**Câu 1. Các nguyên nhân gây ra tương tác dược động học? - Tác động lên các quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ thuốc** 🡪 thay đổi nồng độ thuốc / HT 🡪 thay đổi TD dlý hay độc tính

- Không liên quan đến cơ chế tác dụng của thuốc, khó đoán trước;- Nguy hiểm với thuocs có phạm vi điều trị hẹp (thuốc chống động kinh, thuốc chống đông máu … dạng uống);- Bệnh nhân có chức năng thải trừ thuốc suy giảm có nguy cơ cao gặp tương tác này: người cao tuổi, BN suy gan, suy thận

Các nguyên nhân bao gồm:

**1. *Thay đổi hấp thu tại vị trí đưa thuốc (Oral):***

***- Thay đổi pH dạ dày:***+ Thuốc giảm tiết HCl (kháng thụ thể H2, chẹn bơm proton), thuốc trung hòa HCl (antacid) 🡪 làm giảm hấp thu Griseofulvin, Fe++.***;***+ KS nhóm betalactam (Ampicilin, Cephalexin...),Macrolid (Erythromycin) bị phá hủy nhiều khi dùng đồng thời với vitamin C.

***- Thay đổi nhu động đường tiêu hóa:***+ Thuốc nhuận tràng, kích thích hay phong bế thần kinh thực vật (Propranolol, Physostigmin...) làm tăng nhu động dạ dày – ruột nên tống nhanh thuốc phối hợp ra khỏi đường tiêu hóa, hậu quả làm giảm/mất TD.

***- Tạo phức khó hấp thu giữa 2 thuốc khi dùng đồng thời:***+ Thuốc chứa ion kim loại hóa trị cao (Al3+, Ca2+, Fe2+, Fe3+)/ sữa tạo phức khó hấp thu khi dùng đồng thời với các KS nhóm Tetracyclin, Fluoroquinolol.

***- Cản trở cơ học, tạo lớp ngăn tiếp xúc của thuốc với niêm mạc ống tiêu hóa;***+ Thuốc bao che niêm mạc tiêu hóa (Kaolin, Smecta...);+ Uống thuốc đồng thời với bữa ăn.🡪 uống 2 thuốc cách nhau ≥ 2h.

***2. Thay đổi phân bố của thuốc trong cơ thể:***

- Đẩy nhau ra khỏi protein liên kết trong HT 2 thuốc có cùng điểm gắn với 1 protein huyết tương, thuốc bị đẩy có nồng độ dạng tự do tăng 🡪 làm tăng TD dược lý;Xảy ra với thuốc có tỷ lệ liên kết protein cao (>80%). VD: Miconazol, NSAIDs (Aspirin, Phenylbutazon)đẩyđượccácthuốcnhư:ThuốcAVK:Warfarin,Thuốcchốngungthư(Methotrexat)

- Thay đổi tỷ lệ nước của dịch ngoại bào/cơ thể:Mất dịch ngoại bào làm tăng nồng độ của thuốc phân bố nhiều trong nước;VD: Thuốc lợi tiểu (Furosemid) khi dùng đồng thời với Digoxin, Theophylin, Aminosid (Gentamicin, Amikacin...) làm tăng nồng độ của những thuốc này.

***3. Thay đổi chuyển hóa của thuốc tại gan:***

Thuốc có EH < 0,3 nhạy cảm với hiện tượng cảm ứng hoặc ức chế enzym gan

- TT do tăng cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan:Tăng chuyển hóa thuốc làm giảm nồng độ thuốc/HT;VD: Thuốc tránh thai dạng uống + Rifampicin ; Theophylin + người nghiện thuốc lá

- TT do ức chế enzym chuyển hóa thuốc ở gan: Giảm chuyển hóa thuốc làm tăng nồng độ thuốc/HT

VD:Cimetidin+Nifedipin;Erythromycin+Theophyli

\* Một số thuốc có ảhưởng đến htính của enzym gan:

|  |  |
| --- | --- |
| Chất cảm ứng (Inducer) | Chất ức chế (Inhibitor) |
| PhenobarbitalSpironolacton  Phenytoin Griseofulvin  Glutethimid Rifampicin  Meprobamat Rượu  Carbamazepin Thuốc lá  Primidon DDT | AllopurinolCimetidin  IMAO Miconazol  Disulfuram Isoniazid  T.A.O Enoxacin  Erythromycin  Josamicin |

***4. Thay đổi bài xuất thuốc qua thận: (thuốc bài xuất qua thận còn hoạt tính)***

- Thay đổi pH nước tiểu:+ Antacid, các thuốc giảm tiết HCl ở dạ dày... kiềm hoá nước tiểu, làm tăng thải trừ các thuốc acid yếu (Salicylat, Barbiturat) nên giảm TD; ngược lại giảm thải trừ thuốc base (Quinin, Theophylin) gây tích lũy, ngộ độc.+ Vitamin C liều cao (>2g) gây acid hóa nước tiểu

- Cạnh tranh chất mang với các thuốc thải trừ qua ống thận theo cơ chế vận chuyển tích cực

+ Probenecid + Ampicillin/Penicillin G, kéo dài t1/2 của 2 thuốc có lợi trong điều trị.

+ Probenecid + các Cephalosporin, kéo dài t1/2 gây tăng nguy cơ suy thận.

\* Một số thuốc phối hợp sẵn có lợi trong điều trị

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Biệt dược** | **Các thuốc phối hợp** | **Tác dụng** |
| Bactrim | Sulfamethoxazole + Trimethoprim | Diệt khuẩn |
| Rodogyl | Spiramycin + Metronidazol | Diệt vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí |
| Rifater | Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamid | Kháng lao |
| Augmentin | Acid Clavulanic + Amoxicillin | Ức chế betalactamase bảo vệ Amoxicillin |
| Gastrostat | Bismuth + Tetracyclin + Metronidazol | Diệt HP |