



# DƯỢC LÝ ĐẠI CƯƠNG

## TÁC GIẢ

**Dr Julie McClelland:** Đại học Ulster

**Fiona Flynn Smith:** Viện công nghệ Dublin

## THẨM ĐỊNH

**Dr Bruce Onofrey:** Đại học Houston

## NỘI DUNG

Chương này bao gồm các nội dung:

- Các yếu tố dược động học
- Sự di chuyển của thuốc qua các màng hàng rào
- Dược động học
- Dược lực học

## GIỚI THIỆU

- Dược động học là môn học nghiên cứu diễn biến của sự hấp thu, phân phối, chuyển hóa và thải trừ thuốc.
- Nói đúng ra là thuốc tác động thể nào đối với cơ thể
  - Hấp thu, biến đổi, khử độc, bài tiết
- Tương tác giữa thuốc và hệ sinh học được mô tả bằng:
  - a. Dược lực học: tác dụng của thuốc lên cơ thể ở mức thụ thể
  - b. Dược động học: cách mà cơ thể xử lý thuốc

## CÁC YẾU TỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sự hấp thu phụ thuộc vào tính chất phân tử của thuốc (mức độ dễ dàng hấp thu ở mỗi mô), độ nhớt của chất dẫn (đối với thuốc mắt: thời gian tiếp xúc bề mặt nhãn cầu), tình trạng chức năng của mô tạo thành hàng rào chống lại sự thâm nhập. Sự phân phối thuốc theo thời gian thường có thể dự đoán dựa vào các mối quan hệ qua lại của các ngăn có hàng rào (hàng rào máu-thủy dịch). Chuyển hóa (thuốc được sử dụng bởi cơ thể thế nào) đóng một vai trò quan trọng trong việc thải trừ thuốc và các sản phẩm phụ độc hại ra khỏi cơ thể.

- Hấp thu (thuốc đi vào cơ thể thế nào)
- Phân phối (thuốc được phân tán ở khắp các mô và các dịch của cơ thể như thế nào)
- Chuyển hóa (thuốc được biến đổi và được sử dụng bởi cơ thể như thế nào)
- Bài tiết (thải trừ thuốc)

## SỰ DI CHUYỂN CỦA THUỐC QUA CÁC MÀNG HÀNG RÀO

Hầu hết các thuốc phải đi qua một màng có thể hòa tan lipid ở một điểm nào đó, do đó cần có tính hòa tan kép (dual solubility).

Tính hòa tan kép là yêu cầu đối với hầu hết các thuốc, tức là có thể tan trong nước để hòa tan trong các dịch cơ thể như huyết tương hoặc thủy dịch và có thể tan trong lipid để đi qua các màng lipid (thí dụ nước mắt). Hầu hết các thuốc di chuyển theo cơ chế khuếch tán thụ động.

Sự hấp thu thuốc có thể là thụ động hoặc chủ động. Sự vận chuyển thụ động được tăng cường bởi diện tích hấp thu lớn hơn, gradient nồng độ cao hơn và thời gian tiếp xúc tăng.

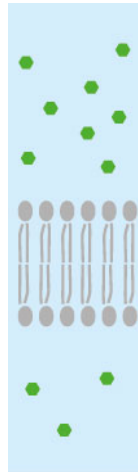
- Khuếch tán thụ động
- Khuếch tán thụ động có hỗ trợ
- Vận chuyển tích cực
- Ẩm bào (các thuốc polypeptide)

## KHUẾCH TAN THỤ ĐỘNG

Chất hòa tan tan trong dung dịch để tạo thành dung môi. Khuếch tán đơn giản xảy ra từ một vùng có nồng độ cao sang một vùng có nồng độ thấp, thí dụ đường tiêu hóa vào máu. Hầu hết các thuốc đều là các axit hoặc bazơ hữu cơ yếu. Chúng có thể ở trong dung dịch dưới dạng ion hóa hoặc không ion hóa. Các dạng không ion hóa tan được trong lipid. Các dạng ion hóa thường có thể tan trong lipid và nước và có điện trở cao: tích điện trên mặt tế bào.

Với hầu hết các đường dùng (trừ tiêm tĩnh mạch), thuốc phải đi qua một số màng bán thấm trước khi tới tuần hoàn toàn thân. Các hàng rào sinh học ức chế chọn lọc sự đi qua của phân tử thuốc: chủ yếu là cholesterol và các phospholipid. Điều quan trọng cần biết là các thuốc ion hóa cao không thể đi qua các màng lipid (về cơ bản chúng không đi được bất kỳ đâu) và các thuốc không ion hóa có thể qua tự do. Morphin là thuốc ion hóa cao, trong khi đó fentanyl thì ngược lại. Do đó, fentanyl bắt đầu tác dụng nhanh hơn.

- Phụ thuộc vào nồng độ chất hòa tan
- Tốc độ phụ thuộc vào gradient nồng độ, độ tan trong lipid, sự ion hóa, kích thước và diện tích hấp thu
- Nếu màng tế bào là lipid: sự khuếch tán dễ xảy ra hơn nếu thuốc có khả năng tan trong lipid



**Hình 2.1 (a) Sơ đồ một màng kép phospholipid và một số phân tử trong dung dịch**

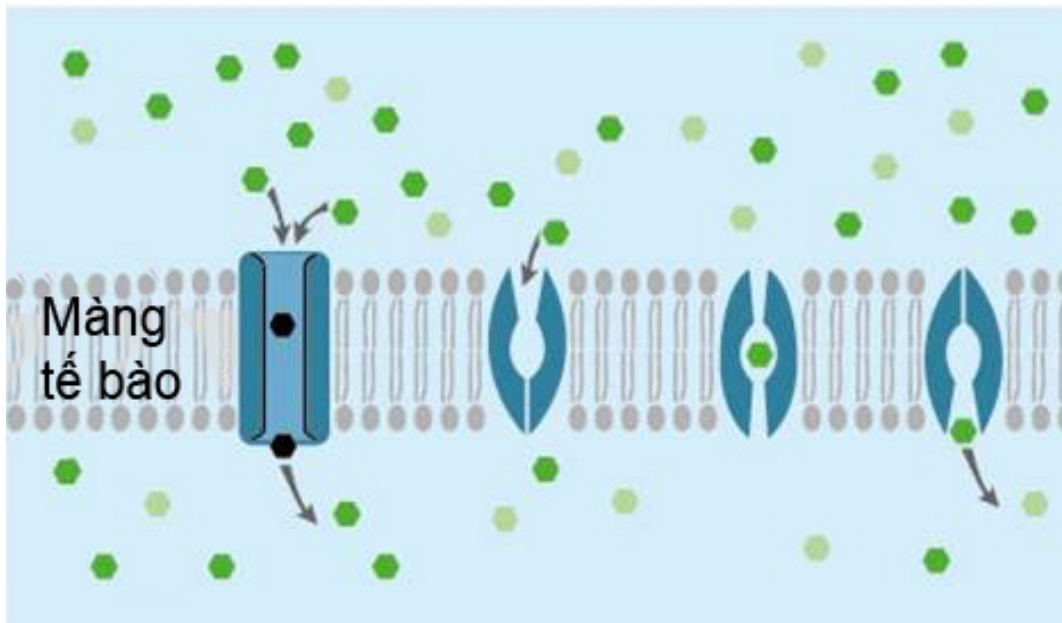
Lực dẫn động là gradient nồng độ thuốc được mô tả bởi định luật Fick:

$$\text{Thông lượng} = (C_1 - C_2) - (\text{Diện tích} \times \text{Hệ số thấm}) / \text{Độ dày màng}$$

- Thông lượng là số lượng phân tử di chuyển qua hàng rào sinh học trên đơn vị thời gian
- $C_1$  là nồng độ thuốc cao hơn và  $C_2$  là nồng độ thuốc thấp hơn
- Diện tích là diện tích bề mặt mà thuốc khuếch tán qua
- Hệ số thấm: một giá trị bằng số mô tả sự chuyển động của một thuốc cụ thể qua hàng rào khuếch tán đó
- Độ dày màng: số đo độ dày của một hàng rào màng cụ thể mà các phân tử được vận chuyển qua
- Gradient nồng độ thuốc được sử dụng trong:
  - điều trị viêm giác mạc nhiễm khuẩn bằng các dung dịch kháng sinh pha chế nồng độ cao
- Các dung dịch kháng sinh pha chế nồng độ cao:
  - dẫn động các phân tử thuốc kháng sinh vào giác mạc bị nhiễm khuẩn theo gradient nồng độ, và
  - đảm bảo sự đưa nhanh nồng độ cao của thuốc vào mắt

#### **KHUẾCH TÁN THỤ ĐỘNG CÓ HỖ TRỢ (FACILITATED PASSIVE DIFFUSION)**

Một số phân tử (thí dụ glucose) có tốc độ thâm nhập màng cao hơn dự tính so với độ hòa tan trong lipid thấp của nó. Điều này có thể là do thành phần chất mang, sự khuếch tán thông qua chất mang đặc trưng bởi tính chọn lọc và tính bão hòa. Chất mang chỉ vận chuyển các cơ chất có cấu hình phân tử tương đối đặc hiệu, và quá trình này bị hạn chế bởi sự sẵn có các chất mang. Quá trình này không cần tiêu tốn năng lượng, và không xảy ra sự vận chuyển ngược lại gradient nồng độ.

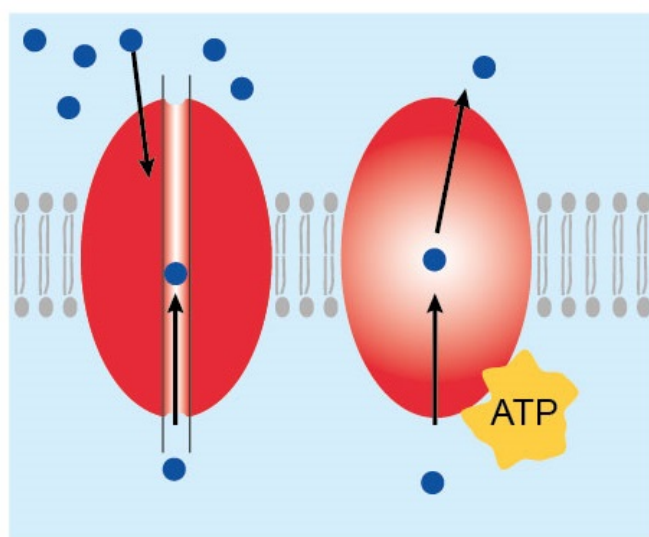


**Hình 2.2 Tính chọn lọc trong khuếch tán thụ động có hỗ trợ: các phân tử đặc hiệu sẵn sàng để gắn kết với chất mang thuốc/phân tử**

## VẬN CHUYỂN TÍCH CỰC

Quá trình này đặc trưng bằng tính chọn lọc và tính bão hòa và cần tiêu tốn năng lượng bởi tế bào (hình 2.3). Các cơ chất có thể tích tụ trong tế bào ngược lại gradient nồng độ. Vận chuyển tích cực dường như giới hạn ở các thuốc cấu trúc tương tự các chất nội sinh. Các thuốc này thường được hấp thu từ các vị trí trong ruột non. Các quá trình vận chuyển tích cực đã được thấy đối với các vitamin, đường, và các axit amin.

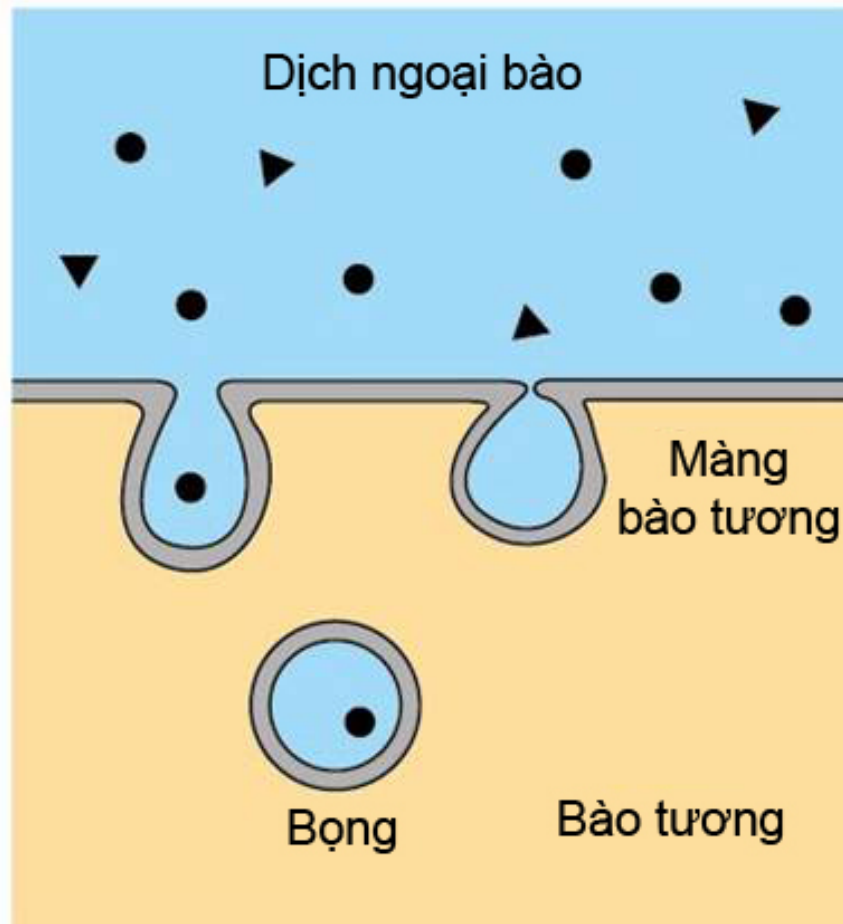
Chỉ có một lượng có hạn của một số thuốc/phân tử đặc hiệu này có thể được vận chuyển cùng một lúc theo cách này. Các thuốc có thể di chuyển vào tế bào ngược với gradient nồng độ, tức là có nhiều thuốc ở trong tế bào hơn là ở bên ngoài tế bào.



**Hình 2.3 Sơ đồ vận chuyển tích cực**

## ẨM BÀO (PINOCYTOSIS)

Các chất lỏng hoặc các hạt bị vùi lấp bởi một tế bào. Màng tế bào lõm vào, bao bọc lấy chất lỏng hoặc các hạt, sau đó 2 bờ chỗ lõm nối lại với nhau để tạo thành một bong, bong này sau đó tách ra khỏi màng tế bào và di chuyển vào bên trong tế bào (hình 2.4). Cơ chế này cũng cần tiêu tốn năng lượng. Ẩm bào đóng một vai trò thứ yếu trong sự vận chuyển thuốc, trừ các thuốc protein.



Hình 2.4 Sự ẩm bào

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

### HẤP THU THUỐC

Sự hấp thu vào máu bị ảnh hưởng bởi đường dùng. Tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp giúp cho quá trình hấp thu trực tiếp, nhưng các đường khác thì không. Sự hấp thu phụ thuộc vào diện tích hấp thu, gradient nồng độ cũng như đường dùng, thí dụ đường uống, đường hô hấp, tại chỗ/qua da, ngậm dưới môi, trực tràng/ âm đạo.

Sinh khả dụng là tốc độ mà thuốc được dùng đi vào tuần hoàn, tức là phần thuốc không bị biến đổi tới được tuần hoàn toàn thân sau khi dùng thuốc bằng bất kì đường nào. Giá trị này bằng một (1) với đường tiêm tĩnh mạch. Sinh khả dụng phụ thuộc vào công thức thuốc của thuốc hoạt tính. Có các bảng các sinh khả dụng của công thức thuốc dùng để tham khảo.

Hấp thu là sự chuyển thuốc vào dòng máu để tác động lên các thụ thể đặc hiệu (trừ phi cần tác dụng tại chỗ), thí dụ thuốc nhỏ mắt ở túi kết mạc được hấp thu bởi mạch máu kết mạc/giác mạc.



- pH của nước mắt là 7,4
- Thể tích lớp nước của lớp nước mắt là 8-10  $\mu\text{l}$
- Tổng thể tích nước mắt là 30  $\mu\text{l}$
- 1 giọt thuốc chứa 50  $\mu\text{l}$

Sự hấp thu xảy ra ở cả biểu mô giác mạc và biểu mô kết mạc. Thuốc đi qua các hàng rào biểu mô vào thủy dịch, sau đó vào mống mắt và thể mi. Nếu giác mạc không bị tổn hại thì chỉ có một lượng thuốc rất nhỏ thực sự đi vào mắt. Thuốc ở mắt đi vào tuần hoàn toàn thân nhờ sự lưu thông thủy dịch.

Ở mắt bình thường có thể thủy tinh, không có sự khuếch tán vào dịch kính. Ở mắt đã được phẫu thuật thể thủy tinh, thuốc có thể khuếch tán nhưng không có ảnh hưởng lâm sàng.



## PHÂN PHỐI THUỐC

Tùy theo những tính chất vật lý của thuốc được dùng (thí dụ ưa lipid), thuốc sẽ được phân phối ở các khoang vật lý khác nhau của cơ thể.

Tổng lượng nước của cơ thể (0,6L/ Kg)

Dịch não-tủy: 500ml

Thể tích máu (7L)

Huyết tương trong máu (3L)

Tổng thể tích các khoang của cơ thể (40L)

Thuốc đi vào tuần hoàn toàn thân và được phân bố đến các mô của cơ thể. Sự phân phối không đều xảy ra do những khác biệt về sự phân phối máu, sự gắn kết ở mô và pH khu vực.

Các khoang này (do là các thực thể vật lý thực sự) có thể được coi là các thể tích thực của phân phối tiềm năng (thí dụ thể tích huyết tương = 3 lít, tổng thể tích máu = 10 lít).

Thể tích phân phối ( $V_d$ ) là thuật ngữ dùng để mô tả sự phân phối thuốc trong cơ thể. Nó là tỉ số giữa lượng thuốc trong cơ thể trên nồng độ thuốc (C) trong máu hoặc huyết tương:  $V_d = \text{Lượng thuốc trong cơ thể} / C$

Thể tích phân phối được định nghĩa bằng nồng độ trong máu/ nồng độ huyết tương và phản ánh khoảng trống biểu kiến có ở cả tuần hoàn toàn thân và các mô phân phối. Những yếu tố quan trọng nhất chi phối sự phân phối thuốc là: sự gắn kết protein, lưu lượng máu, sự thấm qua màng và độ hòa tan trong mô.

Thuốc không đơn giản hòa tan trong các khoang này mà được gắn vào bề mặt tế bào và các màng. Các vị trí gắn kết trở không sẵn có cho tác dụng thụ thể. Tuy nhiên, các vị trí này có thể bị thay thế và gây ra những tác dụng độc.

Sau khi hấp thu, thuốc sẽ đi vào hoặc đi qua các khoang chứa dịch của cơ thể. Nếu được hấp thu vào máu, thuốc sẽ đi qua huyết tương, dịch kẽ và dịch tế bào. Ở đây thuốc gắn kết với các protein huyết tương. Sự gắn kết có tính khả nghịch và nó hạn chế sự hấp thu. Chỉ phần không gắn kết là có hoạt tính.

Các vị trí gắn kết trên các phân tử lớn (không phải các thụ thể) được gọi là vị trí gắn kết trở (không có đáp ứng dược lý), trái ngược với các vị trí gắn kết trên thụ thể. Thuốc ở các vị trí gắn kết trở thì cân bằng với thuốc tự do, do đó những thay đổi của thuốc tự do sẽ ảnh hưởng đến nồng độ thuốc, kết quả là thuốc gắn kết có thể bị thay thế (các thuốc cạnh tranh vị trí gắn kết). Dịch kẽ là một thành phần của dịch ngoại bào hơn là huyết tương.

## CHUYỂN HÓA THUỐC

Chuyển hóa thuốc là sự thay đổi cấu trúc hóa học của thuốc bởi các hệ thống enzyme.

Quá trình này bao gồm sự phân nhỏ thuốc để nó có thể sử dụng được bởi cơ thể, và chuyển thuốc thành các hạt có thể tan trong nước để cho phép bài tiết. Quá trình này cần các enzyme, thí dụ cytochrome p-450, cytochrome p450 reductase, NADPH và oxy phân tử. Các thuốc ưa lipid không cực được biến đổi sinh học thành dạng phân cực có thể tan trong nước để được bài tiết trong nước tiểu.

Đối với hầu hết các thuốc, chuyển hóa xảy ra chủ yếu ở gan, mặc dù có thể có sự tham gia của các hệ thống cơ quan khác (thí dụ phổi, thận, đường tiêu hóa, rau thai), chủ yếu được xúc tác bởi các hệ thống enzyme của tiểu thể và trong một số trường hợp bởi các hệ thống enzyme ngoài tiểu thể (các enzyme của gan).



## Hoạt động của tiểu thể

Hầu hết các quá trình chuyển hóa xảy ra ở các tiểu thể của các tế bào gan:

- Các tiểu thể chứa các enzyme tham gia quá trình chuyển hóa.
- Tiểu thể là một túi nhỏ sinh ra từ lưới nội bào (thí dụ từ mô gan bị phá vỡ).
- Các tiểu thể chứa các enzyme cytochrome P450 (CYP) của tế bào, tham gia quá trình chuyển hóa oxy hóa.

## Hoạt động của ribosom

Hoạt động của ribosom có thể chia thành 2 giai đoạn:

**Giai đoạn 1:** Biến đổi cấu trúc hóa học của thuốc bởi các hệ thống enzyme (quá trình oxy hóa/ khử / thủy phân) (thêm  $O_2$ /loại bỏ  $O_2$ /thêm nước) để chuyển chất ưa lipid thành một dạng phân cực có thể tan trong nước.

**Giai đoạn 2:** Các phản ứng liên kết/ tổng hợp trong đó các nhóm hóa học lớn (các nhóm ion hóa) được gắn vào phân tử, làm tăng khả năng tan trong nước. Quá trình này làm tăng sự bài tiết cũng như giảm tác dụng dược lí.

Các quá trình này cần đến các enzyme của ribosom, thí dụ cytochrome p450. Các phản ứng oxy hóa thuốc ở tiểu thể cần cytochrome p450, cytochrome p450 reductase, NADPH và  $O_2$ . Một số thuốc trải qua giai đoạn 1 hoặc giai đoạn 2. Cytochrome p450 là enzyme quan trọng nhất, bởi vì nó xúc tác cho phản ứng oxy hóa của nhiều thuốc. Phản ứng liên kết xảy ra ở hệ thống enzyme trong vi thể của gan. Chloramphenicol được chuyển hóa theo cách này.

## Cytochrome p450

Cytochrome p450 là một nhóm lớn các enzyme đa dạng. Người ta đã thấy 4 họ cytochrome p450 đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa thuốc:

- P450 1
- P450 2: nhóm lớn nhất và đa dạng nhất (p450 2B: một trong các enzyme quan trọng nhất)
- P450 3: quan trọng nhất là p450 3A4 (chuyển hóa thuốc chống nấm/chống trầm cảm, v.v.)
- P450 4

Hoạt tính của các enzyme này có thể bị ảnh hưởng bởi hoạt động của một số thuốc đóng vai trò như là các chất cảm ứng enzyme. Khi dùng liên tục, các cơ chất của thuốc có thể cảm ứng cytochrome p450 bằng cách thúc đẩy tốc độ tổng hợp hoặc giảm tốc độ thoái hóa, do đó đẩy mạnh chuyển hóa.

Các thuốc khác có thể ức chế cytochrome p450, do đó làm giảm chuyển hóa của bản thân nó và các thuốc khác được sử dụng cùng lúc.

### CÁC THUỐC TÁC ĐỘNG ĐẾN CYTOCHROME P450

Các chất cảm ứng enzyme làm tăng tốc độ tổng hợp, dẫn đến đẩy mạnh chuyển hóa và thường làm giảm tác dụng dược lí của chất cảm ứng và các thuốc cùng được dùng, thí dụ rifampicin/rượu/thuốc lá/ phenobarbitone/ phenytoin/ carbamazepine/ St John's Wort.

Một thí dụ ảnh hưởng làm giảm tác dụng của thuốc cùng được sử dụng là St John's Wort làm giảm tác dụng kháng histamine.



## CÁC THUỐC ỨC CHẾ ENZYME CYTOCHROME P450

Thuốc gắn vào vị trí hoạt tính dẫn đến tiêu hủy hoặc giảm tổng hợp enzyme, hoặc giảm sự sẵn có của các đồng nhân tố. Các đồng nhân tố gắn kết với enzyme để tăng tối đa tác dụng. Nhiều thuốc có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng của các isozyme (enzyme đồng chức năng) CYP bằng cách cảm ứng sự sinh tổng hợp isozyme (cảm ứng enzyme) hoặc ức chế trực tiếp hoạt động của CYP (ức chế enzyme). Đây là nguồn gốc chính của các tương tác có hại của thuốc, bởi vì những thay đổi hoạt động enzyme CYP có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa và sự thải trừ của các thuốc khác nhau. Thí dụ, nếu một thuốc ức chế chuyển hóa một thuốc khác thông qua CYP thì thuốc thứ hai có thể tích lũy trong cơ thể tới các mức độ độc hại, có thể gây ra sự quá liều.

**Các đồng nhân tố:** Các protein này thường là các enzyme và có thể được coi là ‘các phân tử hỗ trợ’ giúp cho các quá trình biến đổi sinh hóa.

- Thuốc gắn vào vị trí hoạt tính (vị trí xúc tác) ở p450
- Tiêu hủy enzyme
- Giảm tổng hợp enzyme
- Giảm sự sẵn có của các đồng nhân tố

Thí dụ: cimetidine (điều trị loét dạ dày)/ erythromycin (kháng sinh)

Có thể cho phép sự tích lũy chất chuyển hóa độc hại / kéo dài hoạt động của thuốc/tăng tác dụng của thuốc tới giới hạn gây tử vong

## THẢI TRỪ THUỐC

Là sự loại bỏ các sản phẩm chuyển đổi sinh học từ quá trình chuyển hóa. Các cơ quan chủ yếu tham gia vào quá trình thải trừ thuốc là thận, gan, đường tiêu hóa, mồ hôi và sữa mẹ.

- Thận: lọc ở tiểu cầu thận (thụ động), bài tiết và tái hấp thu ở ống thận
- Gan: các chất chuyển hóa có thể được bài tiết ở mật nếu đủ phân cực. Tuy nhiên, một số thuốc đi qua tuần hoàn gan-ruột.
- Đường tiêu hóa: khuếch tán thụ động của các thuốc cơ bản tác dụng yếu
- Phổi: bài tiết của thuốc mê dạng khí

**Tốc độ lọc ở tiểu cầu thận (GFR - glomerular filtration rate)** là lưu lượng của dịch được lọc qua thận. Quá trình lọc ở tiểu cầu thận xảy ra từ các mao mạch của tiểu cầu thận đi vào các nang Bowman, sau đó tới các ống thận.

- G: Khuếch tán các chất qua thành các mao mạch của tiểu cầu thận vào ống thận
- TS: Khi di chuyển dọc theo ống thận, dịch thu nhận các chất khác từ các tế bào và mao mạch của ống thận (các sản phẩm thải và dư thừa)
- TR: Vật liệu có ích được đưa trở lại máu, bao gồm nước

Tuần hoàn gan-ruột là sự tuần hoàn của mật từ gan (nơi nó được sinh ra) đến ruột non (nơi nó giúp cho sự tiêu hóa mỡ và các chất khác), sau đó trở lại gan. Các thuốc được thải trừ ở mật sẵn sàng cho tái hấp thu vào đường tiêu hóa. Nồng độ có thể tích tụ, dẫn đến gây độc.

## DƯỢC LỰC HỌC

**Các thuốc** tác dụng lên cơ thể để sinh ra tác dụng điều trị theo các cách sau:

- Tác động lên các quá trình sinh lý trong cơ thể
- Kết hợp với một phân tử đặc hiệu (thường nhất thời và khả nghịch)

Bệnh xảy ra khi có sự lệch lạc khỏi các quá trình sinh lý bình thường ở cơ thể. Thuốc sẽ chống lại các thay đổi này và đưa cơ thể trở lại trạng thái cân bằng.

Các mục tiêu phân tử của các thuốc thường là các enzyme và các hợp chất liên quan (từ các coenzyme tới các thụ thể phức hợp trên các màng tế bào, trong các tế bào và trên ADN). Các thụ thể này đảm nhiệm việc kiểm soát sinh lý bình thường của cơ thể.

Các thụ thể được kích thích:

- Trực tiếp
  - Qua hệ thần kinh, hoặc
  - Qua sự sản xuất các chất dẫn truyền thần kinh (một chất hóa học giúp gây ra đáp ứng thần kinh), hoặc
- Gián tiếp
  - Bởi hệ nội tiết thông qua sự sản xuất các hormon lưu hành trong máu tới vị trí thụ thể

### CÁC PHƯƠNG THỨC TÁC DỤNG CỦA THUỐC

#### Thuốc tác dụng theo cơ chế hóa học

- Tác dụng lên các quá trình hóa học trong cơ thể
- Tác dụng hóa học trực tiếp

Thí dụ: Magiê hydroxit là một thành phần của nhiều thuốc kháng axit, được dùng để trung hòa axit dạ dày.

#### Thuốc tác dụng theo cơ chế vật lý

Thí dụ: dung dịch muối sinh lý 0,9% di chuyển trong cơ thể bằng cách thẩm thấu

#### Thuốc tác dụng theo cơ chế lý-hóa

Thí dụ: các thuốc mê dùng theo đường hô hấp

- Tác động bằng cách làm biến đổi phần lipid của màng tế bào, đặc biệt là mô não.
- Thay đổi chuyển động của các ion  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$ , gây ra thay đổi đáp ứng của tế bào thần kinh, dẫn đến mất ý thức.

#### Thuốc tác dụng lên các enzyme

Các enzyme:

- Là những chất xúc tác sinh học
- Có tính khả nghịch
- Có thể duy trì sự cân bằng

- Có tính đặc hiệu cho một cơ chất

Nhiều phản ứng trong cơ thể dựa vào các enzyme để xúc tác các phản ứng. Chất xúc tác tham gia một phản ứng nhưng cuối cùng không bị thay đổi (không khả nghịch). Các phản ứng cân bằng là các phản ứng thuận và nghịch xảy ra với tốc độ bằng nhau. Tính đặc hiệu theo cơ chế chìa khóa và ổ khóa (lock and key), tức là các enzyme sẽ chỉ xúc tác các phản ứng đặc hiệu.

Enzyme có thể tác dụng theo nhiều cách khác nhau. Chúng thường xúc tác các phản ứng trong cơ thể. Một cơ chất bình thường là một chất nội sinh, có thể tương tự thuốc. Enzyme không biết phải làm gì với cấu trúc tương tự nên nó bỏ qua cấu trúc tương tự để tìm một cơ chất đúng. Sự có mặt của nhiều phân tử ức chế sẽ ngăn chặn phản ứng xảy ra.

- **Ức chế cạnh tranh:**
  - Khi enzyme kết hợp với một cơ chất (thuốc) có cấu trúc rất giống cơ chất bình thường
- **Ức chế không cạnh tranh:**
  - Các chất ức chế không cạnh tranh thì không giống cơ chất nhưng gắn vào enzyme và thường không khả nghịch
  - Làm thay đổi cấu trúc của enzyme và bất hoạt nó.

### Thuốc tác dụng lên các thụ thể

- Nhiều quá trình trong cơ thể được điều khiển bởi nhiều loại phân tử bao gồm các hormon và các chất dẫn truyền thần kinh
- Các chất hóa học này gắn vào các thụ thể trên màng tế bào hoặc trong bào tương hoặc nhân tế bào
- Sự gắn kết đúng sẽ gây một tác dụng đặc hiệu

### CÁC THỤ THỂ THUỐC

Hầu hết các thụ thể thuốc đã biết đã được thấy là các cấu trúc protein-polypeptide có tính đa dạng và tính đặc hiệu cần thiết của hình dạng và điện tích.

Có 2 chức năng:

- Nhận biết đặc hiệu của một thuốc
- Khởi đầu một phản ứng sinh hóa dẫn đến đáp ứng tế bào đặc trưng.

### Thuốc chủ vận và thuốc đối kháng

Thuốc chủ vận và thuốc đối kháng: tác dụng đối nghịch

Khi một thuốc tác dụng như một thuốc đối kháng, nó chặn sự gắn kết của chất hóa học tự nhiên. Sự cạnh tranh xảy ra giữa cơ chất tự nhiên và thuốc.

- Các cơ chất gắn vào các thụ thể được gọi là những phối tử (ligands)
- Một thuốc gắn vào một thụ thể và gây ra một tác dụng được gọi là thuốc chủ vận
- Một thuốc gắn vào một thụ thể và chặn tất cả các tác dụng được gọi là thuốc đối kháng

## CÁC THUỐC CHỦ VẬN

Thuốc chủ vận là một thuốc gắn vào một thụ thể thuốc và hoạt hóa nó để gây ra một đáp ứng dược lý: co/ giãn/ bài tiết/ hoạt hóa enzyme v.v.

Đáp ứng tương tự đáp ứng gây ra bởi chất dẫn truyền tự nhiên tại chỗ hoặc hormon. Nó được gọi là có ái lực, (khả năng kết hợp với các thuốc khác) và hiệu lực (sinh ra một đáp ứng ở một màng). Thuốc chủ vận có một đáp ứng kiểu kích thích, chúng tác dụng rất giống các chất dẫn truyền thần kinh.

## CÁC THUỐC ĐỐI KHÁNG

Thuốc đối kháng làm yếu tác dụng của thuốc chủ vận. Thuốc đối kháng có thể là:

### Các thuốc đối kháng cạnh tranh

Nó gắn kết (khả nghịch) vào các thụ thể ở cùng vị trí gắn kết (vị trí hoạt tính) của chất chủ vận nội sinh. Nó không hoạt hóa thụ thể. Thuốc đối kháng được gắn kết sẽ ngăn chặn sự gắn kết của một thuốc chủ vận.

Thuốc đối kháng vẫn có ái lực nhưng có ít hoặc không có hiệu lực. Nhiều thụ thể đặc hiệu đã được thấy ở các thuốc gốc thuốc phiện, dopamine và insulin. Nó tương tác với vị trí thụ thể và ngăn chặn hoặc làm giảm đáp ứng bình thường của thụ thể đó và không sinh ra tác dụng. Nó chặn vị trí, ngăn cản sự tương tác của các thuốc chủ vận khác hoặc các chất dẫn truyền thần kinh bình thường.

Có sự cạnh tranh giữa cơ chất tự nhiên và thuốc. Thí dụ acetylcholine ở synap thần kinh thường được giải phóng từ một synap thần kinh rồi đi qua một khe synap để gắn vào các thụ thể ở dây thần kinh kế tiếp hoặc các tế bào tác động để kích thích một điện thể hoạt động. Atropine sẽ gắn vào các thụ thể acetylcholine và chặn sự dẫn truyền xung thần kinh. Nó là một loại thuốc kháng cholinergic.

Lượng thuốc có mặt càng nhiều thì chất tự nhiên càng ít khả năng gây ra tác dụng. Tác dụng của atropine có thể bị lấn át khi có nhiều acetylcholine hơn. Thí dụ nếu có quá nhiều acetylcholine thì sẽ sinh ra một xung.

### Thuốc chủ vận một phần

- Tác dụng như một kích thích tự nhiên nhưng mức độ yếu hơn
- Có thể không khớp chính xác với vị trí thụ thể nhưng vẫn gây ra một phần đáp ứng
- Đáp ứng thu được thấp hơn

### Các thuốc hỗn hợp chủ vận/đối kháng

- Tác dụng phụ thuộc vào thụ thể
- Tác dụng như một thuốc chủ vận ở một thụ thể và như một thuốc đối kháng ở thụ thể khác

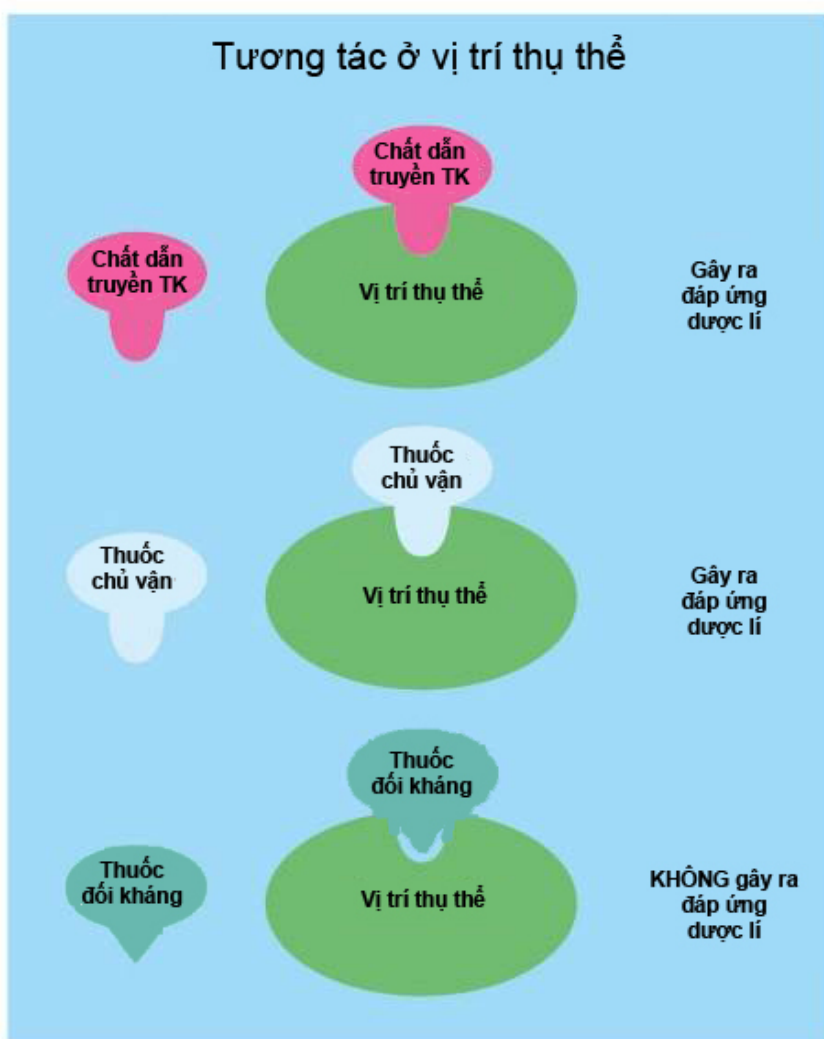
### Các đặc tính:

- Ái lực: là mức độ gắn kết ở một vị trí thụ thể, ái lực của thuốc càng cao thì khả năng gắn kết càng nhiều
- Tính đặc hiệu: là khả năng của thuốc có thể gây ra tác dụng ở một vị trí đặc hiệu
- Hiệu lực: là khả năng của thuốc sinh ra tác dụng ở một thụ thể

Thí dụ pilocarpine và atropine

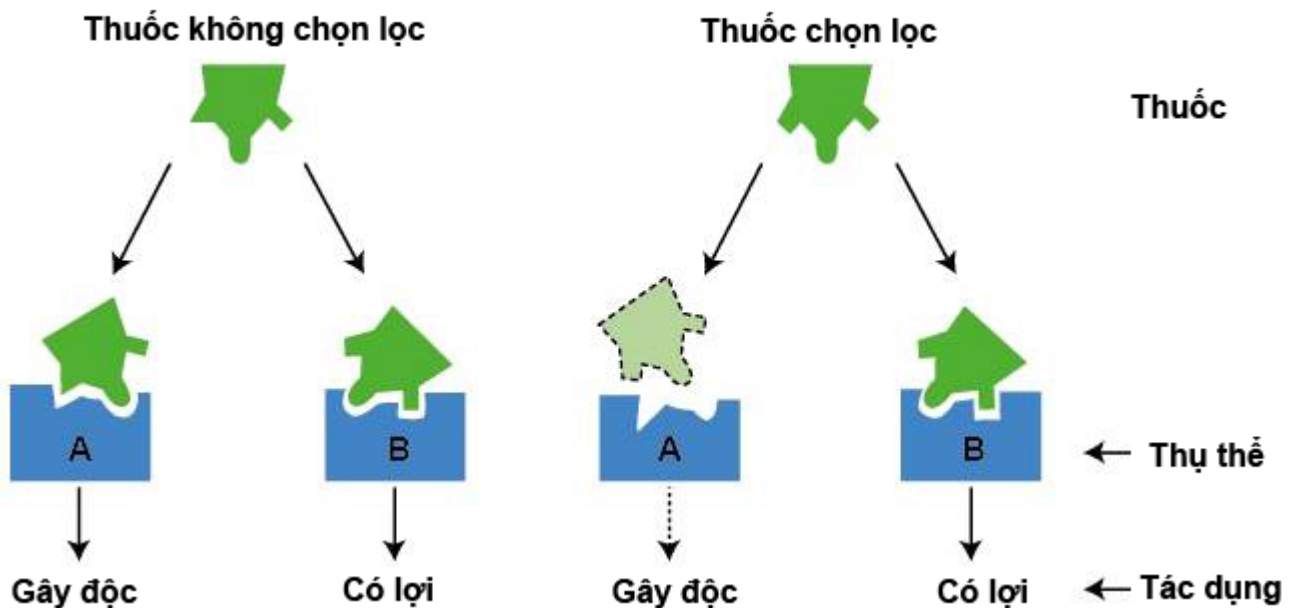
## CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH

**Chất dẫn truyền thần kinh** có một hình dạng đặc trưng để ăn khớp với một vị trí thụ thể và gây ra một đáp ứng dược lí, nhờ đó một xung thần kinh được chuyển đi. Chất dẫn truyền thần kinh tương tự một cơ chất trong tương tác enzyme. Sau khi gắn vào một vị trí thụ thể, một thuốc có thể khởi phát một đáp ứng hoặc ngăn chặn xảy ra một đáp ứng. Thuốc phải thật giống với chất dẫn truyền thần kinh. **Thuốc chủ vận** là một thuốc gây ra một đáp ứng thuộc loại kích thích. Thuốc chủ vận là một thuốc rất giống và "ăn khớp" với vị trí thụ thể, do đó có thể khởi phát một đáp ứng. **Thuốc đối kháng** tương tác với vị trí thụ thể và chặn hoặc làm giảm đáp ứng bình thường của thụ thể đó, bởi vì nó chỉ ăn khớp một phần với vị trí thụ thể và không thể sinh ra tác dụng. Tuy nhiên, nó vẫn chặn vị trí này, do đó ngăn chặn các thuốc chủ vận (hoặc chất dẫn truyền thần kinh bình thường) tương tác với vị trí thụ thể (hình 2.5a).



Hình 2.5 (a) Tương tác giữa thuốc chủ vận với thuốc đối kháng ở vị trí thụ thể

## Các thụ thể thuốc & Dược động học



Hình 2.5 (b) Tính chọn lọc thụ thể. Một thuốc không chọn lọc gắn đều nhau vào cả 2 loại thụ thể. Một thuốc chọn lọc gắn vào thụ thể B với ái lực cao hơn là thụ thể A.

Các thuốc đối kháng không cạnh tranh (allosteric) gắn vào một vị trí gắn kết tách biệt rõ ràng với thuốc chủ vận, tác dụng lên thụ thể đó qua vị trí gắn kết khác.

### SỰ GẮN KẾT KHẢ NGHỊCH

- Hầu hết các thuốc chủ vận gắn kết khả nghịch với thụ thể
- Giữa thuốc và thụ thể có một liên kết hóa học lỏng lẻo
- Thuốc chủ vận dễ dàng tách khỏi thụ thể
- Nhiều thuốc đối kháng gắn kết khả nghịch với các thụ thể
- Nếu nồng độ của thuốc chủ vận tăng, nó sẽ thay thế một thuốc đối kháng ở thụ thể (cạnh tranh)

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Titcomb LC. Revision of Pharmacology. Optometry Today. January 11th 2002.
- Doughty M. 2006. Drugs, Medications and the Eye. 14th Edition.
- Hopkins G, Pearson R. O'Connor Davies Ophthalmic Drugs - Fourth edition 1996. Butterworth Heinemann
- Bartlett J, Jaanus S. Clinical Ocular Pharmacology. Fourth Edition. Butterworth Heinemann 2001.
- Lawrenson J. Ocular therapeutics D part 10. Basic and ocular pharmacology. Optician. 29th October 2004.
- Galbraith A, Bullock S, Manias E, Hunt B, Richards A. Fundamentals of Pharmacology. Second edition. 2007.