**Đại cương về dược động học**

**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 ≤ 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 +).
C8H7O2COOH ↔ C8H7O2COO + H+
Apirin trung tính Aspirin anion Proton
*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:
C12H11ClN3NH3 ↔ C12H11ClN3NH2 + H +
Pyrimethamin cation Pyrimethamin Proton trung tính
- 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 Hend erson-HasselbACh:

*K là hằng số phân ly của 1 acid; pKa = - logKa
pKa dùng cho cả acid và base. pKa +pKb=14*Một acid hữu cơ có pKa thấp là 1 acid mạnh và ngược lại. Một base có pKa thấp là 1 base yếu, và ngược lại.
Nói một cách khác, khi một thuốc có hằng số pKa 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 (pKa) của thuốc và pH của môi trường.
Dễ tan trong dịch tiêu hóa (tan trong nước)
Độ hoà tan trong lipid cao dễ qua màng của tế bào
**1.2. Vận chuyển thuốc bằng cách lọc**
Những thuốc có *trọng lượng phân tử thấp (1 00- 200), tan được trong nước*nhưng không tan được trong mỡ sẽ chui qua các ống dẫn (d= 4 - 40 Å) của màng sinh học do sự chênh lệch áp lực thuỷ
tĩnh. Ống dẫn của mao mạch cơ vân có đường kính là 30 Å, của mao mạch não là 7 - 9Å, 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 pKa của thuốc và pH của môi trường.
Thí dụ: khi uống 1 thuốc là acid yếu, có pKa = 4, gian 1 dạ dày có pH= 1 và gian 2 là huyết tương có pH = 7 (H.1)



Áp dụng phương trình Henderson - Hasselbach, ta có:
Ở gian 1 (dạ dày):
         [ R- COOH ]
log = --------------- 4 - 1 = 3; Log của 3 = 1000
          [ R - COO- ]
Ở gian 2 (máu):
         [ R- COOH ]
log = --------------- 4 - 7 = - 3; Log của - 3 = 1/1000
         [ R - COO- ]
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 g hi ở bảng1. Nên nhớ rằng base có pKa cao là base mạnh và acid có pKa cao là acid yếu.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **cid yếu** | **pKa** | **Base yếu** | **pKa** |
| Salicylic acidAcetylsalicylic acidSulfadiazinBarbitalBoric acid |   | ReserpinCodein Quinin Procain Atropin | 6.67.98.48.89. |

**Bảng 1.1: Trị số pKa của một số thuốc là acid và base yếu (ở nhiệt độ 250C)**Như vậy, salicylic acid (aspirin) đuợc hấp thu nhiều ở dạ dày và phần trên của ống tiêu hóa. Quabảng 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 t rường.
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 bà o. Điều này đã được dùng trong điều trị nhiễm độc phenobarbital: truyền dung dịch NaHCO 3 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 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 thuỷ phân, thường được gọi là các "bơm", thí dụ sự vận chuyển của Na+, K+, 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 t huốc. 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: càn g 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. Ngoại 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 điểm qua các đường dùng thuốc thông thường v à các đặc điểm của chúng.
***2.1.1. Qua đường tiêu hóa***Ưu điểm là dễ dùng vì là đường hấp thu tự nhiên.
Nhược điểm 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 điểm 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 2), 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 4 không được hấp thu: MgSO 4, Na2SO4 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 điểm 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 n hiều sợi thần kinh cảm giác nên đau, ít mạch máu nên thuốc hấp thu chậm
- Tiêm bắp: khắc phục được hai nhược điểm 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 n hanh, 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 h ay 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 c ác 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, thuố c xoa bóp, cao dán) có tác dụng nông 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 đư ợc 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 tạ i 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 m2) 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 λ)
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 (chi dưới, khung chậu) bằng dung dịch có tỷ trọng cao (hyperbaric solution) hơn dịch não tuỷ.
***2.1.5. Thông số dược đông 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 t huốc (biểu hiện qua C max và Tmax) so với liều đã dùng*. Sinh khả
dụng phản ánh sự hấp thu thuốc.
*2.1.5.2. Ý nghĩa*

 