

TƯƠNG TÁC THUỐC KHÁNG SINH

Phạm Khắc Hiếu
Hội Thú y Việt Nam

Hiện nay, ở các nước trên thế giới cũng như ở Việt nam, đang có xu hướng phối hợp thuốc kháng sinh truyền thống với các chất chiết thực vật (trong đó có các kháng sinh thảo mộc, Phytoncid) nhằm làm tăng tác dụng kháng khuẩn và (hoặc) giảm sự kháng thuốc của vi khuẩn. Việc làm này rất đúng, rất trúng. Tuy nhiên, không thể phối hợp một cách tùy tiện. (Xin bạn đọc chú ý: ta không thể hiểu và không thể nói một cách lam dụng rằng: thuốc nguồn gốc thực vật đều có thể phối hợp tốt với các thuốc tân dược, khi dùng không có tác dụng phụ, vi khuẩn không kháng thuốc v.v... việc này đang gặp nhan nhản hàng ngày trong các lời quảng cáo trên các phương tiện thông tin đại chúng, hoặc thậm chí cả trong các bài giảng... cho sinh viên và học sinh). Muốn biết các chất chiết thực vật nào đó có thể phối hợp với thuốc kháng sinh nào đó hay không, nhất thiết phải làm thực nghiệm về sự tương tác giữa chúng với nhau. Bài viết này nhằm giúp các bạn đồng nghiệp, các cơ sở sản xuất kinh doanh thuốc thú y và thuốc nhân y tham khảo để vận dụng khi muốn sáng tạo thêm các sản phẩm mới.

Về nguyên tắc, khi phối hợp 2 loại thuốc với nhau, có 3 hệ quả sẽ xảy ra:

- Hoặc nâng cao tác dụng của nhau. Ta có tác

dụng hiệp đồng (sinergism).

- Hoặc làm hỏng (mất, giảm) tác dụng của nhau. Ta có tác dụng đối kháng (antagonism).

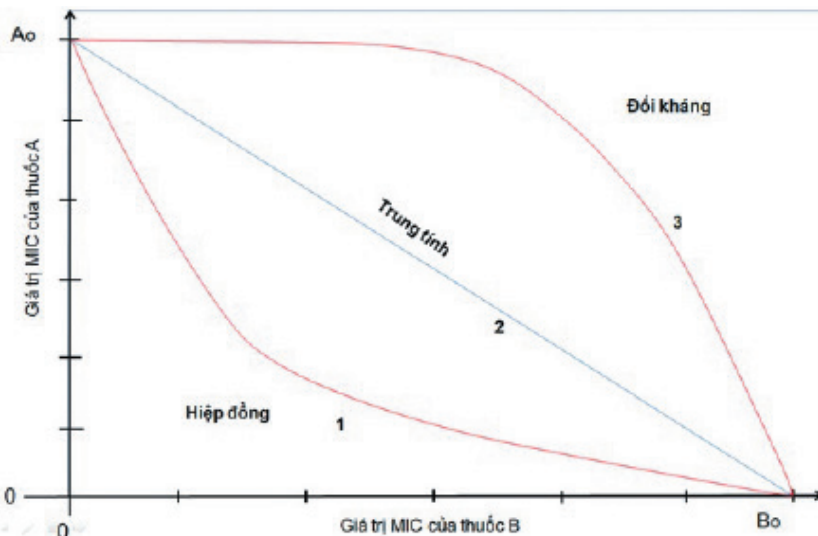
- Hoặc không ảnh hưởng gì, chúng "dùng dụng" với nhau. Ta gọi là tác dụng trung tính (additiv).

Trường hợp đối kháng, không bao giờ cho phép phối hợp sử dụng. Trường hợp có tác dụng hiệp đồng là điều ta cần tận dụng trong điều trị, vì chúng làm tăng tác dụng của nhau. Trường hợp không ảnh hưởng gì đến nhau, dùng dụng với nhau, mỗi thứ cứ tự phát huy tác dụng của mình, ta coi đây là một dạng tác dụng "thêm".

Ta có thể "đo đếm" được tương tác giữa 2 thuốc, bằng cách làm thực nghiệm, kiểm tra, xác định một tiêu chí tác dụng nào đó (thí dụ sự ức chế sinh sản phát triển của vi khuẩn) của từng thuốc riêng rẽ và của hỗn hợp 2 thuốc khi phối hợp dùng chung.

Từ số liệu về kết quả kiểm tra, vẽ đồ thị toán học để đánh giá tương tác giữa chúng. Ta xem xét ở hình dưới đây:

Để đánh giá và phân tích kết quả tương tác giữa 2



Các đường biểu diễn đồng khối (isobologram) về sự tương tác: hiệp đồng, trung tính hoặc đối kháng, khi phối hợp 2 thuốc với nhau

thuốc kháng khuẩn với nhau, theo cách tính toán kinh điển mà hiện nay vẫn đang được sử dụng ở các phòng thí nghiệm tiên tiến, người ta dùng phương pháp vẽ đồ thị dạng đồng khối (isobaric form).

Ta chọn 2 thuốc A và B cùng cho một đáp ứng giống nhau, ở một nồng độ tương ứng giống nhau. Thí dụ: cùng ức chế một enzym nào đó trong sự sinh sản của vi khuẩn, làm cho vi khuẩn không sinh sản được, bằng nồng độ MIC của mỗi thuốc.

Dãy 1: $0[A_0] + 1,0 [B_0]$; $0,1 [A_0] + 0,9 [B_0]$; $0,2 [A_0] + 0,8 [B_0]$
 $0,9 [A_0] + 0,1[B_0]$; $1 [A_0] + 0[B_0]$.

Dãy 2: $0 [B_0] + 1 [A_0]$; $0,1 [B_0] + 0,9 [A_0]$; $0,2[B_0] + 0,8 [A_0]$
 $0,9[B_0] + 0,1[A_0]$; $1[B_0] + 0[A_0]$.

này đến nồng độ MIC của thuốc kia.

Từ các kết quả kiểm tra, ta vẽ được đồ thị dạng đồng khối như trên.

Trên đồ thị, ta có đường cong (1), đường lõm (3) và đường thẳng (2).

Đường x (trục hoành) thể hiện dãy nồng độ trong phạm vi MIC của thuốc B (với B_0 là giá trị MIC đo được của B).

Đường y (trục tung) thể hiện dãy nồng độ trong phạm vi MIC của thuốc A (với A_0 là giá trị MIC đo được của A).

Đường cong (1) xác lập dạng hiệp đồng của 2 thuốc A và B.

Đường thẳng (2) thể hiện dạng trung tính giữa 2 thuốc A và B.

Đường lõm (3) thể hiện dạng đối kháng của 2 thuốc A và B.

Quan sát đồ thị, ta thấy:

- Nếu giữa 2 thuốc A và B có tương tác trung tính, lúc đó sự nâng cao nồng độ thuốc B sẽ làm giảm 1 cách tuyến tính giá trị MIC của thuốc A. Trong tình hình như vậy, tác dụng của 2 thuốc có thể thay thế cho nhau.

- Nếu 2 thuốc hiệp đồng với nhau, khi tăng 1 đơn vị nồng độ MIC của thuốc B, sẽ thu được giá trị MIC của thuốc A thấp hơn một cách tin cậy, có ý nghĩa (tức là tiềm lực của thuốc A tăng lên).

- Nếu 2 thuốc đối kháng nhau, lúc đó dù có tăng

Đầu tiên ta phải làm thực nghiệm kiểm tra riêng rẽ từng thuốc để xác định MIC của chúng. Và, gọi A_0 là nồng độ MIC của thuốc A; B_0 là nồng độ MIC của thuốc B.

Từ kết quả xác định MIC của thuốc A và MIC của thuốc B, ta phối hợp 2 thuốc A và B theo những nồng độ [A] và [B] khác nhau, tương ứng trong phạm vi nồng độ MIC của chúng. Cụ thể:

Như vậy, ta có thể đánh giá tác dụng của thuốc

nồng độ MIC của thuốc B cũng không làm giảm giá trị MIC của thuốc A. (trên hình vẽ, ta thấy phần đầu của đường biểu diễn (3) gần như nằm ngang).

Phương pháp “đo đếm” kinh điển này, không thể cho ta biết về phương thức tương tác xảy ra, và về mức độ sự tương tác đó.

Hiện nay đã dùng phương pháp “đồ họa 3 chiều” (3D) để vẽ các tương tác thuốc mà ta thu được từ kết quả làm thực nghiệm nói trên, để dễ quan sát.

Với phương pháp kiểm tra tương tác giữa các thuốc kháng sinh truyền thống với nhau (đang sử dụng phổ biến), theo mô hình thực nghiệm và vẽ đồ thị đồng khối nói trên, ta đã có một số tổng kết:

- Phần lớn các thuốc kháng sinh kim khuẩn (thí dụ các tetracyclin, erythromycin, cloramphenicol...) đối kháng với các thuốc diệt khuẩn (thí dụ: vancomycin, penicillin...). Trong lâm sàng, ta cần tránh, không phối hợp sử dụng.

- Phần lớn các thuốc kháng sinh diệt khuẩn, nói chung, chúng hiệp đồng với nhau. Trong lâm sàng ta có thể phối hợp sử dụng. (Trừ trường hợp ngoại lệ rifampin, thuốc này ức chế ARN - polymerase và ngăn trở sự tăng trưởng các tế bào, vì thế các thuốc diệt khuẩn khác không đạt được hiệu quả tác dụng).

Với các chất chiết thực vật có chứa các phytonoid của Việt Nam, có thể phối hợp với thuốc kháng sinh hay không?, có thể phối hợp giữa chúng với nhau hay không?, ta chỉ có thể nói một cách khoa học, chắc chắn sau khi đã có kết quả đánh giá về sự tương tác giữa chúng với nhau ./.