

Bài 2: ĐẠI CƯƠNG VỀ DUỢC LỰC HỌC

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

1. Trình bày được cơ chế tác dụng của thuốc qua receptor và không qua receptor.
2. Phân biệt được các cách tác dụng của thuốc.
3. Trình bày được những yếu tố thuộc về bản thân thuốc quyết định tác dụng của thuốc (lý hóa, cấu trúc, dạng bào chế).
4. Nêu được những yếu tố chính về phía người bệnh có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc (tuổi, quen thuốc).
5. Trình bày được 5 trạng thái tác dụng đặc biệt của thuốc.

Dược lực học nghiên cứu tác dụng của thuốc lên cơ thể sống, giải thích cơ chế của các tác dụng sinh hóa và sinh lý của thuốc. Phân tích càng đầy đủ được các tác dụng, càng cung cấp được những cơ sở cho việc dùng thuốc hợp lý trong điều trị. Đây là nhiệm vụ cơ bản nhất và cũng là khó khăn lớn nhất của dược lực học.

1. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA THUỐC

1.1. Receptor

- Tác dụng của phần lớn các thuốc là kết quả của sự tương tác giữa thuốc với receptor (thể thụ cảm). *Receptor là một thành phần đại phân tử (macromolécular) tồn tại với một lượng giới hạn trong một số tế bào đích, có thể nhận biết một cách đặc hiệu chỉ một phân tử "thông tin" tự nhiên (hormon, chất dẫn truyền thần kinh), hoặc một tác nhân ngoại lai (chất hóa học, thuốc) để gây ra một tác dụng sinh học đặc hiệu, là kết quả của tác dụng tương hỗ đó.*

Thành phần đại phân tử của receptor thường là protein vì chỉ có protein mới có cấu trúc phức tạp để nhận biết đặc hiệu của một phân tử có cấu trúc 3 chiều.

Receptor có 2 chức phận:

1) Nhận biết các phân tử thông tin (hay còn gọi là ligand) bằng sự gắn đặc hiệu các phân tử này vào receptor theo các liên kết hóa học:

- Liên kết ion: các chất hóa học mang điện tích (như nhóm amoni bậc 4 của acetylcholin có điện tích dương), sẽ gắn vào vùng mang điện tích trái dấu của receptor theo liên kết này, với lực liên kết khoảng 5- 10 kcal/ mol.

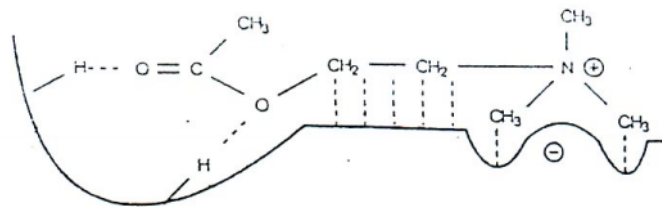
- Liên kết hydro: do sự phân bố không đồng đều electron trong phân tử nên có mối liên kết giữa nguyên tử hydro với các nguyên tử có điện tích âm cao như oxy, nitơ và fluor. Lực liên kết khoảng 2- 5 kcal/ mol

- Liên kết Van- der- Waals: là lực liên kết của mối tương hỗ giữa các electron với các nhân của các phân tử sát bên. Lực liên kết phụ thuộc vào khoảng cách giữa các phân tử, lực này tương đối yếu, khoảng 0,5 kcal/ mol. Các thuốc có vòng benzen, có mật độ electron phân bố đồng đều thường có mối liên kết này.

Các lực liên kết trên đều là thuận nghịch.

- Liên kết cộng hóa trị: là lực liên kết giữa các nguyên tử bằng những cặp điện tử chung. Vì là lực liên kết lớn 50- 150 kcal/ mol nên là liên kết không thuận nghịch ở nhiệt độ cơ thể, không có chất xúc tác. Loại liên kết này ít gặp. Thí dụ liên kết giữa chất alkyl hóa với tế bào ung thư, các thuốc ức chế enzym mono- amin oxydase (MAOI), thuốc trừ sâu lân hữu cơ với cholinesterase.

Một phân tử thuốc có thể gắn vào receptor theo nhiều kiểu liên kết. Thí dụ: acetylcholin gắn vào receptor M- cholinergic:



Hình 2.1. Phức hợp acetylcholin - receptor M

Acetylcholin gắn vào receptor M theo đường nối sau:

- Hai O của chức ester tạo liên kết hydro với receptor
- Nhóm CH_2-CH_2 gắn với receptor bằng liên kết phân tử (lực Van - der- Waals)
- Hai gốc CH_3 của amin bậc 4 gắn vào các khoang của vị trí anion cũng bằng lực Van- der- Waals

2) Chuyển tác dụng tương hỗ giữa ligand và receptor thành một tín hiệu để gây ra được đáp ứng tế bào. Các receptor nằm ở nhân tế bào được hoạt hóa bởi các ligand gắn trên các vị trí đặc hiệu của ADN nằm trong các vùng điều hòa gen, gây ra sự sao chép các gen đặc hiệu (receptor của hormon steroid, vitamin D_3 ...). Các receptor nằm ở màng tế bào vì ở xa nhân nên không tham gia trực tiếp vào các chương trình biểu hiện của gen. Khi các ligand tác động lên receptor sẽ làm sản xuất ra các phân tử trung gian - "người truyền tin thứ 2" (AMP_v , GMP_v , IP_3 , Ca^{2+} , diacetyl glycerol...)- Những chất này sẽ gây ra một loạt phản ứng trong tế bào, dẫn tới một thay đổi chuyển hóa trong tế bào, cùng với hoặc không có sự thay đổi về biểu hiện gen (receptor của adrenalin, của benzodiazepin...).

Như vậy, khi thuốc gắn vào receptor của tế bào thì gây ra được tác dụng sinh lý. Nhưng có khi thuốc gắn vào tế bào mà không gây ra tác dụng gì, nơi gắn thuốc được gọi là nơi tiếp nhận (acceptor) hoặc receptor câm, (silent receptor) như thuốc mê gắn vào tế bào mỡ, digitalis gắn vào gan, phổi, thận...

Thuốc gắn vào receptor phụ thuộc vào ái lực (affinity) của thuốc với receptor. Hai thuốc có cùng receptor, thuốc nào có ái lực cao hơn sẽ đẩy được thuốc khác ra. Còn tác dụng của thuốc là do

hiệu lực (efficacy) của thuốc trên receptor đó. Ái lực và hiệu lực không phải lúc nào cũng đi cùng nhau: acetylcholin là chất dẫn truyền thần kinh của hệ phó giao cảm, khi gắn vào receptor M, gây hiệu lực làm tăng tiết nước bọt, co đồng tử, chậm nhịp tim...; atropin có ái lực trên receptor M mạnh hơn acetylcholin rất nhiều nên đẩy được acetylcholin ra khỏi receptor M, nhưng bản thân nó lại không có hiệu lực gì. Ở lâm sàng, tác dụng của atropin quan sát được chính là tác dụng của sự thiếu vắng acetylcholin trên receptor M: khô miệng (giảm tiết nước bọt), giãn đồng tử, nhịp tim nhanh...

1.2. Các cơ chế tác dụng của thuốc

1.2.1. Tác dụng của thuốc thông qua receptor

Thuốc tác dụng trực tiếp trên các receptor của các chất nội sinh (hormon, chất dẫn truyền thần kinh): nhiều thuốc tác dụng trên các receptor sinh lý và thường mang tính đặc hiệu. Nếu tác dụng của thuốc lên receptor giống với chất nội sinh, gọi là chất *đồng vận* hay chất *chủ vận* (agonists), như pilocarpin trên receptor M- cholinergic. Nếu thuốc gắn vào receptor, không gây tác dụng giống chất nội sinh, trái lại, ngăn cản chất nội sinh gắn vào receptor, gây tác dụng ức chế chất đồng vận, được gọi là chất *đối kháng* (antagonists), như d- tubocurarin tranh chấp với acetylcholin tại receptor N của cơ vân.

- Một số thuốc thông qua việc giải phóng các chất nội sinh trong cơ thể để gây tác dụng: amphetamin giải phóng adrenalin trên thần kinh trung ương, nitrit làm giải phóng NO gây giãn mạch...

Xét trên nhiều mặt, protein là một nhóm quan trọng của receptor - thuốc. Do đó, ngoài receptor tế bào, các receptor của thuốc còn là:

- Các enzym chuyển hóa hoặc điều hòa các quá trình sinh hóa có thể bị thuốc ức chế hoặc hoạt hóa:

. Thuốc ức chế enzym: captopril ức chế enzym chuyển angiotensin I không hoạt tính thành angiotensin II có hoạt tính dùng chữa cao huyết áp; các thuốc chống viêm phi steroid ức chế cyclooxygenase, làm giảm tổng hợp prostaglandin nên có tác dụng hạ sốt, chống viêm; thuốc trợ tim digitalis ức chế Na^+ - K^+ ATPase...

. Thuốc hoạt hóa enzym: các yếu tố vi lượng như Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} hoạt hóa nhiều enzym protein kinase, phosphokinase tác dụng lên nhiều quá trình chuyển hóa của tế bào.

- Các ion: thuốc gắn vào các kênh ion, làm thay đổi sự vận chuyển ion qua màng tế bào. Novocain cản trở Na^+ nhập vào tế bào thần kinh, ngăn cản khử cực nên có tác dụng gây tê; benzodiazepin làm tăng nhập Cl^- vào tế bào, gây an thần.

1.2.2. Tác dụng của thuốc không qua receptor

Một số thuốc có tác dụng không phải do kết hợp với receptor.

- Thuốc có tác dụng do tính chất lý hóa, không đặc hiệu:

Các muối chứa các ion khó hấp thu qua màng sinh học như MgSO_4 , khi uống sẽ "gọi nước" ở thành ruột vào lòng ruột và giữ nước trong lòng ruột nên có tác dụng tẩy; khi tiêm vào tĩnh mạch sẽ kéo nước từ gian bào vào máu nên được dùng chữa phù não.

Isosorbid, mannitol dùng liều tương đối cao, làm tăng áp lực thẩm thấu trong huyết tương. Khi lọc qua cầu thận, không bị tái hấp thu ở ống thận, làm tăng áp lực thẩm thấu trong ống thận, có tác dụng lợi niệu.

Những chất tạo chelat hay còn gọi là chất "càng cua" do có các nhóm có cực như -OH, -SH, -NH₂, dễ tạo phức với các ion hóa trị 2, đẩy chúng ra khỏi cơ thể. Các chất "càng cua" như EDTA (ethyl diamin tetra acetic acid), BAL (British anti lewisit - dimercaprol), d- penicilamin thường được dùng để chữa ngộ độc kim loại nặng như Cu²⁺, Pb²⁺, Hg²⁺ hoặc thải trừ Ca²⁺ trong ngộ độc digital.

Than hoạt hấp phụ được các hơi, các độc tố nên dùng chữa đầy hơi, ngộ độc.

Các base yếu làm trung hòa dịch vị acid dùng để chữa loét dạ dày (kháng acid), như hydroxyd nhôm, magnesi oxyd.

- Thuốc có cấu trúc tương tự như những chất sinh hóa bình thường, có thể thâm nhập vào các thành phần cấu trúc của tế bào, làm thay đổi chức phận của tế bào. Thuốc giống purin, giống pyrimidin, nhập vào acid nucleic, dùng chống ung thư, chống virus. Sulfamid gần giống paraamino benzoic acid (PABA), làm vi khuẩn dùng "nhầm", không phát triển được.

2. CÁC CÁCH TÁC DỤNG CỦA THUỐC

Khi vào cơ thể, thuốc có thể có 4 cách tác dụng sau:

2.1. Tác dụng tại chỗ và toàn thân:

- Tác dụng tại chỗ là tác dụng ngay tại nơi thuốc tiếp xúc, khi thuốc chưa được hấp thu vào máu: thuốc sát khuẩn ngoài da, thuốc làm săn niêm mạc (tani n), thuốc bọc niêm mạc đường tiêu hóa (kaolin, hydroxyd nhôm).

- Tác dụng toàn thân là tác dụng xảy ra sau khi thuốc đã được hấp thu vào máu qua đường hô hấp, đường tiêu hóa hay đường tiêm: thuốc mê, thuốc trợ tim, thuốc lợi niệu. Như vậy, tác dụng toàn thân không có nghĩa là thuốc tác dụng khắp cơ thể mà chỉ là thuốc đã vào máu để "đi" khắp cơ thể.

Tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân có thể gây hiệu quả trực tiếp hoặc gián tiếp: tiêm d - tubocurarin vào tĩnh mạch, thuốc *trực tiếp* tác dụng lên bản vận động làm liệt cơ vân và *gián tiếp* làm ngừng thở do cơ hoành và cơ liên sườn bị liệt chứ không phải thuốc ức chế trung tâm hô hấp.

Mặt khác, tác dụng gián tiếp còn có thể thông qua phản xạ: khi ngất, ngửi ammoniac, các ngọn dây thần kinh trong niêm mạc đường hô hấp bị kích thích, gây phản xạ kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch ở hành tủy, làm người bệnh hồi tỉnh.

2.2. Tác dụng chính và tác dụng phụ

- Tác dụng chính là tác dụng để điều trị

- Ngoài tác dụng điều trị, thuốc có thể còn gây nhiều tác dụng khác, không có ý nghĩa trong điều trị, được gọi là tác dụng không mong muốn, tác dụng dụng ngoại ý (adverse drug reactions - ADR). Các tác dụng ngoại ý có thể chỉ gây khó chịu cho người dùng (chóng mặt, buồn nôn, mất ngủ), gọi là tác dụng phụ; nhưng cũng có thể gây phản ứng độc hại (ngay với liều điều trị) như xuất huyết tiêu hóa, giảm bạch cầu, tụt huyết áp thế đứng...

Thí dụ: aspirin là thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm (tác dụng chính), nhưng gây chảy máu tiêu hóa (tác dụng độc hại). Nifedipin, thuốc chẹn kênh calci dùng điều trị tăng huyết áp (tác dụng

chính), nhưng có thể gây nhức đầu, nhịp tim nhanh (tác dụng phụ), ho, phù chân, tăng enzym gan, tụt huyết áp (tác dụng độc hại).

Trong điều trị, thường phối hợp thuốc để làm tăng tác dụng chính và giảm tác dụng không mong muốn. Thí dụ uống thuốc chẹn β giao cảm cùng với nifedipin sẽ làm giảm được tác dụng làm tăng nhịp tim, nhức đầu của nifedipin. Cũng có thể thay đổi đường dùng thuốc như dùng thuốc đặt hậu môn để tránh tác dụng khó uống, gây buồn nôn.

2.3. Tác dụng hồi phục và không hồi phục

- Tác dụng hồi phục: sau tác dụng, thuốc bị thải trừ, chức phận của cơ quan lại trở về bình thường. Sau gây mê để phẫu thuật, người bệnh lại có trạng thái bình thường, tỉnh táo.

- Tác dụng không hồi phục: thuốc làm mất hoàn toàn chức phận của tế bào, cơ quan. Thí dụ: thuốc chống ung thư diệt tế bào ung thư, bảo vệ tế bào lành; thuốc sát khuẩn bôi ngoài da diệt vi khuẩn nhưng không ảnh hưởng đến da; kháng sinh cloramphenicol có tai biến gây suy tủy xương.

2.4. Tác dụng chọn lọc

Tác dụng chọn lọc là tác dụng điều trị xảy ra sớm nhất, rõ rệt nhất. Thí dụ aspirin uống liều 1 - 2 g/ ngày có tác dụng hạ sốt và giảm đau, uống liều 4 - 6 g/ ngày có cả tác dụng chống viêm; digitalis gắn vào tim, não, gan, thận... nhưng với liều điều trị, chỉ có tác dụng trên tim; albuterol (Salbutamol- Ventolin) kích thích chọn lọc receptor β_2 adrenergic...

Thuốc có tác dụng chọn lọc làm cho việc điều trị trở nên dễ dàng hơn, hiệu quả hơn, tránh được nhiều tác dụng không mong muốn.

3. NHỮNG YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÁC DỤNG CỦA THUỐC:

3.1. Về thuốc

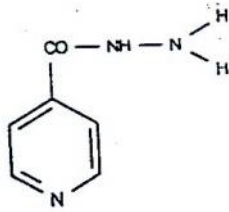
3.1.1. Thay đổi cấu trúc làm thay đổi dược lực học của thuốc.

Như ta đã biết, thuốc muốn có tác dụng, phải gắn được vào receptor (ái lực với receptor) và sau đó là hoạt hóa được receptor đó (có hiệu lực hay tác dụng dược lý). Receptor mang tính đặc hiệu cho nên thuốc cũng phải có cấu trúc đặc hiệu. Receptor được ví như ổ khóa và thuốc là chìa khóa. Một sự thay đổi nhỏ về cấu trúc hóa học (hình dáng phân tử của thuốc) cũng có thể gây ra những thay đổi lớn về tác dụng.

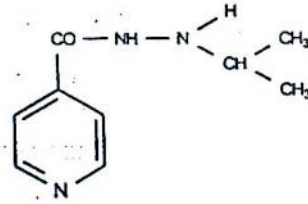
Như vậy việc tổng hợp các thuốc mới thường nhằm:

- Làm tăng tác dụng điều trị và giảm tác dụng không mong muốn. Khi thêm F vào vị trí 9 và CH_3 vào vị trí 16 của corticoid (hormon vỏ thượng thận), ta được betametason có tác dụng chống viêm gấp 25 lần và không có tác dụng giữ Na^+ như corticoid, tránh phải ăn nhạt.

- Làm thay đổi tác dụng dược lý: thay đổi cấu trúc của isoniazid (thuốc chống lao), ta được iproniazid, có tác dụng chống trầm cảm, do gắn vào receptor hoàn toàn khác.

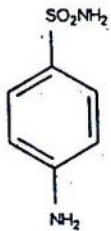


Isoniazid

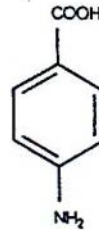


Iproniazid

- Trở thành chất đối kháng tác dụng: PABA là nguyên liệu để tổng hợp thức ăn cho vi khuẩn. Sunfanilamid có công thức gần giống PABA, làm vi khuẩn sử dụng "nhầm", không phát triển được. Vì vậy, sulfanilamid có tác dụng kìm khuẩn.



Sulfanilamid



PABA (para amino benzoic acid)

Kháng histamin H₁ có công thức gần giống với histamin, tranh chấp với histamin tại receptor H₁.

- Các đồng phân quang học hoặc đồng phân hình học của thuốc cũng làm thay đổi cường độ tác dụng, hoặc làm thay đổi hoàn toàn tác dụng của thuốc.

l. isoprenalin có tác dụng kích thích receptor β adrenergic 500 lần mạnh hơn d. isoprenalin.

l. quinin là thuốc chữa sốt rét, d. quinin (quinidin) là thuốc chữa loạn nhịp tim.

- Càng ngày người ta càng hiểu rõ được siêu cấu trúc của receptor và sản xuất các thuốc rất đặc hiệu, gắn được vào dưới typ của receptor: receptor adrenergic α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 , receptor cholinergic M₁, M₂, M₃, receptor dopaminergic D₁, D₂, ... D₇.

3.1.2. Thay đổi cấu trúc thuốc, làm thay đổi dược động học của thuốc

Khi cấu trúc của thuốc thay đổi, làm tính chất lý hóa của thuốc thay đổi, ảnh hưởng đến sự hòa tan của thuốc trong nước hoặc trong lipid, ảnh hưởng đến sự gắn thuốc vào protein, độ ion hóa của thuốc và tính vững bền của thuốc. Một số ví dụ:

- Dopamin không qua được hàng rào máu não, nhưng l. dopamin (Levo dopa), chất tiền thân của dopamin thì qua được.

- Estradiol thiên nhiên không uống được vì bị chuyển hóa mạnh ở gan. dẫn xuất ethinyl estradiol (-C \equiv CH gắn ở vị trí 17) rất ít bị chuyển hóa nên uống được.

- Tolbutamid bị microsom gan oxy hóa gốc CH₃ ở vị trí para, có t/2 huyết tương là 4- 8 h. Thay gốc CH₃ bằng Cl (Clorpropamid) sẽ rất khó bị chuyển hóa, làm t/2 của thuốc kéo dài tới 35 h.

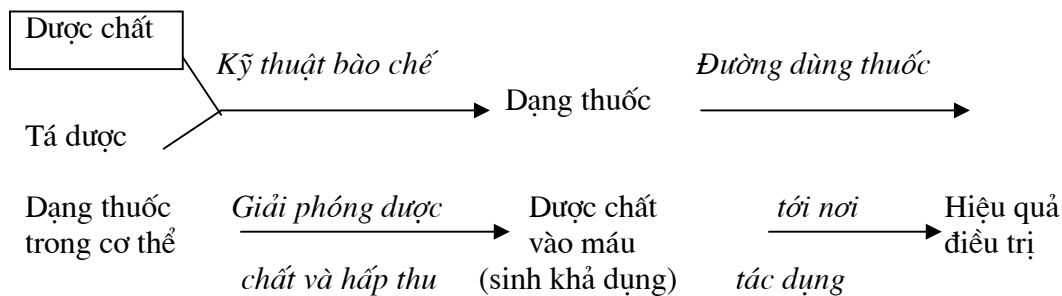
- Các thiobarbituric ít bị phân ly hơn barbituric ở pH của ống thận nên bị thải trừ chậm hơn.

Qua đây ta có thể nhận thấy rằng, khi thuốc gắn vào receptor để gây hiệu lực, không phải toàn bộ phân tử thuốc mà chỉ có những nhóm chức phận gắn vào receptor. Khi thay đổi cấu trúc của nhóm hoặc vùng chức phận, dược lực học của thuốc sẽ thay đổi. Còn khi thay đổi cấu trúc ở ngoài vùng chức phận, có thể thay đổi dược động học của thuốc.

3.2. Dạng thuốc

Dạng thuốc là hình thức trình bày đặc biệt của dược chất để đưa dược chất vào cơ thể. Dạng thuốc phải được bào chế sao cho tiện bảo quản, vận chuyển, sử dụng và phát huy tối đa hiệu lực chữa bệnh của thuốc.

Có thể tóm tắt quá trình hình thành và phát huy tác dụng của một dạng thuốc trong cơ thể như sau:



Qua sơ đồ, ta thấy từ 1 dược chất, các nhà bào chế có thể đưa ra thị trường nhiều loại biệt dược (dạng thuốc) khác nhau, có sinh khả dụng khác nhau do đó có ảnh hưởng khác nhau tới hiệu quả điều trị.

3.2.1. Trạng thái của dược chất

- Độ tán nhỏ: thuốc càng mịn, diện tiếp xúc càng tăng, hấp thu thuốc càng nhanh.
- Dạng vô định hình và dạng tinh thể: thuốc rắn ở dạng vô định hình dễ tan, dễ hấp thu.

3.2.2. Tá dược

Tá dược không phải chỉ là "chất độn" để bao gói thuốc mà còn ảnh hưởng đến độ hòa tan, khuếch tán... của thuốc. Khi thay calci sulfat (thạch cao, tá dược cổ điển) bằng lactose để dập viên diphenylhydantoin, đã gây hàng loạt ngộ độc diphenylhydantoin do lượng thuốc được hấp thu nhiều hơn (Úc, 1968). Nguyên nhân là tá dược calci sulfat chỉ đóng vai trò một khung mang, không tiêu và xốp, làm dược chất được giải phóng từ từ trong ống tiêu hóa. Còn lactose lại làm dược chất dễ tan, nên được hấp thu nhanh trong thời gian ngắn.

3.2.3. Kỹ thuật bào chế và dạng thuốc

Kỹ thuật bào chế là một yếu tố không kém phần quan trọng có tác động trực tiếp đến sinh khả dụng của thuốc, có thể kiểm soát được sự giải phóng dược chất và vị trí để thuốc giải phóng (giải phóng tại đích). Vì vậy nó thường được các nhà sản xuất giữ bí mật.

Hiện có rất nhiều dạng thuốc khác nhau được sản xuất theo các kỹ thuật khác nhau để sao cho:

- Hoạt tính của thuốc được vững bền
- Dược chất được giải phóng với tốc độ ổn định
- Dược chất được giải phóng tại nơi cần tác dụng (giải phóng tại đích, targeting medication)

- Thuốc có sinh khả dụng cao.

3.3. Về người dùng thuốc

3.3.1. Đặc điểm về tuổi (xin xem phần "dược động học")

3.3.1.1. Trẻ em:

"Trẻ em không phải là người lớn thu nhỏ lại", nghĩa là không phải chỉ giảm liều thuốc của người lớn thì thành liều của trẻ em, mà trẻ em còn có những đặc điểm riêng của sự phát triển, đó là:

- Sự gắn thuốc vào protein huyết tương còn ít, mặt khác, một phần protein huyết tương còn gắn bilirubin, dễ bị thuốc đẩy ra, gây ngộ độc bilirubin.
- Hệ enzym chuyển hóa thuốc chưa phát triển
- Hệ thải trừ thuốc chưa phát triển
- Hệ thần kinh chưa phát triển, myelin còn ít, hàng rào máu - não chưa đủ bảo vệ nên thuốc dễ thấm qua và tế bào thần kinh còn dễ nhạy cảm (như với morphin)
- Tế bào chứa nhiều nước, không chịu được thuốc gây mất nước.
- Mọi mô và cơ quan đang phát triển, hết sức thận trọng khi dùng các loại hormon.

Một số tác giả đã đưa ra các công thức để tính liều lượng cho trẻ em:

1. Công thức của Young: dùng cho trẻ từ 2- 12 tuổi

$$\frac{\text{Tuổi TE}}{\text{Tuổi TE} + 12} \times \text{Liều người lớn}$$

2. Công thức của Cowling: Dùng cho trẻ em từ 2 - 12 tuổi

$$\frac{\text{Tuổi TE} + 1}{24} \times \text{Liều người lớn}$$

Thí dụ: liều cho người lớn là 2,0. Liều cho trẻ 4 tuổi là

$$\frac{4 + 1}{24} \times 2,0 \text{ g} = 0,41 \text{ g}$$

3. Công thức của Fried: dùng cho nữ nhi

$$\frac{\text{Tuổi TE (tháng)}}{150 \text{ (Trọng lượng trung bình của người lớn)}} \times \text{Liều người lớn}$$

4. Công thức của Clark

$$\text{Trọng lượng TE (pounds)}$$

$$\frac{\quad}{150} \times \text{Liều người lớn}$$

Tuy nhiên tính liều theo diện tích cơ thể thì tốt hơn. Khi đó dùng công thức:

$\frac{\text{BSA (m}^2\text{) của trẻ em}}{1.7} \times \text{Liều người lớn}$

BSA: Body Surface Area-Diện tích cơ thể (tra monogram)

1.7: BSA trung bình của người lớn

3.3.1.2. Người cao tuổi

Người cao tuổi cũng có những đặc điểm riêng cần lưu ý:

- Các hệ enzym đều kém hoạt động vì đã "lão hóa"
- Các tế bào ít giữ nước nên cũng không chịu được thuốc gây mất nước
- Người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh (cao huyết áp, xơ vữa mạch, thấp khớp, tiểu đường...) nên phải dùng nhiều thuốc một lúc. Cần rất chú ý tương tác thuốc khi kê đơn (xin xem phần "tương tác thuốc")

3.3.2. Đặc điểm về giới

Nhìn chung, không có sự khác biệt về tác dụng và liều lượng của thuốc giữa nam và nữ. Tuy nhiên, với nữ giới, cần chú ý đến 3 thời kỳ:

3.3.2.1. Thời kỳ có kinh nguyệt

Không cấm hẳn thuốc. Nếu phải dùng thuốc dài ngày, có từng đợt ngừng thuốc thì nên sắp xếp vào lúc có kinh.

3.3.2.2. Thời kỳ có thai

Trong 3 tháng đầu, thuốc dễ gây dị tật bẩm sinh, tạo ra quái thai. Trong 3 tháng giữa thuốc có thể ảnh hưởng xấu đến sự phát triển của bào thai, đến chức phận phát triển của các cơ quan. Trong 3 tháng cuối, thuốc có thể gây xảy thai, đẻ non.

Vì vậy, khi cần chỉ định thuốc cho phụ nữ có thai, cần cân nhắc thật kỹ giữa lợi ích cho người mẹ và mức nguy hại cho bào thai. Nói chung, trong 3 tháng đầu, tuyệt đối tránh dùng mọi loại thuốc.

Đối với người mẹ, khi có thai, lượng nước giữ lại trong cơ thể tăng, thể tích máu tăng, hàm lượng protein huyết tương có thể giảm, lượng lipid có thể tăng... làm ảnh hưởng đến động học của thuốc.

3.3.2.3. Thời kỳ cho con bú

Rất nhiều thuốc khi dùng cho người mẹ sẽ thải trừ qua sữa và như vậy có thể gây độc hại cho con. Các nghiên cứu về các loại thuốc này nói chung còn chưa được đầy đủ, do đó tốt nhất là chỉ nên dùng những loại thuốc thật cần thiết cho mẹ. Tuyệt đối không dùng những thuốc có chứa thuốc phiện và dẫn xuất của thuốc phiện (thuốc ho, codein, viên rửa) vì thuốc thải trừ qua sữa và trung tâm hô hấp của trẻ rất nhạy cảm, có thể bị ngừng thở. Không dùng các loại corticoid (làm suy thượng thận trẻ), các kháng giáp trạng tổng hợp và iod (gây rối loạn tuyến giáp), cloramphenicol và thuốc phối hợp sulfametoxazol + trimethoprim (Co-trimoxazol) vì có thể gây suy tuỷ xương. Cần rất thận trọng khi dùng các thuốc ức chế thần kinh trung ương (meprobamat, diazepam), thuốc chống động kinh, đều gây mờ màng và li bì cho trẻ.

4. NHỮNG TRẠNG THÁI TÁC DỤNG ĐẶC BIỆT CỦA THUỐC

Trong quá trình sử dụng thuốc, ngoài tác dụng điều trị, đôi khi còn gặp những tác dụng "không mong muốn" do sự phản ứng khác nhau của từng cá thể với thuốc.

4.1. Phản ứng có hại của thuốc (Adverse drug reactions - ADR)

"Một phản ứng có hại của thuốc là một phản ứng độc hại, không định được trước và xuất hiện ở liều lượng thường dùng cho người" (Định nghĩa của Chương trình giám sát thuốc quốc tế - WHO).

ADR là tên gọi chung cho mọi triệu chứng bất thường xảy ra khi dùng thuốc đúng liều. Có thể chỉ là những triệu chứng rất nhẹ như nhức đầu, buồn nôn... cho đến những triệu chứng rất nặng dẫn đến tử vong như sốc, phản vệ, suy tuỷ xương. Tùy theo nước và tùy theo tác giả, ADR có thể xảy ra khoảng 8- 30% số người dùng thuốc.

4.2. Phản ứng dị ứng

Dị ứng thuốc cũng là 1 ADR.

Do thuốc là 1 protein lạ (insulin, thyroxin lấy từ súc vật), là đa peptid, polysaccharid có phân tử lượng cao, mang tính kháng nguyên. Tuy nhiên, những thuốc có phân tử lượng thấp hoặc chính sản phẩm chuyển hóa của nó cũng có thể gây dị ứng, chúng được gọi là bán kháng nguyên hay "hapten". Vào cơ thể, hapten có khả năng gắn với một protein nội sinh theo đường nối cộng hóa trị và tạo thành phức hợp kháng nguyên.

Những thuốc có mang nhóm NH_2 ở vị trí para, như benzocain, procain, sulfonamid, sulfonylurea... là những thuốc dễ gây mẫn cảm vì nhóm NH_2 dễ bị oxy hóa và sản phẩm oxy hóa đó sẽ dễ gắn với nhóm SH của protein nội sinh để thành kháng nguyên.

Phản ứng miễn dịch dị ứng được chia thành 4 typ dựa trên cơ sở của cơ chế miễn dịch:

- Typ I hay phản ứng phản vệ (anaphylactic reactions) do sự kết hợp của kháng nguyên với kháng thể IgE, gắn trên bạch cầu ưa base tuần hoàn hoặc các dưỡng bào. Phản ứng làm giải phóng nhiều chất hóa học trung gian như histamin, leucotrien, prostaglandin, gây giãn mạch, phù và vi êm. Các cơ quan đích của phản ứng này là đường tiêu hóa (dị ứng thức ăn), da (mày đay, viêm da dị ứng), đường hô hấp (viêm mũi, hen) và hệ tim - mạch (sốc phản vệ)

Các phản ứng này thường xảy ra ngay sau khi dùng thuốc.

Các thuốc dễ gây phản ứng typ I: thuốc tê procain, lidocain, kháng sinh nhóm β lactam, aminoglycosid, huyết thanh, γ globulin, vaccin, vitamin B₁ tiêm tĩnh mạch.

- Typ II hay phản ứng huỷ tế bào (cytolytic reactions) xảy ra khi có sự kết hợp kháng nguyên với kháng thể IgG và IgM đồng thời có sự hoạt hóa hệ bổ thể. Mô đích của phản ứng này là các tế

bào của hệ tuần hoàn. Thí dụ: thiếu máu tan máu do penicilin, thiếu máu tan máu tự miễn do methyl dopa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu do quinidin, giảm bạch cầu hạt do sulfamid, luput ban đỏ hệ thống do procainamid.

- Typ III hay phản ứng Arthus, trung gian chủ yếu qua IgG có sự tham gia của bổ thể. Phản ứng giữa kháng nguyên và kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch. Phức hợp này lắng đọng vào nội mạc mạch, gây tổn thương viêm huỷ hoại, được gọi là bệnh huyết thanh. Biểu hiện lâm sàng thường là: mày đay, ban đỏ, đau, viêm khớp, nổi hạch, sốt. Thường xảy ra sau 6 - 12 ngày.

Các thuốc có thể gặp là sulfonamid, penicilin, một số thuốc chống co giật, iod, muối Hg, huyết thanh.

Hội chứng Stevens- Johnson là biểu hiện nặng của typ này.

- Typ IV hay phản ứng nhạy cảm muộn, trung gian qua tế bào lympho T đã được mẫn cảm và đại thực bào. Khi các tế bào mẫn cảm tiếp xúc với kháng nguyên, sẽ giải phóng các lymphokin gây ra phản ứng viêm. Viêm da tiếp xúc là biểu hiện thường gặp của typ này.

Các phản ứng dị ứng thuốc không liên quan đến liều lượng thuốc dùng, số lần dùng và thường có dị ứng chéo. Vì vậy cần hỏi tiền sử dị ứng của bệnh nhân trước khi dùng thuốc. Với những thuốc hay gây dị ứng (penicilin, lidocain,...) khi dùng, phải có sẵn thuốc và phương tiện cấp cứu (adrenalin). Sốc phản vệ có thể xảy ra do đường dùng thuốc khác nhau: vitamin B₁ dạng tiêm tĩnh mạch có thể gây sốc chết người, trong khi dạng uống không gây phản ứng này.

4.3. Tai biến thuốc do rối loạn di truyền

Thường là do thiếu enzym bẩm sinh, mang tính di truyền trong gia đình hay chủng tộc.

Người thiếu enzym glucose- 6- phosphat deshydrogenase (G-6-PD) hoặc glutathion reductase dễ bị thiếu máu tan máu khi dùng primaquin, quinin, pamaquin (xin xem bài " Thuốc chống sốt rét"), sulfamid, nitrofurantoin...

Gen kiểm tra việc tạo G- 6-PD nằm trên chromosom X, vì vậy, tai biến thường xảy ra ở nam. Người ta ước lượng có khoảng 100 - 200 triệu người mang gen này và thường gặp trên người da đen.

Người thiếu enzym methemoglobin reductase là những người dị hợp tử (khoảng 1% dân số). Khi dùng thuốc sốt rét (pamaquin, primaquin), thuốc kháng sinh, sát khuẩn (cloramphenicol, sulfon, nitrofurantoin), thuốc hạ sốt (phenazol, paracetamol) rất dễ bị methemoglobin.

Người thiếu acetyl transferase sẽ chậm acetyl hóa một số thuốc như hydralazin, isoniazid, phenelzin... nên dễ bị nhiễm độc các thuốc này.

Hiện tượng đặc ứng (idiosyncrasy) là độ nhạy cảm cá nhân bẩm sinh với thuốc chính là sự thiếu hụt di truyền 1 enzym nào đó.

4.4. Quen thuốc

Quen thuốc là sự đáp ứng với thuốc yếu hơn hẳn so với người bình thường dùng cùng liều. Liều điều trị trở thành không có tác dụng, đòi hỏi ngày càng phải tăng liều cao hơn.

Quen thuốc có thể xảy ra tự nhiên ngay từ lần đầu dùng thuốc do thuốc ít được hấp thu, hoặc bị chuyển hóa nhanh, hoặc cơ thể kém mẫn cảm với thuốc. Thường do nguyên nhân di truyền.

Thường gặp quen thuốc do mắc phải sau một thời gian dùng thuốc, đòi hỏi phải tăng dần liều.

4.4.1. Quen thuốc nhanh (tachyphylaxis)

Thực nghiệm dùng những liều ephedrin bằng nhau, tiêm tĩnh mạch cách nhau từng 15 phút, sau 4- 6 lần, tác dụng gây tăng huyết áp giảm dần rồi mất hẳn. Một số thuốc khác cũng có hiện tượng quen thuốc nhanh như amphetamin, isoprenalin, adrenalin, histamin...

Nguyên nhân là:

- Thuốc tác dụng gián tiếp qua sự giải phóng chất nội sinh của cơ thể, làm cạn kiệt chất nội sinh. Ephedrin, amphetamin làm giải phóng adrenalin dự trữ của hệ giao cảm.
- Kích thích gần nhau quá làm receptor "mệt mỏi"
- Tạo chất chuyển hóa có tác dụng đối kháng với chất mẹ: isoprenalin (cường β giao cảm) qua chuyển hóa ở gan, tạo ra 3- orthomethylisoprenalin có tác dụng huỷ β .

4.4.2. Quen thuốc chậm

Sau một thời gian dùng thuốc liên tục, tác dụng của thuốc giảm dần, đòi hỏi phải tăng liều hoặc đổi thuốc khác. Có nhiều nguyên nhân:

- Do gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc, làm những liều thuốc sau bị chuyển hóa nhanh, mất tác dụng nhanh. Barbiturat, diazepam, tolbutamid, rượu ethylic... đều là những thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hóa của chính nó.
- Do giảm số lượng receptor cảm ứng với thuốc ở màng tế bào (điều hòa giảm - down regulation): khi dùng thuốc cường giao cảm, phó giao cảm kéo dài... Trái lại, khi dùng các thuốc phong tỏa kéo dài sẽ làm tăng số lượng receptor (điều hòa tăng - up regulation) như dùng thuốc huỷ β giao cảm, thuốc an thần ức chế hệ dopaminergic. Khi ngừng thuốc dễ gây hiện tượng hồi ứng (rebound)
- Do cơ thể phản ứng bằng cơ chế ngược lại dùng các thuốc lợi niệu thải Na^+ lâu, cơ thể mất nhiều Na^+ sẽ tăng tiết aldosteron để giữ lại Na^+ , làm giảm tác dụng lợi niệu.

Để tránh hiện tượng quen thuốc, trong lâm sàng thường dùng thuốc ngắt quãng hoặc luân phiên thay đổi các nhóm thuốc (sẽ trình bày trong phần thuốc cụ thể)

4.5. Nghiện thuốc

Nghiện thuốc là một trạng thái đặc biệt làm cho người nghiện phụ thuộc cả về tâm lý và thể chất vào thuốc với các đặc điểm sau:

- Thèm thuốc mãnh liệt nên xoay sở mọi cách để có thuốc dùng, kể cả hành vi phạm pháp
- Có khuynh hướng tăng liều
- Thuốc làm thay đổi tâm lý và thể chất theo hướng xấu: nói điều, lười lao động, bản thủ, thiếu đạo đức... gây hại cho bản thân và xã hội
- Khi cai thuốc sẽ bị thuốc "vật" hay lên cơn "đói thuốc" : vật vã, lăn lộn, dị cảm, vã mồ hôi, tiêu chảy... Nếu lại dùng thuốc cơn "vật" sẽ hết ngay.

Những thuốc gây nghiện đều có tác dụng lên thần kinh trung ương gây sáng khoái lâng lâng, ảo ảnh, ảo giác ("phê" thuốc) hoặc trạng thái hưng phấn mạnh (thuốc lắc), được gọi chung là "ma túy": morphin và các chất loại thuốc phiện (heroin, pethidin, methadon), cocain, cần sa (cannabis, marijuana), metamphetamin, ecstasy... Rượu và thuốc lá hiện còn được coi là ma túy "hợp pháp".

Cơ chế nghiện còn chưa được hoàn toàn biết rõ, có nhiều giả thuyết giải thích: do cơ thể không sản xuất morphin nội sinh; làm rối loạn chức phận của noron, gây phản ứng bù trừ của cơ thể; tạo ra chất đối kháng với ma túy nên đòi hỏi phải tăng liều...

Hiện nay không có phương pháp cai nghiện nào có hiệu quả, ngoại trừ ý chí của người nghiện. Vì vậy, nghiện ma túy là một tệ nạn xã hội phải được loại trừ.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

- 1. Trình bày các cơ chế tác dụng của thuốc.*
- 2. Trình bày các cách tác dụng của thuốc.*
- 3. Phân tích những yếu tố về thuốc có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.*
- 4. Phân tích những yếu tố của người dùng thuốc có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.*
- 5. Trình bày những tai biến khi dùng thuốc: phản ứng có hại, phản ứng dị ứng, rối loạn do di truyền, nghiện thuốc.*