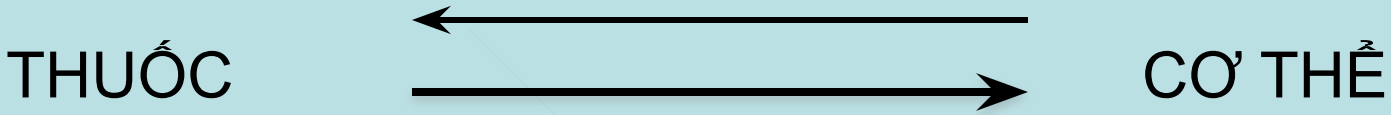
NGUYÊN TẮC CƠ BẢN DƯỢC LÂM SÀNG

PGS.TS.BS Nguyễn Thị Thanh
TĐHYK Phạm Ngọc Thạch
Đại Học Y Dược TP. HCM

LÃNH VỰC NGHIÊN CỨU CỦA DƯỢC ĐỘNG HỌC

DƯỢC ĐỘNG HỌC (Pharmacokinetic)
Những gì cơ thể gây ra đối với thuốc



DƯỢC LỰC HỌC (Pharmacodynamic)
Những gì thuốc gây ra đối với cơ thể

Liều thuốc (qua đường cho thuốc)
SINH KHẢ DỤNG: F
Phân bố đến các mô
Vào máu cho nồng độ điều trị
Thuốc được chuyển hóa và bài tiết
THỂ TÍCH PHÂN PHỐI Vd
ĐỘ THANH THẢI Cl
THỜI GIAN BÁN THẢI t1/2
Đến nơi tác động
Tác dụng dược lý
Đáp ứng lâm sàng
DƯỢC ĐỘNG HỌC
DƯỢC LỰC HỌC

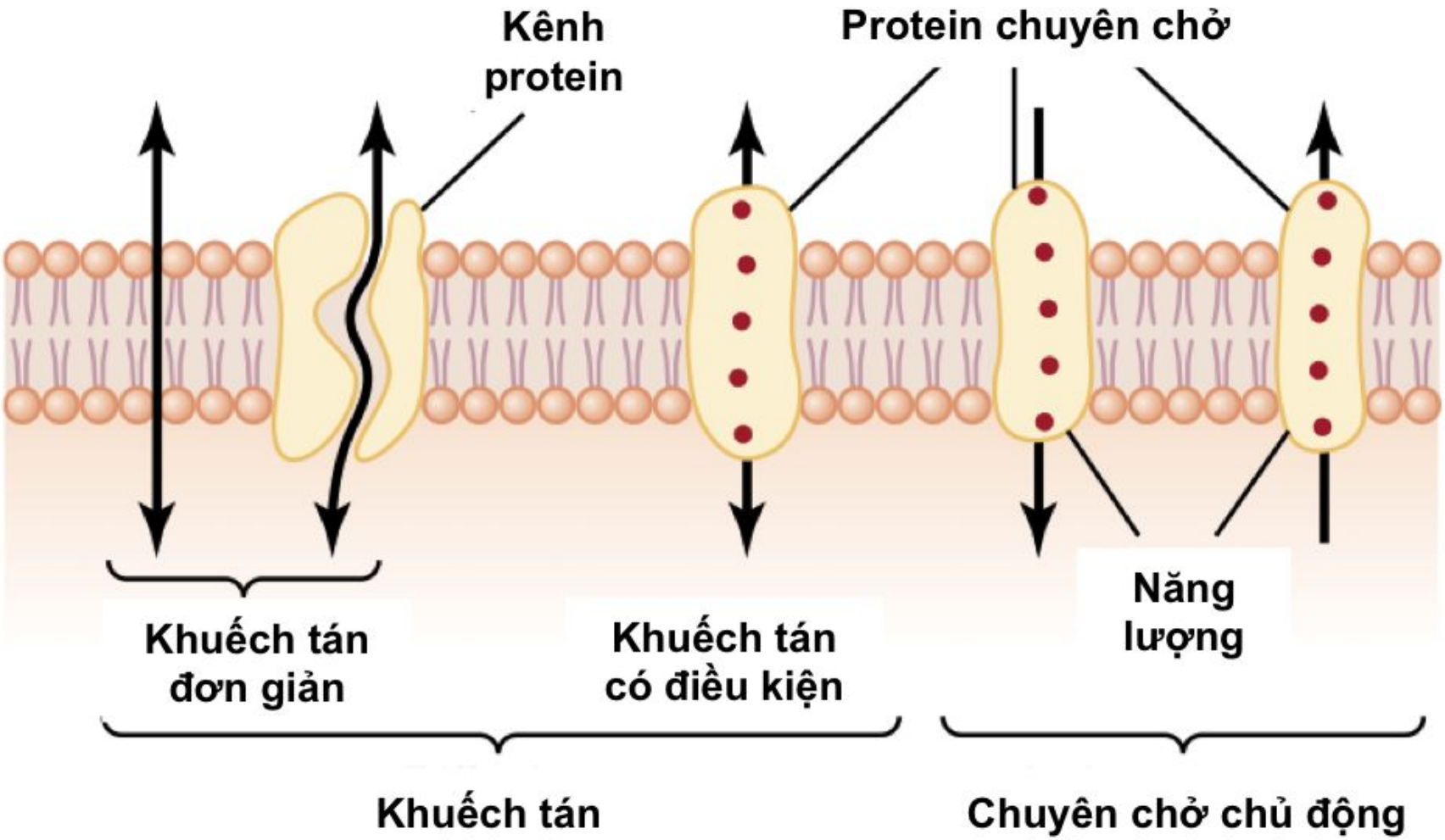
Dược động học

- Nghiên cứu ảnh hưởng của cơ thể đối với thuốc (hấp thu, phân bố, chuyển hóa, đào thải)
- Các thông số dược động học:
  - Sinh khả dụng : F
  - Thể tích phân phối: Vd
  - Hệ số thanh thải: Cl
  - Thời gian bán thải: $t^{1/2}$

CHUYÊN CHỞ THUỐC QUA MÀNG TẾ BÀO

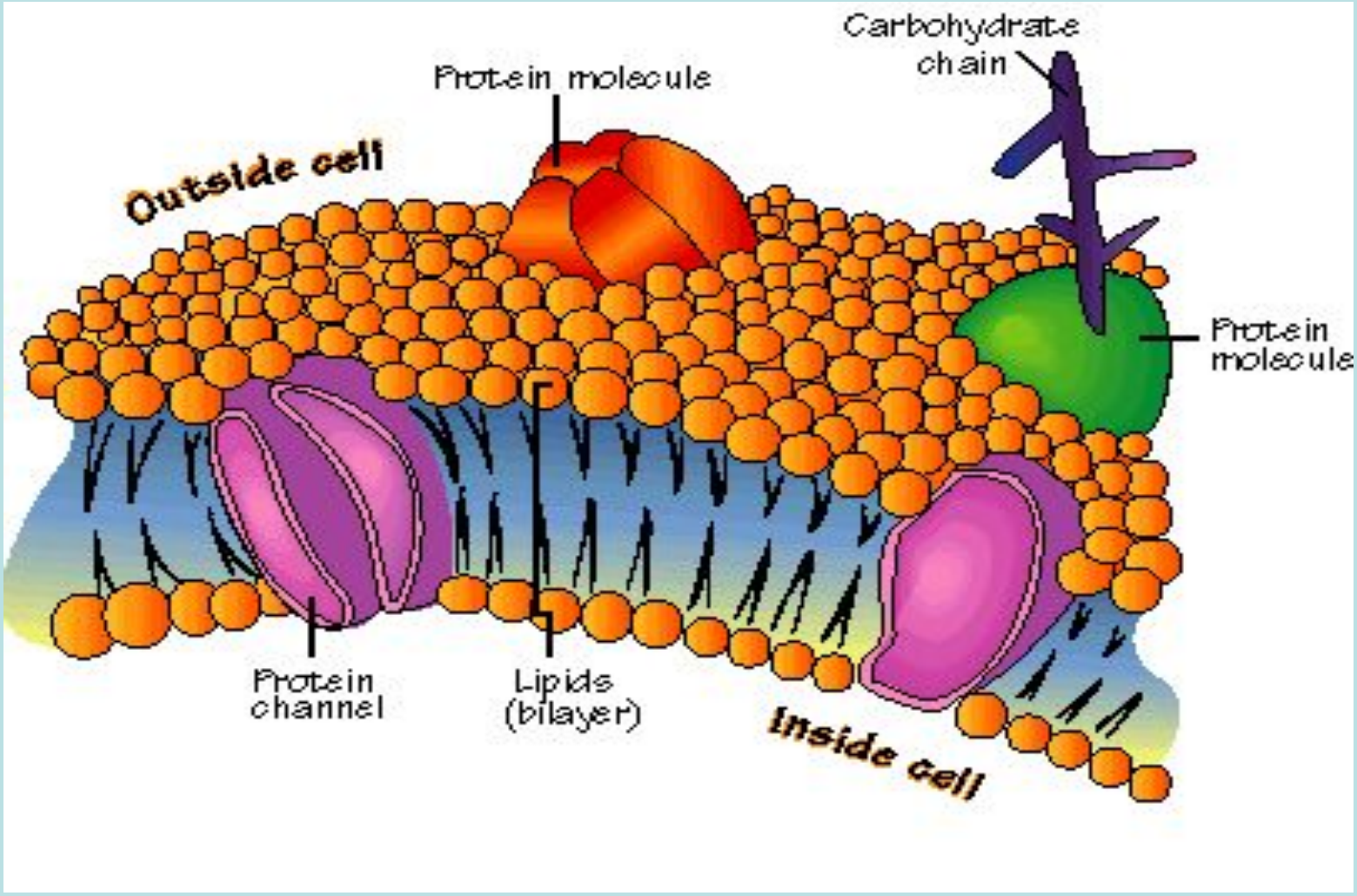
- Các phân tử thuốc tan trong mỡ qua được màng tế bào.
  - Khuếch tán thụ động theo chênh lệch nồng độ, tính tan trong mỡ của thuốc
  - Chuyên chở tích cực: bơm ngược chênh lệch nồng độ, cần năng lượng

Cấu trúc màng tế bào



Nguồn: Textbook of Medical Physiology, 11th edition

Cấu trúc màng tế bào



CHUYÊN CHỞ THUỐC (2)

Ảnh hưởng của cấu trúc phân tử: kích thước phân tử, sự ion hóa

Dạng không ion hóa có tính tan trong mỡ nhiều hơn, qua màng tế bào dễ dàng

- Sự ứ đọng ion (ion trapping) khi chênh lệch pH , thuốc bị bắt giữ ở bên có tỉ lệ ion hóa cao hơn.

Khuếch tán thụ động

- Thuốc: Đa số là kiềm hoặc acid yếu
- 2 dạng trong dung dịch:
  - Dạng không ion hóa, tan trong mỡ, dễ khuếch tán
  - Dạng ion hóa, không tan trong mỡ, khó khuếch tán
- Phân bố qua màng tế bào phụ thuộc pKa
- pKa = pH mà tại đó, 50% thuốc ở dạng ion hóa

Khả năng phân ly thành ion

- Tính toán theo phương trình Henderson – Hasselbach

$$\text{Log}\frac{\text{Dạng gắn } H^+}{\text{Dạng không gắn } H^+} = pKa - pH$$

Khả năng phân ly thành ion

- A: Acid; B: Base (kiềm)

- Dạng gắn kết proton: HA hay BH^+

- $HA \rightleftharpoons A^- + H^+$ $\quad Ka = [A^-][H^+]/[HA]$

- $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$ $\quad Ka = [B][H^+]/[BH^+]$

Khả năng phân ly thành ion

Cân bằng

- Thuốc acid tích tụ ở khoang mang tính kiềm hơn
- Thuốc kiềm tích tụ ở khoang mang tính acid hơn
- Hiện tượng ứ đọng ion (ion trapping)
  - VD: pH thai nhi thấp hơn mẹ Thuốc tê, thuốc phiện (kiềm) bị "bắt giữ" nhiều hơn bên phía thai nhi

SỰ HẤP THU THUỐC

- Thuốc phải được hòa tan trong nước để vào vòng tuần hoàn.
- Tất cả thuốc sẽ được hấp thu vào vòng tuần hoàn từ vị trí cho thuốc
- **Sinh khả dụng** (bioavailability) : lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn hệ thống
- Phụ thuộc:

  - Đặc tính lý hóa của thuốc (tan trong mỡ và pKa)

  - Khả năng phân ly thành ion tại vị trí sử dụng (tiêu hóa…)

SỰ HẤP THU THUỐC

Đường cho thuốc

- **Đường uống**: hấp thu thuốc trong dạ dày-ruột, thuốc qua gan trước khi vào hệ tuần hoàn (hiệu quả qua gan lần đầu)

SỰ HẤP THU THUỐC (2)

- **Đường dưới lưỡi:** trực tiếp vào hệ tuần hoàn, giới hạn cho thuốc tan trong mỡ cao
- **Đường trực tràng:** hấp thu thuốc không ổn định
- **Đường qua da:** Giới hạn cho các thuốc tan trong mỡ (fentanyl), bắt đầu tác dụng chậm

Đường uống

- Khuếch tán thụ động
- Dạng không ion hóa và tan trong mỡ
- Bề mặt hấp thu của dạ dày nhỏ
- Nếp gấp ruột diện tích bề mặt lớn (≈200m2)
- Thuốc bị hủy bởi acid dạ dày Bao ngoài bảo vệ
- Bao ngoài: Tốt với những thuốc kích thích dạ dày (Aspirine)

Đường dưới lưỡi

- Máu đổ về TM chủ trên
- Thuốc dễ tan như Nitroglycerine
- Tránh hiệu ứng qua gan lần đầu (hepatic first-pass metabolism)
- Nitroglycerine: Nuốt chuyển hóa tại gan khiến Nitroglycerine hoạt hóa không vào được tuần hoàn hệ thống

Đường trực tràng

- Ít sử dụng
- Hiệu quả trong trường hợp Bn không thể uống (tri giác kém, nôn ói…)
- Khoảng 50% thuốc không qua gan Giảm hiệu ứng qua gan lần đầu

SỰ HẤP THU THUỐC (3)

- **Tiêm bắp, tiêm dưới da:** hiệu quả không chắc chắn
- **Tiêm vào khoang dưới nhện, ngoài màng cứng, quanh rễ thần kinh**
- **Đường hô hấp**
- **Tiêm tĩnh mạch:** nhanh chóng đạt nồng độ điều trị

Đường dưới da

- Thuốc không kích thích mô
- TD phụ: đau, hoại tử, bong da
- Hấp thu qua da thường ổn định và chậm
- Hiệu ứng dài
- Insuline, hormone

Đường tiêm bắp

- Hấp thu phụ thuộc tưới máu vị trí tiêm
- Hấp thu phụ thuộc tỷ lệ mỡ - cơ
- Hấp thu phụ thuộc dạng thuốc (nước, dầu, vi hạt…)
- Biến đổi khi làm nóng, xoa bóp vị trí tiêm
- Thường cơ delta > cơ mông lớn

Khoang dưới nhện

- Hàng rào máu não và hàng rào máu – dịch não tủy có thể ngăn hay làm chậm hấp thu
- Tiêm trực tiếp vào khoang dưới nhện
- Tiêm vào não thất: điều trị u não

Khoang NMC, quanh rễ TK

- Vị trí đặc biệt
- Vô cảm trong phẫu thuật
- Điều trị đau
- Hấp thu phụ thuộc tưới máu vị trí tiêm
- Lưu ý hấp thu trực tiếp nếu tổn thương mạch máu

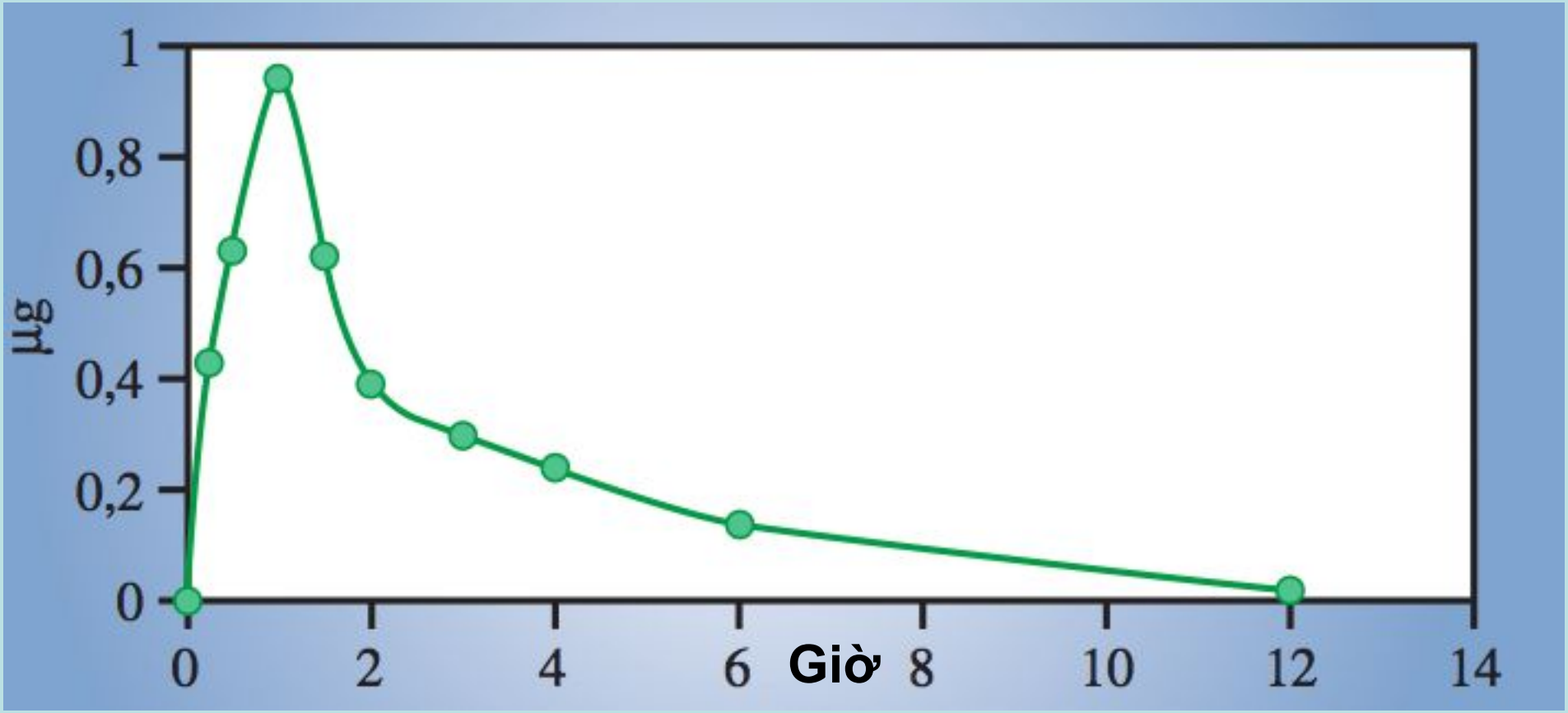
Hấp thu thuốc

- Nồng độ tối đa trong huyết tương C_{max}
- Thời gian cần để đạt nồng độ tối đa (T_{max})
- T_{max} phụ thuộc nhiều yếu tố:
  - Đặc điểm vị trí dùng thuốc (cơ, mỡ…)
  - Tình trạng tưới máu vị trí hấp thu

Nồng độ thuốc trong huyết tương

- Cp : là lượng thuốc sau khi hấp thu vào hệ tuần hoàn chứa trong 1 đơn vị huyết tương (mcg/ml, µmol/L)
- Đồ thị biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương

Hấp thu thuốc



Sự hấp thu ropivacaine tiêm vào khoang cùng trên trẻ em

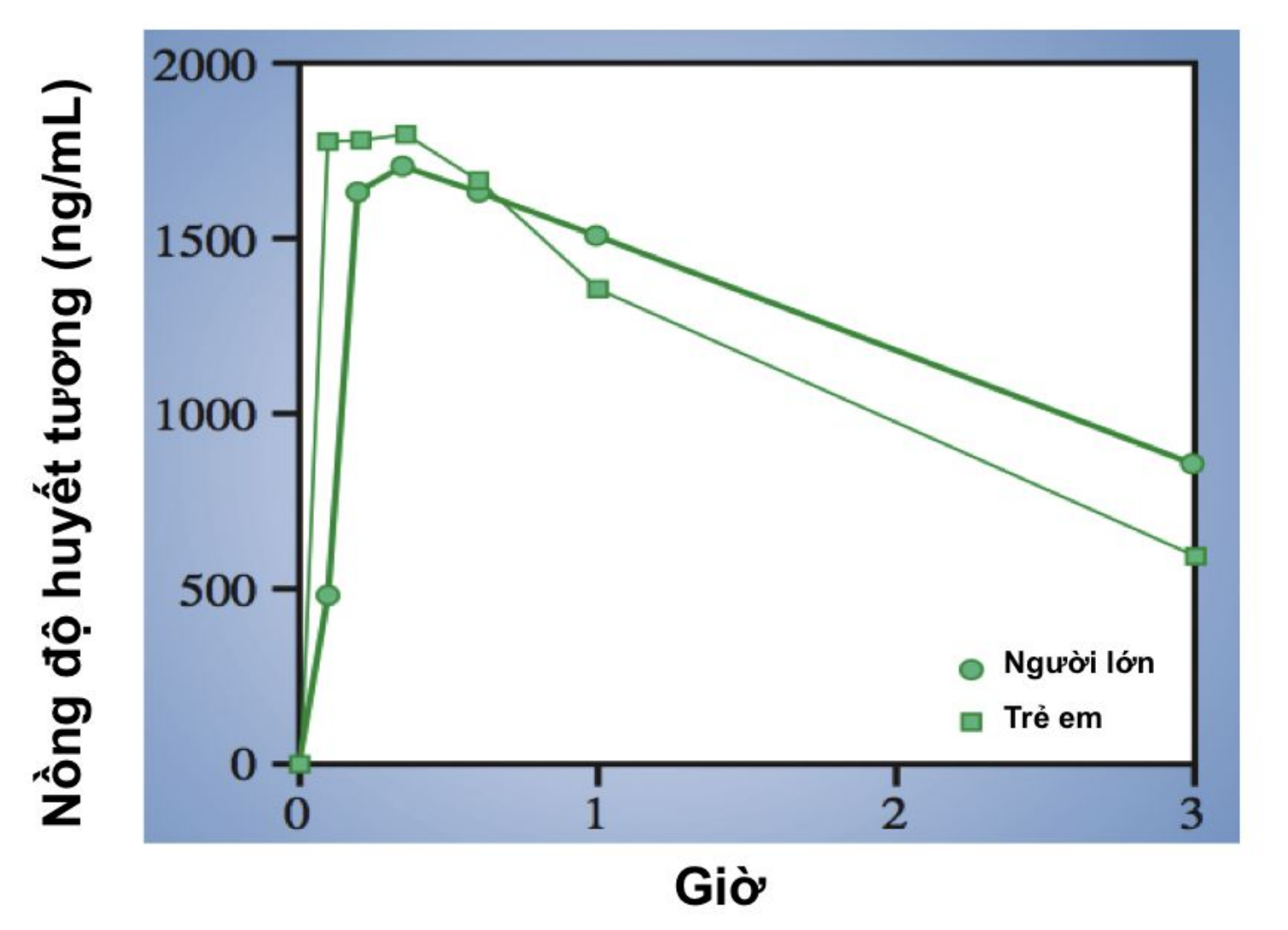
Nguồn: Traité d'anesthésie générale, 2004

Hấp thu thuốc

Nơi tiêm thuốc	C_{max} (mg/L)
Liên sườn	1,46
Khoang cùng	1,18
Ngoài màng cứng (lưng)	0,97
Đám rối cánh tay	0,53
Khoang dưới nhện	0,44
Dưới da	0,35

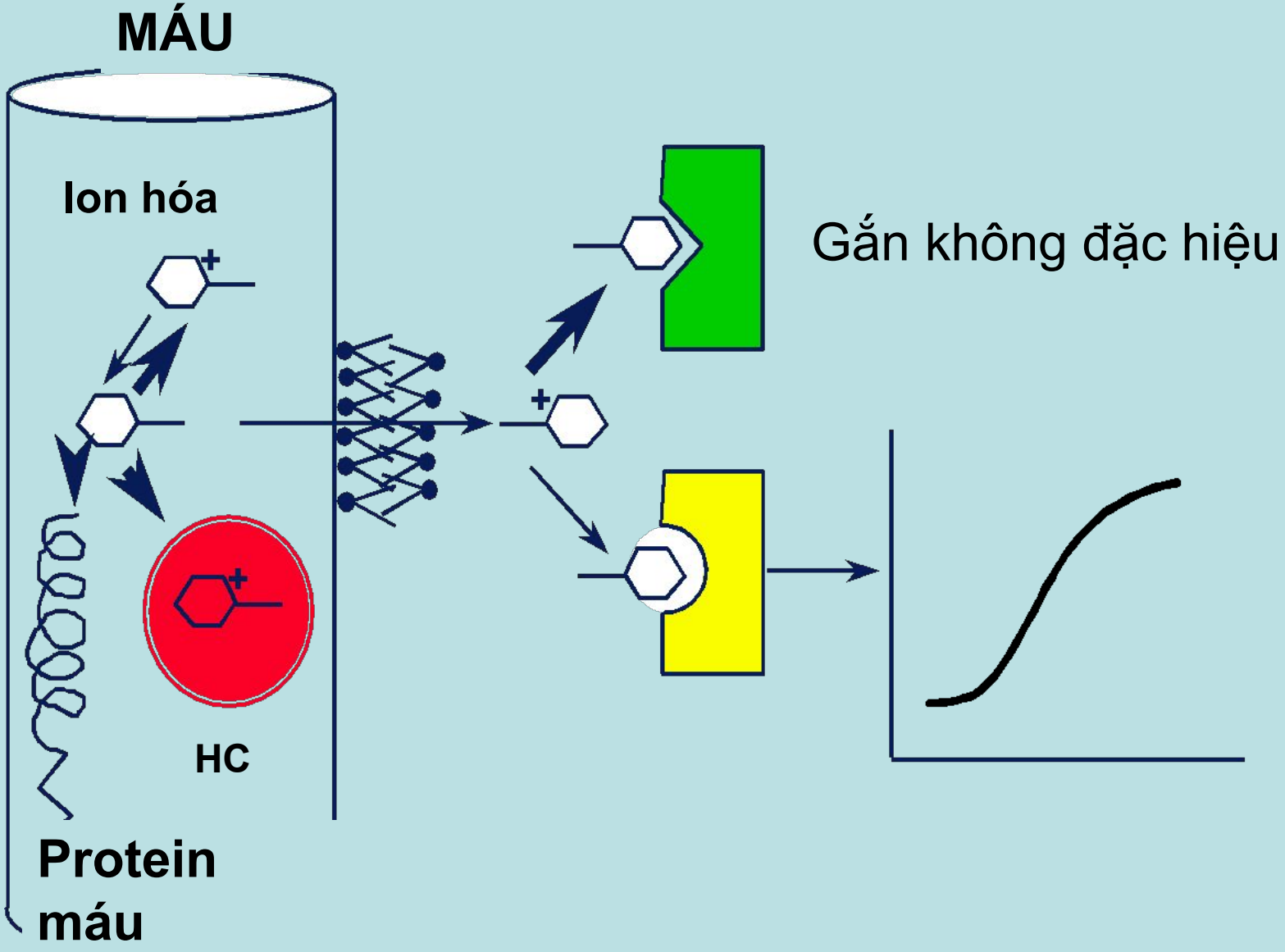
Giá trị nồng độ tối đa trong huyết tương C_{max} sau khi tiêm Lidocaine

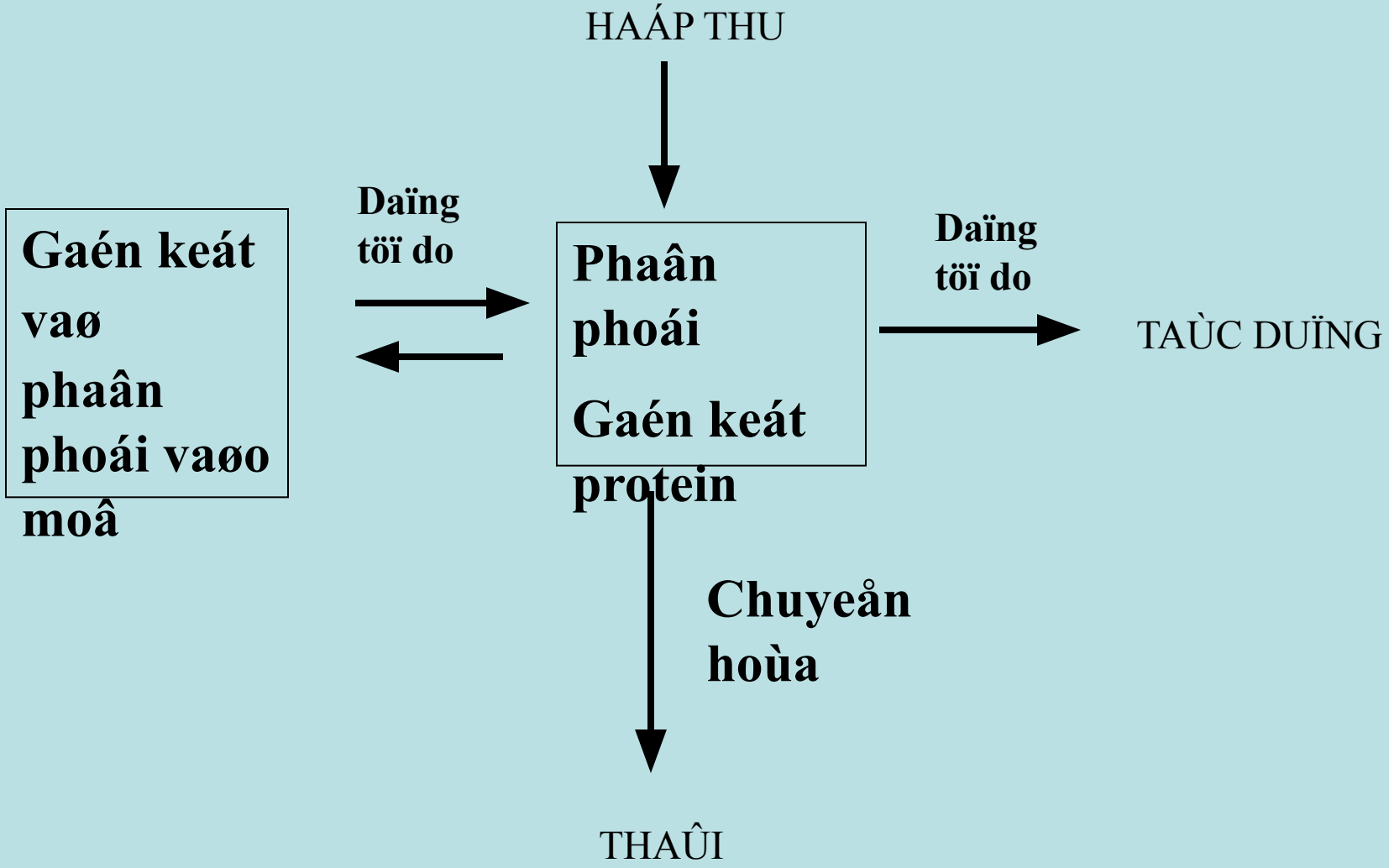
Hấp thu thuốc



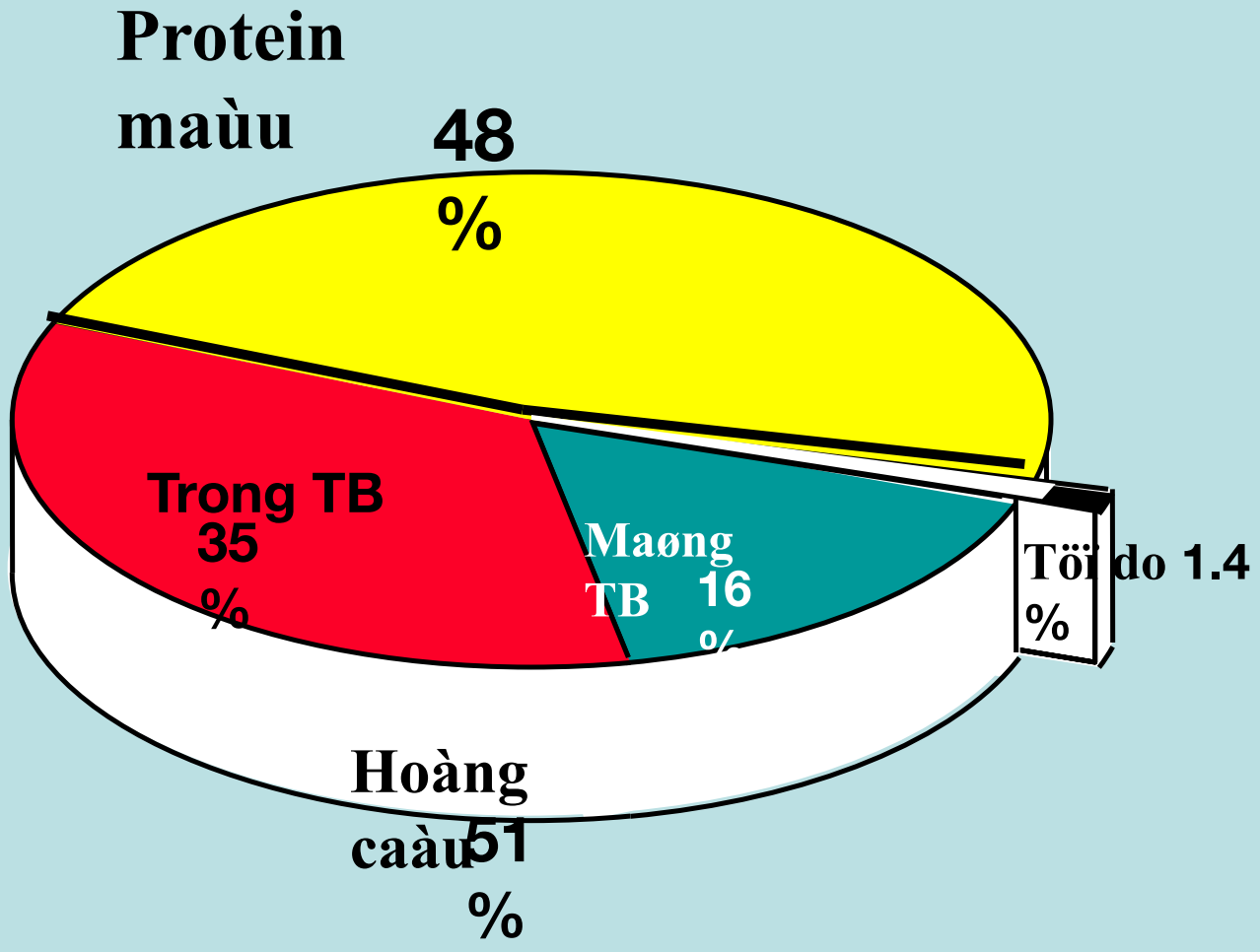
Sự hấp thu Ketamine tiêm bắp ở người lớn và trẻ em

Nguồn: Traité d'anesthésie générale, 2004


MÁU
Ion hóa
Gắn không đặc hiệu
HC
Protein
máu


HAÁP THU
Gaén keát vaø phaân phoái vaøo moâ
Daïng töï do
Phaân phoái
Gaén keát protein
Daïng töï do
TAÙC DUÏNG
Chuyeån hoùa
THAÛI

Propofol



PHAÂN PHOÁI THUOÁC

- Caùc cô quan töôùi maùu nhieàu (naõo, tim, thaän, gan) > cô , da > môõ
- Thuoác tan trong môõ > thuoác tan trong nöôùc
- Tích tuï thuoác trong moâ
- Gaén keát vôùi protein : chæ thuoác daïng töï do coù theå qua maøng teá baøo

TAÙI PHAÂN PHOÁI THUOÁC

- **Söï taùi phaân phoái thuoác** ra moâ ngoaïi vi - laøm giaûm noàng ñoä trong plasma
  - gaây cheânh leäch noàng ñoä giöõa naõo-maùu
  - Tænh meâ sôùm nhöng noàng ñoä thuoác coøn nguyeân trong cô theå

THUOÁC QUA NHAU

- Thuoác tan trong môõ , troïng löôïng phaân töû nhoû
- pH thai nhi thaáp hôn pH meï : thuoác ion hoùa cuûa thuoác phieän, thuoác teâ ôû thai nhi (ion trapping) > meï

SÖÏ THAÛI THUOÁC

- Baøi tieát thuoác nguyeân daïng (tan trong nöôùc) hay chaát chuyeån hoùa
- Chuyeån hoùa taïi gan
- Thaûi qua phoåi : thuoác meâ hoâ haáp

SÖÏ THAÛI THUOÁC

Thaûi thuoác qua gan tuøy thuoäc

- Löu löôïng maùu qua gan
- Khaû naêng baét thuoác cuûa gan ER
- Möùc ñoä gaén protein cuûa thuoác

THAÛI THUOÁC QUA GAN

- Thuoác coù ER thaáp : ñoä thanh thaûi bò haïn cheá do khaû naêng chuyeån hoùa thuoác cuûa gan
- Thuoác coù ER cao : ñoä thanh thaûi bò haïn cheá bôûi löu löôïng maùu qua gan

THAÛI THUOÁC QUA GAN

- Suy tim öù huyeát : giaûm khaû naêng thaûi thuoác cuûa gan , giaûm löu löôïng maùu qua gan
- Xô gan : giaûm löu löôïng maùu qua gan , giaûm hoaït tính men gan
- Gaây meâ , PT buïng : giaûm löu löôïng maùu qua gan

SÖÏ THAÛI THUOÁC

Söï thaûi thuoác qua thaän tuøy thuoäc

- Ñoä loïc caàu thaän
- Baøi tieát qua oáng thaän
- Taùi haáp thu qua oáng thaän

Suy thaän , giaûm cung löôïng tim giaûm thaûi thuoác qua thaän

CHUYEÅN HOÙA THUOÁC

- Chuyeån hoùa thuoác thaønh caùc chaát tan trong nöôùc ñeå thaûi qua maät vaø nöôùc tieåu
- Moät soá chaát chuyeån hoùa coù hoaït tính
- Ti theå P450 chuyeân bieät :
  - Thuoác öùc cheá H2 , öùc cheá calci , choáng traàm caûm öùc cheá men P450 khaùc nhau gaây töông taùc thuoác
- Toång hôïp vôùi glucuronic acid

CHUYEÅN HOÙA THUOÁC

Caùc yeáu toá aûnh höôûng chuyeån hoùa thuoác

- Do gen (men cholinesterase)
- Tuoåi (thai nhi , sô sinh giaûm khaû naêng chuyeån hoùa)
- Taêng löôïng men P450
- Beänh gan , thaän
- Gaây meâ , phaãu thuaät

SÖÏ GAÉN KEÁT VÔÙI PROTEIN

- Phaàn gaén vôùi protein cuûa thuoác hoaït ñoäng nhö laø döï tröõ ñoäng cuûa thuoác ñeå traùnh caùc thay ñoåi ñoät ngoät thuoác ôû daïng töï do
- Caùc protein gaén keát thuoác
  - Albumine (quan troïng nhaát)
  - α1 acid glycoprotein (taêng khi vieâm caáp, beänh lyù maõn tính)

GAÉN KEÁT VÔÙI PROTEIN : TUØY THEO

- Tính tan trong môõ
- Roái loaïn caân baèng kieàm- toan
- Tích tuï caùc hoãn hôïp noäi sinh
- Coù thai
- Sô sinh
- Tuoåi , giôùi
- Beänh gan

Gắn kết protein

- Thể hiện qua tỷ lệ % thuốc gắn kết với protein
- Thuốc gắn kết mạnh: Thay đổi nhỏ tỷ lệ này Thay đổi lớn phân suất thuốc tự do
- VD: Propofol có tỷ lệ gắn kết protein = 97% Thuốc tự do là 3%
- Tỷ lệ 97% giảm còn 94% Thuốc tự do = 6% **GẤP ĐÔI**

Gắn kết protein

- Thuốc gắn kết yếu: Thay đổi nhỏ tỷ lệ này Thay đổi phân suất thuốc tự do không đáng kể
- VD: Pancuronium có tỷ lệ gắn kết protein = 20% Thuốc tự do là 80%
- Tỷ lệ 20% giảm còn 17% Thuốc tự do = 83% **THAY ĐỔI KHÔNG ĐÁNG KỂ**

Gắn kết protein

Thuốc	Gắn kết protein (L/kg)
Thiopental	84%
Etomidate	75%
Propofol	97%
Ketamine	12%
Morphine	35%
Fentanyl	84%
Sufentanil	92%
Midazolam	94%
Lidocaine	80%
Bupivacaine	95%

DÖÔÏC ÑOÄNG

- **Noàng ñoä thuoác taïi nôi taùc duïng** laø yeáu toá chính cuûa hieäu quaû thuoác
- **Haèng soá toác ñoä (rate constants)**
- **Nöûa thôøi gian (half times) :** thôøi gian caàn thieát ñeå noàng ñoä thuoác trong maùu giaûm phaân nöûa

DÖÔÏC ÑOÄNG

Theå tích phaân phoái : lieàu thuoác chích vaøo / noàng ñoä thuoác trong plasma

- Thuoác ñöôïc phaân phoái roäng raõi (tan trong môõ)
  - Noàng ñoä thuoác trong maùu thaáp
  - Theå tích phaân phoái caøng lôùn thì thôøi gian baùn thaûi caøng daøi
- Giaûm gaén keát protein seõ gaây ra taêng theå tích phaân phoái

Thể tích phân phối

Thuốc	Thể tích phân phối (L/kg)
Propofol	11,5
Thiopental	2,34
Etomidate	4,7
Ketamine	3 – 5
Sufentanil	4 – 5
Fentanyl	3 – 5
Morphine	27
Lidocaine	1,7
Midazolam	1,2

DÖÔÏC ÑOÄNG

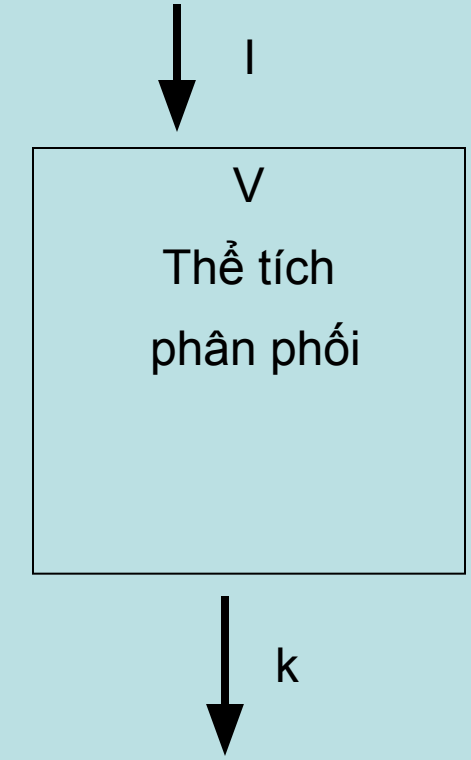
- **Moâ hình moät khoang**
- **Moâ hình hai khoang**

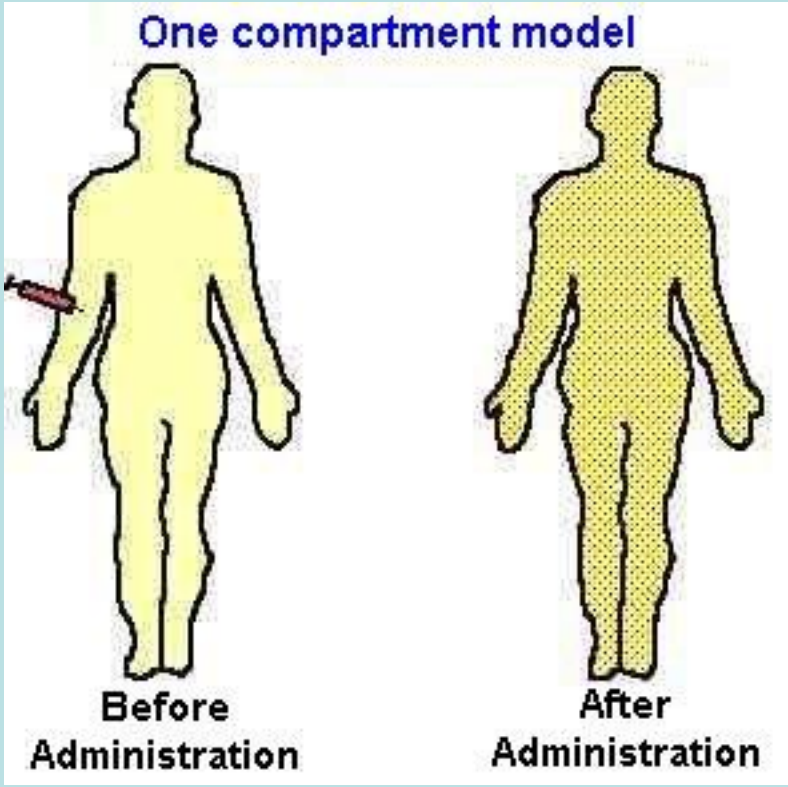
  - Pha giaûm nhanh (giai ñoaïn phaân phoái)

  - Pha giaûm chaäm laïi (giai ñoaïn thaûi) do thaûi thuoác ra khoûi khoang trung öông
- **Moâ hình ba khoang**

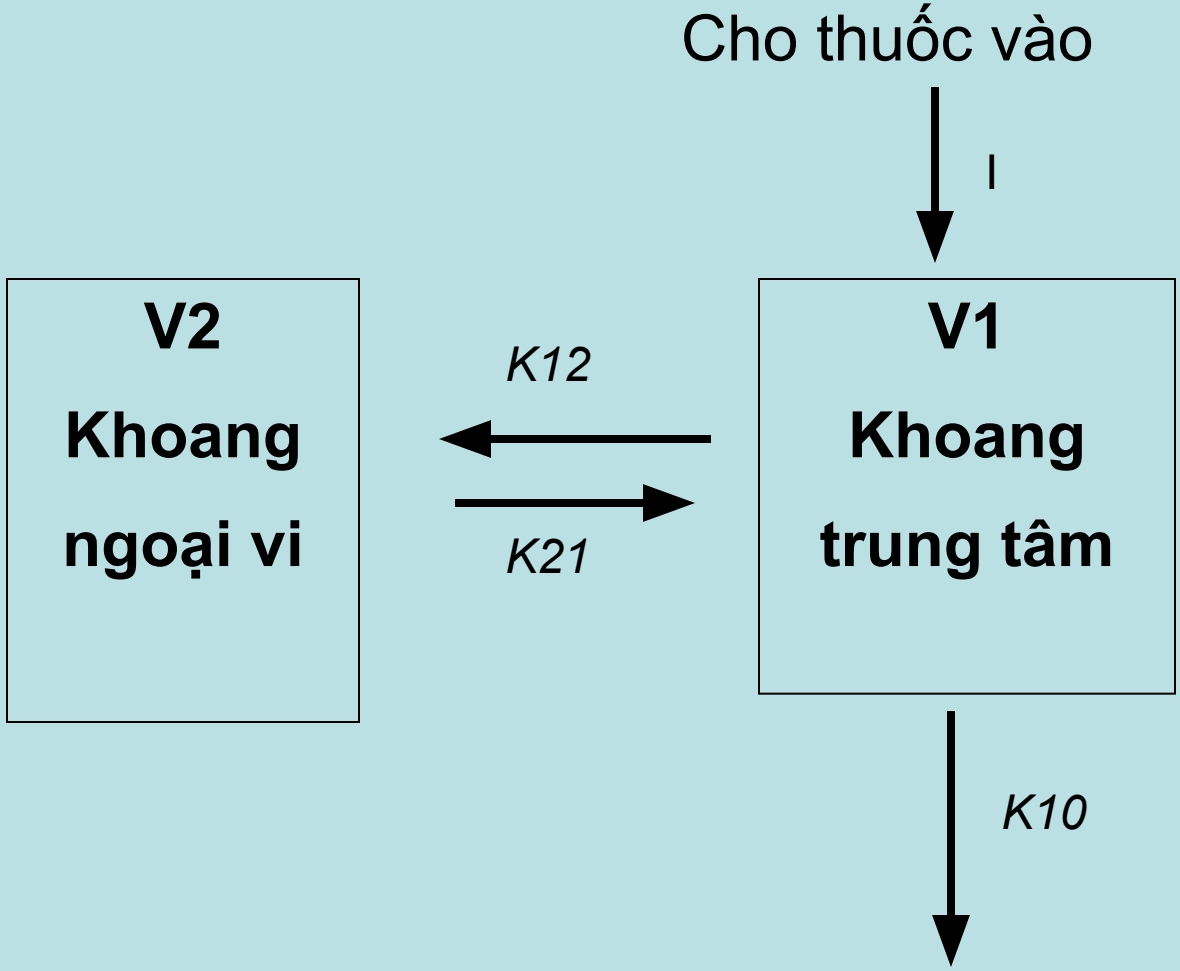
Mô hình một khoang

Cho thuốc vào

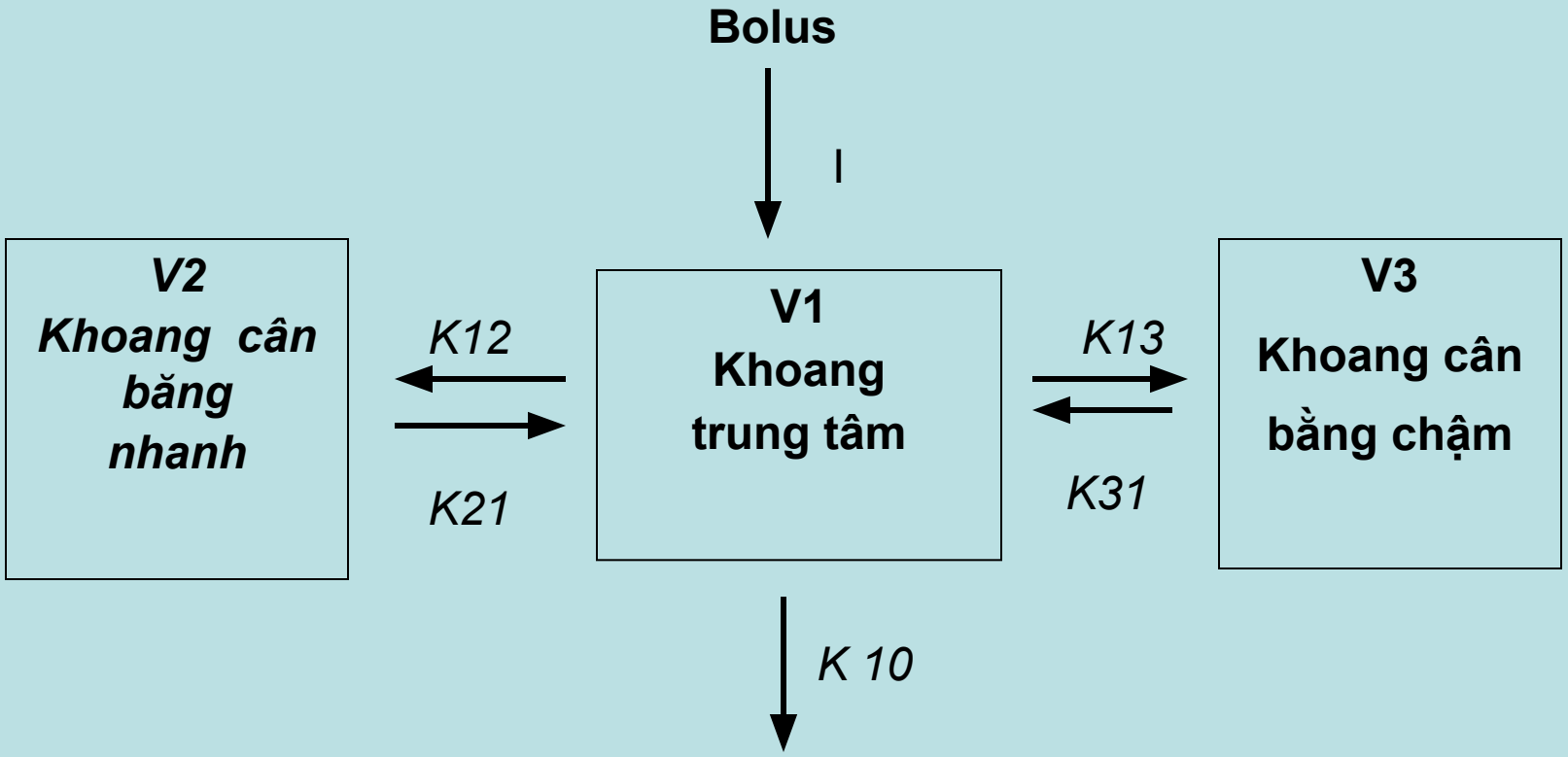




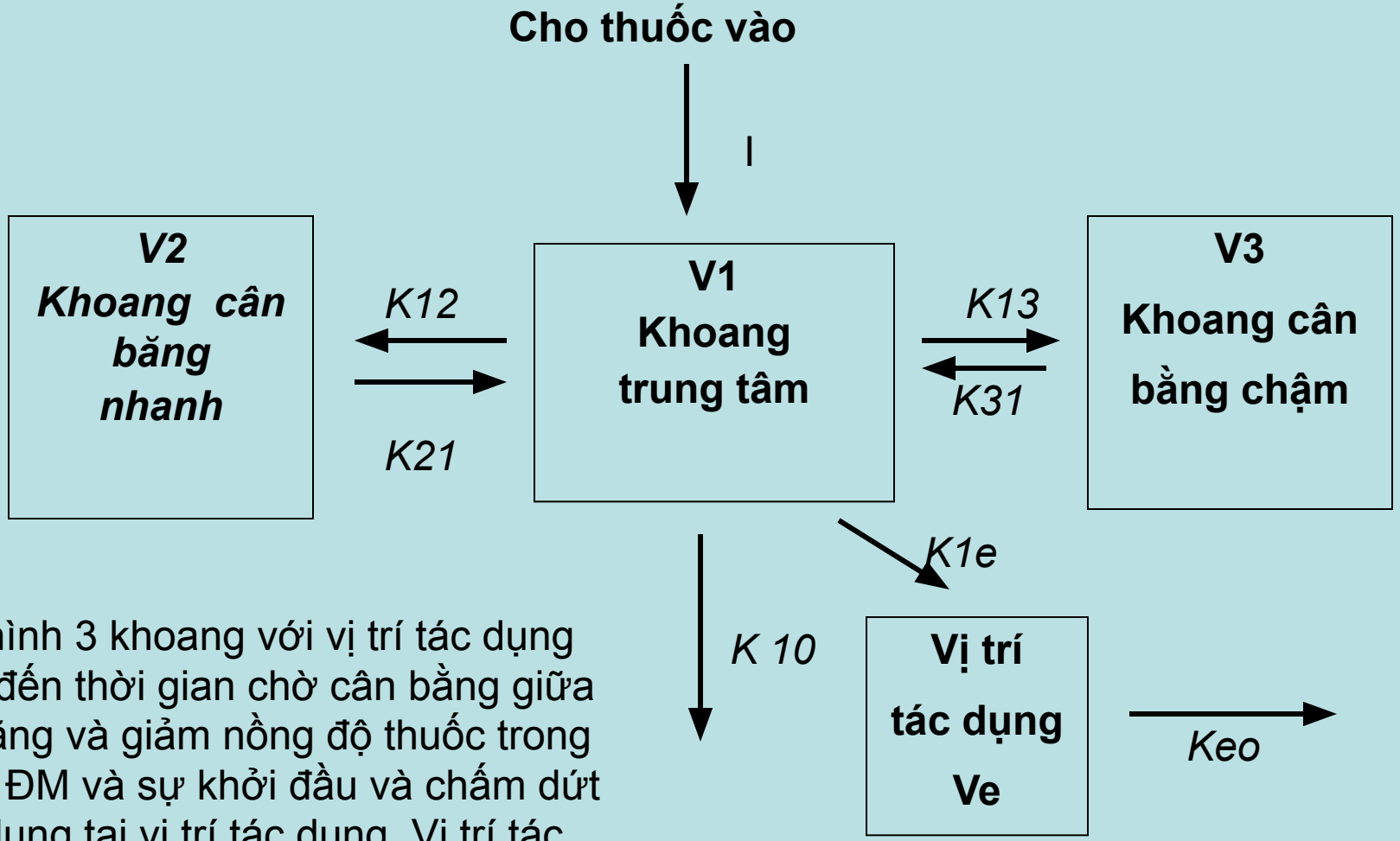
MÔ HÌNH HAI KHOANG



MÔ HÌNH BA KHOANG



MÔ HÌNH BA KHOANG + VỊ TRÍ TÁC DỤNG



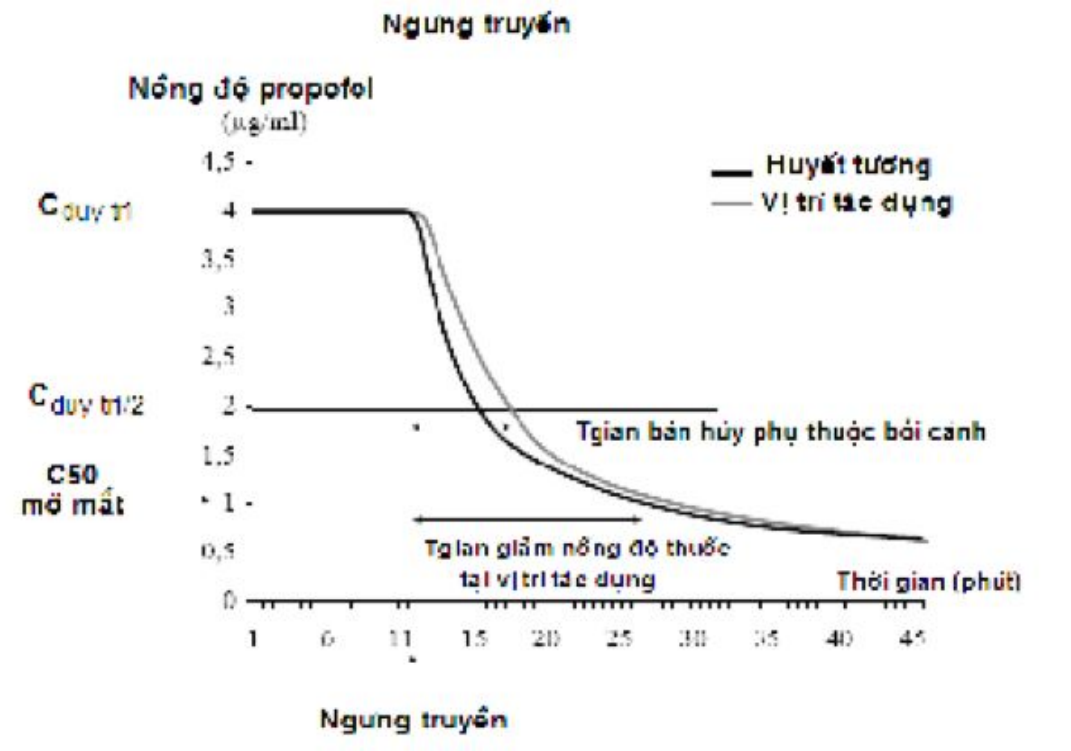
Mô hình 3 khoang với vị trí tác dụng tính đến thời gian chờ cân bằng giữa sự tăng và giảm nồng độ thuốc trong máu ĐM và sự khởi đầu và chấm dứt tác dụng tại vị trí tác dụng. Vị trí tác dụng có thể tích không tính được

Thời gian bán hủy thải trừ (demi-vie d'élimination)

- Thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm 50% kể từ khi các khoang đạt cân bằng
- Liên quan đến phân phối hơn là thải trừ thuốc
- Nồng độ thuốc giảm nhanh sau khi tiêm thuốc
- Khái niệm lý thuyết, không giải thích được hiện tượng LS
- Propofol có thời gian bán hủy thải trừ = 6 giờ nhưng thời gian tác dụng chỉ vài phút

Thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh

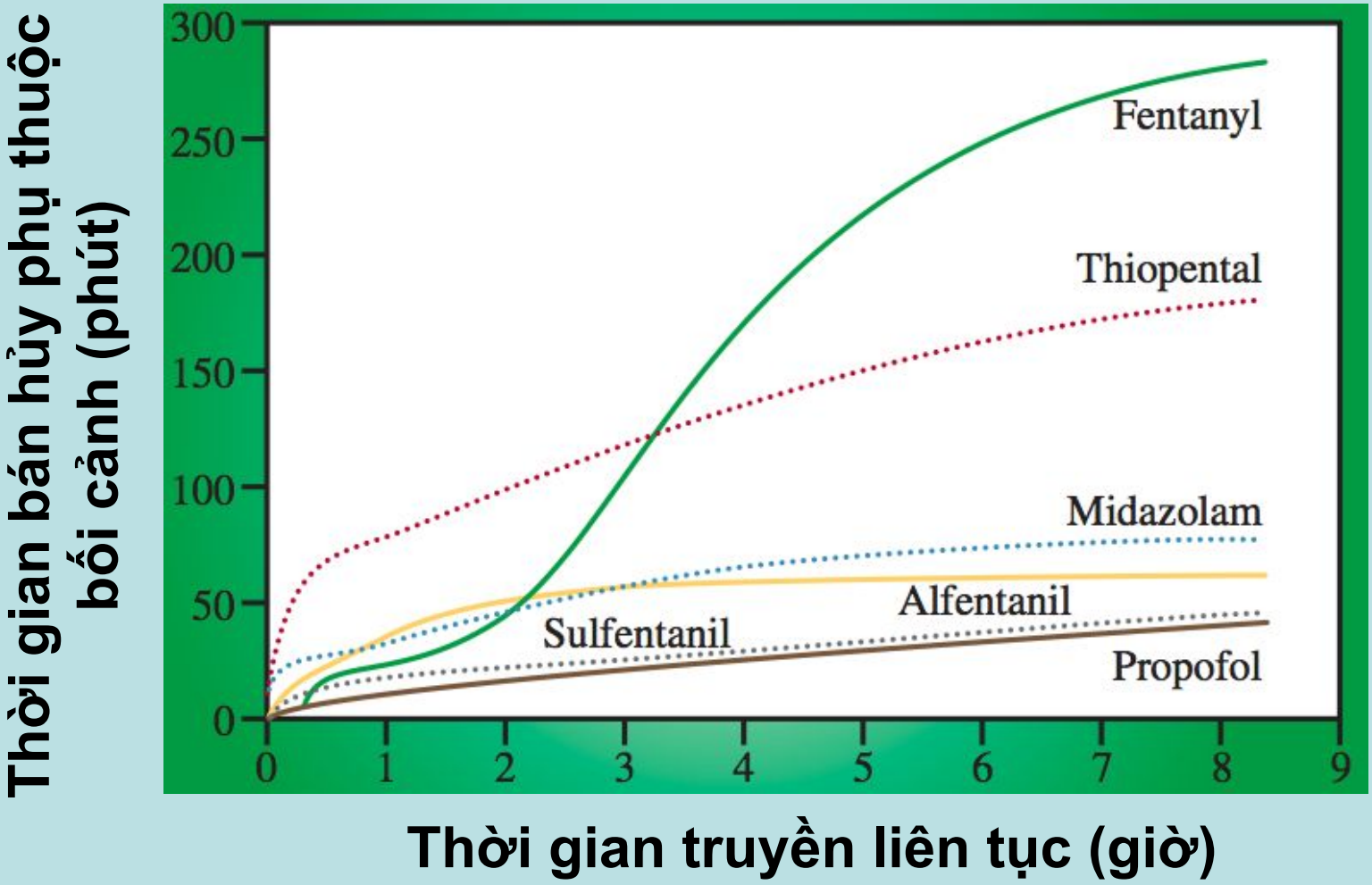
- Thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm 50% kể từ khi ngưng truyền thuốc



Thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh

- Thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm 50% kể từ khi ngưng truyền thuốc
- “Bối cảnh” : Thời gian cho thuốc + mối tương quan giữa phân phối và thải trừ
- Cho biết ảnh hưởng của thời gian truyền lên sự giảm nồng độ thuốc
- VD: Fentanyl là 150 phút sau 4 giờ truyền

Thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh



Nguồn: Traité d'anesthésie générale, 2004

Thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh

- Không phản ánh thời gian thức tỉnh
- Nồng độ thuốc trong máu còn cao
- □ Thời gian đạt nồng độ thức tỉnh kể từ khi ngưng truyền
- Gây mê tĩnh mạch theo nồng độ đích (TCI)

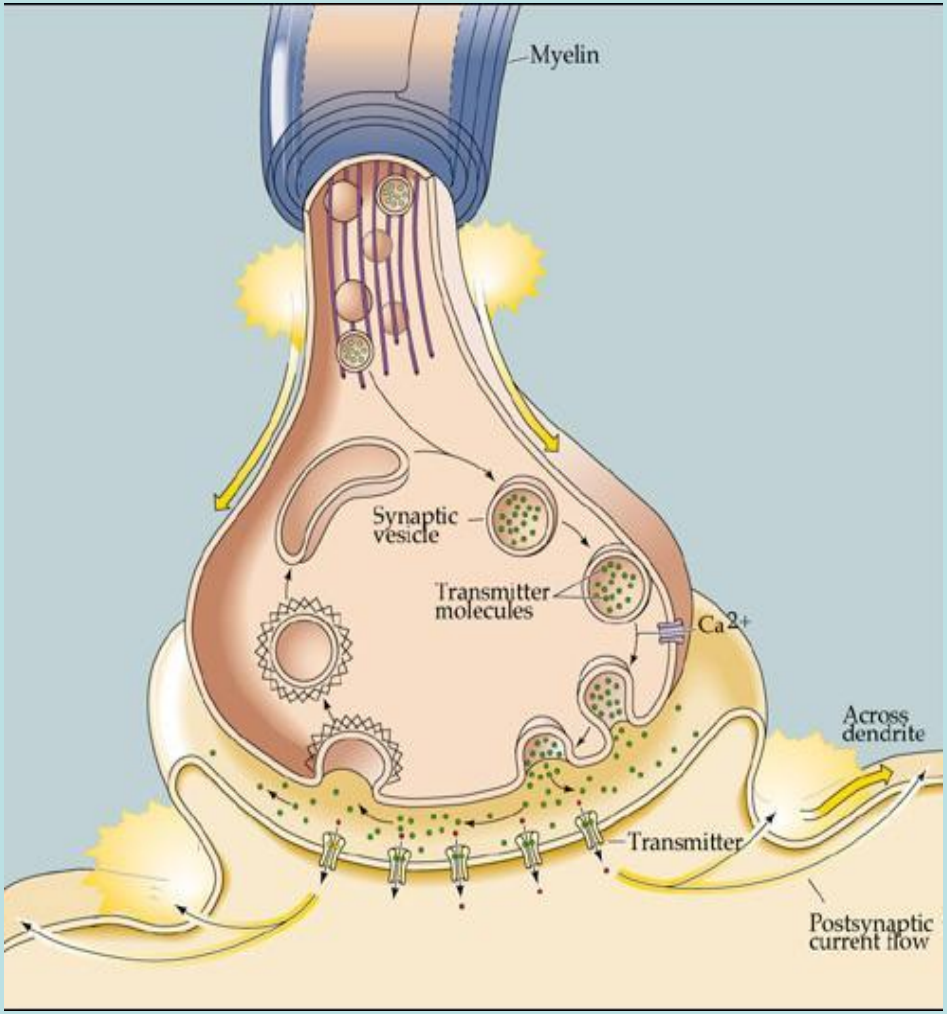
NGUYEÂN TAÉC DÖÔÏC LÖÏC

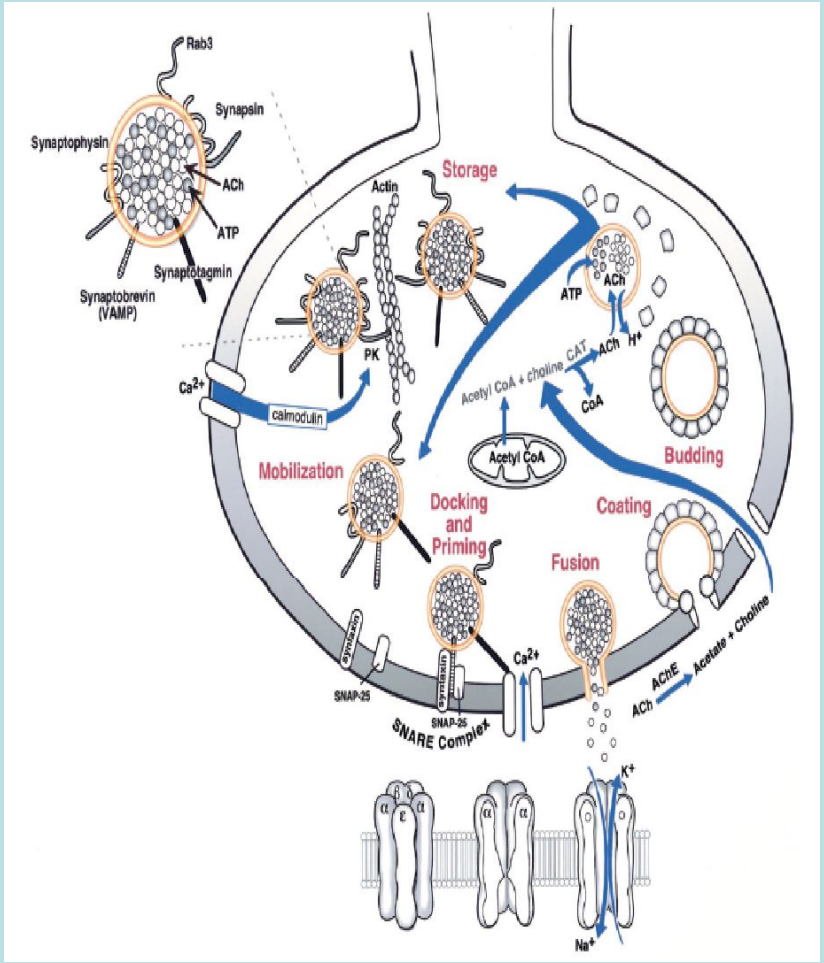
- Döôïc löïc laø moái lieân heä giöõa noàng ñoä thuoác trong plasma (hay taïi nôi thuoác taùc duïng) vaø hieäu quaû cuûa thuoác .
- **Ñöôøng bieåu dieãn lieàu - taùc duïng** :lieân heä giöõa söï taêng lieàu thuoác vaø thay ñoåi hieäu quaû thuoác .
- **Lieân quan noàng ñoä - taùc duïng**

DÖÔÏC LÖÏC (2)

- **Töông taùc lieàu thuoác vaø thuï theå**
- Chaát daãn truyeàn thaàn kinh , hormone taùc duïng khi gaén vaøo thuï theå gaây thay ñoåi trong chöùc naêng teá baøo
- Caàn 20-25% thuï theå choline nicotinic sau synapse ñöôïc gaén ACh ñeå gaây co cô (75-80% thuï theå "nghæ") .

Thuï theå acetylcholine





DÖÔÏC LÖÏC (3)

- Söï daãn truyeàn bò öùc cheá khi 70-80 % thuï theå bò chieám choã bôûi thuoác khaùng vaän

→ caùc thuï theå "nghæ” laø giôùi haïn an toaøn cuûa söï daãn truyeàn

Döôïc löïc (4)

Gaén thuoác vaøo thuï theå :

- AÛnh höôûng tôùi keânh thuï theå treân maøng teá baøo (keânh ion)

  - AcetylCholine (môû keânh , Natri traøn vaøo teá baøo gaây co cô)

  - GABA (môû keânh Clor)

  - Benzodiazepine (# GABA)

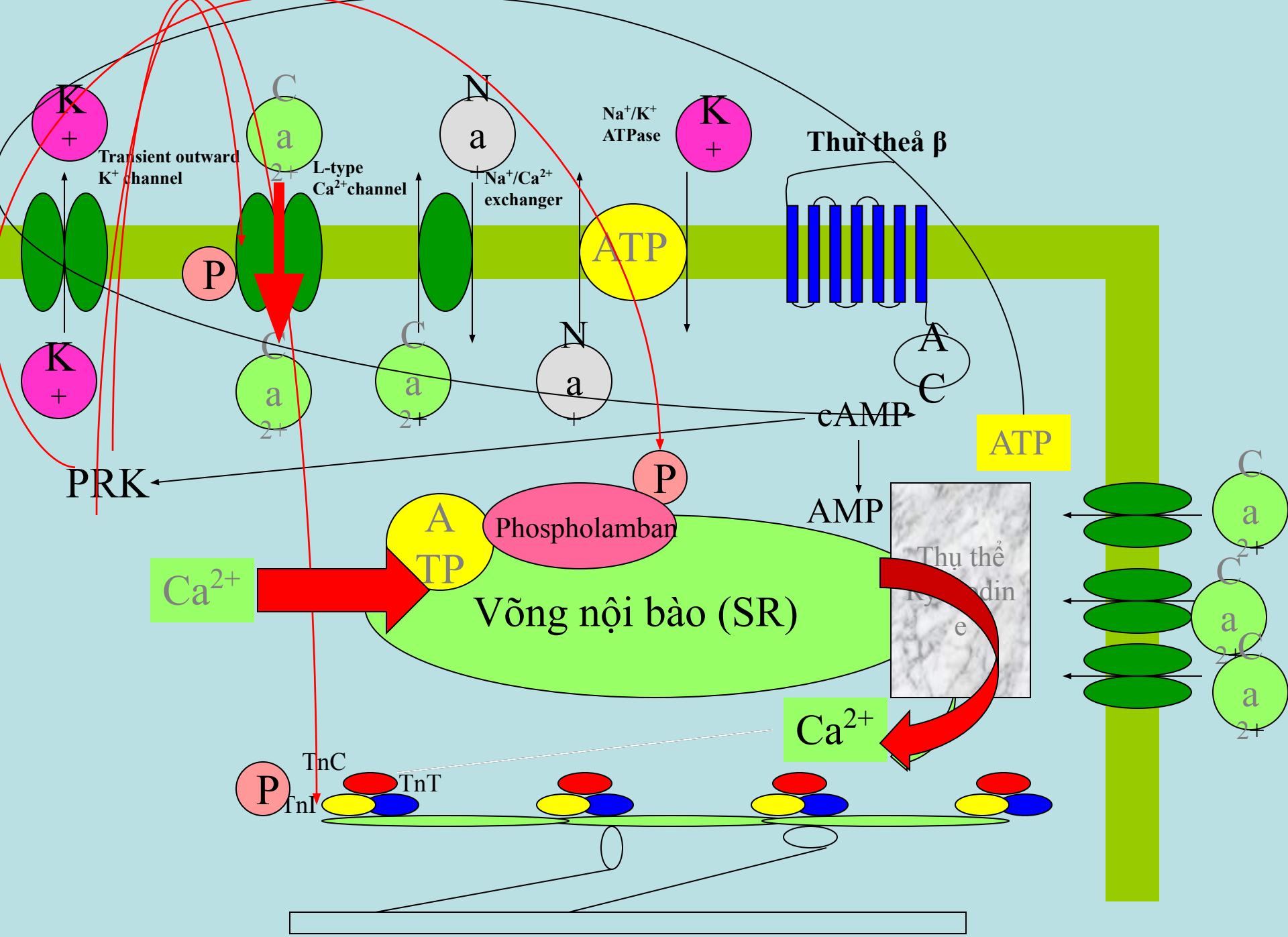
  - Thuoác meâ tónh maïch (# GABA)

DÖÔÏC LÖÏC (5)

- **Gaén vôùi protein G**

  - Thuoác gaén vôùi thuï theå β (kích hoaït protein G , gaây taêng noàng ñoä chaát daãn truyeàn thöù 2 trong noäi baøo (Calcium , ADM voøng)

  Soá löôïng thuï theå thay ñoåi tuøy theo moâi tröôøng (öù ñoïng , ñieàu hoøa giaûm , ñieàu hoøa taêng)


K+
Ca2+
Na+
Transient outward K+ channel
L-type Ca2+channel
Na+/Ca2+ exchanger
Na+/K+ ATPase
K+
Thuï theå β
ATP
P
AC
cAMP
ATP
PRK
P
AMP
ATP
Phospholamban
Ca2+
Võng nội bào (SR)
Thụ thể
e
Ca2+
TnC
TnT
TnI
P

DÖÔÏC LÖÏC (6)

- **Ñoàng vaän** : Thuoác gaén vôùi thuï theå vaø gaây taùc duïng . Ñoä maïnh tuøy thuoäc vaøo aùi tính cuûa thuoác vôùi thuï theå
- **Ñoàng vaän moät phaàn** : thuoác khoâng coù taùc duïng toái ña ngay caû ôû lieàu cao
- **Khaùng vaän** : Thuoác gaén vaøo thuï theå nhöng khoâng gaây taùc duïng .

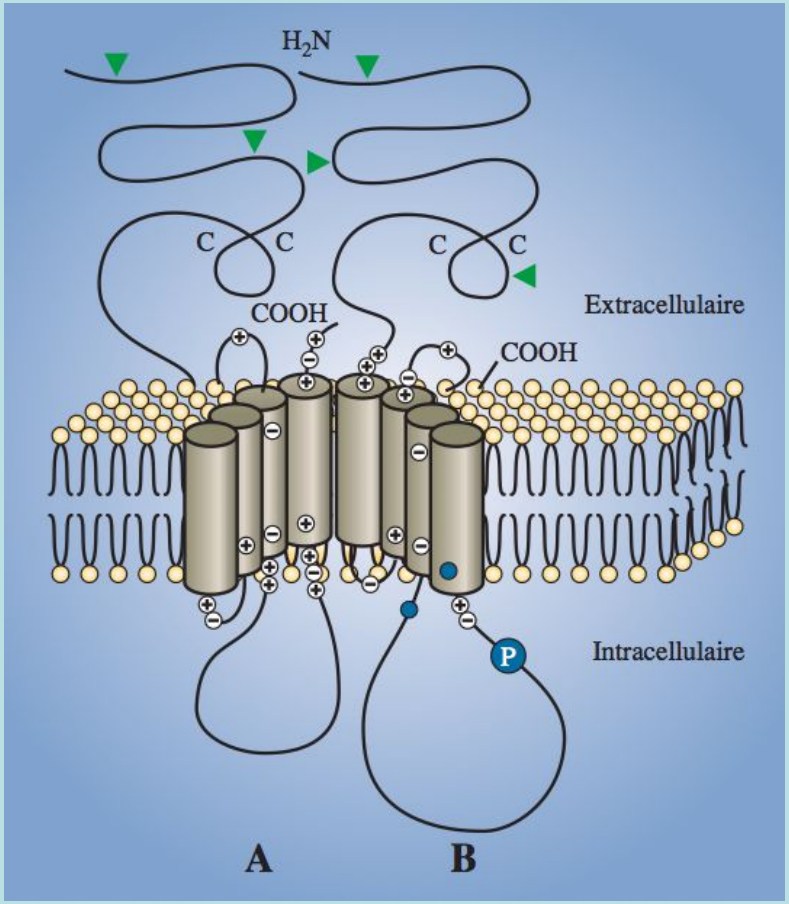
DÖÔÏC LÖÏC (7)

- Thuoác khaùng vaän töông tranh gaén vaøo thuï theå taïm thôøi , taùc duïng öùc cheá coù theå bò vöôït khi coù hieän dieän cuûa thuoác ñoàng vaän ôû lieàu cao (thuoác khaùng cholinesterase gaây taêng noàng ñoä Acetyl choline ñeå laán aùt hieäu quaû cuûa thuoác daõn cô khoâng khöû cöïc)
- Thuoác khaùng vaän khoâng töông tranh gaén vónh vieãn vaøo thuï theå (td

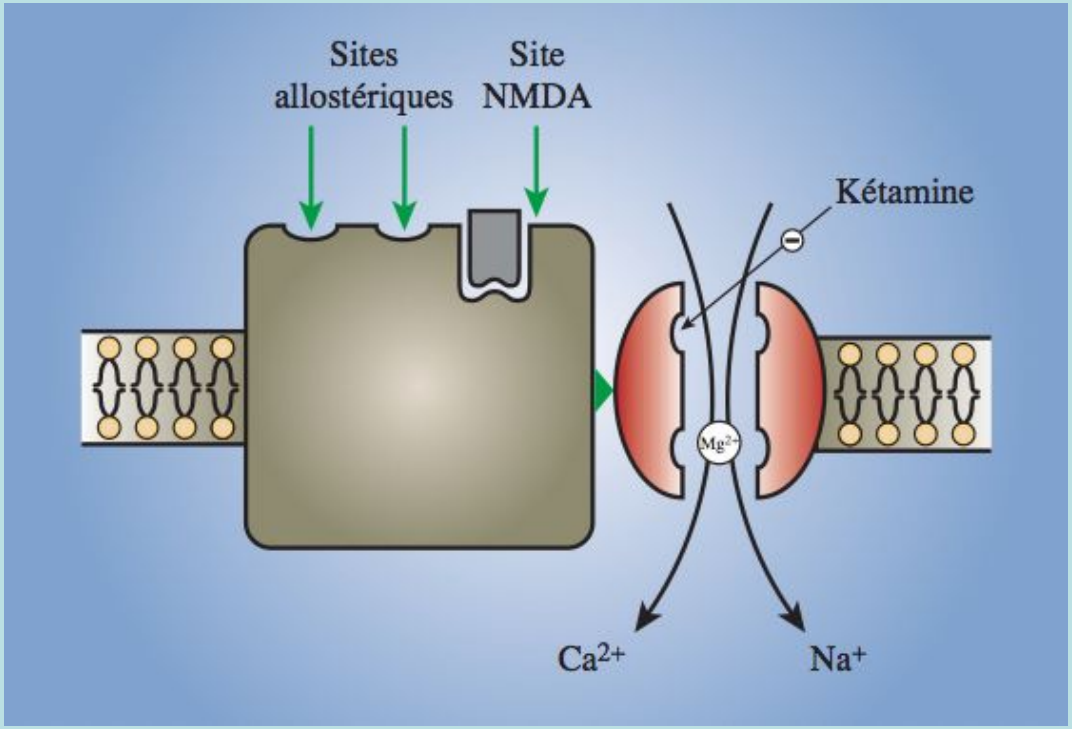
Một số thụ thể ứng dụng trong GMHS

- Acetylcholine: Mở kênh Natri Dòng Natri vào tế bào gây co cơ
- GABA: mở kênh Chlor (Benzodiazepine, thuốc mê tĩnh mạch)
- NMDA: Thụ thể của Ketamine
- Thụ thể thuốc phiện: my, kappa, delta

Một số thụ thể ứng dụng trong GMHS



GABA



NMDA

- Câu hỏi ?