

PGS.TS. HOÀNG LONG PHÁT

THUỐC CHỮA BỆNH LAO



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

PGS. TS. HOÀNG LONG PHÁT

THUỐC CHỮA BỆNH LAO

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRUNG TÂM HỌC LIỆU**

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2003**

LỜI NÓI ĐẦU

Năm 1944 ra đời Streptomycin, thuốc chữa lao đầu tiên trên thế giới, sau đó xuất hiện nhiều thuốc chữa lao khác mở ra một kỷ nguyên mới về điều trị bệnh lao. Nhân loại đã vô cùng phấn khởi không còn sợ căn bệnh quái ác này. *Bệnh lao chữa khỏi được nhưng cần được phát hiện sớm, chữa sớm dứt điểm, phối hợp các thuốc lao mạnh, đủ liều lượng và thời gian dưới sự giám sát của thầy thuốc (DOTS)*.*

Điều trị bệnh lao tưởng như dễ dàng, chỉ chữa theo phác đồ đã có là được; chữa theo phác đồ là cần thiết nhưng *chữa lao không phải đơn giản*, lao có nhiều thể, mỗi thể lao đòi hỏi sự linh hoạt và kinh nghiệm của thầy thuốc. Trong thực tế điều trị, có nhiều người bệnh khi đến với chúng tôi đã bị tác dụng phụ của thuốc chữa lao như dị ứng nổi mẩn ngứa ngoài da, chóng mặt, ù tai, mắt mờ... thậm chí có người đã bị vàng da, vàng mắt .v.v... đe dọa tính mạng nếu không được phát hiện kịp thời. Chữa lao đòi hỏi phải có chuyên môn và sự hiểu biết chắc chắn, đầy đủ về tính năng của thuốc (chỉ định, chống chỉ định, tác

* DOTS: Hoá học trị liệu ngắn ngày có kiểm soát trực tiếp của thầy thuốc. Trong đó: D: direct = Trực tiếp; O: observation = Quan sát; T: treatment = Điều trị; S: short course therapy = Chữa lao ngắn ngày

dụng, tai biến, liều lượng thuốc v.v...) kể cả cơ địa người bệnh cũng như các bệnh phối hợp, kèm theo việc giải thích tỷ mỉ cho người bệnh về sử dụng thuốc, kết quả điều trị mới có hiệu quả cao, nếu không thì bệnh không những không khỏi mà trở thành mạn tính, vi khuẩn lao kháng thuốc và không tránh khỏi các tai biến thuốc đáng tiếc xảy ra.

Với mục đích trên chúng tôi biên soạn cuốn sách nhỏ này nhằm cung cấp thêm thông tin ngắn gọn cho các bạn đồng nghiệp cùng tham khảo. Tuy nhiên các thuốc chữa lao thứ yếu (hay thay thế) được Tổ chức Y tế thế giới (1997) khuyến cáo không nên sử dụng rộng rãi vì thuốc này hiệu lực kém, nhiều tác dụng phụ, đắt tiền, chỉ nên áp dụng chữa các trường hợp lao kháng thuốc ở một số cơ sở có đủ điều kiện giám sát bệnh nhân chặt chẽ. Hơn nữa trên thị trường được phẩm hiện nay thuốc rất đa dạng do nhiều nhà bào chế mang những tên biệt dược khác nhau, vì thế trước khi sử dụng *nhất là khi dùng thuốc theo đường tiêm truyền tĩnh mạch và tuỷ sống phải hết sức cẩn thận. Tiêm vào ống tuỷ sống các thuốc chữa lao các tài liệu trên thế giới hầu như không đề cập đến* nên tham khảo kỹ bản hướng dẫn của chính hãng sản xuất, và giải thích cho người bệnh biết rõ tác dụng chính, phụ của thuốc, theo dõi sát sao để phòng tai biến do dùng thuốc.

Ngoài ra, với người bệnh cuốn sách nhỏ này sẽ giúp các bạn nắm vững những nét cơ bản về cách sử dụng thuốc chữa lao và tự mình có thể sớm phát hiện một số tác

dụng phụ cũng như cảm nhận tai biến thuốc để được chữa trị kịp thời, nhưng cũng không nên tự chữa bệnh lấy mà cần phải chấp hành nghiêm chỉnh chế độ điều trị; nếu có diễn biến bất thường phải ngừng ngay thuốc và tìm đến cơ sở chuyên khoa, không nên tiếp tục dùng thuốc dễ dẫn đến nguy hiểm cho tính mệnh của mình. Một việc không kém phần quan trọng là các bạn phải lưu giữ mãi hồ sơ sức khoẻ (y bạ, các giấy tờ xét nghiệm, các đơn thuốc, phim chụp v.v...) để sau này mỗi lần khám bệnh nó sẽ là cơ sở giúp thầy thuốc tham khảo, sớm tìm ra nguyên nhân bệnh. Đó là "lý lịch sức khoẻ của bạn" rất đáng quý.

Trong quá trình biên soạn, nguồn tài liệu còn bị hạn chế nên cuốn sách chắc chắn có nhiều thiếu sót chúng tôi thành thật cảm ơn những ý kiến đóng góp của các bạn gần xa.

Cuối cùng chúng tôi chân thành cảm ơn Nhà xuất bản Y học, giám đốc DS. Hoàng Trọng Quang, phó giám đốc BS. Nguyễn Thị Kim Liên và DS. Lê Thị Minh Nguyệt đã giúp đỡ tôi giới thiệu với độc giả cuốn sách này.

Hà Nội 24 tháng 8 năm 2002

Tác giả

LỊCH SỬ PHÁT MINH THUỐC CHỮA LAO ĐẦU TIÊN

Từ ba, bốn ngàn năm về trước, bệnh lao là mối đe dọa toàn thể loài người. Năm 1882 R.Koch mới tìm ra được căn nguyên bệnh lao là do vi khuẩn hình que (trực khuẩn) và được đặt tên nhà bác học Koch (viết tắt là BK). Nhưng mãi đến năm 1944 Streptomycin (SM, S) mới được phát minh cùng với acid paraaminosalicylic (PAS) (1943) và Isoniazid (INH, H) (1945) tức sau vào khoảng 2/3 thế kỷ, đó là những thuốc chữa lao đặc hiệu tìm ra đầu tiên. Năm 1944 đã mở ra một kỷ nguyên mới với nhiều hứa hẹn tốt đẹp trong công tác bài trừ bệnh lao. Điềm lại lịch sử phát minh ba thuốc lao đầu tiên ta càng nhớ ơn các nhà bác học cả cuộc đời cống hiến cho khoa học, phục vụ sức khoẻ con người.

1. Streptomycin (SM, S)

- *Những phát minh gợi ý tìm tòi thuốc chữa lao.*

Năm 1910 Paul Ehrlich phát minh ra một chất hoá học diệt được xoắn khuẩn giang mai và kết quả điều trị rất hiệu nghiệm. Từ đó nhiều nhà bác học theo hướng đó để tìm các hoá chất diệt khuẩn.

Năm 1935 Gerhard Domagk phát minh ra Sulfonilamid có hiệu lực với một số bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt viêm màng não... coi như "thuốc chữa bách bệnh". Sau đó các dẫn chất của Sulfonilamid, sulfon (Promin, Promizol) tỏ ra

có tác dụng ức chế trực khuẩn lao trong ống nghiệm (in vitro) và trên thực nghiệm súc vật (in vivo).

Năm 1924 muối vàng (sodium - gold - thiosulfat) Sacromycin được ca ngợi là thuốc có thể chữa khỏi bệnh lao thực nghiệm và trên người.

Năm 1928 A. Fleming phân lập được Penicillin từ nấm *Penicillium notatum*... Tất cả các phát minh trên ảnh hưởng nhiều đến việc nghiên cứu tìm tòi ra kháng sinh chữa lao Streptomycin của Tiến sỹ Selman Waksman.

- *Quá trình phát minh ra Streptomycin (SM, S).*
 - *Giai đoạn thử nghiệm trong phòng thí nghiệm (in vitro):*

Tiến sỹ Selman Waksman đạt được thành công lớn (giải Nobel) đó là nhờ sự đóng góp của nhiều cộng sự đặc biệt là các nhà bác học lỗi lạc René Dubos, Albert Schatz , mà chúng ta phải trân trọng và nhớ ơn.

Năm 1910 - 1915 Selman Walsman 22 tuổi từ Nga di cư sang Hoa Kỳ, tốt nghiệp trường Đại học Nông Nghiệp Rutgers bang New Jersey. Ông quan tâm rất nhiều đến các loại vi sinh ở đất, hai năm sau tốt nghiệp Tiến sỹ tại trường Đại học Berkeley, California, và trở lại làm việc tại trường Đại học Rutgers theo đuổi công trình nghiên cứu của mình trong thời gian rất dài và đã có nhiều thành công tốt đẹp, được coi như hàng đầu thế giới về ngành vi sinh vật ở đất.

René Dubos từ Pháp sang, học trò xuất sắc của Selman Waksman, ông cho rằng vi khuẩn ở đất sản sinh

ra các enzym tác động đến môi trường xung quanh có thể diệt được vi khuẩn sinh bệnh ở người.

Năm 1927 René Dubos gia nhập nhóm nghiên cứu lĩnh vực liên quan của trường Đại học Rockefeller ở New York.

Năm 1939 René.Dubos bắt đầu nghiên cứu một cách có hệ thống các loại vi sinh vật ở đất có thể tiêu diệt được vi khuẩn gây bệnh ở người và súc vật. Sau hai năm kiên trì nghiên cứu ông tìm ra chất chống lại vi khuẩn rất mạnh do *Bacillus brevis* tiết ra các chất gọi là Tyrothricin và Gramicidin. Các chất này có hiệu lực mạnh với cầu khuẩn Gram dương, nhưng lại độc với người, tuy vậy vẫn có ích khi dùng ở ngoài da.

Năm 1932 Chester Rhines, học trò của S.Waksman đã nghiên cứu về trực khuẩn *Mycobacterium avium* (trực khuẩn chim) sống ở đất và một vài loại nấm có thể ngăn chặn sự phát triển của vi khuẩn; nhất là ở đất đã bón phân.

Năm 1939 S.Waksman đã cấy trực khuẩn lao trên môi trường thạch và nó đã bị loại nấm mọc trên thạch tiêu diệt tương tự như Fleming phát minh ra nấm *Penicillium notatum*. Cùng với sự khích lệ của các học trò (R. Dubos và C. Rhines) Ông tiếp tục theo hướng nghiên cứu các chất do các vi khuẩn ở đất bài tiết ra có hiệu lực với vi khuẩn gây bệnh.

Năm 1940 S.Waksman phân lập được chất kháng sinh đầu tiên từ môi trường nuôi cấy nấm *Actinomyces* ở đất gọi là Actinomycin có hiệu lực với nhiều loại vi khuẩn

Gram âm và *Mycobacterium tuberculosis* (trực khuẩn lao), nhưng độc đối với súc vật thí nghiệm. Actinomycin về lâm sàng trên người tỏ ra có hiệu lực. Chất kháng sinh thứ hai được phân lập cũng từ nấm *Actinomyces* ở đất, song có hiệu lực với cả vi khuẩn Gram âm và Gram dương gọi là Streptothricin, chất này cũng gây độc chậm ở súc vật thí nghiệm.

Tháng 1 năm 1943 S.Waksman và CS đã mô tả sợi nấm ái khí là *Streptomyces griseus*, từ đó kháng sinh của nấm gọi là Streptomycin.

Tháng 6 năm 1943 Albert Schatz học trò giỏi của S.Waksman làm luận án Tiến sỹ, mục tiêu của công trình là tìm một kháng sinh có hiệu lực với vi khuẩn Gram âm và chống lại vi khuẩn họ *Mycobacteria*. Trước tiên A. Schatz chú trọng vào chủng *Actinomyces* và chọn lọc nhiều chủng phân lập từ các môi trường khác nhau. Sau 4 tháng phân lập được hai chủng có hiệu lực mạnh với vi khuẩn Gram âm: Một chủng từ bệnh phẩm ngoáy họng gà con và một chủng từ mẫu đất được bón phân tốt. Cả hai chủng đều là *Actinomyces griseus*. Trong báo cáo đầu tiên về Streptomycin phân lập được năm 1944 A. Schatz thí nghiệm thấy Streptomycin hoàn toàn ngăn cản trực khuẩn lao phát triển ngay cả với nồng độ rất thấp, từ đó A.Schatz đi sâu làm tinh khiết chất Streptomycin và sản xuất ra lượng lớn thuốc.

– *Giai đoạn thử nghiệm trên súc vật (in vivo):*

Các Tiến sỹ William H.Feldman, nhà thú y chuyên về vi trùng học, Tiến sỹ Corwin Hinshaw, chuyên về phổi, cả

hai đều nổi tiếng và làm việc ở bệnh viện Mayo Clinic, thử nghiệm thuốc lao trên chuột lang và người. Tiến sỹ Feldman dùng một lượng rất ít Streptomycin chữa một vài giống vật mắc lao cho biết kết quả đạt được đáng ngạc nhiên, Streptomycin có hiệu lực với trực khuẩn lao cao hơn các chất trước đây. So sánh với giống vật làm chúng bị lao thể lan toả nặng, trong khi đó nhóm vật điều trị với Streptomycin hầu hết không còn mắc lao. Tiếp đó khi áp dụng rộng rãi dùng chữa một số lượng lớn chuột lang mắc lao, Streptomycin đã chứng tỏ là một kháng sinh mạnh, với liều điều trị không gây độc đối với súc vật thí nghiệm. Trước khi phát minh ra Streptomycin hãng Merk ở Rashway đã sản xuất Streptothricin phục vụ nghiên cứu, nhờ có kết quả in vitro và in vivo của Feldman và Hinshaw hãng đã sản xuất Streptomycin với lượng lớn.

– *Giai đoạn áp dụng trên người.*

Tháng 11 năm 1944 Tiến sỹ Pfuitze Pyle, Hinshaw và Feldman lần đầu tiên chữa lao cho một phụ nữ trẻ ở Sana Mineral Springs Cannon bang Minnesota bị lao phổi mạn tiến triển, đã thực hiện chế độ nằm nghỉ tại giường và cắt dẹp thành ngực. Liều Streptomycin khởi đầu là 0,4g/ngày, hiệu quả ít, nhưng khi tăng liều lên 1,2g/ngày, lâm sàng và hình ảnh X quang phổi tiến bộ rõ rệt, cấy đờm BK âm tính, cuối cùng xuất viện. Chị đã lấy chồng và có 3 đứa con khoẻ mạnh.

Tháng 9 năm 1945 một nhóm bệnh nhân đầu tiên được chữa bằng Streptomycin, gồm 16 bệnh nhân lao phổi tiến triển với liều 1,0–2,0 g/ngày với thời gian từ 1 đến 3