

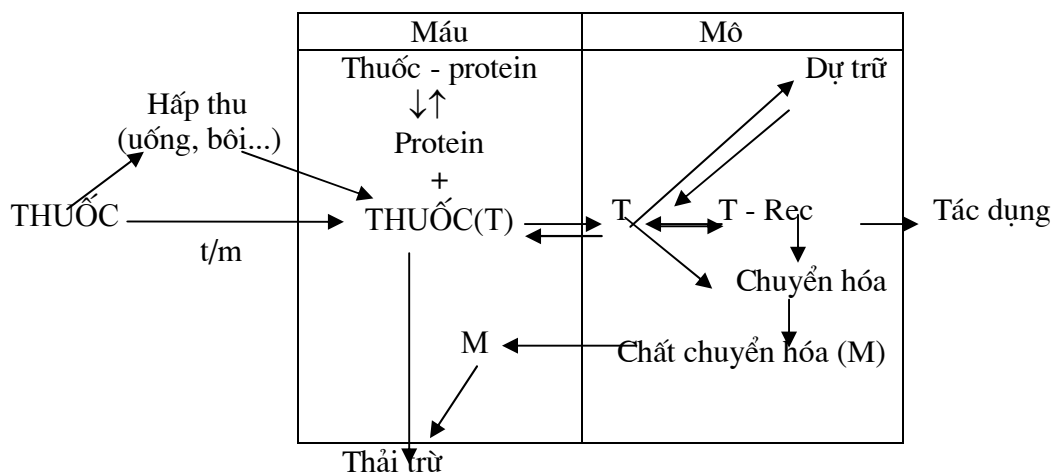
## Bài 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Phân tích được quá trình hấp thu và phân phối thuốc trong cơ thể.
2. Nêu được ý nghĩa của các thông số dược động học của các quá trình hấp thu và phân phối thuốc.
3. Nêu được ý nghĩa của việc gắn thuốc vào protein huyết tương.
4. Trình bày được những quá trình và ý nghĩa của sự chuyển hóa thuốc trong cơ thể.
5. Kể ra được ý nghĩa thông số dược động học về hệ số thanh thải,  $t_{1/2}$  và các đường thải trừ thuốc khỏi cơ thể.

Dược động học (Pharmacokinetics) nghiên cứu các quá trình chuyển vận của thuốc từ lúc được hấp thu vào cơ thể cho đến khi bị thải trừ hoàn toàn ( $H_1$ ). Các quá trình đó là:

- Sự hấp thu (Absorption)
- Sự phân phối (Distribution)
- Sự chuyển hóa (Metabolism)
- Sự thải trừ (Excretion)



Hình 1.1. Sự chuyển vận của thuốc trong cơ thể

Để thực hiện được những quá trình này, thuốc phải vượt qua các màng tế bào. Vì thế trước khi nghiên cứu 4 quá trình này, cần nhắc lại các cơ chế vận chuyển thuốc qua màng sinh học và các đặc tính lý hóa của thuốc và màng sinh học có ảnh hưởng đến các quá trình vận chuyển đó.

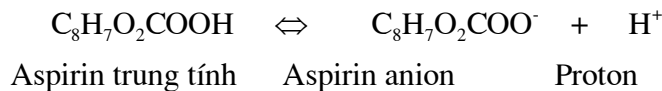
## 1. CÁC CÁCH VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG SINH HỌC

### 1.1. Đặc tính lý hóa của thuốc

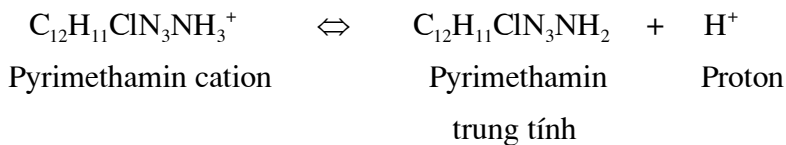
- Thuốc là các phân tử thường có trọng lượng phân tử  $P_M \leq 600$ . Chúng đều là các acid hoặc các base yếu.

- Kích thước phân tử của thuốc có thể thay đổi từ rất nhỏ ( $P_M = 7$  như ion lithi) cho tới rất lớn (như alteplase- tPA- là protein có  $P_M = 59.050$ ). Tuy nhiên, đa số có  $P_M$  từ 100- 1000. Để gắn "khít" vào 1 loại receptor, phân tử thuốc cần đạt được một *kích cỡ duy nhất đủ với kích thước của receptor đặc hiệu* để thuốc không gắn được vào các receptor khác (mang tính chọn lọc). Kinh nghiệm cho thấy  $P_M$  nhỏ nhất phải đạt khoảng 100 và không quá 1000, vì lớn quá thì không qua được các màng sinh học để tới nơi tác dụng.

*Một số thuốc là acid yếu*: là phân tử trung tính có thể phân ly thuận nghịch thành một anion (điện tích (-)) và một proton ( $H^+$ ).



*Một số thuốc là base yếu*: là một phân tử trung tính có thể tạo thành một cation (điện tích (+)) bằng cách kết hợp với 1 proton:



- Các phân tử thuốc được sản xuất dưới các dạng bào chế khác nhau để:

- *Tan được trong nước (dịch tiêu hóa, dịch khe), do đó dễ được hấp thu.*
- *Tan được trong mỡ để thấm qua được màng tế bào gây ra được tác dụng dược lý vì màng tế bào chứa nhiều phospholipid.*

Vì vậy để được hấp thu vào tế bào thuận lợi nhất, thuốc cần có một tỷ lệ tan trong nước/ tan trong mỡ thích hợp.

- Các phân tử thuốc còn được đặc trưng bởi hằng số phân ly pKa

pKa được suy ra từ phương trình Henderson- HasselbACh:

$$pH = pKa + \log \frac{\text{dạng ion hóa}}{\text{dạng không ion hóa}}$$

Cho 1 acid:

$$pKa = pH + \log \frac{\text{nồng độ phân tử}}{\text{nồng độ ion}}$$

Cho 1 base:

$$pK_a = pH + \log \frac{\text{nồng độ ion}}{\text{nồng độ phân tử}}$$

$K$  là hằng số phân ly của 1 acid;  $pK_a = -\log K_a$   
 $pK_a$  dùng cho cả acid và base.  $pK_a + pK_b = 14$

Một acid hữu cơ có  $pK_a$  thấp là 1 acid mạnh và ngược lại. Một base có  $pK_a$  thấp là 1 base yếu, và ngược lại.

Nói một cách khác, khi một thuốc có hằng số  $pK_a$  bằng với pH của môi trường thì 50% thuốc có ở dạng ion hóa (không khuếch tán được qua màng) và 50% ở dạng không ion hóa (có thể khuếch tán được). Vì khi đó, nồng độ phân tử/ nồng độ ion = 1 và  $\log 1 = 0$ .

Nói chung, một thuốc phân tán tốt, dễ được hấp thu khi

- Có trọng lượng phân tử thấp
- Ít bị ion hóa: phụ thuộc vào hằng số phân ly ( $pK_a$ ) của thuốc và pH của môi trường.
- Dễ tan trong dịch tiêu hóa (tan trong nước)
- Độ hoà tan trong lipid cao để qua màng của tế bào

### 1.2. Vận chuyển thuốc bằng cách lọc

Những thuốc có *trọng lượng phân tử thấp* (100- 200), tan được trong nước nhưng không tan được trong mỡ sẽ chui qua các ống dẫn ( $d = 4 - 40 \text{ \AA}$ ) của màng sinh học do sự chênh lệch áp lực thủy tĩnh. Ống dẫn của mao mạch cơ vân có đường kính là  $30 \text{ \AA}$ , của mao mạch não là  $7 - 9 \text{ \AA}$ , vì thế nhiều thuốc không vào được thần kinh trung ương.

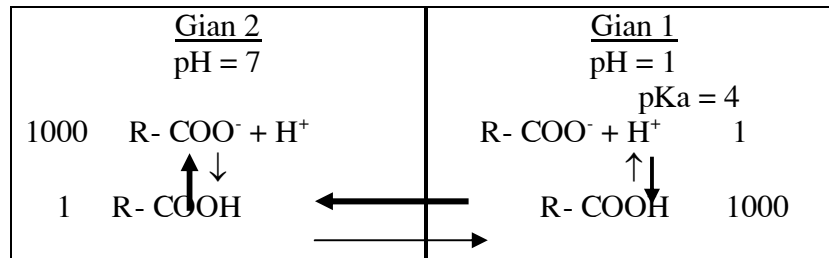
### 1.3. Vận chuyển bằng khuếch tán thụ động (theo bậc thang nồng độ).

Những phân tử thuốc tan được trong nước/ mỡ sẽ chuyển qua màng từ nơi có nồng độ cao sang nơi có nồng độ thấp.

Điều kiện của sự khuếch tán thụ động là *thuốc ít bị ion hoá và có nồng độ cao ở bề mặt màng*. Chất ion hóa sẽ dễ tan trong nước, còn chất không ion hóa sẽ tan được trong mỡ và dễ hấp thu qua màng.

Sự khuếch tán của acid và base yếu phụ thuộc vào hằng số phân ly  $pK_a$  của thuốc và pH của môi trường.

Thí dụ: khi uống 1 thuốc là acid yếu, có  $pK_a = 4$ , gian 1 dạ dày có  $pH = 1$  và gian 2 là huyết tương có  $pH = 7$  (H.1)



Hình 1.2: Sự khuếch tán qua màng

Áp dụng phương trình Henderson - Hasselbach, ta có:

Ở gian 1 (dạ dày):

$$\log \frac{[R - COOH]}{[R - COO^-]} = 4 - 1 = 3; \text{Log của } 3 = 1000$$

Ở gian 2 (máu):

$$\log \frac{[R - COOH]}{[R - COO^-]} = 4 - 7 = -3; \text{Log của } -3 = 1/1000$$

Vì chỉ phần không ion hóa và có nồng độ cao mới khuếch tán được qua màng cho nên acid này sẽ chuyển từ gian 1 (dạ dày) sang gian 2 (máu) và được hấp thu.

Trị số pKa của một số thuốc là acid yếu và base yếu được ghi ở bảng 1. Nên nhớ rằng base có pKa cao là base mạnh và acid có pKa cao là acid yếu.

**Bảng 1.1: Trị số pKa của một số thuốc là acid và base yếu**

(ở nhiệt độ 25<sup>0</sup>C)

Acid yếu	pKa	Base yếu	pKa
Salicylic acid	3.00	Reserpin	6.6
Acetylsalicylic acid	3.49	Codein	7.9
Sulfadiazin	6.48	Quinin	8.4
Barbital	7.91	Procain	8.8
Boric acid	9.24	Atropin	9.65

Sự ion hóa của thuốc còn phụ thuộc vào pH môi trường.

**Bảng 1.2: Ảnh hưởng của pH đến sự ion hóa của salicylic acid  
có pKa = 3**

pH	% không ion hóa
1	99,0
2	90,9
3	50,0
4	9,09
5	0,99
6	0,10

Như vậy, salicylic acid (aspirin) được hấp thu nhiều ở dạ dày và phần trên của ống tiêu hóa. Qua bảng này cho thấy khi bị ngộ độc thuốc, muốn ngăn cản hấp thu hoặc thuốc đã bị hấp thu ra ngoài, ta có thể thay đổi pH của môi trường.

Thí dụ phenobarbital (Luminal, Gardenal) là một acid yếu có pKa = 7,2; nước tiểu bình thường có pH cũng bằng 7,2 nên phenobarbital bị ion hóa 50%. Khi nâng pH của nước tiểu lên 8, độ ion hóa của thuốc sẽ là 86%, do đó thuốc không thấm được vào tế bào. Điều này đã được dùng trong điều trị nhiễm độc phenobarbital: truyền dung dịch NaHCO<sub>3</sub> 1,4% để base hóa nước tiểu, thuốc sẽ bị tăng thải trừ.

Đối với một chất khí (thí dụ thuốc mê bay hơi), sự khuếch tán từ không khí phế nang vào máu phụ thuộc vào áp lực riêng phần của chất khí gây mê có trong không khí thở vào và độ hòa tan của khí mê trong máu.

#### 1.4. Vận chuyển tích cực

Vận chuyển tích cực là sự tải thuốc từ bên này sang bên kia màng sinh học nhờ một "chất vận chuyển" (carrier) đặc hiệu có sẵn trong màng sinh học.

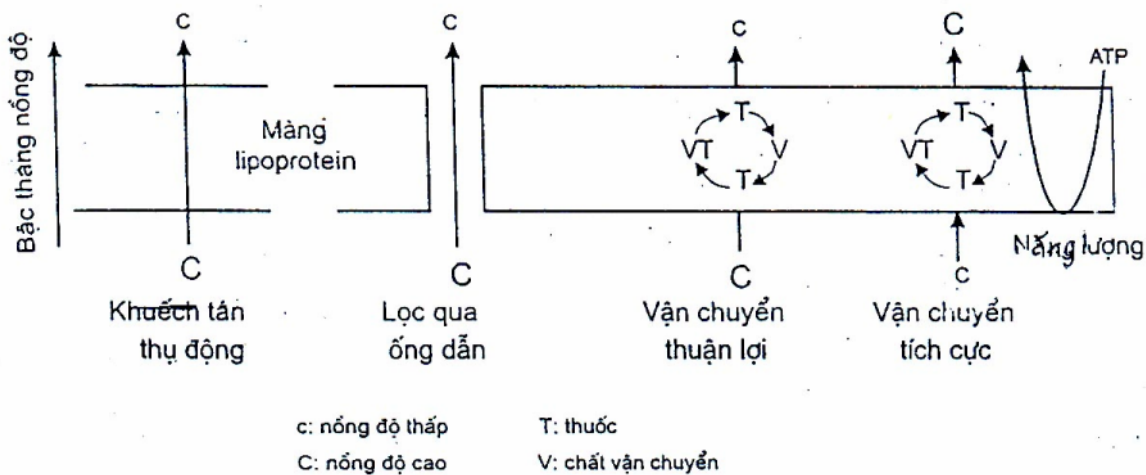
\* Đặc điểm của sự vận chuyển này là:

- Có tính bão hòa: do số lượng carrier có hạn
- Có tính đặc hiệu: mỗi carrier chỉ tạo phức với vài chất có cấu trúc đặc hiệu với nó.
- Có tính cạnh tranh: các thuốc có cấu trúc gần giống nhau có thể gắn cạnh tranh với 1 carrier, chất nào có ái lực mạnh hơn sẽ gắn được nhiều hơn.
- Có thể bị ức chế: một số thuốc (như actinomycin D) làm carrier giảm khả năng gắn thuốc để vận chuyển.

\* Hình thức vận chuyển: có hai cách

- Vận chuyển thuận lợi (Vận chuyển tích cực thứ phát) : khi kèm theo carrier lại có cả sự chênh lệch bậc thang nồng độ, vì vậy sự vận chuyển này không cần năng lượng. Thí dụ vận chuyển glucose, pyramidon theo bậc thang nồng độ của  $\text{Na}^+$

- Vận chuyển tích cực thực thụ (Vận chuyển tích cực nguyên phát): là vận chuyển đi ngược bậc thang nồng độ, từ nơi có nồng độ thấp sang nơi có nồng độ cao hơn. Vì vậy đòi hỏi phải có năng lượng được cung cấp do ATP thủy phân, thường được gọi là các "bơm", thí dụ sự vận chuyển của  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , I, acid amin.



Hình 1.3. Các cách vận chuyển thuốc qua màng sinh học

## 2. CÁC QUÁ TRÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

### 2.1. Sự hấp thu

Hấp thu là sự vận chuyển thuốc từ nơi dùng thuốc (uống, tiêm) vào máu để rồi đi khắp cơ thể, tới nơi tác dụng. Như vậy sự hấp thu sẽ phụ thuộc vào:

- Độ hòa tan của thuốc. Thuốc dùng dưới dạng dung dịch nước dễ hấp thu hơn dạng dầu, dịch treo hoặc dạng cứng
- pH tại chỗ hấp thu vì có ảnh hưởng đến độ ion hóa và độ tan của thuốc.
- Nồng độ của thuốc. Nồng độ càng cao càng hấp thu nhanh.
- Tuần hoàn tại vùng hấp thu: càng nhiều mạch, càng hấp thu nhanh.
- Diện tích vùng hấp thu. Phổi, niêm mạc ruột có diện tích lớn, hấp thu nhanh.

Từ những yếu tố đó cho thấy *đường đưa thuốc* vào cơ thể sẽ có ảnh hưởng lớn đến sự hấp thu. Ngoài trừ đường tiêm tĩnh mạch, trong quá trình hấp thu vào vòng tuần hoàn, một phần thuốc sẽ bị phá huỷ do các enzym của đường tiêu hóa, của tế bào ruột và đặc biệt là ở gan, nơi có ái lực với nhiều thuốc. Phần thuốc bị phá huỷ trước khi vào vòng tuần hoàn được gọi là "*first pass*

*metabolism*" (chuyển hóa do hấp thu hay chuyển hóa qua gan lần thứ nhất vì thường là uống thuốc). Phần vào được tuần hoàn mới phát huy tác dụng dược lý, được gọi là *sinh khả dụng* (bioavailability) của thuốc (xin xem ở phần sau)

Sau đây sẽ điếm qua các đường dùng thuốc thông thường và các đặc điếm của chúng.

### 2.1.1. Qua đường tiêu hóa

Ưu điếm là dễ dùng vì là đường hấp thu tự nhiên.

Nhược điếm là bị các enzym tiêu hóa phá huỷ hoặc thuốc tạo phức với thức ăn làm chậm hấp thu. Đôi khi thuốc kích thích niêm mạc tiêu hóa, gây viêm loét

#### 2.1.1.1. Qua niêm mạc miệng: thuốc ngậm dưới lưỡi

Do thuốc vào thẳng vòng tuần hoàn nên không bị dịch vị phá huỷ, không bị chuyển hóa qua gan lần thứ nhất

#### 2.1.1.2. Thuốc uống

Thuốc sẽ qua dạ dày và qua ruột với các đặc điếm sau:

\* Ở dạ dày:

- Có pH = 1- 3 nên chỉ hấp thu các acid yếu, ít bị ion hóa, như aspirin, phenylbutazon, barbiturat.
- Nói chung ít hấp thu vì niêm mạc ít mạch máu, lại chứa nhiều cholesterol, thời gian thuốc ở dạ dày không lâu.
- Khi đói hấp thu nhanh hơn, nhưng dễ bị kích thích

\* Ở ruột non:

Là nơi hấp thu chủ yếu vì có diện tích hấp thu rất rộng (> 40 m<sup>2</sup>), lại được tưới máu nhiều, pH tăng dần tới base (pH từ 6 đến 8).

- Thuốc ít bị ion hóa nhưng nếu ít hoặc không tan trong lipid (sulfaguanidin, streptomycin) thì ít được hấp thu.
- Thuốc mang amin bậc 4 sẽ bị ion hóa mạnh khó hấp thu, thí dụ các loại cura.
- Các anion sulfat SO<sub>4</sub><sup>-</sup> không được hấp thu: MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> chỉ có tác dụng tẩy.

#### 2.1.1.3. Thuốc đặt trực tràng

Khi không dùng đường uống được (do nôn, do hôn mê, hoặc ở trẻ em) thì có dạ ng thuốc đặt vào hậu môn. Không bị enzym tiêu hóa phá huỷ, khoảng 50% thuốc hấp thu qua trực tràng sẽ qua gan, chịu chuyển hóa ban đầu.

Nhược điếm là hấp thu không hoàn toàn và có thể gây kích ứng niêm mạc hậu môn.

### 2.1.2. Thuốc tiêm

- Tiêm dưới da: do có nhiều sợi thần kinh cảm giác nên đau, ít mạch máu nên thuốc hấp thu chậm
- Tiêm bắp: khắc phục được hai nhược điếm trên của tiêm dưới da - một số thuốc có thể gây hoại tử cơ như ouabain, calci clorid thì không được tiêm bắp.

- Tiêm tĩnh mạch: thuốc hấp thu nhanh, hoàn toàn, có thể điều chỉnh liều được nhanh. Dùng tiêm các dung dịch nước hoặc các chất kích ứng không tiêm bắp được vì lòng mạch ít nhạy cảm và máu pha loãng thuốc nhanh nếu tiêm chậm.

Thuốc tan trong dầu, thuốc làm kết tủa các thành phần của máu hay thuốc làm tan hồng cầu đều không được tiêm mạch máu.

### 2.1.3. Thuốc dùng ngoài

- Thấm qua niêm mạc: thuốc có thể bôi, nhỏ giọt vào niêm mạc mũi, họng, âm đạo, bàng quang để điều trị tại chỗ. Đôi khi, do thuốc thấm nhanh, lại trực tiếp vào máu, không bị các enzym phá huỷ trong quá trình hấp thu nên vẫn có tác dụng toàn thân: ADH dạng bột xông mũi; thuốc tê (lidocain, cocain) bôi tại chỗ, có thể hấp thu, gây độc toàn thân.

- Qua da: ít thuốc có thể thấm qua được da lành. Các thuốc dùng ngoài (thuốc mỡ, thuốc xoa bóp, cao dán) có tác dụng nồng tại chỗ để sát khuẩn, chống nấm, giảm đau.

Tuy nhiên, khi da bị tổn thương, viêm nhiễm, bỏng... thuốc có thể được hấp thu. Một số chất độc dễ tan trong mỡ có thể thấm qua da gây độc toàn thân (thuốc trừ sâu lân hữu cơ, chất độc công nghiệp anilin)

Giữ ẩm nơi bôi thuốc (băng ép), xoa bóp, dùng thuốc giãn mạch tại chỗ, dùng phương pháp ion - di (iontophoresis) đều làm tăng ngấm thuốc qua da.

Hiện có dạng thuốc cao dán mới, làm giải phóng thuốc chậm và đều qua da, duy trì được lượng thuốc ổn định trong máu: cao dán scopolamin, estrogen, nitrit

Da trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, có lớp sừng mỏng manh, tính thấm mạnh, dễ bị kích ứng cho nên cần thận trọng khi sử dụng, hạn chế diện tích bôi thuốc.

- Thuốc nhỏ mắt: chủ yếu là tác dụng tại chỗ. Khi thuốc chảy qua ống mũi - lệ để xuống niêm mạc mũi, thuốc có thể được hấp thu trực tiếp vào máu, gây tác dụng không mong muốn.

### 2.1.4. Các đường khác

- Qua phổi: các chất khí và các thuốc bay hơi có thể được hấp thu qua các tế bào biểu mô phế nang, niêm mạc đường hô hấp. Vì diện tích rộng ( $80 - 100 \text{ m}^2$ ) nên hấp thu nhanh. Đây là đường hấp thu và thải trừ chính của thuốc mê hơi. Sự hấp thu phụ thuộc vào nồng độ thuốc mê trong không khí thở vào, sự thông khí hô hấp, độ hòa tan của thuốc mê trong máu (hay hệ số phân ly máu: khí  $\lambda$ )

Một số thuốc có thể dùng dưới dạng phun sương để điều trị tại chỗ (hen phế quản).

- Tiêm tuỷ sống: thường tiêm vào khoang dưới nhện hoặc ngoài màng cứng để gây tê vùng thấp (chỉ dưới, khung chậu) bằng dung dịch có tỷ trọng cao (hyperbaric solution) hơn dịch não tuỷ.

### 2.1.5. Thông số dược động học của sự hấp thu: sinh khả dụng (F)

#### 2.1.5.1. Định nghĩa:

Sinh khả dụng  $F$  (bioavailability) là tỷ lệ phần trăm lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính và vận tốc hấp thu thuốc (biểu hiện qua  $C_{max}$  và  $T_{max}$ ) so với liều đã dùng. Sinh khả dụng phản ánh sự hấp thu thuốc.

#### 2.1.5.2. Ý nghĩa



- Khi thay đổi tá dược, cách bào chế thuốc sẽ làm thay đổi độ hòa tan của thuốc (hoạt chất) và làm thay đổi F của thuốc. Như vậy, 2 dạng bào chế của cùng một sản phẩm có thể có 2 sinh khả dụng khác nhau. Khái niệm *tương đương sinh học* (bioequivalence) dùng để so sánh các F của các dạng bào chế khác nhau của 1 hoạt chất:  $F_1/F_2$ .

- Khi thay đổi cấu trúc hóa học, có thể làm F thay đổi:

Ampicilin có F = 50%

Amoxicilin (gắn thêm nhóm OH) có F = 95%

- Sự chuyển hóa thuốc khi qua gan lần thứ nhất, hay chuyển hóa trước khi vào tuần hoàn (first pass metabolism) làm giảm sinh khả dụng của thuốc. Song đôi khi vì thuốc qua gan lại có thể được chuyển hóa thành chất có hoạt tính nên tuy sinh khả dụng của đường uống là thấp nhưng tác dụng dược lý lại không kém đường tiêm chích tĩnh mạch. Thí dụ propranolol có sinh khả dụng theo đường uống là 30% nhưng ở gan nó được chuyển hóa thành 4 - OH propranolol vẫn có hoạt tính như propranolol.

- Các yếu tố làm thay đổi F do người dùng thuốc:

. Thức ăn làm thay đổi pH hoặc nhu động của đường tiêu hóa.

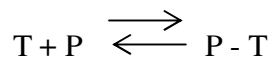
. Tuổi (trẻ em, người già): thay đổi hoạt động của các enzym.

. Tình trạng bệnh lý: táo bón, tiêu chảy, suy gan.

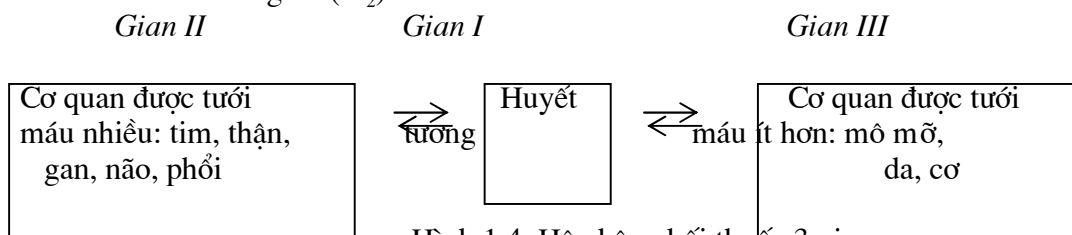
. Tương tác thuốc: hai thuốc có thể tranh chấp tại nơi hấp thu hoặc làm thay đổi độ tan, độ phân ly của nhau.

## 2.2. Sự phân phối

Sau khi được hấp thu vào máu, một phần thuốc sẽ gắn vào protein của huyết tương (các protein trong tế bào cũng gắn thuốc), phần thuốc tự do không gắn vào protein sẽ qua được thành mạch để chuyển vào các mô, vào nơi tác dụng (các receptor), vào mô dự trữ, hoặc bị chuyển hóa rồi thải trừ ( $H_1$ ). Giữa nồng độ thuốc tự do (T) và phức hợp protein - thuốc (P - T) luôn có sự cân bằng động:



Quá trình phân phối thuốc phụ thuộc nhiều vào tuần hoàn khu vực. Tùy theo sự tưới máu, thường chia cơ thể thành 3 gian ( $H_2$ )



Hình 1.4. Hệ phân phối thuốc 3 gian

Hai loại yếu tố có ảnh hưởng đến sự phân phối thuốc trong cơ thể:

- Về phía cơ thể: tính chất màng tế bào, màng mao mạch, số lượng vị trí gắn thuốc và pH của môi trường.

- Về phía thuốc: trọng lượng phân tử, tỷ lệ tan trong nước và trong lipid, tính acid hay base, độ ion hóa, ái lực của thuốc với receptor.

**2.2.1. Sự gắn thuốc vào protein huyết tương**

2.2.1.1. *Vị trí gắn*: phần lớn gắn vào albumin huyết tương (các thuốc là acid yếu) và vào  $\alpha_1$  glycoprotein (các thuốc là base yếu) theo cách gắn thuận nghịch .

2.2.1.2. *Tỷ lệ gắn*: tùy theo ái lực của từng loại thuốc với protein huyết tương(bảng 1)

**Bảng 1.3: Tỷ lệ gắn thuốc vào protein huyết tương**

<b>Tỷ lệ gắn thuốc với protein huyết tương</b>	
<i>Thuốc là acid yếu</i>	<i>Thuốc là base yếu</i>
75-100%: Phenylbutazon, Warfarin Phenytoin Aspirin	75- 100%: Diazepam Digitoxin Clopromazin Erythromycin
25- 75%: Benzylpenicilin Methotrexat	25- 75%: Cloroquin Morphin
Không gắn: Ethosuximid	Không gắn: Isoniasid Ouabain

Sự gắn thuốc vào protein huyết tương phụ thuộc vào 3 yếu tố:

- Số lượng vị trí gắn thuốc trên protein huyết tương
- Nồng độ phân tử của các protein gắn thuốc
- Hằng số gắn thuốc hoặc hằng số ái lực gắn thuốc

2.2.1.3. *Ý nghĩa của việc gắn thuốc vào protein huyết tương*

- Làm dễ hấp thu, chậm thải trừ vì protein máu cao nên tại nơi hấp thu, thuốc sẽ được kéo nhanh vào mạch.
- Protein huyết tương là chất đệm, là kho dự trữ thuốc, sau khi gắn thuốc, sẽ giải phóng từ từ thuốc ra dạng tự do và chỉ có dạng tự do mới qua được các màng sinh học để phát huy tác dụng được lý.

- Nồng độ thuốc tự do trong huyết tương và ngoài dịch kẽ luôn ở trạng thái cân bằng. Khi nồng độ thuốc ở dịch kẽ giảm, thuốc ở huyết tương sẽ đi ra, protein gắn thuốc sẽ nhả thuốc để giữ cân bằng.

- Nhiều thuốc có thể cùng gắn vào 1 vị trí của protein huyết tương, gây ra sự tranh chấp, phụ thuộc vào ái lực của thuốc. Thuốc bị đẩy khỏi protein sẽ tăng tác dụng, có thể gây độc. Thí dụ trên người đang dùng tolbutamid để điều trị đái tháo đường, nay vì đau khớp, dùng thêm phenylbutazon, phenylbutazon sẽ đẩy tolbutamid ra dạng tự do, gây hạ đường huyết đột ngột.

Có khi thuốc đẩy cả chất nội sinh, gây tình trạng nhiễm độc chất nội sinh: salicylat đẩy bilirubin, sulfamid hạ đường huyết đẩy insulin ra khỏi vị trí gắn với protein.

- Trong điều trị, lúc đầu dùng liều tấn công để bão hòa các vị trí gắn, sau đó cho liều duy trì để ổn định tác dụng.

- Trong các trường hợp bệnh lý làm tăng - giảm lượng protein huyết tương (như suy dinh dưỡng, xơ gan, thận hư, người già...), cần hiệu chỉnh liều thuốc.

### 2.2.2. Sự phân phối lại

Thường gặp với các thuốc tan nhiều trong mỡ, có tác dụng trên thần kinh trung ương và dùng thuốc theo đường tĩnh mạch. Thí dụ điển hình của hiện tượng này là gây mê bằng thiopental, một thuốc tan nhiều trong mỡ. Vì não được tưới máu nhiều, nồng độ thuốc đạt được tối đa trong não rất nhanh. Khi ngừng tiêm, nồng độ thiopental trong huyết tương giảm nhanh vì thuốc khuếch tán vào các mô, đặc biệt là mô mỡ. Nồng độ thuốc trong não giảm theo nồng độ thuốc trong huyết tương. Vì vậy *khởi mê nhanh*, nhưng *tác dụng mê không lâu*. Khi cho các liều thuốc bổ xung để duy trì mê, thuốc tích lũy nhiều ở mô mỡ. Từ đây thuốc lại được giải phóng lại vào máu để tới não khi đã ngừng cho thuốc, làm cho tác dụng của thuốc trở nên *kéo dài*.

### 2.2.3. Các phân phối đặc biệt

#### 2.2.3.1. Vận chuyển thuốc vào thần kinh trung ương

Phương thức vận chuyển: thuốc phải vượt qua 3 "hàng rào"

- Từ mao mạch não vào mô thần kinh (hàng rào máu - não): thuốc tan nhiều trong lipid thì dễ thấm, thuốc tan trong nước rất khó vượt qua vì các tế bào thần kinh đệm (astrocyte - tế bào hình sao) nằm rất sát nhau, ngay tại màng đáy, ngoài nội mô mao mạch.

- Từ đám rối màng mạch vào dịch não tủy (hàng rào máu - màng não hoặc máu- dịch não tủy): như hàng rào trên; thuốc cần tan mạnh trong lipid.

- Từ dịch não tủy vào mô thần kinh (hàng rào dịch não tủy - não), thực hiện bằng khuếch tán thụ động.

Các yếu tố quyết định tốc độ vận chuyển thuốc vào dịch não tủy và não thì cũng giống như nguyên tắc thấm qua màng sinh học, đó là:

- Mức độ gắn thuốc vào protein huyết tương

- Mức độ ion hóa của phân thuốc tự do (phụ thuộc vào pH và pKa)

- Hệ số phân bố lipid/ nước của phân thuốc tự do không ion hóa (độ tan trong lipid)

Thuốc ra khỏi dịch não tủy được thực hiện một phần bởi cơ chế vận chuyển tích cực trong đám rối màng mạch (một hệ thống vận chuyển tích cực cho các acid yếu và một hệ thống khác cho

các base yếu). Từ não, thuốc ra theo cơ chế khuếch tán thụ động, phụ thuộc chủ yếu vào độ tan trong lipid của thuốc.

Hàng rào máu - não còn phụ thuộc vào lứa tuổi và vào trạng thái bệnh lý: ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, lượng myelin còn ít, cấu trúc "hàng rào" còn chưa đủ "chặt chẽ" nên thuốc dễ khuếch tán được vào não. Penicilin không qua được màng não bình thường, nhưng khi bị viêm, penicilin và nhiều thuốc khác có thể qua được.

Hàng rào máu não mang tính chất một hàng rào lipid không có ống dẫn, vì vậy, đối với những chất tan mạnh trong lipid, coi như không có hàng rào. Một số vùng nhỏ của não như các nhân bên của vùng dưới đồi, sàn não thất 4, tuyến tùng và thùy sau tuyến yên cũng không có hàng rào.

### Kết quả của sự vận chuyển

- Các thuốc tan nhiều trong mỡ sẽ thấm rất nhanh vào não, nhưng lại không ở lại được lâu (xin xem "sự phân phối lại").

Thuốc bị ion hóa nhiều, khó tan trong mỡ, khó thấm vào thần kinh trung ương: atropin sulfat, mang amin bậc 3, ít ion hóa, vào được TKTU; còn atropin methyl bromid, mang amin bậc 4, ion hóa mạnh, không vào được TKTU.

- Có thể thay đổi sự phân phối thuốc giữa huyết tương và não bằng thay đổi pH của huyết tương: trong điều trị ngộ độc phenobarbital, truyền  $\text{NaHCO}_3$  để nâng pH của máu (7,6) vượt lên trên pH của dịch não tủy (7,3), làm cho nồng độ dạng ion hóa trong huyết tương của phenobarbital tăng cao nồng độ dạng không ion hóa giảm thấp sẽ kéo dạng không ion hóa của thuốc từ dịch não tủy vào máu.

### *2.2.3.2. Vận chuyển thuốc qua rau thai*

#### Phương thức

- Mao mạch của thai nhi nằm trong nhung mao được nhúng trong hồ máu của mẹ, vì vậy giữa máu mẹ và thai nhi có "hàng rào rau thai". Tính thấm của màng mao mạch thai nhi tăng theo tuổi thai. Sự thấm thuốc cũng theo quy luật chung:

- Các thuốc tan trong mỡ sẽ khuếch tán thụ động: thuốc mê hơi, (protoxyd nitơ, halothan, cyclopropan), thiopental.

- Vận chuyển tích cực: các acid amin, các ion  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ .

- Thấm bào (pinocytosis) với các giọt huyết tương của mẹ

#### Kết quả

- Trừ các thuốc tan trong nước có trọng lượng phân tử lớn trên 1000 (như dextran) và các amin bậc 4 (galanin, neostigmin) không qua được rau thai, rất nhiều thuốc có thể vào được máu thai nhi, gây nguy hiểm cho thai (phenobarbital, sulfamid, morphin), vì vậy, không nên coi là có "hàng rào rau thai".

- Lượng thuốc gắn vào protein- huyết tương máu mẹ cao thì nồng độ thuốc tự do thấp, chỉ có thuốc tự do này mới sang được máu con, tại đây một phần thuốc này lại gắn vào protein huyết tương máu con, vì vậy nồng độ thuốc tự do trong máu con càng thấp. Để đạt được nồng độ thuốc tự do tương đương như máu mẹ, cần khoảng thời gian tới 40 phút. Ví dụ tiêm thiopental cho mẹ trong thời gian chuyển dạ, và sau 10 phút mẹ đẻ được thì nồng độ thiopental trong máu con vẫn

chưa đạt được mức mê, điều đó giải thích vì sao bà mẹ đã ngủ mà lại có thể đẻ ra đứa con vẫn còn thức.

- Ngoài ra, rau thai còn có nhiều enzym như cholinesterase, monoamin oxydase, hydroxylase có thể chuyển hóa thuốc, làm giảm tác dụng để bảo vệ thai nhi.

#### 2.2.4. Sự tích lũy thuốc

Một số thuốc hoặc chất độc có mối liên kết rất chặt chẽ (thường là liên kết cộng hóa trị) với một số mô trong cơ thể và được giữ lại rất lâu, hàng tháng đến hàng chục năm sau dùng thuốc, có khi chỉ là 1 lần: DDT gắn vào mô mỡ, tetracyclin gắn vào xương, mầm răng, As gắn vào tế bào sừng...

Một số thuốc tích lũy trong cơ vân và các tế bào của mô khác với nồng độ cao hơn trong máu. Nếu sự gắn thuốc là thuận nghịch thì thuốc sẽ lại được giải phóng từ "kho dự trữ" vào máu (xin xem "sự phân phối lại"). Nồng độ quinacrin trong tế bào gan khi dùng thuốc dài ngày có thể cao hơn nồng độ huyết tương vài trăm lần do tế bào gan có quá trình vận chuyển tích cực kéo quinacrin vào trong tế bào.

#### 2.2.5. Thông số dược động học của sự phân phối: thể tích phân phối (Vd)

##### 2.2.5.1. Định nghĩa

*Thể tích phân phối biểu thị một thể tích biểu kiến (không có thực) chứa toàn bộ lượng thuốc đã được đưa vào cơ thể để có nồng độ bằng nồng độ thuốc trong huyết tương.*

$$Vd = \frac{D}{Cp} \text{ lit}$$

D: liều lượng thuốc đưa vào cơ thể (mg) theo đường tĩnh mạch. Nếu theo đường khác thì phải tính đến sinh khả dụng :  $D \times F$

Cp: nồng độ thuốc trong huyết tương đo ngay sau khi phân phối và trước khi thải trừ.

Vd: thể tích không có thực, tính bằng L (lít) hoặc L/ kg.

Thí dụ: một người nặng 60 kg, có lượng nước trong cơ thể là 36 L (60% trọng lượng cơ thể), đã uống 0,5 mg (500 µg) digoxin có F theo đường uống là 0,7. Đo nồng độ digoxin trong huyết tương thấy Cp= 0,7 ng/ mL (0,0007 mg/ mL).

Vậy:

$$Vd = \frac{0,5 \times 0,7}{0,0007} = 500L \text{ hoặc } 8,3 \text{ L/ kg}$$

Vd = 500L , lớn bằng gần 14 lần lượng nước trong cơ thể nên là thể tích biểu kiến.

##### 2.2.5.2. Nhận xét và ý nghĩa lâm sàng

- Vd nhỏ nhất là bằng thể tích huyết tương (3L hoặc 0,04L/ kg). Không có giới hạn trên cho Vd. Vd càng lớn chứng tỏ thuốc càng gắn nhiều vào mô: điều trị nhiễm khuẩn xương khớp nên chọn kháng sinh thích hợp có Vd lớn.

- Khi biết Vd của thuốc, có thể tính được liều cần dùng để đạt nồng độ huyết tương mong muốn:

$$D = Vd \times Cp$$

### 2.3. Sự chuyển hóa thuốc

**2.3.1. Mục đích của chuyển hóa thuốc:**

Để thải trừ chất lạ (thuốc) ra khỏi cơ thể. Nhưng như ta đã biết, thuốc là những phân tử tan được trong mỡ, không bị ion hóa, dễ thấm qua màng tế bào, gắn vào prot ein huyết tương và giữ lại trong cơ thể. Muốn thải trừ, cơ thể phải chuyển hóa những thuốc này sao cho chúng trở nên các phức hợp có cực, dễ bị ion hóa, do đó trở nên *ít tan trong mỡ, khó gắn vào protein, khó thấm vào tế bào*, và vì thế, tan hơn ở trong nước, dễ bị thải trừ (qua thận, qua phân). Nếu không có các quá trình sinh chuyển hóa, một số thuốc rất tan trong mỡ (như pentothal) có thể bị giữ lại trong cơ thể hơn 100 năm !

**2.3.2. Nơi chuyển hóa và các enzym chính xúc tác cho chuyển hóa:**

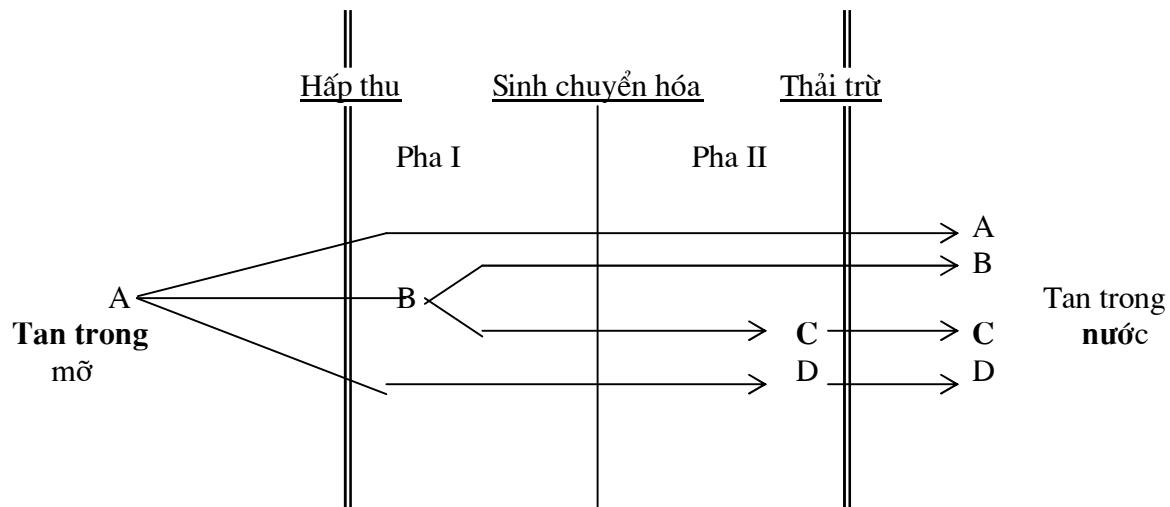
- Niêm mạc ruột: protease, lipase, decarboxylase
- Huyết thanh: esterase
- Phổi: oxydase
- Vi khuẩn ruột: reductase, decarboxylase
- Hệ thần kinh trung ương: monoaminoxidase, decarboxylase
- Gan: là nơi chuyển hóa chính, chứa hầu hết các enzym tham gia chuyển hóa thuốc, sẽ trình bày ở dưới đây

**2.3.3. Các phản ứng chuyển hóa chính**

Một chất A được đưa vào cơ thể sẽ đi theo 1 hoặc các con đường sau:

- Được hấp thu và thải trừ không biến đổi: bromid, lithi, saccharin.
- Chuyển hóa thành chất B (pha I), rồi chất C (pha II) và thải trừ
- Chuyển hóa thành chất D ( pha II) rồi thải trừ

Chất A có thể có hoặc không có hoạt tính, sinh ra chất B không có hoặc có hoạt tính. Chất C và D luôn là chất không có hoạt tính sinh học. Một chất mẹ A có thể sinh ra nhiều chất chuyển hóa loại B hoặc C.

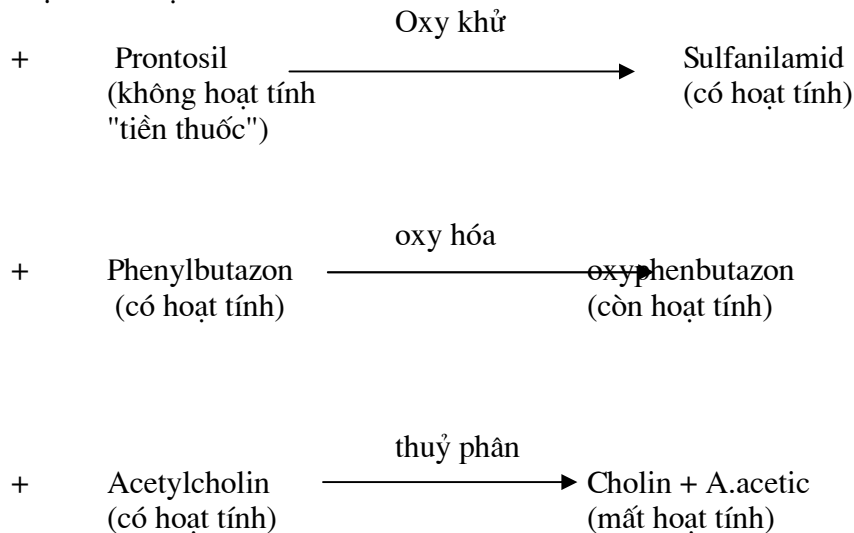


Hình 1.5. Các phản ứng chuyển hóa thuốc được ph ân làm 2 pha

2.3.3.1. Các phản ứng ở pha I

Qua pha này, thuốc đang ở dạng tan được trong mỡ sẽ trở nên *có cực hơn, dễ tan trong nước hơn*. Nhưng về mặt tác dụng sinh học, thuốc có thể mất hoạt tính, hoặc chỉ giảm hoạt tính, hoặc đôi khi là tăng hoạt tính, trở nên có hoạt tính.

Một số thí dụ:

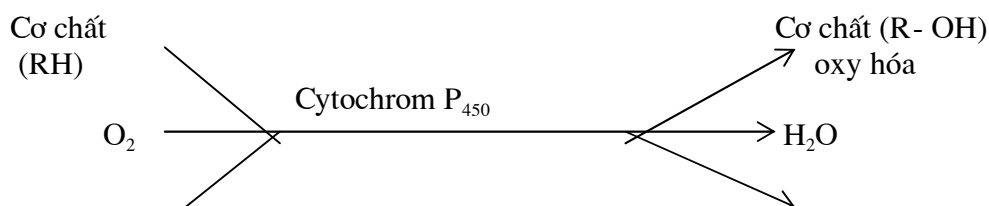


Các phản ứng chính ở pha này gồm:

- Phản ứng oxy hóa: là phản ứng rất thường gặp, được xúc tác bởi các enzym của microsom gan, đặc biệt là hemoprotein, cytochrom P<sub>450</sub>.
- Phản ứng thủy phân do các enzym esterase, amidase, protease... Ngoài gan, huyết thanh và các mô khác (phổi, thận...) cũng có các enzym này.
- Phản ứng khử.

Phản ứng oxy hóa

Đây là phản ứng phổ biến nhất, được xúc tác bởi các enzym oxy hóa (mixed - function oxydase enzym system- mfO), thấy có nhiều trong microsom gan, đặc biệt là họ enzym cytochrom P<sub>450</sub> (Cyt- P<sub>450</sub>), là các protein màng có chứa hem (hemoprotein) khu trú ở lưới nội bào nhẵn của tế bào gan và vài mô khác. Trong cơ thể người hiện đã thấy có tới 17 typ và rất nhiều dưới typ cytochrom P<sub>450</sub> tham gia chuyển hóa các chất nội sinh và ngoại sinh từ môi trường, thuốc. Phản ứng oxy hóa loại này đòi hỏi NADPH và O<sub>2</sub> theo phác đồ sau:

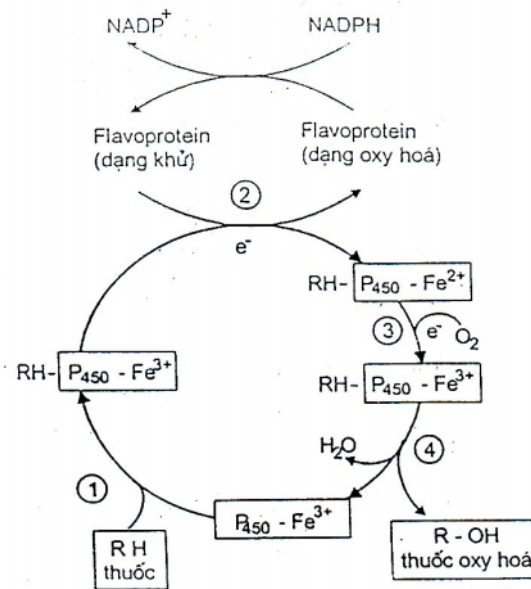




Phản ứng được thực hiện theo nhiều bước:

- 1) Cơ chất (thuốc, RH) phản ứng với dạng oxy hóa của Cyt P<sub>450</sub> (Fe<sup>3+</sup>) tạo thành phức hợp RH-P<sub>450</sub> (Fe<sup>3+</sup>)
- 2) Phức hợp RH-P<sub>450</sub> (Fe<sup>3+</sup>) nhận 1 electron từ NADPH, bị khử thành RH-P<sub>450</sub> (Fe<sup>2+</sup>)
- 3) Sau đó, phức hợp RH-P<sub>450</sub> (Fe<sup>2+</sup>) phản ứng với 1 phân tử oxy và 1 electron thứ 2 từ NADPH để tạo thành phức hợp oxy hoạt hóa.
- 4) Cuối cùng, 1 nguyên tử oxy được giải phóng, tạo H<sub>2</sub>O. Còn nguyên tử oxy thứ 2 sẽ oxy hóa cơ chất (thuốc): RH → ROH, và Cyt.P<sub>450</sub> được tái tạo.

Quá trình phản ứng được tóm tắt ở sơ đồ sau:



Hình 1.6: Sơ đồ oxy hóa thuốc của cytochrom P<sub>450</sub>

### Phản ứng khử

Khử các dẫn xuất nitro, các aldehyd, carbonyl bởi các enzym nitroreductase, azoreductase, dehydrogenase... (bảng 1.4)

### Phản ứng thủy phân

Các đường nối este và amid bị thủy phân bởi các enzym esterase, amidase có trong huyết tương, gan, thành ruột và các mô khác (bảng 1.4)



**Bảng 1.4: Các phản ứng chính trong chuyển hóa thuốc ở pha I**

Loại phản ứng	Phản ứng	Thí dụ các thuốc
<p>1. Phản ứng oxy hóa</p> <p>- N- mất alkyl</p> <p>- N- oxy hóa</p> <p>-Mất amin oxy hóa</p> <p>Hydroxy hóa mạch thẳng</p>	$\text{RNHCH}_3 \rightarrow \text{R-NH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$ $\text{R-NH}_2 \rightarrow \text{R-NHOH}$ $\text{R}-\underset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{C}}}\text{HCH}_3 \rightarrow \text{R}-\underset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\overset{\text{OH}}{\text{C}}}}\text{HCH}_3 \rightarrow \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 + \text{NH}_2$ $\text{R-CH}_2\text{-CH}_3 \rightarrow \text{R}-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{H}_2\text{-CH}_3$	<p>Imipramin, diazepam, morphin, codein,</p> <p>Clorpheniramin, dapsone</p> <p>Diazepam, amphetamin</p> <p>Tolbutamid, ibuprofen, cyclosporin, midazolam</p>
<p>2. Phản ứng khử</p> <p>- Azo- khử</p> <p>- Nitro- khử</p> <p>- Carbonyl- khử</p>	$\text{RN=NR}_1 \rightarrow \text{RNH-NHR}_1 \rightarrow \text{RNH}_2 + \text{R}_1\text{NH}_2$ $\text{RNO}_2 \rightarrow \text{RNO} \rightarrow \text{RNHOH} \rightarrow \text{R-NH}_2$ $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{R}' \rightarrow \text{R}-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{HR}'$	<p>Prontosil, tartrazin</p> <p>Nitrobenzen, chloramphenicol, clorazepam, dantrolen</p> <p>Methadon, naloxon</p>
<p>3. Phản ứng thủy phân</p> <p>- Các este</p>	$\text{R}_1\text{COOR}_2 \rightarrow \text{R}_1\text{COOH} + \text{R}_2\text{OH}$	<p>Procain, succinylcholin, aspirin, clofibrat</p> <p>Procainamid</p>

- Các amid	$RCONHR_1 \rightarrow RCOOH + R_1NH_2$	lidocain, indomethacin
------------	--	---------------------------

2.3.3.2. Các phản ứng ở pha II

Các chất đi qua pha này đề trở thành các phức hợp không còn hoạt tính, tan dễ trong nước và bị thải trừ. Tuy vậy, ở pha này, sulfanilamid bị acetyl hóa lại trở nên khó tan trong nước, kết thành tinh thể trong ống thận, gây đái máu hoặc vô niệu.

Các phản ứng ở pha II đều là các phản ứng liên hợp: một phân tử nội sinh (acid glucuronic, glutathion, sulfat, glycin, acetyl) sẽ ghép với một nhóm hóa học của thuốc để tạo thành các phức hợp tan mạnh trong nước. Thông thường, các phản ứng ở pha I sẽ tạo ra các nhóm chức phận cần thiết cho các phản ứng ở pha II, đó là các nhóm - OH, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -SH...

Các phản ứng chính: các phản ứng liên hợp với acid glucuronic, acid sulfuric, acid amin (chủ yếu là glycin), phản ứng acetyl hóa, methyl hóa. Các phản ứng này đòi hỏi năng lượng và cơ chất nội sinh, đó là đặc điểm của pha II.

**Bảng 1.5: Các phản ứng chính trong chuyển hóa thuốc ở pha II**

Loại phản ứng	Cơ chất nội sinh	Enzym chuyển (vị trí)	Loại cơ chất	Thí dụ các thuốc
- Glucuro- hợp	Acid UDP glucuronic	UDP glucuronosyl transferase (microsom)	Phenol, alcol, acid carboxylic, sulfonamid	Morphin, diazepam, digitoxin, acetaminophen, sulfathiazol
- Glutathion- hợp	Glutathion	GSH- S-transferase (dịch bào tương, microsom)	Epoxid, nhóm nitro hydroxylamin	Acid ethacrynic bromobenzen
- Glycin- hợp	Glycin	Acyl- CoA transferase (ty thể)	Dẫn xuất acyl-CoA của acid carboxylic	Acid salicylic, a.benzoic, a.nicotinic, a.cholic
- Sulfo- hợp	Phosphoaden osyl phosphosulfat	Sulfotransferase (dịch bào tương)	Phenol, alcol, các amin vòng thơm	Estron, anilin, methyl dopa, 3-OH cumarin, acetaminophen Dopamin,

-Methyl- hóa	S- adenosyl methionin	Transmethylase (địch bào tương)	Catecholamin, phenol amin, histamin	adrenalin, pyridin, histamin
- Acetyl- hóa	Acetyl- CoA	N- acetyltrasferase (địch bào tương)	Các amin	Sulfonamid, isoniazid, clonazepam, dapson.

Ngoài ra, có một số thuốc hoàn toàn không bị chuyển hóa, đó là những hợp chất có cực cao (như acid, base mạnh), không thấm qua được lớp mỡ của microsom. Phần lớn được thải trừ nhanh như hexamethonium, methotrexat.

Một số hoạt chất không có cực cũng có thể không bị chuyển hóa: barbital, ether, halothan, dieldrin.

Một thuốc có thể bị chuyển hóa qua nhiều phản ứng xảy ra cùng một lúc hoặc tiếp nối nhau. Thí dụ paracetamol bị glucuro- hợp và sulfo- hợp cùng một lúc; chlorpromazin bị chuyển hóa ở nhân phenothiazin qua nhiều phản ứng, sau đó là ở nhánh bên cũng qua một loạt phản ứng để cuối cùng cho tới hơn 30 chất chuyển hóa khác nhau.

### 2.3.4. Các yếu tố làm thay đổi tốc độ chuyển hóa thuốc

#### 2.3.4.1. Tuổi

- Trẻ sơ sinh thiếu nhiều enzym chuyển hóa thuốc
- Người cao tuổi enzym cũng bị lão hoá

#### 2.3.4.2. Di truyền

- Do xuất hiện enzym không điển hình khoảng 1: 3000 người có enzym cholinesterase không điển hình, thủy phân rất chậm suxamethonium nên làm kéo dài tác dụng của thuốc này.
- Isoniazid (INH) bị mất tác dụng do acetyl hóa. Trong một nghiên cứu, cho uống 10 mg/ kg isoniazid, sau 6 giờ thấy lượng isoniazid trong máu ở một nhóm là 3 - 6 µg/ mL, ở nhóm khác chỉ là 2,5µg/ mL. Nhóm đầu là nhóm acetyl hóa chậm, cần giảm liều vì dễ độc với TKTƯ. Về di truyền, thuộc nhóm acetyl hóa chậm, thấy 60% là người da trắng, 40% là da đen và 20% là da vàng. Nhóm sau là nhóm acetyl hóa nhanh, cần phải tăng liều, nhưng sản phẩm chuyển hóa acetyl isoniazid lại độc với gan.

- Người thiếu glucose 6 phosphat dehydrogenase (G<sub>6</sub>PD) sẽ dễ bị thiếu máu tan máu khi dùng phenacetin, aspirin, quinacrin, vài loại sulfamid...

#### 2.3.4.3. Yếu tố ngoại lai

- Chất gây cảm ứng enzym chuyển hóa: có tác dụng làm tăng sinh các enzym ở microsom gan, làm tăng hoạt tính các enzym này.

Thí dụ: phenobarbital, meprobamat, clorpromazin, phenylbutazon, và hàng trăm thuốc khác: khi dùng những thuốc này với các thuốc bị chuyển hóa qua các enzym được cảm ứng sẽ làm giảm tác dụng của thuốc được phối hợp, hoặc của chính nó (hiện tượng quen thuốc).

Trái lại, với những thuốc phải qua chuyển hóa mới trở thành có hoạt tính ("tiền thuốc"), khi dùng chung với thuốc gây cảm ứng sẽ bị tăng độc tính (parathion → paraoxon)

- Chất ức chế enzym chuyển hóa: một số thuốc khác như cloramphenicol, dicumarol, isoniazid, quinin, cimetidin... lại có tác dụng ức chế, làm giảm hoạt tính chuyển hóa thuốc của enzym, do đó làm tăng tác dụng của thuốc phối hợp.

#### 2.3.4.4. Yếu tố bệnh lý

- Các bệnh làm tổn thương chức phận gan sẽ làm suy giảm sinh chuyển hóa thuốc của gan: viêm gan, gan nhiễm mỡ, xơ gan, ung thư gan... dễ làm tăng tác dụng hoặc độc tính của thuốc chuyển hóa qua gan như tolbutamid, diazepam.

- Các bệnh làm giảm lưu lượng máu tới gan như suy tim, hoặc dùng thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm kéo dài sẽ làm giảm hệ số chiết xuất của gan, làm kéo dài  $t/2$  của các thuốc có hệ số chiết xuất cao tại gan như lidocain, propranolol, verapamil, isoniazid.

## 2.4. Thải trừ

**Thuốc được thải trừ dưới dạng nguyên chất hoặc đã bị chuyển hóa**

### 2.4.1. Thải trừ qua thận

Đây là đường thải trừ quan trọng nhất của các thuốc tan trong nước, có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 300.

#### 2.4.1.1. Quá trình thải trừ

- Lọc thụ động qua cầu thận: dạng thuốc tự do, không gắn vào protein huyết tương.

- Bài tiết tích cực qua ống thận: do phải có chất vận chuyển (carrier) nên tại đây có sự cạnh tranh để thải trừ. Thí dụ dùng thiazid kéo dài, do phải thải trừ thiazid, cơ thể giảm thải acid uric, dễ gây bệnh gout (thiazid và a.uric có cùng carrier ở ống thận).

Quá trình bài tiết tích cực xảy ra chủ yếu ở ống lượn gần, có 2 hệ vận chuyển khác nhau, một hệ cho các anion (các acid carboxylic như penicilin, thiazid, các chất glucuro- và sulfo- hợp), và một hệ cho các cation (các base hữu cơ như morphin, thiamin).

- Khuếch tán thụ động qua ống thận: một phần thuốc đã thải trừ trong nước tiểu ban đầu lại được tái hấp thu vào máu. Đó là các thuốc tan trong lipid, không bị ion hóa ở pH nước tiểu (pH = 5 -6) như phenobarbital, salicylat. Các base yếu không được tái hấp thu.

Quá trình này xảy ra ở ống lượn gần và cả ở ống lượn xa do bậc thang nồng độ được tạo ra trong quá trình tái hấp thu nước cùng  $\text{Na}^+$  và các ion vô cơ khác. Quá trình tái hấp thu thụ động ở đây phụ thuộc nhiều vào pH nước tiểu. Khi base hóa nước tiểu, thì các acid yếu (acid barbituric) sẽ bị thải trừ nhanh hơn vì bị ion hóa nhiều nên tái hấp thu giảm. Ngược lại, khi acid hóa nước tiểu nhiều hơn thì các base (amphetamin) sẽ bị thải trừ nhiều hơn. Điều này được ứng dụng trong điều trị nhiễm độc thuốc.

#### 2.4.1.2. *Ỹ nghĩa lâm sàng*

- Làm giảm thải trừ để tiết kiệm thuốc: penicilin và probenecid có chung hệ vận chuyển tại ống thận. Thận thải probenecid (rẻ tiền, ít tác dụng điều trị) và giữ lại penicilin (đắt tiền hơn, có tác dụng điều trị).
- Làm tăng thải trừ để điều trị nhiễm độc: base hóa nước tiểu, làm tăng độ ion hóa của phenobarbital, tăng thải trừ khi bị nhiễm độc phenobarbital (xin xem "khuếch tán thụ động").
- Trong trường hợp suy thận, cần giảm liều thuốc dùng

#### 2.4.2. *Thải trừ qua mật*

- Sau khi chuyển hóa ở gan, các chất chuyển hóa sẽ thải trừ qua mật để theo p hân ra ngoài. Phần lớn sau khi bị chuyển hóa thêm ở ruột sẽ được tái hấp thu vào máu để thải trừ qua thận.
- Một số hợp chất chuyển hóa glycuronid của thuốc có trọng lượng phân tử trên 300 sau khi thải trừ qua mật xuống ruột có thể bị thủy phân bởi  $\beta$  glycuronidase rồi lại được tái hấp thu về gan theo đường tĩnh mạch gánh để lại vào vòng tuần hoàn, được gọi là thuốc có chu kỳ ruột - gan. Những thuốc này tích lũy trong cơ thể, làm kéo dài tác dụng (morphin, tetracyclin, digitalis trợ tim...).

#### 2.4.3. *Thải trừ qua phổi*

- Các chất bay hơi như rượu, tinh dầu (eucalyptol, menthol)
- Các chất khí: protoxyd nitơ, halothan

#### 2.4.4. *Thải trừ qua sữa*

Các chất tan mạnh trong lipid (barbiturat, chống viêm phi steroid, tetracyclin, các alcaloid), có trọng lượng phân tử dưới 200 thường dễ dàng thải trừ qua sữa.

Vì sữa có pH hơi acid hơn huyết tương nên các thuốc là base yếu có thể có nồng độ trong sữa hơi cao hơn huyết tương và các thuốc là acid yếu thì có nồng độ thấp hơn.

#### 2.4.5. *Thải trừ qua các đường khác*

Thuốc có thể còn được thải trừ qua mồ hôi, qua nước mắt, qua tế bào sừng (lông, tóc, móng), tuyến nước bọt. Số lượng không đáng kể nên ít có ý nghĩa về mặt điều trị. Thường có thể gây tác dụng không mong muốn (diphenyl hydantoin gây tăng sản lợi khi bị bài tiết qua nước bọt) . Hoặc dùng phát hiện chất độc (có giá trị về mặt pháp y): phát hiện asen trong tóc của Napoleon sau 150 năm!

#### 2.4.6. *Thông số dược động học của chuyển hóa và thải trừ thuốc*

Mục đích của chuyển hóa là làm cho thuốc mất hoạt tính, dễ tan trong nước và thải trừ. Vì vậy, quá trình chuyển hóa chính là quá trình thải trừ thuốc. Có 2 thông số dược động học là độ thanh thải (CL) và thời gian bán thải ( $t_{1/2}$ ) đều để đánh giá quá trình chuyển hóa và thải trừ thuốc.

##### 2.4.6.1. *Độ thanh thải (clearance – CL)*

#### Định nghĩa

Độ thanh thải (CL) biểu thị khả năng của 1 cơ quan (gan, thận) trong cơ thể thải trừ hoàn toàn một thuốc (hay một chất) ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn qua cơ quan đó.

Clearance được biểu thị bằng mL/ phút, là số mL huyết tương được thải trừ thuốc hoàn toàn trong thời gian 1 phút qua cơ quan. Hoặc có khi tính theo kg thân trọng: mL/ phút/ kg.

$$CL = \frac{V}{C_p} \text{ (mL/ phút)}$$

V: tốc độ thải trừ của thuốc qua cơ quan (mg/ phút)

C<sub>p</sub>: nồng độ thuốc trong huyết tương (mg/ L)

Clearance cũng là một trị số ảo, mang tính lý thuyết vì sự tuần hoàn của máu qua cơ quan được liên tục lặp đi lặp lại. Trong thực tế, thuốc được coi là lọc sạch khỏi huyết tương sau một khoảng thời gian là  $7 \times t_{1/2}$ .

Hai cơ quan chính tham gia thải trừ thuốc khỏi cơ thể là gan (lượng thuốc bị chuyển hóa và thải trừ nguyên chất qua mật) và thận, vì vậy, CL toàn bộ được coi là CL gan + CL thận.

### Ý nghĩa

- Thuốc có CL lớn là thuốc được thải trừ nhanh, vì thế thời gian bán thải ( $t_{1/2}$ ) sẽ ngắn.
- Dùng CL để tính liều lượng thuốc có thể duy trì được nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương. Nồng độ này đạt được khi tốc độ thải trừ bằng tốc độ hấp thu.
- Biết CL để hiệu chỉnh liều trong trường hợp bệnh lý suy gan, suy thận.

### 2.4.6.2. Thời gian bán thải (half - life- $t_{1/2}$ )

#### Định nghĩa

Thời gian bán thải  $t_{1/2}$  được phân biệt làm 2 loại :

- $t_{1/2} \alpha$  hay  $t_{1/2}$  hấp thu là thời gian cần thiết để 1/2 lượng thuốc đã dùng hấp thu được vào tuần hoàn. nếu dùng thuốc theo đường tiêm bắp thì  $t_{1/2} \alpha$  không đáng kể.
- $t_{1/2} \beta$  hay  $t_{1/2}$  thải trừ là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm còn 1/2.

Trong thực hành điều trị, hay dùng  $t_{1/2} \beta$  và thường chỉ viết là  $t_{1/2}$  hoặc  $t/2$ .

#### Ý nghĩa

- Từ công thức trên ta thấy  $t_{1/2}$  tỷ lệ nghịch với clearance. Khi CL thay đổi theo nguyên nhân sinh lý hoặc bệnh lý sẽ làm  $t_{1/2}$  thay đổi, hiệu quả của điều trị bị ảnh hưởng. Cần phải hiệu chỉnh liều lượng hoặc khoảng cách giữa các liều (xem phần “Những biến đổi của dược động học”).
- Trong thực hành điều trị, thường coi thời gian 5 lần  $t_{1/2}$  (5 lần dùng thuốc cách đều) thì nồng độ thuốc trong máu đạt được trạng thái ổn định (C<sub>ss</sub>), và sau khi ngừng thuốc khoảng 7 lần  $t_{1/2}$  thì coi như thuốc đã bị thải trừ hoàn toàn khỏi cơ thể (xem bảng).

### Lượng thuốc được thải trừ theo $t/2$

Số lần $t_{1/2}$	Lượng thuốc được thải trừ (%)
1	50

2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

- Đối với mỗi thuốc, thời gian bán thải là giống nhau cho mọi liều dùng. Do đó có thể suy ra khoảng cách dùng thuốc:

. Khi  $t_{1/2} < 6h$ : nếu thuốc ít độc, cho liều cao để kéo dài được nồng độ hiệu dụng của thuốc trong huyết tương. Nếu không thể cho được liều cao (như heparin, insulin) thì truyền tĩnh mạch liên tục hoặc sản xuất dạng thuốc giải phóng chậm.

. Khi  $t_{1/2}$  từ 6 đến 24h: dùng liều thuốc với khoảng cách đúng bằng  $t_{1/2}$ .

. Khi  $t_{1/2} > 24h$ : dùng liều duy nhất 1 lần mỗi ngày.

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Sự hấp thu thuốc phụ thuộc vào những yếu tố nào?
2. Phân tích, so sánh các đặc điểm của các dạng hấp thu thuốc: đường tiêu hóa, đường tiêm, đường hít hấp thu và đường qua da, niêm mạc.
3. Trình bày về sự vận chuyển thuốc vào thặng kinh trung ương và qua rau thai. Ý nghĩa lâm sàng.
4. Sinh khả dụng của thuốc phụ thuộc vào những yếu tố nào?
5. Trình bày về độ tích phân phần (Vd) và ý nghĩa lâm sàng?
6. Sự gắn thuốc vào protein huyết tương và ý nghĩa?
7. Khả năng phân giải sinh học (khả năng vi phân giải) của chuyển hóa thuốc ở pha I, kết quả phụ thuộc vào những yếu tố nào?
8. Khả năng phân giải sinh học (khả năng vi phân giải) của chuyển hóa thuốc ở pha II, kết quả phụ thuộc vào những yếu tố nào?
9. Trình bày các con đường thải trừ thuốc qua thận, qua gan, qua sữa và ý nghĩa lâm sàng.
10. Sự thanh thải phụ thuộc vào những yếu tố nào?
11. Thời gian bán thải phụ thuộc vào những yếu tố nào?