

## Bài 3: TƯƠNG TÁC THUỐC

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

1. Trình bày được tương tác dược lực học và dược động học.
2. Trình bày được hiệu quả và áp dụng của tương tác thuốc.

### 1. TƯƠNG TÁC THUỐC - THUỐC

Nhiều thuốc khi cho dùng cùng một lúc sẽ có tác dụng qua lại lẫn nhau, được gọi là tương tác thuốc. Trong lâm sàng, thầy thuốc muốn phối hợp thuốc để làm tăng tác dụng điều trị, giảm các tác dụng không mong muốn. Song trong thực tế, nhiều khi không đạt được như thế. Vì vậy, khi kê đơn có từ 2 thuốc trở lên, thầy thuốc rất cần hiểu rõ sự tương tác giữa chúng.

#### 1.1. Tương tác dược lực học

Là tương tác tại các receptor, mang tính đặc hiệu

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

Thường làm giảm hoặc mất tác dụng của chất đồng vận (agonist), do chất đối kháng (antagonist) có ái lực với receptor hơn nên ngăn cản chất đồng vận gắn vào receptor: atropin kháng acetylcholin và pilocarpin tại receptor M; nalorphin kháng morphin tại receptor của morphin; cimetidin kháng histamin tại receptor  $H_2$ .

Thuốc cùng nhóm có cùng cơ chế tác dụng, khi dùng chung tác dụng không tăng bằng tăng liều của một thuốc mà độc tính lại tăng hơn: CVKS, aminosid với dây VIII.

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

- Có cùng đích tác dụng: do đó làm tăng hiệu quả điều trị.

Thí dụ: trong điều trị bệnh cao huyết áp, phối hợp thuốc giãn mạch, an thần và lợi tiểu; trong điều trị lao, phối hợp nhiều kháng sinh (DOTS) để tiêu diệt vi khuẩn ở các vị trí và các giai đoạn phát triển khác nhau.

- Có đích tác dụng đối lập, gây ra được chức phận đối lập, dùng để điều trị nhiễm độc: strychnin liều cao, kích thích tủy sống gây co cứng cơ, cura do ức chế dẫn truyền ở tằm vận động, làm mềm cơ; histamin tác động trên receptor  $H_1$  gây giãn mạch, tụt huyết áp, trong khi noradrenalin tác động lên receptor  $\alpha_1$  gây co mạch, tăng huyết áp.

#### 1.2. Tương tác dược động học

Là các tương tác ảnh hưởng lẫn nhau thông qua các quá trình hấp thu, phân phối, chuyển hóa và thải trừ vì thế nó không mang tính đặc hiệu.

##### 1.2.1. Thay đổi sự hấp thu của thuốc

- Do thay đổi độ ion hóa của thuốc:

Như ta đã biết, chỉ những phần không ion hóa của thuốc mới dễ dàng qua được màng sinh học vì dễ phân tán hơn trong lipid. Độ phân ly của thuốc phụ thuộc vào hằng số pKa của thuốc và pH

của môi trường. Các thuốc có bản chất acid yếu (như aspirin) sẽ hấp thu tốt trong môi trường acid (dạ dày), nếu ta trung hòa acid của dịch vị thì sự hấp thu aspirin ở dạ dày sẽ giảm đi.

- Với các thuốc dùng theo đường uống: khi dùng với thuốc làm thay đổi nhu động ruột sẽ làm thay đổi thời gian lưu giữ thuốc trong ruột, thay đổi sự hấp thu của thuốc qua ruột. Mặt khác các thuốc dễ tan trong lipid, khi dùng cùng với parafin (hoặc thức ăn có mỡ) sẽ làm tăng hấp thu.

- Với các thuốc dùng theo đường tiêm bắp, dưới da: procain là thuốc tê, khi trộn với adrenalin là thuốc co mạch thì procain sẽ chậm bị hấp thu vào máu do đó thời gian gây tê sẽ được kéo dài. Insulin trộn với protamin và kẽm (protamin - zinc - insulin - PZI) sẽ làm kéo dài thời gian hấp thu insulin vào máu, kéo dài tác dụng hạ đường huyết của insulin.

- Do tạo phức, thuốc sẽ khó được hấp thu:

Tetracyclin tạo phức với  $Ca^{++}$  hoặc các cation kim loại khác ở ruột, bị giảm hấp thu. Cholestyramin làm tủa muối mật, ngăn cản hấp thu lipid, dùng làm thuốc hạ cholesterol máu.

- Do cản trở cơ học: Sucralfat, smecta, maaloc ( $Al^{3+}$ ) tạo màng bao niêm mạc đường tiêu hóa, làm khó hấp thu các thuốc khác.

Để tránh sự tạo phức hoặc cản trở hấp thu, 2 thuốc nên uống cách nhau ít nhất 2 giờ.

### **1.2.2. Thay đổi sự phân bố thuốc**

Đó là tương tác trong quá trình gắn thuốc vào protein huyết tương. Nhiều thuốc, nhất là thuốc loại acid yếu, gắn thuận nghịch với protein (albumin, globulin) sẽ có sự tranh chấp, phụ thuộc vào ái lực và nồng độ của thuốc trong huyết tương. Chỉ có thuốc ở dạng tự do mới có tác dụng dược lý. Vì vậy, tương tác này đặc biệt có ý nghĩa với thuốc có tỷ lệ gắn vào protein huyết tương cao (trên 90%) và có phạm vi điều trị hẹp như:

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

. Sulfamid hạ đường huyết: tolbutamid, clopropamil

. Thuốc chống ung thư, đặc biệt là methotrexat

Tất cả đều bị các thuốc chống viêm phi steroid dễ dàng đẩy khỏi protein huyết tương, có thể gây nhiễm độc.

### **1.2.3. Thay đổi chuyển hóa**

Nhiều thuốc bị chuyển hóa ở gan do các enzym chuyển hóa thuốc của microsoma gan (xin xem phần dược động học). Những enzym này lại có thể được tăng hoạt tính (gây cảm ứng) hoặc bị ức chế bởi các thuốc khác. Do đó sẽ làm giảm t/2, giảm hiệu lực (nếu là thuốc gây cảm ứng enzym) hoặc làm tăng t/2, tăng hiệu lực (nếu là thuốc ức chế enzym) của thuốc dùng cùng.

- Các thuốc gây cảm ứng (inductor) enzym gan: phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, griseofulvin, rifampicin...

- Các thuốc ức chế (inhibitor) enzym gan: allopurinol, cloramphenicol, cimetidin, MAOI, erythromycin, isoniazid, dicumarol.

Các thuốc hay phối hợp với các loại trên thường gặp là các hormon (thyroid, corticoid, estrogen), thuốc chống động kinh, thuốc hạ đường huyết, thuốc tim mạch.

Phụ nữ đang dùng thuốc tránh thai uống, nếu bị lao dùng thêm rifampicin, hoặc bị động kinh dùng phenytoin, có thể sẽ bị "vỡ kế hoạch" do estrogen trong thuốc tránh thai bị giảm hiệu quả vì bị chuyển hóa nhanh, hàm lượng trở nên thấp.

#### **1.2.4. Thay đổi thải trừ thuốc**

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

- Thay đổi pH của nước tiểu: khi một thuốc làm thay đổi pH của nước tiểu, sẽ làm thay đổi độ ion hóa của thuốc dùng kèm, làm thay đổi độ bài xuất của thuốc. Thí dụ barbital có  $pK_a = 7,5$ ; ở pH = 7,5 thì 50% thuốc bị ion hóa; ở pH = 6,5 thì chỉ có 9% bị ion hóa ở pH = 9,5 thì 91% barbital bị ion hóa. Vì vậy, khi ngộ độc các thuốc barbiturat, truyền dịch  $NaHCO_3$  để base hóa nước tiểu sẽ tăng bài xuất barbiturat.

Các thuốc là acid yếu (vitamin C, amoni clorid) dùng liều cao, làm acid hóa nước tiểu sẽ làm tăng thải trừ thuốc loại alcaloid (quinin, morphin).

- Bài xuất tranh chấp tại ống thận: do 2 chất cùng có cơ chế bài xuất chung tại ống thận nên tranh chấp nhau, chất này làm giảm bài xuất chất khác. Dùng probenecid sẽ làm chậm thải trừ penicilin, thiazid làm giảm thải trừ acid uric nên có thể gây bệnh gut.

### **1.3. Kết quả và ý nghĩa của tương tác thuốc**

#### **1.3.1. Tác dụng hiệp đồng**

Thuốc A có tác dụng là a, thuốc B có tác dụng là b. Khi kết hợp thuốc A với thuốc B có tác dụng c. Nếu

$c = a + b$ , ta có hiệp đồng cộng (additive effect)

$c > a + b$ , ta có hiệp đồng tăng mức (synergism)

Hiệp đồng cộng thường không được dùng ở lâm sàng vì nếu cần thì tăng liều thuốc chứ không phối hợp thuốc.

Hiệp đồng tăng mức thường dùng trong điều trị để làm tăng tác dụng điều trị và làm giảm tác dụng phụ, tác dụng độc hại. Hai thuốc có hiệp đồng tăng mức có thể qua tương tác dược động học (tăng hấp thu, giảm thải trừ) hoặc tương tác dược lực học (trực tiếp hoặc gián tiếp qua receptor)

#### **1.3.2. Tác dụng đối kháng**

Như trong định nghĩa trên, nhưng khi tác dụng c của thuốc A + B lại nhỏ hơn tác dụng cộng của từng thuốc ( $c < a + b$ ) ta gọi là tác dụng đối kháng. Đối kháng có thể chỉ một phần (partial antagonism) khi  $c < a + b$ , nhưng cũng có thể đối kháng hoàn toàn khi a làm mất hoàn toàn tác dụng của b.

Trong lâm sàng, thường dùng tác dụng đối kháng để giải độc.

- Đối kháng có thể xảy ra ở ngoài cơ thể, gọi là tương kỵ (incompatibility), một loại tương tác thuần túy lý hóa:

+ Acid gặp base: tạo muối không tan. Không tiêm kháng sinh loại acid (nhóm  $\beta$  lactam) vào ống dẫn dịch truyền có tính base.

- + Thuốc oxy hóa (vitamin C, B<sub>1</sub>, penicilin) không trộn với thuốc oxy khử (vitamin B<sub>2</sub>)
- + Thuốc có bản chất là protein (insulin, heparin) khi gặp muối kim loại sẽ dễ kết tủa.
- + Than hoạt, tanin hấp phụ hoặc làm kết tủa nhiều alcaloid (quinin, atropin) và các muối kim loại (Zn, Pb, Hg...)

- Đối kháng xảy ra ở trong cơ thể:

Khi thuốc A làm giảm nồng độ của thuốc B trong máu (qua dược động học) hoặc làm giảm tác dụng của nhau (qua dược lực học), ta gọi là đối kháng (antagonism)

Về dược lực học, cơ chế của tác dụng đối kháng có thể là:

- + Tranh chấp trực tiếp tại receptor: phụ thuộc vào ái lực và nồng độ của thuốc tại receptor. Thí dụ: acetylcholin và atropin tại receptor M - cholinergic; histamin và cimetidin trên receptor H<sub>2</sub> ở dạ dày.
- + Đối kháng chức phận: hai chất đồng vận (agonist) tác dụng trên 2 receptor khác nhau nhưng chức phận lại đối kháng trên cùng một cơ quan. Strychnin kích thích tuỷ sống, gây co giật; cura ức chế dẫn truyền ở tủy vận động, gây mềm cơ, chống được co giật. Histamin kích thích receptor H<sub>1</sub> làm co cơ trơn khí quản, gây hen; albuterol (Ventolin), kích thích receptor  $\beta_2$  adrenergic làm giãn cơ trơn khí quản, dùng điều trị cơn hen.

### **1.3.3. Đảo ngược tác dụng**

Adrenalin vừa có tác dụng kích thích receptor  $\alpha$  adrenergic (co mạch, tăng huyết áp), vừa có tác dụng kích thích receptor  $\beta$  adrenergic (giãn mạch, hạ huyết áp). Khi dùng một mình, do tác dụng  $\alpha$  mạnh hơn  $\beta$  nên adrenalin gây tăng huyết áp. Khi dùng phentolamin (Regitin) là thuốc ức chế chọn lọc receptor  $\alpha$  rồi mới tiêm adrenalin thì do chỉ kích thích được receptor  $\beta$  nên adrenalin gây hạ huyết áp, tác dụng bị đảo ngược.

### **Ý nghĩa của tương tác thuốc**

Trong lâm sàng, thầy thuốc dùng thuốc phối hợp với mục đích:

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

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

## **2. TƯƠNG TÁC THUỐC- THỨC ĂN- ĐỒ UỐNG**

### **2.1. Tương tác thuốc- thức ăn:**

Thường hay gặp là thức ăn làm thay đổi dược động học của thuốc.

#### **2.1.1. Thức ăn làm thay đổi hấp thu thuốc:**

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

+ Uống thuốc lúc đói, thuốc chỉ giữ lại trong dạ dày khoảng 10 - 30 phút.

+ Uống thuốc vào lúc no, thuốc bị giữ lại trong dạ dày khoảng 1 - 4 giờ, do đó:

. Những thuốc ít tan sẽ có thời gian để tan, khi xuống ruột sẽ được hấp thu nhanh hơn (penicilin V). Tuy nhiên, những thuốc dễ tạo phức với những thành phần của thức ăn sẽ bị giảm hấp thu (tetracyclin tạo phức với  $Ca^{++}$  và một số cation hoá trị 2 khác).

. Các thuốc kém bền trong môi trường acid (ampicilin, erythromycin) nếu bị giữ lâu ở dạ dày sẽ bị phá huỷ nhiều.

. Viên bao tan trong ruột sẽ bị vỡ (cần uống trước bữa ăn 0,5 - 1h hoặc sau bữa ăn 1 - 2 giờ)

. Những thuốc dễ kích ứng đường tiêu hóa, nên uống vào lúc no.

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

### **2.1.2. Thức ăn làm thay đổi chuyển hóa và thải trừ thuốc**

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

Ngược lại, thuốc có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa một số chất trong thức ăn. Thuốc ức chế enzym mono-amin-oxydase (MAOI) như iproniazid- là enzym khử amin- oxy hóa của nhiều amin nội, ngoại sinh- có thể gây cơn tăng huyết áp kịch phát khi ăn các thức ăn có nhiều tyramin (như không được chuyển hóa kịp, làm giải phóng nhiều noradrenalin của hệ giao cảm trong thời gian ngắn).

## **2.2. Tương tác thức ăn đồ uống**

### **2.2.1. Nước**

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

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

- Đặc biệt cần chú ý:

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

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

+ Tránh dùng nước quả, nước khoáng base hoặc các loại nước ngọt đóng hộp có gas vì các loại nước này có thể làm hỏng thuốc hoặc gây hấp thu quá nhanh.

### **2.2.2. Sữa**

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

Những thuốc dễ tan trong lipid sẽ tan trong lipid của sữa chậm được hấp thu.

Protein của sữa cũng gắn thuốc, làm cản trở hấp thu.

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

### 2.2.3. Cà phê, chè

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

- Tanin trong chè gây tủa các thuốc có Fe hoặc al caloid

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

### 2.2.4. Rượu ethylic

Rượu có rất nhiều ảnh hưởng đến thân kinh trung ương, hệ tim mạch, sự hấp thu của đường tiêu hóa. Người nghiện rượu còn bị giảm protein huyết tương, suy giảm chức năng gan, nhưng lại gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc của gan (xin xem bài "rượu"), vì thế rượu có tương tác với rất nhiều thuốc và các tương tác này đều là bất lợi. Do đó khi đã dùng thuốc thì không uống rượu. Với người nghiện rượu cần phải dùng thuốc, thầy thuốc cần kiểm tra chức năng gan, tình trạng tâm thần... để chọn thuốc và dùng liều lượng thích hợp, trong thời gian dùng thuốc cũng phải ngừng uống rượu.

## 3. THỜI ĐIỂM UỐNG THUỐC

Sau khi nhận rõ được tương tác giữa thuốc- thức ăn- đồ uống, việc chọn thời điểm uống thuốc hợp lý để đạt được nồng độ cao trong máu, đạt được hiệu quả mong muốn cao và giảm được tác dụng phụ là rất cần thiết.

Nên nhớ rằng: uống thuốc vào lúc đói, thuốc chỉ bị giữ lại ở dạ dày 10 - 30 phút, với pH  $\approx$  1; uống lúc no (sau ăn), thuốc bị giữ lại 1 - 4 giờ với pH  $\approx$  3,5. Như vậy, tùy theo tính chất của thuốc, mục đích của điều trị, có một số gợi ý để chọn thời điểm uống thuốc như sau:

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

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

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

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

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

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

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

- Những thuốc được hấp thu quá nhanh lúc đói, dễ gây tác dụng phụ: levodopa, thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>.

**3.3. Thuốc ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn**, uống lúc nào cũng được: prednisolon, theophylin, augmentin, digoxin.

#### **3.4. Thuốc nên uống vào buổi sáng, ban ngày**

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

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

#### **3.5. Thuốc nên uống vào buổi tối, trước khi đi ngủ.**

- Các thuốc an thần, thuốc ngủ

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

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

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

### **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày tương tác dược động học của thuốc.
2. Trình bày tương tác dược lực học.
3. Trình bày ý nghĩa và áp dụng lâm sàng của tương tác thuốc.
4. Trình bày tương tác thuốc với thức ăn và đồ uống.