text{ l/kg} = 7,5 \mu\text{g/kg}$$

Liều tương đối được định nghĩa là tỉ lệ thuốc so với liều của mẹ (tính theo kg thể trọng) mà trẻ bú mẹ bị dùng do bú sữa mẹ (tính theo cân nặng của trẻ), hay có thể gọi là tỉ lệ phần trăm của liều mẹ tính theo cân nặng.

$$\text{Liều tương đối (\%)} = \frac{\text{Liều dùng từ bú sữa mẹ/kg}}{\text{Liều dùng của mẹ/kg}} \times 100\%$$

Ví dụ, liều dùng thuốc hàng ngày của mẹ là 150 mg (150.000 μg), mẹ nặng 50 kg, thì liều tương đối sẽ là:

$$\text{Liều tương đối (\%)} = \frac{7,5 \mu\text{g/kg mỗi ngày}}{150.000 \mu\text{g}/50\text{kg}} \times 100\% = 0,25\%$$

So sánh với tỉ lệ nồng độ sữa/huyết tương của thuốc, chỉ số liều tương đối phù hợp hơn để đánh giá nguy cơ sử dụng thuốc của trẻ do bú sữa mẹ bởi vì chỉ số này có tính đến thể tích phân bố của thuốc.

Bảng 10.5. Tỉ lệ nồng độ thuốc sữa/huyết tương và liều tương đối của một số thuốc

Thuốc	Tỉ lệ nồng độ sữa/huyết tương	Liều tương đối (%)
Atenolol	3	8 - 19
Captopril	0,03	0,014
Sotalol	4	42
Iodine	15 - 65	49
Propylthiouracil	0,1	1,5

Carbimazol	1	27
Valproic acid	0,05	7
Lithium	1	80

2.4. Độ tính của thuốc được mẹ sử dụng đối với trẻ bú mẹ

Hầu hết các thuốc sử dụng cho bà mẹ đang nuôi con bú có liều tương đối khá nhỏ (dưới 3% liều điều trị của mẹ tính theo kg thể trọng) nên tác dụng độc với trẻ bú mẹ hiếm khi xảy ra. Tuy nhiên, một số trường hợp có nguy cơ cao bao gồm: (1) chất chuyển hóa của thuốc vẫn có hoạt tính, (2) các thuốc có nửa đời thải trừ dài có thể tích lũy, đặc biệt là ở trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi hoặc trẻ sơ sinh thiếu tháng. Lúc này, mặc dù liều tương đối của thuốc nhỏ hơn 3%, nhưng nồng độ thuốc trong huyết tương của trẻ sẽ cao hơn nhiều so với 3% nồng độ điều trị trong huyết thanh của mẹ. Khi dùng thuốc kéo dài cho mẹ, kể cả những thuốc có liều tương đối thấp, thuốc vẫn có thể tích lũy và gây ra những tác dụng không mong muốn ở trẻ, vì thế phải cân nhắc cẩn thận khi quyết định dùng thuốc dài ngày cho phụ nữ nuôi con bú.

Những tác dụng không mong muốn ở trẻ bú mẹ đã được biết có liên quan tới sử dụng thuốc cho mẹ bao gồm:

- Đi ngoài phân lỏng do mẹ dùng kháng sinh
- Buồn ngủ do mẹ dùng thuốc giảm đau, opioid, thuốc ngủ, chống trầm cảm, chống động kinh.
- Kích thích do mẹ dùng thuốc kháng histamin.

Ngoài ra, một số thuốc có thể gây ra thay đổi mùi vị của sữa, làm cho trẻ chán bú hơn khi mẹ dùng thuốc, ví dụ metronidazol cũng cần lưu ý khi sử dụng.

Các thuốc có thể gây hại cho trẻ bú mẹ, được khuyến cáo tránh dùng cho phụ nữ nuôi con bú bao gồm:

- Thuốc điều trị ung thư
- Thuốc phóng xạ
- Sử dụng phối hợp vài thuốc chống động kinh hoặc thuốc hướng thần
- Thuốc cản quang chứa iodin, thuốc long đờm chứa iodin hoặc thuốc tiết khuẩn chứa iodin phổ rộng.

Trong những trường hợp cá biệt, nhất thiết phải dùng các thuốc nêu trên cho phụ nữ nuôi con bú thì phải ngừng cho trẻ bú mẹ.

2.5. Ảnh hưởng của thuốc đến tiết sữa

Việc tiết sữa được điều hoà bằng prolactin. Các thuốc có ảnh hưởng tới nồng độ prolactin vì thế sẽ ảnh hưởng tới khả năng tiết sữa ở phụ nữ nuôi con bú.

Bảng 10.6. Một số thuốc ảnh hưởng tới khả năng tiết sữa

Làm tăng tiết sữa	Làm giảm tiết sữa
Thuốc có tác dụng kháng dopamin: <i>phenothiazin, haloperidol</i>	Thuốc có hoạt tính dopamin (nhóm dẫn chất ergotamin): <i>bromocriptin, cabergolin, lisurid, methylergometrin (methylergonovin), pergolid, quinagolid</i>

Thuốc an thần: <i>sulpirid, risperidon</i>	Lợi tiểu
Thuốc điều trị tăng huyết áp: <i>α-methyldopa</i>	Estrogen
Thuốc làm tăng nhu động ruột: <i>domperidon, metoclopramid</i>	Prostaglandin
Hormon tăng trưởng, hormon giải phóng thyrotrophin	Amphetamin
Oxytocin (kích thích phản xạ tiết sữa)	Rượu, opioid (làm giảm giải phóng oxytocin)

Metoclopramid và domperidon là những thuốc đã được sử dụng trong lâm sàng với tác dụng làm tăng bài tiết sữa, có thể được chỉ định cho những bà mẹ của trẻ đẻ thiếu tháng, trẻ ốm yếu...

Nếu dùng estrogen cho phụ nữ nuôi con bú, thuốc vào sữa rất ít nhưng có tác dụng ức chế thụ thể prolactin ở giai đoạn sớm làm giảm bài tiết sữa. Vì vậy phụ nữ cho con bú không nên dùng thuốc tránh thai có chứa estrogen.

2.6. Đánh giá nguy cơ trước khi lựa chọn thuốc và nguyên tắc trong sử dụng thuốc ở phụ nữ nuôi con bú

Trong thời gian nuôi con bằng sữa mẹ, việc dùng thuốc ở người mẹ phải hết sức thận trọng để tránh gây hậu quả cho con. Trong thực tế, số thuốc cấm dùng hẳn trong khi cho con bú không nhiều, nhưng khi kê đơn và phát thuốc cho mẹ, bác sĩ và dược sĩ cần có phản xạ nghĩ đến sự thải thuốc qua sữa.

Nói chung những thuốc an toàn cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ thì dùng cho phụ nữ cho con bú cũng an toàn. Những thuốc không hấp thu khi dùng đường uống ở người lớn cũng sẽ không hấp thu ở trẻ bú mẹ. Vì vậy những thuốc như aminoglycosid, vancomycin, heparin, insulin... được coi là an toàn khi dùng cho phụ nữ cho con bú.

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

1. Hạn chế tối đa dùng thuốc.
2. Chọn thuốc an toàn cho trẻ bú mẹ, thuốc có tỉ lệ nồng độ sữa/huyết tương thấp, thải trừ nhanh.
3. Tránh dùng thuốc liều cao, nên dùng trong thời gian ngắn nhất và ngừng ngay khi đạt hiệu quả.
4. Thời điểm dùng thuốc nên chọn ngay sau khi cho trẻ bú xong.
5. Nếu không được phép cho trẻ bú mẹ trong khi dùng thuốc, cần vắt sữa bỏ đi và dùng sữa ngoài thay thế. Sau khi ngừng thuốc cần chờ thêm một thời gian thích hợp ($4 \text{ lần } t_{1/2}$) rồi mới cho trẻ bú lại.
6. Cân nhắc lợi ích/nguy cơ cho cả mẹ và con trước khi quyết định dùng thuốc.

3. SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ CHO TRẺ EM

Nhi khoa là lĩnh vực liên quan đến các lớp tuổi từ sơ sinh đến 18 tuổi. Đây là giai đoạn mà cơ thể có sự phát triển và trưởng thành nhanh chóng. Các cơ quan, hệ thống cơ thể và các enzym liên quan đến số phận của thuốc phát triển với tốc độ khác nhau ở trẻ em, vì thế liều lượng, dạng chế phẩm, đáp ứng với thuốc, các phản ứng có hại xảy ra khi dùng thuốc rất khác biệt ở lứa tuổi này. Việc sử dụng thuốc ở trẻ em còn chưa được nghiên cứu đầy đủ như ở người lớn, dạng chế phẩm phù hợp với trẻ em thì không phải thuốc nào cũng có.

Với mục đích áp dụng cho các thử nghiệm lâm sàng và cấp phép sử dụng thuốc, Ủy ban Đồng thuận Quốc tế đề nghị chia các lớp tuổi của trẻ em như sau:

Bảng 10.7. Các lớp tuổi trong nhi khoa

Phân loại trẻ em	Lớp tuổi
Sơ sinh thiếu tháng (Preterm newborn)	Sinh khi chưa đầy 38 tuần thai
Sơ sinh đủ tháng (Term newborn)	0- 27 ngày tuổi
Trẻ nhỏ (Infant & Toddler)	Từ 28 ngày đến 23 tháng tuổi
Trẻ em (Child)	Từ 2 đến 11 tuổi
Thiếu niên (Adolescent)	Từ 12 tuổi đến 18 tuổi

Cách phân loại này phản ánh sự thay đổi về mặt sinh học qua từng giai đoạn: sơ sinh (dưới 4 tuần tuổi) là giai đoạn thay đổi điển hình sau khi sinh, trẻ nhỏ (4 tuần đến 2 tuổi) là giai đoạn phát triển rất nhanh của cơ thể, trẻ em (2 đến 11 tuổi) là giai đoạn phát triển từ từ và thiếu niên là giai đoạn dậy thì, trẻ có sự phát triển nhanh chóng và đạt đến chiều cao của người trưởng thành. Với mục đích chia liều, nhiều khi trẻ từ 12 tuổi trở lên được coi như là người lớn. Tuy nhiên điều này chưa chính xác vì rất nhiều trẻ 12 tuổi chưa dậy thì và chưa đạt đến chiều cao, cân nặng như người lớn.

3.1. Những đặc điểm về dược động học của thuốc ở trẻ em

Ở trẻ em, đặc biệt là ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, nhiều cơ quan trong cơ thể chưa phát triển hoàn thiện, do đó quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và bài xuất thuốc có rất nhiều điểm khác biệt với lứa tuổi trưởng thành.

3.1.1. Hấp thu thuốc

Khả năng hấp thu thuốc của cơ thể được đánh giá qua sự biến đổi sinh khả dụng của thuốc; trị số này rất dao động ở trẻ nhỏ.

* Đường uống:

Sự khác biệt về sinh khả dụng thường chỉ gặp ở trẻ dưới 1 tuổi. Nguyên nhân có thể là:

- *Độ pH dạ dày cao hơn trẻ lớn* vì lượng acid clohydric chưa được tiết đầy đủ, sự co bóp tổng chất chứa ra khỏi dạ dày yếu. Phải đến sau 1 tuổi, lượng acid dạ dày tiết ra mới tăng lên và đạt mức tương đương người lớn (tính theo kg thể trọng) và phải 6 tháng tuổi, thời gian tháo rỗng dạ dày mới đạt được mức như người lớn. Cả 2 yếu tố này đều ảnh hưởng đến khả năng hấp thu những thuốc có bản chất acid yếu như phenobarbital, aspirin... hoặc base yếu như theophyllin, cloroquin...

- *Nhu động ruột của trẻ nhỏ mạnh hơn trẻ lớn* nên tốc độ di chuyển thuốc trong ống tiêu hóa nhanh, làm giảm thời gian lưu của thuốc tại ruột, chính vì vậy, khả năng hấp thu triệt để các thuốc có tác dụng kéo dài bị ảnh hưởng.

- *Hệ enzym phân hủy thuốc ở trẻ dưới 6 tháng chưa hoàn chỉnh*, do đó một số thuốc ở dạng ester hóa như cloramphenicol palmitat không tách được gốc ester để giải phóng thuốc ở dạng tự do, làm cản trở hấp thu hoạt chất.

* Đường tiêm bắp

Hệ cơ bắp trẻ em còn nhỏ, lại chưa được tưới máu đầy đủ; do đó nên hạn chế tiêm bắp vì khó biết được chính xác sinh khả dụng để có được một liều thuốc chính xác. Đường tiêm bắp gây đau, vì vậy, đường đưa thuốc được khuyến khích cho lứa tuổi này là tiêm tĩnh mạch.

* Đường dùng tại chỗ

Đường đưa thuốc qua da cần đặc biệt được lưu ý vì da trẻ em mỏng nên khả năng thấm thuốc mạnh hơn so với người lớn, có thể gây ra phản ứng có hại. Một số chế phẩm bôi ngoài có chứa prilocain và lidocain không được bôi cho trẻ sinh thiếu tháng vì prilocain có thể hấp thu đáng kể và gây methemoglobin.

Thuốc nhỏ mắt hoặc nhỏ mũi, khi dùng cho trẻ cũng có thể hấp thu nhiều hơn ở người lớn và gây ra tác dụng có hại: ví dụ phenylephrin nhỏ mắt cho trẻ có thể gây ra cơn tăng huyết áp. Các loại tinh dầu như mentol, long não nếu xoa vào mũi hoặc lên da trẻ nhỏ có thể gây tác dụng kích thích mạnh lên ngọn sợi thần kinh cảm thụ dẫn đến ngạt do liệt hô hấp.

Các loại thuốc hấp thu nhiều qua da hay khi nhỏ mũi như corticoid phải thận trọng ở trẻ em vì tác dụng có thể tương đương như khi dùng qua đường toàn thân, gây ra các tác dụng như chậm lớn, hội chứng cushing.

3.1.2. Phân bố thuốc

Chỉ số đặc trưng cho quá trình phân bố thuốc trong cơ thể là chỉ số thể tích phân bố (Vd).

Một số các yếu tố ảnh hưởng tới khả năng phân bố thuốc trong cơ thể bao gồm sự tưới máu, thành phần cơ thể, đặc tính liên kết với các mô và mức độ liên kết protein huyết tương đều thay đổi theo lứa tuổi. Tổng lượng nước trong cơ thể và thể tích dịch ngoại bào, nếu tính theo tỉ lệ so với trọng lượng cơ thể giảm theo tuổi (bảng 10.8). Do vậy để đạt được nồng độ tương đương trong huyết tương, liều dùng (tính theo mg/kg thể trọng) của các thuốc tan nhiều trong nước như aminoglycosid ở trẻ sơ sinh sẽ phải lớn hơn so với trẻ lớn hơn.

Bảng 10.8. Tỉ lệ nước và dịch ngoại bào trong cơ thể so với thể trọng

Lứa tuổi	Tổng lượng nước (%)	Dịch ngoại bào (%)
Sơ sinh thiếu tháng	85	50
Sơ sinh đủ tháng	75	45
3 tháng	75	30
1 năm	60	25
Người lớn	60	20

Chỉ số Vd phụ thuộc nhiều vào khả năng liên kết của thuốc với protein huyết tương. Do lượng albumin và globulin ở trẻ nhỏ kém cả về chất và về lượng nên tỉ lệ thuốc liên kết thấp. Ví dụ: phenytoin có tỷ lệ liên kết protein là 95% ở người lớn trong khi ở trẻ sơ sinh chỉ là 70- 85%. Hậu quả là nồng độ thuốc ở dạng tự do trong máu tăng lên dẫn đến tăng tác dụng và độc tính. Tỉ lệ liên kết protein huyết tương của thuốc chỉ đạt mức tương đương với người lớn khi trẻ được 3 tuổi với các thuốc acid và 7-12 tuổi đối với các thuốc base.

Dạng thuốc không liên kết dễ đi qua hàng rào sinh học, phân tán đến các mô và do đó có Vd ở trẻ nhỏ lớn hơn so với ở người lớn.

Tuy nhiên, không phải Vd tăng trong mọi trường hợp (bảng 10.9). Những thuốc có hệ số lipid/nước lớn có Vd ít khác biệt so với người lớn trong khi loại thuốc tan nhiều trong nước có sự khác biệt rõ rệt.

Bảng 10.9. So sánh thể tích phân bố của một số thuốc ở trẻ em và người lớn

Thuốc	Thể tích phân bố (l/kg)	
	Trẻ sơ sinh đủ tháng	Người lớn
Phenobarbital	0,6 - 1,5	0,6 - 1,5
Diazepam	1,8 - 2,1	1,6 - 3,2
Digoxin	6,0 - 10,2	5,7 - 7,3
Gentamicin	0,8 - 0,16	0,3 - 0,7
Ampicillin	0,5	0,2

3.1.3. Chuyển hóa thuốc tại gan

Các thuốc vào cơ thể bị chuyển hóa qua gan thường trải qua 2 pha:

- **Pha I:** bao gồm các phản ứng oxy hóa, khử, thủy phân... các phản ứng này ở trẻ sơ sinh (nhất là trẻ đẻ non) và trẻ dưới nhỏ xảy ra rất yếu vì hệ enzym chuyển hóa thuốc chưa đầy đủ cả về chức năng và số lượng. Các hệ enzym được hoàn thiện với những tốc độ khác nhau nhưng phải đến ngày thứ 5 sau khi sinh (với trẻ đủ tháng) đứa trẻ mới có một hệ enzym đầy đủ để chuyển hóa các chất nội sinh (thí dụ: bilirubin). Đối với các chất lạ như thuốc, khả năng chuyển hóa ở những giai đoạn đầu tiên của cuộc đời (giai đoạn sơ sinh) còn rất hạn chế.

Ví dụ:

Hoạt tính của các enzym mono-oxygenase dao động tùy theo cơ chất và ở trẻ nhỏ hoạt tính của enzym này chỉ bằng 2 đến 40% so với của người lớn.

- **Pha II:** bao gồm các phản ứng liên hợp với acid acetic, sulfuric, glucuronic hoặc glycol để tạo thành các chất có tính phân cực mạnh, dễ thải qua mật hoặc nước tiểu.

Sự hoàn thiện của từng hệ enzym cũng tùy thuộc vào lứa tuổi.

Ví dụ:

Các enzym glucuronyltransferase chịu trách nhiệm liên hợp với morphin, cloramphenicol hoặc bilirubin chỉ đạt đến mức độ hoàn thiện như ở người lớn khi trẻ từ 3 tuổi trở lên.

Vì những lý do trên, tốc độ chuyển hóa thuốc ở trẻ nhỏ, đặc biệt là trẻ sơ sinh yếu hơn hẳn so với người lớn dẫn tới thời gian bán thải ($t_{1/2}$) kéo dài hơn (bảng 10.10).

Bảng 10.10. So sánh $t_{1/2}$ của một số thuốc ở trẻ sơ sinh và người lớn

Thuốc	$t_{1/2}$ (h)	
	Trẻ sơ sinh đủ tháng	Người lớn
Amoxicillin	~ 4	~ 1
Amikacin	~ 6	~ 2
Digoxin	~ 80	~ 35
Acid nalidixic	~ 6	~ 2

Phenobarbital	~ 200	60 - 120
Phenytoin	30 - 60	20 - 40
Các salicylat	~10	~ 5

Tuy nhiên, sự hoàn thiện các hệ enzym theo lứa tuổi dao động rất mạnh và chưa có những nghiên cứu đầy đủ về các quy luật này.

Với trẻ trên 1 tháng tuổi, hệ enzym chuyển hóa thuốc ở pha I hoàn thiện khá nhanh. Đặc biệt, tốc độ khử hoạt thuốc ở trẻ em từ 1 đến 9 tuổi mạnh hơn ở người lớn đối với một số thuốc (theophylin, carbamazepin, phenytoin) và do vậy để đạt được nồng độ điều trị tương đương, liều dùng tính theo cân nặng ở lứa tuổi này cao hơn liều dùng cho người lớn. Bảng 10.11 là ví dụ về liều theophylin ở trẻ trên 1 tuổi cho thấy xu hướng này.

Bảng 10.11. Liều theophylin ở trẻ trên 1 tuổi

Tuổi	Liều (mg/kg/ngày)
1 - 9 tuổi	24
9 - 12 tuổi	20
12 - 16 tuổi	18
Người lớn	13

Có những con đường chuyển hóa thuốc chỉ đóng vai trò thứ yếu ở người lớn, nhưng ở trẻ em lại là con đường chuyển hóa chính, bù trừ cho sự thiếu hụt của các con đường chuyển hóa khác. Ví dụ, ở người lớn, 70% paracetamol được chuyển hóa bằng glucuronid hóa, nhưng ở trẻ sơ sinh, do còn thiếu enzym nên chỉ có chưa đầy 20% liều dùng được chuyển hóa theo đường này, còn lại được bù trừ bằng liên hợp sulfat nên paracetamol có nửa đời thải trừ ở trẻ sơ sinh tương tự người lớn.

3.1.4. Bài xuất thuốc qua thận

Con đường chính bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể là thận. Lúc mới sinh, cả chức năng và giải phẫu của thận đều chưa hoàn chỉnh nên khả năng bài tiết của thận bị hạn chế. Dưới 3-6 tháng tuổi, khả năng lọc của cầu thận kém hơn so với người lớn, nhưng có thể được bù trừ bởi khả năng tái hấp thu của ống thận cũng kém. Chức năng bài tiết của ống thận hoàn thiện muộn hơn so với lọc của cầu thận. Thông thường, sau 8 tháng tuổi, chức năng bài tiết của thận sẽ đạt mức của người lớn.

Với các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, độ thanh thải của thuốc (CI) thể hiện khả năng bài xuất thuốc của thận. Cùng với sự hoàn thiện chức năng bài xuất của thận khi tuổi lớn dần, độ thanh thải của thuốc sẽ tăng dần, tương ứng với đó, thời gian bán thải ($t_{1/2}$) giảm dần (bảng 10.12).

Bảng 10.12. Chỉ số CI và $t_{1/2}$ của Azlocillin ở một số nhóm tuổi (tiêm tĩnh mạch)

Nhóm tuổi	Liều (mg/kg)	CI (ml/phút)	$t_{1/2}$ (giờ)
Sơ sinh thiếu tháng	50	1,7	4,2
Sơ sinh đủ tháng	100	4,7	2,7

Trẻ dưới 3 tháng	100	8,1	1,9
Trẻ trên 3 tháng	100	22,5	1,0
Trẻ trên 5 tuổi	75	88,9	0,9

Cần đặc biệt lưu ý khi sử dụng những thuốc có phạm vi điều trị hẹp vì dễ có nguy cơ quá liều ở trẻ nhỏ. Cần nói rộng khoảng cách đưa thuốc để thận kịp đào thải thuốc ra khỏi cơ thể, tránh hiện tượng tích lũy.

3.2. Những khác biệt về đáp ứng với thuốc ở trẻ em

3.2.1. Nhạy cảm với thuốc

Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ rất nhạy cảm đối với một số nhóm thuốc. Đặc điểm này liên quan đến sự phát triển chưa hoàn chỉnh một số cơ quan.

- Hệ thần kinh trung ương:

Hệ thần kinh trung ương hoàn thiện chậm và phải đến 8 tuổi mới đạt mức bằng người lớn. Bên cạnh đó, tính thấm của hàng rào máu-não cũng cao hơn ở người lớn. Vì vậy trẻ em ở lứa tuổi này nhạy cảm đối với một số thuốc ức chế thần kinh trung ương như morphin, meprobamat, cloralhydrat, phenobarbital...

- Hệ tim-mạch:

Hệ tim mạch hoàn thiện sớm hơn hệ thần kinh và chỉ một thời gian ngắn sau khi ra đời, hoạt động của tim đã ngang bằng người lớn. Tuy nhiên, hoạt động của hệ tim-mạch chỉ bảo đảm được nhu cầu bình thường, còn khi gặp stress hoặc khi bị ức chế bởi thuốc mê thì dễ gặp hiện tượng “quá tải” và dẫn đến truy tim mạch. Hiện tượng hạ huyết áp quá mức dễ gặp khi dùng thuốc lợi tiểu và thuốc hạ huyết áp ngay ở liều điều trị.

- Hệ thống điều hoà thân nhiệt:

Khả năng điều hoà thân nhiệt chưa hoàn chỉnh cho đến 1 năm tuổi. Nhiều thuốc hạ sốt có thể gây biến đổi thân nhiệt một cách đột ngột và gây tụt nhiệt độ quá mức hoặc ngược lại gây sốt.

Bảng 10.13. Thay đổi nhiệt độ cơ thể do thuốc

Thuốc	Hiện tượng
Aspirin và các NSAID khác	Liều cao gây tăng nhiệt độ
Atropin, belladon, scopolamin...	Liều cao hoặc lặp lại gây toát mồ hôi, lạnh chân tay
Amphetamin, ephedrin, cocain...	Liều cao - gây toát mồ hôi, ớn lạnh, sốt
Paracetamol	Liều cao gây toát mồ hôi, ớn lạnh, sốt
Kháng histamin H ₁	Liều cao gây sốt
Hormon tuyến giáp (L-Thyroxin)	Liều cao gây sốt
Các loại tinh dầu: menthol, long não...	Bôi trên diện rộng gây hạ nhiệt độ do giãn mạch ở bề mặt rộng

- Dị ứng da:

Da trẻ em bên cạnh chức năng điều hoà nhiệt độ chưa hoàn chỉnh còn có bề mặt rộng và tính thấm cao nên rất nhạy cảm với thuốc. Thuốc có thể gây dị ứng, gây độc khi bôi lên da.

Phản ứng dị ứng là phổ biến nhất và thường ở dạng mề đay hoặc hồng ban.

Các dạng dị ứng da rất khó phân biệt với các dạng dị ứng không phải do thuốc. Các thuốc thường gây dị ứng da là: các sulfamid, tetracyclin, penicilin, isoniazid, cephalosporin, barbiturat, phenytoin, aspirin, indomethacin, griseofulvin, phenothiazin, iod, các kháng histamin bôi tại chỗ...

3.2.2. Các tác dụng không mong muốn bất thường của thuốc ở trẻ em

Do đặc điểm về sinh lý của trẻ em, tác dụng không mong muốn của thuốc ở lớp tuổi này cũng có những khác biệt so với người lớn.

Sau đây là một số ví dụ về những tác dụng không mong muốn của thuốc đối với trẻ em:

- Chậm lớn khi dùng corticoid, tetracyclin.
- Dậy thì sớm với androgen.
- Tăng áp lực sọ não khi dùng corticoid, vitamin A, D, acid nalidixic, nitrofurantoin.
- Vàng da với novobiocin, sulfonamid, vitamin K₃.
- Lòi thóp và vàng răng với tetracyclin.
- Biến dạng sụn tiếp hợp khi dùng kháng sinh fluoroquinolon.
- Dễ bị ngạt và liệt hô hấp khi dùng thuốc giảm đau nhóm opiat.

3.3. Những vấn đề lưu ý trong sử dụng thuốc ở trẻ em

3.3.1. Liều lượng thuốc dùng cho trẻ em

Trẻ em không đơn giản chỉ là người lớn thu nhỏ. Khi tính toán liều lượng thuốc dùng cho trẻ cần cân nhắc tới tuổi, cân nặng và diện tích bề mặt cơ thể, đồng thời cần căn cứ vào khả năng hoàn thiện chức năng gan, thận của trẻ.

Chỉ số tuổi và cân nặng để có được nhưng nhu cầu thay đổi liều dùng thuốc ở trẻ em lại tỉ lệ tương ứng nhất với sự thay đổi về diện tích bề mặt cơ thể. Có thể sử dụng toán đồ để tính diện tích bề mặt cơ thể dựa trên chiều cao và cân nặng của trẻ. Cũng có thể sử dụng bảng tỉ lệ liều so với người lớn được xây dựng trên căn cứ diện tích bề mặt cơ thể (bảng 10.14) để tính liều cho trẻ em.

Bảng 10.14. Tỉ lệ phần trăm liều người lớn cần dùng cho trẻ

Lứa tuổi	Thể trọng trung bình (kg)	% liều của người lớn
Sơ sinh đủ tháng	3,5	12,5
2 tháng	4,5	15
4 tháng	6,5	20
1 năm	10	25
3 năm	15	33,3
7 năm	23	50

10 năm	30	60
12 năm	39	75
14 năm	50	80
16 năm	58	90
Người trưởng thành	68	100

Những thuốc có phạm vi điều trị hẹp, độc tính cao như hoá trị liệu chống ung thư thì tốt nhất là nên tính liều theo diện tích bề mặt cơ thể. Tuy nhiên cũng có ngoại lệ, ví dụ ở trẻ dưới 1 tuổi, tỉ lệ diện tích bề mặt cơ thể thường lớn hơn so với các nhóm tuổi khác nên liều thuốc ung thư cần được tính theo cân nặng để tránh quá liều. Với các thuốc có phạm vi điều trị rộng, như penicilin, có thể chỉ cần cho liều mỗi lần dùng. Còn lại với đa phần các thuốc, liều dùng cho trẻ em được tính theo mg/kg thể trọng. Dù tính liều theo bất cứ cách nào, thì sau đó cũng cần làm tròn cho phù hợp với cách thức đo liều và dùng thuốc.

Cần lưu ý là không có một công thức nào cho biết khoảng cách dùng thuốc thích hợp ở trẻ em vì khả năng thải trừ thuốc ở trẻ em rất khác nhau ở các lớp tuổi. Cách tốt nhất là tra cứu trong tài liệu có ghi liều của trẻ em đã được kiểm định bằng thực tế lâm sàng. Tránh không tự suy luận liều dùng cho trẻ em từ liều dùng cho người lớn. Tuy nhiên, liều khuyến cáo chỉ nên sử dụng trong điều trị khởi đầu, sau đó cần căn cứ vào đáp ứng lâm sàng, các phản ứng có hại nếu có và đặc biệt là mức nồng độ thuốc trong máu để điều chỉnh lại cho phù hợp.

3.3.2. Chọn chế phẩm và đường đưa thuốc

Việc lựa chọn một dạng bào chế với một đường dùng phù hợp là một việc làm rất cần thiết khi điều trị cho trẻ em.

** Các yếu tố quyết định trong lựa chọn chế phẩm bao gồm:*

- *Trạng thái bệnh:* bệnh cấp tính, bệnh mạn tính, mức độ nặng nhẹ...
- *Tuổi:* trẻ càng nhỏ, việc cho uống thuốc càng khó khăn...
- *Liệu pháp điều trị phối hợp đang tiến hành:* ví dụ bệnh nhân đang phải truyền dịch, đang phải kiêng ăn mặn...
- *Thời điểm dùng thuốc thuận lợi:* tránh các thời điểm uống thuốc khi ở trường học hoặc bắt buộc uống trước ăn sáng 1h... vì khó tuân thủ. Những trường hợp này nên chọn dạng thuốc tác dụng kéo dài hoặc có $t_{1/2}$ dài, thuốc không bị thức ăn làm giảm hấp thu.
- *Khả năng có sẵn của dạng thuốc dự kiến sử dụng.*

** Các đường đưa thuốc thường dùng cho trẻ em*

- *Đường uống*

Đây là đường dùng phổ biến nhất, thường là dễ thực hiện nhất với hầu hết các đối tượng. Tuy nhiên, nếu trẻ không chịu hợp tác thì đường uống lại không đảm bảo hiệu quả điều trị. Với trẻ nhỏ (cho tới 6 tuổi), việc dùng các dạng thuốc viên thường khó khăn. Các dạng thuốc lỏng (siro, dung dịch, hỗn dịch uống...) có màu sắc, mùi vị hấp dẫn là lựa chọn cho trẻ em trong trường hợp này.

Cần lưu ý tới thành phần tá dược, pH, áp suất thẩm thấu của thuốc ở dạng lỏng, lựa chọn cho phù hợp với trẻ. Cần khuyên cha mẹ của trẻ không được pha thuốc lẫn vào thức ăn vì ngoài nguy cơ tương tác thuốc- thức ăn, thuốc còn có thể bị dùng không đủ liều; không

được bẻ hay nghiền nhỏ các thuốc có dạng bào chế đặc biệt cho trẻ uống vì mất tác dụng của thuốc.

- Đặt trực tràng

Đây là đường dùng thuận lợi cho trẻ em, đặc biệt là trẻ nhỏ (dưới 3 tuổi), nhất là trong những trường hợp sốt cao, ốm nặng (trẻ bỏ ăn, quấy khóc). Nhược điểm là ít chế phẩm có dạng bào chế này và càng ít nữa loại phân liều phù hợp cho trẻ em. Giá thành đắt, sinh khả dụng không ổn định cũng là một vấn đề cản trở cho điều trị. Việt Nam có khí hậu nóng nên điều kiện bảo quản khó khăn cũng là một điều cần lưu ý đối với các thuốc dùng đường trực tràng.

- Đường tiêm

Đường tiêm được ưu tiên cho trường hợp bệnh nặng, cấp tính và những trường hợp không dùng đường uống được (hôn mê, tắc ruột, nôn, trẻ không chịu uống thuốc...). Ưu điểm của đường dùng này là dễ phân liều chính xác, sinh khả dụng bảo đảm. Nhược điểm là giá thành điều trị đắt, không tự thực hiện được, đau do tiêm làm trẻ sợ.

Như trên đã nói, nên tránh tiêm bắp vì cơ bắp trẻ chưa phát triển đầy đủ nên sinh khả dụng có thể không ổn định và có thể gây tổn hại cơ bắp trẻ em. Trong các cách tiêm, *tiêm tĩnh mạch là đường dùng ưu tiên cho trẻ em*. Khi sử dụng truyền tĩnh mạch, thể tích truyền mỗi lần phải phù hợp với lứa tuổi và cân nặng để tránh quá tải tuần hoàn. Tiêm dưới da không nên thực hiện vì khó chính xác.

- Đường hô hấp qua dạng khí dung:

Khó khăn khi dùng cho trẻ em là chọn dụng cụ phù hợp. Việc phối hợp động tác thở khi xịt thuốc không thể làm được ở trẻ nhỏ (dưới 8 tuổi); những trường hợp này nên dùng buồng phun. Sử dụng dạng phun mù luôn cần có người giúp đỡ cho trẻ, không nên để trẻ tự làm.

3.3. 3. Sự tuân thủ điều trị

Với trẻ em ở lứa tuổi dưới 8 tuổi, việc dùng thuốc phải thông qua cha mẹ hoặc người bảo mẫu, vì vậy khi kê đơn thuốc, phải ghi rõ ràng cách dùng và yêu cầu người bảo mẫu (cha, mẹ, anh, chị, người trông trẻ...) tuân thủ điều này. nhắc lại để kiểm tra độ chính xác của thông tin. Với trẻ trên 8 tuổi, việc uống thuốc có thể tự làm được nhưng tốt nhất vẫn nên thông qua cha mẹ hoặc bảo mẫu để đôn đốc và kiểm tra. Các thông tin về sử dụng thuốc vì vậy phải rõ ràng, dễ hiểu, chữ viết phải dễ đọc; cách dùng thuốc nên chọn cách đơn giản nhất, dễ thực hiện nhất.

Làm cho trẻ em hiểu được lý do phải dùng thuốc, phải dùng đủ liều, đúng cách... để trẻ tự giác thực hiện góp phần rất quan trọng cho điều trị thành công.

Việc chọn các dạng thuốc có mùi vị thơm ngon, không đắng, dễ nuốt... làm cho trẻ em không có cảm giác sợ dùng thuốc cũng là yếu tố tăng khả năng tuân thủ điều trị.

3.4. Nguyên tắc trong sử dụng thuốc cho trẻ em

Sử dụng thuốc cho trẻ em là một lĩnh vực khó khăn đòi hỏi không chỉ tính chính xác mà cả kiên trì, tỉ mỉ. Việc lạm dụng hoặc sử dụng không đúng có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng với các di chứng có khi theo suốt cuộc đời của trẻ.

Vì vậy, cần phải tuân thủ các nguyên tắc sau đây:

1. Chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết

2. Lựa chọn thuốc và liều dùng phải căn cứ vào những biến đổi dược động học và khác biệt về đáp ứng với thuốc ở từng giai đoạn phát triển của trẻ em.

3. Phác đồ điều trị phải thiết lập hợp lý để tăng khả năng tuân thủ điều trị:

- Đơn giản (về số lần đưa thuốc trong ngày, về cách dùng, đường đưa thuốc...)
- Thời điểm đưa thuốc phù hợp (nên tránh giờ ngủ, giờ đi học)

4. SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI CAO TUỔI

Theo Liên Hiệp Quốc, từ 60 tuổi trở lên được xem là người cao tuổi. Xã hội càng phát triển thì đời sống càng được cải thiện và nhiều bệnh tật bị đẩy lùi điều đó làm tăng tỷ lệ người sống thọ và tăng mức tuổi trung bình của xã hội. Nếu trước kia người ta gọi lớp tuổi trên 60 là người già (lớp tuổi thứ 3) thì ngày nay, danh từ này chỉ dùng cho những người trên 75 (lớp tuổi thứ 4). Tại Việt nam, theo số liệu điều tra dân số năm 2008, tỷ lệ người trên 60 tuổi là 9,9%, tỉ lệ người từ 65 tuổi trở lên là 7,5%.

Cùng với tuổi tác, cơ thể có nhiều thay đổi về mặt sinh lý cũng như bệnh lý. Thay đổi sinh lý ở người cao tuổi chính là sự lão hóa của các cơ quan trong cơ thể. Quy luật lão hoá của tuổi già diễn ra không đồng bộ, đồng tuổi là khó khăn cho việc sử dụng thuốc ở đối tượng này. Sự thay đổi dược động học của thuốc ở người cao tuổi liên quan chủ yếu đến sự giảm dòng máu tuần hoàn đến các cơ quan dẫn đến sự nuôi dưỡng các cơ quan trong cơ thể bị giảm dần và đó chính là khởi nguồn của bệnh tật do tuổi tác.

Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh một lúc, đa phần trong đó là bệnh mạn tính, vì vậy phải dùng nhiều thuốc đồng thời. Điều này dẫn đến nguy cơ gặp tương tác thuốc- thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc: tỉ lệ gặp ADR ở lứa tuổi 60- 70 gấp đôi so với lứa tuổi 30- 40. Các tổn thương mạn tính của những quá trình bệnh lý kéo dài suốt cả cuộc đời là nguyên nhân làm thay đổi đáp ứng với thuốc liên quan đến tuổi tác cũng như làm thay đổi quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ của thuốc trong cơ thể.

4.1. Đặc điểm dược động học của thuốc ở người cao tuổi

4.1.1. Hấp thu thuốc

* Đường uống:

Những thay đổi do tuổi tác xảy ra ở ống tiêu hóa và gan người cao tuổi nhìn chung ít ảnh hưởng đến hấp thu của đa phần các thuốc. Mặc dù tốc độ hấp thu của một số thuốc như digoxin có thể bị giảm, nhưng mức độ hấp thu tổng cộng thì không có khác biệt so với ở người trẻ. Sự “lão hoá” của niêm mạc ruột làm cho hấp thu theo cơ chế vận chuyển tích cực của các thuốc như sắt, calci, acid amin, vitamin... có bị giảm.

Những thay đổi liên quan tới gan ở người cao tuổi có thể làm giảm chuyển hóa qua gan lần đầu và làm tăng sinh khả dụng của thuốc một cách đáng kể. Các thuốc đã được chứng minh là có giảm chuyển hóa lần đầu qua gan ở người cao tuổi bao gồm: clomethiazol, labetalol, nifedipin, nitrat, propranolol và verapamil.

* Đường tiêm bắp:

Khối cơ ở người cao tuổi giảm, đồng thời sự tưới máu cũng giảm nên hấp thu thuốc theo đường này giảm và không ổn định.

* Đường qua da:

Da người cao tuổi khô, thành phần lipid giảm, khó thấm các thuốc nên hấp thu thuốc qua da giảm.

4.1.2. Phân bố thuốc

Do giảm lượng nước toàn bộ cơ thể, những thuốc tan trong nước như digoxin, morphin, lithi bị giảm thể tích phân bố (Vd), tăng nồng độ trong máu và trong mô. Các thuốc gắn mạnh vào mô như digoxin sẽ kéo dài thời gian tác dụng và thời gian tồn lưu trong cơ thể. Mặt khác, tỉ lệ mỡ trong cơ thể tăng làm tăng thể tích phân bố của các thuốc tan trong mỡ như barbiturat, thiopental, diazepam...

Lượng protein huyết tương giảm, chủ yếu là albumin dẫn đến tăng lượng thuốc ở dạng tự do có nghĩa là tăng tác dụng dược lý và độc tính. Điều này chủ yếu ảnh hưởng tới các thuốc có bản chất acid (là những thuốc gắn với albumin huyết tương như cimetidin, furosemid, warfarin) và ít ảnh hưởng tới những thuốc gắn với α_1 - acid glycoprotein như lidocain.

Sự thay đổi phân bố thuốc và liên kết protein ở người cao tuổi chỉ có ý nghĩa khi dùng thuốc liều đơn hoặc ít liều vì ở trạng thái ổn định, nồng độ huyết tương của thuốc chủ yếu được quyết định bởi khả năng thải trừ thuốc của gan và thận chứ không phải do thể tích phân bố hay liên kết protein.

4.1.3. Chuyển hóa thuốc tại gan

Độ thanh thải của thuốc tại gan phụ thuộc vào dòng máu tới gan và hệ số chiết xuất tại gan. Trong đó, hệ số chiết xuất gan lại phụ thuộc vào kích thước gan, lưu lượng máu tới gan, sự thâm nhập vào tế bào gan, ái lực và hoạt tính của enzym gan. Ba yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc tại gan đều bị giảm ở người cao tuổi là: kích thước gan, dòng máu qua gan, hoạt tính các enzym chuyển hóa thuốc.

Nhiều thuốc thải trừ qua gan đã được chứng minh là giảm thải trừ ở người cao tuổi. Sự thay đổi hình thái gan đóng vai trò quyết định hơn là hoạt tính của enzym gan trong vấn đề này. Tuy nhiên ở những bệnh nhân cao tuổi bị bệnh nặng, hoạt tính của một số enzym chuyển hóa thuốc như esterase huyết tương, glucuronyltransferase ở gan có giảm đáng kể.

4.1.4. Thải trừ thuốc qua thận

Sự giảm sút dòng máu qua thận phối hợp với sự suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi là nguyên nhân làm giảm độ thanh thải của nhiều thuốc. Mức độ lọc của cầu thận giảm trung bình khoảng 35% so với tuổi trẻ. Điều này đặc biệt quan trọng đối với những thuốc bài xuất trên 60% ở dạng nguyên vẹn qua thận và có độc tính cao như các kháng sinh nhóm aminosid, cephalosporin, digoxin, methotrexat... Sự giảm độ thanh thải của thận cũng là một nguyên nhân góp phần vào sự tích lũy của thuốc trong cơ thể do kéo dài $t_{1/2}$.

Nếu chức năng thận vẫn còn trên 67% thì không cần hiệu chỉnh lại liều vì lúc này các thông số dược động học thay đổi không đáng kể. Ngược lại, nếu tổn thương chức năng thận ở mức độ nặng thì liều thuốc phải được hiệu chỉnh lại giống như trường hợp bệnh nhân suy thận.

Tóm tắt những thay đổi sinh lý ở người cao tuổi và ảnh hưởng tới việc sử dụng thuốc trong lâm sàng do những thay đổi về dược động học của thuốc được trình bày trong bảng 10.15.

Bảng 10.15. Thay đổi sinh lý và hệ quả trong sử dụng thuốc ở người cao tuổi

Thay đổi sinh lý	Thay đổi trong sử dụng thuốc
<ul style="list-style-type: none">- Giảm tiết acid dạ dày, làm tăng pH- Giảm tưới máu dạ dày- ruột- Chậm tháo rỗng dạ dày- Chậm lưu chuyển trong dạ dày- ruột	Ít ảnh hưởng tới hấp thu thuốc dùng theo đường uống

- Giảm lượng nước trong cơ thể - Giảm khối cơ - Tăng lượng mỡ trong cơ thể	Cần thay đổi liều nạp của thuốc
- Giảm lượng albumin huyết tương - α_1 - acid glycoprotein ít bị ảnh hưởng	Thay đổi liều của các thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương
- Giảm kích thước gan - Giảm dòng máu qua gan. - Giảm hoạt tính các enzym chuyển hoá thuốc.	Có thể cần giảm liều những thuốc có hệ số chiết xuất tại gan lớn, một số thuốc chuyển hóa quá pha 1 tại gan (oxy hóa) và trên bệnh nhân bị xơ gan nặng
Giảm chức năng thận do: - Giảm dòng máu tới thận. - Giảm sức lọc cầu thận. - Giảm bài tiết qua ống thận. - Giảm khối lượng thận.	Tốc độ lọc cầu thận giảm khoảng 1ml/phút mỗi năm. Cần giảm liều của các thuốc thải trừ qua thận

4.2. Thay đổi về đáp ứng với thuốc ở người cao tuổi

Cùng với tuổi tác những thay đổi ở mức độ phân tử và tế bào trong cơ thể khiến cho đáp ứng đối với thuốc ở người cao tuổi bị thay đổi. Những thay đổi về dược lực học ở người cao tuổi có thể phân thành hai nhóm:

- Thay đổi do giảm khả năng cân bằng nội môi đảo nghịch
- Thay đổi thứ phát do sự biến đổi tại các thụ thể đặc hiệu và mô đích.

4.2.1. Giảm khả năng cân bằng nội môi đảo nghịch

- Dễ bị tụt huyết áp thể đứng:

Những thay đổi trong cấu trúc của hệ thống mạch máu cùng với tuổi tác được cho là nguyên nhân làm giảm phản xạ tăng nhịp tim khi đứng lên hay tăng nhịp tim đáp ứng với giãn mạch ở người cao tuổi. Một số thuốc như chống tăng huyết áp, thuốc điều trị bệnh Parkinson (levodopa, bromocriptin) ... dễ gây tụt huyết áp thể đứng ở người cao tuổi.

- Dễ bị ngã do mất thăng bằng tư thế:

Cùng với tuổi tác, do giảm số lượng thụ thể dopamin D₂ tại thể vân, tần suất và biên độ của các cử động điều chỉnh tăng lên, làm giảm khả năng giữ thăng bằng của cơ thể. Chính vì thế một số nhóm thuốc như thuốc ngủ, thuốc an thần... làm tăng tỉ lệ ngã ở người cao tuổi.

- Giảm điều hòa thân nhiệt:

Tần suất giảm khả năng điều hoà thân nhiệt gặp nhiều hơn ở người cao tuổi. Hạ nhiệt bất thường có thể gặp khi dùng các thuốc có tác dụng gây ngủ, thuốc làm giảm khả năng nhận biết nhiệt độ của người dùng, làm giảm hoạt động của cơ, làm giãn mạch. Ví dụ như: phenothiazin, benzodiazepin, chống trầm cảm 3 vòng, opioid.

- Giảm chức năng nhận thức:

Hệ thống thần kinh trung ương có sự thay đổi lớn về cấu trúc và chất trung gian hoá học ở người cao tuổi. Sự suy giảm trí nhớ mà hậu quả cuối cùng là sự sa sút trí tuệ là bệnh lý thường gặp ở tuổi già. Bệnh lý này dễ trầm trọng thêm khi dùng một số nhóm thuốc như

thuốc kháng cholinergic (atropin), thuốc ngủ, thuốc an thần (đặc biệt là dẫn chất benzodiazepin), thuốc chẹn thụ thể beta, thuốc đối kháng thụ thể H₂.

- Giảm chức năng các cơ nội tạng:

Do sự giảm nhu động dạ dày- ruột, người cao tuổi dễ bị táo bón. Các thuốc kháng cholinergic, các opiat, thuốc chống trầm cảm 3 vòng và kháng histamin dễ gây táo bón hoặc tắc ruột ở người cao tuổi.

Thuốc kháng cholinergic có thể gây bí tiểu ở nam giới cao tuổi, đặc biệt là những người bị phì đại tuyến tiền liệt. Rối loạn chức năng đường niệu hay gặp ở nữ giới cao tuổi, và thuốc lợi tiểu quai có thể gây ra tiểu tiện không kiểm soát ở những đối tượng này.

4.2.2. Thay đổi tại thụ thể đặc hiệu và mô đích liên quan tới tuổi tác

Với các thuốc thể hiện tác dụng thông qua các thụ thể đặc hiệu, những thay đổi về số lượng thụ thể, ái lực với thụ thể, tác dụng hậu thụ thể bên trong tế bào dẫn tới giảm hoạt hóa enzym và khuếch đại tín hiệu hay thay đổi đáp ứng của chính mô đích đều dẫn tới thay đổi đáp ứng với thuốc. Rất nhiều trong số những thay đổi này xảy ra ở người cao tuổi.

Những thụ thể có giảm đáp ứng ở người cao tuổi gồm α - adrenergic (chủ yếu là α_2 - adrenergic) và β - adrenergic.

Các thuốc có sự thay đổi về đáp ứng với thuốc ở người cao tuổi là benzodiazepin, warfarin, digoxin. Người cao tuổi nhạy cảm hơn với benzodiazepin hay warfarin. Với digoxin, người cao tuổi nhạy cảm hơn với tác dụng có hại của thuốc, trong khi tác dụng trên tim không thay đổi. Tuy nhiên cơ chế của sự thay đổi này còn chưa rõ.

4.3. Những tình trạng bệnh lý ở người cao tuổi ảnh hưởng đến sử dụng thuốc

Tình trạng đa bệnh lý dẫn đến rối loạn hoạt động của nhiều cơ quan trong cơ thể và chính điều này làm ảnh hưởng đến sử dụng thuốc cho người cao tuổi. Những rối loạn hay gặp là:

- *Rối loạn tiêu hoá* (táo bón), do đó người cao tuổi hay dùng thuốc nhuận tràng, điều này làm giảm hấp thu các thuốc dùng đồng thời.
- *Giảm trí nhớ*: hay quên dùng thuốc, nhầm lẫn liều.
- *Mất kém*: đọc đơn thuốc kém, đọc lẫn, nhất là khi gặp những đơn ghi chữ nhỏ, khó đọc.
- *Run tay*: làm cho việc đếm giọt với những thuốc uống theo giọt khó khăn hoặc lung tung khi gặp các chai thuốc khó mở.
- *Thích lạm dụng thuốc*, dùng kéo dài quá quy định do tâm lý sợ bệnh tật.
- *Loãng xương*: nên ngại vận động do đau, hay nằm kê cả khi uống thuốc nên dễ bị loét thực quản với các thuốc kích ứng mạnh.
- *Ít khát* do phản xạ khát giảm ở tuổi già: do đó ít uống nước, gây tăng khả năng lắng đọng thuốc ở thận, gây sỏi thận (co-trimoxazol, các sulfamid, vitamin C liều cao...).

4.4. Nguyên tắc và mục tiêu điều trị bằng thuốc ở người cao tuổi

Điều trị cho người cao tuổi là việc làm phức tạp do sự lão hoá không đồng đều giữa các cá thể và sự đáp ứng bất thường với thuốc ở đối tượng này. Để nâng cao hiệu quả điều trị và hạn chế tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi, vai trò của dược sĩ lâm sàng trong các chỉ dẫn về dùng thuốc, chọn thuốc, tuân thủ y lệnh... là rất quan trọng. Cần tuân thủ những nguyên tắc sau đây:

- *Hạn chế sử dụng thuốc nếu không thực sự cần thiết.*

- *Cân nhắc ảnh hưởng của việc điều trị đến chất lượng cuộc sống.* Mục tiêu điều trị cho người cao tuổi không chỉ đơn giản là kéo dài cuộc sống mà phải nâng cao chất lượng cuộc sống.

- *Điều trị nguyên nhân chứ không nên chỉ giải quyết triệu chứng:* với mỗi người bệnh cần nỗ lực hết sức để tìm ra bệnh thực sự và tiến hành điều trị đặc hiệu.

- *Lịch sử dùng thuốc:* cần có thông tin đầy đủ về các thuốc đã dùng để tránh các thuốc bị dị ứng, các thuốc đã từng dùng nhưng đáp ứng không tốt, tránh những tương tác thuốc nghiêm trọng có thể xảy ra.

- *Bệnh mắc kèm:* suy gan, suy thận, suy tim là những bệnh lý phổ biến ở người cao tuổi, có khả năng làm tăng nguy cơ gặp tác dụng có hại của thuốc ở đối tượng này.

- *Lựa chọn thuốc:* cũng giống như ở bất cứ đối tượng nào, cần cân nhắc lựa chọn những thuốc hiệu quả nhất, ít tác dụng không mong muốn nhất và phù hợp nhất với tình trạng của từng bệnh nhân cao tuổi.

- *Chỉnh liều:* bắt đầu một thuốc mới với liều dùng thấp nhất và số lần dùng ít nhất có thể, điều chỉnh tăng dần nếu cần. Thường thì người cao tuổi cần dùng liều thấp hơn so với người trẻ.

- *Dạng dùng thuốc:* thuốc siro, hỗn dịch, viên sủi bọt sẽ phù hợp với những người cao tuổi khó nuốt.

- *Đóng gói thuốc và nhãn thuốc:* cần lựa chọn những bao bì thuốc dễ mở, nhãn in chữ to, dễ đọc.

- *Lưu giữ thông tin đầy đủ,* thuận tiện cho việc theo dõi sử dụng thuốc của người bệnh.

- *Định kỳ tái khám, điều chỉnh đơn thuốc* với những người cao tuổi mắc bệnh mạn tính.

- *Tác dụng không mong muốn (ADR):* nguy cơ gặp ADR ở người cao tuổi cao hơn so với người trẻ. Cần hết sức thận trọng.

- *Tuân thủ điều trị:* người cao tuổi thường kém tuân thủ điều trị. Vì vậy, nên áp dụng các biện pháp làm tăng tuân thủ điều trị như ghi nhật ký dùng thuốc, đóng gói riêng biệt, dược sĩ thường xuyên tư vấn, đào tạo.

KẾT LUẬN

Trong thực hành dược lâm sàng, cần hết sức chú ý khi sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt về sinh lý.

Với phụ nữ có thai, thuốc sử dụng cho mẹ có thể qua rau thai, vào thai nhi và gây hại cho em bé nằm trong bụng mẹ. Vì vậy, cần hết sức hạn chế sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai. Khi lựa chọn thuốc dùng cho đối tượng này cần đặc biệt lưu tâm tới độc tính với thai nhi của thuốc, thời điểm dùng thuốc trong thai kỳ, khả năng vận chuyển thuốc qua rau thai và liều dùng của thuốc.

Sử dụng thuốc cho bà mẹ nuôi con bằng sữa, cần chú ý là thuốc mẹ dùng có thể vào sữa và gây ra tác dụng bất lợi đối với trẻ bú mẹ. Các yếu tố cần được xem xét bao gồm: khả năng bài tiết vào sữa mẹ của thuốc, đặc điểm của trẻ và độc tính của thuốc đối với trẻ bú mẹ. Tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa/huyết tương, lượng thuốc có trong sữa và mức liều tương đối là những chỉ số giúp đánh giá nguy cơ của thuốc khi sử dụng ở phụ nữ cho con bú. Ngoài ra, thuốc cũng có thể ảnh hưởng tới khả năng bài tiết sữa của mẹ, cần cân nhắc.

Khi dùng thuốc cho trẻ em, vấn đề nổi bật nhất là trẻ em, đặc biệt là trẻ nhỏ dưới một tuổi có sự khác biệt về dược động học và đáp ứng của cơ thể đối với thuốc. Vì vậy, cần lưu ý để lựa chọn được liều dùng, chế phẩm và đường đưa thuốc phù hợp nhất với từng bệnh nhân. Cha mẹ hoặc người bảo mẫu đóng vai trò quan trọng trong đảm bảo tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh một lúc, đa phần trong đó là bệnh mạn tính nên thường phải dùng nhiều thuốc đồng thời, dẫn đến nguy cơ gặp tương tác thuốc- thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc tăng lên. Dược động học và dược lực học của thuốc ở người cao tuổi cũng có những khác biệt nhất định. Vì vậy cần chú ý để lựa chọn thuốc, liều dùng phù hợp và cân nhắc ảnh hưởng của việc điều trị đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Ca lâm sàng 1.

Bệnh nhân nam 72 tuổi vào viện do bị buồn nôn và nôn nhiều, kèm theo chán ăn. Bệnh nhân có tiền sử suy tim xung huyết, rung nhĩ và suy thận, đang được điều trị bằng digoxin 250 mcg/ngày và furosemid 40 mg x 2 lần/ngày.

----- Kết quả xét nghiệm thu được: -----

Kali:	4,5 mmol/L (3,5 – 5)
Ure:	40mmol/L (3,0 – 6,5)
Creatinin:	600 mcmol/L (50 – 120)
Digoxin:	3,5 mcg/L (1 – 2)

Câu hỏi: giải thích lý do bệnh nhân có những triệu chứng như trên. Có cần thay đổi gì trong điều trị cho bệnh nhân không?

Trả lời:

Bệnh nhân bị quá liều digoxin gây độc nên có các biểu hiện trên.

Bệnh nhân suy thận, digoxin là thuốc thải trừ nhiều qua thận nên bị tích lũy.

Có thể thay digoxin bằng digitoxin là thuốc thải trừ chủ yếu nhờ chuyển hóa ở gan.

Furosemid là thuốc có thể dùng cho bệnh nhân suy thận nên không cần thay đổi.

Ca lâm sàng 2.

Bệnh nhân nam 7 tuổi, 16kg nhập viện do 2 ngày liền bị đau vùng háng, sốt cao trên 39°C, nôn và mất nước.

Kết quả chụp phim cho thấy trẻ bị viêm tủy xương mu, xét nghiệm máu thấy CRP = 56mg/L (0- 10mg/L), tốc độ máu lắng trong 1 h là 34mm (1-10mm/h). Cây máu tìm thấy *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với flucloxacilin.

Bệnh nhân được kê đơn: flucloxacilin 800mg x 4 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch trong 2 tuần. Sau đó chuyển sang: flucloxacilin 800mg x 4 lần/ngày, uống trong 4 tuần

Bệnh nhân có tiến triển tốt khi dùng kháng sinh, chỉ số CRP và tốc độ máu lắng giảm.

Câu hỏi: nhận xét về việc lựa chọn thuốc, liều dùng và đường dùng cho bệnh nhân.

Trả lời:

- Flucloxacilin tác dụng tốt trên tụ cầu kháng penicilin. Là lựa chọn hàng đầu cho nhiễm khuẩn xương khớp gây ra do tụ cầu. Như vậy đã lựa chọn đúng.

- Liều tiêm tĩnh mạch flucloxacilin 800mg (tương đương 50mg/kg) x 4 lần/ngày là hợp lý. Đây là trường hợp nhiễm khuẩn nặng nên cần sử dụng đường tiêm tĩnh mạch.
- Liều uống flucloxacilin được khuyến cáo tối đa là 25mg/kg/lần do tác dụng kích ứng dạ dày. Thuốc được khuyến uống trước bữa ăn 30 phút để tránh bị giảm sinh khả dụng. Vì cần điều trị kéo dài nên BS cho bệnh nhân chuyển sang dùng đường uống là hợp lý. Tuy nhiên liều uống được kê đơn là cao hơn khuyến cáo.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất

(từ câu 1 đến câu 4)

1. Thuốc có thể sử dụng được cho phụ nữ mang thai và phụ nữ trong thời kỳ cho con bú là:
 - a. Phenytoin
 - b. Enalapril
 - c. Isotretinoin
 - d. Cephalexin
2. Thalidomid là một thuốc gây quái thai nếu dùng cho PNCT. Thời điểm nguy hiểm nhất khi sử dụng thalidomid trong thai kỳ là:
 - a. Trong vòng 2 tuần sau khi thụ thai
 - b. Tuần thứ 5 sau khi thụ thai
 - c. Tuần thứ 12 sau khi thụ thai
 - d. Tuần thứ 30 sau khi thụ thai
3. Đường dùng kháng sinh được ưu tiên lựa chọn cho trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi bị viêm phổi nặng là:
 - a. Đường uống
 - b. Tiêm bắp
 - c. Tiêm tĩnh mạch
 - d. Tiêm dưới da
4. Thay đổi sinh lý ở người cao tuổi liên quan đến sử dụng thuốc có thể là:
 - a. Giảm pH dạ dày
 - b. Giảm α_1 - acid glycoprotein trong huyết tương giảm đáng kể.
 - c. Tăng dòng máu tới các tạng
 - d. Giảm sức lọc cầu thận và bài tiết qua ống thận

Các câu trả lời sau đây đều đúng TRỪ:

(từ câu 5 đến câu 10)

5. Người cao tuổi hay gặp ADR hơn người trẻ tuổi vì:
 - a. Người cao tuổi nhạy cảm hơn với ADR
 - b. Người cao tuổi hay sử dụng đồng thời nhiều thuốc
 - c. Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh một lúc
 - d. Người cao tuổi thường dùng thuốc với liều cao hơn người trẻ.

6. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng qua rau thai của một thuốc khi sử dụng cho PNCT là:
 - a. Cấu trúc phân tử thuốc
 - b. Mức liều dùng được khuyến cáo
 - c. Tính thân lipid của thuốc
 - d. Mức độ ion hóa của thuốc ở pH sinh lý
7. Các thuốc có khả năng gây kìm hãm bài tiết sữa khi dùng cho bà mẹ nuôi con bú bao gồm:
 - a. Furosemid
 - b. Bromocriptin
 - c. Haloperidol
 - d. Amphetamin
8. Trong sử dụng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú nên:
 - a. Chọn thuốc có tỉ lệ nồng độ sữa/huyết tương thấp, thải trừ nhanh
 - b. Cho trẻ bú ngay sau khi mẹ dùng thuốc
 - c. Nếu không được phép cho trẻ bú mẹ trong khi dùng thuốc, cần vắt sữa bỏ đi và dùng sữa ngoài thay thế
 - d. Chỉ sử dụng thuốc cho bà mẹ đang nuôi con bú khi thực sự cần thiết
9. Một số khác biệt về dược động học của thuốc ở trẻ em so với người lớn có thể là:
 - a. Hấp thu thuốc qua da trẻ nhỏ nhanh và nhiều hơn so với người lớn
 - b. Độ thanh thải của azlocilin ở trẻ em thấp hơn ở người lớn
 - c. Thể tích phân bố của amikacin ở trẻ nhỏ lớn hơn ở người lớn
 - d. Khả năng chuyển hóa tại gan của theophyllin ở trẻ em kém hơn so với người lớn
10. Các yếu tố làm giảm khả năng tuân thủ điều trị ở người cao tuổi có thể là:
 - a. Sử dụng thuốc làm giảm chất lượng cuộc sống.
 - b. Thuốc đựng trong lọ nắp xoáy khó mở
 - c. Ngại uống viên thuốc to, khó nuốt
 - d. Dùng đồng thời nhiều thuốc, lịch uống thuốc phức tạp

ĐÁP ÁN:

1d, 2b, 3c, 4d, 5d, 6b, 7c, 8b, 9d, 10a

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Kim Huyền (2006), Dược lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, trang 171- 208.
2. Barker C., Nunn A.J., Tuner S. (2009), Paediatrics, in Clinical Pharmacy and Therapeutics, 4th edn, Walker R., Whittlesea C. (ed), Churchill Living Stone, pp. 119- 134
3. Shetty H.G.M., Woodhouse K. (2009), Geriatrics, in Clinical Pharmacy and Therapeutics, 4th edn, Walker R., Whittlesea C. (ed), Churchill Living Stone, pp. 135- 145
4. Gardiner S.J., Woods D.J., Drugs in Pregnancy and Lactation, in Clinical Pharmacy and Therapeutics, 4th edn, Walker R., Whittlesea C. (ed), Churchill Living Stone, pp.681-690.
5. Schaefer C., Peters P., Miller R.K. (2007), Drugs During Pregnancy and Lactation- Treatment options and risk assessment, Elsevier.

CHƯƠNG 11. HÓA SINH LÂM SÀNG TRONG THỰC HÀNH DƯỢC LÂM SÀNG

Nguyễn Thị Lập, J.R.B.J. Brouwers

MỤC TIÊU

1. Phân tích được ý nghĩa của các xét nghiệm hóa sinh thường dùng liên quan đến một số bệnh.
2. Vận dụng các kiến thức về hóa sinh lâm sàng để sàng lọc, chẩn đoán và theo dõi một số tình trạng bệnh.

MỞ ĐẦU

Xét nghiệm sàng lọc trong dược cộng đồng ngày càng được quan tâm để từ đó có những chỉ định, giám sát và điều trị hợp lý dựa trên những thông kê y học liên quan đến sự phân bố các kết quả của cùng xét nghiệm giữa các quần thể người bình thường và người có bệnh.

Việc sử dụng rộng rãi nhiều xét nghiệm nhanh chóng như thử thai; thử HIV... làm gia tăng mối quan tâm đến chất lượng của các kết quả xét nghiệm này. Do đó, đòi hỏi dược sĩ lâm sàng phải được đào tạo về quản lý chất lượng các xét nghiệm.

Mặt khác, việc phân tích biện giải các kết quả xét nghiệm hóa sinh dựa trên những nguyên lý về sinh bệnh học, chuyển hóa các chất, đóng vai trò thiết yếu trong thực hành dược lâm sàng, giúp chẩn đoán chính xác đồng thời phát hiện ra những vấn đề sai sót trong theo dõi điều trị, từ đó điều chỉnh theo hướng sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, hiệu quả và kinh tế trong bệnh viện. Ngoài những xét nghiệm cổ điển, thông dụng, một số xét nghiệm mới, đặc hiệu được bổ sung, đặc biệt là các thử nghiệm thuộc lĩnh vực gen-dược (pharmacogenetics) cũng ngày càng được quan tâm chú ý ở các phòng xét nghiệm ở các bệnh viện lớn.

Để đạt được các mục đích này, các phòng xét nghiệm hóa sinh lâm sàng có 3 chức năng chính sau:

- Tư vấn hoặc yêu cầu bác sĩ và cán bộ chuyên trách về điều kiện thích hợp đối với lưu trữ, thu gom và vận chuyển mẫu bệnh phẩm dùng cho xét nghiệm.
- Cung cấp dịch vụ chất lượng phân tích xét nghiệm một cách thích hợp và kịp thời.
- Cung cấp, tư vấn, biện giải về kết quả của các xét nghiệm hóa sinh và đề nghị thử nghiệm thêm nếu cần thiết.

Cùng với thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm khác, các xét nghiệm hóa sinh lâm sàng có ý nghĩa chính sau:

- Chứng minh hay phủ nhận một chẩn đoán tạm thời trước đó thông qua kết quả xét nghiệm phát hiện và xác định hàm lượng bất thường các chất xét nghiệm phù hợp với chẩn đoán đó.

- Theo dõi phục hồi sau điều trị bằng cách lặp lại các xét nghiệm thường xuyên và giám sát sự trở lại của các giá trị xét nghiệm này trong phạm vi giá trị tham chiếu.

- Sàng lọc các bệnh tiềm ẩn và nguy cơ bệnh ở những người khoẻ mạnh bằng cách kiểm tra các mức độ gia tăng của các chất phân tích chủ chốt. Ví dụ, xét nghiệm glucose huyết trong bệnh tiểu đường tụy hay nồng độ cholesterol trong đánh giá nguy cơ các bệnh tim mạch.

- Phát hiện tác dụng phụ, độc hại của thuốc điều trị bằng cách thực hiện các xét nghiệm chức năng của một cơ quan thường xuyên. Hơn nữa, vai trò này rất có ý nghĩa trong theo dõi thuốc điều trị, ví dụ trên bệnh nhân sử dụng các loại thuốc như phenytoin và carbamazepin (cả hai đều được sử dụng trong điều trị động kinh) có chỉ số điều trị thấp phải được thường xuyên theo dõi nồng độ thuốc và chức năng gan để đảm bảo rằng bệnh nhân đang được điều trị hiệu quả và an toàn.

1. ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG CÁC PHÒNG XÉT NGHIỆM HOÁ SINH

Đảm bảo chất lượng trong các phòng xét nghiệm hóa sinh bao gồm tất cả các hoạt động, các biện pháp về kỹ thuật, tổ chức... để đảm bảo cho kết quả xét nghiệm có thể tin cậy được. Đảm bảo chất lượng thường khởi đầu và kết thúc bằng kiểm tra chất lượng.

1.1. Kiểm tra chất lượng

1.1.1. Nội kiểm tra chất lượng (*internal quality control*)

Nội kiểm tra chất lượng còn gọi là kiểm tra chất lượng trong phòng xét nghiệm, quá trình này gồm các giai đoạn từ khi lấy bệnh phẩm đến khi có kết quả. Muốn hạn chế các sai số thì phải bảo đảm quy cách lấy và bảo quản mẫu đúng, chất lượng thuốc thử, mẫu, chất lượng dụng cụ, máy móc, kỹ thuật thao tác của kỹ thuật viên. Muốn đảm bảo độ tin cậy của các xét nghiệm cần phải tiến hành tiêu chuẩn hóa (dụng cụ, máy móc, thuốc thử) và kiểm tra chất lượng kết quả xét nghiệm. Mặt khác, đảm bảo chất lượng phải kể đến sự nhanh chóng báo cáo chuyên kết quả xét nghiệm và sử dụng tốt nhất kết quả xét nghiệm đó cũng như phải quan tâm đến năng lực chuyên môn của đội ngũ cán bộ xét nghiệm. Việc kiểm tra chất lượng xét nghiệm nhằm mục đích:

- Đánh giá những kết quả xét nghiệm thực hiện ở mỗi phòng xét nghiệm.
- Đảm bảo tính tin cậy của các kết quả xét nghiệm.
- Giúp cho mỗi phòng xét nghiệm tự đánh giá được giá trị của kỹ thuật xét nghiệm cùng sự hoạt động có hiệu quả phòng xét nghiệm đó.
- Có thể so sánh kết quả của phòng xét nghiệm này với phòng xét nghiệm khác, áp dụng cho cùng loại kỹ thuật xét nghiệm.

Một chương trình kiểm tra chất lượng trong phòng xét nghiệm gồm hai quá trình: kiểm tra độ chính xác (*precision*) và kiểm tra độ xác thực hay độ đúng (*accuracy*). Một kết quả xét nghiệm được coi là tin cậy khi có đầy đủ hai thông số chính xác và xác thực. Kiểm tra độ chính xác nhằm phát hiện những sai số ngẫu nhiên, không tránh khỏi trong quá trình làm xét nghiệm. Kiểm tra độ xác thực nhằm phát hiện những sai số hệ thống. Tiến hành kiểm tra độ chính xác và độ đúng của xét nghiệm nhằm phát hiện nguyên nhân, kịp thời sửa chữa và hạn chế được những sai số, do đó kiểm tra chất lượng trong phòng xét nghiệm mới có hiệu quả. Hai thông số này đo lường được cụ thể qua những thông số thống kê.

Một xét nghiệm hóa sinh lâm sàng có 2 giai đoạn, đánh giá tiền phân tích và đánh giá phân tích của các kết quả được thực hiện hàng ngày. Giai đoạn tiền phân tích là phần lựa chọn vùng lấy mẫu (ven hay mao mạch, nước tiểu, nước bọt), sự ổn định của mẫu tại các

điều kiện bảo quản khác nhau, sự ảnh hưởng từ khâu đóng gói đến khâu vận chuyển. Ngoài ra những thay đổi sinh học do 2 yếu tố chính là yếu tố nội sinh như tuổi, giới tính, cân nặng, mang thai..., yếu tố ngoại sinh như: thời gian, hoạt động gắng sức, dinh dưỡng, tâm chấn (stress). Biết được những thay đổi sinh học rất cần thiết vì nó giúp đánh giá các kết quả xét nghiệm thực sự là bệnh lý hay chỉ là sinh lý.

1.1.2. Ngoại kiểm tra chất lượng (external quality control)

Để đảm bảo tính chính xác và xác thực của một kết quả xét nghiệm, các phòng xét nghiệm hóa sinh cần tham gia vào mạng lưới ngoại xét nghiệm bên cạnh quy trình nội xét nghiệm thực hiện thường quy trong phòng xét nghiệm đó. Ngoại kiểm tra chất lượng để chỉ hệ thống làm xét nghiệm nhằm so sánh kết quả xét nghiệm từ nhiều phòng xét nghiệm khác nhau, xét nghiệm cùng một mẫu xét nghiệm với cùng một kỹ thuật xét nghiệm gọi là chương trình kiểm soát liên phòng thí nghiệm. Tất cả các phòng thí nghiệm gửi mẫu chuẩn trước khi xét nghiệm và các mẫu bệnh phẩm đến một phòng thí nghiệm trung tâm. Các giá trị của phòng thí nghiệm khu vực được so sánh với kết quả của các phòng thí nghiệm mức độ quốc gia, quốc tế.

1.2. Những thông số đánh giá việc chẩn đoán bệnh

Một thử nghiệm vận dụng ở phòng xét nghiệm hóa sinh cho chẩn đoán bệnh có thể đưa ra bốn kết luận logic.

+ **Dương tính thật TP (TP = true positive):** kết quả xét nghiệm dương tính cho người thực sự có bệnh

+ **Dương tính giả FP (FP = false positive):** kết quả xét nghiệm dương tính cho người không có bệnh

+ **Âm tính thật TN (TN = true negative):** kết quả xét nghiệm âm tính cho người thực sự không có bệnh

+ **Âm tính giả FN (FN = false negative):** kết quả xét nghiệm âm tính cho người có bệnh

Lí tưởng là tất cả các kết quả thực nghiệm dương tính đều dương tính thật và tất cả các kết quả thực nghiệm đều âm tính thật. Tuy nhiên không phải khi nào cũng như vậy, thông thường có sự cân bằng giữa kết quả dương tính thật và âm tính thật, giữa kết quả dương tính giả và âm tính giả, đây là điều cần phải được cân nhắc đối với tất cả các thử nghiệm mới.

Đối với một xét nghiệm hóa sinh cho một chất phân tích cụ thể được sử dụng thường xuyên như một trợ giúp để chẩn đoán lâm sàng, xét nghiệm này đòi hỏi phải có các thông số biểu hiện, đặc biệt là độ nhạy và độ đặc hiệu.

Độ nhạy Se (Se = sensitivity): tương ứng với tỷ lệ người mắc bệnh được phát hiện có bệnh

$$Se = \frac{TP}{TP + FN} \times 100 \%$$

Độ đặc hiệu Sp (Sp = specificity): tương ứng với tỷ lệ người không mắc bệnh được phát hiện là không có bệnh

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100 \%$$

Độ hiệu năng Ef (Efficiency):

Một giá trị khác làm tăng thêm giá trị cho chẩn đoán bệnh, đó là độ hiệu năng. Độ hiệu năng của một thử nghiệm là tổng số những kết quả đúng của một thử nghiệm so với tổng số những đối tượng trong mẫu thử.

$$Ef = \frac{TP + TN}{TP + FP + FN + TN} \times 100 \%$$

1.3. Biện giải kết quả xét nghiệm

Là khâu sử dụng các kết quả xét nghiệm kết hợp với các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm khác để thầy thuốc vận dụng kiến thức, cơ sở khoa học nhằm phân tích, biện giải kết quả xét nghiệm để phục vụ chẩn đoán, đánh giá chức năng cơ quan, tiên lượng, theo dõi kết quả điều trị và phục vụ điều trị.

Việc biện giải kết quả xét nghiệm đòi hỏi những hiểu biết đầy đủ về tất cả những yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm, bao gồm các nguyên tắc về sinh lí, hoá sinh, bệnh học liên quan đến xét nghiệm. Hơn nữa, để đảm bảo độ tin cậy của các xét nghiệm, các nguyên tắc về khoa học thống kê cũng cần phải được hiểu rõ.

Trong tập tài liệu này, những trị số bình thường hoặc bệnh lí của các kết quả xét nghiệm hóa sinh mang tính chất tham khảo và định hướng vì các trị số này còn phụ thuộc vào điều kiện kỹ thuật hoặc điều kiện sinh học.

Tóm lại, muốn có các kết quả xét nghiệm tốt và sử dụng triệt để các kết quả đó thì cần có sự phối hợp tốt giữa lâm sàng và xét nghiệm. Mỗi bên thực hiện tốt chức năng của mình đồng thời giúp nhau thực hiện tốt các khâu:

- Lấy và bảo quản bệnh phẩm tốt
- Thực hiện tốt các kết quả xét nghiệm trên cơ sở tiêu chuẩn hóa và kiểm tra chất lượng xét nghiệm.
- Sử dụng tốt kết quả xét nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh.

2. BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG - CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI

2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh đái tháo đường. Các tiêu chuẩn này được áp dụng rộng rãi ở các nước. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường của 2 tổ chức này được tóm tắt trong bảng 11.1.

Bảng 11.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường và rối loạn dung nạp glucose của WHO (2006) và ADA (2007)

Chẩn đoán	WHO (2006)		ADA (2007)	
	Glucose huyết lúc đói (mmol/L)	Glucose huyết sau 2 giờ (G2h) uống 75g glucose (mmol/L)	Glucose huyết lúc đói (mmol/L)	Glucose huyết sau 2 giờ (G2h) uống 75g glucose (mmol/L)
Đái tháo đường	> 7	> 11,1	> 7	> 11,1
Rối loạn dung nạp glucose	≤ 7	> 7,8 và < 11,1	> 5,6 và < 7	> 7,8 và < 11,1

Suy giảm dung nạp glucose huyết lúc đói	6,1 - 6,9	< 7,8	5,6 - 6,9	< 7,8
---	-----------	-------	-----------	-------

So với tiêu chuẩn của WHO, tiêu chuẩn của ADA hạ thấp hơn khi chẩn đoán tiền đái tháo đường (5,6 mmol/L so với 6,1 mmol/L). Điều này có tác động đáng kể đến sự can thiệp vào tiến triển của bệnh đái tháo đường, cũng như có biện pháp đề phòng vì tỉ lệ những người bị tiền đái tháo đường (rối loạn dung nạp glucose hoặc suy giảm dung nạp glucose huyết lúc đói) chuyển thành bệnh đái tháo đường trong vòng 5 năm rất cao.

2.2. Các xét nghiệm chẩn đoán và theo dõi

2.2.1. Định lượng glucose huyết

Theo dõi mức đường huyết là khâu quan trọng trong thực hành lâm sàng. Đối với bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là những bệnh nhân điều trị bằng insulin việc theo dõi và ổn định mức glucose huyết là rất cần thiết.

Phương pháp được sử dụng là: glucose-oxidase được sử dụng để biến đổi glucose thành acid glucuronic và hydroxyperoxid. Dùng peroxydase để xúc tác biến đổi hydroxyperoxid thành hợp chất màu.

Nồng độ glucose huyết trong máu có thể khác nhau trong ngày, tùy thuộc vào thời gian lấy mẫu, dinh dưỡng và hoạt động thể lực. Mức độ đường huyết trong mao mạch có thể khác với lấy từ tĩnh mạch. Ngoài ra còn có sự khác biệt giữa mức đường huyết trong máu toàn phần và huyết tương hay huyết thanh. Thông thường, nếu không có chỉ dẫn gì thì thường được hiểu là giá trị glucose khi đói trong huyết thanh lấy máu ở tĩnh mạch.

Lưu ý: mức độ glucose có thể được tăng lên sau khi dùng các loại thuốc chống loạn thần (do gây ra hội chứng chuyển hóa). Một số loại thuốc gây giảm insulin huyết như streptozocin, thiazid, phenytoin...

Glucose huyết ngẫu nhiên:

Là giá trị glucose lấy ở bất kỳ thời điểm nào không tính thời gian sau khi ăn, chỉ được dùng trong trường hợp khẩn cấp. Nếu giá trị này < 8mmol/L được coi như không bị tiểu đường và ngược lại thường bị coi là tiểu đường nếu > 11.1 mmol/L (bảng 11.2).

Glucose huyết khi đói:

Là giá trị glucose huyết được lấy máu khi đói (nhịn ăn uống (trừ nước) 12 giờ trước khi lấy máu). Giá trị này có ý nghĩa hơn giá trị glucose huyết ngẫu nhiên trong trường hợp chẩn đoán bệnh. Các giá trị tham chiếu bình thường khi đói là 70-100mg/dL (3,9-5,5 mmol/L) glucose. Tỷ lệ giữa mg/dL và mmol/L là 18:1 (180mg/dL = 10,1 mmol/L).

Bảng 11.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường của WHO theo giá trị glucose huyết lấy ngẫu nhiên

Bệnh phẩm	Tiểu đường (khả năng mắc cao)	Tiểu đường (không chắc chắn)	Không bị tiểu đường
Huyết thanh (tĩnh mạch)	≥ 11,1	5,5 - < 11,1	< 5,5
Máu toàn phần (tĩnh mạch)	≥ 10,0	4,4 - < 10,0	< 4,4
Huyết thanh (mao)	≥ 12,2	5,5 - < 12,2	< 5,5

- Giảm lượng nước trong cơ thể - Giảm khối cơ - Tăng lượng mỡ trong cơ thể	Cần thay đổi liều nạp của thuốc
- Giảm lượng albumin huyết tương - α_1 - acid glycoprotein ít bị ảnh hưởng	Thay đổi liều của các thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương
- Giảm kích thước gan - Giảm dòng máu qua gan. - Giảm hoạt tính các enzym chuyển hoá thuốc.	Có thể cần giảm liều những thuốc có hệ số chiết xuất tại gan lớn, một số thuốc chuyển hóa quá pha 1 tại gan (oxy hóa) và trên bệnh nhân bị xơ gan nặng
Giảm chức năng thận do: - Giảm dòng máu tới thận. - Giảm sức lọc cầu thận. - Giảm bài tiết qua ống thận. - Giảm khối lượng thận.	Tốc độ lọc cầu thận giảm khoảng 1ml/phút mỗi năm. Cần giảm liều của các thuốc thải trừ qua thận

4.2. Thay đổi về đáp ứng với thuốc ở người cao tuổi

Cùng với tuổi tác những thay đổi ở mức độ phân tử và tế bào trong cơ thể khiến cho đáp ứng đối với thuốc ở người cao tuổi bị thay đổi. Những thay đổi về dược lực học ở người cao tuổi có thể phân thành hai nhóm:

- Thay đổi do giảm khả năng cân bằng nội môi đảo nghịch
- Thay đổi thứ phát do sự biến đổi tại các thụ thể đặc hiệu và mô đích.

4.2.1. Giảm khả năng cân bằng nội môi đảo nghịch

- Dễ bị tụt huyết áp thể đứng:

Những thay đổi trong cấu trúc của hệ thống mạch máu cùng với tuổi tác được cho là nguyên nhân làm giảm phản xạ tăng nhịp tim khi đứng lên hay tăng nhịp tim đáp ứng với giãn mạch ở người cao tuổi. Một số thuốc như chống tăng huyết áp, thuốc điều trị bệnh Parkinson (levodopa, bromocriptin) ... dễ gây tụt huyết áp thể đứng ở người cao tuổi.

- Dễ bị ngã do mất thăng bằng tư thế:

Cùng với tuổi tác, do giảm số lượng thụ thể dopamin D_2 tại thể vân, tần suất và biên độ của các cử động điều chỉnh tăng lên, làm giảm khả năng giữ thăng bằng của cơ thể. Chính vì thế một số nhóm thuốc như thuốc ngủ, thuốc an thần... làm tăng tỉ lệ ngã ở người cao tuổi.

- Giảm điều hòa thân nhiệt:

Tần suất giảm khả năng điều hoà thân nhiệt gặp nhiều hơn ở người cao tuổi. Hạ nhiệt bất thường có thể gặp khi dùng các thuốc có tác dụng gây ngủ, thuốc làm giảm khả năng nhận biết nhiệt độ của người dùng, làm giảm hoạt động của cơ, làm giãn mạch. Ví dụ như: phenothiazin, benzodiazepin, chống trầm cảm 3 vòng, opioid.

- Giảm chức năng nhận thức:

Hệ thống thần kinh trung ương có sự thay đổi lớn về cấu trúc và chất trung gian hoá học ở người cao tuổi. Sự suy giảm trí nhớ mà hậu quả cuối cùng là sự sa sút trí tuệ là bệnh lý thường gặp ở tuổi già. Bệnh lý này dễ trầm trọng thêm khi dùng một số nhóm thuốc như

thuốc kháng cholinergic (atropin), thuốc ngủ, thuốc an thần (đặc biệt là dẫn chất benzodiazepin), thuốc chẹn thụ thể beta, thuốc đối kháng thụ thể H₂.

- Giảm chức năng các cơ nội tạng:

Do sự giảm nhu động dạ dày- ruột, người cao tuổi dễ bị táo bón. Các thuốc kháng cholinergic, các opiat, thuốc chống trầm cảm 3 vòng và kháng histamin dễ gây táo bón hoặc tắc ruột ở người cao tuổi.

Thuốc kháng cholinergic có thể gây bí tiểu ở nam giới cao tuổi, đặc biệt là những người bị phì đại tuyến tiền liệt. Rối loạn chức năng đường niệu hay gặp ở nữ giới cao tuổi, và thuốc lợi tiểu quai có thể gây ra tiểu tiện không kiểm soát ở những đối tượng này.

4.2.2. Thay đổi tại thụ thể đặc hiệu và mô đích liên quan tới tuổi tác

Với các thuốc thể hiện tác dụng thông qua các thụ thể đặc hiệu, những thay đổi về số lượng thụ thể, ái lực với thụ thể, tác dụng hậu thụ thể bên trong tế bào dẫn tới giảm hoạt hóa enzym và khuếch đại tín hiệu hay thay đổi đáp ứng của chính mô đích đều dẫn tới thay đổi đáp ứng với thuốc. Rất nhiều trong số những thay đổi này xảy ra ở người cao tuổi.

Những thụ thể có giảm đáp ứng ở người cao tuổi gồm α -adrenergic (chủ yếu là α_2 -adrenergic) và β -adrenergic.

Các thuốc có sự thay đổi về đáp ứng với thuốc ở người cao tuổi là benzodiazepin, warfarin, digoxin. Người cao tuổi nhạy cảm hơn với benzodiazepin hay warfarin. Với digoxin, người cao tuổi nhạy cảm hơn với tác dụng có hại của thuốc, trong khi tác dụng trên tim không thay đổi. Tuy nhiên cơ chế của sự thay đổi này còn chưa rõ.

4.3. Những tình trạng bệnh lý ở người cao tuổi ảnh hưởng đến sử dụng thuốc

Tình trạng đa bệnh lý dẫn đến rối loạn hoạt động của nhiều cơ quan trong cơ thể và chính điều này làm ảnh hưởng đến sử dụng thuốc cho người cao tuổi. Những rối loạn hay gặp là:

- *Rối loạn tiêu hoá* (táo bón), do đó người cao tuổi hay dùng thuốc nhuận tràng, điều này làm giảm hấp thu các thuốc dùng đồng thời.
- *Giảm trí nhớ*: hay quên dùng thuốc, nhầm lẫn liều.
- *Mắt kém*: đọc đơn thuốc kém, đọc lẫn, nhất là khi gặp những đơn ghi chữ nhỏ, khó đọc.
- *Run tay*: làm cho việc đếm giọt với những thuốc uống theo giọt khó khăn hoặc lúng túng khi gặp các chai thuốc khó mở.
- *Thích lạm dụng thuốc*, dùng kéo dài quá quy định do tâm lý sợ bệnh tật.
- *Loãng xương*: nên ngại vận động do đau, hay nằm kể cả khi uống thuốc nên dễ bị loét thực quản với các thuốc kích ứng mạnh.
- *Ít khát* do phản xạ khát giảm ở tuổi già: do đó ít uống nước, gây tăng khả năng lắng đọng thuốc ở thận, gây sỏi thận (co-trimoxazol, các sulfamid, vitamin C liều cao...).

4.4. Nguyên tắc và mục tiêu điều trị bằng thuốc ở người cao tuổi

Điều trị cho người cao tuổi là việc làm phức tạp do sự lão hoá không đồng đều giữa các cá thể và sự đáp ứng bất thường với thuốc ở đối tượng này. Để nâng cao hiệu quả điều trị và hạn chế tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi, vai trò của dược sĩ lâm sàng trong các chỉ dẫn về dùng thuốc, chọn thuốc, tuân thủ y lệnh... là rất quan trọng. Cần tuân thủ những nguyên tắc sau đây:

- *Hạn chế sử dụng thuốc nếu không thực sự cần thiết.*

- *Cân nhắc ảnh hưởng của việc điều trị đến chất lượng cuộc sống.* Mục tiêu điều trị cho người cao tuổi không chỉ đơn giản là kéo dài cuộc sống mà phải nâng cao chất lượng cuộc sống.

- *Điều trị nguyên nhân chứ không nên chỉ giải quyết triệu chứng:* với mỗi người bệnh cần nỗ lực hết sức để tìm ra bệnh thực sự và tiến hành điều trị đặc hiệu.

- *Lịch sử dùng thuốc:* cần có thông tin đầy đủ về các thuốc đã dùng để tránh các thuốc bị dị ứng, các thuốc đã từng dùng nhưng đáp ứng không tốt, tránh những tương tác thuốc nghiêm trọng có thể xảy ra.

- *Bệnh mắc kèm:* suy gan, suy thận, suy tim là những bệnh lý phổ biến ở người cao tuổi, có khả năng làm tăng nguy cơ gặp tác dụng có hại của thuốc ở đối tượng này.

- *Lựa chọn thuốc:* cũng giống như ở bất cứ đối tượng nào, cần cân nhắc lựa chọn những thuốc hiệu quả nhất, ít tác dụng không mong muốn nhất và phù hợp nhất với tình trạng của từng bệnh nhân cao tuổi.

- *Chỉnh liều:* bắt đầu một thuốc mới với liều dùng thấp nhất và số lần dùng ít nhất có thể, điều chỉnh tăng dần nếu cần. Thường thì người cao tuổi cần dùng liều thấp hơn so với người trẻ.

- *Dạng dùng thuốc:* thuốc siro, hỗn dịch, viên sủi bọt sẽ phù hợp với những người cao tuổi khó nuốt.

- *Đóng gói thuốc và nhãn thuốc:* cần lựa chọn những bao bì thuốc dễ mở, nhãn in chữ to, dễ đọc.

- *Lưu giữ thông tin đầy đủ,* thuận tiện cho việc theo dõi sử dụng thuốc của người bệnh.

- *Định kỳ tái khám, điều chỉnh đơn thuốc* với những người cao tuổi mắc bệnh mạn tính.

- *Tác dụng không mong muốn (ADR):* nguy cơ gặp ADR ở người cao tuổi cao hơn so với người trẻ. Cần hết sức thận trọng.

- *Tuân thủ điều trị:* người cao tuổi thường kém tuân thủ điều trị. Vì vậy, nên áp dụng các biện pháp làm tăng tuân thủ điều trị như ghi nhật ký dùng thuốc, đóng gói riêng biệt, được sĩ thường xuyên tư vấn, đào tạo.

KẾT LUẬN

Trong thực hành dược lâm sàng, cần hết sức chú ý khi sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt về sinh lý.

Với phụ nữ có thai, thuốc sử dụng cho mẹ có thể qua rau thai, vào thai nhi và gây hại cho em bé nằm trong bụng mẹ. Vì vậy, cần hết sức hạn chế sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai. Khi lựa chọn thuốc dùng cho đối tượng này cần đặc biệt lưu tâm tới độc tính với thai nhi của thuốc, thời điểm dùng thuốc trong thai kỳ, khả năng vận chuyển thuốc qua rau thai và liều dùng của thuốc.

Sử dụng thuốc cho bà mẹ nuôi con bằng sữa, cần chú ý là thuốc mẹ dùng có thể vào sữa và gây ra tác dụng bất lợi đối với trẻ bú mẹ. Các yếu tố cần được xem xét bao gồm: khả năng bài tiết vào sữa mẹ của thuốc, đặc điểm của trẻ và độc tính của thuốc đối với trẻ bú mẹ. Tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa/huyết tương, lượng thuốc có trong sữa và mức liều tương đối là những chỉ số giúp đánh giá nguy cơ của thuốc khi sử dụng ở phụ nữ cho con bú. Ngoài ra, thuốc cũng có thể ảnh hưởng tới khả năng bài tiết sữa của mẹ, cần cân nhắc.

Khi dùng thuốc cho trẻ em, vấn đề nổi bật nhất là trẻ em, đặc biệt là trẻ nhỏ dưới một tuổi có sự khác biệt về dược động học và đáp ứng của cơ thể đối với thuốc. Vì vậy, cần lưu ý để lựa chọn được liều dùng, chế phẩm và đường đưa thuốc phù hợp nhất với từng bệnh nhân. Cha mẹ hoặc người bảo mẫu đóng vai trò quan trọng trong đảm bảo tuân thủ điều trị của bệnh nhân nhi.

Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh một lúc, đa phần trong đó là bệnh mạn tính nên thường phải dùng nhiều thuốc đồng thời, dẫn đến nguy cơ gặp tương tác thuốc- thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc tăng lên. Dược động học và dược lực học của thuốc ở người cao tuổi cũng có những khác biệt nhất định. Vì vậy cần chú ý để lựa chọn thuốc, liều dùng phù hợp và cân nhắc ảnh hưởng của việc điều trị đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Ca lâm sàng 1.

Bệnh nhân nam 72 tuổi vào viện do bị buồn nôn và nôn nhiều, kèm theo chán ăn. Bệnh nhân có tiền sử suy tim xung huyết, rung nhĩ và suy thận, đang được điều trị bằng digoxin 250 mcg/ngày và furosemid 40 mg x 2 lần/ngày.

..... Kết quả xét nghiệm thu được:

Kali:	4,5 mmol/L (3,5 – 5)
Ure:	40mmol/L (3,0 – 6,5)
Creatinin:	600 mcmol/L (50 – 120)
Digoxin:	3,5 mcg/L (1 – 2)

Câu hỏi: giải thích lý do bệnh nhân có những triệu chứng như trên. Có cần thay đổi gì trong điều trị cho bệnh nhân không?

Trả lời:

Bệnh nhân bị quá liều digoxin gây độc nên có các biểu hiện trên.

Bệnh nhân suy thận, digoxin là thuốc thải trừ nhiều qua thận nên bị tích lũy.

Có thể thay digoxin bằng digitoxin là thuốc thải trừ chủ yếu nhờ chuyển hóa ở gan.

Furosemid là thuốc có thể dùng cho bệnh nhân suy thận nên không cần thay đổi.

Ca lâm sàng 2.

Bệnh nhân nam 7 tuổi, 16kg nhập viện do 2 ngày liền bị đau vùng háng, sốt cao trên 39°C, nôn và mất nước.

Kết quả chụp phim cho thấy trẻ bị viêm tủy xương mu, xét nghiệm máu thấy CRP = 56mg/L (0- 10mg/L), tốc độ máu lắng trong 1 h là 34mm (1-10mm/h). Cây máu tìm thấy *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với flucloxacilin.

Bệnh nhân được kê đơn: flucloxacilin 800mg x 4 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch trong 2 tuần. Sau đó chuyển sang: flucloxacilin 800mg x 4 lần/ngày, uống trong 4 tuần

Bệnh nhân có tiến triển tốt khi dùng kháng sinh, chỉ số CRP và tốc độ máu lắng giảm.

Câu hỏi: nhận xét về việc lựa chọn thuốc, liều dùng và đường dùng cho bệnh nhân.

Trả lời:

- Flucloxacilin tác dụng tốt trên tụ cầu kháng penicilin. Là lựa chọn hàng đầu cho nhiễm khuẩn xương khớp gây ra do tụ cầu. Như vậy đã lựa chọn đúng.

- Liều tiêm tĩnh mạch flucloxacilin 800mg (tương đương 50mg/kg) x 4 lần/ngày là hợp lý. Đây là trường hợp nhiễm khuẩn nặng nên cần sử dụng đường tiêm tĩnh mạch.
- Liều uống flucloxacilin được khuyến cáo tối đa là 25mg/kg/lần do tác dụng kích ứng dạ dày. Thuốc được khuyến uống trước bữa ăn 30 phút để tránh bị giảm sinh khả dụng. Vì cần điều trị kéo dài nên BS cho bệnh nhân chuyển sang dùng đường uống là hợp lý. Tuy nhiên liều uống được kê đơn là cao hơn khuyến cáo.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất

(từ câu 1 đến câu 4)

1. Thuốc có thể sử dụng được cho phụ nữ mang thai và phụ nữ trong thời kỳ cho con bú là:
 - a. Phenytoin
 - b. Enalapril
 - c. Isotretinoin
 - d. Cephalexin
2. Thalidomid là một thuốc gây quái thai nếu dùng cho PNCT. Thời điểm nguy hiểm nhất khi sử dụng thalidomid trong thai kỳ là:
 - a. Trong vòng 2 tuần sau khi thụ thai
 - b. Tuần thứ 5 sau khi thụ thai
 - c. Tuần thứ 12 sau khi thụ thai
 - d. Tuần thứ 30 sau khi thụ thai
3. Đường dùng kháng sinh được ưu tiên lựa chọn cho trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi bị viêm phổi nặng là:
 - a. Đường uống
 - b. Tiêm bắp
 - c. Tiêm tĩnh mạch
 - d. Tiêm dưới da
4. Thay đổi sinh lý ở người cao tuổi liên quan đến sử dụng thuốc có thể là:
 - a. Giảm pH dạ dày
 - b. Giảm α_1 - acid glycoprotein trong huyết tương giảm đáng kể.
 - c. Tăng dòng máu tới các tạng
 - d. Giảm sức lọc cầu thận và bài tiết qua ống thận

Các câu trả lời sau đây đều đúng TRỪ:

(từ câu 5 đến câu 10)

5. Người cao tuổi hay gặp ADR hơn người trẻ tuổi vì:
 - a. Người cao tuổi nhạy cảm hơn với ADR
 - b. Người cao tuổi hay sử dụng đồng thời nhiều thuốc
 - c. Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh một lúc
 - d. Người cao tuổi thường dùng thuốc với liều cao hơn người trẻ.

6. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng qua rau thai của một thuốc khi sử dụng cho PNCT là:
 - a. Cấu trúc phân tử thuốc
 - b. Mức liều dùng được khuyến cáo
 - c. Tính thân lipid của thuốc
 - d. Mức độ ion hóa của thuốc ở pH sinh lý
7. Các thuốc có khả năng gây kìm hãm bài tiết sữa khi dùng cho bà mẹ nuôi con bú bao gồm:
 - a. Furosemid
 - b. Bromocriptin
 - c. Haloperidol
 - d. Amphetamin
8. Trong sử dụng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú nên:
 - a. Chọn thuốc có tỉ lệ nồng độ sữa/huyết tương thấp, thải trừ nhanh
 - b. Cho trẻ bú ngay sau khi mẹ dùng thuốc
 - c. Nếu không được phép cho trẻ bú mẹ trong khi dùng thuốc, cần vắt sữa bỏ đi và dùng sữa ngoài thay thế
 - d. Chỉ sử dụng thuốc cho bà mẹ đang nuôi con bú khi thực sự cần thiết
9. Một số khác biệt về dược động học của thuốc ở trẻ em so với người lớn có thể là:
 - a. Hấp thu thuốc qua da trẻ nhỏ nhanh và nhiều hơn so với người lớn
 - b. Độ thanh thải của azlocilin ở trẻ em thấp hơn ở người lớn
 - c. Thể tích phân bố của amikacin ở trẻ nhỏ lớn hơn ở người lớn
 - d. Khả năng chuyển hóa tại gan của theophyllin ở trẻ em kém hơn so với người lớn
10. Các yếu tố làm giảm khả năng tuân thủ điều trị ở người cao tuổi có thể là:
 - a. Sử dụng thuốc làm giảm chất lượng cuộc sống.
 - b. Thuốc đựng trong lọ nắp xoáy khó mở
 - c. Ngại uống viên thuốc to, khó nuốt
 - d. Dùng đồng thời nhiều thuốc, lịch uống thuốc phức tạp

ĐÁP ÁN:

1d, 2b, 3c, 4d, 5d, 6b, 7c, 8b, 9d, 10a

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Kim Huyền (2006), Dược lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, trang 171- 208.
2. Barker C., Nunn A.J., Tuner S. (2009), Paediatrics, in Clinical Pharmacy and Therapeutics, 4th edn, Walker R., Whittlesea C. (ed), Churchill Living Stone, pp. 119- 134
3. Shetty H.G.M., Woodhouse K. (2009), Geriatrics, in Clinical Pharmacy and Therapeutics, 4th edn, Walker R., Whittlesea C. (ed), Churchill Living Stone, pp. 135- 145
4. Gardiner S.J., Woods D.J., Drugs in Pregnancy and Lactation, in Clinical Pharmacy and Therapeutics, 4th edn, Walker R., Whittlesea C. (ed), Churchill Living Stone, pp.681-690.
5. Schaefer C., Peters P., Miller R.K. (2007), Drugs During Pregnancy and Lactation- Treatment options and risk assessment, Elsevier.

CHƯƠNG 11. HÓA SINH LÂM SÀNG TRONG THỰC HÀNH DƯỢC LÂM SÀNG

Nguyễn Thị Lập, J.R.B.J. Brouwers

MỤC TIÊU

1. Phân tích được ý nghĩa của các xét nghiệm hóa sinh thường dùng liên quan đến một số bệnh.
2. Vận dụng các kiến thức về hóa sinh lâm sàng để sàng lọc, chẩn đoán và theo dõi một số tình trạng bệnh.

MỞ ĐẦU

Xét nghiệm sàng lọc trong dược cộng đồng ngày càng được quan tâm để từ đó có những chỉ định, giám sát và điều trị hợp lý dựa trên những thống kê y học liên quan đến sự phân bố các kết quả của cùng xét nghiệm giữa các quần thể người bình thường và người có bệnh.

Việc sử dụng rộng rãi nhiều xét nghiệm nhanh chóng như thử thai; thử HIV... làm gia tăng mối quan tâm đến chất lượng của các kết quả xét nghiệm này. Do đó, đòi hỏi dược sĩ lâm sàng phải được đào tạo về quản lý chất lượng các xét nghiệm.

Mặt khác, việc phân tích biện giải các kết quả xét nghiệm hóa sinh dựa trên những nguyên lý về sinh bệnh học, chuyển hóa các chất, đóng vai trò thiết yếu trong thực hành dược lâm sàng, giúp chẩn đoán chính xác đồng thời phát hiện ra những vấn đề sai sót trong theo dõi điều trị, từ đó điều chỉnh theo hướng sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, hiệu quả và kinh tế trong bệnh viện. Ngoài những xét nghiệm cổ điển, thông dụng, một số xét nghiệm mới, đặc hiệu được bổ sung, đặc biệt là các thử nghiệm thuộc lĩnh vực gen-dược (pharmacogenetics) cũng ngày càng được quan tâm chú ý ở các phòng xét nghiệm ở các bệnh viện lớn.

Để đạt được các mục đích này, các phòng xét nghiệm hóa sinh lâm sàng có 3 chức năng chính sau:

- Tư vấn hoặc yêu cầu bác sĩ và cán bộ chuyên trách về điều kiện thích hợp đối với lưu trữ, thu gom và vận chuyển mẫu bệnh phẩm dùng cho xét nghiệm.
- Cung cấp dịch vụ chất lượng phân tích xét nghiệm một cách thích hợp và kịp thời.
- Cung cấp, tư vấn, biện giải về kết quả của các xét nghiệm hóa sinh và đề nghị thử nghiệm thêm nếu cần thiết.

Cùng với thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm khác, các xét nghiệm hóa sinh lâm sàng có ý nghĩa chính sau:

- Chứng minh hay phủ nhận một chẩn đoán tạm thời trước đó thông qua kết quả xét nghiệm phát hiện và xác định hàm lượng bất thường các chất xét nghiệm phù hợp với chẩn đoán đó.

- Theo dõi phục hồi sau điều trị bằng cách lặp lại các xét nghiệm thường xuyên và giám sát sự trở lại của các giá trị xét nghiệm này trong phạm vi giá trị tham chiếu.

- Sàng lọc các bệnh tiềm ẩn và nguy cơ bệnh ở những người khoẻ mạnh bằng cách kiểm tra các mức độ gia tăng của các chất phân tích chủ chốt. Ví dụ, xét nghiệm glucose huyết trong bệnh tiểu đường tụy hay nồng độ cholesterol trong đánh giá nguy cơ các bệnh tim mạch.

- Phát hiện tác dụng phụ, độc hại của thuốc điều trị bằng cách thực hiện các xét nghiệm chức năng của một cơ quan thường xuyên. Hơn nữa, vai trò này rất có ý nghĩa trong theo dõi thuốc điều trị, ví dụ trên bệnh nhân sử dụng các loại thuốc như phenytoin và carbamazepin (cả hai đều được sử dụng trong điều trị động kinh) có chỉ số điều trị thấp phải được thường xuyên theo dõi nồng độ thuốc và chức năng gan để đảm bảo rằng bệnh nhân đang được điều trị hiệu quả và an toàn.

1. ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG CÁC PHÒNG XÉT NGHIỆM HOÁ SINH

Đảm bảo chất lượng trong các phòng xét nghiệm hóa sinh bao gồm tất cả các hoạt động, các biện pháp về kỹ thuật, tổ chức... để đảm bảo cho kết quả xét nghiệm có thể tin cậy được. Đảm bảo chất lượng thường khởi đầu và kết thúc bằng kiểm tra chất lượng.

1.1. Kiểm tra chất lượng

1.1.1. Nội kiểm tra chất lượng (*internal quality control*)

Nội kiểm tra chất lượng còn gọi là kiểm tra chất lượng trong phòng xét nghiệm, quá trình này gồm các giai đoạn từ khi lấy bệnh phẩm đến khi có kết quả. Muốn hạn chế các sai số thì phải bảo đảm quy cách lấy và bảo quản mẫu đúng, chất lượng thuốc thử, mẫu, chất lượng dụng cụ, máy móc, kỹ thuật thao tác của kỹ thuật viên. Muốn đảm bảo độ tin cậy của các xét nghiệm cần phải tiến hành tiêu chuẩn hóa (dụng cụ, máy móc, thuốc thử) và kiểm tra chất lượng kết quả xét nghiệm. Mặt khác, đảm bảo chất lượng phải kể đến sự nhanh chóng báo cáo chuyển kết quả xét nghiệm và sử dụng tốt nhất kết quả xét nghiệm đó cũng như phải quan tâm đến năng lực chuyên môn của đội ngũ cán bộ xét nghiệm. Việc kiểm tra chất lượng xét nghiệm nhằm mục đích:

- Đánh giá những kết quả xét nghiệm thực hiện ở mỗi phòng xét nghiệm.
- Đảm bảo tính tin cậy của các kết quả xét nghiệm.
- Giúp cho mỗi phòng xét nghiệm tự đánh giá được giá trị của kỹ thuật xét nghiệm cùng sự hoạt động có hiệu quả phòng xét nghiệm đó.
- Có thể so sánh kết quả của phòng xét nghiệm này với phòng xét nghiệm khác, áp dụng cho cùng loại kỹ thuật xét nghiệm.

Một chương trình kiểm tra chất lượng trong phòng xét nghiệm gồm hai quá trình: kiểm tra độ chính xác (precision) và kiểm tra độ xác thực hay độ đúng (accuracy). Một kết quả xét nghiệm được coi là tin cậy khi có đầy đủ hai thông số chính xác và xác thực. Kiểm tra độ chính xác nhằm phát hiện những sai số ngẫu nhiên, không tránh khỏi trong quá trình làm xét nghiệm. Kiểm tra độ xác thực nhằm phát hiện những sai số hệ thống. Tiến hành kiểm tra độ chính xác và độ đúng của xét nghiệm nhằm phát hiện nguyên nhân, kịp thời sửa chữa và hạn chế được những sai số, do đó kiểm tra chất lượng trong phòng xét nghiệm mới có hiệu quả. Hai thông số này đo lường được cụ thể qua những thông số thống kê.

Một xét nghiệm hóa sinh lâm sàng có 2 giai đoạn, đánh giá tiền phân tích và đánh giá phân tích của các kết quả được thực hiện hàng ngày. Giai đoạn tiền phân tích là phần lựa chọn vùng lấy mẫu (ven hay mao mạch, nước tiểu, nước bọt), sự ổn định của mẫu tại các

điều kiện bảo quản khác nhau, sự ảnh hưởng từ khâu đóng gói đến khâu vận chuyển. Ngoài ra những thay đổi sinh học do 2 yếu tố chính là yếu tố nội sinh như tuổi, giới tính, cân nặng, mang thai..., yếu tố ngoại sinh như: thời gian, hoạt động gắng sức, dinh dưỡng, tâm chấn (stress). Biết được những thay đổi sinh học rất cần thiết vì nó giúp đánh giá các kết quả xét nghiệm thực sự là bệnh lý hay chỉ là sinh lý.

1.1.2. Ngoại kiểm tra chất lượng (external quality control)

Để đảm bảo tính chính xác và xác thực của một kết quả xét nghiệm, các phòng xét nghiệm hóa sinh cần tham gia vào mạng lưới ngoại xét nghiệm bên cạnh quy trình nội xét nghiệm thực hiện thường quy trong phòng xét nghiệm đó. Ngoại kiểm tra chất lượng để chỉ hệ thống làm xét nghiệm nhằm so sánh kết quả xét nghiệm từ nhiều phòng xét nghiệm khác nhau, xét nghiệm cùng một mẫu xét nghiệm với cùng một kỹ thuật xét nghiệm gọi là chương trình kiểm soát liên phòng thí nghiệm. Tất cả các phòng thí nghiệm gửi mẫu chuẩn trước khi xét nghiệm và các mẫu bệnh phẩm đến một phòng thí nghiệm trung tâm. Các giá trị của phòng thí nghiệm khu vực được so sánh với kết quả của các phòng thí nghiệm mức độ quốc gia, quốc tế.

1.2. Những thông số đánh giá việc chẩn đoán bệnh

– Một thử nghiệm vận dụng ở phòng xét nghiệm hóa sinh cho chẩn đoán bệnh có thể đưa ra bốn kết luận logic.

+ **Dương tính thật TP (TP = true positive):** kết quả xét nghiệm dương tính cho người thực sự có bệnh

+ **Dương tính giả FP (FP = false positive):** kết quả xét nghiệm dương tính cho người không có bệnh

+ **Âm tính thật TN (TN = true negative):** kết quả xét nghiệm âm tính cho người thực sự không có bệnh

+ **Âm tính giả FN (FN = false negative):** kết quả xét nghiệm âm tính cho người có bệnh

Lí tưởng là tất cả các kết quả thực nghiệm dương tính đều dương tính thật và tất cả các kết quả thực nghiệm đều âm tính thật. Tuy nhiên không phải khi nào cũng như vậy, thông thường có sự cân bằng giữa kết quả dương tính thật và âm tính thật, giữa kết quả dương tính giả và âm tính giả, đây là điều cần phải được cân nhắc đối với tất cả các thử nghiệm mới.

Đối với một xét nghiệm hóa sinh cho một chất phân tích cụ thể được sử dụng thường xuyên như một trợ giúp để chẩn đoán lâm sàng, xét nghiệm này đòi hỏi phải có các thông số biểu hiện, đặc biệt là độ nhạy và độ đặc hiệu.

Độ nhạy Se (Se = sensitivity): tương ứng với tỷ lệ người mắc bệnh được phát hiện có bệnh

$$Se = \frac{TP}{TP + FN} \times 100 \%$$

Độ đặc hiệu Sp (Sp = specificity): tương ứng với tỷ lệ người không mắc bệnh được phát hiện là không có bệnh

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100 \%$$

Độ hiệu năng Ef (Efficiency):

Một giá trị khác làm tăng thêm giá trị cho chẩn đoán bệnh, đó là độ hiệu năng. Độ hiệu năng của một thử nghiệm là tổng số những kết quả đúng của một thử nghiệm so với tổng số những đối tượng trong mẫu thử.

$$Ef = \frac{TP + TN}{TP + FP + FN + TN} \times 100 \%$$

1.3. Biện giải kết quả xét nghiệm

Là khâu sử dụng các kết quả xét nghiệm kết hợp với các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm khác để thầy thuốc vận dụng kiến thức, cơ sở khoa học nhằm phân tích, biện giải kết quả xét nghiệm để phục vụ chẩn đoán, đánh giá chức năng cơ quan, tiên lượng, theo dõi kết quả điều trị và phục vụ điều trị.

Việc biện giải kết quả xét nghiệm đòi hỏi những hiểu biết đầy đủ về tất cả những yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm, bao gồm các nguyên tắc về sinh lí, hoá sinh, bệnh học liên quan đến xét nghiệm. Hơn nữa, để đảm bảo độ tin cậy của các xét nghiệm, các nguyên tắc về khoa học thống kê cũng cần phải được hiểu rõ.

Trong tập tài liệu này, những trị số bình thường hoặc bệnh lí của các kết quả xét nghiệm hóa sinh mang tính chất tham khảo và định hướng vì các trị số này còn phụ thuộc vào điều kiện kỹ thuật hoặc điều kiện sinh học.

Tóm lại, muốn có các kết quả xét nghiệm tốt và sử dụng triệt để các kết quả đó thì cần có sự phối hợp tốt giữa lâm sàng và xét nghiệm. Mỗi bên thực hiện tốt chức năng của mình đồng thời giúp nhau thực hiện tốt các khâu:

- Lấy và bảo quản bệnh phẩm tốt
- Thực hiện tốt các kết quả xét nghiệm trên cơ sở tiêu chuẩn hóa và kiểm tra chất lượng xét nghiệm.
- Sử dụng tốt kết quả xét nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh.

2. BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG - CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI

2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh đái tháo đường. Các tiêu chuẩn này được áp dụng rộng rãi ở các nước. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường của 2 tổ chức này được tóm tắt trong bảng 11.1.

Bảng 11.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường và rối loạn dung nạp glucose của WHO (2006) và ADA (2007)

Chẩn đoán	WHO (2006)		ADA (2007)	
	Glucose huyết lúc đói (mmol/L)	Glucose huyết sau 2 giờ (G2h) uống 75g glucose (mmol/L)	Glucose huyết lúc đói (mmol/L)	Glucose huyết sau 2 giờ (G2h) uống 75g glucose (mmol/L)
Đái tháo đường	> 7	> 11,1	> 7	> 11,1
Rối loạn dung nạp glucose	≤ 7	> 7,8 và < 11,1	> 5,6 và < 7	> 7,8 và < 11,1

Suy giảm dung nạp glucose huyết lúc đói	6,1 - 6,9	< 7,8	5,6 - 6,9	< 7,8
---	-----------	-------	-----------	-------

So với tiêu chuẩn của WHO, tiêu chuẩn của ADA hạ thấp hơn khi chẩn đoán tiền đái tháo đường (5,6 mmol/L so với 6,1 mmol/L). Điều này có tác động đáng kể đến sự can thiệp vào tiến triển của bệnh đái tháo đường, cũng như có biện pháp đề phòng vì tỉ lệ những người bị tiền đái tháo đường (rối loạn dung nạp glucose hoặc suy giảm dung nạp glucose huyết lúc đói) chuyển thành bệnh đái tháo đường trong vòng 5 năm rất cao.

2.2. Các xét nghiệm chẩn đoán và theo dõi

2.2.1. Định lượng glucose huyết

Theo dõi mức đường huyết là khâu quan trọng trong thực hành lâm sàng. Đối với bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là những bệnh nhân điều trị bằng insulin việc theo dõi và ổn định mức glucose huyết là rất cần thiết.

Phương pháp được sử dụng là: glucose-oxidase được sử dụng để biến đổi glucose thành acid glucuronic và hydroxyperoxid. Dùng peroxydase để xúc tác biến đổi hydroxyperoxid thành hợp chất màu.

Nồng độ glucose huyết trong máu có thể khác nhau trong ngày, tùy thuộc vào thời gian lấy mẫu, dinh dưỡng và hoạt động thể lực. Mức độ đường huyết trong mao mạch có thể khác với lấy từ tĩnh mạch. Ngoài ra còn có sự khác biệt giữa mức đường huyết trong máu toàn phần và huyết tương hay huyết thanh. Thông thường, nếu không có chỉ dẫn gì thì thường được hiểu là giá trị glucose khi đói trong huyết thanh lấy máu ở tĩnh mạch.

Lưu ý: mức độ glucose có thể được tăng lên sau khi dùng các loại thuốc chống loạn thần (do gây ra hội chứng chuyển hóa). Một số loại thuốc gây giảm insulin huyết như streptozocin, thiazid, phenytoin...

Glucose huyết ngẫu nhiên:

Là giá trị glucose lấy ở bất kỳ thời điểm nào không tính thời gian sau khi ăn, chỉ được dùng trong trường hợp khẩn cấp. Nếu giá trị này < 8mmol/L được coi như không bị tiểu đường và ngược lại thường bị coi là tiểu đường nếu > 11.1 mmol/L (bảng 11.2).

Glucose huyết khi đói:

Là giá trị glucose huyết được lấy máu khi đói (nhịn ăn uống (trừ nước) 12 giờ trước khi lấy máu). Giá trị này có ý nghĩa hơn giá trị glucose huyết ngẫu nhiên trong trường hợp chẩn đoán bệnh. Các giá trị tham chiếu bình thường khi đói là 70-100mg/dL (3,9-5,5 mmol/L) glucose. Tỷ lệ giữa mg/dL và mmol/L là 18:1 (180mg/dL = 10,1 mmol/L).

Bảng 11.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường của WHO theo giá trị glucose huyết lấy ngẫu nhiên.

Bệnh phẩm	Tiểu đường (khả năng mắc cao)	Tiểu đường (không chắc chắn)	Không bị tiểu đường
Huyết thanh (tĩnh mạch)	≥ 11,1	5,5 - < 11,1	< 5,5
Máu toàn phần (tĩnh mạch)	≥ 10,0	4,4 - < 10,0	< 4,4
Huyết thanh (mao)	≥ 12,2	5,5 - < 12,2	< 5,5

mạch)			
Máu toàn phần (mao mạch)	$\geq 11,1$	4,4 - < 11,1	< 4,4

Dưới đây là giá trị đích (cần đạt) cho nồng độ glucose huyết ở mao mạch trên bệnh nhân đái tháo đường (bảng 11.3).

Bảng 11.3. Giá trị đích cho nồng độ glucose huyết ở mao mạch trên bệnh nhân đái tháo đường

Glucose huyết	Nồng độ đích	Nồng độ glucose nên được cải thiện	Nồng độ glucose nên được cải thiện mạnh
Lúc đói	80-110mg/dL (4,4-6,1 mmol/L)	111-140 mg/dL (6,2-7,8 mmol/L)	>140 mg/dL (7,8mmol/L)
Sau ăn	100-145 mg/dL (5,5- 8,1 mmol/L)	146-180 mg/dL (8,2-10,1 mmol/L)	>180mg/dL (10,1mmol/L)

- Test dung nạp glucose

Đo glucose huyết 2 giờ (G_{2h}) sau khi uống 75g glucose. Chẩn đoán bệnh đái tháo đường khi $G_{2h} > 200$ mg/dL (11.1mmol/L), chẩn đoán rối loạn dung nạp glucose nếu 140 mg/dL (7.8mmol/L) $< G_{2h} < 200$ mg/dL (11.1mmol/L). Chú ý sự khác biệt kết quả ở những người già, đã bị phẫu thuật dạ dày và hấp thu kém.

2.2.2. Định lượng HbA1c

HbA1c là Hemoglobin A1c trong hồng cầu đã liên kết với glucose nhờ quá trình glycosyl hóa. HbA1c chiếm hơn 70% lượng hemoglobin được glycosyl hóa, nồng độ của nó tương quan với nồng độ của glucose huyết. Bình thường tỉ lệ HbA1c vào khoảng 4-6 % Hb toàn phần trong hồng cầu. Vì thời gian bán hủy của hồng cầu khoảng 120 ngày nên xác định HbA1c trong hồng cầu có thể biết được mức glucose huyết trước đó từ 1-2 tháng, do đó HbA1c rất có giá trị trong việc phát hiện và khẳng định bị mắc bệnh đái tháo đường hay không. Mặt khác, giá trị này còn có ý nghĩa trong đánh giá hiệu quả điều trị bệnh đái tháo đường trong vòng 1-2 tháng. Trong quá trình điều trị, nếu HbA1c $\leq 6,5\%$ là ổn định, nếu HbA1c $> 8\%$ cần thay đổi phương pháp điều trị và sử dụng thuốc.

2.2.3. Định lượng Fructosamin

Fructosamin là một cetoamin, sản phẩm glycosyl hóa của glucose với albumin huyết tương. Bình thường fructosamin có trị số $< 285\mu\text{mol/L}$. Ở bệnh nhân tiểu đường, nồng độ này tăng tương ứng với nồng độ glucose huyết. Thời gian bán hủy của albumin khoảng 2-3 tuần nên việc định lượng fructosamin có thể kiểm tra đường huyết trong khoảng 2-3 tuần trước đó. So với HbA1c, fructosamin thăm dò được kết quả sớm hơn. Xác định fructoamin có giá trị đánh giá hồi cứu nồng độ glucose huyết trước đó khoảng 2-3 tuần và đánh giá kết quả thuốc điều trị.

2.2.4. Định lượng Peptid C

Peptid C là peptid liên kết giữa chuỗi A và chuỗi B trong proinsulin, sau khi được phân cắt đi phần peptid C, proinsulin trở thành insulin. Nồng độ peptid C trong máu tương ứng với nồng độ insulin nội sinh tức insulin do tụy tiết ra. Do đó, định lượng peptid C có tác dụng phân biệt được tiểu đường typ 1 và 2. Mặt khác, giá trị này còn cho phép đánh giá hiệu

qua điều trị tức là tăng khả năng bài tiết insulin của tụy sau thời gian dùng thuốc để phục hồi tụy của bệnh nhân.

2.2.5. Định lượng microalbumin/creatinin niệu

Microalbumin (MAU) niệu có giá trị chẩn đoán sớm biến chứng trên thận của bệnh nhân đái tháo đường. Bình thường, lượng albumin niệu bài xuất theo nước tiểu 24 giờ rất nhỏ, thường rất khó và không xác định được. Tỷ số microalbumin niệu/creatinin niệu tăng khi có biểu hiện suy chức năng lọc của cầu thận, của mức độ biến chứng thận. Biến chứng thận do tiểu đường được xem là là tiến triển không tránh khỏi, nguyên nhân chủ yếu của suy thận. Có 5 giai đoạn tổn thương thận do tiểu đường:

Giai đoạn 1: chưa có albumin niệu (albumin niệu âm tính, creatinin huyết thanh bình thường). Giai đoạn 2: có microalbumin niệu (albumin niệu: 20-300mg/L hoặc 30-300mg/24 giờ), creatinin huyết thanh bình thường). Giai đoạn 3: có macroalbumin niệu (albumin niệu > 300mg/L hoặc ≥300mg/24 giờ, creatinin huyết thanh bình thường). Giai đoạn 4: có macroalbumin niệu kèm theo tăng creatinin huyết thanh. Giai đoạn 5: suy thận.

Tóm lại, kết hợp với giá trị glucose huyết, HbA1c rất có ý nghĩa trong chẩn đoán chính xác và theo dõi điều trị bệnh đái tháo đường. Ngoài ra, peptid C đánh giá được mức độ phục hồi của tụy và hiệu quả điều trị.

3. LIPID, LIPOPROTEIN - NGUY CƠ BỆNH MẠCH VÀNH VÀ XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

3.1. Rối loạn chuyển hóa lipid

Rối loạn chuyển hóa lipid có thể gây ra những vấn đề sức khỏe rất nghiêm trọng với cơ thể đặc biệt là các bệnh tim mạch. Xơ vữa động mạch (XVDM) là bệnh diễn biến thầm lặng với khoảng thời gian dài (hàng chục năm) cho đến khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng trầm trọng của bệnh tim mạch như cơn đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự ứ đọng lipid huyết đặc biệt là sự tăng nồng độ cholesterol được coi là một trong những yếu tố chính gây xơ vữa động mạch.

Lipid với đặc tính không tan trong nước nên không thể tự do di chuyển trong máu, chúng được vận chuyển bởi phức hợp lipid - protein gọi là lipoprotein (LP). Do đó, xét nghiệm lipid phải gắn liền với protein của nó là apolipoprotein (apo). Xét nghiệm lipid, lipoprotein huyết không những có giá trị trong chẩn đoán, theo dõi điều trị mà còn có giá trị trong phòng bệnh tim mạch.

Một số các yếu tố sinh lý trong và ngoài cơ thể cũng ảnh hưởng tới sự thay đổi các chỉ số lipid (bảng 11.4). Mặt khác, nồng độ cao của hemoglobin (> 200mg/dl) và bilirubin (>42mg/dl) cũng ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm.

Bảng 11.4. Ảnh hưởng của yếu tố sinh lý và các yếu tố bên ngoài tới các chỉ số lipid máu

Các yếu tố	Chỉ số lipid máu		
	HDL-Cholesterol	LDL-Cholesterol	Triglyceride
Giới	Nữ > Nam	Nữ = Nam	Nữ < Nam
Tuổi	↓ ở nữ	↑	↑
Hoạt động thể dục	↑	↓	↓

Béo phì	↓	0	↑
Nghiện rượu	↑	0	↑
Sử dụng Oestrogen	↑	↓	↑

- Rối loạn chuyển hóa lipoprotein huyết (dyslipoproteinaemia = DLP):

DLP bao gồm tất cả các trường hợp thay đổi về chất lượng và số lượng hoặc cả hai của một hay nhiều loại LP huyết.

DLP nguyên phát: Là những trường hợp nguyên nhân do di truyền đã được xác nhận hoặc nguyên nhân bên ngoài nào đó mà cơ chế chưa rõ.

DLP thứ phát: Là những trường hợp mà cơ chế bệnh sinh của nó là do mắc các bệnh rối loạn chuyển hóa, bệnh của một số cơ quan trong cơ thể hoặc do thói quen ăn uống, cách sống...

Nếu dựa trên phân loại của Fredrickson, rối loạn chuyển hóa LP chia thành 5 loại, sau này được phát triển và bổ sung thêm bằng cách tách loại II thành 2 loại IIa và IIb và bổ sung thêm loại mới là giảm α LP huyết (bảng 11.5). Quan sát bề ngoài của mẫu huyết tương để làm mẫu xét nghiệm lipid cũng có giá trị dự đoán về rối loạn lipid huyết. Ví dụ, chylomicron (CM) và lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) có kích thước lớn nên khi ở nồng độ cao sẽ làm mẫu huyết tương có màu trắng đục.

Bảng 11.5. Một số rối loạn chuyển hóa lipoprotein

Loại rối loạn	DLP	Rối loạn lipid huyết	Độ trong huyết tương	Tần số xuất hiện	Mức độ nguy hiểm với XVDM
I	CM ↑	TG ↑	Dạng kem	Rất hiếm	±
IIa	LDL ↑	CT ↑	Trong	Thường gặp	++++
IIb	VLDL ↑ LDL ↑	CT ↑ + TG ↑	Đục	Thường gặp	++++
III	β VLDL ↑ CT ↑	CT ↑ + TG ↑	Đục	Ít gặp	+++
IV	VLDL ↑	TG ↑	Đục sữa	Thường gặp	+++
V	CM ↑ VLDL ↑	TG ↑	Đục sữa	Hiếm	++
Giảm α LP	HDL ↓	HDL-C ↓	Trong	Thường gặp	+++

Chữ viết tắt: CM: chylomicron; CT: cholesterol toàn phần; VLDL: very low density lipoprotein-lipoprotein tỷ trọng rất thấp; LDL: low density lipoprotein- lipoprotein tỷ trọng thấp; HDL: high density lipoprotein- lipoprotein tỷ trọng cao; TG: triglycerid; XVDM: xơ vữa động mạch.

3.2. Một số xét nghiệm lipid chủ yếu chẩn đoán bệnh mạch vành và xơ vữa động mạch

3.2.1. Cholesterol toàn phần (CT)

Xét nghiệm đầu tiên và phổ biến để thăm dò rối loạn chuyển hóa lipid là định lượng cholesterol toàn phần. Khoảng 25-40 % cholesterol huyết tương ở dưới dạng tự do, 60-75% dưới dạng este hóa với acid béo. Trong xét nghiệm, hai dạng này thường được đo chung với

nhau nên gọi là cholesterol toàn phần. Giá trị tham chiếu trong khoảng 140-200 mg/dl (3.64-5.2 mmol/L). CT tăng dần theo tuổi, trước 50 tuổi cholesterol ở nam cao hơn ở nữ nhưng từ 50 tuổi trở lên thì nguy cơ là như nhau ở cả hai giới. Cholesterol tăng nguyên phát trong bệnh tăng cholesterol huyết gia đình (kiểu IIa) và thứ phát trong các bệnh thiếu năng giáp trạng, thận nhiễm mỡ, đái tháo đường, viêm tụy, vàng da tắc mật, xơ vữa động mạch... Đặc biệt có mối tương quan thuận giữa nồng độ cholesterol huyết và tần xuất bị bệnh động mạch vành. Cholestetrol giảm nguyên phát trong các bệnh di truyền như không có α và β lipoprotein và giảm thứ phát trong các bệnh như cường giáp, suy gan, suy dinh dưỡng.

Để phòng bệnh tim mạch, xét nghiệm CT thường chỉ định cho các đối tượng có nguy cơ cao như trẻ em và thanh thiếu niên có cha mẹ hoặc họ hàng gần bị đột tử trước 60 tuổi và có cha mẹ có tiền sử bị tăng cholesterol huyết trên 300mg/dl. Cholesterol trên 200 mg/dl ở trẻ vị thành niên từ 2-19 tuổi được coi là cao và cần được chỉ định thêm các xét nghiệm lipid khác.

3.2.2. Triglycerid (TG)

Trong huyết tương, TG nguồn gốc ngoại sinh được vận chuyển bởi chylomicron và TG nội sinh được vận chuyển bởi VLDL. TG tăng phụ thuộc chế độ ăn giàu mỡ, uống rượu, thuốc ngừa thai, thời kỳ có thai và sau mãn kinh. Sự thay đổi nồng độ TG huyết phản ánh sự thay đổi của lipoprotein chứa nhiều TG như chylomicron, VLDL.

Trong trường hợp bệnh lí, TG tăng nguyên phát trong bệnh tăng lipid huyết gia đình, các kiểu rối loạn lipoprotein huyết kiểu IIb, I, IV và V. TG huyết tăng thứ phát trong bệnh tiểu đường, xơ gan do rượu, viêm tụy, viêm gan tắc mật, hội chứng thận hư và xơ vữa động mạch.

Xét nghiệm TG để xác định nguy cơ xơ vữa động mạch, phân loại rối loạn LP huyết và theo dõi điều trị bằng thuốc hạ lipid huyết và một số thuốc khác. Sự tăng CT và TG huyết là hai thông số chủ yếu bước đầu thăm dò bilan lipid, khi các kết quả hai thông số vượt quá trị số bình thường, cần xét nghiệm tiếp LDL-cholesterol và HDL-cholesterol.

3.2.3. Lipoprotein (LP)

- HDL-cholesterol:

Việc định lượng HDL-cholesterol cùng với LDL-cholesterol có ý nghĩa quan trọng trong việc chẩn đoán và theo dõi điều trị rối loạn lipoprotein và bệnh xơ vữa động mạch. HDL bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như hút thuốc lá, tập luyện thể dục, tuổi, giới. Có mối tương quan nghịch giữa HDL và tần suất bị bệnh mạch vành.

- LDL-cholesterol:

Được coi như một tác nhân gây xơ vữa động mạch, có mối tương quan thuận với tần số bị bệnh mạch vành. Vì vậy, xét nghiệm LDL-cholesterol này có giá trị định hướng trong điều trị xơ vữa động mạch và bệnh mạch vành. Giá trị bình thường < 130 mg/dl, nếu có thêm yếu tố nguy cơ khác thì cần giảm LDL xuống <100 mg/dl. Sự tạo mảng xơ vữa ở thành động mạch thường gắn liền với tăng nồng độ LDL-cholesterol và giảm nồng độ HDL-cholesterol huyết. Việc làm giảm nồng độ LDL-cholesterol là giai đoạn quan trọng trong phòng ngừa và điều trị bệnh mạch vành.

Các trị số tham chiếu của các lipid được giới thiệu ở bảng 11.6.

Bảng 11.6. Các giá trị tham chiếu của các lipid

Loại lipid	Nồng độ	Nguy cơ
Cholestrol toàn phần	<200mg/ dL 200-239 mg/ dL >240mg/ dL	Bình thường Tăng Tăng mạnh
LDL-cholesterol	<100 mg/ dL 100-129 mg/ dl 130-159 mg/ dL 160-189 mg/dl >190 mg/ dL	Bình thường Gần bình thường Tăng nhẹ Tăng Tăng mạnh
HDL-cholesterol	<40mg/ dL >60mg/ dL	Bình thường Tăng
Triglycerid	<150mg/ dL 150-199 mg/ dL 200-499 mg/ dL >500 mg/ dL	Bình thường Gần bình thường Tăng nhẹ Tăng mạnh

3.4.4. Apolipoprotein (Apo)

Trong những kết quả xét nghiệm về lipid, apo cần phải được biện luận cùng với những kết quả xét nghiệm các lipoprotein vì lipid, apo đều là thành phần cấu tạo lipoprotein.

Có nhiều apo được gắn vào lipoprotein nhưng chỉ có hai apo hay được chú ý trong chẩn đoán bệnh tim mạch, đó là apo AI và Apo B.

Apo AI là dạng apo chính của HDL, giảm apo AI tìm thấy trong bệnh nhân bị bệnh mạch vành, do đó xét nghiệm chỉ số này tiên đoán bệnh mạch vành.

Apo B chủ yếu kết hợp với LDL và VLDL, vì vậy apo B huyết tương được coi như một “chỉ điểm” cho nồng độ của LDL và VLDL.

Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ apo B và với tần suất bị bệnh mạch vành và cho rằng đánh giá nguy cơ bị bệnh mạch vành căn cứ trên apo AI và apo B và tỷ số Apo B/Apo AI.

Trị số bình thường:

Nam: Apo AI: 105-175mg/dl; apo B : 60-140mg/dl.

Nữ: Apo AI: 105-205 mg/dl; Apo B: 55-130 mg/dl.

Tỷ số Apo B/Apo AI <1.

Mặc dù có mối liên quan mạnh mẽ giữa bệnh mạch vành với nồng độ của các lipid huyết, nhưng từ lâu đã thấy rằng có tới một nửa trong số bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim không có rối loạn tăng lipid huyết.

4. NHỒI MÁU CƠ TIM – CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI

4.1. Nhồi máu cơ tim

Tim thực hiện tốt chức năng của nó chỉ khi được cung cấp đủ oxy. Tuy nhiên, khả năng cung cấp oxy cho tim giảm khi tăng dần sự tích lũy của các mảng xơ vữa giàu cholesterol bám lên động mạch vành của tim. Sự dày lên của lớp nội mạc đạt đến một mức độ mà khả năng cung cấp oxy không thể đáp ứng tại một thời điểm, hậu quả là tim trở nên tạm thời thiếu máu cục bộ (“thiếu oxy”). Biểu hiện của sự “thiếu oxy” này là cơn đau thắt ngực nghiêm trọng, các tế bào tim chỉ tạm thời bị tước đoạt oxy mà không bị hoại tử và không tiết ra các thành phần trong tế bào. Tuy nhiên, đến mức nào đó mảng xơ vữa động mạch bị vỡ ra, hình thành khối huyết đông ngăn ngừa máu chảy qua động mạch, bệnh nhân rơi vào tình trạng nhồi máu cơ tim, đặc trưng bởi các cơn đau thắt ngực rất nghiêm trọng. Tuy nhiên có đến 1/5 các trường hợp nhồi máu cơ tim không có triệu chứng đau ngực (nhồi máu cơ tim “thâm lặng”). Trong trường hợp bị nhồi máu cơ tim, các tế bào cơ tim bị hoại tử không thể phục hồi được kèm theo giải phóng ra máu một số chất trong tế bào. Sự giải phóng một số chất trong tế bào không phải chỉ trong chốc lát mà diễn ra trong vài giờ, thậm chí là vài ngày. Do đó, việc phát hiện nhanh, kịp thời và chẩn đoán chính xác là rất quan trọng đối với những bệnh nhân nhồi máu cơ tim. Vì vậy, nhiệm vụ của phòng xét nghiệm là:

- Chứng minh được sự xuất hiện của sự hoại tử tế bào cơ tim ngay từ khi chưa có những dấu hiệu về lâm sàng, điện tâm đồ (ECG) và chụp động mạch vành (coronarography).
- Tìm được xét nghiệm chất giải phóng vào huyết tương đặc hiệu cho cơ tim vì tim chỉ chiếm 1% toàn bộ khối cơ của cơ thể.
- Đánh giá được hiệu quả điều trị của các thuốc làm tan huyết khối.
- Xác định được các biến chứng và các nguy cơ gây bệnh tim mạch.

Các thay đổi chuyển hóa một số chất trong cơ thể trong nhồi máu cơ tim được thể hiện ở hình 11.1, sau đây là một số xét nghiệm hay dùng để chẩn đoán và theo dõi chính.

4.2. Các xét nghiệm chẩn đoán và theo dõi

4.2.1. Creatine kinase (CK)

Creatine kinase biến đổi phosphocreatin thành creatin (là một chuyển hóa quan trọng trong cơ). Trong huyết thanh nồng độ CK thu được là CK tổng số (total CK). CK là một protein có 2 tiểu đơn vị: ký hiệu là M (cơ) và B (não), do đó tồn tại ở ba đồng phân: CK-MM, CK-MB và CK-BB. Sự phân bố ở các mô của các đồng phân là khác biệt đáng kể: cơ tim gồm 80-85% MM, MB 15-20%; cơ xương gồm 99% MM và 1% MB, trong khi đó não, dạ dày, ruột và bàng quang chủ yếu là BB. Do đó CK-MB đặc hiệu cao cho tim và được coi là marker của cơ tim, hoạt động của CK-MB tăng lên trong huyết thanh cho phép hỗ trợ tốt trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim ngay cả trong trường hợp CK tổng số vẫn nằm trong phạm vi tham chiếu. Giá trị CK tổng số tăng trong huyết thanh được phát hiện trong vòng 6 giờ sau nhồi máu cơ tim và đạt đến đỉnh điểm sau 24-36 giờ. Tuy nhiên, sự tăng CK-MB được phát hiện sau 3-4 giờ, có độ nhạy 100% sau 8-12 giờ và đạt đến đỉnh sau 10-24 giờ, và vẫn duy trì tăng sau 2-4 ngày.

4.2.2. AST (GOT)

Đây là một trong một số transaminase tham gia quá trình chuyển hóa trung gian. Nó được tìm thấy trong hầu hết các mô nhưng dồi dào trong tim và gan. Trong nhồi máu cơ tim

AST tăng lên sau 10 giờ và đạt đến đỉnh sau 48-60 giờ. Do vậy, AST ít có giá trị trong chẩn đoán lâm sàng ban đầu của nhồi máu cơ tim nhưng được sử dụng trong trường hợp có biểu hiện chậm kèm cơn đau thắt ngực.

4.2.3. Lactat dehydrogenase (LD)

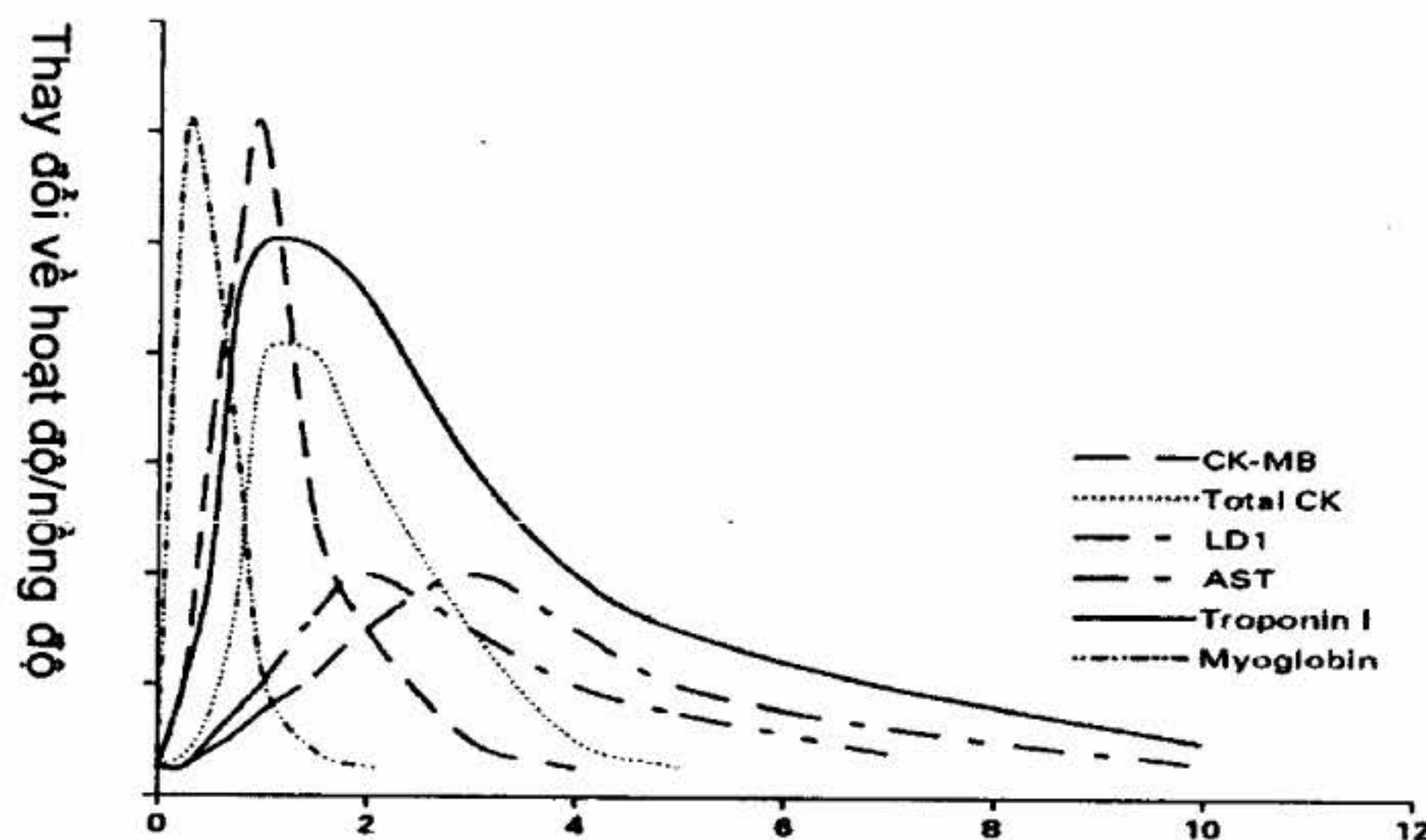
Có cấu trúc tetramer, gồm 2 chuỗi polypeptid ký hiệu là H (heart) và M (muscle) và 5 isozym: LD-1 (H₄), LD-2 (H₃M₁), LD-3 (H₂M₂), LD-4 (H₁M₃) và LD-5 (M₄). LD-1 chiếm ưu thế trong não, tim và thận; LD-5 trong cơ xương và gan. Tổng LD và LD-1 trong huyết thanh tăng sau nhồi máu cơ tim và đạt đến một đỉnh điểm sau 48-72 giờ. Sự suy giảm tiếp theo trong hoạt động chậm hơn nhiều so với CK hoặc AST. Giá trị LD chủ yếu trong việc giám sát sự phục hồi bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim.

4.2.4. Myoglobin

Nồng độ trong huyết thanh tăng nhanh hơn so với CK-MB sau nhồi máu cơ tim. Mức độ tăng được phát hiện sau 1-2 giờ, có độ nhạy 100% và đạt đến đỉnh trong 4-8 giờ và trở lại bình thường trong 12-24 giờ. Tuy nhiên, những thay đổi của myoglobin không đặc hiệu cho nhồi máu cơ tim vì cũng tăng trong hội chứng khác như tổn thương cơ, chấn thương cơ (sau một tai nạn), shock, suy thận nặng...

4.2.5. Troponin-I (Tn-I)

Đây là một trong ba protein (hai protein kia là troponin-T và troponin-C) của một phức hợp protein điều hòa sự co giãn cơ tim. Tn-I trong huyết thanh tăng tương tự như CK-MB sau nhồi máu cơ tim, cùng thời điểm đạt 100% độ nhạy và đạt đỉnh như CK-MB, nhưng vẫn duy trì đến 4 ngày sau khi khởi phát triệu chứng. Phạm vi tham chiếu bình thường của Tn-I nhỏ hơn 1 ng cm⁻³, nhưng nồng độ của protein này trong huyết thanh được nâng lên đến 30-50 ng cm⁻³ trong vòng 24 giờ sau nhồi máu cơ tim. Protein này được phát hiện bằng phương pháp miễn dịch "sandwich", trong đó kháng thể được gắn với phosphatase kiềm. Sử dụng cơ chất là phosphate 4- methylumbelliferone, 4-methylumbelliferone giải phóng được đo bằng huỳnh quang.



Hình 11.1. Các thay đổi chuyển hóa một số chất trong nhồi máu cơ tim

Troponin-I huyết thanh được sử dụng rộng rãi để loại trừ các tổn thương tim trong bệnh nhân bị đau ngực vì nó vẫn duy trì trong vài ngày sau nhồi máu cơ tim, nhưng thời gian của mẫu thử là quan trọng vì nếu lấy mẫu quá sớm có thể cho kết quả âm tính giả. Một

hạn chế khác của Tn-I là không đặc hiệu với chẩn đoán nhồi máu cơ tim trong trường hợp sau một chấn thương cơ mạnh.

Tóm lại, trong các marker trên mặc dù tính đặc hiệu thấp nhưng myoglobin lại hay được dùng vì chẩn đoán được sớm nhất và có phương pháp định lượng đơn giản và nhanh (phương pháp miễn dịch). CK-MB kết hợp với CK toàn phần có thể phát hiện bệnh nhanh, đặc hiệu hơn myoglobin nhưng lại xuất hiện trong máu chậm hơn. Tn-I có thể định lượng nhanh bằng phương pháp miễn dịch, có tính đặc hiệu cao và động học xuất hiện giống CK-MB nhưng tăng kéo dài hơn, vì vậy rất có giá trị trong chẩn đoán hồi cứu và theo dõi điều trị.

Việc đo hoạt động các enzym, nồng độ của myoglobin và troponin-I, cùng với kali huyết tương, đường và các loại khí máu động mạch, thường được sử dụng để theo dõi sự hồi phục của bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim. Một bệnh nhân có thể lặp lại nhồi máu cơ tim lần thứ hai trong vòng vài ngày đầu tiên. CK-MB là chỉ số ban đầu tốt nhất cho nhồi máu lần thứ hai vì troponin-I có thể không phản ánh được lần 2 này. Độ nhạy và độ đặc hiệu của điện tâm đồ (ECG) và xét nghiệm enzym trong bệnh tim mạch hỗ trợ lẫn nhau. Độ đặc hiệu của điện tâm đồ là 100% trong khi enzym là 90%, và độ nhạy của điện tâm đồ là 70% trong khi enzym là 95%.

4.2.6. Brain natriuretic peptid (BNP) và suy tim

BNP là một hormon peptid được tách chiết từ mô não, được dự trữ chủ yếu ở cơ tim của tâm thất, nồng độ trong máu tăng khi tăng thể tích máu, tăng huyết áp. Trong suy tim mạn, giảm chức năng co bóp của tim và thu hồi máu về tim kém, khi phát hiện được bằng phương pháp chẩn đoán hình ảnh thì đã muộn vì tim đã to và giãn. BNP được tiết ra rất sớm trong suy tim mạn nhằm điều hòa thể tích dịch, áp suất máu và cân bằng điện giải, giảm gánh nặng cho tim. Do vậy, BNP rất có ý nghĩa trong chẩn đoán sớm và theo dõi điều trị suy tim mạn. Giá trị tham chiếu bình thường của BNP nhỏ hơn 100ng/ml, nếu suy tim có thể tới hơn 400 ng/ml và mức độ tăng tỷ lệ thuận với mức độ trầm trọng của suy tim.

5. HÓA SINH LÂM SÀNG BỆNH GAN-MẬT

5.1. Một số bệnh gan mật

Gan là cơ quan lớn nhất và cũng là một trong các cơ quan quan trọng nhất của cơ thể. Gan có những chức năng chính như bài tiết và kích thích bài tiết, chuyển hóa và tổng hợp nhiều chất quan trọng của cơ thể và đặc biệt là chức năng khử độc và chuyển hóa thuốc. Nhiều loại thuốc chuyển hóa qua gan nên gây nhiều tác dụng phụ ảnh hưởng trên gan. Gan thường mắc các bệnh sau:

5.1.1 Bệnh viêm gan (hepatitis)

Viêm gan thường phổ biến nhất là do nhiễm virus nhưng có thể hậu quả của ngộ độc máu (nhiễm trùng huyết) hoặc viêm các tuyến bạch cầu. Hậu quả thường là hoại tử nhẹ tế bào gan và do đó chỉ giải phóng lượng nhỏ các enzym của tế bào.

5.1.2 Xơ gan (cirrhosis)

Là sự phá hủy chung của các tế bào gan và thay thế bằng mô xơ. Xơ gan phổ biến nhất là do uống rượu quá mức hoặc hậu quả của viêm gan kéo dài, bệnh tự miễn và di truyền khác. Tất cả các trường hợp này đều gây tổn thương rộng mô gan và giải phóng các enzym tế bào gan.

5.1.3 Hội chứng tắc mật (cholestasis)

Sự ngăn chặn mật đến ruột do sự tắc nghẽn của ống mật hoặc do sỏi mật hoặc các khối u, hoặc sự phá hủy tế bào gan do xơ gan hoặc viêm gan kéo dài. Hậu quả của các nguyên nhân trên dẫn đến vàng da tắc mật (hiện diện của bilirubin trong da) và xuất hiện sắc tố mật và muối mật trong nước tiểu. Thông thường, trong vàng da tắc mật loại bilirubin tăng lên chủ yếu là bilirubin liên hợp.

5.1.4 Ung thư gan (hepatom, hepatocarcinom)

Xơ gan là yếu tố nguy cơ chính dẫn đến ung thư gan, bên cạnh đó còn các nguyên nhân khác như viêm gan do virus B, C, nghiện rượu. Ung thư tế bào gan (hepatom, hepatocarcinom) chiếm 90% do tế bào nhu mô gan; ung thư đường mật do tế bào biểu mô đường mật (cholangiom) chiếm 5-10% các ung thư gan tiên phát. Cũng có thể hỗn hợp hepato-cholangiom nhưng ít gặp.

Bệnh nhân mắc các bệnh gan nói trên thường đưa đến bác sĩ với các triệu chứng giống nhau và chẩn đoán phân biệt cần được thực hiện dựa trên sự phối hợp của các kiểm tra bao gồm các kỹ thuật hình ảnh đặc biệt là siêu âm, chụp ảnh cộng hưởng từ (MRI), quét cắt lớp vi tính (CT), kiểm tra kính hiển vi của mẫu sinh thiết và tiến hành xét nghiệm chức năng gan. Bốn enzym thường xuyên dùng trong xét nghiệm giúp chẩn đoán phân biệt sẽ giới thiệu sau đây. Một số loại thuốc cũng làm thay đổi giá trị các enzym gan này (bảng 11.7).

6.2. Một số xét nghiệm giúp chẩn đoán và theo dõi

6.2.1. Aspartate aminotransferase (AST) và alanine aminotransferase (ALT)

Các enzym này được phân phối rộng rãi trong các tế bào nhưng tỷ lệ của chúng trong huyết thanh đặc trưng cho các nguyên nhân cụ thể của tổn thương tế bào gan. Ở gan, hai enzym này thường thấy ở tế bào nhu mô gan. Nơi khu trú của ALT ở bào tương còn AST có cả trong bào tương và ty thể, trong đó hàm lượng trong ty thể chiếm 70% hoạt độ enzym toàn phần của gan, còn 30% ở bào tương. Thời gian bán hủy của ALT là 47 giờ trong khi AST là 17 giờ, AST tách rời từ gan nhiều hơn nhưng thời gian bán hủy của ALT nhiều hơn nên hoạt độ của ALT vẫn cao hơn AST trong tất cả các tổn thương về gan. Hầu hết các bệnh gan đều gây tăng ALT và AST huyết thanh và là các chỉ số phổ biến nhất dùng để thăm dò tình trạng tổn thương và hoại tử tế bào gan.

6.2.2. γ -glutamyl transferase (GGT)

Enzym này vận chuyển nhóm γ -glutamyl giữa các cơ chất và có thể được phát hiện bằng sử dụng cơ chất là γ -glutamyl-nitroaniline-4, nitroaniline-4 giải phóng phát hiện ở 400 nm. GGT phân bố rộng rãi và rất nhiều trong gan, đặc biệt là các ống mật, thận, tuyến tụy và tuyến tiền liệt nhưng không có mặt trong huyết thanh ở trạng thái bình thường. ALT và GGT hoạt động trong huyết thanh trước hết phản ánh tổn thương gan. Hoạt động của GGT tăng trong xơ gan, ung thư gan thứ phát, tắc mật và có xu hướng tăng song song với phosphatase kiềm (ALP), đặc biệt trong tắc mật. GGT và ALP là các glycoprotein gắn màng và vùng quan trọng nhất của 2 enzym này là màng ống mật trong tế bào gan, do đó GGT và ALP tăng cao có thể do những rối loạn màng tế bào gan, đặc biệt là rối loạn màng của ống mật. Tốc độ tổng hợp GGT trong gan tăng do cảm ứng enzym trong lạm dụng rượu hay sử dụng một số loại thuốc, do đó cũng làm tăng nồng độ trong huyết thanh.

6.2.3. Phosphatase kiềm (ALP)

Enzym này được tìm thấy trong hầu hết các mô nhưng đặc biệt phổ biến tại các ống mật, xương, thận và nhau thai. ALP được phát hiện bằng sử dụng 4-nitrophenylphosphate làm cơ chất và phát hiện 4-nitrophenol giải phóng tại 400 nm. Hoạt động của ALP được tăng lên trong vàng da tắc mật và được kết hợp xét nghiệm cùng ALT để phân biệt giữa vàng da tắc mật và viêm gan vì hoạt động của nó tăng lên nhiều hơn so với ALT trong bệnh vàng da tắc mật. Nồng độ ALP trong huyết thanh giảm có giá trị trong xác nhận hết tắc mật. ALP huyết thanh tăng cũng có thể do các bệnh về xương và trong quá trình tăng trưởng và mang thai.

6.2.4. Alpha-fetoprotein (AFP)

Là một glycoprotein có một chuỗi polypeptid, thuộc nhóm protein phôi thai. AFP được tổng hợp ở gan phôi thai và túi noãn hoàng, rồi vào dịch ối, đi qua rau thai vào máu mẹ.

AFP có giá trị để chẩn đoán và theo dõi điều trị hepatom, có độ đặc hiệu 95-100%, độ nhạy 90-95%. Nồng độ trong máu rất cao, có thể tới 1.000.000 IU/ml. Khi điều trị có hiệu quả, AFP giảm rõ nhưng lại tăng lên nếu tái phát hoặc ung thư di căn. Khi ung thư ở nơi khác di căn vào gan, AFP cũng cao nhưng không vượt quá 400IU/ml. Có thể dùng để xét nghiệm sàng lọc nhóm có nguy cơ ung thư gan (xơ gan, người mang HbsAg, nghiện rượu) nhằm phát hiện sớm hepatom. Nồng độ AFP trong máu bình thường < 8.5 IU/ml.

Bảng 11.7. Một số loại thuốc có thể thay đổi giá trị enzym gan

Enzym	Thuốc làm tăng hoạt động enzym	Thuốc làm giảm hoạt động enzym
GGT	Carbamazepin, erythromycin, heparin, phenytoin	Clofibrat
ALT	Amiodaron, acid salicylic	
AST/ALT	Carbamazepin, heparin	
AST	Oxacillin, paracetamol, phenytoin, ranitidin, rifampicin, trimethoprim, sulphamethoazol, acid valproic	

7. HÓA SINH LÂM SÀNG BỆNH THẬN

7.1. Thận và bệnh về thận

Thận, cùng với gan, là những cơ quan chính chịu trách nhiệm thải bỏ các chất thải ra khỏi cơ thể, đặc biệt là các chất chuyển hóa của protein và acid nucleic như urê, creatinin, creatin, acid uric, sulphat và phosphat... Thận cũng có các chức năng đặc biệt khác quyết định sự sống còn của cơ thể như điều hòa kiểm soát cân bằng nước, chất điện giải, cân bằng acid-base, tổng hợp vitamin D3. Ngoài ra, thận còn đóng vai trò là cơ quan nội tiết sản xuất ra nhiều loại hormon như erythropoietin, renin, prostaglandin và cũng chịu sự điều hòa của các hormon khác. Mỗi thận có chứa khoảng một triệu đơn vị thận (nephron), các nephron không sinh thêm mà chỉ già yếu đi. Tại cầu thận của mỗi nephron có quá trình lọc máu, nước lọc đầu tiên này gọi là nước tiểu ban đầu chứa các thành phần không khác gì huyết tương, trừ protein. Mỗi nephron sản xuất khoảng 100mm³ nước tiểu ban đầu mỗi ngày, tức

tổng nước tiểu ban đầu do hai quả thận khoảng 100-140 cm³/phút hoặc 200 dm³ mỗi ngày ở một người trưởng thành khỏe mạnh, được gọi là độ lọc cầu thận (glomerular filtration rate - GFR). Nước tiểu ban đầu sau đó qua các ống thận, nơi tái hấp thu nước và tái hấp thu các chất như đường, các axit amin và bài tiết chất khác. Kết quả của sự kết hợp hai quá trình này tạo ra khoảng 2 dm³ nước tiểu mỗi ngày, được đưa xuống bàng quang.

7.1.1. Suy thận cấp (ARF)

Suy thận cấp là sự suy giảm chức năng thận trong vài giờ hoặc vài ngày và được xác định tăng creatinin và urê huyết thanh. Đây là một chứng rối loạn nghiêm trọng gây ra bởi việc lưu giữ các chất thải chứa nitơ và muối như natri và kali. Sự gia tăng kali có thể làm thay đổi điện tâm đồ và có nguy cơ ngừng tim. Suy thận cấp tính có thể chia thành: trước thận, thận và sau thận. Việc xác định nhanh chóng các yếu tố trước và sau thận và sự điều trị thích hợp có thể cho phép điều chỉnh trước khi xảy ra tổn thương thận. Suy thận do nguyên nhân trước thận như thiếu máu thận như trong băng huyết, mất dịch tiêu hóa và bồng hay do giảm cung lượng tim gây ra bởi sốc tim, tắc phổi nặng hoặc chèn ép tim hoặc nguyên nhân khác gây tăng huyết áp chẳng hạn như nhiễm trùng huyết. Nguyên nhân sau thận như tắc nghẽn do sỏi hay khối u hoặc tắc nghẽn niệu đạo bàng quang, ví dụ như hẹp niệu đạo hoặc tuyến tiền liệt qua phì đại mở rộng của ung thư. Nếu điều trị kịp thời có thể tránh được bất kỳ tổn thương ở thận. Nguyên nhân tại thận như viêm cầu thận, bệnh mạch máu, cao huyết áp nghiêm trọng, tăng calci huyết, ung thư và nhiễm độc như độc tố động vật và thực vật, kim loại nặng, aminoglycosid, kháng sinh, kháng lao và thuốc chống viêm không steroid.

7.1.2. Bệnh thận mạn tính (CKD)

CKD là một tình trạng tiến triển đặc trưng bởi sự suy giảm độ lọc cầu thận GFR (bảng 11.8). Tất cả bệnh nhân suy thận mạn cần được đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng thường xuyên và một khi đã ở mức giai đoạn 3 cần thiết phải được theo dõi điều trị lâm sàng bổ sung. Điều này nhằm mục đích cố gắng đảo ngược để hồi phục hoặc duy trì điều trị bằng thuốc nhằm tiết kiệm cho bệnh nhân chi trả chi phí chạy thận hoặc ghép.

Bảng 11.8. Các mức độ suy thận mạn

Các mức độ suy thận mạn	GFR (ml/phút/1.73m ²)	Mức độ lâm sàng
1	>90	Được coi như bình thường trừ khi có các triệu chứng khác ^a
2	60-89	Được coi như bình thường trừ khi có các triệu chứng khác ^a
3	30-59	Suy thận vừa phải
4	15-29	Suy thận nghiêm trọng
5	<15	Suy thận nặng

a: các triệu chứng khác như protein niệu liên tục, huyết niệu, sút cân, cao huyết áp

7.2. Xét nghiệm chẩn đoán và theo dõi bệnh thận

7.3.1. Creatinin huyết tương

Creatinin huyết tương tương đối đặc hiệu cho thận vì chỉ đào thải qua thận và tái hấp thu rất ít ở ống thận do đó phản ánh trung thực hiện tượng lọc và rất có giá trị trong chẩn

đoán bệnh thận. Tuy nhiên, một lượng lớn creatinin được tạo ra ở cơ, lượng creatinin được đo trong huyết tương tỷ lệ thuận với khối lượng cơ. Do đó một số trường hợp ảnh hưởng đến creatinin mà không phải nguyên nhân do thận sau đây:

- Khối lượng cơ: creatinin tăng khi vận động cơ mạnh, giảm trong các bệnh thiếu năng cơ hoặc suy dinh dưỡng.
- Giới: creatinin huyết tương ở nam giới cao hơn nữ giới
- Tuổi: creatinin huyết tương ở trẻ em dưới 18 tuổi thấp và tăng ở người cao tuổi.
- Thuốc: các loại thuốc như trimethoprim, cimetidin và cephalosporin cản sự bài tiết creatinin do đó làm tăng GFR .
- Chế độ ăn: sau bữa ăn giàu các loại thịt đỏ và dầu cá có thể gây tăng creatinin huyết tương.

Đánh giá GFR thường xuyên dựa trên xét nghiệm nồng độ creatinin huyết tương bằng phương pháp quang phổ hoặc HPLC.

7.3.2. Độ thanh lọc của creatinin (creatinin clearance CR-CI)

Đo độ lọc cầu thận (GFR) là chỉ số phản ánh tốt nhất chức năng thận. Bất kỳ bệnh lý thận nào cũng thể hiện giảm GFR và gây hậu quả sinh lý như thiếu máu và các bệnh tim mạch nghiêm trọng. Có bằng chứng cho thấy tỷ lệ suy thận đang gia tăng ở các nước phát triển và được kết hợp với tăng nguy cơ bệnh tiểu đường và sự già hóa dân số. Thận là một bệnh tiến triển, có thể xuất phát từ các bệnh bán cấp hay bệnh tại thận như viêm cầu thận thành bệnh thận mạn tính. Vì vậy, cần phải đo GFR để phát hiện sự khởi phát bệnh thận, đánh giá mức độ nghiêm trọng và để theo dõi sự tiến triển tiếp theo của bệnh thận.

Về nguyên tắc bất kỳ chất nội sinh hoặc ngoại sinh là đối tượng lọc của cầu thận và không được tái hấp thu có thể dùng để đo GFR. Trong thực tế creatinin huyết tương được dùng phổ biến nhất vì là sản phẩm cuối cùng của sự chuyển hóa creatin trong cơ xương và thải ra hoàn toàn ở thận. Đo GFR được dựa trên khái niệm về độ thanh lọc của creatinin (CRN-CI) được định nghĩa là số ml huyết tương được thận lọc sạch hoàn toàn creatinin trong 1 phút.

Hiện nay ở một số nước trên thế giới quy định khi dùng một số thuốc trên bệnh nhân cần phải xét nghiệm CRN-CI trước.

8. PROTEIN HUYẾT TƯƠNG

Huyết tương có chứa số lượng rất lớn các protein trong đó nhiều protein chỉ có ở nồng độ rất thấp - dạng vết. Vai trò sinh lý chủ yếu của protein trong huyết tương:

- Điều hòa áp lực thẩm thấu.
- Vận chuyển các chất như hormon, các ion kim loại, bilirubin, acid béo, vitamin và thuốc.
- Đáp ứng với nhiễm trùng hoặc yếu tố ngoại lai xâm nhập vào cơ thể.

Tất cả các protein huyết tương được tổng hợp ở gan trừ immunoglobulin được tổng hợp trong tủy xương. Protein huyết tương có thể dễ dàng phân tách bằng điện di và kỹ thuật này là cơ sở của một số xét nghiệm chẩn đoán lâm sàng.

8.1. Albumin

Albumin là protein huyết tương phổ biến chiếm tới 50% tổng số protein huyết tương. Albumin có thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 20 ngày và nếu tình trạng dinh dưỡng tốt, gan sản xuất khoảng 15 g/ngày. Albumin là yếu tố chính điều hòa áp suất thẩm thấu của huyết tương cũng như vận chuyển hem, bilirubin (một chất chuyển hóa của hem), biliverdin (một chất chuyển hóa của bilirubin), acid béo tự do, steroid và ion kim loại (ví dụ Cu^{2+} , Fe^{3+}) và đặc biệt là gắn vận chuyển một số loại thuốc. Một số protein chuyên dụng khác được tìm thấy trong huyết tương cũng tham gia vận chuyển các chất khác như steroid, ví dụ như globulin gắn cortisol; globulin vận chuyển hormon sinh dục (androgen và oestrogen); các ion kim loại, ví dụ như ceruloplasmin (Cu^{2+}) và transferrin (Fe^{3+}); protein vận chuyển hormon tuyến giáp (thyroxine T4 và T3) và haptoglobin (hemoglobin).

8.2. Immunoglobulin (Ig)

Ig được tổng hợp trong tủy xương để đáp ứng với sự xâm nhập của của các yếu tố ngoại lai đặc hiệu. Ig có hình dạng chữ Y có hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ, các chuỗi nhẹ hình thành những cánh tay trên của Y. Có hai loại chuỗi nhẹ, kí hiệu là kappa (κ) và lambda (λ), và được tìm thấy trong tất cả các loại Ig. Các loại Ig được xác định bởi các chuỗi nặng phân thành năm loại IgG, IgA, IgM, IgD và IgE.

IgG chiếm khoảng 75% các Ig huyết tương của người lớn và có thời gian bán hủy khoảng 22 ngày. Nó có trong dịch ngoại bào để loại bỏ protein nhỏ thông qua sự kết tụ và hệ thống lưới nội mô. IgG là Ig duy nhất qua được nhau thai, nhờ đó mẹ có thể truyền khả năng miễn dịch cho thai nhi. Đây là globulin chính có vai trò trong trung hòa độc tố của mô, trung hòa siêu vi và bất động vi khuẩn.

IgA tiết ra bảo vệ các niêm mạc bề mặt, được tổng hợp bởi các tế bào niêm mạc và chiếm khoảng 10% Ig huyết tương và có thời gian bán hủy 6 ngày. Nó được tìm thấy trong dịch tiết phế quản và đường ruột và là một thành phần chính của sữa non (sữa được sản xuất bởi tuyến vú ngay sau khi sinh). IgA là rào cản chính đối với miễn dịch gây bệnh xâm nhập qua các màng nhầy.

IgM được tìm thấy trong nội mạch đóng vai trò loại bỏ các vi sinh vật và kháng nguyên. IgM chiếm khoảng 8% Ig huyết tương và có thời gian bán hủy khoảng 5 ngày. IgM là kháng thể đầu tiên được tổng hợp khi tiếp xúc kháng nguyên.

IgD và IgE có vai trò bệnh chưa rõ ràng. IgE đóng vai trò quan trọng trong dị ứng và có thể tăng đáng kể trong các phản ứng dị ứng, như trong sốt mùa hè (hay fever) và bệnh chàm dị ứng.

8.3. U tủy (myeloma)

U tủy, còn được gọi là đa u tủy, là bệnh lý ác tính của tế bào máu do sự sinh sản nhanh không kiểm soát của dòng tế bào đơn β trong tủy xương. Các tế bào sản xuất với số lượng lớn một loại kháng thể giống nhau duy nhất tạo thành một vệt đậm duy nhất tại vùng globulin gamma khi phát hiện bằng kỹ thuật điện di huyết thanh. Các protein được gọi là các para protein và được coi như là một Ig với hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng. Một số trường hợp u tủy sản xuất ra quá mức chuỗi nhẹ nên xuất hiện trong huyết thanh và do phân tử lượng nhỏ nên cũng có trong nước tiểu. Chúng được phát hiện bằng điện di và được gọi là các protein Bence Jones. Sự phát hiện được các protein này cho thấy tiên lượng xấu vì

dòng tế bào trở nên ác tính hơn và sao chép nhanh hơn. Một số trường hợp hiếm gặp của u tủy, các tế bào tủy chỉ sản xuất chuỗi nhẹ.

8.4. Đáp ứng giai đoạn cấp tính

Sau một kích thích do tổn thương mô hoặc nhiễm trùng, cơ thể sẽ phản ứng bằng cách tạo đáp ứng giai đoạn cấp tính đặc trưng bởi sự giải phóng từ gan của một số protein cấp tính làm thay đổi kết quả điện di protein huyết tương. Sự gia tăng tổng hợp của một số protein như α 1-antitrypsin, chất ức chế proteinase trong phản ứng viêm, fibrinogen và yếu tố đông máu, bổ thể và protein phản ứng C (CRP). Những protein này được coi là những protein giai đoạn cấp tính "tích cực". Ngoài ra còn có sự sụt giảm trong sản xuất các protein khác như albumin, transferrin và transcortin. Đây là những protein giai đoạn cấp tính "tiêu cực". Xét nghiệm lâm sàng của các protein giai đoạn cấp, đặc biệt CRP, bằng xét nghiệm miễn dịch được sử dụng như một chỉ số (marker) của viêm nhiễm trong một loạt các điều kiện lâm sàng.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Bệnh đái tháo đường

1.1. Trả lời câu hỏi ngắn

1. Loại thuốc nào có thể gây ra hội chứng chuyển hóa làm tăng đường huyết?
2. Phương pháp nào hay được lựa chọn hơn để đo đường huyết: máu mao mạch và máu tĩnh mạch?
3. Giải thích giá trị HbA1c trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh tiểu đường?
4. So sánh giá trị glucose huyết toàn phần và huyết thanh?

Đáp án:

1. Thuốc chống loạn thần.
2. Chọn cách nào cũng được nhưng lưu ý sự khác nhau của giá trị tham chiếu.
3. HbA1c cho biết được mức glucose huyết trước đó từ 1-2 tháng.
4. Nồng độ glucose huyết thanh cao hơn glucose máu toàn phần.

1.2. Ca lâm sàng cho bài ĐTD:

Bệnh nhân nam, 56 tuổi, toàn trạng bình thường, gần đây bị sút cân, uống nhiều bia và nước ngọt, tuy nhiên hay tiểu nhiều nhất là về đêm.

Kết quả xét nghiệm máu :

Glucose = 12,8 mmol/L, Ure = 5,6 mmol/L, Creatinin = 124 μ mol/L. AST = 34 U/L. ALT = 37 U/L, GGT = 89 U/L.

Câu hỏi:

1. Biện giải các kết quả xét nghiệm trên? Nêu ý nghĩa của những giá trị bất thường?
2. Chẩn đoán bệnh nào có thể nghĩ đến? Cần làm thêm xét nghiệm nào khác để chẩn đoán chính xác?

Đáp án:

1. Glucose, creatinin thay đổi.
2. Tiểu đường, biến chứng trên thận. Cần làm thêm các xét nghiệm: Test dung nạp glucose, HbA1c, microalbumin/creatinin niệu...

2. Rối loạn lipid máu

1. Lipoprotein nào có vai trò ngược lại với LDL trong cơ chế sinh XVĐM?
2. Rối loạn chuyển hóa lipoprotein loại IIa có đặc điểm gì?
3. Cholesterol có nhiều nhất trong lipoprotein nào? Cần thiết phải hạn chế ăn cholesterol trong trường hợp rối loạn lipoprotein loại nào?
4. Apo B có ở đâu?
5. Bằng cách nào hạ lipid huyết mà không cần phải dùng thuốc?
6. Sau khi lấy máu bệnh nhân, ly tâm, phần huyết thanh thấy đục. Có thể bệnh nhân này bị tăng loại LP nào?
7. Thuốc ức chế HMG CoA-reductase được dùng trong điều trị rối loạn lipoprotein loại IV có đúng không và tại sao?

Đáp án:

1. HDL
2. LDL tăng, CT tăng, huyết tương trong
3. LDL; IIa
4. LDL và VLDL
5. Giảm lượng carbohydrat nếu thừa cân, tăng chất xơ; tăng cường hoạt động thể lực; bỏ thuốc lá và rượu bia.
6. CM, VLDL, CM và VLDL
7. Không đúng vì enzym này chỉ ức chế tổng hợp cholesterol chứ không ức chế tổng hợp TG, trong loại IV chỉ tăng TG.

3. Nhồi máu cơ tim

Bệnh nhân là nam, 65 tuổi, cao 1m75, nặng 90kg, vào viện vì bị một cơn đau thắt ngực (cơn đau tăng và có lúc đau dữ dội), rất mệt mỏi. Có tiền sử nghiện rượu, hút thuốc lá hơn 20 năm nay (20 điếu/ngày), huyết áp (trung bình 180/ 100 mmHg).

Kết quả xét nghiệm máu: Glucose: 6,9 mmol/L, Cholesterol: 8,5 mmol/L, HDL cholesterol: 1,8 mmol/L, Ure: 5.5 mmol/L, AST: 173U/L, GGT: 160 UI/L, CK 916U/L.

1. Những yếu tố nguy cơ về tim mạch đối với bệnh nhân này?
2. Biện giải các kết quả xét nghiệm hóa sinh trên?
3. Có thể chẩn đoán bệnh gì? Cần phải làm xét nghiệm gì thêm để chẩn đoán chính xác?

Đáp án:

1. Những yếu tố nguy cơ về tim mạch: quá cân, nghiện rượu, hút nhiều thuốc lá, huyết áp cao

2. Các kết quả xét nghiệm cho thấy: một số chỉ số xét nghiệm có giá trị bình thường: Ure, HDL-cholesterol.

- Cholesterol, GGT tăng cao do nghiện rượu
- Glucose hơi tăng: do đau, kích thích thần kinh trung ương.
- AST: enzym này có nhiều trong cơ tim, tăng có thể do cơ tim bị hoại tử

- CK: tăng cao có thể do cơ tim bị hoại tử.

3. Từ các phân tích trên kèm triệu chứng có cơn đau thắt ngực tăng dần có thể bệnh nhân này đang bị nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, cần làm thêm các xét nghiệm hóa sinh về CK-MB, Tnl kết hợp với một số xét nghiệm máu và điện tâm đồ (ECG).

4. Bệnh gan-mật

4.1. Trả lời câu hỏi ngắn

1. Enzym ở gan nào liên quan đến tình trạng nghiện rượu?
2. Enzym nào phản ánh rõ nhất tình trạng tắc mật?
3. Enzym nào ở tế bào gan có hàm lượng trong ty thể chiếm 70% hoạt độ enzym toàn phần của gan, thời gian bán hủy ngắn (17giờ)?
4. Enzym nào thường dùng làm chỉ tổ (marker) trong chẩn đoán ung thư gan?
5. Enzym nào khu trú ở màng tế bào gan?

Đáp án

1. GGT
2. ALP và GGT
3. AST
4. AFP
5. GGT và ALP

4.2. Ca lâm sàng

Bệnh nhân nam, 35 tuổi, biểu hiện gần đây: chán ăn, sút cân, đau nhẹ lan tỏa vùng bụng trên bên phải, nước tiểu sậm màu, từ 3 ngày nay da bắt đầu vàng, tăng dần.

Xét nghiệm cho kết quả:

- Huyết thanh: Protein toàn phần: 7.4 g/dL

Albumin:	4,4 g/dL
Bilirubin toàn phần:	3,5mg/dL
Billirubin liên hợp (trực tiếp):	2,3 mg/dL
ALP:	374 U/L
ALT:	220 U/L
AST:	190 U/L
GGT:	178 U/L
Amylase:	94 U/L

Nhận định về các kết quả xét nghiệm trên, phân tích nguyên nhân gây vàng da và hướng chẩn đoán?

Đáp án:

- Một số chỉ số xét nghiệm có giá trị bình thường: protein toàn phần, albumin, amylase

- Bilirubin toàn phần, billirubin liên hợp tăng cao: do tắc mật

- ALT, AST tăng khoảng 5 lần: tế bào gan bị tổn thương

- ALP, GGT tăng khoảng 3 lần: tắc mật, tổn thương tế bào gan và ống mật
- Nước tiểu: sắc tố mật (+), muối mật (+), urobilinogen (-): tắc mật

Thông thường, trong vàng da tắc mật bilirubin tăng lên chủ yếu là bilirubin liên hợp. Các enzym như GGT, ALT, AST có thể tăng gấp 5 lần giá trị bình thường, còn ALP có thể tăng 3-10 lần giá trị bình thường.

Hướng chẩn đoán: vàng da do hội chứng tắc mật (sau gan), có tổn thương tế bào gan.

5. Bệnh thận

5.1. Trả lời câu hỏi ngắn

1. Hãy cho biết nguồn gốc của creatinin?
2. Những yếu tố ảnh hưởng nào cần xem xét đến kết quả xét nghiệm creatinin huyết?
3. Chỉ số nào tốt nhất phản ánh chức năng lọc của cầu thận?
4. Mục đích sử dụng kết quả độ thanh lọc của creatinin (CRN-CI)?
5. Kể tên một số loại thuốc gây tăng GFR?

Đáp án

1. Creatinin là sản phẩm chuyển hóa của protein. Creatin được tổng hợp ở gan, tụy và thận từ các acid amin như arginin, glycin, methionin. Creatin được vận chuyển tới cơ, não và các cơ quan khác sau đó được biến đổi thành phosphocreatin và đóng vai trò là chất dự trữ năng lượng cao. Creatinin là sản phẩm thải của creatin và phosphocreatin.

2. Thức ăn giàu đạm, tuổi, giới, thuốc, bệnh lí liên quan đến cơ...
3. Độ thanh lọc cầu thận (GFR)
4. Chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị các bệnh về thận và sử dụng thuốc.
5. Trimethoprim, cimetidin và cephalosporin

5.2. Ca lâm sàng

Bé gái 10 tuổi đưa đến bệnh viện với triệu chứng: nhức đầu, chóng mặt, tiểu buốt sau mỗi lần đi tiểu, sưng mí mắt sau khi ngủ dậy (trước đó 1 tuần bị viêm họng đỏ).

Kết quả xét nghiệm nước tiểu: protein (+), hồng cầu và trụ cầu (+). Xét nghiệm máu : Urê: 10 mol/L, Creatinin: 240 μ mol/L.

Câu hỏi:

1. Bé gái trên có thể bị bệnh gì?
2. Cần phải làm thêm xét nghiệm nào khác để chẩn đoán và theo dõi diễn biến của bệnh?

Đáp án:

1. Bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng của bệnh viêm cầu thận cấp do bị nhiễm khuẩn streptococcus không được điều trị như thiếu niệu, phù mí mắt; nước tiểu có protein, trụ cầu và hồng cầu (tiểu máu) cho thấy biểu hiện tổn thương cầu thận làm lọt protein. Nhận xét này được khẳng định thêm nữa từ hai kết quả xét nghiệm urê và creatinin huyết đều tăng (chức năng lọc của cầu thận giảm).

2. Cần làm thêm các xét nghiệm hóa sinh khác như tìm kháng thể kháng streptococcus, độ thanh lọc CRN-Cl, protein...kèm các xét nghiệm về huyết học.

6. Protein huyết tương

6.1. Trả lời câu hỏi ngắn

1. Tủy xương tổng hợp loại protein huyết tương nào?
2. Vai trò chính của albumin huyết tương?
3. Kỹ thuật sinh học phân tử nào để phân tách protein huyết tương dùng phổ biến trong chẩn đoán lâm sàng?
4. Ig nào chiếm tỷ lệ cao trong số các Ig huyết tương có khả năng qua được nhau thai và được sử dụng trong xét nghiệm lâm sàng như một chỉ số cho biết khả năng đáp ứng miễn dịch của cơ thể kháng lại các bệnh nhiễm trùng?
5. Ig nào hay được dùng trong xét nghiệm lâm sàng như một chỉ số cho biết cơ thể bị sự xâm nhiễm của vi khuẩn, vi rút?
6. Trong xét nghiệm lâm sàng của các protein đáp ứng giai đoạn cấp, chỉ số nào hay được sử dụng như một chỉ tố (marker) biểu hiện sự viêm nhiễm?

Đáp án

1. Immunoglobulin (Ig)
2. Điều hòa áp lực thẩm thấu, vận chuyển một số chất và thuốc.
3. Kỹ thuật điện di
4. IgG
5. IgM
6. protein phản ứng C (CRP)

6.2. Ca lâm sàng:

Bệnh nhân là nam 45 tuổi vào viện với triệu chứng mệt mỏi, da xanh nhợt và đau nhức xương lan tỏa. Xét nghiệm máu cho kết quả như sau:

- Acid uric: 0.5 mmol/L, canxi: 3.21 mmol/L, protein toàn phần 124 g/L, ure: 23 mmol/L, creatinin 380 μ mol/L.

Câu hỏi:

1. Biện giải các kết quả xét nghiệm trên?
2. Bệnh nhân trên có thể bị bệnh gì ?
3. Cần phải làm thêm xét nghiệm gì để có được chẩn đoán xác định?

Đáp án

1. Ure huyết, creatinin tăng cao biểu hiện của suy thận. Tăng canxi huyết, protein huyết cho thấy biểu hiện của máu bị cô đặc tức tăng sản xuất protein khác (γ -globulin).

2. Từ các xét nghiệm trên và triệu chứng đau xương lan tỏa có thể cho thấy biểu hiện của bệnh đa u tủy xương đã có biến chứng suy thận.
3. Cần làm thêm các xét nghiệm khác: chụp X quang xương, làm tiêu bản máu, xét nghiệm về huyết học, điện di protein miễn dịch và xét nghiệm để tìm protein Bence Jones trong nước tiểu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đào Kim Chi, Bạch Vọng Hải (2003), Hóa sinh lâm sàng-Biện giải Cas lâm sàng. *Trường ĐH Dược Hà Nội xuất bản.*
2. Đỗ Đình Hồ (2010), Hóa sinh lâm sàng. *NXB Y học.*
3. Học Viện Quân Y (2010), Hóa sinh Y học. *NXB Quân đội nhân dân.*
4. Lê Đức Trình (2009), Hóa sinh lâm sàng - ý nghĩa lâm sàng của các xét nghiệm hóa sinh. *NXB Y học.*
5. Allan Gaw, Robert A. Cowan, Denis. St. J. O'Reilly, Micheal J. Stewart, James Shepherd (1999.), An illustrated colour text: Clinical Biochemistry. *Churchill Livingstone.* Second edition.
6. Carl. A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns. (2008), Tietz fundamentals of clinical biochemistry. *Elsevier Sounder.* Sixth edition.
7. Carl. A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns. (2006), Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. *Elsevier Sounder.* Fourth edition.
8. Kieth Wilson and John Walker (2010), Principles and techniques of biochemistry and molecular biology. *Cambridge University Press.* Seventh edition.

PHỤ LỤC

Giá trị tham chiếu của một số xét nghiệm hóa sinh lâm sàng thông dụng [7]

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Giới Tuổi	Đơn vị thông dụng	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI
Alanin aminotransferase (ALT, GPT)	HT	NL Nam Nữ	U/L < 45 < 34	0.017	μ kat/L < 0.77 < 0.58
Albumin	HT	Trẻ em 14-18t NL	g/dL 3.8-5.4 3.2-4.5 3.2-4.6	10	g/L 38-54 32-45 32-46
	NT/24h		Mg/ngày 3.9-24.4	1	mg/ngày 3.9-24.4
	DNT		mg/dL 17.7-25.1	10	mg/L 177-251
Amylase IFCC, 37°C	HT	NL	U/L 28-100	0.017	μ kat/L 0.48-1.70
Apolipoprotein-AI	HT	NL 20-69t	mg/dL 105-173	0.01	g/L 1.05-1.73
Apolipoprotein B	HT	NL 20-69t	mg/dL 59-160	0.01	g/L 0.59-1.60
Áp suất CO ₂ riêng phần pCO ₂	M	NL Nam Nữ	mmHg 35-48 32-45	0.133	kpa 4.66-6.38 4.26-5.99
Aspartat aminotransferase (AST, GOT)	HT	NL Nam Nữ	U/L <35 <31	0.017	μ kat/L < 0.60 < 0.53
Bilirubin toàn phần	HT	3-5 ngày	mg/dL 4.0-8.0	17.1	μ mol/L 68-137
		NL	0-2.0		0-34
Bilirubin liên hợp		NL	0-0.2		0-3.4
Canxi toàn phần	HT Ht (heparin)	NL	mg/dL 8.6-10.2	0.25	mmol/L 2.15-2.55
Cholesterol	HT	NL (20-60t):	mg/dL	0.0259	mmol/L
		Nam	118-280		3.06-7.25
		Nữ	121-294		3.14-7.61

		Nguy bệnh mạch: An toàn Tăng vừa Tăng	cơ tim	< 200 200-239 >239		<5.18 5.18-6.19 > 6.19
Cl ⁻ (chlorur)	HT	NL		mEq/L 98-107	1.0	mmol/L 98-107
Creatin kinase(CK)	HT	Nam Nữ		U/L 15-160 (37°C) 15-130 (37°C)		
Creatin kinase- MB (CK-MB)	HT	Nam Nữ		µg/L 8.7 4.8		
Protein phản ứng C C- reactive protein (CRP)	HT	NL (20-60t)		mg/dL < 0.5	10	mg/L < 5
Creatinin(kỹ thuật enzym)	HT	NL Nam Nữ		mg/dL 0.62-1.10 0.45-0.75	88.4	µmol/L 55-96 40-60
Creatinin-Cl (Độ thanh lọc)	HT	Nam Nữ		97-137ml/phút/1.73m ² 88-128 ml/phút/1.73m ²		
Glucose	HT (khi đói) DNT	TE NL TE NL		mg/dL 60-100 74-100 60-80 40-70	0.0553	mmol/L 3.3-5.6 4.1-5.6 3.3-4.5 2.2-3.9
Gamma glutamyl transferase (GGT) IFCC, 37°C	HT	Nam Nữ		U/L < 55 < 38	0.017	µkat/L < 0.94 < 0.65
HbA1C Glycated hemoglobin Hb glycosyl hóa	M			% Hb toàn phần 4.0-6.0		
HDL-C Cholesterol- lipoprotein tỷ trọng cao	HT	Nam Nữ		mg/dL 30-75 33-96	0.0259	mmol/L 0.78-1.95 0.86-2.49
LDL-C Cholesterol- lipoprotein tỷ trọng thấp	HT	Nam Nữ		mg/dL 66-210 57-224	0.0259	mmol/L 1.53-5.44 1.48-5.81

		Nguy cơ bệnh mạch tim	mg/dL	0.0259	mmol/L
		Tối ưu	<100		< 2.59
		Gần/trên ưu	100-129		2.59-3.34
		Tầm vừa	130-159		3.37-4.12
		Tăng	160-189		4.15-4.90
		Rất cao	< 189		> 4.90
Insulin	HT	NL	μU/mL 2-25	6.95	pmol/L 12-150
Lactat dehydrogenase (LD) IFCC, 37°C	HT	NL	U/L 180-360	0.017	μkat/L 3.1-6.1
Lipase, 37°C	HT	NL	U/L < 38	0.017	μkat/L < 0.65
pH (37°C)	M				
	Động mạch	TE	7.35-7.45	1.0	7.35-7.45
	Tĩnh mạch	NL	7.32-7.43		7.32-7.43
Phosphat	HT		mg/dL	0.323	mmol/L
	Ht(heparin)	TE	4.0-7.0		1.29-2.26
		NL	2.5-4.5		0.81-1.45
Phosphatase alkaline (ALP)	HT	NL	U/L	0.017	μkat/L
Phosphatase kiềm		Nam	53-128		0.90-2.18
IFCC, 37°C		Nữ	42-98		0.71-1.67
K ⁺	HT		mEq/L	1.0	Mmol/L
Kali (postassium)		TE	4.1-5.3		4.1-5.3
		NL	3.5-5.1		3.5-5.1
Protein toàn phần	HT	1-2t	g/dL	10	g/L
		NL	5.6-7.5		56-75
			6.4-8.3		64-83
Na ⁺ (sodium)	HT, Ht		mEq/L	1.0	mmol/L
		TE	139-146		139-146
		NL	136-145		136-145
Triglycerid (TG)	HT	NL	mg/dl	0.0113	nmol/L
		20-69t			
		Nam	44-256		0.50-2.90
		Nữ	37-260		0.42-29.4
		Điểm cắt			
		Bình thường	< 150		< 1.70

		Cao Tăng huyết Rất cao	TG	150-199 200-499 > 499		1.70-2.25 2.26-5.64 > 5.64
Troponin (Tn)	HT	Nam Nữ		µg/L 0.8 0.7	tùy thuộc kỹ thuật XN	
Blood urea nitrogen (BUN) Nitơ Urê	HT	TE NL > 60t		mg/dL 5-18 2-20 8-23	0.357	mmol/L 1.8-6.4 2.1-7.1 2.9-8.2
Acid uric (kỹ thuật enzym)	HT	TE NL Nam Nữ		mg/dL 2.0-5.0 3.5-7.2 2.6-6.0	0.059	mmol/L 0.12-0.32 0.21-0.42 0.15-0.35

Chữ viết tắt: TE: trẻ em; NL: Người lớn; HT: huyết thanh; Ht: huyết tương; M: Máu toàn phần; NT: Nước tiểu; DNT: dịch não tủy.

Chú ý:

Số liệu trong bảng trên không phải là tất cả các giá trị tham chiếu của một labo hóa sinh lâm sàng mà chỉ là các giá trị tham chiếu được sử dụng mang tính chất tham khảo và định hướng, để trả lời cho các ca lâm sàng và ví dụ trong khuôn khổ nội dung của chương này. Các giá trị này được trích dẫn từ TLTK 7, chương 56.

CHƯƠNG 12. CHĂM SÓC DƯỢC

Hoàng Thị Kim Huyền, J.J. de Gier

MỤC TIÊU

1. Trình bày được các nội dung cơ bản trong chăm sóc dược cho bệnh nhân
2. Trình bày được những nhiệm vụ của dược sĩ lâm sàng trong mô hình chăm sóc
3. Trình bày được cách thức thu thập và xử lý thông tin khi thực hiện CSD.

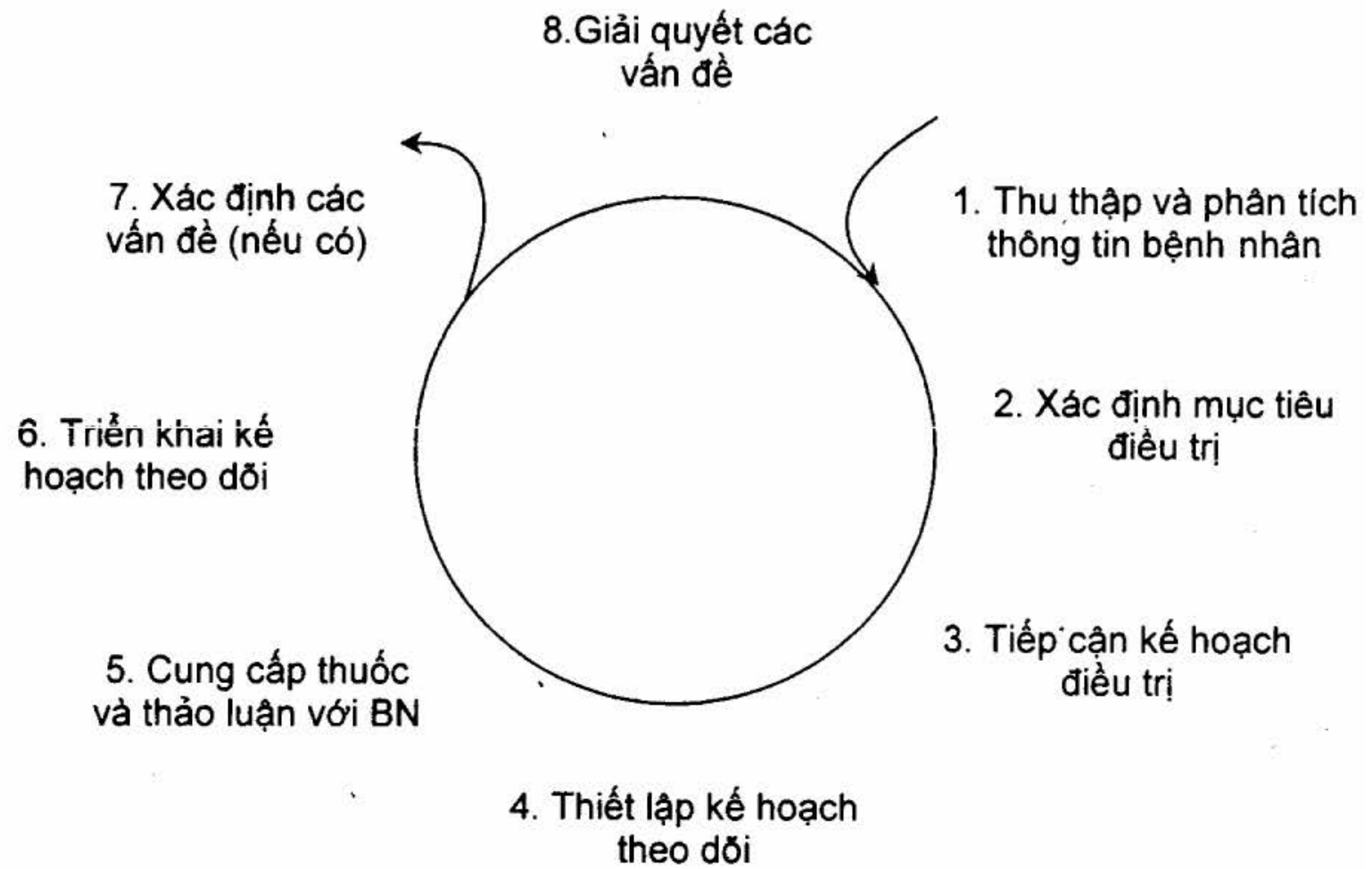
MỞ ĐẦU

Khái niệm về chăm sóc dược (CSD) được đề cập tới lần đầu tiên bởi Mikael và cộng sự tại Mỹ vào năm 1975, coi CSD là “sự chăm sóc mà một bệnh nhân cụ thể đòi hỏi và được hưởng, giúp đảm bảo việc sử dụng thuốc an toàn và hợp lý”. Càng về sau khái niệm này càng mang tính nhân văn hơn khi định nghĩa “CSD là một lĩnh vực thực hành, trong đó chuyên gia y tế nhận trách nhiệm đáp ứng các nhu cầu về thuốc của bệnh nhân và luôn luôn phải đảm bảo hoàn thành trách nhiệm đó”. Gần đây nhất, trong cuốn “Thực hành CSD” xuất bản lần thứ 2 vào năm 2007, nhóm tác giả Mỹ Strand L.M., Cipolle R.J. và Morley P.C. hoàn thiện định nghĩa CSD một cách đầy đủ và khái quát hơn, theo đó: “Chăm sóc dược là một lĩnh vực thực hành lấy bệnh nhân làm trung tâm, trong đó chuyên gia y tế nhận trách nhiệm về các nhu cầu liên quan đến thuốc của bệnh nhân và luôn luôn phải đảm bảo hoàn thành trách nhiệm đó”.

Như vậy nhìn chung có thể thấy mọi định nghĩa đều thống nhất ở một điểm:

“Chăm sóc dược (Pharmaceutical Care) là sự chuẩn bị cho điều trị liên quan đến thuốc nhằm mục đích đạt được hiệu quả tốt nhất về chất lượng sống của bệnh nhân”.

Để đạt mục tiêu này, bệnh nhân (BN) không chỉ được cung cấp thuốc với chất lượng tốt, giá cả phù hợp mà còn được hưởng quyền lợi được nhận các loại thuốc có cách sử dụng thuận tiện, ít gây khó chịu và phiền toái nhất. Mặt khác, thuốc được sử dụng phải chữa khỏi bệnh nhưng cũng phải ít để lại hậu quả nhất sau điều trị, nghĩa là phải hạn chế tối đa phản ứng có hại và các vấn đề phát sinh khi sử dụng thuốc. Câu “Thuốc đắng dã tật...” với hiện tại có thể không còn chính xác nữa vì mục tiêu lúc này không chỉ khỏi bệnh mà còn phải đem lại tâm lý thoải mái khi dùng thuốc và cuộc sống tinh thần của bệnh nhân cũng phải được cải thiện. Theo các quan niệm này, vai trò chính trong chăm sóc dược rõ ràng đã đặt vào tay người dược sĩ.



Hình 12.1. Vòng tròn chăm sóc dược của Hepler

1. NHỮNG NỘI DUNG CƠ BẢN TRONG CSD

Nội dung CSD không chỉ bắt đầu từ khâu phát thuốc mà phải ngay từ khâu lựa chọn thuốc cho kê đơn (tư vấn lựa chọn thuốc); tiếp theo là hướng dẫn sử dụng thuốc, theo dõi hiệu quả, độ an toàn, phát hiện nguyên nhân thất bại điều trị liên quan đến sử dụng thuốc nếu xảy ra (không tuân thủ điều trị, tương tác thuốc, lựa chọn sai thuốc, sai liều...) và đề xuất biện pháp xử trí. Bảng 12.1 liệt kê các nội dung cần làm trong CSD của dược sĩ lâm sàng (DSL S) với bệnh nhân.

Bảng 12.1. Các nội dung cơ bản trong CSD

TT	Nội dung
1	Xác định mục tiêu ưu tiên hàng đầu trong điều trị
2	Lựa chọn thuốc có chỉ số hiệu quả/an toàn và hiệu quả/kinh tế cao nhất
3	Xây dựng một kế hoạch điều trị hệ thống và liên tục về thuốc cho bệnh nhân
4	Xác định được các vấn đề hiện tại và lâu dài liên quan đến sức khỏe
5	Đảm bảo sự phối hợp đồng bộ giữa các bộ phận điều trị
6	Xác định những việc cần làm khi chăm sóc bệnh nhân ngoại trú

Các tiêu chí trên là dành cho DSL S nhưng không có tiêu chí nào cho thấy DSL S đứng riêng lẻ.

2.1. Xác định mục tiêu ưu tiên hàng đầu trong điều trị

Việc xác định mục tiêu ưu tiên hàng đầu trong điều trị nhằm hạn chế tối đa số thuốc trong mỗi lần điều trị, vừa tránh được tương tác thuốc, vừa đạt hiệu quả kinh tế.

Ca 1.

Bệnh nhân (BN) nam giới, 36 tuổi, đến bệnh viện khám vì đi ngoài ra máu tươi; hơn nữa gần đây thấy mệt mỏi. BN cho biết mấy tháng gần đây, khi đi ngoài thỉnh thoảng lại thấy có một ít máu ra theo phân, lượng máu ra không nhiều và chỉ phát hiện do thấm vào giấy vệ sinh, bệnh cũng không ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt nên chưa bao giờ điều trị. Bệnh nhân không mắc bệnh nào khác.

Kết quả xét nghiệm máu cho thấy số lượng hồng cầu: $3.600.000/\text{mm}^3$, huyết áp và nhịp tim bình thường. Qua kết quả khám lâm sàng và nội soi, bác sĩ kết luận bệnh nhân bị bệnh trĩ.

** Giải quyết vấn đề*

Đây là trường hợp xuất huyết tiêu hoá mạn tính do trĩ. Do mất máu rả rích nên huyết áp và nhịp tim chưa bị ảnh hưởng nhưng nếu để tiếp diễn kéo dài thì sẽ dẫn đến thiếu máu trầm trọng. Do đó mục tiêu ưu tiên hàng đầu trong điều trị cho bệnh nhân này là cầm máu; tiếp theo là giải quyết bệnh trĩ. Việc kê đơn ngay từ đầu các thuốc bổ sung sắt và vitamin là chưa cần thiết vì số lượng hồng cầu có giảm nhưng không nhiều và khi cầm được máu, bệnh trĩ được giải quyết thì số lượng hồng cầu có thể sẽ tự phục hồi. Đây là bệnh nhân trẻ tuổi, đường tiêu hoá hoạt động tốt (không bị các bệnh tiêu hoá khác) thì với tuổi của bệnh nhân như trên, các chất dinh dưỡng hoàn toàn có thể bù bằng thực phẩm mà không cần can thiệp bằng thuốc bổ máu hoặc truyền máu.

2.2. Lựa chọn thuốc có chỉ số hiệu quả/an toàn (H/A) và hiệu quả/kinh tế (H/K) cao nhất

Trở lại ca lâm sàng 1: ở đây bệnh nhân có thể được cầm máu bằng nội soi hoặc thuốc. Giải sử nếu sử dụng thuốc, các thuốc đưa thẳng vào đại tràng ở dạng kem bơm vào trực tràng hoặc viên đặt trực tràng được ưu tiên vì tác dụng nhanh và ít ảnh hưởng đến toàn thân.

Để lựa chọn được thuốc có chỉ số H/A cao, cần có kiến thức tốt về bệnh và thuốc. Ví dụ với trường hợp cần giảm đau trong các bệnh đau xương khớp, thuốc chống viêm không steroid (NSAID) đơn độc hoặc phối hợp với paracetamol có thể giải quyết được đau trong hầu hết các trường hợp. Nếu chỉ sử dụng đơn độc NSAID, tình trạng viêm sẽ được giải quyết nhưng hiệu quả giảm đau có thể không đủ. Cần lưu ý liều tối đa cho một lần và cho 24 giờ với các NSAID; khi đã sử dụng liều tối đa cho phép vẫn không đủ để giảm đau thì không được phối hợp thêm một NSAID khác vì sẽ tăng nguy cơ gây tác dụng không mong muốn như chảy máu và loét dạ dày tá tràng. Paracetamol dùng đơn độc sẽ không có tác dụng chống viêm, hơn nữa hiệu quả giảm đau cũng bị khống chế bởi liều tối đa như với NSAID. Trong trường hợp này, để tăng chỉ số H/A, nên phối hợp NSAID với paracetamol. Cả 2 loại thuốc này hiện lưu hành chủ yếu ở dạng thuốc generic, do đó lựa chọn chỉ số H/K chủ yếu tùy thuộc vào dạng bào chế. Giá cả của các dạng bào chế cải tiến (viên sủi, viên bao tan trong ruột, viên giải phóng kéo dài) thường đắt hơn các dạng bào chế kinh điển (viên nén, viên nang thông thường). Cần nhắc lựa chọn tùy thuộc tình trạng đau và hoàn cảnh kinh tế của bệnh nhân.

2.3. Xây dựng một kế hoạch điều trị hệ thống và liên tục về thuốc cho bệnh nhân

Ca 2.

Bà L., 65 tuổi, tới bệnh viện để khám định kỳ. Tiền sử bệnh của bà L. là tăng huyết áp và đái tháo đường typ 2.

Trong 6 tháng qua, bà L. tự theo dõi đường huyết và nhận thấy tăng dần, 2 tuần gần đây là 11 đến 13 mmol/L.

Thuốc đang dùng là:

- Perindopril 4 mg 1 viên/ngày
- Metformin 500 mg 1 viên/lần x 3 lần ngày
- Diamicron MR 30 mg 1 viên/ngày

Được biết bệnh nhân chưa dị ứng với thuốc nào trước đó.

Tại phòng khám, huyết áp đo được là 135/85 mmHg, nhịp tim 75 lần/phút. Bệnh nhân cân nặng 58kg với chiều cao 1,55 m. Bà L. không nghiện rượu và không hút thuốc lá; tập thể dục và đi bộ đều đặn, mỗi ngày khoảng 1h.

* Giải quyết vấn đề:

Muốn điều trị thành công bệnh đái tháo đường (ĐTĐ), khống chế mức đường huyết trong giới hạn là rất quan trọng vì sẽ hạn chế được sự xuất hiện các biến chứng của bệnh. Với những bệnh nhân bị bệnh mạn tính như bà L., việc xây dựng một kế hoạch điều trị hệ thống và liên tục về thuốc cho bệnh nhân là cần thiết. Nhìn vào các thông tin liên quan đến bệnh của bà L. thì thấy bà bị mắc hai bệnh thường gặp ở người cao tuổi và việc sử dụng thuốc phải lâu dài. Hơn nữa, bệnh có thể tiếp tục diễn biến theo tuổi tác, nên ngoài việc hướng dẫn dùng thuốc, việc hướng dẫn theo dõi diễn biến xấu đi của bệnh cũng là nhiệm vụ của DSLS.

Những thông tin cần cung cấp cho bà L. là:

- Tầm quan trọng phải kiểm tra đường huyết (glucose huyết):

Trong thực tế, đây là việc không đơn giản vì có nhiều yếu tố ảnh hưởng như chế độ ăn, liều lượng thuốc, các stress gặp phải (sốt cao, nhiễm khuẩn, bị tai nạn giao thông, phải phẫu thuật...) hoặc tăng hoạt động thể lực... Việc phát hiện kịp thời mức đường huyết (quá cao hoặc quá thấp) sẽ giúp bệnh nhân điều chỉnh lại chế độ ăn, chế độ luyện tập thể lực và thông báo kịp thời cho bác sĩ điều trị.

Để làm tốt việc này, bệnh nhân phải hiểu:

- Mức glucose huyết đo khi đói bao nhiêu là đạt yêu cầu? bao nhiêu là dấu hiệu xấu cho thấy thuốc không kiểm soát đủ?

- Đo đường huyết khi nào thì coi là đo lúc đói.

Về theo dõi điều trị:

Ngoài việc hướng dẫn bệnh nhân cách đo đường huyết tại nhà, nên cho bệnh nhân biết các dấu hiệu nguy cơ khi tiến triển của bệnh xấu đi để lập tức đến gặp bác sĩ. Ngoài ra cũng phải cho biết thời hạn cho các lần khám định kỳ và tại sao phải định kỳ khám lại mặc dù bệnh vẫn ổn định (như trường hợp mức huyết áp nêu trên).

2.4. Xác định được các vấn đề hiện tại và lâu dài liên quan đến sức khỏe

Với ca lâm sàng 2:

- Phải giải thích cho bà L về liên quan giữa bệnh ĐTĐ và huyết áp.
- Các nguy cơ biến chứng do hai bệnh này gây ra.
- Các tai biến do không kiểm soát được đường huyết:
 - Biến chứng cấp tính: nhiễm toan ceton, hôn mê. Hạ đường huyết quá mức cũng là một loại biến chứng liên quan đến nhiều nguyên nhân, trong đó nguyên nhân liên quan đến sử dụng thuốc là: dùng quá liều chi định (thường liên quan đến insulin), dùng thuốc nhưng chế độ ăn không phù hợp (để bị đói, không tăng khẩu phần khi tăng vận động thể lực...).
 - Các biến chứng mạn tính bao gồm: rối loạn lipid huyết, bệnh lý mạch vành, tăng huyết áp, tổn thương nội mạch dẫn đến tắc nghẽn mao mạch, bệnh lý võng mạc, tổn thương thận, tăng khả năng nhiễm khuẩn, nhiễm nấm...
- Các biến chứng liên quan đến tăng huyết áp (THA): suy tim, xuất huyết não, bệnh mạch vành...

Nói chung đây là 2 bệnh có liên quan rất chặt chẽ với nhau và các tai biến gây ra đều gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến cuộc sống người bệnh.

2.5. Đảm bảo sự phối hợp đồng bộ giữa các bộ phận điều trị

Hoạt động của DSLS không thể tách rời tập thể điều trị trong đó mỗi liên hệ mật thiết ở đây là với bác sĩ. DSLS chỉ là người hỗ trợ cho bác sĩ trong việc sử dụng thuốc còn quyết định đổi liều và đổi thuốc phải do bác sĩ quyết định. Vai trò của DSLS đặc biệt quan trọng khi phát thuốc và hướng dẫn bệnh nhân điều trị tại nhà. Với 2 bệnh mà bà L gặp phải, khó khăn lớn nhất là chế độ dùng thuốc kéo dài, suốt phần đời còn lại trong khi số lượng thuốc dùng hàng ngày lại nhiều và cách dùng phức tạp. Việc nhớ để uống thuốc hàng ngày theo đúng chỉ dẫn phối hợp với chế độ ăn là việc làm không đơn giản khi tuổi tác càng cao trí nhớ càng giảm và bệnh thì có thể nặng thêm do tuổi tác. Dược sĩ sẽ căn dặn bệnh nhân lúc phát thuốc hoặc lúc bán thuốc, phát hiện những sai sót trong dùng thuốc hoặc các dấu hiệu cho thấy bệnh nhân bỏ thuốc hoặc dùng không đủ liều, gặp tương tác thuốc do bệnh nhân uống thêm thuốc khác... để kịp thời điều chỉnh. Những sai sót này bác sĩ hoặc điều dưỡng khó phát hiện hơn DSLS do vị trí của DSLS liên quan trực tiếp đến việc bán hoặc cấp phát thuốc.

2.6. Xác định những việc cần làm khi chăm sóc bệnh nhân ngoại trú

Hoạt động của DSLS bao gồm sử dụng thuốc trong điều trị cho cả bệnh nhân nội trú và ngoại trú đã được chẩn đoán bệnh và có phương án điều trị, hướng dẫn bệnh nhân những vấn đề liên quan đến thuốc trước khi xuất viện bao gồm:

- Sử dụng thuốc thế nào cho đúng.
- Thời gian tái khám.
- Các biện pháp theo dõi hiệu quả của thuốc.
- Cách phát hiện, ghi nhận và báo cáo về tác dụng phụ do thuốc gây ra.
- Có thể mua hoặc lĩnh thuốc ở đâu.
- Biệt dược cùng loại có thể thay thế.

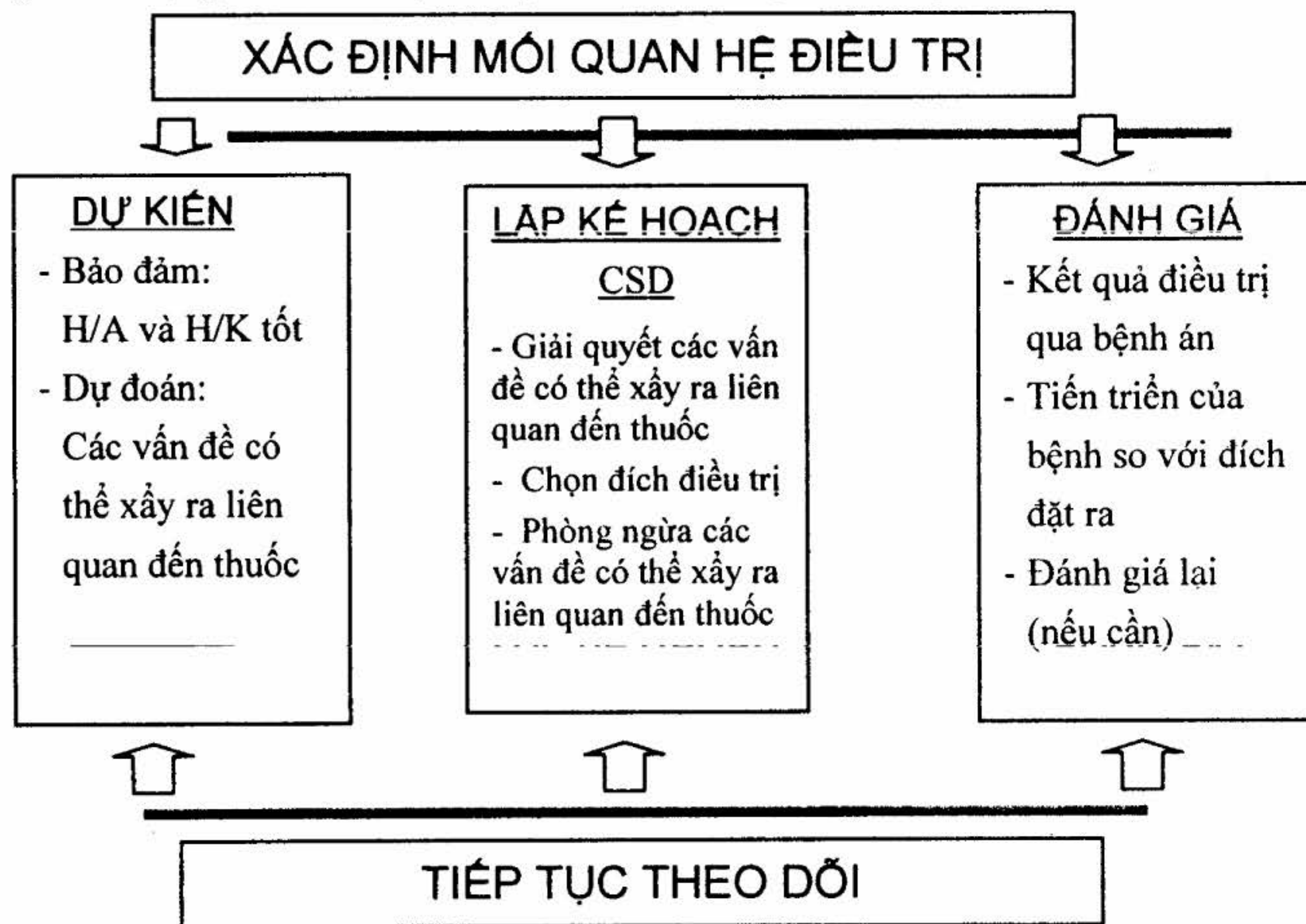
Với ca lâm sàng 2, tiêu chí “*hướng dẫn bệnh nhân những vấn đề liên quan đến thuốc trước khi xuất viện*” rất quan trọng vì lúc này bên cạnh bệnh nhân không có nhân viên y tế để giám sát và chỉ dẫn. Các kỹ năng sử dụng máy đo huyết áp và máy đo đường huyết tại nhà mặc dù bệnh nhân đã thành thục do điều trị đã lâu nhưng thỉnh thoảng vẫn phải kiểm tra

vì do không đúng có thể dẫn đến quyết định không đúng trong điều trị. Việc chọn biệt dược có chất lượng tốt với sinh khả dụng ổn định là nhiệm vụ của DSLS. Các thuốc này đều phải dùng lâu dài nên việc chọn thuốc với giá cả phải chăng phù hợp điều kiện kinh tế của bệnh nhân cũng cần thiết vì cả 3 thuốc trong đơn đều có rất nhiều biệt dược với giá cả rất khác nhau. Tư vấn về dạng bào chế là vấn đề DSLS phải lưu ý. Hai thuốc chống ĐTĐ đều có rất nhiều hàm lượng và dạng bào chế:

- Metformin là tên quốc tế với biệt dược Glucophage, Glucofine, Glyfor, Meglucon... với hàm lượng 500mg, 850mg, dạng giải phóng ngay hoặc giải phóng kéo dài; Nhầm lẫn giữa các dạng này có thể dẫn đến quá liều.

- Diamicon MR là biệt dược của gliclazid dạng giải phóng kéo dài, viên 30mg, dùng 1 lần trong 24h có tác dụng tương đương viên 80mg dạng thường.

Như vậy vai trò của DSLS còn hướng dẫn cách dùng, giải thích tác hại của việc nhầm lẫn giữa các dạng bào chế và sự không tuân thủ khoảng cách dùng thuốc.



Hình 12.2. Tóm tắt quá trình CSD cho bệnh nhân (Cipolle et al., 1998)

2. CÁCH THỨC THU THẬP VÀ XỬ LÝ THÔNG TIN TRONG CSD CHO BN

SOAP là trình tự được viết tắt của 4 từ tiếng Anh (được chú thích trong bảng dưới đây) diễn đạt 4 bước cần tiến hành khi thực hiện công việc này. Bốn bước được thực hiện kể từ lúc BN nhập viện đến suốt quá trình điều trị.

Bảng 12.2. Trình tự 4 bước thu thập thông tin để phục vụ cho CSD

Trình tự các bước	Nội dung cần làm
Bước 1: S - Subjective	Thu thập các thông tin ban đầu về BN từ lời kể của BN hoặc người chăm sóc BN → Chứng cứ chủ quan

Bước 2: O - Objective	Thu thập các thông tin về bệnh qua bệnh án → Chứng cứ khách quan
Bước 3: A - Assessment	Đánh giá thông tin
Bước 4: P - Plan	Lập kế hoạch điều trị bằng thuốc và theo dõi điều trị.

Bước 1. Thu thập các thông tin ban đầu về BN từ lời kể của BN hoặc người chăm sóc BN

Đây là các thông tin chủ quan (tự khai). Các thông tin này chưa được kiểm chứng nhưng cần thiết cho hướng chẩn đoán và lựa chọn thuốc. Các nội dung thông tin cần thu thập bao gồm:

- *Thông tin cá nhân*: tuổi, chiều cao, cân nặng, giới tính, điều kiện sống, nghề nghiệp, nếu là phụ nữ: tình trạng có thai?

- *Dị ứng*: dị ứng với thức ăn, lông súc vật hay cỏ, bụi, phấn hoa...

- *Dị ứng với thuốc*: đã gặp với thuốc gì, thời gian gặp dị ứng. Nên đề nghị bệnh nhân mô tả để xác định có phải là dị ứng hay ngộ độc thuốc

- *Tiền sử dùng thuốc*: các thuốc đã sử dụng trước khi nhập viện, lưu ý cả thuốc do bác sĩ kê đơn trước đó hoặc do bệnh nhân tự mua: tên thuốc (kể cả nhóm thuốc hỗ trợ dinh dưỡng hay thuốc đông dược), liều lượng, cách dùng và độ dài đợt điều trị

- *Tiền sử mắc bệnh của bệnh nhân*: chi liệt kê những bệnh trầm trọng, phẫu thuật hay chấn thương nặng. Không cần đưa ra những bệnh nhẹ như cảm sốt, đau đầu sổ mũi.

- *Tiền sử mắc bệnh của gia đình*: tình hình sức khoẻ của cha mẹ, anh chị em ruột và con cái. Đặc biệt lưu ý các bệnh di truyền trong gia đình như bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp, loét dạ dày, hen, dị ứng...

- *Đời sống xã hội*:

Bao gồm đặc điểm xã hội của bệnh nhân như tình trạng hôn nhân, số con, trình độ học vấn, nghề nghiệp, hoạt động thể dục thể thao, cách ăn uống hàng ngày và sử dụng thuốc lá, bia rượu hay ma túy...

Việc quan sát để đánh giá thái độ của bệnh nhân đối với điều trị, mối quan tâm, sự hiểu biết về bệnh tật, sự tin tưởng vào cán bộ y tế... là rất quan trọng cho việc chuẩn bị tư vấn khi CSD.

- Ở bước này, chất lượng thông tin thu thập được phụ thuộc vào quan hệ giao tiếp trong đó việc làm quen với người được tư vấn và giải thích mục đích tư vấn là bước khởi đầu. Làm quen với người được tư vấn nhằm tạo quan hệ gần gũi, phá bỏ rào cản tâm lý e ngại. Đây là bước khởi đầu tạo lập quan hệ hai phía. Nếu làm tốt bước này thì BN sẽ cởi mở hơn, như vậy được sẽ có nhiều thông tin hơn và khả năng thu được thông tin chính xác cao hơn. Sự e ngại, rụt rè thường gặp ở các bệnh nhân mắc các bệnh bị kỳ thị như HIV/AIDS, hoặc bệnh nhân có trình độ học vấn thấp, bệnh nhân ít giao tiếp với xã hội (người già cô đơn, trẻ em không gia đình...). Để phá bỏ rào cản tâm lý, cần làm cho bệnh nhân hiểu “*tại sao lại có cuộc nói chuyện này?*”, nghĩa là giải thích *mục đích tư vấn*.

Bảng 12.3. Vai trò thông tin cá nhân trong công tác CSD

Thông tin về bệnh nhân	Vai trò thông tin với CSD
Tuổi	<ul style="list-style-type: none"> - Nguy cơ thay đổi bệnh tật theo tuổi - Nguy cơ phải dùng nhiều/ít thuốc có quan hệ với tuổi bệnh nhân - Liều dùng khác biệt lớn giữa các nhóm tuổi - Hấp thu, chuyển hoá và thải trừ của đa số thuốc bị ảnh hưởng bởi lứa tuổi. - Bệnh nhân trong các độ tuổi khác nhau thường có các vấn đề sức khoẻ khác nhau và do đó có mục tiêu điều trị khác nhau. - Tần suất xuất hiện và mức độ của các vấn đề điều trị thay đổi theo tuổi. - Phân loại nhóm tuổi để quyết định sử dụng thuốc, lưu ý là các lớp tuổi thuộc đối tượng đặc biệt như trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người cao tuổi. Ví dụ bệnh nhân nhi 7 tuổi khi điều trị viêm khớp thường phải khác bệnh nhân cao tuổi.
Giới	<ul style="list-style-type: none"> - Giới có thể ảnh hưởng tới nguy cơ và tần suất mắc bệnh - Các bệnh: nhược năng tuyến giáp, thiếu máu, loãng xương thường hay gặp ở phụ nữ. - Các bệnh tim mạch thường hay gặp ở nam giới.
Có thai Đang nuôi con bằng sữa mẹ	<ul style="list-style-type: none"> - Nhiều thuốc gây hại cho thai nhi nếu dùng cho mẹ. Thuốc gây quái thai được coi là chống chỉ định cho phụ nữ có thai. - Phụ nữ có thai tăng nhu cầu bổ sung vitamin và các chất dinh dưỡng khác. - Phụ nữ trong thời kỳ mang thai dễ gặp đái tháo đường, tăng huyết áp hoặc các vấn đề liên quan đến sức khoẻ và cần phải điều trị. - Có thể gặp các trường hợp trầm cảm sau khi sinh và cần phải điều trị. - Cần lưu ý là đa số các thuốc dùng cho phụ nữ cho con bú có thể qua sữa mẹ.
Nghề nghiệp	<ul style="list-style-type: none"> - Một số thuốc có thể gây ức chế hệ thần kinh trung ương, gây buồn ngủ hoặc gây ảo giác từ đó làm giảm tập trung trong công việc. Điều này cần lưu ý với các nghề đặc biệt cần tập trung cao như lái xe, phi công, công nhân xây dựng làm việc ở độ cao... và cần lưu ý để chọn thuốc cùng tác dụng nhưng không ảnh hưởng đến công việc..
Người thân trong gia đình	<ul style="list-style-type: none"> - Người sống cùng nhà với BN có thể hỗ trợ điều trị cho BN. - Lưu ý phải bảo quản cẩn thận các loại thuốc, đặc biệt nếu trong gia đình có trẻ em.

Bước 2. Thu thập thông tin qua bệnh án

Các thông tin này là kết quả thăm khám lâm sàng và các kết quả xét nghiệm... ghi trong bệnh án. Đây là chứng cứ khách quan do bác sĩ khám bệnh (khám tổng quát và khám từng bộ phận: tai mũi họng, mắt, phổi, tim, bụng, bộ phận sinh dục và hậu môn, cơ bắp và tứ chi, thần kinh, ngoài da...) hoặc do máy móc trợ giúp (kết quả xét nghiệm) để xác định bệnh. Nội dung các thông tin này cần thiết để bác sĩ đưa ra quyết định điều trị còn với DSLS thì để chuẩn bị triển khai CSD.

- Tình trạng bệnh tật:
- Lý do nhập viện.
- Tình trạng bệnh hiện tại.
- Ngày bắt đầu bị bệnh.
- Mức độ trầm trọng (tự cảm nhận) và độ dài mỗi đợt.
- Mức độ ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày (ăn, ngủ, làm việc).
- Xét nghiệm:

Xét nghiệm khi nhập viện và xét nghiệm trong quá trình điều trị, lưu ý mỗi lần bác sĩ thay đổi thuốc hoặc thay đổi phác đồ điều trị.

Bước 3. Đánh giá thông tin:

Tập hợp các thông tin thu từ bước 1 và 2 để tìm ra thông tin chính xác liên quan đến bệnh và bệnh nhân. Những thông tin này sẽ định hướng cho DSLS chọn nội dung và phương pháp tư vấn cho BN.

Bảng 12.4. Những thông tin cần chuẩn bị liên quan đến bệnh ở bệnh nhân

Thông tin cần nắm	Nội dung thông tin
Đặc điểm về bệnh	Định nghĩa bệnh Nguyên nhân bệnh Triệu chứng lâm sàng Các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng bất thường. Dịch tễ: - Tần suất và phân bố của bệnh tại thời điểm BN nhập viện - Tỷ lệ mắc bệnh tại địa phương tại thời điểm BN nhập viện
Nguyên tắc điều trị	- Điều trị không dùng thuốc - Điều trị bằng thuốc: Cần nhắc mục đích cần đạt được khi dùng thuốc: . Khả năng chữa khỏi? . Giảm triệu chứng?
Mục đích điều trị	- Giải quyết dấu hiệu, triệu chứng và các bất thường trên chỉ số xét nghiệm. - Cải thiện: . Hoạt động sinh lý của BN . Chất lượng cuộc sống.

Biết rõ về bệnh sẽ giúp DSLS cân nhắc trong lựa chọn và thiết lập chế độ dùng thuốc cho BN khi thiết lập kế hoạch CSD. Chế độ dùng thuốc cần đạt được:

- Sự hài lòng của bệnh nhân
- Dễ tuân thủ điều trị
- Bảo đảm tính kinh tế (tiết kiệm chi phí): Giảm chi phí thuốc.
- Tránh nguy cơ gây biến cố do thuốc

Bước 4. Lập kế hoạch điều trị bằng thuốc và theo dõi điều trị

* Lập kế hoạch điều trị bằng thuốc

- Xem kỹ lại các thông tin liên quan đến các thuốc sử dụng cho BN

DSLS phải chuẩn bị kỹ những nội dung cần cung cấp khi thực hiện tư vấn về sử dụng thuốc: chỉ định của từng thuốc, liều dùng, cách dùng, độ dài đợt điều trị, khả năng dị ứng ở BN, tương tác thuốc... Phần này không chỉ là kiến thức mà cả cách diễn đạt và từ ngữ của DSLS, đặc biệt là phần hỏi về bệnh và thuốc.

- Xác định đích theo dõi điều trị với mỗi bệnh:

Bảng 12.5. Ví dụ về đích cần đạt được khi điều trị một số bệnh mạn tính thường gặp

Tên bệnh	Mục tiêu điều trị	Bình luận
Tăng huyết áp	- Huyết áp tâm thu: 115-140 mmHg - Huyết áp tâm trương: 75-90 mmHg Với bệnh nhân ĐTĐ hoặc bệnh thận mạn tính: <130/80 mmHg	- Mục tiêu của việc giảm huyết áp là giảm thiểu tổn thương các cơ quan đích bao gồm các bệnh về tim (đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, suy tim), đột quy, suy thận, và/hoặc bệnh lý võng mạc. - Đánh giá hiệu quả của quá trình điều trị bằng thuốc hàng tháng trong 3-6 tháng đầu sau khi bắt đầu hoặc sau khi thay đổi phác đồ điều trị tăng huyết áp.
Tăng lipid huyết	* <i>Cholesterol toàn phần</i> : < 200mg/dL * <i>LDL-C: tối ưu</i> < 100 mg/dL (< 2,5-3 mmol) - BN mắc bệnh mạch vành và có thêm 2 yếu tố nguy cơ: <130 mg/dL (<4 mmol/L) - BN không có yếu tố nguy cơ: <160 mg/dL (<5 mmol/L) * <i>HDL</i> : >40 mg/dL (< 1,04 mmol/L) * <i>Triglycerid (TG)</i> <150 mg/dL (< 3 mmol/L)	- Mục tiêu điều trị biến đổi tùy theo các yếu tố nguy cơ khác có trên bệnh nhân bao gồm: . tăng huyết áp, hút thuốc lá, tiền sử gia đình có mắc bệnh mạch vành, . tuổi: nam >40 hoặc nữ >45 . và HDL <40mg/dL. - Hiệu quả giảm lipid máu cao nhất được đánh giá 4-6 tuần sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi phác đồ dùng thuốc. - Các statin có thể hạ 18-55% lượng LDL-C và 7-30% lượng TG. - Niacin có thể hạ 5-25 % lượng LDL-C và 20-50% TG. - Khi đã đạt được các mục tiêu điều trị, khuyến cáo tiếp tục đánh giá quá trình điều trị sau khi ra viện mỗi 6 tháng đến 1 năm.
Đái tháo đường	- <i>Glucose huyết</i> : . lúc đói hoặc trước ăn: 70-130 mg/dL (3,9-7,2mmol/L) . 2 giờ sau ăn:	- Mục tiêu của việc kiểm soát đường huyết là làm giảm thiểu các biến chứng vi mạch bao gồm chậm liền vết thương, bệnh lý võng mạc có thể dẫn đến mù, tiểu nhiều, khát nhiều, ăn nhiều và nhiễm toan ceton do đái tháo

Tên bệnh	Mục tiêu điều trị	Bình luận
	<p>< 180 mg/dL (< 10 mmol/L)</p> <p>- HbA1C: < 7%</p>	<p>đường.</p> <p>- HbA1C được dùng để đánh giá mức độ kiểm soát đường huyết trong vòng 2-3 tháng trước đó.</p>
Viêm mũi dị ứng	<p>Giảm hoặc khởi hẳn các dấu hiệu và triệu chứng: sổ mũi, hắt hơi, xung huyết niêm mạc mũi, chảy nước mũi, và/hoặc viêm kết mạc.</p>	<p>- Tác dụng điều trị của corticoid nhỏ mũi có thể bắt đầu trong vòng 2-3 ngày nhưng cần 2-3 tuần mới quan sát thấy đáp ứng tối đa.</p> <p>- Các kháng histamin thường cho hiệu quả tối đa sau khi dùng thuốc một vài giờ, tốt nhất nếu dùng dự phòng trước khi tiếp xúc với các dị nguyên.</p>
Bệnh lý trào ngược dạ dày - thực quản	<p>- Giảm hoặc hết hẳn các triệu chứng thường gặp: ợ chua, tăng tiết nước bọt, ợ hơi, với trẻ nhỏ: trớ sau khi ăn.</p> <p>- Giảm được tần suất và thời gian trào ngược</p> <p>- Liên được các niêm mạc bị tổn thương.</p> <p>- Phòng ngừa tái phát.</p>	<p>- Sự thuyên giảm các triệu chứng thường quan sát thấy trong vòng 2 tuần.</p> <p>- Cần phải điều trị kéo dài (8-16 tuần) để chữa lành và giảm thiểu tái phát.</p>
Trầm cảm	<p>- Các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh bao gồm: tâm trạng suy sụp, mất sự quan tâm và hứng thú, mệt mỏi, uể oải, kém tự tin, kém ngon miệng, ngủ chập chờn và giảm sự tập trung.</p> <p>- Mục tiêu điều trị là làm giảm các triệu chứng và giúp bệnh nhân trở lại tình trạng tâm lý bình thường</p>	<p>- Tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm có thể xuất hiện ngay trong vài tuần đầu trong khi các triệu chứng trầm cảm có thể chưa được cải thiện.</p> <p>- Thông thường cần 1-4 tuần để các thuốc chống trầm cảm bắt đầu có tác dụng. Tác dụng đầy đủ thu được sau 6 tuần, thậm chí sau vài tháng trong 1 số trường hợp.</p> <p>- Một vài triệu chứng có thể cải thiện nhanh chóng như:</p> <ul style="list-style-type: none"> . cải thiện sinh lực và sự quan tâm trong vòng 10-14 ngày. . cải thiện tâm trạng cần 2-4 tuần. <p>- Đánh giá quá trình điều trị tiếp tục sau khi ra viện mỗi 6-8 tuần để đảm bảo kiểm soát bệnh được liên tục.</p>
Thiếu năng tuyến giáp	<p>- Đạt được chức năng bình thường của tuyến giáp, cải thiện bất thường về hóa sinh và làm giảm các triệu chứng.</p> <p>- Triệu chứng có thể gồm: chứng ngủ lịm, mệt mỏi, mất sinh lực và ham muốn, da khô, kém chịu lạnh, tăng cân, táo bón, tóc</p>	<p>- Những đáp ứng ban đầu khi điều trị bằng thuốc thường quan sát thấy trong vòng 4-6 tuần.</p> <p>- Nếu cần thay đổi liều lượng, cần 4-6</p>

Tên bệnh	Mục tiêu điều trị	Bình luận
	<p>xơ, phù quanh mắt, chuột rút, đau cơ, kinh nguyệt bất thường, giảm tính dục.</p> <p>Hormon: mức TSH thường tăng trong bệnh thiếu năng tuyến giáp nguyên phát. T4 tự do giảm.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mục tiêu điều trị: . Giảm TSH về các giá trị bình thường: 0,3 - 5mU/L, . Tăng T4 tự do: 0,8-1,5 ng/dL 	<p>tuần để xác định hiệu quả của phác đồ điều trị mới.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cần 4-6 tháng để đạt tới hiệu quả đầy đủ.
Mất ngủ	<ul style="list-style-type: none"> - Cải thiện các triệu chứng như: khó đi vào giấc ngủ, duy trì giấc ngủ tốt, không mệt mỏi ban ngày và /hoặc cải thiện khả năng tập trung 	<ul style="list-style-type: none"> - Tác dụng an thần của thuốc có thể thu được trong vòng 1-2 h. - Tác dụng gây ngủ của các benzodiazepin có thể duy trì trong vòng 1 tháng khi sử dụng vào ban đêm.
Hen phế quản	<ul style="list-style-type: none"> - Duy trì các mức độ hoạt động bình thường. - Ngăn chặn các triệu chứng - Duy trì ở mức bình thường hoặc cải thiện sự thông khí. - Mục tiêu đạt được của các số đo thông khí phổi thay đổi theo mức độ nặng của hen phế quản từ 1 đến 4: . <i>Mức độ 1</i> FEV₁ hoặc PEF > 80–85% . <i>Mức độ 2</i> FEV₁ hoặc PEF > 80% . <i>Mức độ 3</i> FEV₁ hoặc PEF > 60–80% . <i>Mức độ 4</i> FEV₁ hoặc PEF > 60% 	<ul style="list-style-type: none"> - Đánh giá cải thiện ngay dựa trên FEV₁ 30 phút sau khi dùng thuốc kích thích beta 2 theo đường khí dung là một tiên lượng đầu ra hữu ích. - Sử dụng các thuốc chủ vận beta 2 đường khí dung hàng ngày hoặc hàng tuần là cần thiết. - Sử dụng thêm phác đồ corticoid là cần thiết. Khi các corticoid đường khí dung được thêm vào để kiểm soát lâu dài, sự cải thiện thể hiện trong vòng 1-2 tuần với hiệu quả tối đa trong vòng 4-8 tuần. - Khi bệnh nặng lên phải điều trị nội trú, cần tới 3-7 ngày để chức năng phổi trở lại bình thường. - Khi bệnh đã ổn định, quá trình điều trị bằng thuốc của bệnh nhân cần được đánh giá sau mỗi 3-6 tuần.

Ghi chú: FEV₁ = Thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây; PEF = Lưu lượng đỉnh.

- Sắp xếp lịch dùng thuốc cho BN:

Căn cứ vào đơn thuốc bác sĩ đã kê, DSLS sẽ sắp xếp lịch dùng thuốc, hướng dẫn cách dùng cho từng thuốc, hướng dẫn cách tự giám sát kết quả điều trị cho BN. Những điều có thể giúp bệnh nhân tăng tuân thủ điều trị bao gồm:

- Cho bệnh nhân lịch uống thuốc.
- Cung cấp những lời khuyên rõ ràng và mạch lạc.
- Đưa ra những lời khuyên để giảm thiểu chi phí thuốc khi thích hợp.

- Giải thích những tác dụng phụ và biện pháp để giảm thiểu tác dụng phụ.

*** Theo dõi điều trị:**

Trong công tác theo dõi điều trị, việc xác định những vấn đề hiện tại hoặc tiềm tàng ở BN có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị cũng rất quan trọng. DSLS cần cung cấp thông tin về nguy cơ khi không chấp hành lịch dùng thuốc, tự ý bỏ trị, tự ý dùng thêm thuốc... Khi bệnh nhân hiểu rõ sẽ tự giác tuân thủ điều trị, nhờ đó cũng giảm được nguy cơ gặp tương tác (thuốc - thuốc, thuốc - thức ăn...).

Những việc cần làm liên quan đến theo dõi điều trị bao gồm:

- Ghi lại diễn biến điều trị:
 - ✓ Tóm tắt các thuốc điều trị theo ngày.
 - ✓ Tóm tắt các kết quả xét nghiệm trong khi điều trị.
 - ✓ Tóm tắt diễn biến lâm sàng.
- Tổng kết những vấn đề liên quan đến thuốc:
 - ✓ Chỉ định: đặc biệt là các chỉ định chưa được điều trị; ví dụ bệnh nhân than phiền ho nhưng chưa thấy điều trị.
 - ✓ Chọn thuốc không thích hợp: thuốc bác sĩ cho điều trị hiện nay hoặc không hiệu nghiệm hoặc có thể gây độc tính.
 - ✓ Liều lượng: chú ý các trường hợp chưa đạt mức điều trị : liều quá thấp không thu được kết quả điều trị... hoặc ngược lại, dùng liều quá cao.
 - ✓ Bệnh nhân không dùng thuốc, bệnh nhân không uống thuốc đã mua hoặc không mua thuốc hay y tá không phát cho bệnh nhân thuốc bác sĩ đã kê đơn.
 - ✓ Tương tác thuốc: có thể là thuốc-thuốc, thuốc-thức ăn, thuốc-bệnh nhưng chỉ nên đặt vấn đề khi tương tác này có khả năng cản trở điều trị hay gây nguy hiểm cho bệnh nhân.
 - ✓ Thuốc dùng không có chỉ định: không phù hợp với chẩn đoán, không có trong bệnh án.
 - ✓ Thuốc trùng lặp: do đi khám nhiều bác sĩ nên có khi bác sĩ kê đơn thuốc cùng nhóm.
 - ✓ Phản ứng phụ của thuốc (ADR).
- Xử trí của DSLS.
 - ✓ Phân tích các vấn đề liên quan đến thuốc.
 - ✓ Đề nghị thuốc thay thế.-
 - ✓ Thảo luận với bác sĩ về các tình huống liên quan đến thuốc trong điều trị.
 - ✓ Giải thích cho bệnh nhân những việc cần làm liên quan đến sử dụng thuốc.

Bảng 12.6. Các vấn đề cần xem xét khi CSD

Vấn đề	Xem xét lại ?
Chỉ định	- Có cần bổ sung thuốc?
Hiệu quả	- Chọn không đúng thuốc nên không có hiệu quả ? - Liều dùng quá thấp ?
An toàn	- Gặp phản ứng bất lợi của thuốc?

	- Liều quá cao ?
Tuân thủ điều trị	- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị ? lý do ?

Để giúp BN lập kế hoạch thực hiện chế độ điều trị hàng ngày, phải hiểu rõ không chỉ về thuốc mà cả cuộc sống, sinh hoạt, thói quen để có kế hoạch phù hợp. Cố gắng phát hiện các yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị hoặc tăng nguy cơ gặp tác dụng phụ bất lợi như (bệnh mắc kèm, thói quen tự điều trị, nghiện rượu, hút thuốc, nghiện ma túy...). Giải thích cho BN hiệu quả của thuốc, nguy cơ gặp ADR, cách thức hạn chế ADR và thời gian cần có để đạt hiệu quả, nhấn mạnh lợi ích của việc hoàn thành kế hoạch điều trị bằng thuốc sẽ giúp BN chủ động hơn trong việc chấp hành lịch dùng thuốc và tham gia vào theo dõi điều trị. Ngoài ra, việc thảo luận điều kiện bảo quản và những hướng dẫn sử dụng đặc biệt (lắc hỗn dịch trước khi dùng, bảo quản thuốc ở chỗ mát...), giải thích rõ ràng cách thức xử trí nếu BN quên uống thuốc... cũng rất cần thiết.

Bảng 12.7. Một số vấn đề liên quan đến thuốc thường gặp trong điều trị

Vấn đề	Nguyên nhân
	Không có chỉ định dùng thuốc ở thời điểm hiện tại
Điều trị thuốc không cần thiết	Dùng nhiều thuốc trong khi thực chất chỉ cần đơn trị liệu
	Dùng thuốc để điều trị phản ứng bất lợi trong khi có thể tránh được bằng cách đổi sang dùng thuốc khác
Cần bổ sung thuốc	Phát sinh bệnh mới khi đang điều trị
	Cần thiết phải dùng thuốc để dự phòng nhằm làm giảm nguy cơ mắc bệnh mới.
	Thuốc đang dùng kém hiệu quả nên cần phải thêm thuốc để tăng tác dụng.
Hiệu quả điều trị kém	Chưa lựa chọn được thuốc có hiệu quả nhất đối với bệnh
	Dạng dùng của thuốc không phù hợp.
	Liều dùng quá thấp
	Khoảng cách đưa thuốc không phù hợp (quá thưa)
	Tương tác thuốc làm giảm nồng độ thuốc trong máu
	Đợt điều trị chưa đủ

Nếu tạo lập được mối quan hệ tốt thì DSLS sẽ có thể phát hiện các nguyên nhân không tuân thủ điều trị (do chi phí, do ADR, do không hiểu đúng về độ dài điều trị...). Muốn làm tốt việc này, DSLS cần khuyến khích bệnh nhân đặt câu hỏi để nắm được tâm tư, suy nghĩ, lo lắng của họ. Khi tư vấn, lắng nghe và quan sát để sơ bộ phân loại trình độ người được tư vấn, từ đó có cách dùng từ ngữ tư vấn phù hợp nghĩa là cố gắng nắm bắt tính cách và trình độ của người được tư vấn, từ đó tìm phương pháp tư vấn phù hợp để mang lại hiệu quả cao nhất. Điều này đặc biệt hay gặp khó khăn khi giải thích về bệnh và cách điều trị vì gặp phải nhiều thuật ngữ chuyên môn. Không nên chỉ nói một chiều nghĩa là chỉ DSLS nói. Luôn quan sát thái độ người được tư vấn và tiếp nhận phản hồi về các thông tin đưa ra. Không nên chỉ nêu lợi ích và mặt tốt mà phải làm cho BN hiểu rõ cả nguy cơ liên quan đến tiến trình điều trị. Khi

giải thích chi tiết về cách dùng thuốc, nên đề nghị BN nhắc lại để phát hiện và sửa lại những chỗ bệnh nhân hiểu chưa đúng.

Bảng 12.8. Các hoạt động theo dõi điều trị

Nhiệm vụ	Nội dung cần làm
Đánh giá tính hiệu quả điều trị	Theo dõi sự giảm nhẹ của các triệu chứng lâm sàng và sự trở về bình thường của các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng
Đánh giá tính an toàn	Tìm các bằng chứng lâm sàng và cận lâm sàng của các phản ứng bất lợi hoặc độc tính để đánh giá tính an toàn của điều trị.
Đánh giá sự tuân thủ điều trị	Xem xét các phương thức thay đổi nhằm tăng khả năng tuân thủ điều trị của BN
Ra quyết định CSD tiếp theo, căn cứ trên tính hiệu quả và an toàn	Điều chỉnh chế độ dùng thuốc và các thay đổi khác cần thiết trong điều trị

3. MỘT SỐ TÌNH HUỐNG GỢI Ý CÁCH THU THẬP VÀ XỬ LÝ THÔNG TIN KHI THỰC HIỆN CSD

Sau đây là một số tình huống gợi ý tiến hành theo SOAP. Bốn bước này được thực hiện kể từ lúc BN nhập viện đến suốt quá trình điều trị.

Ca 3.1.

Bệnh nhân Nguyễn thị L., 69 tuổi, đến khám bệnh với lý do: gần đây bà luôn thấy mệt mỏi, nặng đầu. Tình trạng này diễn ra khoảng vài tuần nay làm bà lo lắng.

Đây là tình huống thường gặp ở người cao tuổi và rất dễ bỏ qua. Thực chất tình trạng này có thể tiềm ẩn nguy cơ về bệnh. Vì vậy việc trao đổi với BN để thu thập thông tin là rất quan trọng.

S - Thu thập thông tin từ BN:

Theo bà L. thì mọi sinh hoạt vẫn diễn ra bình thường: sáng vẫn đi tập thể dục, đi chợ và lo cơm nước cho các cháu; tuy nhiên bà cảm thấy mệt hơn trước, hay phải nghỉ giữa chừng khi làm việc, không đi bộ lâu được như trước, thường muốn nằm nhưng khó ngủ. Lần khám bệnh gần nhất cách đây 10 tuần tại phòng khám đa khoa của bệnh viện cán bộ (bà là cán bộ nghỉ hưu). Trong lần khám đó, bác sĩ phát hiện ra bà bị bệnh đái tháo đường và đã được nhập viện điều trị trong 2 tuần. Lúc ra viện, mức đường huyết ổn định (glucose máu 4-5 mmol/L). Thuốc được kê là gliclazid 5mg x 2 lần/ngày.

- Tiền sử về bệnh:

- . Nhồi máu cơ tim 1 lần vào năm 2000.
- . Tăng huyết áp (THA) điều trị từ 2002
- . Gãy xương đùi do ngã xe đạp năm 2005, hiện vẫn còn đóng đinh.
- . Đái tháo đường (ĐTĐ) typ II được phát hiện và điều trị từ 2007.

Thuốc đã được kê và hiện đang dùng:

- . Gliclazid 5mg x 2 lần/ngày.
- . Amlodipin 5 mg 1 viên mỗi ngày
- . Aspirin 100 mg mỗi buổi sáng
- . Ibuprofen 400 mg x 2 lần/ngày
- . Phosphalugel® 1 gói khi đầy bụng (Hoạt chất: Nhôm phosphat)
- . Calci-D...

- Hoàn cảnh gia đình:

Sống với con trai và cháu nội. Kinh tế gia đình ổn định.

Không nghiện rượu và thuốc lá.

Vấn đề đặt ra ở đây là: liệu tình trạng mệt mỏi trên có liên quan gì tới khả năng thất bại trong điều trị bệnh ĐTĐ, THA hay nguyên nhân khác? Do đó các thông tin từ bệnh án là rất quan trọng.

O - Các thông tin về tình trạng bệnh tật thu được qua bệnh án:

- Lâm sàng:

+ Toàn trạng: da dẻ hồng hào, cơ thể cân đối cho thấy tình trạng dinh dưỡng tốt và không bị béo phì (bà L cao 1,56m, nặng 53kg). Trạng thái tinh thần thoải mái.

+ Huyết áp đo được tại bệnh phòng: 130/85 mmHg. Nhịp tim 98 lần/phút.

+ Mắt: có dấu hiệu bệnh lý võng mạc của ĐTĐ.

- Kết quả xét nghiệm sinh hoá máu:

Na⁺ 138 mmol/L (Bình thường: 134 -146 mmol/L)

K⁺ 2,8 mmol/L (Bình thường: 3,5 – 5,0 mmol/L)

Ure 10,6 mmol/L (Bình thường: 3 - 8 mmol/L)

Creatinin 67 μmol/L (Bình thường: < 90 μmol/L)

Glucose máu lúc đói 18 mmol/L (Bình thường: 3 - 6 mmol/L)

A - Nhận định của DSLS:

- Không kiểm soát được đường huyết → Phải tìm nguyên nhân! (tuân thủ điều trị?, liều không đủ do bệnh nặng thêm theo tuổi tác? stress ...).

- Ure tăng nhưng creatinin lại bình thường! → có thể do mất nước do ĐTĐ?, do mất nhiều mồ hôi do nhiệt nhưng không bù đủ nước và điện giải (tháng 6 là tháng nóng, đặc biệt thời gian bà L. mắc bệnh là tuần nóng nhất kể từ đầu mùa), mất máu theo phân do thường xuyên dùng thuốc NSAID ?

P – Lập kế hoạch chăm sóc được cho BN:

- Khôi phục lại mức K⁺ máu: sửa lại chế độ ăn uống hoặc nếu cần phải bổ sung kali.

- Đề nghị xét nghiệm tìm máu trong phân để có xử trí với việc dùng NSAID; trước mắt tạm thời ngừng ibuprofen chuyển sang dùng ức chế chọn lọc COX-2 nhưng phải theo dõi chặt đông máu và nhịp tim (ADR của nhóm này!).

- Cho BN vào nhóm tư vấn giáo dục về bệnh ĐTĐ. Hướng dẫn BN cách kiểm tra đường huyết ở nhà. Chỉnh lại liều gliclazid nếu cần.

- Theo dõi tiến triển sau khi đã áp dụng các biện pháp trên.

Ca 3.2. Một người đến hiệu thuốc mua Oresol

Đây là tình huống hay gặp tại các nhà thuốc. Bình thường thì các dược sĩ bán hàng không để ý và bán thuốc mà không tư vấn. Tuy nhiên, cần hiểu rõ lý do dùng Oresol và cách sử dụng ngay cả với một thuốc đơn giản như Oresol.

S - Thu thập thông tin từ người được tư vấn:

- Mua thuốc cho bản thân hay người khác.
- Người bị bệnh là trẻ em hay người lớn. Nếu là trẻ em thì tuổi bao nhiêu?
- Đã mua và sử dụng Oresol lần nào chưa?

O - Các thông tin về tình trạng bệnh tật

Đây là trường hợp mua thuốc OTC và điều trị tại nhà, vì vậy thông tin về bệnh của BN chỉ có được nhờ phỏng vấn. Để có được thông tin chính xác, DSLS cần có kiến thức về bệnh. Với các nước có ngành dược lâm sàng phát triển, DSLS được coi là người chẩn đoán bệnh đầu tiên với các bệnh thông thường (cảm, cúm, táo bón, ỉa chảy...).

- Bị ỉa chảy lâu chưa?
- Phân (màu, mùi)?
- Mỗi ngày đi ngoài mấy lần?
- Bệnh nhân tinh táo hay mệt mỏi?
- Tình trạng tiểu tiện?
- Có sốt? nôn?

A - Nhận định của DSLS:

Những thông tin trên sẽ giúp xác định có cần đưa BN nhập viện?

P - Lập kế hoạch CSD cho BN:

Nếu là tình huống cho phép dùng Oresol thì phải hướng dẫn cách pha, cách cho uống (số lần), cách bảo quản sau khi pha, xử lý nếu uống không hết...

Ngoài ra cần tư vấn cách theo dõi tiến triển và các dấu hiệu cho biết tình trạng bệnh xấu đi cần nhập viện.

KẾT LUẬN

Chăm sóc dược là công việc trọng tâm trong điều trị với sự tham gia của tất cả đội ngũ y tế trong bệnh viện nhưng người đứng ở vai trò trung tâm là DSLS. Để hoàn thành công việc này, ngoài kiến thức về thuốc, một kỹ năng giao tiếp tốt, đặc biệt là với bệnh nhân (BN) là rất cần thiết. Những mong muốn của BN trong nhu cầu về thuốc là vấn đề chủ yếu khi triển khai kế hoạch CSD nhằm giải quyết các vấn đề liên quan đến thuốc và phòng ngừa được các nguy cơ do thuốc gây ra. Việc chuẩn bị thực hiện CSD mà không căn cứ vào hồ sơ bệnh án của BN sẽ không bảo đảm được tính liên tục và không cho phép đánh giá chuẩn xác được công tác này.

Phối hợp kiến thức về thuốc, kỹ năng giao tiếp với bệnh nhân và sự hợp tác chặt chẽ giữa DSLS với các thành viên trong bệnh phòng là mấu chốt để DSLS hoàn thành nhiệm vụ chăm sóc dược, góp phần vào điều trị thành công.

III. Xác định mục tiêu điều trị chính xác hơn

- A. I đúng
- B. II đúng
- C. III đúng
- D. I và II đúng
- E. I, II và III đúng

9. Thông tin về nghề nghiệp của bệnh nhân giúp gì:

- I. Lưu ý khi chỉ định một số thuốc có thể gây ức chế hệ thần kinh trung ương
- II. Dự đoán khả năng tuân thủ điều trị
- III. Tìm cách truyền đạt thông tin phù hợp

- A. I đúng
- B. II đúng
- C. III đúng
- D. I và II đúng
- E. I, II và III đúng

10. Nội dung cần chuẩn bị khi lập kế hoạch điều trị bằng thuốc:

- I. Các thông tin liên quan đến các thuốc sử dụng cho BN
- II. Đích theo dõi điều trị
- III. Sắp xếp lịch dùng thuốc cho BN

- A. I đúng
- B. II đúng
- C. III đúng
- D. I và II đúng
- E. I, II và III đúng

11. Nội dung của đánh giá tính hiệu quả điều trị bao gồm:

- I. Sự giảm nhẹ của các triệu chứng lâm sàng và sự trở về bình thường của các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng
- II. Sự giảm nhẹ các triệu chứng lâm sàng
- III. Sự trở về bình thường của các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng

- A. I đúng
- B. II đúng
- C. III đúng
- D. I và II đúng
- E. I, II và III đúng

12. Nội dung đánh giá tính an toàn trong điều trị bao gồm:

- I. Các biểu hiện lâm sàng của các phản ứng bất lợi hoặc độc tính
- II. Các bằng chứng cận lâm sàng của các phản ứng bất lợi hoặc độc tính
- III. Các bằng chứng lâm sàng và cận lâm sàng của các phản ứng bất lợi hoặc độc tính

- A. I đúng
- B. II đúng
- C. III đúng
- D. I và II đúng
- E. I, II và III đúng

ĐÁP ÁN CHO CÁC CÂU HỎI MCQ

4. A / 5. E / 6. E / 7. E / 8. E / 9. E / 10. E / 11. A / 12. C

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Hoàng thị Kim Huyền (2010), *Chăm sóc dược*, NXB Y học.

2. Cipolle R.J., Strand L.M., Morley P.C. (1998), *Pharmaceutical Care Practice*, McGraw-Hill
3. Geurts MME, Pot JLW, Schepers EH et al (2010), *The evaluation of an intervention based on the application of patient self-completion concordance forms in Dutch community pharmacies and the effect on adherence to chronic medication*, *Patient Education and Counseling*; 78: 85–90.
4. Gier JJ de. (1996), *The Electronic Pharmaceutical Dossier®: an effective aid in documenting pharmaceutical care data*. *Pharm World Sci*;18:241-3.
5. Hepler CD, Strand LM. (1990), *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care*, *Am J Hosp Pharm*;47(3):533–543.
6. Mill van JWF and Schulz M. (2006), *A review of pharmaceutical care in community pharmacy in Europe*, *Havard Health Policy Review*; 1: 155-168.
7. Karin Wiedenmayer et al (2006), *Developing Pharmacy Practice – A Focus on Patient Care*, WHO and International Pharmaceutical Federation
8. Neil Quintrell (1994), *The Communication Skill – A Handbook for Pharmacists*, Pharmaceutical Society of Australia.
9. Rover J.P., Currie J.D. (2007), *A Practic Guide to Pharmaceutical Care – A Clinical Skills Primer*, American Pharmacists Association.
10. Robert J. Cipolle, Linda M. Strand, Peter C. Morley (2007), *Pharmaceutical Care Practic – The Clinician Guide*, 2nd edition, McGraw_Hill.
11. Sorraya Dhillon, Rebekkah raymond (2009), *Pharmacy Case Studies*, Pharmaceutical Press.
12. Terry Schwinghammer (2005), *Pharmacotherapy Casebook: A Patient-Focused Approach*, McGraw-Hill Companies.