

Bài 29: THUỐC ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU

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

1. Trình bày được vai trò sinh lý, được động học và chỉ định của sắt.
2. Phân tích được nguồn gốc, vai trò sinh lý, chỉ định của vitamin B₁₂, acid folic, erythropoitin, và nguyên tắc điều trị thiếu máu.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa thiếu máu

Thiếu máu là tình trạng giảm số lượng hồng cầu hoặc huyết sắc tố hoặc hematocrit dưới mức bình thường so với người cùng tuổi, cùng giới khoẻ mạnh.

- Đối với nam giới được coi là thiếu máu khi: số lượng hồng cầu dưới 4 triệu hoặc hemoglobin dưới 12 g/ 100 mL hoặc hematocrit dưới 36%.
- Đối với nữ giới được coi là thiếu máu khi: số lượng hồng cầu dưới 3,5 triệu hoặc hemoglobin dưới 10 g/ 100 mL hoặc hematocrit dưới 30%.

1.2. Nguyên nhân thiếu máu

Thiếu máu do rất nhiều nguyên nhân có thể : do chấn thương, sau phẫu thuật, do giun móc, tóc, rong kinh, trĩ, loét dạ dày - tá tràng, do tan máu ở người có bất thường về hemoglobin, thiếu G₆PD, bệnh tự miễn, do thuốc hoặc hóa chất, sốt rét hoặc do tủy xương kém hoạt động hoặc không hoạt động hoặc do thiếu hụt các thành phần tổng hợp hemoglobin, sản xuất hồng cầu.

Dựa vào chỉ số nhiễm sắc và kích thước hồng cầu thiếu máu được xếp thành 3 loại:

- . Thiếu máu nhược sắc: hồng cầu nhỏ và chỉ số nhiễm sắc < 1
- . Thiếu máu đẳng sắc: hồng cầu bình thường và chỉ số nhiễm sắc = 1
- . Thiếu máu ưu sắc: hồng cầu to và chỉ số nhiễm sắc > 1

2. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU

Trong quá trình điều trị thiếu máu phải kết hợp điều trị nguyên nhân với dùng thuốc hoặc với điều trị triệu chứng và bồi dưỡng cơ thể.

- Trường hợp mất máu cấp với khối lượng lớn: cần phải truyền máu ngay. Trong khi chờ đợi máu phải truyền nước muối sinh lý hoặc Ringer lactat và tìm nguyên nhân, vị trí chảy máu để điều trị.
- Mất máu mạn tính do giun móc, móc, rong kinh, trĩ, sốt rét dùng các thuốc điều trị nguyên nhân kết hợp với bổ sung sắt và bồi dưỡng cơ thể.

- Thiếu máu do giảm sản xuất hồng cầu: có thể dựa vào thể tích trung bình hồng cầu để dùng các thuốc. Hồng cầu nhỏ khi thể tích trung bình dưới 70 fl. Ngược lại hồng cầu gọi là to khi thể tích trung bình > 110 fl.

. Trường hợp thiếu máu hồng cầu nhỏ: dùng sắt kết hợp với vitamin B₆ và tăng lượng protid, lipid trong khẩu phần ăn và điều trị nguyên nhân.

. Thiếu máu hồng cầu to phải tìm nguyên nhân điều trị kết hợp dùng B₁₂ hoặc acid folic.

. Thiếu máu do tan máu: dùng các phương pháp hạn chế nguyên nhân gây tan máu kết hợp với dùng acid folic.

3. CÁC THUỐC CHỮA THIẾU MÁU

3.1. Sắt

3.1.1. Vai trò và nhu cầu sắt của cơ thể

Cơ thể người lớn chứa khoảng 3 - 5 gam sắt, trong đó 1,5 - 3 gam tồn tại trong hồng cầu, phần còn lại 0,5 gam chứa trong sắc tố cơ (myoglobin), một số enzym xanthinoxidase, α - glycerophosphatoxidase.

Ở người bình thường, nhu cầu sắt hàng ngày khoảng 0,5 - 1 mg. Phụ nữ giai đoạn có kinh nguyệt hoặc có thai, cho con bú nhu cầu sắt cao hơn khoảng 1 - 2 mg và 5 - 6 mg trong 24 giờ.

Khi thiếu hụt sắt, cơ thể không chỉ có thay đổi sự tạo máu, mà còn thay đổi chức năng của nhiều enzym quan trọng. Do vậy, bổ sung sắt là biện pháp rất quan trọng để điều trị thiếu máu nhược sắc.

3.1.2. Động học của sắt trong cơ thể

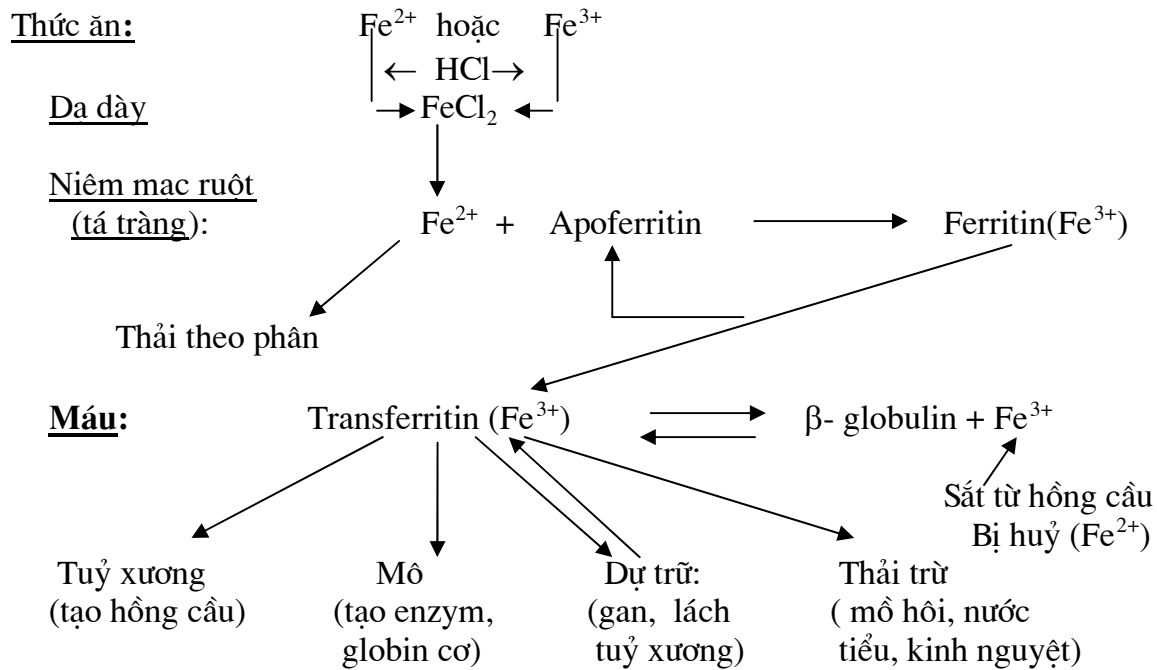
Nguồn cung cấp sắt hàng ngày cho cơ thể chủ yếu từ các thức ăn có nguồn gốc động vật và thực vật. Thức ăn chứa lượng sắt trên 5 mg trong 100 gam: gan, tim, trứng, thịt nạc, giá đậu, hoa quả.

* **Ở dạ dày:** sắt từ nguồn thức ăn có thể ở dạng ion Fe²⁺ hoặc Fe³⁺. Fe²⁺ được hấp thu dễ dàng qua niêm mạc dạ dày, ruột; còn Fe³⁺ sẽ kết hợp với albumin niêm mạc đường tiêu hóa, nên không hấp thu được, gây kích thích niêm mạc ống tiêu hóa. Muốn hấp thu được, Fe³⁺ phải được chuyển thành Fe²⁺ nhờ tác dụng của acid hydrochloric ở dạ dày.

* **Tại ruột:** Fe²⁺ được gắn với một albumin ở tế bào niêm mạc ruột là apoferritin để tạo thành ferritin đi vào máu. Apoferritin là chất mang sắt, có nhiệm vụ đưa sắt vào máu xong quay trở lại niêm mạc ruột để vận chuyển tiếp sắt. Khi cơ thể thiếu sắt thì số lượng apoferritin tăng lên để làm tăng hấp thu sắt và ngược lại. Một số chất như vitamin C, protein có chứa nhóm - SH làm Fe³⁺ chuyển thành Fe²⁺ để hấp thu. Nhưng có một số chất cản trở hấp thu như: phosphat, acid nucleic, acid phytic, tanin, tetracyclin.

* **Trong máu:** sắt tách ra từ ferritin và được gắn với β - globulin, chất vận chuyển sắt đặc hiệu tạo thành transferritin. Dạng phức hợp sắt được chuyển đến các mô như tuỷ xương, có một phần ở dạng dự trữ còn một phần để tạo ra hồng cầu và các enzym (Hình 28.1).

* **Ở mô:** sắt đi vào trong tế bào được phải thông qua transferrin receptor ở màng tế bào. Nhờ quá trình nhập bào, phức hợp transferrin receptor đi vào trong tế bào giải phóng ra ion sắt. Sau khi giải phóng sắt trong nội bào, transferrin quay lại màng tế bào để làm nhiệm vụ vận chuyển sắt tiếp. Khi thiếu hụt sắt thì số lượng transferrin receptor tăng và giảm ferritin (giảm dự trữ sắt) và ngược lại, khi lượng sắt trong cơ thể tăng cao thì số lượng transferrin receptor giảm xuống và tăng dạng dự trữ sắt lên (ferritin) và tăng thải trừ sắt qua phân, mồ hôi và nước tiểu.



Hình 28.1. Sơ đồ vận chuyển sắt trong cơ thể

3.1.3. Sự thiếu hụt sắt

Sự thiếu hụt sắt có thể do:

- Cung cấp không đầy đủ, gặp ở những người có mức sống thấp.
- Mất cân bằng giữa cung và cầu: phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em đang lớn.
- Giảm sự hấp thu sắt ở đường tiêu hóa: gặp ở những người cắt một phần dạ dày, viêm ruột, thiếu apoferritin, dùng một số thuốc hoặc thức ăn chứa một số chất ngăn cản sự hấp thu sắt.
- Chảy máu: đường tiêu hóa (giun tóc, giun móc, trĩ), tử cung cấp hoặc mạn tính (rong kinh)...

3.1.4. Chỉ định

- Thiếu máu thiếu sắt do các nguyên nhân khác nhau.

- Phụ nữ có thai, cho con bú, chứng xanh lốt của phụ nữ.

3.1.5. Chế phẩm và liều lượng

Trong điều trị sắt có thể dùng riêng rẽ hoặc phối hợp với một số ion hoặc và các vitamin.

Trên lâm sàng sắt có thể dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch chậm. Tiêm tĩnh mạch khi bệnh nhân không dung nạp hoặc rối loạn hấp thu sắt theo đường uống hoặc người suy thận mạn tính kèm theo phải lọc máu. Hiện có 2 chế phẩm sắt dextran và sắt sucrose dùng tiêm chậm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Khi dùng cần phải thử với liều thấp trước để đề phòng phản ứng phản vệ. Các chế phẩm sắt thường dùng đường uống trên lâm sàng đều ở dạng muối sulfat, clorid, fumarat, gluconat, aminoat và ascorbat.

- Người lớn liều trung bình 2-3 mg/ kg cân nặng tương đương 200 mg/ ngày.

- Trẻ nhỏ liều trung bình 5 mg/ kg cân nặng/ ngày.

- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú liều trung bình 4 - 6 mg/ kg cân nặng/ ngày.

Trong quá trình điều trị cần theo dõi lượng hemoglobin. Khi hemoglobulin máu trở về giá trị bình thường cần tiếp tục uống thuốc trong 3 -4 tháng để tạo sự bão hòa dự trữ sắt.

3.1.6. Tác dụng không mong muốn

- Khi dùng đường uống: lợm giọng, buồn nôn, nôn, táo bón, ỉa chảy, kích ứng đường tiêu hóa.

- Khi dùng đường tiêm: đau tại chỗ tiêm, đau đầu, buồn nôn, nôn, sốt, shock kiểu phản vệ khi tiêm tĩnh mạch do vậy khi dùng cần phải tiêm tĩnh mạch chậm.

3.1.7. Sự quá liều lượng

Ngộ độc sắt do quá liều ít gặp ở người lớn, nhưng hay gặp ở trẻ em. Ở trẻ em liều 1- 2 g có thể gây tử vong. Triệu chứng ngộ độc có thể xuất hiện sau khi uống nhầm 30 phút đến vài giờ.

- Khi gặp ngộ độc, ngoài biện pháp điều trị tích cực và điều trị triệu chứng, các biện pháp loại trừ chất độc như gây nôn, rửa ruột bằng dung dịch natri bicarbonat hoặc phosphat cũng được sử dụng. Khi sắt trong máu cao trên 3,5 mg/ L phải dùng deferoxamin tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp hoặc có thể dùng deferipron đường uống. Hai thuốc này có tác dụng tạo chelat với ion sắt.

3.2. Vitamin B₁₂

3.2.1. Nguồn gốc

Vitamin B₁₂ là tên chung chỉ 5 cobalamid: cyanocobalamin, hydroxycobalamin, methyl cobalamin và 5- deoxyadenosylcobalamin. Vitamin B₁₂ và cyanocobalamin được dùng để chỉ tất cả các cobalamid có hoạt tính ở người. Nhưng trên thực tế chỉ có 2 cobalamid: cyanocobalamin và hydroxycobalamin được dùng trong điều trị vì các cobalamid này đóng vai trò coenzym của nhiều phản ứng chuyển hóa, đặc biệt là sự tổng hợp ADN. Hơn thế nữa, các cobalamid này ổn định hơn các cobalamid khác.

Tế bào cơ thể không tự tổng hợp được vitamin B₁₂. Nguồn cung cấp vitamin B₁₂ nhiều nhất là gan, thịt, cá, trứng. Trong thực vật không có vitamin B₁₂.

3.2.2. Dược động học của vitamin B₁₂

Trong thức ăn vitamin B₁₂ (yếu tố ngoại lai) được dịch vị và protease giải phóng ra khỏi các liên kết với protein và được gắn ngay với glycoprotein ở dạ dày (yếu tố nội). Phức hợp vitamin B₁₂- yếu tố nội xuống ruột tác động lên receptor đặc hiệu trên niêm mạc hồng tràng và được chuyển vào máu. Trong máu vitamin B₁₂ gắn vào β-globulin có nguồn gốc ở gan gọi là transcobalamin II. Phức hợp vitamin B₁₂- transcobalamin nhanh chóng được phân phối vào các mô đặc biệt là nhu mô gan. Ngoài transcobalamin II, vitamin B₁₂ còn được gắn vào transcobalamin I và III. Phức hợp transcobalamin I - B₁₂ là dạng dự trữ của vitamin B₁₂. Gan là cơ quan dự trữ 90% lượng vitamin B₁₂ của cơ thể (1- 10 mg). Vitamin B₁₂ được thải trừ qua phân, nước tiểu. Vì có chu kỳ gan ruột, cho nên có trường hợp sau cắt dạ dày 3- 4 năm mới có biểu hiện thiếu vitamin B₁₂.

3.2.3. Vai trò của vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ là chất cho methyl nên rất cần cho sự chuyển hóa acid folic để tổng hợp acid nhân giúp cho tế bào nhân lên phát triển.

- Chuyển homocystein thành methionin và 5-methyltetrahydrofolic thành acid tetrahydrofolic.
- Chuyển L- methylmalonyl- CoA thành succinyl - CoA trong chuỗi các phản ứng chuyển hóa glucid, lipid thông qua chu trình Krebs.
- Duy trì nồng độ myelin bình thường trong các neuron của hệ thống thần kinh.

3.2.4. Thiếu hụt vitamin B₁₂

Nhu cầu hàng ngày của vitamin B₁₂ phụ thuộc vào tuổi, giới, tình trạng bệnh lý và nằm trong khoảng từ 0,3- 2,6 μg.

Thiếu vitamin B₁₂ có thể do: Cung cấp không đầy đủ, giảm hấp thu do giảm yếu tố nội, viêm ruột, cắt hồng tràng, bệnh tụy tạng gây thiếu protease, tự sinh kháng thể chống yếu tố nội, rối loạn chu kỳ gan ruột hoặc do giảm số lượng, chất lượng transcobalamin II do di truyền. Khi thiếu vitamin B₁₂ gây nên thiếu máu ưu sắc hồng cầu to (thiếu máu ác tính Biermer), tổn thương neuron hệ thần kinh: phù nề, mất myelin. Có thể gây chết neuron thần kinh ở tuỷ sống, vỏ não, gây rối loạn cảm giác, vận động ở chi, rối loạn trí nhớ, rối loạn tâm thần. Ở người cao tuổi có thể gặp tổn thương thần kinh do thiếu vitamin B₁₂ nhưng không có dấu hiệu thiếu máu.

3.2.5. Chỉ định- chống chỉ định

- Thiếu máu ưu sắc hồng cầu to Biermer.
- Viêm đau dây thần kinh, rối loạn tâm thần.
- Suy nhược cơ thể, chậm phát triển, già yếu.
- Nhiễm độc, nhiễm khuẩn.

- Không dùng thuốc cho người dị ứng với thuốc và ung thư các thể khác nhau.

3.2.6. Chế phẩm và cách dùng

Vitamin B₁₂ có thể dùng dưới dạng đơn chất hoặc kết hợp với các vitamin và các muối kim loại để uống hoặc tiêm bắp hay tiêm dưới da. Hiện nay có 2 chế phẩm được dùng với hàm lượng khác nhau là cyanocobalamin và hydroxycobalamin nhưng hydroxycobalamin được sử dụng nhiều hơn vì tồn tại trong cơ thể lâu hơn cyanocobalamin.

Chỉ định dùng dạng thuốc và liều lượng dựa vào nguyên nhân và tổn thương do thiếu vitamin B₁₂ gây ra.

- Thiếu hụt vitamin B₁₂ do yếu tố nội phải dùng dạng tiêm.

- Trong điều trị thiếu máu, suy nhược cơ thể... chỉ cần dùng liều trung bình 100 µg/ ngày, nhưng trong trường hợp viêm dây thần kinh, rối loạn trí nhớ, rối loạn tâm thần phải dùng dạng tiêm liều 500, 1000, 5000 µg/ ngày.

3.3. Acid folic (vitamin L₁, vitamin B₉)

Là sự kết hợp của pteridin, acid paraaminobenzoic và acid glutamic.

Acid folic không chỉ có nhiều trong thịt, cá, trứng, gan, men bia mà còn có trong rau xanh, hoa quả. Khi nấu chín thức ăn, đặc biệt là rau xanh 90% acid folic bị phân hủy.

3.3.1. Dược động học và vai trò của acid folic

Acid folic trong thức ăn tồn tại dưới dạng folatpolyglutamat. Dạng này cũng là kho dự trữ folat ở trong các tế bào người.

* Ở đường tiêu hóa, folatpolyglutamat bị thủy phân tạo thành folat monoglutamat và bị khử để tạo thành methyltetrahydrofolat (MTHF). Nhờ hoạt tính của enzym pteroyl - γ-glutamyl- carboxypeptidase ở niêm mạc ruột, MTHF được hấp thu và đi vào máu.

* Trong máu, methyltetrahydrofolat được vận chuyển đến mô và thông qua nhập bào, MTHF vào trong tế bào.

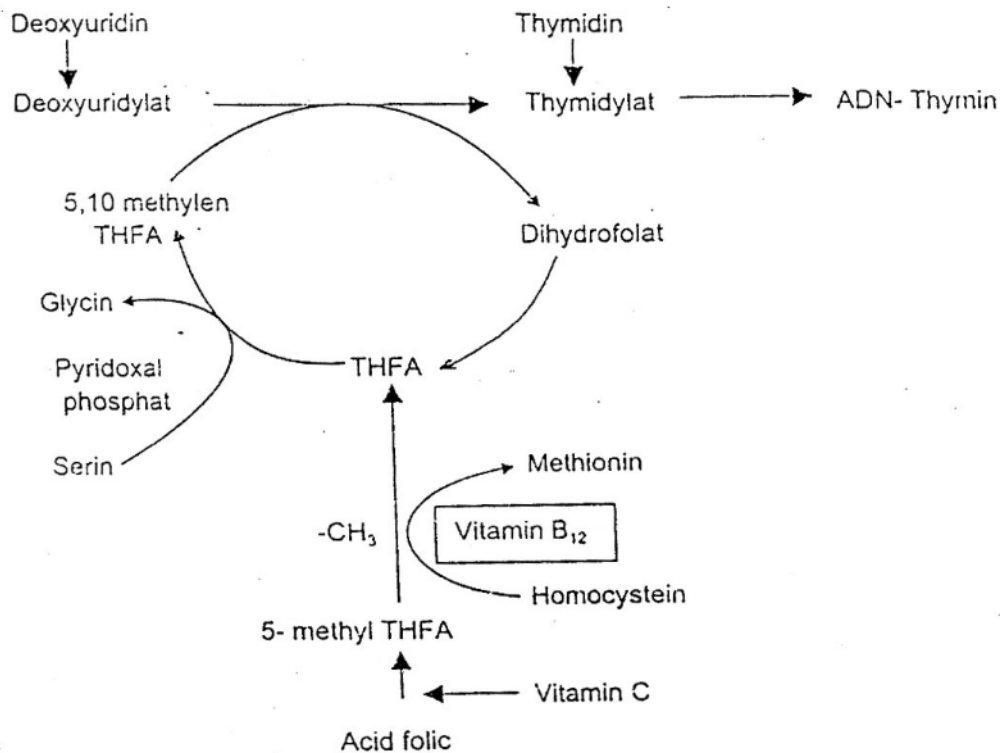
* Trong tế bào của mô, methyltetrahydrofolat đóng vai trò chất cho methyl để chuyển vitamin B₁₂ thành methylcobalamin. Methylcobalamin giúp chuyển homocystein thành methionin. Sau khi mất methyl, methyltetrahydrofolat sẽ thành tetrahydrofolat, tham gia vào một số quá trình chuyển hóa quan trọng như:

- Chuyển serin thành glycin với sự tham gia của vitamin B₆.

- Chuyển deoxyuridylat thành thymidylat để tạo ADN - thymin.

Ngoài ra, tetrahydrofolat còn tham gia vào quá trình chuyển hóa histidin và tổng hợp base purin.

* Ở gan, methyltetrahydrofolat một phần tham gia chuyển hóa, phần khác được đưa vào mật thải xuống tá tràng. Ở tá tràng, MTHF được tái hấp thu trở lại. Rượu làm giải phóng MTHF từ tế bào gan vào mật làm giảm nồng độ folat trong máu (hình 29.2)



Hình 29.2. Vai trò của acid folic và vitamin B₁₂ trong chuyển hóa

3.3.2. Sự thiếu hụt acid folic

- Hàng ngày, người lớn cần 25 - 50 μg , phụ nữ có thai, cho con bú và trẻ em cần 100 - 200 μg . Khi cung cấp không đầy đủ hoặc do mất cân bằng giữa cung và cầu hoặc do một số bệnh làm giảm hấp thu hoặc do một số thuốc kháng chuyển hóa trong điều trị ung thư, primaquin, trimethoprim, sulfonamid hoặc do tan máu gây nên thiếu hụt acid folic.

Khi thiếu hụt acid folic sẽ gây nên thiếu máu hồng cầu to không kèm tổn thương thần kinh

3.3.3. Chỉ định

- Thiếu máu hồng cầu to không có dấu hiệu tổn thương thần kinh.
- Thiếu máu tan máu.
- Giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt.
- Dự phòng thiếu hụt acid folic khi dùng một số thuốc, phụ nữ có thai, cho con bú.

3.3.4. Chế phẩm và liều lượng

Acid folic được bào chế dưới dạng uống hoặc tiêm bắp hoặc tĩnh mạch có dạng đơn chất hoặc phối hợp với các vitamin khác và các muối kim loại.

Liều trung bình từ 2- 5 - 15 mg/ 24 giờ.

3.4. Các thuốc chống thiếu máu khác

Ngoài sắt, acid folic và vitamin B₁₂, vitamin B₂, vitamin B₆, đồng và Cobalt cũng có tác dụng chống thiếu máu.

3.5. Erythropoietin

Là yếu tố điều hòa sự nhân lên của tế bào gốc trong tuỷ xương, kích thích sự trưởng thành của hồng cầu non và giải phóng hồng cầu khỏi tuỷ xương đi vào tuần hoàn. Yếu tố này có cấu trúc protein gồm 165 acid amin, phân tử lượng 30400, được sản xuất chủ yếu ở tế bào cạnh cầu thận, thứ yếu ở tế bào gan.

Trong máu người không thiếu máu có nồng độ erythropoietin dưới 20 UI/L và được gắn vào glucose không có tác dụng dược lý. Khi cơ thể thiếu máu, thiếu oxy sự tổng hợp và bài tiết của yếu tố này tăng lên gấp 100 lần so với bình thường. Khi cầu thận bị viêm cấp hoặc mạn tính hay tổn thương tuỷ xương hoặc thiếu sắt, sự bài tiết erythropoietin giảm xuống rõ rệt, gây nên thiếu máu. Chính vì lý do đó, erythropoietin được chỉ định chủ yếu trong các trường hợp thiếu máu do viêm thận. Ngoài ra, erythropoietin còn được dùng trong thiếu máu do bệnh AIDS, điều trị thuốc chống ung thư, thiếu máu do mất máu sau phẫu thuật và phòng thiếu máu ở trẻ đẻ non trọng lượng thấp.

- Chế phẩm và liều dùng:

+ Epoetin alpha (Epogen; Eprex) ống tiêm chứa 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 8000, 10000 và lọ chứa 40000 đơn vị, là erythropoietin người tái tổ hợp nhờ kỹ thuật tái tổ hợp ADN. Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 50 - 100 đơn vị/ kg thể trọng, 3 lần trong một tuần. Ở người có suy thận mạn tính thuốc có t/2 từ 4-12 giờ.

+ Epoetin beta (NeoRecormon) ống tiêm chứa 500, 1000, 2000, 4000 5000, 6000, 10000 và lọ chứa 50000, 100000 đơn vị. Thuốc có thể tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch liều khởi đầu 40-60 đơn vị /tuần trong 4 tuần liền, sau đó tùy theo đáp ứng của cơ thể mà điều chỉnh liều phù hợp.

Khi dùng thuốc điều trị, nên cung cấp thêm sắt nhằm giúp tuỷ xương sinh sản nhanh hồng cầu. Do thuốc có thể gây tăng thể tích máu và hematocrit và tăng sức cản ngoại vi, nên phải chỉnh liều cho phù hợp với bệnh nhân bị bệnh thận có cao huyết áp.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò sinh lý, đặc điểm dược động học và chỉ định của sắt.
2. Trình bày nguồn gốc, vai trò sinh lý, và chỉ định của vitamin B12.
3. Trình bày nguồn gốc, vai trò sinh lý và chỉ định của acid folic.

4. *Trình bày nguồn gốc vai trò , chỉ định của erythropoietin và nguyên tắc điều trị thiếu máu.*