

NHỮNG VIÊN ĐẠN THẦN KỲ

10 loại thuốc
định hình nên
lịch sử y học

TEN DRUGS

How Plants, Powders, and Pills Have Shaped the History of Medicine

THOMAS HAGER

Mai Hồng dịch



NHÀ XUẤT BẢN TRẺ

Các bác sĩ những năm 1800 có trong tay vài chục loại thuốc tự nhiên có hiệu quả đối với bệnh nhân (kèm theo hàng trăm loại thuốc vô bổ, thường là các dạng chữa cơn và dạng viên được các dược sĩ địa phương sản xuất và quảng bá rùm beng). Ngày nay, chúng ta có hơn mười nghìn loại thuốc công nghệ cao nhắm trúng mục tiêu hơn, tác dụng ngày càng mạnh hơn, có thể điều trị và giải quyết các tình trạng bệnh lý làm đau đầu các thầy thuốc hàng nghìn năm qua.

Bao trùm quá trình phát triển của thuốc và hướng nó đi theo đúng quỹ đạo là cuộc kiếm tìm “viên đạn thần kỳ” của con người - những loại thuốc có thể xác định và tiêu diệt chính xác các bệnh trong cơ thể đồng thời không gây hại cho sức khỏe của chúng ta. Chúng ta chưa tìm thấy viên đạn thần kỳ hoàn hảo nào. Tuy nhiên, chúng ta ngày càng tiến gần hơn đến đích.

“Một cuốn sách mới mẻ hấp dẫn.”

— *The New York Times Book Review*

“Một cuốn biên niên sử được viết một cách thú vị và lôi cuốn.”

— *The Wall Street Journal*

“Mạch lạc, nhiều thông tin, dễ đọc và là cuốn sách phải đọc.”

— *Publishers Weekly*

“... mang đến một cái nhìn sâu sắc về cách mà các loại thuốc đã định hình các phương pháp y tế hiện đại. Ở cuối cuốn sách, Hager viết rằng anh ấy ‘ngạc nhiên vì một số điều đã học được’. Tôi cũng có phản ứng tương tự.”

— *Penny Le Couteur*

- tác giả của *Chiếc nút áo của Napoleon* - 17 phân tử thay đổi lịch sử



CÀO TEM, QUÉT MÃ, TÍCH ĐIỂM



NHỮNG VIÊN ĐẠN THẦN KỲ

10 loại thuốc
định hình nên
lịch sử y học

TEN DRUGS

Copyright © 2019 Abram Press. This Vietnamese edition is a complete translation of the U.S. edition, specially authorized by the original publisher, Abram Press.

All Rights Reserved.

Bản tiếng Việt © NXB Trẻ, 2022.

BIỂU GHI BIÊN MỤC TRƯỚC XUẤT BẢN DO THƯ VIỆN KHTH TP. HỒ CHÍ MINH THỰC HIỆN
General Sciences Library Cataloging-in-Publication Data

Hager, Thomas

Những viên đạn thần kỳ : 10 loại thuốc định hình nên lịch sử y học / Thomas Hager ; Mai Hồng dịch. - In lần thứ 1. - T.P. Hồ Chí Minh : Trẻ, 2022.

352tr. ; 23cm.

Nguyên bản : Ten drugs : how plants, powders, and pills have shaped the history of medicine.

1. Dược học -- Lịch sử. 2. Thuốc -- Lịch sử. 3. Y học -- Lịch sử. 4. Công nghệ dược phẩm -- Lịch sử. I. Mai Hồng. II. Ts. III. Ts: Ten drugs : how plants, powders, and pills have shaped the history of medicine.

615.1 -- ddc 23

H144

Những viên đạn thần kỳ



8 934974 176602

NHỮNG VIÊN ĐẠN THẦN KỲ

10 loại thuốc
định hình nên
lịch sử y học

THOMAS HAGER

Mai Hồng dịch

NHÀ XUẤT BẢN TRẺ

Dành tặng Jackson, Zane và Elizabeth

MỤC LỤC

Lời giới thiệu	<i>50.000 Viên thuốc</i>	9
CHƯƠNG 1	<i>Cây thuốc vui vẻ</i>	20
CHƯƠNG 2	<i>Con quỷ của Phu nhân Mary</i>	65
CHƯƠNG 3	<i>Mickey Finn</i>	96
CHƯƠNG 4	<i>Làm dịu cơn ho bằng heroin như thế nào</i>	107
CHƯƠNG 5	<i>Những viên đạn thần kỳ</i>	125
CHƯƠNG 6	<i>Địa hạt ít được khám phá nhất trên hành tinh</i>	154
CHUYỂN TIẾP	<i>Thời kỳ hoàng kim</i>	196
CHƯƠNG 7	<i>Tình dục, thuốc, và nhiều thuốc khác</i>	200
CHƯƠNG 8	<i>Chiếc nhẫn kỳ diệu</i>	228
CHƯƠNG 9	<i>Statin: Một chuyện cá nhân</i>	257
CHƯƠNG 10	<i>Tuyệt phẩm từ máu</i>	291
Lời kết	<i>Tương lai của thuốc</i>	311
Ghi chú		326
Nguồn tham khảo		333
Index		345

LỜI GIỚI THIỆU

50.000 VIÊN THUỐC

CÁCH ĐÂY NHIỀU NĂM, tôi có lưu lại London một ngày sau chuyến công tác. Vì vậy, giống như nhiều khách du lịch, tôi đi thăm Viện bảo tàng Anh. Ở đó tôi được chứng kiến một thứ thật lạ thường.

Trong phòng trưng bày lớn, tràn ngập ánh sáng ở tầng một có một chiếc bàn bao phủ bởi hàng nghìn viên thuốc. Một nghệ sĩ cùng một bác sĩ thiết kế mô hình triển lãm này với mục đích mô phỏng toàn bộ 14.000 liều thuốc theo đơn mà một người Anh bình thường uống trong suốt cuộc đời. Những viên thuốc dẹt thành những dải dài có đính kèm những ghi chú, phủ kín bàn trưng bày dài mười bốn mét. Tôi không thể tin vào mắt mình. Mọi người có thực sự dùng nhiều thuốc đến vậy không?

Câu trả lời là: Không. Họ dùng nhiều hơn. Mô hình này dành cho người Anh và khi nói đến việc dùng thuốc, người Anh không là gì so với người Mỹ. Hơn một nửa số người Mỹ thường xuyên sử dụng ít nhất một loại thuốc theo đơn và hầu hết những

người thuộc nhóm này sử dụng nhiều hơn một loại (mỗi người có khoảng từ bốn đến mười hai đơn thuốc mỗi năm, tùy vào nghiên cứu). Một chuyên gia ước tính rằng mỗi người Mỹ dùng trung bình mười viên thuốc mỗi ngày. Không tính đến các loại thuốc không cần đơn – các loại vitamin, thuốc cảm lạnh và cảm cúm, aspirin và các viên bổ sung khác có thể bán không cần đơn. Hãy cộng hết các số này: Thử làm phép nhân hai viên thuốc mỗi ngày cho một người Mỹ với tuổi thọ trung bình trên bảy mươi tám tuổi. Tổng số thuốc một người Mỹ bình thường sử dụng trong cuộc đời lên đến hơn 50.000 viên. Con số này có khả năng còn cao hơn nhiều. Nước Mỹ tiêu thụ được phẩm nhiều hơn bất kỳ quốc gia nào khác trên thế giới và cũng chi nhiều tiền hơn để mua thuốc: hơn 34 tỷ đô la mỗi năm cho các loại thuốc không cần đơn và 270 tỷ đô la cho các thuốc theo đơn. Số tiền này vượt xa số tiền chi ra của bất kỳ quốc gia nào, bởi vì giá thuốc tại Mỹ cao hơn rất nhiều so với bất kỳ quốc gia nào khác. Người Mỹ chiếm chưa đến 5% dân số thế giới nhưng lại tiêu tốn hơn 50% số tiền chảy vào túi các công ty dược phẩm đa quốc gia.

Và còn chưa kể đến các loại thuốc bất hợp pháp.

Không có quốc gia nào trong lịch sử loài người sử dụng nhiều thuốc hoặc chi nhiều tiền cho dược phẩm như Hoa Kỳ ngày nay. Thuốc có tác dụng sâu rộng. Chúng làm tăng tuổi thọ trung bình thêm nhiều thập kỷ, đóng vai trò then chốt trong việc tăng dân số già tại Hoa Kỳ. Thuốc làm thay đổi các lựa chọn xã hội và nghề nghiệp cho phụ nữ. Thuốc cũng thay đổi quan điểm, thái độ của chúng ta đối với luật pháp, các mối quan hệ lên xuống giữa các quốc gia và là nguyên cơ kích động các cuộc chiến tranh.

Như vậy, có lẽ chúng ta nên đổi tên loài người thành loài

Homopharmacum, loài sáng chế và sử dụng thuốc. Chúng ta là Con người của Thuốc.

Cuốn sách này sẽ cho bạn thấy chúng ta đến đây bằng cách nào, với việc tập trung vào các loại thuốc y khoa (chủ yếu là các thuốc theo đơn, hợp pháp, để chữa bệnh). Cuốn sách được viết dưới dạng một loạt các phác thảo ngắn gọn, sống động, gần như tiểu sử tóm gọn của mười loại thuốc làm thay đổi lịch sử y học, được kết nối theo các chủ đề phổ biến, mỗi câu chuyện dẫn dắt đến phần tiếp theo.

Một trong những chủ đề phổ biến là sự phát triển của các loại thuốc. Bản thân từ *thuốc* (drug) xuất phát từ các thuật ngữ cổ của Pháp và Hà Lan dùng để chỉ các thùng trữ thảo mộc khô. 150 năm trước, các dược sĩ có rất nhiều điểm tương đồng với các nhà thảo dược học ngày nay, chiết xuất và pha trộn các loại thuốc phần lớn từ các lọ cây cỏ khô. Cách làm này cung cấp cho các bác sĩ những năm 1800 vài chục loại thuốc tự nhiên có hiệu quả đối với bệnh nhân (kèm theo hàng trăm loại thuốc vô bổ, thường là các dạng chứa cồn và dạng viên được sản xuất và quảng bá rùm beng bởi các dược sĩ địa phương). Ngày nay, chúng ta có hơn mười nghìn loại thuốc công nghệ cao nhằm trúng mục tiêu hơn, tác dụng ngày càng mạnh hơn, có thể điều trị và giải quyết các tình trạng bệnh lý làm đau đầu các thầy thuốc hàng nghìn năm qua.

Bao trùm quá trình phát triển này và hướng nó đi theo đúng quỹ đạo là cuộc kiếm tìm viên đạn thần kỳ của con người – những loại thuốc có thể tìm kiếm và tiêu diệt chính xác các bệnh trong cơ thể đồng thời không gây hại cho sức khỏe của chúng ta. Mục tiêu luôn là tìm ra những loại thuốc toàn năng và không có rủi ro. Đây dường như là một mục tiêu không thể đạt tới. Chúng ta chưa

tìm thấy viên đạn thần kỳ hoàn hảo nào. Tuy nhiên, chúng ta ngày càng tiến gần hơn đến đích.

Một chủ đề khác xuyên suốt các chương này tiết lộ phần nào về sự phát triển của ngành công nghiệp sản xuất dược phẩm khổng lồ trị giá hàng nghìn tỷ đô la vẫn được gọi là “Đại gia Dược phẩm” (Big Pharma) và những thay đổi về cách chúng ta quản lý ngành công nghiệp đó. Ví dụ, vào những năm 1880, bạn có thể có bất kỳ loại thuốc nào bạn muốn tại nhà thuốc mà không cần đơn bác sĩ, bao gồm cả hỗn hợp pha với thuốc phiện, cocain và cần sa. Giờ đây bạn cần đơn thuốc cho hầu hết các loại thuốc chữa bệnh có tác dụng mạnh, thậm chí dù có đơn thuốc bạn cũng không thể mua các loại chất gây nghiện như heroin (ít nhất là ở Hoa Kỳ). Trước năm 1938, các nhà sản xuất thuốc có thể bán bất cứ thứ gì họ muốn trên thị trường miễn là nó không ảnh hưởng đến tính mạng bạn và họ không cố tình lừa bạn bằng cách quảng cáo sai. Ngày nay, các thuốc theo đơn phải được chứng minh cả về hiệu quả và tính an toàn trước khi được bán ra thị trường. Đôi khi, luật lệ chi phối các loại thuốc phát triển theo những cách khá bất ngờ, cùng với bản thân các loại thuốc đó.

Thái độ của chúng ta cũng thay đổi. Vào những năm 1880, hầu hết mọi người coi quyền tự điều trị là điều gì đó gần như bất khả xâm phạm. Quyết định nên hay không nên sử dụng một loại thuốc là lựa chọn của bạn, không phải của bác sĩ cho dù nó có tốt cho bạn hay không. Nếu bạn muốn mua một trong nhiều loại thuốc đáng sợ được cấp bản quyền bán tại các nhà thuốc địa phương, bất kể thứ gì từ nước nhiễm phóng xạ trị ung thư cho đến xi rô chứa thuốc phiện trị chứng mất ngủ, thì miễn là cơ thể bạn cần. Không ai có quyền ngăn cản bạn.

Ngày nay điều này đã hoàn toàn thay đổi. Giờ đây các bác sĩ

giữ chìa khóa (dưới dạng đơn thuốc) cho hầu hết các loại thuốc. Hiện nay, khi nói đến việc dùng thuốc, chúng ta tuân thủ theo các chỉ dẫn khá nhiều.

Thuốc cũng làm thay đổi thực hành y khoa. Vào những năm 1880, các bác sĩ là các cố vấn gia đình giỏi chẩn đoán bệnh, cho lời khuyên và an ủi người thân, nhưng hầu như bất lực trong việc thay đổi diễn tiến của những bệnh chết người. Ngày nay, các bác sĩ có thể tạo ra phép màu cứu vớt nhiều sinh mạng mà những người đồng nghiệp của họ một thế kỷ trước chỉ có thể nằm mơ. Họ cũng thường xuyên bị quá tải, các nhà khoa học với hàng đống dữ liệu trong đầu cảm thấy việc đọc kết quả báo cáo từ phòng thí nghiệm dễ dàng hơn việc nắm tay an ủi bệnh nhân.

Trong sáu mươi năm qua, tuổi thọ trung bình của người dân Mỹ tăng thêm hai tháng mỗi năm, chủ yếu là nhờ vào thuốc. Vắc xin cho phép chúng ta chinh phục hoàn toàn những kẻ thù lâu đời như bệnh đậu mùa (và chúng ta cũng sắp xóa sổ bệnh bại liệt). Thuốc kê đơn cùng với những nỗ lực y tế cộng đồng giúp chúng ta sống lâu hơn và nói chung, khỏe mạnh hơn.

Không phải là không có rủi ro lớn. Dùng thuốc quá liều, từ cả nguồn hợp pháp và bất hợp pháp, đang giết chết khoảng 64.000 người mỗi năm, số lượng người chết hằng năm vượt quá tổng số binh lính quân đội Hoa Kỳ chết trong suốt thời kỳ Chiến tranh Việt Nam.

Đây là những gì thuốc đã làm cho chúng ta: Trong những năm tháng tồi tệ của lịch sử, giả sử hai trăm năm trước, trung bình đàn ông sống thọ gấp đôi phụ nữ (chủ yếu do những nguy hiểm khi mang thai và sinh nở). Tuổi thọ nói chung chỉ bằng khoảng một nửa số tuổi ngày nay. Rất nhiều trong số đó chết trẻ. Nếu trẻ em vượt qua được những rủi ro và chấn thương khi sinh ra, sống sót

sau những bệnh dịch như bệnh đậu mùa, sởi, ho gà, bạch hầu và nhiều bệnh khác và sống đến tuổi trưởng thành, các em có thể được coi là những người may mắn. Bởi vì sau đó các em có thể chết do lao phổi, viêm họng, dịch tả, viêm quầng, hoại thư, phù thũng, giang mai, sốt tinh hồng nhiệt, hoặc bất kỳ bệnh nào trong số hàng chục bệnh khác mà chúng ta không còn nghe thấy nữa. Ngày nay chúng ta chết vì bệnh tim mạch và ung thư, bệnh của người trung niên và người già. Người thời xưa không lo lắng quá nhiều về các bệnh tim mạch hay ung thư vì rất ít người sống đủ lâu để mắc chúng. Nhờ có thuốc, một nhóm các nhà khoa học gần đây đã viết, “Người dân mắc các bệnh khác nhau, bác sĩ có những quan điểm khác nhau về những căn bệnh đó và các loại bệnh mang những ý nghĩa xã hội khác nhau”.

Như bạn sẽ thấy trong cuốn sách này, vắc xin và kháng sinh giúp chúng ta từ những nạn nhân bất lực của dịch bệnh trở nên có khả năng chống lại chúng. Kết hợp với các biện pháp y tế cộng đồng hiệu quả hơn – nước uống sạch hơn, hệ thống nước thải tốt hơn, bệnh viện tốt hơn – thuốc chuyển nỗi sợ hãi của chúng ta từ những căn bệnh thời thơ ấu sang những căn bệnh của tuổi già. Đó là cống hiến lớn cho nền y học nói chung và dược phẩm nói riêng.

Các sản phẩm công nghệ có khả năng thay đổi văn hóa của chúng ta. Nhưng khả năng thay đổi kỳ lạ đó không thể so được với thuốc. Dược phẩm ngày nay là sản phẩm công nghệ cao, được phát triển trong các phòng thí nghiệm tiên tiến với mức đầu tư hàng chục triệu đô la, nhưng là loại công nghệ cao gần gũi, cá nhân đến mức chúng phải trở thành một phần của cơ thể để phát huy tác dụng. Bạn phải hít, uống, tiêm, chà xát vào da, biến chúng thành một phần của cơ thể. Chúng hòa tan trong bạn, chạy khắp trong máu từ cơ bắp đến tim, gan rồi não. Chỉ sau đó, khi chúng

được hấp thụ, tan chảy và hòa nhập với bạn, sức mạnh của chúng mới được thể hiện. Tiếp theo, chúng có thể gắn kết và kích hoạt, làm dịu và trấn an, phá hủy và bảo vệ, thay đổi ý thức, khôi phục sức khỏe của bạn. Chúng có thể làm cho bạn khốn đốn hoặc làm bạn thư giãn. Chúng có thể gây nghiện, và chúng có thể cứu sống bạn.

Điều gì mang lại cho chúng sức mạnh như vậy? Chúng là động vật, thực vật, hay khoáng chất? Tất cả những thứ đó. Chúng có tốt cho bạn không? Thường xuyên. Chúng có nguy hiểm không? Luôn luôn. Chúng có thể đem đến phép lạ không? Có thể. Chúng có thể biến chúng ta thành nô lệ không? Một số.

NGÀY CÀNG CÓ NHIỀU LOẠI THUỐC MẠNH HƠN bao giờ hết, nhiều bác sĩ giỏi hơn, nhiều căn bệnh được chữa khỏi hơn bao giờ hết. Nhìn nhận theo cách này, câu chuyện về thuốc giống như một cuộc diễu hành về vang của sự tiến bộ. Nhưng đừng để bị lừa: Phần lớn lịch sử các loại thuốc, như bạn sẽ thấy, bắt nguồn từ sai lầm, những rủi ro và những sự kiện may mắn.

Tuy nhiên, việc viết cuốn sách này giúp tôi tin rằng tiến bộ theo mô hình cổ điển cũng đóng một vai trò chính, nếu bạn định nghĩa tiến bộ là sự ứng dụng một cách logic, hợp lý các dữ liệu thử nghiệm ngày càng có nhiều. Mỗi loại thuốc mới cho chúng ta biết thêm về những điều mới của cơ thể và mỗi sự hiểu biết mới về cơ thể cho phép chúng ta tạo ra những loại thuốc tốt hơn. Khi hệ thống hoạt động tốt, mỗi phát hiện khoa học mới sẽ được mổ xẻ, kiểm tra đi kiểm tra lại, sửa đổi nếu cần thiết, và sau đó biến thành một phần của thư viện toàn cầu chứa các dữ liệu sẵn có cho các nhà khoa học khác. Nó vẫn tiếp tục được bồi đắp lên. Sự hiệp lực

giữa sáng chế dược phẩm và khoa học cơ bản, những bước chuyển nhuần nhuyễn giữa phòng thí nghiệm, viên thuốc và cơ thể, được mô tả trong hàng chục nghìn ấn phẩm khoa học trong ba thế kỷ qua, hiện đang tăng tốc theo nhịp độ và tăng trưởng về mức độ. Một tiến bộ thực sự. Sự đoàn kết đem đến những điều vĩ đại hơn.

TÔI SẼ NÓI VỚI BẠN những gì cuốn sách này không chạm tới.

Đây không phải là cuốn lịch sử học thuật của ngành công nghiệp dược phẩm. Nó không có phần chú giải. Để đảm bảo tính khúc chiết, nó buộc phải bỏ qua sự phát triển của nhiều loại dược phẩm làm rung chuyển thế giới. Bạn sẽ không tìm thấy mọi loại thuốc quan trọng trong cuốn sách này. Nhưng bạn sẽ tìm thấy nhiều loại thuốc giúp định hình lịch sử y học và thế giới ngày nay. Tôi hy vọng bạn sẽ hiểu rõ hơn phần xã hội đầy mê hoặc này.

Đây không phải là cuốn sách dạy các nhà khoa học dược phẩm điều gì mới mẻ, bởi vì nó không viết cho các nhà khoa học dược phẩm. Thay vào đó, cuốn sách này dành cho những người chỉ biết một chút về thuốc và muốn tìm hiểu thêm về nó. Nó dành cho đại đa số độc giả, không phải các chuyên gia mặc dù tôi hy vọng các chuyên gia cũng có thể tìm được vài câu chuyện mới thú vị trong này.

Cuốn sách này sẽ không làm cho các nhà bào chế thuốc hài lòng. Cũng như những người vận động hành lang ủng hộ dược phẩm. Hoặc các nhà hoạt động chống dược phẩm. Nó không phải là một bản kiến nghị về những tệ nạn của ngành công nghiệp dược cũng không phải là một bài hát ngợi ca những kỳ tích của khoa học. Tôi không có động cơ cá nhân hay theo đuổi một mục đích nào.

Hy vọng của tôi chỉ đơn giản là giúp bạn giải trí và giới thiệu với bạn một thế giới mới – thế giới của những khám phá về thuốc – trong đó không những đề cập rất nhiều về lịch sử y học, mà còn về cuộc sống của chúng ta ngày nay, từ mối quan hệ của chúng ta với các bác sĩ đến các quảng cáo chiếu trên truyền hình, từ nạn dịch lạm dụng ma túy đến các khả năng của y học cá nhân hóa. Các công ty được phẩm kiểm được lợi nhuận đáng kinh ngạc, tuy vậy nhiều người trong chúng ta không có khả năng mua thuốc mà chúng ta cần. Cuốn sách này sẽ khiến bạn suy nghĩ về lý do tại sao.

NẾU CÓ MỘT bài học bao quát mà tôi hy vọng có được sự đồng tình của bạn, thì đó là: Không có thuốc nào là tốt. Không có thuốc nào là xấu. Thuốc nào cũng có hai mặt.

Một cách nói khác là mọi loại thuốc hiệu quả, không có ngoại lệ, đều đi kèm với các tác dụng phụ nguy hiểm tiềm tàng. Điều này có thể dễ dàng bị lãng quên trong cơn cuồng say đầu tiên khi một loại thuốc mới được tung ra thị trường. Được thúc đẩy bởi các chiến dịch quảng cáo khổng lồ và thường được sự ủng hộ của các báo cáo truyền thông rục rịch, các loại thuốc bom tấn mới đưa ra thị trường bước vào cái gọi là chu kỳ Seige (đặt theo tên Max Seige, nhà nghiên cứu người Đức lần đầu tiên mô tả nó vào đầu thế kỷ trước). Chu kỳ này xảy ra hết lần này đến lần khác: Một loại thuốc mới đáng kinh ngạc được công bố với sự sôi nổi cuồng nhiệt và có khả năng áp dụng rộng rãi (đó là giai đoạn 1 của chu kỳ Seige). Tiếp theo thời kỳ trăng mật kéo dài khoảng một vài năm là số lượng tăng dần các bài báo tiêu cực về mối nguy hiểm của loại thuốc mới bán chạy này (giai đoạn 2). Mọi người đột ngột hoảng hốt vì loại thuốc kỳ diệu ngày hôm qua lại là mối đe dọa hôm nay.

Tiếp theo, điều đó cũng trôi qua, và chúng ta bước sang giai đoạn 3, một thái độ cân bằng hơn với sự hiểu biết tỉnh táo hơn về những gì thuốc thực sự có thể làm, doanh số lắng xuống và thuốc có một vị trí hợp lý trong kho tàng thuốc. Sau đó, *ta-da!*, một nhà sản xuất thuốc đưa ra một loại thuốc thần kỳ tiếp theo, và chu kỳ mới lại bắt đầu. Khi bạn nghe tin tức đặc biệt báo cáo về một loại thuốc đột phá tiếp theo, hãy nhớ đến chu kỳ Seige.

VỚI 10 LOẠI THUỐC NỔI BẬT mà tôi chọn: Bạn có thể nhận ra một số loại và một số khác là mới đối với bạn. Ý tưởng tổng thể cho cuốn sách này đến từ biên tập viên tài năng của tôi, Jamison Stoltz, nhưng tôi là người quyết định danh sách cuối cùng.

Tôi không muốn bạn tâm với danh sách tiêu biểu của các loại thuốc “bất hủ” trong lịch sử. Do đó, tôi bỏ qua một số nhóm thuốc thông dụng như aspirin và penicillin vì đã có rất nhiều bài viết về chúng. Thay vào đó, bạn sẽ thấy ngạc nhiên với một số chương đề cập đến các loại thuốc ít được biết đến hơn (nhưng rất quan trọng) như chloral hydrate (thuốc mê, được sử dụng ở mọi nơi từ phòng mạch bác sĩ đến quán bar của Mickey Finn) và CPZ (thuốc chống loạn thần đầu tiên, loại thuốc làm cho các nhà thương điên xưa kia trống trơn), bên cạnh các loại thuốc nổi tiếng hơn như thuốc tránh thai hay Oxycontin. Cuốn sách này bao gồm nhiều nội dung về các loại ma túy dưới nhiều dạng, từ hoạt động thu hoạch nhựa cây anh túc đầu tiên thời tiền sử cho đến loại thuốc tổng hợp chết người ngày nay. Những đứa con của thuốc phiện đáng được chú ý vì tầm quan trọng lịch sử của chúng (hàng nghìn năm tinh luyện và phát triển làm sáng tỏ nhiều điều về lịch sử sản xuất thuốc nói chung), tầm quan trọng hiện tại của chúng (trong vai trò là các tác

nhân của vấn nạn nghiện và quá liều ngày nay), và vì lịch sử về thuốc chứa đầy những nhân vật và câu chuyện thú vị, từ nhà giả kim thời trung cổ thiên tài, hoàng hậu Trung Hoa tuyệt vọng cho đến phòng thí nghiệm la liệt những nhà bào chế bất tỉnh.

Các độc giả nếu để ý có thể nhận thấy số lượng thuốc tôi nhấn mạnh là hơn 10 chứ không chính xác là 10. Một số chương tập trung vào một hóa chất duy nhất (như sulfa), một số khác nói đến một họ thuốc hóa học liên quan (như statin). Vì vậy, đừng để bị cuốn vào số đếm. Điều đó không quan trọng.

Điều quan trọng ở đây là không ai có thể chọn ra danh sách cực ngắn các loại thuốc quan trọng nhất trong lịch sử, điều này thật vô ích vì thế tôi đã lựa chọn dựa trên sự cảm nhận về tầm quan trọng lịch sử của thuốc cộng với giá trị giải trí của nó. Phong cách viết ở đây là tránh các thuật ngữ khoa học nhiều nhất có thể để sách dễ tiếp cận, phần yêu thích của tôi là những câu chuyện sống động và các nhân vật đáng nhớ. Điều này có thể không làm cho các nhà khoa học hài lòng. Nhưng tôi hy vọng nó hữu ích với bạn. Chào mừng đến với thế giới thuốc.

CHƯƠNG 1

CÂY THUỐC VUI VẺ

THỬ TUỞNG TUỞNG về một người sống trong thời kỳ săn bắt hái lượm xa xưa ở Trung Đông, để tìm kiếm thức ăn cho bữa ăn kế tiếp, phải lang thang đến một vùng đất mới, ném thử hết vị này đến vị khác của các loại côn trùng, động vật hoặc thực vật. Các loại hạt, khả năng có giá trị dinh dưỡng cao, thường đáng để thử. Tương tự như vậy với phần vỏ và thịt quả bao quanh chúng. Rồi một hôm, anh ấy hoặc cô ấy tìm thấy một bụi cây cao ngang bụng mọc trên một vùng đất trống, ngọn mỗi nhánh cây lúc lắc một thứ quả có nhựa, màu xanh lợt, to bằng nắm tay.

Đáng để thử. Ngủi. Ném. Nhấn mặt. Nhổ. Vị của vỏ quả này đắng khủng khiếp, đây là một dấu hiệu xấu. Cơ thể chúng ta được lập trình để nhận biết rằng nhiều thứ độc hại có vị đắng; đây là cách tự nhiên mách bảo chúng ta những thứ cần tránh. Vị đắng thường có nghĩa là đau bụng hoặc tệ hơn.

Vì vậy, nhà thám hiểm đầu tiên của chúng ta bỏ qua những

cây có hạt lớn đỏ. Sau đó một hoặc hai giờ, một điều gì đó thật kỳ lạ. Một trạng thái mơ màng. Không còn đau đớn. Một cảm giác hạnh phúc dễ chịu. Sự kết nối với các vị thần. Loại cây này thật thần thánh.

NÓ CÓ THỂ bắt đầu theo cách đó. Hoặc có thể bắt đầu khi một người thời tiền sử có đôi mắt tinh tường nhận thấy một số động vật sau khi ăn những hạt loại này có những hành động hơi kỳ lạ, một dấu hiệu thần thánh rằng loại cây này có sức mạnh.

Chúng ta không biết chính xác điều này diễn ra như thế nào, nhưng chúng ta ước đoán được khoảng thời gian nó xảy ra. Mỗi tình kéo dài giữa con người và loài thực vật kỳ diệu này bắt đầu hơn mười nghìn năm trước, trước khi có thành thị, trước khi có nông nghiệp, trước khi có khoa học và trước cả lịch sử. Khi các thành phố đầu tiên của con người trên trái đất mọc lên ở các thung lũng sông Euphrates và Tigris, thì hạt cây thần thánh này được dùng như một loại thực phẩm, nhựa đắng của nó được sử dụng làm thuốc và được ca ngợi hết lời. Trong quá trình khai quật một cung điện bốn nghìn năm tuổi ở phía tây bắc Syria ngày nay, các nhà khảo cổ học đã tìm thấy một căn phòng khác thường gần nhà bếp. Trong phòng có tám lò đốt và một số nồi lớn, nhưng những thứ còn lại họ tìm thấy không phải thực phẩm. Thay vào đó là dấu vết của cây thuốc phiện cùng với cây vôi voi, hoa cúc và các loại thảo mộc thông dụng khác thường được dùng để điều chế thuốc. Đây có phải là một trong những xưởng điều chế thuốc đầu tiên trên thế giới không?

Loại cây trọng tâm ở đây là một nhánh đặc biệt của cây anh túc. Vỏ quả, đặc biệt là nhựa tiết ra từ lớp vỏ này, có tác dụng rất

mạnh, chữa lành rất nhanh, đến nỗi nó dường như siêu nhiên. Một bức tượng đất nung được tìm thấy trên đảo Crete có niên đại hơn ba nghìn năm tạc hình ảnh một nữ thần đội một chiếc mũ với những quả anh túc trang trí trên mũ, những quả này được điêu khắc giống hệt lúc người ta rạch vỏ để thu hoạch nhựa. “Nữ thần có vẻ như đang ở trong trạng thái mê mê do thuốc phiện gây ra,” một sử gia Hy Lạp viết. “Nữ thần như đang bay bổng, sự thỏa mãn hiện rõ trên khuôn mặt, chắc chắn thuốc phiện đã khơi gợi những hình ảnh đẹp đẽ trong tâm trí nàng.” Một số nhà khảo cổ cho rằng căn phòng nơi nữ thần được tìm thấy là nơi người Minoan sử dụng để hít khói từ nhựa cây thuốc phiện khô.

Người Hy Lạp gắn loại cây này với các vị thần giấc ngủ (Hypnos), bóng đêm (Nyx) và cái chết (Thanatos), và dùng hình của nó trên đồng xu, bình hoa, đồ trang sức và bia mộ. Trong thần thoại, nữ thần Demeter được cho là đã sử dụng cây thuốc phiện để xoa dịu nỗi đau mất cô con gái Persephone do bị bắt cóc. Thế kỷ thứ tám trước Công nguyên, nhà thơ cổ đại Hesiod gọi thị trấn gần Corinth ở Hy Lạp là Mekonê, tạm dịch là “Làng thuốc phiện”, một số nhà sử học tin rằng cái tên đó xuất phát từ các trang trại thuốc phiện rộng lớn bao quanh nó. Homer có nhắc đến loại cây này trong trường ca *Iliad* và trong *Odyssey*, ông kể câu chuyện Helen chế ra thuốc ngủ, được nhiều người cho là có chứa nhựa cây thuốc phiện. Hippocrates thường đề cập đến cây thuốc phiện như một thành phần của nhiều loại thuốc. Nó có mặt trong các nghi lễ đền thờ, được tạc thành tượng và vẽ trên tường lăng mộ. Loại thuốc này được phơi khô để ăn hoặc hít khói, là loại thuốc làm dịu mạnh nhất của loài người. Ngày nay nó là một trong những loại thuốc gây nhiều tranh cãi nhất. Nó cũng là loại thuốc quan trọng nhất mà con người từng tìm thấy.

DỪ THỂ NÀO, việc người cổ đại phát hiện ra bất kỳ loại thuốc tự nhiên nào cũng thật đáng kinh ngạc. Hãy xem, đến 95% của ba trăm nghìn loài thực vật có lẽ trên trái đất con người không thể ăn được. Hãy đi vào rừng và thử nhai bất kỳ loại lá cây nào, tỷ lệ cược hai mươi chọi một là bạn sẽ ôm bụng, nôn mửa hoặc chết. Trong số ít những cây có thể tiêu hóa được, cơ hội tìm thấy cây thuốc hữu ích gần như bằng không.

Tuy nhiên, đó là cách mà tổ tiên chúng ta đã làm. Qua việc thử nghiệm và sai sót, hít ngửi và quan sát, con người thời tiền sử trên khắp thế giới dần dần tìm ra và xây dựng một kho tàng thuốc thảo dược. Những người chữa bệnh cổ xưa là những kẻ *locavore*¹ – chỉ dùng những gì mọc gần nhà; ở Bắc Âu, các loại thảo mộc hiệu quả bao gồm rễ cây khoai ma (*mandrake*, dùng cho bất kỳ thứ gì từ các vấn đề về dạ dày, ho, cho đến khó ngủ), thiết khoái tử đen (*black hellebore*, thuốc nhuận tràng mạnh), kỳ nham (*henbane*, giảm đau và dễ ngủ), và cà độc dược (*belladonna*, cho các vấn đề về giấc ngủ và mắt). Các loại thuốc cổ xưa khác, như cần sa, được vận chuyển theo các tuyến buôn bán từ các vùng phía nam và phía đông. Nhiều loại gia vị được các thương nhân ở Trung Đông và châu Á háo hức lùng sục, như quế và hạt tiêu, ngoài việc dùng làm gia vị còn được sử dụng làm thuốc. Những người chữa bệnh thời bấy giờ không chỉ biết rõ địa phương của họ có các thảo mộc gì mà còn biết cách sử dụng chúng. Thế kỷ thứ nhất, một bác sĩ Hy Lạp thuộc đạo quân của hoàng đế Nero, Pedanius Dioscorides, đã tóm tắt những hiểu biết tại thời điểm đó trong tuyển tập *De Materia Medica*, một trong những hướng dẫn về thuốc quan trọng nhất và sớm nhất. Ngoài việc liệt kê hàng trăm loại thảo mộc và tác dụng

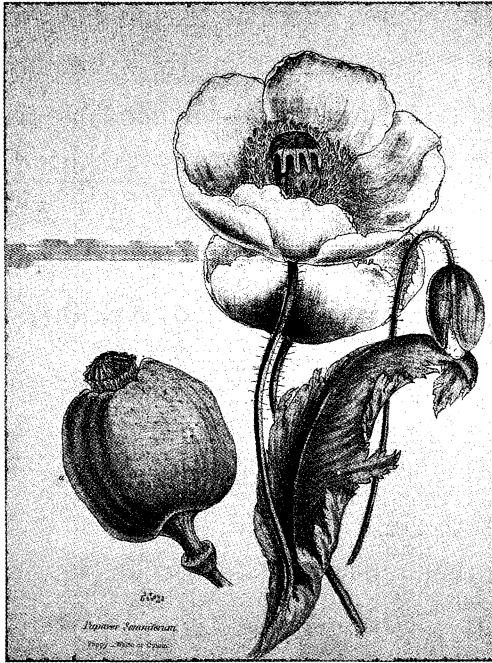
¹ Tác giả chơi chữ, sử dụng tiền tố "loca-" trong từ "local" (địa phương) và hậu tố "-vore" trong từ "herbivore" (động vật ăn cỏ), "carnivore" (động vật ăn thịt), và "omnivore" (động vật ăn tạp). (Các chú thích trong sách là của người dịch.)

của chúng, ông còn mô tả cách bào chế và liều lượng khuyến cáo của chúng. Lá cây có thể được sấy khô, nghiền vụn và gia giảm thành các liều thuốc được đun nhỏ lửa với nước; rễ thu hoạch được làm sạch, giã thành bột nhão hoặc ăn sống. Một số có thể được trộn lẫn với rượu, một số khác với nước. Thuốc có thể được dùng dưới dạng nuốt, uống, hít, chà xát trên da hoặc nhét hậu môn dưới dạng thuốc đạn. Công trình của Dioscorides là kim chỉ nam cho việc sử dụng thuốc trong y học suốt hơn một nghìn năm.

Ông mô tả cây thuốc phiện, tóm tắt tác dụng và chỉ ra những nguy hiểm của nó: “Một lượng thuốc nhỏ,” ông viết trong *De Materia Medica*, “giúp giảm đau, gây ngủ, hỗ trợ tiêu hóa, giảm ho và đau vùng khoang bụng. Uống quá thường xuyên gây hại (làm cho người lờ đờ) và tử vong. Nó rất hữu ích cho đau nhức, được xít lên da cùng tinh chất hoa hồng (*rosaceum*); nhỏ kèm với dầu hạnh nhân (*oil of almonds*), nghệ tây (*saffron*) và nhựa thơm (*myrrh*) giúp giảm đau tai. Đối với những viêm nhiễm ở mắt, nó được sử dụng cùng với lòng đỏ trứng và nghệ tây; dùng với giấm để trị chứng viêm quầng và các vết thương; hay trộn với sữa mẹ và nghệ tây để trị bệnh gút (*gout*). Nhét một ít vào hậu môn gây ngủ”.

Cây thuốc phiện và phần nhựa kì diệu của nó có rất nhiều tên khi nó di chuyển từ nền văn hóa này sang nền văn hóa khác, từ văn minh Sumer cổ đại *hul gil* nghĩa là “cây đem lại niềm vui”, đến Trung Quốc *ya pian* (từ đó chúng ta có thành ngữ “having a yen” tức là thèm muốn một thứ gì đó). Phần chất lỏng lấy từ quả thuốc phiện tiếng Hy Lạp là *opion*, chính là gốc của từ mà chúng ta sử dụng cho dạng thuốc phiện thô: *opium*.

Bạn không thể có nó từ bất kỳ loại cây anh túc nào. Trên trái đất, có hai mươi tám loài anh túc, các thành viên thuộc chi *Papaver*. Hầu hết trong số chúng là những loại hoa đại sắc sẽ không tạo ra



Cây thuốc phiện (*Papaver somniferum*): hoa trắng, hạt, của MA Burnett. Bộ sưu tập Wellcome

một chút thuốc phiện nào. Chỉ có hai trong số hai mươi tám loại này cho ra lượng thuốc đáng kể và chỉ một trong số chúng dễ trồng, ít bị sâu bệnh và không cần tưới nhiều. Tên khoa học của nó là *Papaver somniferum* (*somniferum* xuất phát từ Somnus, vị thần giấc ngủ La Mã). Loại cây thuốc phiện duy nhất này hiện vẫn cung cấp gần như tất cả các loại thuốc phiện tự nhiên trên thế giới.

Các nhà nghiên cứu ngày nay tranh luận về việc cây anh túc đặc biệt này vốn chứa nhiều thuốc phiện như vậy hay là do tổ tiên chúng ta trồng trọt và nhân giống để tăng sản lượng thuốc. Dù sao đi nữa, mười nghìn năm trước, việc trồng cây thuốc phiện và quá trình chiết xuất thuốc hầu như không khác gì bây giờ.

Hai nghìn năm trước, Dioscorides đã mô tả cách thu hoạch

dung dịch này. Thật đơn giản: Sau khi hoa anh túc nở một thời gian ngắn, những cánh hoa rụng đi. Trong vòng vài ngày, cây tạo ra một quả xanh lợt, vỏ sáp, to dần lên bằng quả trứng gà. Những người thu hoạch theo dõi sát sao đến khi quả bắt đầu khô chuyển sang màu nâu xỉn, vào đúng thời điểm đó họ cắt các vết nông trên lớp vỏ của chúng. Những vết cắt này tiết ra thứ dịch thần kỳ. Nhựa tiết ra từ vỏ quả là nơi tập trung nhiều thuốc nhất (hạt anh túc được sử dụng rộng rãi trong làm bánh và hương liệu, chứa rất ít thuốc phiện).

Dịch thuốc phiện tươi loãng, màu hơi trắng đục và gần như không có tác dụng. Nhưng sau khi tiếp xúc với không khí vài giờ, thứ còn lại biến thành màu nâu, dính, trông giống như hỗn hợp xi đánh giày với mật ong. Đó là lúc sức mạnh dược liệu của nó được giải phóng. Sau đó nó được nạo ra khỏi vỏ và đóng thành những chiếc bánh nhỏ dính, những chiếc bánh này được đun sôi nhằm loại bỏ tạp chất và bốc hơi chất lỏng. Chất rắn còn lại, thuốc phiện thô, được viên thành những hạt nhỏ. Những hạt nhỏ dính có màu đen này làm thay đổi lịch sử. Các loại thuốc trước thế kỷ mười chín không chỉ là những bó thảo dược được sấy khô trong kho của các phù thủy, thầy lang và linh mục. Chúng được điều chế và kết hợp theo nhiều cách mà vừa có tính trị liệu, vừa có tính pháp thuật – như nấu thành dung dịch và rượu thuốc, tễ thành những viên thuốc, trộn với đủ mọi thứ từ bụi xác ướp và sừng kỳ lân đến bột ngọc trai và phân hổ khô để tạo thành các loại thần dược công phu cho những bệnh nhân giàu có .

Thuốc phiện là một thành phần hàng đầu. Nó có thể được hòa tan trong rượu hoặc trộn lẫn với các thành phần khác. Nó hoạt động với bất kỳ cách sử dụng nào như ngậm, hít, đặt trực tràng, hít khói, rượu hoặc nuốt viên thuốc rắn. Một số phương pháp có thể

nhanh hơn một chút so với phương pháp khác, nhưng dù dùng bằng cách nào, nó cũng có cùng tác dụng, từ khiến người dùng buồn ngủ và lơ mơ đến chấm dứt cơn đau.

Quan trọng nhất – lợi ích siêu phàm của thuốc là làm cho bệnh nhân sung sướng. Nó làm cho mọi người phấn chấn. Nó còn hơn cả một loại thuốc; đó là cánh cửa dẫn đến niềm vui. Như một nhà sử học nói, “Thuốc phiện hấp dẫn bởi vì nó luôn làm dịu cơ thể trong khi lãng mạn hóa trí tưởng tượng... sự khó chịu về tâm lý và thể xác được thay thế bằng niềm hy vọng và sự êm ả”. Đây thực sự là một tập hợp hiệu ứng đầy cảm dỗ: giảm đau đớn, tạo cảm giác hạnh phúc, cảm giác phấn khởi, gây mơ màng. Những người sử dụng hay thầy lang xưa kia thường sử dụng chung một từ để mô tả tác động của nó: *euphoria* – mơ màng, lâng lâng hạnh phúc. Thuốc phiện giúp cơ thể chịu được các cơn đau do bệnh tật và thương tích đồng thời có tác dụng thư giãn sâu. Nó là công cụ hoàn hảo cho các thầy thuốc thời xa xưa (miễn là sử dụng cẩn thận; những thầy thuốc thời đó cũng đã biết sử dụng quá nhiều thuốc phiện để đưa bệnh nhân từ giấc ngủ đến cái chết).

Không có gì lạ khi việc sử dụng thuốc phiện lan rộng theo thời gian khắp Trung Đông và phương Tây, từ người Sumer, người Assyria, người Babylon đến người Ai Cập và từ Ai Cập đến Hy Lạp, Rome và Tây Âu. Loại thuốc phiện tốt nhất thời cổ đại được cho là loại đến từ khu vực xung quanh Thebes; một văn bản y khoa của Ai Cập đã ghi lại cách sử dụng thuốc phiện cùng với khoảng bảy trăm loại thuốc khác nhau. Quân đội Alexander Đại đế mang theo nó trong cuộc viễn chinh từ Hy Lạp đến Ai Cập rồi Ấn Độ, giới thiệu nó với dân chúng trên đường họ đi qua. Hoa anh túc trở thành biểu tượng của giấc ngủ tạm thời và vĩnh viễn, gắn liền với các vị thần giấc ngủ, giấc mơ và sự biến đổi, đánh dấu bước chuyển tiếp từ sự sống đến cái chết.

Mối liên hệ với cái chết của cây thuốc phiện không chỉ dừng lại ở các văn thơ. Ngay từ thế kỷ thứ ba trước Công nguyên, các thầy thuốc Hy Lạp đã biết rõ thuốc phiện có thể gây nguy hiểm không kém gì việc tạo ra cảm giác khoan khoái, và họ tranh luận liệu giá trị y học của thuốc có xứng với những cái giá bệnh nhân phải trả hay không. Người Hy Lạp lo lắng cho những người bệnh dùng thuốc quá liều; họ cũng nhận ra một khi bệnh nhân bắt đầu sử dụng thuốc phiện, rất khó bắt họ dừng lại. Họ ghi lại những mô tả đầu tiên về chứng nghiện thuốc.

Tuy nhiên mối nguy hiểm của thuốc phiện dường như bị những lợi ích của nó vượt xa. Vào thế kỷ thứ nhất và thứ hai khi La Mã thống trị thế giới, thuốc phiện dường như được tiêu thụ phổ biến như rượu vang và được bán trên các đường phố La Mã dưới dạng bánh anh túc – thứ đồ ngọt mềm dẻo không nung làm từ thuốc phiện, đường, trứng, mật ong, bột mì và nước ép trái cây – dùng để tạo cảm giác phấn chấn và giảm bớt những cơn đau nhức lặt vặt của người dân. Hoàng đế Marcus Aurelius được cho là uống thuốc phiện để ngủ; nhà thơ Ovid nghe nói cũng có dùng thuốc phiện.

Sau khi đế chế La Mã sụp đổ, thuốc phiện có thị trường mới nhờ các thương nhân, phường buôn bán Ả Rập, họ biến thuốc phiện – vừa nhẹ, vừa dễ vận chuyển lại có giá trị ngang như vàng với đối tượng cần mua – trở thành loại hàng hóa cần có của nhóm thương lái, đồng thời truyền bá việc sử dụng nó tại Ấn Độ, Trung Quốc và Bắc Phi. Vào khoảng năm 1000, một trong những bác sĩ Ả Rập vĩ đại nhất, Ibn Sina (được gọi là Avicenna ở phương Tây), ghi chép rằng thuốc phiện là một trong những món quà từ thánh Ala mà ông nên cảm ơn mỗi ngày. Ông mô tả rất cẩn thận nhiều công dụng cũng như các mối nguy hiểm của nó, như khả năng gây

ra các vấn đề về trí nhớ và lý luận, gây táo bón và sự nguy hiểm do dùng quá liều. Bản thân Avicenna đã chứng kiến một bệnh nhân tử vong do sử dụng quá nhiều thuốc phiện vào trực tràng. Kết luận về thuốc phiện của người thầy thuốc tài giỏi một nghìn năm trước không khác nhiều so với quan điểm ngày nay. “Thầy thuốc có thể dự đoán thời gian tồn tại và mức độ nghiêm trọng của cơn đau cũng như khả năng chịu đựng của bệnh nhân và sau đó cân nhắc rủi ro và lợi ích của việc sử dụng thuốc phiện,” ông viết, và khuyên chỉ nên sử dụng thuốc phiện như là phương sách cuối cùng, và sau đó khuyến cáo các thầy thuốc sử dụng nó càng ít càng tốt. Có khả năng chính Avicenna cũng nghiện thuốc phiện từ sớm.

Ông và các thầy thuốc Ả Rập khác bào chế nó thành dạng bánh, dịch truyền, thuốc đắp, cao, thuốc đạn, thuốc mỡ và dịch



Avicenna đang giải thích cận kê về phòng bào chế dược phẩm cho các học trò của ông. Bộ sưu tập Wellcome

lông. Các thầy thuốc Ả Rập thời Trung cổ là những nhà bào chế thuốc giỏi nhất thế giới, mở rộng đáng kể nghệ thuật bào chế thuốc bằng cách phát triển hệ thống lọc, chưng cất, thăng hoa và kết tủa, tất cả đều nằm trong một quy trình được gọi là thuật giả kim (*al-chemie*, được cho là bắt nguồn từ chữ *khem*, tiếng Ai Cập có nghĩa là “khoa học Ai Cập”). Ý tưởng cơ bản của thuật giả kim, như được biết đến ở phương Tây, là việc tinh chế các nguyên liệu thô tự nhiên, làm cho chúng trở nên hoàn hảo, biến những thứ tự nhiên từ trạng thái thô ráp, xù xì thành các dạng tinh khiết hơn, nguyên chất hơn để giải phóng phần tinh túy từ bên trong, linh hồn (*spirit*) của nguyên liệu (ý tưởng này gắn liền với ngôn ngữ của chúng ta: quá trình chưng cất rượu vang và bia giải phóng ra dung dịch rượu rất mạnh mà chúng ta gọi là “*spirit*”).

Thuật giả kim vừa là phương pháp điều chế các chất hữu ích như thuốc và nước hoa, vừa là cuộc khám phá thế giới tự nhiên và gần như là một quá trình theo đuổi tâm linh nhằm tìm kiếm linh hồn của vạn vật.

Các ghi chép Hồi giáo cổ đại có chỉ rõ rằng trong khi thuốc phiện có thể làm những điều tuyệt vời, nó cũng có thể biến người sử dụng nó thành nô lệ. Các bản thảo cũng mô tả về người nghiện thuốc phiện, với những ảo giác nguy hiểm, chậm chạp, lười biếng và sức mạnh tinh thần bị giảm sút. “Nó biến một con sư tử thành một con bọ cánh cứng,” một tác giả cảnh báo, “biến một người đàn ông kiêu hãnh thành kẻ hèn nhát và một người đàn ông khỏe mạnh thành kẻ ốm yếu”.

Việc sử dụng thuốc phiện ở châu Âu giảm hẳn sau khi đế chế La Mã sụp đổ, sau đó thịnh hành trở lại khi những người lính thất thủ trở về nhà sau cuộc thập tự chinh, họ mang theo ma túy

từ vùng đất Thánh. Vào thế kỷ thứ mười sáu, nó được sử dụng từ Ý đến Anh để điều trị mọi thứ từ sốt rét, bệnh tả và rối loạn phân ly cho đến bệnh gút, ngứa và đau răng.

Trong số những người thúc đẩy việc sử dụng thuốc phiện có một nhân vật kỳ lạ và hấp dẫn nhất trong lịch sử y học, nhà giả kim người Thụy Sĩ, người chữa bệnh một cách đột phá với cái tên ẩn tượng Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim. Ngày nay, ông được biết đến nhiều hơn dưới cái tên



Chân dung toàn thân của Paracelsus. Bộ sưu tập Wellcome

Paracelsus. Ông là một thiên tài y khoa có một không hai, vừa là kẻ nổi loạn, vừa là kẻ lừa đảo, có chút thần bí và một chút điên rồ. Con người khác thường này lang thang mọi nơi từ thị trấn này sang thị trấn khác trên khắp châu Âu, đeo linh kính những túi thuốc và dụng cụ, kèm theo một thanh kiếm khổng lồ có nùm ở chuôi được cho là chứa thuốc trường sinh bất lão. Khi đến một thị trấn, ông nói chuyện với người dân địa phương, khoe khoang khả năng của mình, chữa lành bệnh tật, tranh luận những lý thuyết dị giáo mới, nhận lời khuyên từ những thầy lang địa phương, và xỉ vả những loại thuốc men cổ hủ thời đó. “Vào thời của tôi, không có bác sĩ nào có thể chữa được bệnh đau răng, nói gì đến những căn bệnh nguy hiểm,” ông viết. “Tôi tìm kiếm khắp nơi những kiến thức về y thuật đáng tin cậy và được đúc kết qua kinh nghiệm. Tôi không chỉ tìm kiếm nó từ những bác sĩ uyên bác, tôi còn học hỏi từ những người thợ cắt tóc, thợ xén lông cừu, những người đàn

ông và phụ nữ thông thái, thầy trừ tà, nhà giả kim, các nhà sư, nhà quý tộc và những con người khiếm tốn.” Ông lắng nghe và tranh luận, ông thu lượm và áp dụng những ý tưởng tốt nhất cho bệnh nhân của mình.

Trên đường đi, ông viết một sổ sách, hầu hết không được xuất bản cho đến khi ông qua đời. Chúng được viết theo phong cách mà một nhà sử học cho là “đọc đã khó nói gì đến việc hiểu nó”, một mớ hỗn độn các biểu tượng giả kim kì cục và những lời bóng gió thần bí, trích dẫn chiêm tinh và thuyết thần bí Kitô giáo, bài thuốc, những ý nghĩ về thần thánh và những suy tư về triết học. Tuy nhiên, ẩn dưới đó là những ý tưởng cốt lõi đột phá trong y học.

Paracelsus cho rằng hầu hết các thầy thuốc là “những người lảm chuyện phô trương”, họ trở nên giàu có đơn giản bằng cách bắt chước như vệt những ý tưởng xa lơ xa lắc của người xưa, nhận vơ những kiến thức của người La Mã, Hy Lạp và Ả Rập (mà chưa chắc đã đúng trong thời này), lặp lại những sai lầm cũ. Paracelsus đưa ra cách thay thế đơn giản: Những người tìm kiếm kiến thức thực sự nên đọc cuốn sách của thiên nhiên. Thay vì mù quáng làm theo những văn bản cũ rích của những chuyên gia xa xưa, ông tin rằng thầy thuốc nên dựa vào những gì họ thấy trong thế giới thực, mở lòng với tất cả những điều kỳ diệu mà thiên nhiên ban tặng, tìm ra phương pháp mới, sử dụng thuốc mới theo cách mới, quan sát những gì xảy ra, sau đó sử dụng kiến thức thu được để nâng cao y thuật.

Paracelsus thử nghiệm với nhiều loại thuốc, thử các hỗn hợp mới và quan sát chúng có đem lại hiệu quả gì không. (Điều quan trọng cần lưu ý đây không phải là cách thử nghiệm của khoa học

hiện đại mà là thấy “Cái này có vẻ thú vị. Tôi sẽ thử nó và xem những gì xảy ra.”)

Đúng đầu trong số những thành công của ông là viên thuốc nhỏ màu đen bí ẩn dường như có tác dụng thần kỳ làm dịu hầu hết mọi bệnh tật. “Tôi có một phương thuốc bí mật mà tôi gọi là laudanum và nó vượt trội hơn tất cả các phương thuốc khoa trương khác,” ông viết vào khoảng năm 1530. Một trong những người cùng thời với ông diễn tả: “Ông có những viên thuốc mà ông gọi là laudanum, trông giống như phân chuột, nhưng chỉ sử dụng chúng trong trường hợp bệnh nặng. Ông khoe rằng với những viên thuốc này, ông có thể đánh thức người chết và quả nhiên ông đã chứng minh điều này là đúng, vì có nhiều bệnh nhân tưởng như đã chết đột nhiên hồi sinh”.

Laudanum của Paracelsus trở thành truyền thuyết. Giờ đây chúng ta biết rõ công thức bí mật của nó: Khoảng một phần tư viên thuốc là thuốc phiện thô; phần còn lại là một hỗn hợp kỳ quặc (chủ yếu là không hoạt động) gồm kỳ nhâm, đá bezoar (một khối rắn được thu thập từ ruột bò), hổ phách, xạ hương, ngọc trai và san hô nghiền vụn, vài loại dầu, phần lõi tim nai và trên hết, chút sừng kỳ lân (nhiều thành phần là tưởng tượng để chào hàng trong nhiều loại thuốc thời trung cổ; những gì được cho là sừng kỳ lân thời đó thường là ngà của kỳ lân biển). Hầu hết các tác dụng của laudanum đến từ thuốc phiện.

Paracelsus rất chắc chắn về quan điểm của ông, đặc biệt khi ông tuyên bố những điều như, “Những thầy thuốc dốt nát là những kẻ tóe từ địa ngục được cử đến để hành hạ người bệnh”, hay khi ông khoe khoang một cách công khai bằng việc đốt một trong những cuốn sách của Avicenna trong đồng lửa giữa chốn công cộng, nhiều người coi ông là kẻ phô trương ngạo mạn. Nhưng ông

không phải là lang băm. Thay vào đó, ông là một trong những cha đẻ của ngành dược học, một người tự mình vật lộn nghiên cứu thuốc, thoát khỏi sự vây hãm của lý thuyết cổ xưa và chống lại chúng bằng một nền tảng hiện đại hơn. Chẳng hạn, ông được cho là đã nghiên cứu thuốc phiện bằng cách sử dụng cho chính mình và những người theo ông, sau đó theo dõi các hiệu ứng – đây là cách thử nghiệm trên bản thân sẽ dần trở nên phổ biến với nhiều bác sĩ trong các thế kỷ tới.

Vào thời điểm Paracelsus qua đời năm 1541, cơn thèm thuốc phiện của người châu Âu ngày càng tăng. Columbus được lệnh tìm kiếm và mang thuốc phiện về từ hành trình khám phá của mình, các nhà thám hiểm như John Cabot, Ferdinand Magellan và Vasco da Gama cũng vậy. Lý do là thuốc phiện, trái ngược với nhiều loại thuốc thời Phục hưng, có nhiều tác dụng. Khi mức độ phổ biến của thuốc phiện tăng lên, các thầy thuốc cũng tìm ra nhiều cách sử dụng nó hơn. Một số thầy thuốc sáng dạ hòa thuốc phiện vào dung dịch dầu tầm và độc cần (hemlock), sau đó nấu hỗn hợp này cùng một miếng bọt biển. Khi miếng bọt biển chứa thuốc này được làm ẩm và nóng lên, nó tỏa ra loại khói vừa có thể làm giảm đau vừa khiến bệnh nhân ngủ, nhờ đó thuốc phiện trở thành một trong những thuốc gây mê đầu tiên. Mật Venice, một hỗn hợp thuốc phiện có đến sáu mươi hai thành phần khác, từ mật ong và nghệ tây đến thịt rắn hổ lục, được sử dụng để điều trị mọi thứ từ rắn cắn đến bệnh dịch hạch. Loại mật này phổ biến đến mức nó đã thúc đẩy luật lệ về ma túy đầu tiên ở London. Năm 1540, Henry VIII trao cho các thầy thuốc quyền lực soát các cửa hàng bào chế thuốc và báo cáo bất kỳ loại thuốc nguy hiểm hoặc độc hại nào, bao gồm cả mật thuốc. Vào thời Shakespeare, chỉ có một người đàn ông ở London được phép sản xuất nó, thậm chí anh ta phải trình lên trường y khoa trước khi bán nó.

Một vấn đề đối với các bác sĩ thời xưa khi sử dụng thuốc phiện là họ không biết thuốc phiện mạnh đến mức nào. Bởi vì thuốc phiện đến từ các quốc gia khác nhau với các phương pháp xử lý khác nhau, nên không có cách nào để biết chính xác lượng thuốc có trong một viên thuốc cụ thể. Thuốc của một nhà bào chế có thể chứa gấp hai hoặc ba hoặc năm mươi lần liều của nhà sản xuất khác. Các thầy thuốc phải thử từng loại mới trên bệnh nhân của họ và hy vọng điều tốt nhất. Bệnh nhân trả tiền và chờ vào sự may rủi.

Những bước đầu tiên để chuẩn hóa thuốc được thực hiện vào những năm 1600 bởi một bác sĩ nổi tiếng người Anh tên là Thomas Sydenham. Sydenham là người cực kỳ hâm mộ thuốc phiện, ông tin chất được Chúa ban tặng này có giá trị chữa bệnh vượt trội hơn nhiều so với bất cứ thứ gì con người có thể tự pha chế. Ông trở nên nổi tiếng với loại thuốc phiện đặc biệt được hòa



Chân dung Thomas Sydenham. Bộ sưu tập Wellcome

tan trong rượu của riêng mình, với vị đắng của thuốc được làm dịu bớt nhờ rượu ngọt, quế và đinh hương. Thuốc phiện dạng lỏng của Sydenham giúp bệnh nhân uống dễ hơn dạng viên. Nhưng điều quan trọng nhất là cách pha chế được ông chuẩn hóa một cách thô sơ, lượng thuốc phiện trong mỗi chai được phân bổ cẩn thận hơn, liều lượng được đo kỹ càng hơn. Sydenham kiếm được rất nhiều tiền từ thuốc phiện dạng lỏng này, có lẽ là để tôn vinh Paracelsus ông gọi nó là “laudanum”.

Laudanum của Sydenham bán rất chạy, thúc đẩy bởi chính sự tuyên truyền của ông; ông ca bài ca về sự tuyệt vời của nó nhiều đến nỗi bạn bè đặt cho ông biệt danh “Bác sĩ Opiophile”. Khi doanh số bán hàng tăng lên, khoa học cũng quan tâm đến việc đo lường chính xác hơn các tác động của thuốc. Các nhà nghiên cứu người Anh như Christopher Wren và Gideon Harvey bắt đầu thử nghiệm thuốc phiện trên mèo và chó, tìm hiểu thêm về liều lượng cần thiết để đạt được các hiệu quả nhất định. Họ tìm ra những cách mới để kiểm tra nồng độ và đảm bảo chất lượng. Thuốc phiện biến y thuật trở thành y học.

Nó cũng được sử dụng để tạo cảm giác khoái lạc. Một trong những cuốn sách đầu tiên viết bằng tiếng Anh về loại thuốc này là *The Mysteries of Opium Reveald* (Tiết lộ các bí ẩn của thuốc phiện), của bác sĩ John Jones, được xuất bản năm 1700. Jones nói với người đọc rằng loại thuốc này không chỉ giúp giảm sự lo lắng mà còn giúp bạn “Nhanh nhẹn, Thanh thần, Hoạt bát và Mau lẹ trong việc Điều phối và Quản lý Công việc... Tinh thần Sáng khoái, Can đảm, Bất chấp nguy hiểm và Hào hiệp... Hải lòng, Mãn nguyện, Thư thái” và vân vân. Thuốc phiện kích thích cảm xúc giống như “tin tức tốt đẹp, hoặc bất kỳ nguyên nhân tuyệt vời nào khác đem đến niềm vui – một món ăn tinh thần tuyệt hảo và lạ

thường nhất”. Ông so sánh tác dụng của nó với cực khoái lâu dài. Cách nói của ông rất giống của một người nghiện thuốc phiện.

Việc sử dụng thuốc phiện để thay đổi tâm trạng thay vì giảm đau có thể thấy ở mọi nấc thang trong xã hội. Vào ngày 23 tháng Ba năm 1773, cây viết nổi tiếng James Boswell ghi chép trong nhật ký của mình, “tôi ăn sáng với bác sĩ Johnson, tinh thần nặng nề hôm qua của ông gần như biến mất sau khi ông dùng thuốc phiện vào đêm trước”. Thuốc phiện được dùng để giảm trầm cảm.

Các mục đích sử dụng tăng lên cùng với một loạt các loại thuốc chứa thuốc phiện mới ra đời trong suốt khoảng cuối những năm 1700, với những cái tên như Bột Dover’s, Thuốc nhỏ Quaker và Viên nén Pacific của bác sĩ Bate. Chúng có thể được mua dễ dàng từ bác sĩ, hiệu thuốc địa phương, ngay cả cửa hàng tạp hóa, không cần đơn thuốc. Không có luật nào hạn chế việc sử dụng thuốc do đó thuốc phiện lan rộng khắp nơi.

Công chúng ở châu Âu háo hức với nó. Đó là thời đại Cách mạng Công nghiệp, khi số lượng công nhân các nhà máy tăng rất nhanh và họ phải đối mặt với điều kiện làm việc tồi tệ. Những người lao động với mức lương thấp, sống trong các khu ổ chuột cần một cách giải thoát rẻ tiền. Gìn là một lựa chọn, thuốc phiện là một lựa chọn khác.

Sự phổ biến của nó tăng lên cùng với những thay đổi trong các dạng bệnh tật. Bệnh lao là một ví dụ: Các trung tâm công nghiệp đô thị chật chội, phát triển nhanh là nơi sinh sôi của các bệnh dịch như bệnh lao, kẻ giết người từ từ, thường khiến nạn nhân đau đớn đến mức chỉ có thể thuyên giảm bằng thuốc phiện. Tương tự như dịch tả, lây lan dữ dội do nguồn nước bị ô nhiễm, là một căn bệnh khác gia tăng cùng với các khu ổ chuột. Dịch tả gây chết

người do tiêu chảy không kiểm soát được. Rất may, một tác dụng phụ đáng chú ý của thuốc phiện là xu hướng gây táo bón; việc sử dụng nó cho bệnh nhân dịch tả làm tăng khả năng sống sót cũng như làm cái chết trở nên dễ chịu hơn. Gái mại dâm (số lượng ngày càng tăng) là một trong số những người sử dụng ma túy trung thành nhất, vì dùng laudanum giảm bớt cơn đau hằng ngày do nghề nghiệp, chống lại các triệu chứng của bệnh hoa liễu và giảm bớt sự tuyệt vọng của họ. Đôi khi họ giới thiệu cho khách hàng thói quen này. Thỉnh thoảng họ dùng thuốc để tự sát. Các bác sĩ đóng vai trò là đại lý bán thuốc phiện, quảng bá nó cho bệnh nhân và kiểm tra hoa hồng. Các nhà bào chế thuốc cũng trông chờ vào các loại thuốc có chứa thuốc phiện như một trong những sản phẩm bán chạy nhất và quảng cáo cho nó.

Đó là những gì về thuốc phiện: Tùy thuộc vào cách thức và thời điểm sử dụng, nó có thể là thuốc giảm đau hoặc ma túy dùng trong các buổi tiệc tùng, phao cứu sinh hoặc phương tiện tự tử. Nó trở nên phổ biến ở Tây Âu vào cuối thế kỷ thứ mười tám đến nỗi một số nhà sử học gắn nó với sự ra đời của Kỷ nguyên Lãng mạn, tâm điểm của thời kỳ đó là sự phóng túng, sự trải nghiệm cá nhân, không ràng buộc nhiều bởi các giá trị đạo đức, những ý tưởng phi thực tế, và sự bay bổng mơ màng. Chắc chắn có nhiều nhân vật chính trị và nghệ thuật hàng đầu của Thời kỳ Lãng mạn, từ Byron và Berlioz đến George IV và Napoleon, đã sử dụng ma túy ở mức độ này hay mức độ khác. Percy Shelley trong cơn say thuốc phiện đã xông vào phòng của Mary Wollstonecraft Godwin (người mà anh đang yêu điên cuồng, mặc dù lúc đó anh đã kết hôn với một người phụ nữ khác), với khẩu súng lục trong tay và một chai laudanum, tuyên bố “Cái chết sẽ đoàn tụ đôi ta”. Họ sống đủ lâu để kết hôn; tuy nhiên, em gái cùng cha khác mẹ của Mary chết

vì dùng quá liều laudanum vào năm 1814. Keats chết vì quá liều. Samuel Taylor Coleridge và Thomas De Quincey là những người nghiện nặng.

“Văn học thế kỷ mười chín đắm chìm trong laudanum”, một sử gia viết. Sức hấp dẫn của nó lan ra ngoài giới trí thức. Vào giữa thế kỷ, thuốc phiện rẻ như rượu gin và có sẵn khắp nơi ở Anh, nhiều hơn cả thuốc lá. Việc sử dụng nó lan rộng đến các tầng lớp lao động, nông dân và người nghèo. Phụ nữ dùng nó để thoát khỏi cuộc sống tẻ nhạt, rồi họ cho trẻ con dùng để giảm cơn đói và ngừng khóc. Đàn ông dùng nó để giảm đau và quên đi những muộn phiền của họ. Nếu còn dư, họ dùng để vỗ béo vật nuôi trong trang trại rồi đem ra chợ bán.

Fenlands, một vùng nông thôn hẻo lánh và đầy đầm lầy ở Anh, có tiếng là vương quốc của cây thuốc phiện. Sốt rét và sốt hồi quy phổ biến ở đây cùng với bệnh thấp khớp và sốt rét run nói chung. Kí ninh (quinine – một loại thuốc chữa sốt rét từ vỏ cây ở Nam Mỹ) quá đắt đối với nông dân địa phương cũng như với bác sĩ. Những người nông dân nghèo đói chuyển sang dùng thuốc phiện, không chỉ đơn giản là một loại thuốc mà như một nhà quan sát ghi chép, nó “giúp người sử dụng thoát khỏi hoàn cảnh cơ cực của vùng Fenland bẩn thỉu và những vất vả của đời sống nông nghiệp”. Một viên chức y tế đến thăm khu vực này vào năm 1863 viết, “có thể nhìn thấy trên cánh đồng, một người đàn ông dựa vào cái cuốc, ngủ gật. Ông bắt đầu làm việc khi được yêu cầu và làm việc hăng say một lúc. Một người đàn ông khác uống thuốc trước khi chuẩn bị làm một công việc nặng nhọc và nhiều người không bao giờ uống bia mà không cho thêm một mẩu thuốc phiện vào đó”.

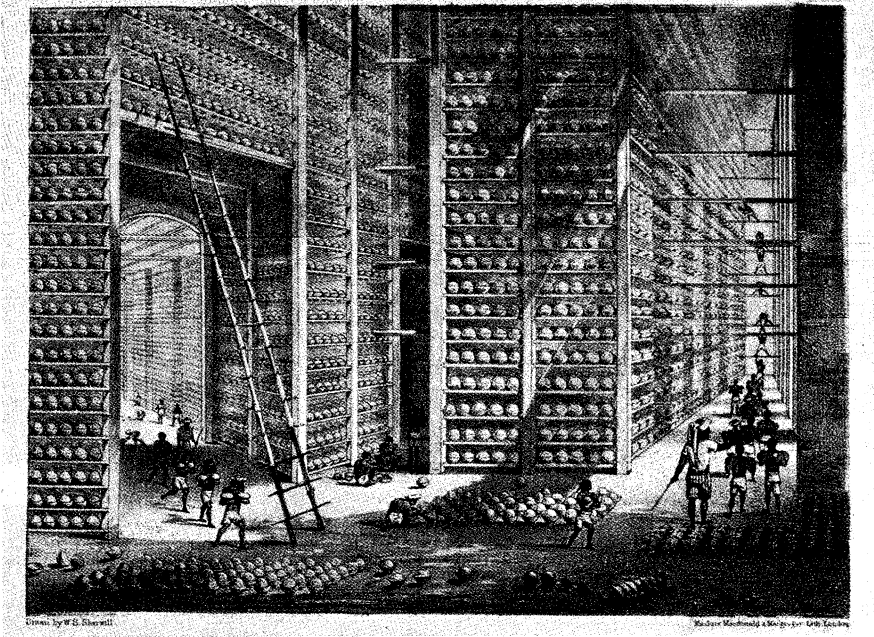
Thuốc phiện được coi là thứ tương đối vô hại, chắc chắn ít nguy hiểm hơn rượu. Với mỗi câu chuyện về một em bé nào đó

vô tình ngộ độc do uống quá nhiều xi rô làm dịu có pha thuốc phiện, thì có nhiều câu chuyện khác về những người sử dụng thuốc phiện lâu dài mà không sao. Những người bán thuốc phiện vào những năm 1850 kể một giai thoại về người phụ nữ tám mươi tuổi, bà uống nửa ounce² laudanum mỗi ngày trong bốn mươi năm mà không bị sao. Không phải bản thân Florence Nightingale, Quý bà với Cây đèn, biểu tượng của điều dưỡng, thỉnh thoảng sử dụng thuốc phiện đó sao? Tất nhiên bà có dùng. Nếu nó không tốt thì bà ấy có dùng không? Doanh số bán thuốc phiện ở Anh tăng từ 4% đến 8% mỗi năm từ năm 1825 đến 1850. Để nuôi dưỡng thói quen đang phát triển trong nước, người Anh khuyến khích các đồn điền trồng cây thuốc phiện ở Ấn Độ, nơi sớm trở thành nguồn cung chính cho thế giới. Công ty Đông Ấn tham gia vào việc kinh doanh vận chuyển thuốc phiện trên khắp thế giới. Trồng, xử lý, vận chuyển và kinh doanh thuốc phiện đem đến vô vàn tiền bạc. Nước Anh chỉ là khởi đầu. Nếu thuốc phiện phổ biến ở nước nhà đến thế, nó sẽ là món hàng béo bở đến nhường nào đối với các thương nhân khi các quốc gia khác được khuyến khích sử dụng nhiều hơn?

Ấn Độ là một khả năng nhưng người Anh cần người dân của họ ở Raj tỉnh táo. Vậy nên có những mục tiêu khác: Những quốc gia mà việc buôn bán thuốc phiện có thể mở rộng lợi ích của Anh Quốc. Trong mắt người Anh, tốt hơn hết là các quốc gia có thể bị suy yếu bởi thuốc. Đó là cách thuốc phiện đến với quốc gia đông dân nhất trái đất: Đế chế Trung Hoa, Trung Quốc.

TRUNG QUỐC đã biết một vài điều về thuốc phiện. Lần đầu tiên họ biết về nó là vào thời cổ đại, ít nhất từ thế kỷ thứ ba. Các

² Tương đương 15ml.



Một phòng kho nhện nhíp trong nhà máy thuốc phiện ở Patna, Ấn Độ. Bản in đá, khoảng 1850 bởi WS Sherwill. Bộ sưu tập Wellcome

thương nhân Ả Rập đem đến và các nhà giả kim Trung Quốc phát hiện đây là một loại thuốc thú vị. Tầng lớp thượng lưu sử dụng một lượng nhỏ để điều trị bệnh kiết lỵ và làm khuây khỏa cho các thê thiếp của những người đàn ông giàu có. Trong hơn một nghìn năm, nó chỉ được dùng như vậy.

Sau đó, các thủy thủ châu Âu đầu tiên đến. Họ cực kỳ muốn giao thương. Họ mang theo một số vật phẩm mà họ nghĩ rằng người Trung Quốc có thể coi trọng. Tuy nhiên, người Trung Quốc làm gì với len Anh hay vải lanh Hà Lan thô ráp khi họ đã có lụa? Họ cần gì loại đồ gốm kém chất lượng của phương Tây khi họ đã có đồ sứ?

Tuy nhiên, có một vài thứ mà người Trung Quốc muốn. Một trong số đó là loại thảo mộc mới tạo cảm giác dễ chịu, lá khô của

một loại cây từ châu Mỹ được gọi là thuốc lá. Người Trung Quốc bị mê hoặc khi thấy các thủy thủ nước ngoài cuốn loại lá này thành những ống nhỏ và hít khói thơm tỏa ra khi đốt chúng. Nó tạo ra hiệu ứng thèm khát. Giới thượng lưu Trung Quốc nhanh chóng học thói quen hút thuốc lá và hút thuốc trở thành một của thể kỷ mười bảy. Người châu Âu, vui mừng khi tìm thấy một thứ gì đó có thể giao dịch và buôn bán ở Quảng Châu qua các chuyến tàu. Nếu nguồn cung không đủ, người Trung Quốc thêm vào thuốc lá những thứ khác, bao gồm cả thuốc phiện và thạch tín bào vụn. Các chất bổ sung này được cho là giúp ngăn chặn bệnh sốt rét. Chúng chắc hẳn đã làm người hút mê hơn.

Hút thuốc trở nên phổ biến trong Đế chế Trung Hoa và tính chất gây nghiện của thói quen này rất rõ ràng, đến mức vào năm 1632, hoàng đế nhận thấy cần phải cấm thuốc lá dưới mọi hình thức. Để chắc chắn, ông ra lệnh xử tử tất cả những người bị phát hiện nghiện thuốc lá. Thuốc lá biến mất. Trong suốt đợt khan hiếm sau đó, một số ít người Trung Quốc bắt đầu hút thuốc phiện hoàn toàn để thay thế.

Có nhiều thứ tồn tại cho đến đầu thế kỷ thứ mười tám, cho đến khi một loại cây khô có giá trị khác xuất hiện. Loại này từ lâu được trồng ở Trung Quốc và khi ngâm trong nước sôi, tạo ra đồ uống có tác dụng kích thích dễ chịu. Người Anh gọi nó là trà. Nó nhanh chóng trở thành một cơn sốt lớn ở Anh như thuốc lá ở Trung Quốc.

Khi nhu cầu về trà của người Anh tăng lên, các thương lái càng có nhu cầu tìm thấy một thứ gì đó, bất kể thứ gì, mà người Trung Quốc có thể mua bán. Thuốc lá đã hết thời. Vì vậy, sứ thần Anh được cử đến diện kiến hoàng đế với các mẫu thiếc, chì, vải lanh, đồng hồ cơ, cá khô, bất cứ thứ gì có thể hấp dẫn họ. Không

có gì cả. “Hoàng đế Trung Hoa có tất cả mọi thứ với số lượng vô kể và trong nước không thiếu bất kỳ loại vật phẩm nào,” Hoàng đế Trung Quốc nói một cách khinh bỉ vào khoảng năm 1800. “Vì vậy, không cần phải nhập khẩu hàng hóa từ bọn mọi rợ bên ngoài để trao đổi các mặt hàng của chúng ta.”

Có thể không thèm khát các mặt hàng sản xuất, nhưng có một nguyên liệu thô mà người Trung Quốc mong muốn. Tiền tệ của họ dựa vào bạc và người Trung Quốc khao khát kim loại quý này vô cùng. Tuy nhiên, đây là tin xấu đối với người Anh, vì phần lớn bạc của thế giới đến từ đất đai thuộc quyền sở hữu của người Tây Ban Nha ở Thế giới Mới. Người Anh chỉ có từng đó bạc, nhu cầu với trà Trung Hoa thì tăng vọt, việc này dẫn đến sự mất cân bằng trong nguồn cung thế giới. Một cái gì đó khác là cấp thiết lúc này.

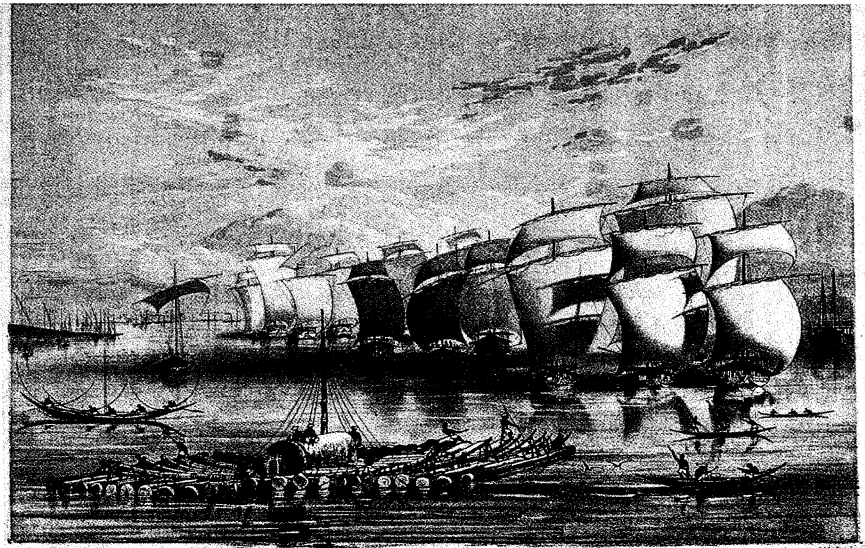
Thế là sự chú ý chuyển sang thuốc phiện. Nhờ sự lan rộng của các đồn điền trồng thuốc phiện của họ ở Ấn Độ, người Anh có rất nhiều thuốc phiện dành cho xuất khẩu. Tất cả những gì họ cần làm là biến người Trung Quốc thành người tiêu dùng.

Các hoàng đế Trung Hoa không có hứng thú. Vẫn còn nhúc nhối với những vấn đề liên quan đến thuốc lá nên chính quyền Trung Quốc ban hành sắc lệnh hạn chế buôn bán thuốc phiện để đối phó với những cố gắng của người Anh trong việc đem một loại thuốc mới vào thế giới của họ. Người Anh tìm mọi cách tiếp tục đem nhiều thuốc phiện vào hơn. Mỗi người hút thuốc phiện mới là một nguồn tiền mới; và một khi họ bắt đầu hút thuốc, họ không muốn dừng lại. Cuộc sống của nhiều nông dân Trung Quốc cũng khổ sở không kém những người nông dân Fenlands và nhiều người bắt đầu háo hức hút thuốc phiện. Những người Trung Quốc giàu có và buồn chán thử nó cho vui, sau đó tiếp tục mua. Thị trường phát triển. Năm 1729, người Anh bán hai trăm

rường chứa đầy viên thuốc phiện Ấn Độ tại cảng Quảng Châu. Đến năm 1767, tăng lên một nghìn rường. Năm 1790, bốn nghìn rường. Các hoàng đế Trung Hoa thời bấy giờ là Hongli (Hoàng đế Càn Long) và con trai ông Yongyan (Hoàng đế Gia Khánh) nổi giận. Vấn đề tương tự với thuốc lá quay trở lại, thậm chí còn tệ hơn cả thuốc lá.

Loại thuốc mới này không chỉ lôi kéo mà còn khiến người dùng nó trở nên lười biếng và vô dụng. Các sắc lệnh chống lại thuốc phiện của hoàng đế trở nên mạnh mẽ hơn, lên đến đỉnh điểm vào năm 1799 với lệnh cấm hoàn toàn thuốc phiện, một đạo luật cấm tất cả việc nhập khẩu chất gây nghiện đáng ghét này vào Đế chế Trung Hoa. Về mặt luật pháp, người Anh phải tuân thủ.

Thế là họ chuyển sang buôn lậu. Nhiều năm trôi qua, có đến hai mươi nhóm, từ những doanh nhân hợp-pháp-một-nửa cho đến những tên cướp biển khét tiếng đều buôn lậu thuốc phiện vào



Một đội thuyền cao tốc chở thuốc phiện và những thuyền bè khác trên sông Hàng. Bản in đá, khoảng 1850 bởi WS Sherwill. Bộ sưu tập Wellcome

Trung Quốc. Những thương nhân vô đạo đức này tiếp cận các bến cảng nhỏ yên tĩnh dọc theo bờ biển Trung Quốc, mua chuộc các quan chức địa phương và chuyển hàng tấn thuốc phiện từ Ấn Độ vào Trung Quốc. Chính quyền Anh một mặt tỏ ra công khai lấy làm tiếc về vụ bê bối này nhưng mặt khác bí mật làm ngơ. Công ty Đông Ấn tham gia chính; một lượng tiền khổng lồ được đặt cọc. Một số hoạt động cụ thể bị lơ đi, các thỏa thuận được thực hiện và thuốc phiện tiếp tục được chuyển từ Ấn Độ sang Trung Quốc, cung cấp tiền mua trà từ Trung Quốc chuyển về Anh, và theo cách này làm tăng thêm sự bất ổn cho chính quyền Trung Hoa đang rạn nứt. Điều này càng có lợi cho người Anh. Chính quyền càng yếu, càng dễ dàng thiết lập thương mại mà không có sự can thiệp của hoàng đế. Các nhà sử học ước tính vào cuối những năm 1830, khoảng 1% toàn bộ dân số Trung Quốc, khoảng bốn triệu người, nghiện ngập; gần một số cảng buôn lậu, tỷ lệ này có thể lên tới 90%. Đến năm 1832, một phần sáu toàn bộ tổng sản phẩm quốc dân của Ấn Độ thuộc Anh thu được từ buôn bán thuốc phiện.

Sau đó, chính phủ Trung Quốc quyết định chấm dứt chuyện này một lần và mãi mãi. Cuộc chiến tranh nha phiến chuẩn bị nổ ra.

CUỘC CHIẾN BÙNG NỔ vào năm 1839 khi một biệt đội quân sự hùng hậu của Trung Quốc xuất hiện bên ngoài trụ sở thương mại của Anh tại Quảng Châu. Người đứng đầu đội quân Trung Quốc, nhân danh Hoàng đế, yêu cầu tất cả những người bán thuốc phiện bên trong nộp toàn bộ kho thuốc phiện. Chỉ huy quân đội Anh với quân số không ăn nhằm gì so với lực lượng quân đội Trung Quốc tràn ngập bên ngoài đề nghị các thương nhân tuân

thủ. Hàng nghìn rương thuốc phiện được bàn giao và phía Trung Quốc nhanh chóng châm lửa đốt tất cả thuốc trước mặt người Anh. Họ thể hiện rõ quan điểm của mình đối với các thương nhân nước ngoài và cả người dân của họ. Thuốc phiện không được dung thứ.

Bị kích động bởi sự xúc phạm, chính phủ Hoàng gia (Nữ hoàng Victoria mới lên ngôi hai năm trước) cử quân đội và tàu chiến đến Quảng Châu, mở màn cuộc chiến đầu tiên trong hai cuộc chiến tranh nha phiến ngắn. Người Anh thắng một cách dễ dàng. Các cuộc đụng độ xảy ra không quá lớn: một số cuộc giao tranh không đáng kể và cuộc đụng độ hải quân quy mô nhỏ cách nước Anh nửa vòng trái đất. Nhưng họ cũng làm rõ những quan điểm quan trọng. Đầu tiên và quan trọng nhất là các lực lượng hiện đại và được trang bị kỹ lưỡng của Anh, với các tàu chiến hùng mạnh đã đập tan quân đội Trung Quốc lỗi thời và hỏa lực kém. Người Trung Quốc phải đối mặt với thực tế là người phương Tây có một đội quân vượt trội được trang bị súng ống tốt hơn, kỷ luật hơn và tàu chiến mạnh hơn nhiều. Hơn nữa, bản thân thuốc phiện cũng đóng một vai trò: Tính đến năm 1840, một số lượng lớn chỉ huy và binh sĩ Trung Quốc nghiện thuốc, nhiều người không thể chiến đấu vì nghiện nặng.

Thứ hai, các cuộc chiến tranh nha phiến cho người Trung Quốc thấy rằng khi động đến thương mại, người Anh sẽ sử dụng quân sự để đáp trả. Khi các trận chiến kết thúc, người Anh gạt hái chiến lợi phẩm. Hoàng đế đành phải giao nhượng cho chính quyền của Nữ hoàng Victoria cảng Hồng Kông cũng như quyền ra vào các hải cảng khác cùng với các điều khoản có lợi về thương mại. Đế quốc Trung Hoa buộc phải mở cửa.

Tuy nhiên, vấn đề không phải là thuốc phiện. Không bao giờ

là vậy. Người Anh yêu cầu sự chấp thuận cụ thể của chính quyền đối với việc nhập khẩu thuốc phiện, khiến người giàu trả nhiều tiền thông qua thuế thuốc phiện. Ngay cả lúc ở vị trí yếu thế, hoàng đế Trung Hoa đã vạch ra giới hạn. “Sự thật là Trẫm không thể ngăn chặn sự du nhập của dòng chất độc này; những kẻ háms lợi và tham nhùng vì lợi nhuận và nhục dục, đã làm hỏng mong muốn của Trẫm,” Đạo Quang – hoàng đế thứ tám của nhà Thanh viết, “nhưng không có gì có thể khiến Trẫm kiếm tiền từ những người dân khốn khổ và sai trái của Trẫm”. Ông từ chối hợp pháp hóa thuốc phiện, sự không nhượng bộ này phát sinh, một phần, từ lịch sử gia đình ông. Ba trong số các con trai của hoàng đế đều nghiện thuốc phiện và cả ba cuối cùng đều chết do thuốc. Sau đó, năm 1850 Đạo Quang được cho là chết vì nhồi máu cơ tim. Nhưng cho đến khi chết, ông không bao giờ hợp pháp hóa việc buôn bán thuốc phiện.

Điều này không gây trở ngại gì. Thuốc phiện đã ăn sâu bén rễ. Hồng Kông trở thành trung tâm thuốc phiện của thế giới, một thị trường thuốc phiện rộng khắp, nơi mà “hầu hết mọi người sở hữu vốn tư bản không liên quan đến chính phủ đều được lôi kéo vào việc kinh doanh thuốc phiện”, thống đốc thuộc địa người Anh viết vào năm 1844. Về luật, việc vận chuyển ma túy vào Trung Quốc là bất hợp pháp, nhưng khi sức mạnh của những kẻ buôn lậu tăng lên, chính phủ Anh nhắm mắt làm ngơ. Một số kẻ buôn lậu lớn mạnh trở thành các ông trùm buôn bán, họ mua các đội tàu cao tốc nhỏ, những con tàu chạy nhanh nhất thế giới, để tăng tốc độ vận chuyển hàng hóa từ Ấn Độ và sử dụng lợi nhuận của chúng để mua lại chức tước ở Anh. Những đội tàu lớn của những tên cướp biển, một số được điều hành bởi những kẻ buôn lậu, một số săn mồi, tràn khắp vùng biển ven bờ. Trung Quốc rơi vào tình

trạng hỗn loạn vô chính phủ. Vào giữa thế kỷ mười chín, tình trạng thuế cao, đói khát, sự ghê tởm với đạo đức lỏng lẻo và tình trạng buôn bán thuốc phiện đã dẫn đến cuộc cách mạng – Thái bình Thiên quốc – dẫn đầu bởi một nhà lãnh đạo tinh thần Trung Quốc, người tin rằng mình là em trai của chúa Jesus. Hoàng đế Trung Hoa phải mất mười bốn năm mới dẹp được loạn. Tính đến lúc đó, hơn hai mươi triệu người Trung Quốc bị giết và hàng chục triệu người phải bỏ xứ mà đi. Nhiều người không còn chốn nương thân phải nộp mình thành lao động có kế ước – đây là khởi đầu của cái gọi “buôn bán cu li” (*coolie trade*) – và phải rời khỏi Trung Quốc mãi mãi.

Khi nhà nước Trung Quốc sụp đổ, nạn đói và tình trạng lộn xộn chế ngự phần lớn đế chế, nhiều người dân chuyển sang dùng thuốc phiện. *Thời báo Luân Đôn* ước tính vào năm 1888 có đến 70 phần trăm nam giới trưởng thành ở Trung Quốc nghiện hoặc có thói quen dùng thuốc phiện.

Lúc này thuốc phiện lan rộng ra ngoài Trung Quốc. Hàng chục nghìn người phu Trung Quốc, được chuyển đến Mỹ như một loại lao động giá rẻ nhằm mục đích khai mỏ, làm nông trại và xây dựng đường sắt, đã mang theo thuốc phiện. Vào những năm 1880, San Francisco nổi tiếng với hai mươi sáu tụ điểm thuốc phiện, những nơi tội lỗi chứa chấp cờ bạc và gái mại dâm đằng sau màn khói mù mịt. Trong thành phố, thuốc phiện trở nên phổ biến với giới giang hồ, các nghệ sĩ, những người sống phóng túng và những người da trắng giàu có đi tìm thú vui. Đây là sự ra đời của văn hóa thuốc phiện Mỹ.

Cuối cùng, sau hàng thập kỷ thu lợi từ buôn bán thuốc phiện, ngay cả Vương quốc Anh cũng đã phát chán. Một chuỗi các câu chuyện và tin tức giạt gân vào cuối thế kỷ mười chín nhấn mạnh



Một tụ điểm thuốc phiện ở San Francisco. Bộ sưu tập: Wellcome

vào sự tham nhũng và những bi kịch ở Trung Quốc gây nên làn sóng phản nộ trong giới thượng lưu Anh, dẫn đến Nghị viện ra quyết định chấm dứt việc buôn bán này. Hầu như tất cả các nhóm ủng hộ thuốc phiện, cả chính thức và không chính thức, đều bốc hơi.

Nhưng sự đã rồi. Ngay trước Thế chiến thứ nhất, một sắc lệnh khác của hoàng đế được ban hành, cấm hoàn toàn việc hút thuốc phiện ở Trung Quốc và đóng cửa tất cả các tụ điểm vào năm 1917. Tuy nhiên, hoàng đế rất yếu và để chế thì bất lực, do đó rất ít người dùng thuốc phiện quan tâm. Điều này đúng ngay cả ở Tử Cấm Thành, nơi mà giới thượng lưu giàu có, được miễn thực thi các sắc lệnh trên cả nước về thuốc phiện, tiếp tục hút thuốc.

Điều này dẫn đến câu chuyện về Uyển Dung, người vợ cuối cùng của hoàng đế Trung Hoa. Người phụ nữ trẻ, xinh đẹp này sinh năm 1906, mười sáu tuổi kết hôn với vị hoàng đế trẻ tuổi,

thờ ơ Phổ Nghi, sống một cuộc đời được nuông chiều, không mục đích và gần như không có tình yêu. Bà bắt đầu hút thuốc phiện ngay từ khi còn nhỏ và không bao giờ từ bỏ thói quen này. Trong nhiều thập kỷ, qua sự suy tàn của hoàng tộc Trung Hoa cuối cùng, qua các cuộc cách mạng và các cuộc xâm lược những năm 1920 và 1930, qua Thế chiến II và cuối cùng bị chống bỏ rơi, bà càng phụ thuộc vào sự an ủi của thuốc phiện. Đến năm 1946, khi đế chế chỉ còn là cát bụi thì Uyển Dung là tù nhân của thuốc phiện và của Đảng Cộng sản Trung Quốc.

Họ đã xử lý chuyện này một cách rất khoa trương. Họ ném hoàng hậu vào một phòng giam, sỉ nhục bà và không cho bà dùng thuốc. Những người lính và nông dân xếp hàng và nhìn bà qua chấn song, chỉ trỏ và cười cợt. Uyển Dung buộc phải bắt đầu quá trình cai thuốc khắc nghiệt, quần áo rách nát trên cơ thể bà dính đầy chất nôn mửa và phân, bà lảo bầm, khóc lóc, ra lệnh cho những người hầu tưởng tượng. Lính gác từ chối dọn dẹp hoặc cho bà ăn. Bà qua đời vì suy dinh dưỡng và không có thuốc vào năm 1946.

Đây là thực tế mới ở Trung Quốc. Năm 1950, chính quyền cấm trồng trọt, buôn bán và sử dụng tất cả các chất ma túy. Sau khi người Anh rút khỏi thương trường, người Trung Quốc bắt đầu tự trồng cây thuốc phiện cho riêng họ. Bây giờ những cánh đồng thuốc phiện đó đã bị đốt cháy, cày xới và chuyển sang trồng cây lương thực. Các kho thuốc phiện bị đốt cháy. Các tụ điểm thuốc phiện bị phá bỏ. Hàng chục nghìn đại lý và người nghiện bị bỏ tù, cải tạo và bị xử tử nếu họ vẫn kiên quyết sử dụng.

Tình trạng nghiện ngập lâu dài của một quốc gia kết thúc. Đến năm 1960, thuốc phiện cuối cùng bị xóa sổ khỏi Trung Quốc.

Nhưng thuốc phiện quá mạnh, quá quyến rũ nên khó mà biến mất hoàn toàn.

TRONG MỘT CHUYẾN ĐI đến Paris vào cuối những năm 1700, Thomas Jefferson được giới thiệu La Brune, một loại dầu tối màu của Pháp, thành phần chính của nó là một lượng thuốc phiện đáng kể. Jefferson bị ấn tượng đến nỗi ông mang một ít về giới thiệu cho bạn bè trên đất nước Mỹ non trẻ như một phương thuốc tuyệt vời cho tất cả mọi cơn đau nhức.

Đó là sự khởi đầu của một cơn sốt. Lúc đó cũng như bây giờ, “người Mỹ luôn muốn thử những thứ mới”, một bài nhật báo tuyên bố, từ một thiết bị cơ học mới cho đến một dược phẩm đặc chế (patent medicine) mới. Nước Cộng hòa mới có rất nhiều công ty dược phẩm nhỏ bắt đầu háo hức sản xuất rượu thuốc, chiết xuất và thuốc bổ từ thuốc phiện. Nhiều trong số đó là những phiên bản dung dịch dễ uống từ laudanum của Sydenham.

Thế kỷ thứ mười chín là thời đại của các loại thuốc đặc chế mới ở Mỹ, các chương trình quảng cáo và lưu diễn bán thuốc³ đại chúng, những người bán dầu rắn⁴ và những lời tuyên bố ngông cuồng, thời kỳ mà quốc gia này mở rộng cho việc bán thuốc không cần kê đơn của bất kỳ loại thuốc nào miễn là có người trả tiền. Cho đến giữa những năm 1800, các loại thuốc đặc chế là ngành kinh doanh lớn ở Mỹ, được gọi vậy không phải vì chúng được cấp bằng sáng chế theo định nghĩa ngày nay, mà bởi vì ở Anh, một phương thuốc được sử dụng bởi hoàng gia sẽ được cấp chứng nhận độc quyền – “*letters patent*”, cho phép các nhà sản xuất sử dụng sự xác nhận của hoàng gia trong quảng cáo. Thúc đẩy bởi một số nỗ lực

³ Medicine show: các chương trình lưu diễn, gồm nhiều hoạt động giải trí thu hút đám đông, trong đó một “bác sĩ” tự phong sẽ bán những loại thuốc mà họ quảng cáo là có tác dụng thần kỳ

⁴ Snake-oil là loại thuốc bôi da với thành phần chính là phần chất béo từ rắn, có nhiều tác dụng chữa bệnh. Loại thuốc này đã theo chân các lao động Trung Quốc sang Mỹ giữa thế kỷ thứ 19. Về sau, nó bị làm giả và thổi phồng công dụng, được bán tràn lan trước khi bị phát giác và trở thành biểu tượng của sự lừa đảo.

đầu tiên trong quảng cáo đại chúng, việc bán các loại dung dịch không kê đơn này được đẩy mạnh bởi những tuyên bố khoa trương đến nực cười, hàm lượng cồn cao và thường là chứa thuốc phiện. Nhà thuốc có ở mọi góc ngách cung cấp các phương thuốc như Stott's Unique Fruit Cordial (rượu thuốc hoa quả vô song của Stott – vô song vì nó chứa 3% thuốc phiện), Mrs. Winslow's Soothing Syrup (xi rô làm dịu của bà Winslow – thuốc phiện dạng ngọt lý tưởng cho trẻ sơ sinh hay quấy khóc) và Chlorodyne (hỗn hợp laudanum, cần sa và chloroform). Các bác sĩ khuyên dùng thuốc phiện cho các bệnh nhân bị thấp khớp, bệnh tả và bất cứ thứ gì gây khó chịu về thể chất từ sinh đẻ đến bệnh gút. Các loại thuốc đặc chế chứa thuốc phiện có thể không chữa khỏi bệnh ung thư (như một số nhà sản xuất tuyên bố), nhưng chúng chắc chắn làm giảm đau, dịu cơn ho và giúp tinh thần phấn chấn. Việc sử dụng thuốc phiện ở Hoa Kỳ tăng vọt, kim ngạch nhập khẩu thuốc tăng từ 16.000 kg vào năm 1840 lên 44.000 kg mười năm sau đó, và 250.000 kg vào năm 1870.

Cùng với việc sử dụng ngày càng nhiều, nguy cơ càng tăng. Quá liều do vô tình ngày càng trở nên phổ biến ở trẻ em. Và không phải tất cả số đó đều do vô ý. Thịnh thoảng lại có những báo cáo về việc cha mẹ sử dụng quá liều xi rô làm dịu để giải thoát họ khỏi một đứa trẻ họ không mong muốn. Các cơ quan bảo vệ phúc lợi trẻ em và các tổ chức từ thiện bắt đầu gióng lên hồi chuông cảnh báo.

Ở người lớn, nghiện thuốc là vấn đề nan giải. Từ năm 1840, mối quan tâm của công chúng đã bắt đầu tập trung vào những người không thể cai được thuốc phiện, chỉ ra những trường hợp như vợ của Edgar Allan Poe, sắp chết vì bệnh lao, đã chế ngự nỗi đau bằng thứ mà một nhà sử học mô tả là những liều thuốc phiện

“đáng kinh ngạc”. Bản thân Poe bị đồn là người dùng thuốc, có lẽ cũng bị nghiện. Ông là một trong hàng nghìn người như vậy.

Nhiều bác sĩ tiếp tục gợi ý cho bệnh nhân dùng thuốc phiện. Ở Mỹ, trong bối cảnh giữa những năm 1800, nghiện không bị coi là điều gì quá khủng khiếp. Thời đó, ngay cả những bác sĩ nhận thấy việc sử dụng thuốc phiện là tồi tệ cũng tin rằng nói chung thói quen đó khá vô hại nếu bệnh nhân kiểm soát thuốc đúng cách và được giám sát y tế. Với đa số các trường hợp, nó chắc chắn còn tốt hơn nghiện rượu.

Uống rượu bị tẩy rửa đặc biệt ở Mỹ. Những người say rượu ồn ào, điên loạn và đôi khi bạo lực, họ nổi sùng và lao vào đánh nhau trong khi những người sử dụng thuốc phiện bình tĩnh, dè dặt và thường vui vẻ một cách đáng ngạc nhiên. “Nói chung, rượu kích động thú tính,” một phóng viên viết trên tờ *Thời báo New York* năm 1840, “trong khi thuốc phiện đè nén hoàn toàn phần con. Thật vậy, nó có khả năng đánh thức phần thánh thiện trong bản chất con người và có thể đưa những cảm xúc cao quý của trái tim con người đến đỉnh cao”. Hầu hết các bác sĩ đều coi nghiện thuốc phiện là vấn đề riêng tư, sự yếu đuối không may của một người cần được điều trị bằng sự cảm thông, bệnh nhân sẽ từ bỏ thói quen từ từ và nếu cần, nên cung cấp lượng thuốc duy trì chừng nào còn có nhu cầu. Rốt cuộc, nhiều, có lẽ hầu hết, những người nghiện có thói quen này là do bác sĩ dùng thuốc với chủ định giảm đau trong quá trình điều trị y tế do bệnh tật hoặc do chấn thương. Ngay cả khi bị nghiện, người nghiện thuốc phiện ít nhiều vẫn hoạt động bình thường miễn là dùng liều tối thiểu. Không đến nỗi tệ lắm.

Sau đó, khoa học hiện đại xen vào và toàn cảnh thay đổi đáng kể.

THUỐC PHIỆN QUYẾN RŨ không chỉ người sử dụng nó mà cả các nhà nghiên cứu. Các nhà giả kim xa xưa từ lâu đã nhường chỗ cho các nhà hóa học hiện đại, sức mạnh của thuốc tăng lên rất nhiều nhờ việc sử dụng các kỹ thuật và thiết bị khoa học ngày càng tân tiến. Nhưng có một số thứ không thay đổi nhiều. Các nhà hóa học hiện đại, giống như các nhà giả kim cổ xưa trước họ, vẫn quan tâm đến việc tách các chất tự nhiên, tìm ra thứ khiến chúng hoạt động, tinh chế các chất và tái kết hợp chúng theo những cách mới. Các nhà hóa học muốn biết thành phần cốt lõi nào tạo ra sức mạnh của thuốc phiện. Các bác sĩ muốn các chế phẩm thuốc phiện tinh khiết hơn, nguyên chất hơn, liều phù hợp hơn cho bệnh nhân của họ. Tất cả đều muốn có được phần lõi của thuốc, mong tìm ra và tập trung vào một hóa chất cụ thể – chính hóa chất này mang lại khả năng chữa bệnh cũng như cảm giác khoan khoái tuyệt vời của thuốc.

Bước đột phá đầu tiên xuất hiện năm 1806, khi đột nhiên, một dược sĩ tập sự trẻ tuổi người Đức tên là Friedrich Sertürner, trong lúc tự nghiên cứu trong một phòng thí nghiệm thô sơ, đã phát hiện ra linh hồn của thuốc phiện. Anh dành nhiều tháng tìm cách làm nóng nhẹ, hòa tan và tách phần thô, dính, tiếp đến phân tách nó thành từng mảnh nhỏ nhất có thể và tinh chế bằng cách sử dụng các dung môi và các phương pháp chưng cất khác nhau, làm lạnh hơi bay lên thành chất lỏng, làm khô chất lỏng thành tinh thể và tái phân rã các tinh thể trong các dung môi mới. Bằng cách này, anh tạo ra hàng trăm chế phẩm mới. Anh thử nghiệm những gì mình tạo ra trên những con chó hoang, sau đó với một vài người bạn và cuối cùng trên chính anh.

Sertürner phát hiện ra thuốc phiện không phải là một thứ mà có nhiều loại, một hỗn hợp phức tạp có nhiều thành phần. Chất

mạnh nhất trong số này là các thành viên của một họ hóa chất có tên alkaloid, tất cả đều có chung một số cấu trúc và thuộc tính phân tử và tất cả đều có vị đắng. Hóa ra có ba hoặc bốn nhóm alkaloid chính trong thuốc phiện và có thể là hàng chục loại nhẹ.

Sertürner là người đầu tiên tinh chế và nghiên cứu cơ bản về thứ quan trọng nhất trong số này, chất alkaloid tạo ra sức mạnh của thuốc phiện. Tách khỏi hỗn hợp tự nhiên, chất này có tác dụng mạnh gấp mười lần thuốc phiện với cùng trọng lượng. Đầu tiên, anh gọi chất mình tìm ra là *principium somniferum*, gốc gây ngủ trọng yếu, vì nó có khả năng gây ngủ rất nhanh. Sau đó, anh đặt tên cho nó là “morphium”, theo tên của Morpheus, vị thần giấc mơ Hy Lạp. Ngày nay chúng ta gọi nó là “morphine”.

Đó là một thành tích đáng kinh ngạc của một nhà hóa học nghiệp dư vô danh ở tuổi đôi mươi. Có lẽ vì lẽ đó mà nó hầu như bị bỏ qua thời bấy giờ. Sertürner chưa có tiếng tăm gì và rất ít nhà khoa học có tên tuổi để ý đến công trình của anh. Mặc dù vậy, chàng trai vẫn tiếp tục tạo ra các phiên bản morphium tinh khiết hơn nữa, dùng hết liều này đến liều khác để kiểm tra, ghi chú cẩn thận sự thay đổi về tâm trạng.

Khởi đầu nó rất tuyệt vời, với hàng giờ khoan khoái, những giấc mơ bay bổng, chấm dứt cơn đau. Rồi anh bắt đầu bị táo bón. Khi anh cố gắng dùng thuốc, anh bị trầm cảm nặng và cơn đói thuốc gặm nhấm khiến anh gần như phát điên. Anh thử tiếp với liều cao hơn. Có một lần, anh suýt chết cùng với ba người bạn của mình vì cứ nửa giờ lại nạp vào bụng một lượng lớn morphium; họ thoát chết trong gang tấc khi Sertürner trong giờ phút nguy cấp đã nhớ ra họ có thể sử dụng hóa chất gây nôn. Mọi thứ trở nên tệ hại. Đến năm 1812, sau nhiều năm nghiên cứu, anh kinh hoàng với những gì mình đã làm. “Tôi coi nhiệm vụ của mình là thu hút

sự chú ý đến những tác động khủng khiếp của chất mới mà tôi gọi là morphium,” anh viết, “biết đâu có thể ngăn chặn tai họa”.

Sertürner sống đến năm 1841, mở hiệu thuốc riêng, sống một đời khiêm nhường và chết một cách lặng lẽ. Ông đã không kiếm được bộn tiền từ morphium ông tạo ra.

Mà tiền về tay những người khác. Nghiên cứu về các alkaloid nở rộ sau công trình của Sertürner và vào những năm 1820, các nhà khoa học nổi tiếng khác bắt đầu làm việc nghiêm túc với morphine. Một công ty dược phẩm lâu đời của Đức trở thành chuyên gia sản xuất nó với số lượng lớn. Bạn có thể nghe nói đến Merck. Hiện giờ, công ty này bào chế nhiều loại thuốc, nhưng morphine chính là nền móng cho đế chế của họ.

Khả năng phân tách các chất thô, tinh chế và nghiên cứu các hoạt chất của chúng đã thúc đẩy ngành khoa học mới – hóa học hữu cơ – nghiên cứu về các phân tử của sự sống. Hóa học hữu cơ và bào chế thuốc phát triển cùng nhau. Trong suốt thế kỷ mười chín, các nhà nghiên cứu khác đã tách được thêm nhiều hỗn hợp thuốc phiện, tinh chế các alkaloid khác từ thuốc thô. Có rất nhiều loại. Codeine, được phân lập vào năm 1832, ít hiệu quả hơn trong việc giảm đau so với morphine, nhưng lại ít gây nghiện hơn; giờ đây chúng ta biết đến nó chủ yếu do nó được sử dụng trong xi rô ho. Tiếp đó là thebaine, noscapine, papaverine, narcotine, narceine – danh sách các alkaloid ngày càng dài thêm. Khi các nhà hóa học về alkaloid trở nên lành nghề hơn, nhiều alkaloid hơn – cocaine, nicotine, caffeine, strychnine, quinine, atropine – được phân lập từ các loại cây khác nhau như coca, thuốc lá, cà phê, mã tiền (nuxvomica) và vỏ cây canh ki na (cinchona). Danh sách các alkaloid tăng dần. Chúng đều có cấu trúc hóa học tương tự nhau, tất cả đều hoạt động trong cơ thể và tất cả đều đáng.

Nhưng morphine là thứ đầu tiên và quan trọng nhất. Nó nhanh chóng thay thế thuốc phiện trong y tế. Nó có thể được bào chế theo các tiêu chuẩn và độ mạnh chính xác, giúp căn liệu dùng đúng hơn và cung cấp cho các bác sĩ một công cụ tốt hơn trong việc điều trị cho bệnh nhân. Nó là một loại thuốc giảm đau mạnh hơn nhiều so với thuốc phiện, và trở thành một loại thuốc chính trong các nhà thuốc bệnh viện và túi thuốc của bác sĩ. Thời kỳ đầu, hạn chế duy nhất của nó là phải sử dụng bằng đường uống hoặc dạng thuốc đạn phủ sáp, làm chậm tác dụng và kết quả không nhất quán. Ngay cả sau khi uống dạng chất lỏng, bệnh nhân vẫn phải chờ cho thuốc có hiệu quả, sau đó các hiệu ứng tăng dần dần, khiến việc điều chỉnh liều trở nên khó khăn hơn.

Các bác sĩ muốn morphine đưa vào cơ thể theo cách tốt hơn. Họ thử dùng dạng bột hít nhưng cách này dễ gây buồn nôn. Họ thử bôi lên da nhưng nó làm nổi mụn nước. Họ thử đặt dưới da, sử dụng nẹp hoặc kim để nhét những viên thuốc nhỏ vào vết cắt nhưng quá khó để kiểm soát liều lượng.

Câu trả lời được đưa ra vào năm 1841 khi một bác sĩ phẫu thuật người Pháp tên Charles Gabriel Pravaz giới thiệu một công cụ mới trong y khoa. Pravaz đang tìm cách điều trị chứng giãn tĩnh mạch và nghĩ rằng thuốc làm chậm quá trình đông máu có thể có tác dụng. Vấn đề nằm ở chỗ các loại thuốc ông muốn sử dụng đều bị phá hủy ở dạ dày khi dùng đường uống. Ông cần một cách đưa thuốc trực tiếp vào tĩnh mạch. Vì vậy, ông đặt một thợ kim hoàn chế tạo một cây kim rỗng bằng bạc kim để gắn vào một chiếc pít tông bằng bạc nhỏ. Ý tưởng là nạp thuốc vào pít-tông, đâm kim vào tĩnh mạch và bơm thuốc vào.

Ông sáng chế ra ống tiêm đầu tiên. Với dụng cụ này, Pravaz có thể rút ra một lượng thuốc chính xác và tiêm qua da, trực tiếp

vào cơ thể, bỏ qua tính thất thường của dạ dày và ruột, tăng tốc độ hoạt động của thuốc, tăng lượng thuốc nơi nó cần đến. Pravaz đựng kim tiêm trong một chiếc túi lót lụa, khâu đính vào chóp mũi của ông. Phát minh của ông, “Pravaz” như người ta thường gọi, nhanh chóng trở nên nổi tiếng trong giới bác sĩ. Đây là cách mới rất cần thiết cho các bác sĩ để truyền thuốc nhanh hơn và chính xác hơn.

Pravaz hoàn hảo cho morphine. Tiêm thuốc trực tiếp vào cơ thể có thể làm cơn đau biến mất trong giây lát. Khi đối mặt với một bệnh nhân đau đớn quằn quại, y tá có thể rút ra một ống tiêm morphine và nói câu nói giai thoại, “tôi sắp trở thành người bạn tốt nhất của bạn”. Các bác sĩ có thể thực hiện các nghiên cứu chính xác hơn.

Loại thuốc mới, tinh khiết cũng mang lại hy vọng cho những người nghiện thuốc phiện. Một số bác sĩ nghĩ rằng bằng cách điều trị cho những người nghiện với liều morphine thấp hơn, được đo lường cẩn thận, họ có thể làm giảm cơn thèm thuốc phiện và cai nghiện cho bệnh nhân.

Tất nhiên nó không hoạt động như vậy. Morphine về cơ bản là thuốc phiện, chỉ là mạnh hơn. Nói cho cùng, nó thay thế thuốc phiện, nhưng không cai nghiện được. Tiêm morphine bằng Pravaz làm người nghiện phê nhanh và mạnh hơn. Nguy cơ nghiện cũng tăng theo.

Vào thời kỳ Nội chiến Hoa Kỳ những năm 1860, morphine không thể thiếu ở chiến trường, người ta tiêm morphine cho những người lính để giảm cơn đau do vết thương, điều trị bệnh lý và sốt rét hoành hành trong các doanh trại quân đội. Những khu vườn của nhiều gia đình cả miền Bắc và miền Nam rục rờ hoa thuốc phiện vì những người dân yêu nước trồng thuốc phiện cho

quân đội của họ, ma túy thô được điều chế thành morphine và liên tục được đưa ra tiền tuyến. Hàng triệu liều được sử dụng. Hàng nghìn cựu chiến binh với những vết thương suốt đời như cụt tay chân, xương bị nghiền nát, tinh thần suy sụp, được dạy cách sử dụng ống tiêm để tự tiêm ma túy khi chiến tranh kết thúc đã lâu.

Kết quả dẫn đến một làn sóng nghiện ngập bao trùm gọi là “bệnh quân đội” (army disease). Với morphine, lượng sử dụng thuốc phiện trên đầu người tăng gấp ba lần trong những thập niên 1870 và 1880, tạo ra cuộc khủng hoảng thuốc phiện đầu tiên ở Mỹ. Bất cứ ai cũng có thể tiêm morphine với một ống tiêm; chúng được bán theo đơn đặt hàng qua thư và qua nhà thuốc. Vì việc sử dụng morphine trong y tế tăng lên – phẫu thuật, tai nạn và hầu hết mọi bệnh tật hoặc chấn thương – nên số bệnh nhân phụ thuộc vào thuốc phiện cũng tăng lên.

Các nhà khoa học gọi đây là đại dịch nghiện morphine mới và ngày càng quan tâm đến việc tìm cách kiểm soát nó.

Cuộc khủng hoảng thuốc phiện vào những năm 1880 nghe có vẻ giống như cuộc khủng hoảng thuốc phiện ngày nay, không chỉ ở số lượng người dùng tăng vọt mà còn theo các phản ứng xã hội đối với nó. Lúc đầu, các bác sĩ và các quan chức chính phủ thử các cách tiếp cận “nhẹ nhàng”, giảm nhẹ vấn đề bằng cách nói nó ít nghiêm trọng hơn nghiện rượu; hạn chế kê đơn có thuốc phiện, tìm những cách tốt hơn giúp bệnh nhân đỡ vật vã vì thuốc; thậm chí thử nghiệm mô hình các phòng khám ma túy thành phố nơi những người nghiện thuốc phiện có thể nhận được liều thuốc duy trì. Những người buôn bán thuốc cũng vậy, họ cẩn trọng hơn. Trong khi thuốc phiện là một nguồn thu quan trọng đối với nhiều nhà thuốc, nhiều người quyết định không bán nữa. Một bảng quảng cáo tại một hiệu thuốc ở New York có ghi “Một kẻ bán

thuốc tham lam độc ác sẽ bán cho bạn morphine hoặc cocaine, chúng tôi không thuộc loại đó”.

Tuy nhiên, cũng có những điểm khác biệt. Người nghiện thuốc phiện ngày nay đôi khi được coi là tầng lớp thấp hơn, hoặc những kẻ khốn cùng ở thành phố lớn hoặc những người da trắng nghèo khổ ít học ở nông thôn. Nhưng vào những năm 1880, những người nghiện morphine (ngoài các cựu chiến binh) hầu hết là thành viên của tầng lớp trung lưu và thượng lưu, các chuyên gia và doanh nhân từng bị đau đớn và các bác sĩ dạy họ cách tự tiêm thuốc. Bản thân các bác sĩ cũng thuộc nhóm những người sử dụng morphine nhiều nhất; một ước tính năm 1885, có tới một phần ba số bác sĩ ở thành phố New York là những người nghiện.

Theo nhiều cách, morphine là thuốc của phụ nữ, được khuyên dùng để điều trị nhiều vấn đề khác nhau từ đau bụng kinh và rối loạn phân ly (*hysteria* – lúc đó là một thuật ngữ chung cho bất kỳ vấn đề tâm lý nào của phụ nữ), đến trầm cảm (thời đó gọi là bệnh trầm uất – *melanchonia*). Điều đáng chú ý là trong suốt những năm 1800, phần lớn những người dùng laudanum và morphine ở Hoa Kỳ là phụ nữ. Rượu và thuốc lá được coi là thuốc của nam giới; còn đối với phụ nữ, thuốc phiện trở thành con đường thoát khỏi cuộc sống bị áp chế nghiêm trọng bởi các quy tắc xã hội và tiêu chuẩn về nghi thức xã giao. Nhiều phụ nữ bắt đầu với laudanum hoặc morphine theo lời khuyên y tế trở thành những người nghiện, đắm chìm trong thói quen yên tĩnh, riêng tư, dễ che giấu, loại bí mật mà ai cũng biết của nhiều gia đình danh giá.

Morphine thế chỗ của laudanum cho rất nhiều người bị bệnh thuộc tầng lớp thượng lưu, những bà cô đối diện tuổi già và các bà già mắc bệnh gút, họ ẩn dật trong phòng phàn nàn về sự đuối sức hoặc căng thẳng thần kinh và tìm nguồn an ủi với Pravaz.

Như một sử gia ghi chép vào những năm 1870, “một người nghiện miền Nam điển hình là phụ nữ, da trắng, khá giả và nghiện do sử dụng cho các vấn đề y tế”. Ngay trước Thế chiến thứ nhất, thậm chí còn có cơn sốt trong thời gian ngắn trong việc điều trị cho phụ nữ chuyển dạ mà các bác sĩ gọi là “Giấc ngủ Chạng vạng” (Twilight Sleep). Các bác sĩ cho phụ nữ đang chuyển dạ hỗn hợp morphine và một loại thuốc chống say tàu xe, hứa hẹn một ca sinh nở không đau. Về sau, hóa ra việc điều trị không làm giảm cơn đau nhiều mà chỉ xóa hết ký ức về nó. Một số phụ nữ la hét nhiều trong Giấc ngủ Chạng vạng đến nỗi phải đưa họ vào phòng cách âm. Nhưng khi tỉnh lại với em bé trong vòng tay, họ cảm ơn các bác sĩ. Họ quên mất trải nghiệm đau. Hiệp hội Giấc ngủ Chạng vạng mọc lên ở các thành phố lớn.

Việc điều trị y tế thường khởi đầu cho thói quen dùng morphine, nhưng chính y học lại bị hạn chế trong việc khống chế morphine. Vào giai đoạn chuyển giao sang thế kỷ hai mươi, các bác sĩ, ngày càng quan ngại về việc nghiện morphine, cũng chỉ biết nhẹ nhàng khuyến khích các bệnh nhân giảm dần liều. Ngoài ra, họ không thể làm gì nhiều.

Khái niệm nghiện, cả về thể chất và tâm lý, không được hiểu rõ, các cơ chế chưa được biết và việc chữa trị thường là bệnh nhân tự quyết. Hầu hết những người nghiện đều có tiền; nếu họ muốn thoát khỏi ma túy, họ đủ khả năng theo đuổi các trung tâm điều trị tư nhân và viện điều dưỡng xuất hiện rất nhiều ở các thành phố lớn, khởi đầu của các cơ sở cai nghiện ngày nay. Ở đây họ có thể từ bỏ thói quen trong một thời gian. Nhưng không có cách nào để ngăn họ bắt đầu lại.

Đối với các nhà sản xuất thuốc, bản thân morphine và các thuốc chứa morphine đều đem lại rất nhiều tiền. Thuốc và sản

xuất thuốc là các lĩnh vực kinh doanh còn đang bỏ ngỏ, hầu như không có sự giám sát về pháp lý. Bất cứ ai cũng có thể đưa ra một phương thuốc không cần đơn, hứa hẹn chữa khỏi bất kể thứ gì, kể cả nghiện morphine. Nhiều loại thuốc chỉ là những hỗn hợp vô dụng các loại thảo mộc vô thường vô phạt trộn với một lượng cồn lớn. Những loại khác có chứa chính thuốc phiện hoặc morphine, một phương pháp chữa trị đơn giản là kéo dài căn bệnh này.

Morphine làm cho các vấn đề cũ với thuốc phiện trở nên kỳ lạ. Quay trở lại Kỷ nguyên Lãng mạn, những người sử dụng laudanum thường bắt đầu uống khoảng 30ml rượu thuốc mỗi ngày (khoảng một nửa ly thuốc nhỏ). Lượng thuốc phiện trong đó tương đương một grain⁵ morphin. Những người nghiện laudanum nặng có thể uống tới năm hoặc sáu lần thứ rượu đó mỗi ngày – tương đương khoảng 6 grain morphine. Ngược lại, trong những năm 1880, một người nghiện morphine nặng tiêm đến bốn mươi grain mỗi ngày.

Liều như thế có thể giết chết một người mới bắt đầu. Đây lại là một vấn đề khác. Morphine có thể là kẻ giết người. Loại thuốc này có khoảng điều trị hẹp – phạm vi liều hoạt động nhỏ. Liều thấp không đủ cắt cơn đau. Liều cao bệnh nhân ngừng thở. Do liều cần thiết để đạt hiệu quả rất gần với liều gây tử vong, nên rất dễ bị quá liều. Vấn đề này xảy ra ngày càng nhiều đối với những người sử dụng morphine trong những năm trước 1900.

Vào cuối thế kỷ thứ mười chín, theo một số ước tính morphine là cách tự tử phổ biến nhất đối với phụ nữ và chỉ đứng sau súng đối với nam giới. Trong nhiều thập kỷ, nó cũng là một phương tiện phổ biến để giết người – cho nạn nhân quá liều morphine rất dễ dàng, rẻ tiền và hầu như không thể phát hiện (xét nghiệm phát

⁵ Grain: đơn vị đo khối lượng, tương đương 0,0648 gam.

hiện morphine trong máu hoặc nước tiểu cho đến những năm 1930 mới được triển khai lần đầu). Đến năm 1860, thuốc phiện và morphine bị nghi ngờ là nguyên nhân gây ra một phần ba số vụ ngộ độc ở Hoa Kỳ.

Những câu chuyện bi thảm về morphine như thế này là tin chính trên báo: Vào những năm 1890, cô con gái tuổi vị thành niên của Eberhard Sacher mang thai ngoài giá thú, bản thân ông là giáo sư đáng kính ở thành Vienna đồng thời là chuyên gia về các bệnh của phụ nữ. Cô gái phải phá thai bí mật, việc khiến cô đau đớn tột cùng. Vì vậy, cha cô dùng morphine điều trị cho cô và cô bị nghiện. Ông tự trách bản thân. Những gì xảy ra tiếp theo khá mơ hồ, nhưng không kém phần chua chát. Bị mắc kẹt giữa vụ bê bối, nỗi đau của con gái và nỗi tuyệt vọng của chính mình, vào năm 1891, Sacher rút một cây kim từ bộ dụng cụ y tế của mình. Vài giờ sau, cả ông và con gái đều chết vì quá liều morphine. Cái chết của cô có thể là một tai nạn mà có thể là vụ giết người tự sát có chủ ý, không có cách nào biết sự thật. Tin tức gây chấn động Vienna và châm ngòi cho các yêu cầu về luật định dành cho morphine trong Đế chế Habsburg. Nhưng không có gì chính thức được thông qua. Đường như, rất ít thứ *có thể* thực hiện.

Tuy nhiên, vào cuối thế kỷ thứ mười chín sang đầu thế kỷ hai mươi, nhu cầu hành động trở nên cấp bách. Có quá nhiều vụ án, quá nhiều vụ tai nạn, quá nhiều án mạng, quá nhiều cuộc đời mất đi vì nghiện. Phải làm gì đó. Phải có một thứ gì đó như một loại thuốc mới, một điều kỳ diệu mới từ các phòng thí nghiệm, có thể ngăn chặn tất cả các thiệt hại. Vì vậy, các nhà khoa học bỏ công sức vào một cuộc tìm kiếm một loại thuốc lành tính hơn, một thứ vẫn có thể làm giảm đau, nhưng không có nguy cơ gây nghiện và tử vong. Đó là khởi đầu cho một công cuộc khoa học tính bằng

thể kỷ – tìm kiếm các loại thuốc gốc thuốc phiện an toàn hơn và không gây nghiện.

Một nỗ lực thứ hai là hàng rào pháp lý. Các quan chức chính phủ Mỹ thức tỉnh trước thực tế là thuốc phiện cần phải được kiểm soát. Kết quả là một cơn bão các quy định, các cuộc chiến chống ma túy, việc hình sự hóa ma túy và người sử dụng nó và những nỗ lực trong một trăm năm nhằm loại trừ hiểm họa này thông qua hành động của chính phủ.

NẾU TÔI PHẢI CHỌN một loại thuốc có ảnh hưởng nhất đến lịch sử y học và dược học, thì đó chính là thuốc phiện. Nó không chỉ đơn thuần do sức mạnh của thuốc và nguồn gốc sâu xa của nó trong lịch sử mà còn do thuốc phiện minh họa, sống động và trực tiếp hơn bất kỳ loại thuốc nào khác, tính chất hai mặt của thuốc nói chung: tác dụng tuyệt vời và tác hại không kém.

Bạn không thể có được điều tốt mà không kèm theo điều xấu. Mỗi khám phá khoa học là một con dao hai lưỡi, những lợi ích không thể chối cãi gắn liền với những hiểm họa cả về thể chất và tâm lý. Thông thường con người nhảy vào những lợi ích và bỏ qua những hiểm họa phải giải quyết sau này. Đó chắc chắn là những gì đã xảy ra với cây thuốc vui vẻ, thuốc của Chúa, thuốc phiện.

CHƯƠNG 2

CON QUỲ CỦA PHU NHÂN MARY

MARY PIERREPONT là một phụ nữ mạnh mẽ, xinh đẹp và say mê đọc sách. Cô cực kỳ may mắn ngay từ khi mới sinh: không chỉ sinh ra trong giới quý tộc giàu có ở Anh vào cuối những năm 1600, mà còn là con của một gia đình đầu tư vào việc học không kém gì việc xây dựng thanh thế. Ông cố của cô tham gia vào việc thành lập Hội Hoàng gia (Royal Society), tổ chức khoa học đầu tiên của thế giới, chỉ ba thập kỷ trước khi cô chào đời vào năm 1689. Dinh thự chính của gia đình cô được tô điểm bằng một trong những thư viện tư lớn nhất và tinh hoa nhất thế giới. Cha cô làm việc trong Quốc hội. Tuổi thơ của cô tuyệt đẹp, cô sống trong những ngôi nhà trang nhã, với những món ăn ngon nhất, những vị khách hóm hỉnh nhất và những cơ hội học tập vượt xa hầu hết phụ nữ thời đó. Mary lớn lên thành một phụ nữ đẹp có tiếng với đôi mắt tinh anh và những đối tượng hôn nhân đầy hứa hẹn. Cô thông minh; cô biết điều đó; và gia đình cô nuôi dưỡng trí thông

minh của cô. Khi mới ở độ tuổi thiếu niên, cô đã đọc hết sách trong thư viện gia đình, tự học tiếng Latin, làm thơ và trao đổi thư từ với các giám mục.

Tuy vậy, cô vẫn muốn nhiều hơn nữa. Cô quyết tâm theo đuổi một nghề cực hiếm: nhà văn nữ. Cô không chịu được việc phải tuân theo ý người khác và coi trọng tính độc lập của riêng mình, vì vậy khi cha cô cố gắng sắp xếp một cuộc hôn nhân trái ý muốn của cô, cô từ chối chàng rể được chọn lựa kỹ càng và bỏ trốn theo sự lựa chọn của mình: Edward Wortley Montagu, cháu trai của Bá tước vùng Sandwich. Cuộc hôn nhân tai tiếng một dạo trở thành chủ đề nóng trong giới thượng lưu. Nhưng có khi nghe lời bố còn tồi tệ hơn. Ít nhất, Montagu xuất thân từ một gia đình cao quý. Và anh có tham vọng leo cao trong chính phủ.

Mary bắt đầu xuất bản một số bài viết và nhận được một chút quan tâm với vài bài thơ. Sự dí dỏm của cô có phần chua cay: Một số bài thơ của cô quá châm chọc, nhắm thẳng vào các thành viên cùng tầng lớp xã hội với cô, đến nỗi cô đành quyết định xuất bản chúng một cách ẩn danh. Cô nổi tiếng là một trong những phụ nữ sáng giá nhất của thời đại; con đường chính trị của Montagu đang rộng mở. Cậu con trai đầu lòng của họ chào đời năm 1713. Cuộc sống của họ dường như rất tuyệt vời.

Sau đó, con Quái vật đốm tấn công.

Nó lấy đi em trai cô đầu tiên. Cậu mới hai mươi tuổi và là người Mary đặc biệt yêu quý. Căn bệnh bất ngờ tấn công cậu, khiến cậu nằm liệt giường vì đau đớn tột độ và sốt cao, đồng thời bị biến dạng khủng khiếp. Cậu chết trong vòng vài tuần.

Căn bệnh được gọi là đậu mùa (small pox – phân biệt với bệnh giang mai – great pox). Đó là thực tế cuộc sống ở Anh và hầu

như khắp thế giới lúc đó, đậu mùa là kẻ giết người lớn nhất thời bấy giờ, lây lan nhanh chóng thành đại dịch ảnh hưởng hàng triệu người, người trẻ bị chết nhiều hơn người già. Trong một hoặc hai ngày đầu tiên, nó có thể bị nhầm lẫn với bệnh cúm thông thường, đau đầu và sốt nhẹ. Sau đó, nó trở nên tồi tệ hơn, mạch nhanh, sốt cao đến mức khiến bệnh nhân vã mồ hôi, táo bón, nôn mửa và liên tục khát nước. Sau một vài ngày, vết mẩn ngứa nhỏ màu hồng nổi trên da, ngày càng sậm màu và ăn sâu hơn, phát triển thành những mụn mủ có mùi hôi thối, rất ngứa. Đôi khi chỉ có vài chục nốt trên ngực và lưng. Có lúc lên đến hàng nghìn nốt trên da – cả ở miệng, cổ họng, lỗ mũi, mắt và cơ quan sinh dục – tạo thành thảm mụn mủ, tấy, phỏng rộp, ngứa ngáy đau đớn. Cơ thể phản ứng với cuộc tấn công này bằng những cơn sốt ngày càng gia tăng. Bệnh nhân có thể sưng phù lên, da giãn hết cỡ, căng đến nỗi đôi khi khuôn mặt bị biến dạng. Mũi và họng có thể sưng lên, hơi thở hỗn hển khi đường hô hấp bị đóng lại. Các mụn mủ căng và đau, vỡ ra trên khăn trải giường, tiết ra mủ vàng đặc, hôi thối. Bệnh nhân vật vã không thể ngủ yên.

Một số thầy thuốc nghĩ rằng cách điều trị tốt nhất là cho toát mồ hôi để loại bỏ chất độc, vì vậy họ cho bệnh nhân đắp hàng chồng chăn và đốt sưởi. Cách này không có kết quả. Những người khác làm theo cách ngược lại, quấn bệnh nhân trong những tấm vải lạnh, ẩm ướt và mở tung cửa sổ. Cũng vô hiệu. Các cách như trích máu, thụt tháo, kích nôn, hoặc bất kỳ phương pháp điều trị y tế tiêu chuẩn nào thời đó đều không có tác dụng.

Không ai biết phải làm gì, vì vào đầu những năm 1700, họ không biết điều gì gây ra căn bệnh này. Cuối cùng, tất cả những gì họ có thể làm là cố gắng xoa dịu sự khó chịu, trợ giúp gia đình đang lo lắng và chờ đợi. Trong vài ngày sau khi mụn mủ xuất hiện,

một trong hai điều sẽ xảy ra. Khoảng một phần tư các trường hợp bệnh tiến triển và bệnh nhân chết. Còn lại, các bệnh nhân hồi phục và khỏi bệnh, cơn sốt biến mất, mụn mủ bắt đầu khô và bong ra. Sau vài ngày hoặc vài tuần phục hồi, họ có thể rời khỏi phòng bệnh và quay trở lại cuộc sống bình thường.

Sống sót nhưng để lại dấu vết. Bệnh đậu mùa gây mù mắt cho một số nạn nhân và làm biến dạng nhiều người trong số họ. Hầu như những người sống sót đều có những nốt sẹo rỗ sâu, biến dạng trên da, chỗ từng có mụn mủ, “em bé biến thành một hình hài khác đến nỗi người mẹ phải giạt mình sợ hãi, đôi mắt và gò má của vị hôn thê trở nên khủng khiếp với người yêu”, một nhà quan sát thời đó viết. Hầu hết những người trưởng thành ở Anh đều mang vết sẹo này. Phong cách thời trang như đeo mạng che mặt, trang điểm đậm và nốt ruồi giả được cho là nhằm che bớt những di chứng của căn bệnh này. Một thời gian khá dài, thời trang của phụ nữ là dán những mảnh vải nhỏ được cắt thành hình chữ thập và ngôi sao lên những vết sẹo xấu nhất.

Và cú sốc căn bệnh này diễn ra trong nhiều thế kỷ. Bệnh đậu mùa rất dễ lây lan; ngày nay chúng ta biết có thể mắc bệnh do hít vào một chút da bong tróc, chạm vào mụn mủ của bệnh nhân hoặc chỉ đơn giản là sờ vào quần áo của họ. Vào thời của Mary Montagu, khi bệnh đậu mùa xuất hiện trong thị trấn có nghĩa là bạn nên rời khỏi quê nhà. Không giống như các căn bệnh giết người khác thời bấy giờ (như bệnh tả, thường chỉ giới hạn ở những khu vực nghèo đói trong thành phố), bệnh đậu mùa không phân biệt giàu nghèo. Nó hoành hành ở cả cung điện cũng như các khu ổ chuột, giết chết các vị vua dễ dàng như thường dân. Nó vẫn là nhà vô địch mọi thời đại trong các bệnh truyền nhiễm, kẻ giết người truyền nhiễm lớn nhất từng có. Ở châu Âu, nó giết chết

nhiều người hơn cả bệnh dịch hạch, “lấp kín các sân nhà thờ bằng xác chết,” một nhà quan sát viết năm 1694, “giày vò bằng nỗi sợ hãi thường trực cho tất cả những người chưa mắc bệnh, để lại dấu vết tàn phá kinh hoàng cho những người sống sót”. Khi các nhà thám hiểm và chinh phục châu Âu mang mầm bệnh theo họ đến những vùng đất chưa từng có bệnh đậu mùa, kết quả là sự hủy diệt. Nó quét sạch toàn bộ các bộ lạc ở châu Phi, giết chết hầu hết người Aztec và Inca ở châu Mỹ, sau đó cùng với người châu Âu, bệnh đậu mùa lan rộng và tàn sát hầu hết các bộ lạc ở Bắc Mỹ, một dạng diệt chủng sinh học dọn đường cho những người tiên phong da trắng. Vào thời của Mary, nó mới bắt đầu tàn phá thổ dân ở Úc.

Tin tốt lành duy nhất nếu bạn có thể gọi đó là tin tốt lành là nếu bạn sống sót qua cơn bệnh, bạn sẽ không bao giờ bị mắc lại. Đây là một loại phước lành: Những người sống sót sau khi mắc bệnh đậu mùa có thể chăm sóc cho những người bị bệnh một cách an toàn mà không sợ mắc bệnh trở lại. Nhưng không ai biết tại sao; nó chỉ là một bí ẩn khác trong thời đại đầy bí ẩn. Những vấn đề về bệnh tật, sự sống và cái chết gần như hoàn toàn nằm ngoài sự hiểu biết của con người. Chỉ có Chúa mới có thể gửi bệnh tật đến và chỉ có Chúa mới có thể quyết định hậu quả của nó. Chỉ có Chúa mới có thể cho phép ai sống lại từ cõi chết.

Đây là điều đáng chú ý: Ngày nay không còn bệnh đậu mùa nữa. Không còn trường hợp mắc bệnh đậu mùa nào trên trái đất kể từ những năm 1970. Từ thời của Mary cho đến nay, bằng cách nào đó chúng ta đã thành công trong việc quét sạch kẻ thù bệnh tật tồi tệ nhất của nhân loại khỏi địa cầu. Đây có lẽ là câu chuyện thành công lớn nhất của y học. Câu chuyện bắt đầu với Mary.

HAI NĂM SAU cái chết bi thảm của người em trai, phu nhân Mary Wortley Montagu, lúc này sống ở London với người chồng đang lên như diều gặp gió, bị sốt. Sau đó, các đốm xuất hiện. Các bác sĩ nghi ngờ về tình trạng của cô. Cô nằm liệt giường, một nạn nhân khác của bệnh đậu mùa và căn bệnh tiến triển qua các giai đoạn của nó. Các bác sĩ không lạc quan cho lắm, bệnh tình của cô khá nghiêm trọng. Các nốt mụn mủ lan rộng và sâu hơn; cô trần trọc và gãi liên hồi. Các bác sĩ khuyên chồng cô chuẩn bị cho điều tồi tệ nhất.

Nhưng định mệnh đã an bài cho Mary những thứ khác. Cô vượt qua cơn khủng hoảng và các nốt mụn biến mất. Vài tuần sau, cô mở cửa phòng ngủ và bước ra ngoài. Lông mi của cô biến mất. Làn da xung quanh đôi mắt tinh anh của cô ửng đỏ và dễ bị kích ứng, nó không thay đổi cho đến hết đời, làm cho cô trông có phần dữ dằn. Da mặt từng rất mịn màng của cô bị tàn phá bởi những vết rỗ và sẹo. Tuy vậy cô không bị mù như rất nhiều nạn nhân khác. Hơn nữa tinh thần cô dường như còn nguyên vẹn.

Ngay sau đó, chồng cô được bổ nhiệm làm sứ thần của Hoàng đế tại Đế chế Ottoman, một sự thăng tiến tốt đẹp, và được điều đến Constantinople (nay là Istanbul). Montagu dự định đi một mình; với chuyến đi dài ngày khắc nghiệt vào năm 1715, việc để vợ và con ở nhà trong thời gian công tác nước ngoài là điều thường thấy. Tuy nhiên Phu nhân Mary là người phụ nữ khác thường. Cô đã hoàn toàn bình phục; sự tò mò của cô về vùng đất xa lạ rất mãnh liệt; cô sẽ không bỏ lỡ cuộc phiêu lưu này. Cô khẳng khái muốn đi cùng chồng và mang theo đứa con trai nhỏ của họ.

Vậy là, cô bắt đầu chuyến đi đàng đàng hàng tháng trời qua châu Âu và tiến vào những miền đất kỳ lạ của phương Đông. Trên đường đi, cô viết một loạt các tác phẩm xuất sắc mô tả những nơi

họ đi qua. Phu nhân Montagu thẳng thắn và có óc quan sát tốt hơn, ít thành kiến với các tập tục của người bản xứ hơn so với hầu hết các nhà văn thời đó; sau khi được xuất bản, những bài viết của cô đã trở thành tác phẩm kinh điển đầu tiên của văn chương du ký. Điều này cũng có thể là một phần trong kế hoạch của cô: Hành trình đến Đế chế Ottoman mang đến cơ hội xây dựng danh tiếng của cô như một nhà văn.

Sau khi ổn định ở khu vực dành cho người châu Âu sống tại Constantinople, lúc chống bận việc suốt ngày tại sứ quán, Phu nhân Mary bắt đầu tìm hiểu mọi thứ có thể về thế giới Hồi giáo kỳ lạ này. Cô đặc biệt quan tâm đến cuộc sống của phụ nữ. Người châu Âu nói chung hay coi người Ottoman như những kẻ lại giống man rợ, vẫn giam giữ nô lệ và giam cầm phụ nữ trong hậu cung, chặt đầu những người không có đức tin và rền rĩ cho tôn giáo của họ cả ngày trên đỉnh tháp. Cứ như thể người Ottoman vẫn sống ở thời Trung cổ.

Phu nhân Mary đến và thấy điều ngược lại. Vị trí là vợ của sứ thần mở ra cho cô cơ hội kết bạn với một số phụ nữ đứng đầu thành phố, những quý bà thanh lịch, nhờ đó cô có đặc quyền tiếp cận nơi ở, nhà tắm, thức ăn, phong tục và suy nghĩ của họ. Cô hiểu ra hệ thống Ottoman – với những phụ nữ sống trong các khuê phòng toàn nữ, phải tách riêng trong các nghi lễ thờ phụng, và không được trực tiếp tham gia vào các hoạt động chính trị – được phụ nữ nhìn nhận thoải mái hơn, họ coi đây không hẳn là sự cầm tù mà giống một con đường tự do riêng hơn. Những người bạn mới của cô không có vẻ bị bắt nạt hay thiếu thốn; họ có văn hóa, thông minh, dường như rất hạnh phúc và được trao quyền theo cách mà cô không tưởng tượng được. Vâng, họ dành rất nhiều thời gian cùng những người phụ nữ khác, nhưng trong thế giới



Phu nhân Mary Wortley Montagu.
Tranh in đá của A. Devéria theo C.F.
Zincke. Bộ sưu tập Wellcome

đó, họ tự do hơn nhiều phụ nữ châu Âu, tự do bày tỏ ý kiến của họ, tự do thể hiện bản thân. Họ thông minh và hiểu biết nhiều. Họ có tình bạn nữ mạnh mẽ dựa trên sự quý mến đơn thuần. Cô xem họ như những chuyên gia trong việc phát huy sức mạnh một cách gián tiếp. Đây là những người phụ nữ có cuộc sống mãn nguyện – nếu không muốn nói là rất khác biệt – so với những người phụ nữ châu Âu hiện đại, những người thường dành thời gian cạnh tranh với những người phụ nữ khác để giành quyền lực và sự chú ý trong thế giới của đàn ông.

Và họ được tự do với cơ thể của họ. Họ ngạc nhiên trước bộ áo giáp mà Mary mặc, áo choàng nặng nề và những chiếc áo lót bó chặt; cô ngạc nhiên trước sự khỏa thân giản dị trong phòng tắm của họ. Một trong nhiều điều nhỏ nhặt thu hút sự chú ý của

cô là làn da đẹp, không tí vết của phụ nữ Hồi giáo. Họ không có sẹo đậu mùa ư?

Cô phát hiện và viết về nó trong một bức thư năm 1717: “Tôi sẽ nói với bạn một điều, điều đó khiến bạn ước mình được sống ở đây. Bệnh đậu mùa, gây tử vong và rất phổ biến trong chúng ta, hoàn toàn vô hại ở đây, bởi phát minh của việc cấy đậu, đó là thuật ngữ họ đặt cho việc này. Một nhóm những người phụ nữ lớn tuổi chuyên làm việc này, họ tiến hành cấy mỗi mùa thu, vào tháng 9, khi trời bớt nóng. Họ cử người đến từng nhà để xem liệu có ai trong gia đình đó cần cấy đậu; họ tổ chức thành nhóm cho mục đích này và khi gặp nhau (thường là mười lăm hoặc mười sáu người), người phụ nữ lớn tuổi mang theo một vỏ hạt chứa đầy hỗn hợp đậu mùa tốt nhất, và hỏi bạn muốn mở mạch nào. Bà nhanh chóng rạch chỗ đó bằng một cây kim lớn (không đau hơn một vết xước thông thường) và đưa vào tĩnh mạch một lượng mủ bằng mà đầu kim, và sau đó băng chặt vết thương nhỏ với một miếng vỏ không... Trẻ em hoặc bệnh nhân nhỏ tuổi chơi với nhau cả ngày hôm đó, chúng hoàn toàn khỏe mạnh cho đến ngày thứ tám. Sau đó, cơn sốt bắt đầu tấn công và chúng nằm trên giường hai ngày, rất hiếm khi ba ngày. Rất hiếm khi có trên hai mươi hoặc ba mươi nốt mụn trên mặt, những nốt mụn này không bao giờ để lại sẹo, và sau tám ngày, chúng trở lại bình thường như trước khi bị bệnh... Không có bất kỳ ai bị chết và bạn có thể tin rằng tôi rất hài lòng về sự an toàn của thử nghiệm này...”

Đây là một trong những mô tả đầu tiên của phương Tây về cái mà ngày nay chúng ta gọi là tiêm chủng. Mô tả kỹ thuật của Phu nhân Mary chính xác ngoại trừ việc cô sử dụng từ *tĩnh mạch*, có lẽ là một dấu hiệu cho thấy cô thiếu kiến thức y khoa. Thủ thuật Thổ Nhĩ Kỳ là tạo một vết xước nhẹ, thường là trên cánh tay, chỉ

đủ sâu gây rướm máu. Một hỗn hợp bằng đầu kim của vảy bột và/hoặc mỡ từ bệnh nhân bị bệnh đậu mùa nhẹ được đưa vào vết rạch; “hỗn hợp đậu mùa” sau đó làm khởi phát bệnh nhẹ. Sau khi hết bệnh, đứa trẻ không còn phải lo lắng về việc mắc bệnh đậu mùa nữa.

Phu nhân Mary bị mê hoặc. Cô có thể đã thảo luận thủ thuật này với bác sĩ của sứ quán Anh và nói chuyện với sứ thần Pháp, người bảo đảm với cô rằng thực hành này cũng phổ biến và vô hại như đi tỉnh dưỡng (đi spa) ở châu Âu. Một số bác sĩ châu Âu mô tả thực hành này bằng các thuật ngữ tích cực trong thư gửi về nhà, nhưng không có tác dụng đối với thực hành y tế. Vì vậy, cô bắt đầu ấp ủ một hành động rất dũng cảm và cũng có thể là rất đại dột: Cô cân nhắc thực hiện phương pháp cấy đậu “man rợ” này cho chính con trai mình.

Cô phải hành động thật nhanh: Chồng cô nhận được lệnh trở lại Anh. Vì vậy, không để cho chồng biết, Phu nhân Montagu hẹn gặp một phụ nữ lớn tuổi giỏi làm chuyện này và nhờ bác sĩ phẫu thuật của sứ quán – một anh chàng Scotland có phần miễn cưỡng tên là Charles Maitland – tham gia và quan sát. Người phụ nữ lớn tuổi đến mang theo hỗn hợp lấy từ vết mỡ mới vỡ của một trường hợp mắc bệnh nhẹ, bà lấy một cây kim dài (Maitland ghi chú, gỉ sét), cào vào cánh tay cậu bé đủ sâu đến mức cậu bé sáu tuổi phải kêu lên, bà trộn dịch mỡ với máu của cậu bé và chà xát nó vào vết thương. Sau đó, Maitland xen vào. Để đảm bảo kết quả, việc cấy đậu thường được thực hiện trên hai cánh tay và Maitland quyết định giúp cậu bé không phải chịu đau đớn vì cây kim bằng cách sử dụng dao mổ của bác sĩ phẫu thuật và rạch một vết trên cánh tay còn lại. Anh cho một ít dịch mỡ vào vết rạch và băng lại.

Tiếp theo, họ chờ đợi. Đúng như mong đợi, một tuần sau, cậu bé bị bệnh đậu mùa nhẹ và sau đó hồi phục hoàn toàn, không để lại sẹo. Phu nhân Mary đã bảo vệ được con trai mình. Cậu bé không bao giờ mắc bệnh đậu mùa nữa.

Đây là điểm chính yếu: Ở Thổ Nhĩ Kỳ, Phu nhân Mary và Maitland học cách tạo ra một trường hợp bệnh đậu mùa nhẹ ở trẻ có chủ đích nhằm ngăn ngừa khả năng mắc bệnh nặng hơn và có thể gây tử vong. Điều này khiến Phu nhân Montagu trả lời: Nếu em trai cô được chủng tương tự, cậu đã được sống. Nếu cô được chủng ngừa, vẻ đẹp của cô sẽ còn nguyên vẹn. Cô quyết tâm mang kỹ thuật của Thổ Nhĩ Kỳ về quê hương mình.

Điều làm cô lưỡng lự nhất là cô không tin các bác sĩ người Anh chấp nhận cách làm này. Rất nhiều người trong số họ trở nên giàu có bằng những thực hành điều trị cổ lỗ và không hiệu quả: “Tôi không nên tốn công sức viết một cách tường tận về điều đó cho một số bác sĩ của chúng ta trừ phi tôi nghĩ họ có đủ đức hạnh dám hy sinh khoản tiền đáng kể cho lợi ích của nhân loại,” phu nhân Montagu viết. “Tuy nhiên, nếu tôi sống sót trở về, tôi có thể có can đảm để chiến đấu với họ.”

Sau khi nhà Montagu trở lại London, cô đã chiến đấu. Khi cô bắt đầu hằng hái nói đến kỹ thuật ghép đậu mùa của Thổ Nhĩ Kỳ, cộng đồng y tế Anh phản ứng với thái độ khinh bỉ. Sự phản kháng của họ một phần do tôn giáo (những người Mohammed làm sao dám dạy quốc gia Kitô giáo?), một phần do thành kiến giới tính (một phụ nữ không được đào tạo sao dám dạy một bác sĩ nam được đào tạo?) và một phần do y học. Cách tiếp cận phổ biến để đối phó với bệnh đậu mùa ở Anh vào năm 1720 dựa trên hệ thống cân bằng bốn loại dịch cổ xưa: máu, niêm dịch, mật đen và mật

vàng. Lý thuyết đó cho rằng khi một thứ gì đó làm cho những dịch lỏng này mất cân bằng, bệnh tật sẽ xuất hiện. Cần điều trị sao cho có thể đưa chúng trở lại trạng thái cân bằng. Trong bệnh đậu mùa, mụn mủ rõ ràng là dịch xấu mà cơ thể cố gắng trục xuất ra từ bên trong để tự cân bằng. Nhiệm vụ của bác sĩ là hỗ trợ quá trình tự nhiên này bằng các cách như trích máu, thụt tháo và kích nôn. Do bị yếu đi nên bệnh nhân chết hàng loạt.

Việc tiêm chủng à *la Turca* – phong cách Thổ Nhĩ Kỳ được phu nhân Montagu mô tả một cách sống sảng không phù hợp với lý luận này. Do đó, họ bác bỏ nó.

VÀO MÙA XUÂN năm 1721, một đợt dịch đậu mùa khác bắt đầu hoành hành khắp London. Đợt dịch này đặc biệt nguy hiểm. Phu nhân Montagu hiện có một cô con gái, được sinh ra ngay trước khi rời Constantinople (lúc đó còn quá nhỏ để tiêm chủng) và Mary quyết tâm bảo vệ đứa con thứ hai khỏi căn bệnh này. Cô bé bây giờ được ba tuổi, có lẽ vừa đủ tuổi tiêm chủng. Phu nhân Montagu cho gọi Maitland, cũng đã về nước, làm việc đó. Anh chàng Scotland một lần nữa lưỡng lự; nếu xảy ra điều gì, nó sẽ là một đòn chí mạng với danh tiếng y khoa của anh. Để làm lá chắn cho anh và để khuyến khích những người khác, các nhân chứng đã được mời đến để theo dõi quá trình này. Phu nhân Montagu muốn điều này không chỉ là một quyết định riêng tư. Cô muốn việc tiêm chủng cho con gái mình là một minh chứng công khai về hiệu quả của nó.

Không có nhiều ảnh hưởng đến giới bác sĩ, nên Phu nhân Mary nói chuyện về thủ thuật này với các thành viên khác trong tầng lớp xã hội của cô. Cô có bạn bè có địa vị cao, thậm chí cả

trong cung điện, bao gồm Caroline, Công nương xứ Wales, vợ người thừa kế ngai vàng Anh. Caroline đảm bảo một trong những nhân chứng chính là Bác sĩ Hoàng gia. Những nhà quý tộc với bộ tóc giả tập hợp lại và theo dõi quy trình được thực hiện trước mắt họ, Maitland căng thẳng sử dụng dao mổ của mình cắt những vết rạch nhỏ trên da cô bé và đưa dịch mủ từ một trường hợp nhẹ vào.

Mọi việc diễn ra tốt đẹp, con gái của quý bà Mary khỏi bệnh dễ dàng như dự kiến, sự hồi phục của cô bé do một số bác sĩ nam hàng đầu thời đó theo dõi. Mary khuyến khích mọi người đến nhà và gặp con gái cô, và đều đặn từng hàng khách viếng thăm nhà cô, một số bác sĩ, một số người cùng tầng lớp xã hội. Chẳng mấy chốc, với dịch bệnh vẫn đang hoành hành, nhiều nhà quý tộc thân cận với Montagu bắt đầu yêu cầu tiêm chủng cho con họ.

Đứng đầu trong số họ là Công nương xứ Wales. Caroline, người vợ gốc Đức của George II tương lai, lúc đó là mẹ của năm đứa con nhỏ, một trong số đó sẽ là người thừa kế ngai vàng sau này. Caroline, giống như Mary, cũng rất thông minh. Cô thường xuyên trao đổi thư từ với nhà tư tưởng vĩ đại người Đức Gottfried Wilhelm Leibniz và những bộ óc hàng đầu khác thời đó. Voltaire gọi Caroline là một triết gia mặc áo choàng hoàng gia. Không có gì lạ khi cô và Phu nhân Mary rất tâm đầu ý hợp. Sau khi chứng kiến những gì xảy ra với con gái của Mary, Caroline nảy ra ý định tiêm chủng cho những đứa con hoàng gia của mình.

Cô bắt đầu vận động và xin phép cha vợ, Vua George I. Ông từ chối. Nhà vua không mạo hiểm huyết thống của mình với một thủ thuật ngoại lai mà không có bằng chứng về sự an toàn nào khác. Caroline buộc phải sắp xếp một thử nghiệm tiếp theo, lần này những người tình nguyện là tù nhân của nhà tù Newgate. Đối lại sự giúp đỡ của họ, các tù nhân sẽ nhận được lệnh ân xá của hoàng gia.



Caroline xứ Ansbach, tranh của Enoch Seeman, khoảng 1730

Ba tù nhân nam và ba tù nhân nữ được tiêm chủng trước sự chứng kiến của vài chục nhà khoa học và bác sĩ, tiếp đó được theo dõi chặt chẽ. Trong vài tuần, năm người trong số họ mắc bệnh đậu mùa nhẹ và hồi phục (người thứ sáu, hóa ra đã bị bệnh đậu mùa, do đó việc tiêm chủng không có tác động gì). Nhưng liệu việc tiêm chủng có thực sự khiến họ chống lại được bệnh đậu mùa “dữ dội” đang lan tràn khắp London không? Để làm rõ điều này, một trong những tù nhân đó, một cô gái mười chín tuổi, được lệnh hàng đêm ngủ chung giường với một cậu bé mười tuổi đang chiến đấu với bệnh đậu mùa nghiêm trọng. Cô chăm sóc cậu bé trong nhiều tuần và không mắc bệnh. Điều đó thật đáng khích lệ, nhưng như vậy đã đủ bằng chứng chưa?

Chưa đủ. Một cuộc thử nghiệm khác được sắp xếp, lần này sử dụng mười một trẻ mồ côi ở London làm đối tượng thử nghiệm. Kết quả, một lần nữa khá tốt.

Việc sử dụng tù nhân và trẻ mồ côi trong các thí nghiệm ban đầu này tạo tiền đề cho các thử nghiệm y khoa trong hai trăm năm tới: Khi một loại thuốc mới cần thử nghiệm trên các nhóm người, cách dễ nhất là sử dụng các đối tượng có ít khả năng phản đối – những hoạt động và sự thay đổi của họ có thể được kiểm soát, và dễ dàng quan sát theo thời gian. Tù nhân và trẻ mồ côi được coi là hoàn hảo; vì vậy, sau này mở rộng ra cho các bệnh nhân tâm thần và binh lính. Bệnh nhân phải ở trong bệnh viện là một khả năng khác. Chỉ mới gần đây, không lâu lắm, trong các điều kiện thỏa thuận có tính lịch sử, các bác sĩ mới trở nên quan ngại đến những điều như sự đồng thuận có hiểu biết.

Vào tháng 9 năm 1721, cánh cửa Newgate mở tung và sáu tù nhân khỏe mạnh, mới được tiêm chủng được thả tự do. Đó là khoảnh khắc lịch sử. Thử nghiệm trên các tù nhân và trẻ mồ côi là những “thử nghiệm lâm sàng” đầu tiên, như cách chúng ta gọi ngày nay – các thử nghiệm về một loại thuốc hoặc thủ thuật y khoa mới trên các nhóm người để xem chúng có an toàn và hiệu quả không. Hiện nay các thử nghiệm lâm sàng là một phần tiêu chuẩn của tất cả các thử nghiệm thuốc hiện đại. Mỗi loại thuốc theo đơn ngày nay phải được chứng minh là an toàn và hiệu quả ở người, và cách duy nhất để làm điều đó là có người dùng nó. Các thử nghiệm lâm sàng hiện nay thường liên quan đến hàng trăm hoặc hàng nghìn bệnh nhân và thử nghiệm lâm sàng là một ngành kinh doanh lớn.

Nhưng vào năm 1721, không có tiêu chuẩn nào như vậy. Tất cả chỉ cần một vài bác sĩ, sáu tù nhân và mười một đứa trẻ mồ côi. Tuy nhiên, theo các tiêu chuẩn thời đó, đây là những thử nghiệm khoa học thực sự. Các thử nghiệm được cân nhắc kỹ lưỡng trước khi thực hiện, làm trên nhiều đối tượng và theo dõi cẩn thận, các

quan sát được ghi lại và kết quả được công bố. Sau đó, những người khác có thể thử các phương pháp tương tự và so sánh kết quả. Y học đã trở thành một ngành khoa học.

Sự chứng minh của Mary và Caroline đã có tác dụng. Tiêm chủng thu hút sự quan tâm của nhiều nhà khoa học và bác sĩ, họ dần dần bắt đầu áp dụng thủ thuật này một cách dè dặt.

Tuy nhiên phải mất thêm một xác nhận nữa của người nổi tiếng để thủ thuật này đến với công chúng. Chuyện xảy ra vào mùa xuân năm 1722, khi Công nương Caroline cuối cùng nhận được sự đồng ý của nhà vua cho việc tiêm chủng cho hai cô con gái lớn của mình. Điều đáng chú ý là chỉ con gái được phép tiêm chủng: một người thừa kế nam tiềm năng sẽ là rủi ro quá lớn đối với nhà vua. Các cô bé được tiêm chủng và cả hai đều sống sót. Công chúng vui mừng.

Sự chứng thực của hoàng gia có hai hệ quả. Đầu tiên, giới quý tộc Anh, với số lượng ngày càng tăng, sắp xếp lịch tiêm chủng cho con cái họ, tạo nên hiệu ứng lan truyền nên ngày càng có nhiều bác sĩ bắt đầu thực hành nó và vì thế nó trở nên phổ biến cho dân chúng.

Hệ quả thứ hai là một làn sóng chống đối, khởi đầu của một phản ứng công khai chống lại tiêm chủng, tổ tiên trực tiếp của hoạt động chống vắc xin ngày nay.

Những người chống tiêm chủng thời vua George của Anh trình bày những lập luận của họ trong các cuốn sách nhỏ, báo chí, quán rượu và quán cà phê. Một số người lập luận cách thực hành này là ngoại lai và man rợ; một số nghi ngờ về việc người quảng bá nó là phụ nữ (ở Thổ Nhĩ Kỳ, thậm chí họ nghi ngờ cả việc thực hành nó); một số người coi nó là chống lại Chúa; và nhiều người

cho rằng nó nguy hiểm. Cũng có yếu tố chính trị nữa: Bởi gia đình hoàng gia ủng hộ nó, những người chống hoàng gia tự động nghi ngờ nó.

Có rất nhiều vũ khí cho các lực lượng chống tiêm chủng. Khi thực hành này lan rộng, một phần nhỏ số người được chủng ngừa tiếp tục phát triển một dạng bệnh nghiêm trọng hơn. Một số tử vong. Đến năm 1729, theo một số tính toán, trong số 897 ca được chủng ngừa tại Anh, có 17 trường hợp tử vong. Tỷ lệ tử vong này, khoảng một phần năm mươi, tốt hơn nhiều so với một phần tư nguy cơ tử vong tự nhiên do bệnh đậu mùa, vì vậy một số bác sĩ hàng đầu tiếp tục ủng hộ thủ thuật mới. Nhưng một nhóm dân chúng đã quay lưng lại với nó, được khuyến khích bởi các giáo sĩ, họ lập luận rằng chỉ có Chúa mới có quyền quyết định sự sống và cái chết, do đó việc tiêm chủng là trái với đạo Cơ đốc. Tiêm chủng mà bị chết, vậy không phải các bác sĩ là những kẻ đầu độc ư?

Phong trào chống tiêm chủng được thúc đẩy bởi những câu chuyện sống động về các thủ thuật thất bại, bệnh nhân tử vong, bệnh nhân có người nhà mắc bệnh từ họ và chết, bài ngoại, những chất vấn về việc phạm tội ác. Tại sao các bác sĩ được phép thu lợi từ sự đau khổ này?

Một số bác sĩ từ chối thực hiện tiêm chủng. Những người khác cố gắng cải thiện thủ thuật. Sự ra đời của tiêm chủng đánh dấu một giai đoạn chuyển tiếp trong lịch sử y học, triều đại hai nghìn năm của một lý thuyết y học chủ đạo – ý tưởng về bốn loại dịch cơ thể – nhường chỗ cho những hiểu biết mới có ứng dụng khoa học. Các bác sĩ giữa ngã ba đường cố gắng làm cho việc tiêm chủng phù hợp với cấu trúc cũ. Sự hình thành mủ được xem là một điều tốt trong hệ thống cũ, mủ xuất hiện là một dấu hiệu lành bệnh, vì vậy các bác sĩ người Anh thích sử dụng dao mổ thay cho

kim làm trầy da để tạo nên vết cắt sâu hơn, cắt qua da vào cơ, một phần để đảm bảo việc tạo mủ tốt hơn. Những người bảo thủ với hệ thống cũ tiếp tục tập trung vào việc trích máu, thụt tháo và chế độ ăn kiêng nghiêm ngặt.

Do đó, các tên tiếng Anh khác nhau về thủ thuật của Thổ Nhĩ Kỳ ra đời. Tiêm chủng không chỉ là việc tạo ra một vết xước gọn nhẹ, cách ly một thời gian trong lúc bệnh nhẹ khởi phát và hết hẳn. Các bác sĩ người Anh khẳng định thực hiện các bước chuẩn bị lâu dài, phức tạp, cho trẻ em dùng thuốc nhuận tràng, trích máu và chế độ ăn uống đặc biệt trước khi tiêm chủng nhiều ngày hoặc nhiều tuần trước đó. Điều này làm cho thủ thuật trở nên khó khăn hơn nhiều, tốn thời gian hơn và mang lại nhiều lợi nhuận hơn cho các bác sĩ. Bởi vì hầu hết những người đầu tiên thực hiện việc chủng ngừa là những đối tượng giàu có trong giới quý tộc, họ có khả năng chi trả rất nhiều tiền. Giá được thổi phồng tương ứng.

Một trong những trẻ trải qua thủ thuật này là một đứa trẻ mồ côi tám tuổi, sau này anh đã mô tả lại việc mình “được chuẩn bị” trong nhiều tuần, trích máu và xổ ruột nhiều lần, áp dụng chế độ ăn ít rau và phải ở trong “trại chủng ngừa” với những đứa trẻ khác. Khi tiếp xúc với đậu mùa cậu bé yếu đến nỗi bị ốm nặng và phải ở trong trại nhiều tuần trước khi được thả ra. Đó là một phần đời kinh hoàng mà cậu bé không bao giờ quên được. Tên cậu bé là Edward Jenner.

Tuy vậy, vào thời của Jenner, nửa cuối những năm 1700, hầu hết các bác sĩ chấp nhận việc chủng ngừa là công cụ tốt nhất chống lại bệnh đậu mùa. Khi hiểu về nó hơn, họ dần dần từ bỏ các vết rạch sâu và chảy máu, quay trở lại phương pháp của Thổ Nhĩ Kỳ.

Tiêm chủng càng dễ dàng và rẻ tiền thì càng được áp dụng nhiều hơn. Người ta đã bàn đến sự hỗ trợ của chính phủ cho việc tiêm chủng cộng đồng.

Thực hành này lan sang Mỹ và khắp châu Âu. Ở Mỹ, một nô lệ da đen được tiêm chủng trong bộ lạc của anh ở châu Phi đã thuyết phục chủ nhân của mình, Cotton Mather, đẩy mạnh việc này. Ở Nga, năm 1768 Catherine Đại đế được chủng ngừa một cách bí mật (vị bác sĩ lo lắng nếu thất bại xảy ra đến nỗi ông chuẩn bị ngựa sẵn sàng trong trường hợp cần phải chạy trốn). Hàng nghìn người được làm thủ thuật.

Phu nhân Mary đã chiến thắng. Cô tiếp tục sống một cuộc đời dài và đặc biệt, thân thiết với những bộ óc vĩ đại thời đó (nhà thơ và nhà tiểu luận vĩ đại Alexander Pope ngưỡng mộ cô đến nỗi cô phải ngăn ông tiến xa hơn), cô phải lòng một bá tước tài giỏi ở Venice (vì ông mà cô bỏ chồng), du ngoạn vòng quanh châu Âu và tiếp tục nổi danh nhờ các bài viết của mình. Con trai cô, cậu bé được tiêm chủng ở Constantinople, sống một cuộc đời đáng thất vọng, trở thành một kẻ vô tích sự và nghiện bài bạc. Con gái Mary, cô bé được đưa vào thử nghiệm y học, kết hôn với thủ tướng tương lai của nước Anh.

Phu nhân Mary Wortley Montagu đáng ra nên được ca ngợi sau khi qua đời năm 1762 với tư cách là người tiên phong trong y học. Tuy nhiên, công lao to lớn đưa tiêm chủng vào châu Âu của bà vẫn còn ít được biết đến cho đến gần đây. Thay vào đó, sự chú ý của thế giới và vinh dự của nó thuộc về Edward Jenner, cậu bé phải chịu đựng quá nhiều đau đớn trong trại chủng ngừa và trở nên nổi tiếng với tư cách là cha đẻ của tiêm chủng.



LL Boilly, Tiêm chủng, 1807 của Louis Boilly. Bộ sưu tập Wellcome

NHỮNG CÔ GÁI VẮT SỮA có làn da đẹp nhất. Đây là điều mà mọi người ở nông thôn đều biết: Những cô gái vắt sữa bò mỗi sáng ở Anh thường có đôi má hồng, làn da mịn như kem và điều quan trọng là làn da của họ không có dấu vết của bệnh đậu mùa. Có lẽ do chế độ ăn của họ, nhiều sữa, kem và bơ hơn hầu hết mọi người. Hoặc có thể do một điều gì khác. Bầu vú của bò đôi khi xuất hiện vài nốt mẩn do bệnh đậu bò (cowpox). Nó trông hơi giống bệnh đậu mùa nhưng không thực sự nghiêm trọng. Những cô gái vắt sữa thường chạm vào nó khi vắt sữa và bị nổi mẩn đỏ sau vài ngày. Sau đó họ hiếm khi mắc bệnh đậu mùa. Do đó, các cô gái vắt sữa thường trở thành y tá bất đắc dĩ nếu có người trong trang trại mắc bệnh. Những điều này ai ở nông thôn cũng biết.

Nông dân cũng có thể mắc bệnh đậu bò. Chuyện xảy ra vào giữa những năm 1700, có một tá điền gần Dorset tên là Benjamin Jesty. Lúc đó anh còn trẻ và giống như nhiều nông dân sống xung quanh làng Yetminster, anh nổi phát ban, nó biến mất và anh

không nghĩ nhiều về điều đó. Jesty sau đó trở thành một trụ cột trong cộng đồng của mình, một nông dân có tiếng chăm chỉ, khôn ngoan và ngày càng có của ăn của để.

Trong số nhiều bạn bè và người quen của anh có John Fewster, một bác sĩ của vùng chuyên về chủng ngựa. Fewster biết người dân địa phương tin rằng có mối liên hệ giữa bệnh đậu mùa và bệnh đậu bò ở những cô gái vắt sữa. Ông từng có buổi nói chuyện nhỏ ở Luân Đôn về bệnh đậu bò dường như có khả năng ngăn ngừa bệnh đậu mùa. Đã không mấy người chú ý đến vấn đề này.

Fewster có thể đặt ra giả thuyết, nhưng chính người nông dân Jesty mới là người biến ý tưởng này thành hành động. Vào năm 1774, khi dịch bệnh đậu mùa đe dọa khu vực của anh, anh không lo lắng cho bản thân mình – anh đã mắc bệnh đậu bò. Nhưng vợ và hai cậu con trai nhỏ chưa mắc căn bệnh nhẹ đó, cũng như bệnh đậu mùa. Dịch bệnh gần kề có thể giết chết họ. Vì vậy, Jesty quyết định cho họ sự bảo vệ tương tự mà anh có. Anh hỏi xung quanh và biết một con bò trong đàn bò sữa lân cận mắc bệnh đậu bò. Anh tập hợp gia đình và dẫn họ lê bước qua những cánh đồng để đến nơi có con vật bị nhiễm bệnh. Ở đó, anh cạo và chọc dịch mủ từ bầu vú của con bò, sử dụng một cây kim khâu, cào nó vào cánh tay của vợ con.

Sự chuyển đổi từ động vật sang người ban đầu không suôn sẻ. Cánh tay của vợ anh bị nhiễm trùng và phải mời bác sĩ đến điều trị. Những người hàng xóm của anh phát hiện ra đã chế giễu, ném bùn và đá vào anh vì dám chống lại ý Chúa.

Nhưng nó hiệu quả. Người nhà anh, cả ba đều mắc bệnh đậu bò nhẹ. Sau đó, khi dịch đậu mùa ập xuống làng, nó không ảnh hưởng đến họ. Jesty dường như đã cứu sống họ. Nhưng anh là một

người đàn ông khiêm tốn, muốn giữ mối quan hệ tốt với xóm làng. Vì vậy, anh không khoe khoang về nó. Anh quay lại làm ruộng.

Câu chuyện chỉ được kể lại sau này, khi Jesty được vinh danh là người đầu tiên thực hiện một việc được gọi là “tiêm vắc xin phòng bệnh” (vaccination, bắt nguồn từ từ vacca, tiếng Latin nghĩa là bò).

Edward Jenner, người nhận công lớn trong việc khám phá ra việc chủng ngừa đã nghĩ ra thuật ngữ này vài năm sau thử nghiệm của Jesty. Vào những năm 1790, nhiều thập kỷ sau khi Jesty lê bước qua các cánh đồng, Jenner cẩn thận tiến hành công trình khoa học cần thiết để thuyết phục thế giới rằng tiêm vắc xin đậu bò vừa an toàn vừa hiệu quả hơn nhiều so với phương pháp tiêm chủng cũ với bệnh đậu mùa; chính Jenner chứ không phải ai khác, sau một thời gian đầu bị tấn công, sau đó được chấp nhận, trở nên nổi tiếng trên toàn thế giới. Như nhà khoa học Francis Galton sau này có nói, “Trong giới khoa học, công trạng dành cho người thuyết phục được thế giới, chứ không phải người đưa ra ý tưởng đầu tiên”.

Những nỗ lực tiên phong của phu nhân Montagu – giống như những nỗ lực của nhiều phụ nữ khác trong lịch sử khoa học – hầu như bị bỏ qua.

VÀO NĂM 1863, chỉ vài giờ sau khi đọc diễn văn Gettysburg, Abraham Lincoln ngã bệnh, hầu hết các nhà sử học cho đó là bệnh đậu mùa. Ông hồi phục sau bốn tuần bị bệnh; tuy nhiên, người chăm sóc riêng cho ông chết vì căn bệnh này.

Bất chấp tất cả những gì Mary Montagu, Benjamin Jesty, Edward Jenner và những người khác đã làm để thuyết phục thế

giới về việc ngăn ngừa bệnh đậu mùa, căn bệnh vẫn tàn phá phần lớn thế giới và nó tiếp tục như vậy trong suốt một trăm năm tiếp theo. Chỉ riêng thế kỷ thứ hai mươi, bệnh đậu mùa ước tính lấy đi tính mạng của ba trăm triệu người trên toàn thế giới, nhiều hơn gấp đôi số nạn nhân chết do các cuộc chiến tranh và thiên tai của thế kỷ cộng lại.

Tuy nhiên tiêm phòng bệnh đậu mùa lúc đó đang có một tác động. Càng nhiều người được tiêm phòng, càng có ít nạn nhân để mà lây lan bệnh tật. Các quốc gia tiêm phòng quyết đoán nhất, bắt buộc đối với trẻ trong độ tuổi đến trường, có thể cắt giảm số lượng các trường hợp mắc bệnh đến không. Trường hợp cuối cùng mắc bệnh đậu mùa kinh hoàng ở Hoa Kỳ là năm 1949; ở Bắc Mỹ 1952; ở châu Âu năm 1953. Rõ ràng, những nỗ lực tiêm chủng tích cực như vậy được thực hiện ở mọi quốc gia làm tăng khả năng xóa sổ căn bệnh này ra khỏi hành tinh.

Hóa ra bệnh đậu mùa, kẻ giết người kinh hoàng nhất, lại cũng là ứng viên hoàn hảo cho việc tiết trừ. Trước hết, nó dễ dàng bị truy vết. Các triệu chứng rõ ràng sau một vài ngày, vì vậy bệnh nhân có thể được xác định và cách ly trước khi nó lan rộng. Điều quan trọng nữa là việc các chủng gây bệnh cho người không lây nhiễm cho các động vật khác. Có rất ít hoặc không có khả năng một nhóm động vật bị bệnh đậu mùa ẩn náu ở một nơi xa xôi nào đó, chờ đợi tái nhiễm bệnh cho con người – điều có thể xảy ra với các bệnh khác (như sốt vàng da, có thể lây nhiễm cho khỉ và sau đó nhảy lại phía con người). Cuối cùng, các loại vắc xin đậu mùa về sau có hiệu quả cao hơn nhiều so với tiêm chủng đậu bò của Jenner, tiện sử dụng và an toàn, bảo vệ quần thể lớn trong thời gian ngắn một cách dễ dàng.

Ngày nay chúng ta biết nhiều hơn về cách vắc xin bảo vệ chúng

ta. Montagu, Jesty và Jenner thực hiện những khám phá của họ đơn giản thông qua việc quan sát: Họ thấy cái gì hiệu quả và cố gắng làm cho nó hoạt động tốt hơn, cho nhiều người hơn. Họ không biết *tại sao* nó đem lại hiệu quả, vì họ không biết nguyên nhân gây ra bệnh đậu mùa – hay bất kỳ bệnh truyền nhiễm nào khác.

Những khám phá đó phải đợi đến nửa cuối những năm 1800, khi Louis Pasteur, Robert Koch và những người khác chứng minh nhiều căn bệnh phát sinh và lây lan không phải do sự xáo trộn của các loại dịch cơ thể, mà bởi các sinh vật vô hình có tên là "vi trùng" (germ). Lý thuyết vi trùng tấn công y học như một quả bom, nổ tung các lý thuyết cũ và dọn đường cho các phương pháp tiếp cận chữa bệnh mới. Trong số đó có nhiều loại vắc xin cho các bệnh khác như bệnh dại, bệnh than, sởi và xa hơn nữa là bệnh bại liệt. Vắc xin thích hợp có thể có tác dụng thần kỳ đối với một số bệnh.

Nhưng không phải tất cả. Một số loại vắc xin được thử và đơn giản là không hoạt động tốt. Nó phụ thuộc vào từng bệnh cụ thể. Từ những năm 1880 đến những năm 1930, các nhà khoa học đã cố gắng tìm hiểu tại sao. Tại sao một số vắc xin có hiệu quả và những loại khác lại không? Tại sao không phải tất cả các vắc xin đều có tác dụng?

Câu trả lời được tìm thấy trong chính cơ chế phòng vệ của cơ thể. Cùng với lý thuyết vi trùng và việc phát triển vắc xin, chúng ta bắt đầu hiểu thêm về hệ thống miễn dịch của cơ thể, một hệ thống phức hợp, cân bằng một cách tinh tế với nhiều thành phần tham gia, cho phép cơ thể xác định, nhắm mục tiêu và tiêu diệt các sinh vật xâm nhập như vi khuẩn và vi rút. Hóa ra việc tiêm chủng của Phu nhân Mary và vắc xin của Jenner hoạt động như một lời cảnh tỉnh cho hệ thống miễn dịch bằng cách cung cấp một lượng nhỏ

virus (một vi sinh vật truyền nhiễm thậm chí nhỏ hơn cả vi khuẩn; virus đầu tiên được phát hiện vào năm 1892). Một khi kẻ xâm lược được xác định, cơ thể có thể ghi nhớ nó và phòng thủ rất nhanh nếu nó xuất hiện trở lại. Cơ thể được miễn dịch với căn bệnh này.

Hóa ra, bệnh đậu mùa gây ra bởi hai chủng virus variola, loại rất nguy hiểm (Variola lớn) và một loại nhẹ hơn (Variola nhỏ). Trên thực tế, vắc xin có tác dụng rất tốt đối với cả hai loại – thậm chí tốt hơn so với hầu hết các loại vắc xin có tác dụng chống lại các bệnh khác. Mỗi bệnh truyền nhiễm là khác nhau. Chẳng hạn, virus cúm có nhiều chủng đột biến và thay đổi hàng năm, do đó vắc xin có thể kém hiệu quả hơn. Sốt rét gây ra bởi một mầm bệnh khác, một loại ký sinh trùng. Chưa có loại vắc xin nào có hiệu quả cao cho bệnh sốt rét. Một số virus và vi trùng, như virus gây ra bệnh AIDS biết cách lẩn tránh hệ thống miễn dịch, làm cho vắc xin kém hiệu quả, v.v.

Vắc xin đậu mùa hoạt động tốt đến nỗi vào những năm 1960, các sáng kiến y tế toàn cầu đã đang trên đà xóa sổ căn bệnh này. Đó là một nỗ lực to lớn. Các cán bộ y tế đi bộ xuyên rừng hay dùng trực thăng đến từng ngôi làng miền núi, tiêm vắc xin cho người dân ở tận những vùng xa xôi hẻo lánh của châu Á, Nam Mỹ và châu Phi. Mục tiêu của họ là một điều hoàn toàn mới mẻ đối với y học: không chỉ kiểm soát một căn bệnh, mà còn xóa sổ nó mãi mãi khỏi thế giới.

Không mất nhiều thời gian để hoàn thành việc này. Năm 1977, Ali Maow Maalin, hai mươi ba tuổi, một nhân viên y tế kiêm đầu bếp bệnh viện ở Somalia, được ghi dấu trong lịch sử: người cuối cùng trên hành tinh mắc bệnh đậu mùa tự nhiên. Somalia, vùng đất xa xôi với các bộ lạc du mục, là một trong những nơi tị nạn cuối cùng của bệnh đậu mùa. Khi Maalin mắc bệnh, ngay lập tức

anh bị cách ly; tất cả những người đã tiếp xúc với anh đều được kiểm tra việc tiêm phòng và được theo dõi cẩn thận. Anh sống sót và tiếp tục cống hiến cả cuộc đời chiến đấu với bệnh bại liệt. Các chuyên gia y tế thế giới thở phào và theo dõi. Nhiều tháng trôi qua – đủ thời gian cho hầu hết các nhà nghiên cứu đồng tình virus khó có thể sống mà không có vật chủ người, không có trường hợp nào mắc bệnh ở bất cứ đâu.

Chiến thắng được tuyên bố. Bệnh đậu mùa, căn bệnh nguy hiểm nhất mọi thời đại đã biến mất.

HOẶC CHỈ LÀ NGƯỜI TA nghĩ vậy.

Năm 1978 Janet Parker, một nhiếp ảnh gia trung niên ở Birmingham, Anh, bị ốm và cô nghĩ là cảm lạnh. Sau đó, cô bị nổi ban. Và chúng biến thành mụn mủ.

Các bác sĩ rất ngạc nhiên. Không ai nhìn thấy bệnh đậu mùa ở Anh trong nhiều thập kỷ. Nhưng các dấu hiệu không thể nhầm lẫn. Sau đó, họ biết rằng cô làm việc trong một bệnh viện địa phương, công việc của cô là chụp ảnh các mô và nội tạng làm tài liệu lưu trữ cho bác sĩ. Cô rửa phim trong một phòng tối ngay phía trên một phòng thí nghiệm nơi một nhà nghiên cứu y học tên Henry Bedson đang nghiên cứu – về bệnh đậu mùa.

Virus đã biến mất khỏi thế giới tự nhiên, nhưng còn một vài mẫu vẫn bị đóng băng và khóa lại cho hậu thế (và nghiên cứu khoa học) trong một số phòng thí nghiệm rải rác trên khắp thế giới. Phòng thí nghiệm của Bedson là một trong số đó.

Khi câu chuyện lan ra sau đó, người ta tìm ra phòng thí nghiệm đậu mùa của Bedson đang gặp rắc rối: Các nhà chức trách đã cảnh báo ông rằng cơ sở của ông không đáp ứng các tiêu chuẩn quốc tế

về an toàn và đe dọa sẽ đóng cửa trong vòng vài tháng. Vào đúng lúc Parker mắc bệnh, Bedson đang gấp rút hoàn thành trong lúc có thể.

Không ai biết chính xác làm thế nào nó xảy ra. Virus có thể xâm nhập vào các ống dẫn khí của bệnh viện hoặc có thể truyền qua quần áo hoặc thiết bị đã bị nhiễm mầm bệnh. Ngay cả một cuộc điều tra chính thức sau đó cũng không tìm ra được tuyến đường lây nhiễm, nhưng bằng cách nào đó, virus từ chỗ Bedson đã xâm nhập vào Janet Parker.

Đây là một thảm họa y học. Nhà của cô được niêm phong và khử trùng. Hồ sơ tiêm chủng của cô được kiểm tra: Cô được tiêm phòng bệnh đậu mùa mười hai năm trước. Để duy trì khả năng miễn dịch, tiêm phòng đậu mùa nên lặp lại vài năm một lần. Nhưng vì không còn bệnh đậu mùa nữa, cô – giống như nhiều người khác đã bỏ bê việc tiêm phòng này. Đã quá lâu không có trường hợp bệnh đậu mùa nào ở Anh, đến nỗi mọi người không bận tâm đến việc tiêm vắc xin; nhiều người trẻ tuổi không hề có khả năng miễn dịch.

Parker nhanh chóng được cách ly, cùng với những người đã tiếp xúc với cô mà cơ quan y tế có thể tìm thấy, khoảng năm trăm người, bao gồm cả cha mẹ của Parker và tài xế xe cứu thương chở cô đến bệnh viện.

Đột nhiên hệ thống chăm sóc y tế của Anh bị ném trở lại bảy thập kỷ trước. Nơi nào có thể cách ly tất cả những người đã tiếp xúc với Parker? Một “bệnh viện sốt” cũ được xây dựng vào năm 1907 dùng để cách ly những trường hợp mắc bệnh truyền nhiễm nghiêm trọng nhất, một nơi ít được sử dụng trong những năm 1970 đến nỗi nhân sự của nó chỉ vồn vện có hai nhân viên. Nó

được cọ rửa, tân trang và nhanh chóng đưa vào sử dụng. Nhiều người trong số những người đã tiếp xúc với Parker ở đó và được theo dõi các dấu hiệu bệnh.

Hầu hết mọi sự chú ý đổ dồn vào Parker. Tình trạng của cô ngày càng tồi tệ. Nốt đậu mùa mọc khắp mọi nơi trên cơ thể, từ da đầu đến lòng bàn tay và lòng bàn chân. Hơi thở của cô trở nên khó nhọc. Khung cảnh bắt đầu trở thành ác mộng: Mẹ của Parker cũng mắc bệnh. Cha cô, bị cô lập trong cùng một bệnh viện, lo lắng cho cả con gái và vợ mình, bị đau tim khi đến thăm Parker. Ông chết trong vòng vài ngày.

Trong lúc đó, Henry Bedson, nhà nghiên cứu bệnh đậu mùa, tự cắt cổ họng tại vườn nhà. Ông viết trong bức thư tuyệt mệnh, “Tôi rất tiếc đã phụ niềm tin của nhiều bạn bè và đồng nghiệp đặt vào tôi và công việc của tôi, và trên hết là mang tiếng xấu cho vợ và những đứa con yêu dấu của tôi. Tôi nhận ra hành động này là điều hợp lý cuối cùng tôi làm để cho họ có được một chút thanh thản”.

Mười ngày sau, bệnh đậu mùa giết chết Janet Parker.

Xác cô được coi là một nguy cơ sinh học. Đám tang của cô được các cơ quan y tế giám sát, dòng người đưa tiễn được cảnh sát hộ tống bằng xe không gần biển. Những người đưa tiễn phải giữ khoảng cách xa với quan tài và xác được thiêu trong lò hỏa táng dưới sự giám sát đặc biệt. Nhà hỏa táng được các kỹ thuật viên y tế khử trùng sau đó.

Đã có nhiều yêu cầu chính thức, một cuộc tranh luận tại Quốc hội và Tổ chức Y tế Thế giới đưa ra hành động cuối cùng. Bệnh đậu mùa được xác định rõ ràng quá nguy hiểm khi nghiên cứu trong nhiều phòng thí nghiệm đến thế. Nếu nó thoát ra, rủi ro quá cao. Suốt vài năm sau cái chết của Parker, hầu như tất cả các

kho dự trữ virus đậu mùa trên thế giới bị phá hủy. Các mẫu duy nhất của Quái vật đốm còn sót lại ngày nay được lưu giữ trong hai phòng thí nghiệm bị khóa chặt, một tại Trung tâm Kiểm soát Dịch bệnh Hoa Kỳ (The U.S. Centers for Disease Control) ở Atlanta, một tại Trung tâm Nghiên cứu Virus và Công nghệ sinh học Quốc gia (State Research Center of Virology and Biotechnology) ở Koltsovo, Nga.

Đó là những gì chúng ta biết. Không có gì đảm bảo là không có những kho dự trữ virus quỷ quyết được giữ bí mật ở những nơi khác. Sự rạn nứt của Liên Xô trong những năm 1990 dẫn đến những lo ngại về tính an toàn của các mẫu bệnh đậu mùa được lưu trữ ở đó; mối đe dọa mới nổi lên của chủ nghĩa khủng bố quốc tế từ năm 2001 làm gia tăng mối lo ngại. Năm 1994, một nhóm nghiên cứu công bố bộ gene hoàn chỉnh của virus đậu mùa và với các công cụ thao túng gene ngày càng tân tiến đang có, không ai nói trước được liệu một phòng thí nghiệm xấu xa có làm virus sống lại một ngày nào đó hay không.

Không ai bị bệnh đậu mùa trong vòng bốn mươi năm. Không ai điều trị nó và chỉ một phần nhỏ của loài người miễn dịch với nó. Tại Hoa Kỳ, việc tiêm vắc xin đậu mùa định kỳ cho trẻ em ngừng vào năm 1971, và ngày nay, việc tiêm phòng bệnh đậu mùa chỉ bắt buộc đối với các quân nhân Hoa Kỳ đóng quân ở Hàn Quốc và một vài trường hợp chuyên biệt khác. Giờ đây, chúng ta dễ dàng bị mắc bệnh đậu mùa như người Aztec hay Inca, hoặc một đứa trẻ mới biết đi ở nước Anh vào năm 1700.

Để chống lại mối đe dọa này, Hoa Kỳ sau ngày 11/9 đã khởi động một chương trình sản xuất và dự trữ hàng triệu liều vắc xin đậu mùa cấp tốc – đủ để nhanh chóng tiêm phòng cho mọi người trong nước khi cần thiết.

Tất cả đều có rủi ro và lợi ích. Rủi ro tiêm chủng là thấp và biến chứng rất hiếm, nhưng chúng tồn tại. Bởi vì nguy cơ mắc bệnh đậu mùa ngày nay gần như bằng không, do đó tiến hành tiêm chủng đậu mùa định kỳ trở lại là không có căn cứ vì có nguy cơ có tác dụng phụ, dù là nhỏ. Nhưng chúng ta giữ vắc xin sẵn sàng cho các trường hợp thực sự cần thiết.

Phân tích rủi ro/lợi ích tương tự nên được áp dụng cho tất cả các loại tiêm chủng. Một số quyết định, như có nên tiêm phòng cúm hay không, tùy thuộc vào từng cá nhân. Cúm nói chung là nhẹ và vắc xin để phòng ngừa không có hiệu quả gần 100 phần trăm, do đó, có nên tiêm phòng cúm hay không là tùy thuộc vào bạn. Tương tự cho các trường hợp bệnh lý như bệnh zona và virus herpes. Vắc xin cho những bệnh này có sẵn, an toàn và là ý tưởng tốt cho những người có nguy cơ cao, nhưng đó là lựa chọn của bạn.

Mọi thứ thay đổi khi căn bệnh nguy hiểm hơn. Các chuyên gia y tế đảm bảo rằng vắc xin cho các bệnh nghiêm trọng như bạch hầu và uốn ván là bắt buộc đối với trẻ em. Ở đây những lợi ích chính của việc phòng tránh bệnh vượt xa những rủi ro nhỏ từ việc tiêm phòng; rõ ràng tiêm phòng bắt buộc đem lại lợi ích cho sức khỏe cộng đồng.

Điều đó không có nghĩa là hoạt động chống vắc xin biến mất. Nếu không muốn nói, nó mạnh hơn so với thế kỷ trước, được thúc đẩy bởi những tin đồn và sự sợ hãi bùng nổ trên Internet. Phong trào chống vắc xin ngày nay một phần bắt nguồn từ thành công của tiêm chủng. Phần lớn các bệnh mà chúng ta tiêm vắc xin chống lại dường như là những bóng ma vô hại, bị cướp đi sức mạnh kinh hoàng – vì vắc xin đã biến chúng thành quá khứ. Rất ít người đang sống trong thời đại này từng chứng kiến một

trường hợp bệnh đậu mùa, bạch hầu hay bại liệt. Họ chưa bao giờ bị những kẻ giết người này cướp đi người em như Phu nhân Mary, hay cô con gái như mẹ của Janet Parker. Ý niệm về sự rủi ro của chúng ta giảm đi đến mức, đối với nhiều người, lợi ích của việc tiêm phòng dường như quá nhỏ so với những rủi ro mơ hồ từ vắc xin.

Theo tôi, đó là sai lầm nguy hiểm. Càng nhiều người quyết định không tiêm phòng, nhóm người không có miễn dịch càng tăng lên và bệnh lây lan càng nhanh. Lý do bệnh đậu mùa được loại bỏ khỏi hành tinh của chúng ta là vì khi có đủ số người được tiêm vắc xin và không có vật chủ động vật khác, virus không có nơi nào để nhân lên nên không thể lây lan. Nó chết hết. Nếu đủ người được tiêm phòng, nguy hiểm sẽ đến gần số không. Đó là lợi ích của cái được gọi là “miễn dịch cộng đồng” (herd immunity).

Chiến thắng bệnh đậu mùa rất khó khăn. Đau khổ vô hạn chỉ còn là dĩ vãng. Hàng trăm triệu cái chết được ngăn chặn. Ngày nay, những kẻ giết người khác như bệnh bại liệt cũng có khả năng bị xóa sổ. Phu nhân Mary, với tính cách độc lập, sự hóm hỉnh và tầm ảnh hưởng, cùng với sự kiên trì của mình đã mở ra cánh cửa cho những phép lạ này. Chúng ta nên tôn vinh lương tri, sự dũng cảm và năng lực trí tuệ của bà bằng cách tiếp tục sự nghiệp này.

CHƯƠNG 3

MICKEY FINN

THUỐC PHIÊN VÀ MORPHINE là các sản phẩm tự nhiên, được sản xuất từ một loại cây. Tương tự như hầu hết các loại thuốc khác mà bác sĩ sử dụng vào giữa thế kỷ mười chín (cùng với một số chất không có nguồn gốc thực vật như thủy ngân). Chúng đều được tinh chế từ thiên nhiên.

Nhưng điều đó sớm thay đổi. Khoa học theo nghĩa hiện đại – hoàn toàn dựa trên quan sát, thử nghiệm, công bố và nhân rộng – mới chỉ bước đầu ghi dấu trong thế giới dược phẩm. Những hệ thống cũ được xây dựng để lý giải về sức khỏe và thế giới tự nhiên – một mô lý thuyết cổ xưa rối rắm thời Rome và Hy Lạp, bổ sung những hiểu biết của người Ả Rập và bị ép vào khuôn khổ Kitô giáo – trở nên lỗi thời. Lúc bấy giờ, các ngành khoa học sơ khai chuẩn bị đưa ra hàng loạt các loại thuốc mới.

Không có ngành khoa học nào vào giữa thế kỷ mười chín năng động, mang tính cách mạng hay quan trọng đối với y học như hóa học. Ở mức độ đơn giản, hóa học nghiên cứu về cách các

nguyên tử kết hợp với nhau để tạo ra các phân tử và cách các phân tử tương tác với nhau. Chính ở đây, ở cấp độ phân tử, các nhà hóa học những năm 1800 đã liều lĩnh đụng chạm tới tôn giáo.

Nó phải định nghĩa được sự sống là gì. Ở phương Tây, ranh giới phân chia giữa sự sống và cái chết được Kitô giáo đặt ra từ lâu. Khác biệt giữa hai thái cực là sự hiện diện của một thể lực thần thánh, một tia sáng do Chúa ban cho, phân biệt những tảng đá vô tri với những sinh vật sống. Đây không chỉ là một ý tưởng tôn giáo; nhiều nhà khoa học những năm 1800 chẳng hạn, tin rằng các chất được tìm thấy trong các sinh vật sống – chất hữu cơ – về cơ bản khác với các chất khác. Có một số bằng chứng đủ mạnh bảo vệ điều này: ví dụ, trong khi hầu hết các phản ứng hóa học trong phòng thí nghiệm có thể đảo ngược, với các chất phản ứng tạo thành sản phẩm và sản phẩm biến đổi lại thành chất phản ứng, thì với các phản ứng sử dụng các chất được tạo ra trong cơ thể sống, lúc đó người ta cho là không thể. Bạn không thể biến rượu trở lại thành nước nho hoặc trứng đã rán thành quả trứng. Người ta nghĩ rằng các chất hữu cơ liên quan đến các quá trình của cuộc sống, do đó phải có một cái gì đó khác với các chất khác. Các hoạt động của chúng không thể xử lý hoặc nghiên cứu theo cùng một cách, do đó hình thành một lĩnh vực mới là hóa học hữu cơ. Chúng rất độc đáo; chúng vận hành theo một bộ quy tắc khác, khuấy động bởi một thứ khác – có lẽ là tia sáng mang sự sống.

Ý tưởng về thuyết mầm sống còn thấm đẫm hóa học vào những năm 1700 và đầu những năm 1800. Các nhà hóa học chia thành nhiều phe: Một số tin rằng tất cả các chất đều giống nhau và cuối cùng các chất hữu cơ sẽ tuân thủ các quy tắc tương tự chi phối phần còn lại của hóa học. Không có tia sáng mang lại sự sống nào, không có thứ gì thần bí ngăn cách sự sống với cái chết.

Những người khác lại tranh luận rằng chắc chắn có một cái gì đó khác biệt, đặc biệt hơn, có lẽ có tính thần thánh trong các chất liên quan đến các sinh vật sống.

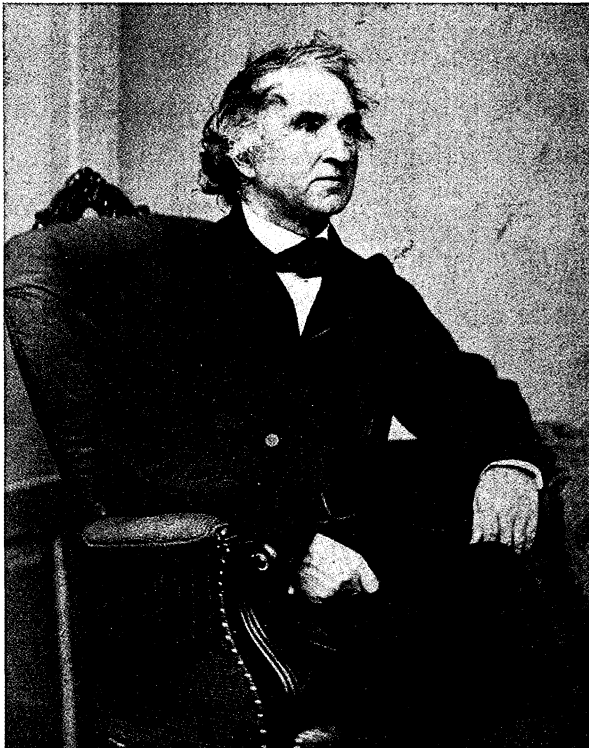
Hầu hết thầy thuốc thời đó tiếp tục tin rằng sự sống có một linh hồn đặc biệt, sự cân bằng và dòng chảy của năng lượng sống trong cơ thể tạo nên sức khỏe. Những ý tưởng về “năng lượng đặc biệt” thống trị y học phương Tây trong nhiều thế kỷ dưới khái niệm bốn loại dịch lỏng, trong khi ở Trung Quốc, nó được gọi là luồng khí – *chi*. Ngày nay, những người chữa bệnh bằng các phương pháp thay thế vẫn tin vào các dòng năng lượng huyền ảo đó.

Nhưng không phải trong hóa học. Ý tưởng phân chia ranh giới cứng nhắc giữa sự sống và cái chết này năm 1818 nhận một cú sốc từ văn chương với sự ra đời cuốn tiểu thuyết *Frankenstein; or, The Modern Prometheus* của Mary Shelley, trong đó nhân vật chính – một bác sĩ đóng vai trò của Chúa qua việc hồi sinh sự sống từ mô chết, sau đó năm 1832 là một cú đấm khoa học quan trọng của nhà hóa học người Đức Friedrich Wöhler, ông chứng minh có thể tổng hợp phân tử urê, một trong những chất được cho là chỉ có trong cơ thể sống, hoàn toàn trong phòng thí nghiệm từ sự kết hợp hai chất không phải chất sống. Điều này ngày nay có vẻ là chuyện nhỏ. Nhưng tại thời điểm đó, đây là một vấn đề lớn. Khoa học, với hàng loạt cơ sở lập luận và kỹ thuật ngày càng mạnh mẽ, làm mờ đi ranh giới giữa sự sống và cái chết. Các nhà khoa học đã vượt ngưỡng.

Người bạn tuyệt vời của Wöhler, thậm chí được cho là nhà hóa học vĩ đại hơn ông, Justus von Liebig tiến hành các bước tiếp theo. Liebig là một hiện tượng của khoa học, một thiên tài thực sự, một

giáo viên tuyệt vời, người say mê áp dụng hóa học vào mọi thứ, đặc biệt là các quá trình sống.

Nhà hóa học người Đức này đặc biệt thích thú với cách những sinh vật sống tương tác với thế giới vô cơ, đặc biệt là sự tương tác hóa học. Ví dụ, ông là người đầu tiên chứng tỏ cây trồng cần một số nguyên tố khoáng nhất định như nitơ, phốt pho, kali, v.v. để lớn nhanh. Nói cách khác, ông tìm ra cơ chế hoạt động của phân bón. Ông là cha đẻ của hóa học nông nghiệp. Người đàn ông khó tính, đòi hỏi, ngoan cố này cũng có hứng thú suốt đời với các loại thuốc. Ông trở nên cực kỳ nổi tiếng với tư cách là cha đẻ của hóa học lâm sàng, sử dụng hóa học trong y học.



Justus von Liebig. Ảnh của F. Hanfstaengl.
Bộ sưu tập Wellcome

Trên thực tế, những gì Liebig làm là chứng minh dinh dưỡng, sự tăng trưởng, quá trình sống không chỉ do Chúa, mà do những thay đổi hóa học. Ông tóm tắt ý tưởng của mình trong cuốn sách xuất bản năm 1842 *Animal Chemistry*.

Sau Liebig, hầu hết các nhà khoa học cho rằng các quá trình sống có thể dễ dàng quy về một loạt các phản ứng hóa học. Cơ thể có thể được tách ra thành những chi tiết nhỏ hơn và nhỏ hơn nữa, dần dần xuống đến mức độ các phân tử. Cách tiếp cận giản hóa này dẫn đường cho nhiều nghiên cứu về sự sống kể từ đó. Chúa trời không còn đáng để tranh luận ở đây nữa.

Trong thời gian nghiên cứu, Liebig tạo ra rất nhiều chất mới thú vị. Một trong số đó là chloral hydrate, lần đầu tiên xuất hiện trong phòng thí nghiệm của ông vào năm 1832. Theo như mọi người biết, chất tổng hợp hoàn toàn này không thể tìm thấy trong cơ thể; nó chưa từng tồn tại trên trái đất, cho đến khi Liebig tạo ra nó. Rồi cuối cùng nó được sử dụng như một loại thuốc.

Liebig không biết điều đó. Ông không bao giờ nghĩ đến việc sử dụng nó như một loại thuốc. Ông mày mò, chơi với các phân tử, học cách biến đổi cái này thành cái khác. Chẳng hạn, ông phát hiện có thể biến chloral hydrate thành một chất lỏng khó bay hơi, có mùi ngọt gọi là chloroform, khói tỏa ra từ chất này có thể làm một người bất tỉnh. Đến những năm 1850, chloroform được thử nghiệm để đưa bệnh nhân vào giấc ngủ trước khi phẫu thuật. Tuy nhiên việc kiểm soát chất này quá khó khăn, nó quá nguy hiểm – bệnh nhân dễ hít quá nhiều và những cái chết bất ngờ đã xảy ra trên bàn mổ – do đó các nhà nghiên cứu không động đến nó nữa và bắt đầu tìm kiếm giải pháp thay thế. Liebig nói rằng ông có thể biến đổi chloral hydrate thành chloroform trong phòng

thí nghiệm của mình, vậy điều tương tự có thể xảy ra trong cơ thể không? Chloral hydrate có thể là sự thay thế an toàn hơn cho chloroform không? Họ bắt đầu thử nghiệm nó trên động vật.

Chloral hydrate là một chất rắn ở nhiệt độ phòng, nhưng nó có thể được bào chế thành chất lỏng dễ sử dụng hơn bằng cách trộn với rượu. Vào những năm 1860, nó được phát hiện, dù ở dạng rắn hay dạng lỏng, cũng khiến con người ngủ say. Nó có từ lâu nên không được cấp bằng sáng chế – mãi đến vài thập kỷ sau khi Liebig tạo ra nó lần đầu tiên, nó mới được sử dụng như một loại thuốc – tuy nhiên nó được sản xuất bởi một số công ty và được sử dụng rộng rãi.

Mặc dù các loại thuốc tự nhiên như thuốc phiện có thể khiến người dùng buồn ngủ, nhưng chúng cũng có nhiều tác dụng khác. Trong mắt nhiều nhà sử học, chloral hydrate là viên thuốc ngủ thực sự đầu tiên, một nhóm thuốc mà các bác sĩ gọi là “hypnotics”. Một chút chloral có thể giúp bệnh nhân dịu lại, một chút nữa có thể giúp họ dễ ngủ, liều cao có thể đánh gục họ. Đến năm 1869, nó được bán như một loại thuốc ngủ và dùng để thư giãn bệnh nhân trước khi phẫu thuật. Không chỉ là thuốc ngủ đầu tiên, chloral là loại thuốc được tổng hợp hoàn toàn đầu tiên được sử dụng rộng rãi.

Trong một vài năm, nó lan rộng thành mốt trên thế giới. Giống như morphine, nó được dùng vừa là thuốc vừa là chất giải trí. Những người hay lo âu thời Victoria sử dụng nó để làm dịu bản thân. Người mất ngủ uống nó trước khi đi ngủ. Những người thích tiệc tùng thích thú với các hiệu ứng của nó. Như tờ *New York Times* đưa tin từ London năm 1874: “Chloral là thuốc ngủ thời thượng, được nhiều người tìm đến để có được giấc ngủ êm dịu, cách phục hồi tự nhiên tuyệt vời nhất”.

Nó cũng nguy hiểm. Khi việc sử dụng nó trở nên tràn lan, thì các báo cáo quá liều do vô ý và sử dụng để tự sát cũng tăng theo. Rồi còn tệ hơn nữa.

MÙA THU năm 1900, một buổi tối, cô gái mười bảy tuổi tên là Jennie Bosschietter đi bộ từ căn hộ của gia đình cô nằm trong xóm lao động ở Paterson, New Jersey, để mua phần rôm cho cô cháu gái. Cô không bao giờ trở về nhà. Sáng hôm sau, một người giao sữa tìm thấy xác cô trên bờ sông Passaic. Cô bị hãm hiếp. Và bị đầu độc. Khám nghiệm tử thi cho thấy cô dùng quá liều chloral hydrate.

Câu chuyện lan truyền và trở thành đề tài bàn tán xôn xao trong thời đại vàng son của nước Mỹ. Vài ngày sau khi thi thể của Bosschietter được tìm thấy, một người xà ích thừa nhận anh có đón cô tại một quán rượu vào đêm hôm trước khi cô chết, cô được bốn người đàn ông dìu ra xe. Cô bất tỉnh nhưng còn sống. Anh khai với cảnh sát là những người đàn ông đòi anh chở họ đến một địa điểm hẻo lánh ở vùng thôn quê, họ trải một tấm chăn và liên tục hãm hiếp cô gái. Lần duy nhất họ dừng lại là khi cô nôn ói. Khi họ đưa cô trở lại xe ngựa, cô mê mẫn và không có phản ứng gì. Những kẻ cưỡng hiếp cô lo lắng. Bốn thanh niên này có vẻ có mối quan hệ rộng; họ chỉ đường cho người xà ích đến nhà một bác sĩ hàng đầu ở đó, là bạn của một trong những kẻ cưỡng hiếp cô gái. Nhưng quá muộn. Cô gái đã chết. Họ mang xác cô trở lại xe ngựa và ra lệnh cho người xà ích vứt xác cô ra sông, sau đó cho anh 10 đô la để giữ im lặng.

Chưa hết. Vài ngày sau khi người xà ích đến đồn cảnh sát, cảnh sát đến gặp bác sĩ và bác sĩ khai ra đám thanh niên. Họ đều

xuất thân từ những gia đình danh giá, giàu có ở địa phương. Một trong số họ là em trai của một thẩm phán.

Bốn người đàn ông đổ lỗi cho nạn nhân, nói rằng cô tự nguyện tham gia, tán tỉnh họ, say xỉn và quàng tay ôm lấy họ. Họ xác nhận đã mua absinthe và rượu sâm banh cho cô, nhưng không biết gì về chloral. Họ chỉ đơn giản là đưa cô lên xe ngựa, lo lắng khi cô bất tỉnh, rồi hoảng loạn khi cô qua đời. Họ không thể giải thích tại sao đồ lót của cô bị mất. Hoặc làm thế nào một cái chai chứa chloral được tìm thấy gần thi thể cô.

Những nhóm khá giả trong thị trấn đứng về phía các thanh niên và những tin đồn bắt đầu lan truyền về cô gái hư hỏng này, một cô gái điểm tuổi vị thành niên thuộc tầng lớp lao động muốn bỏ bùa mê hoặc những cậu con trai yêu quý của họ. Một tờ báo xã hội lên tiếng bảo vệ Bosschietter, trình bày về cái chết của cô như một cuộc tấn công vào tầng lớp lao động bởi những kẻ suy đồi thuộc tầng lớp thượng lưu. Các tờ báo yêu thích ý tưởng này.

Phiên tòa cuối cùng được mở công khai, phòng xử án chật cứng và ồn ào. Hàng trăm người không được vào đứng thành hàng dài bên ngoài, la hét khi các nhân chứng xuất hiện.

Khi thẩm vấn bốn thanh niên, được tư vấn bởi những luật sư giỏi nhất của khu vực, câu chuyện đi vào bế tắc. Nhưng bằng chứng kết tội khá rõ. Sau ba ngày, tất cả họ đều bị kết án giết người cấp độ hai. Ba trong số họ nhận mức án tù ba mươi năm. Người thứ tư do thú nhận tội ác, cung cấp chi tiết, nên nhận án tù mười lăm năm. Tất cả bốn người được thả ra sau khi ngồi tù chưa đến nửa thời gian kết án, nhờ nhiều năm “tầng lớp có ảnh hưởng ở Paterson không ngừng cầu xin sự khoan hồng cho họ” như một tờ báo viết.

JENNIE BOSSCHIETER chết vì hỗn hợp chloral hydrate và rượu thường được gọi là “giọt bất tỉnh”. Đó là loại thuốc xâm hại tình dục đầu tiên. Ngoài ra nó còn có những công dụng khác.

Ví dụ, Mickey Finn. Bây giờ trở thành một thuật ngữ hơn là một nhân vật, Finn có khả năng là người thật, pha chế và quản lý tại một quán rượu hoạt động vào đầu thế kỷ ở phía Nam Chicago. Năm 1903, cô gái điếm tên Mary Thornton “Răng vàng” đứng ra làm chứng chống lại Michael Finn, người quản lý của Lone Star Saloon, vì việc đầu độc khách hàng và cướp tiền của họ. Hệ thống đơn giản hoạt động như thế này: Finn hoặc một trong những nhân viên của anh ta, một người phục vụ hoặc một “cô giúp việc”, lén bỏ chloral hydrate vào đồ uống của khách hàng; khi thuốc có hiệu lực, khách hàng không còn tỉnh táo, họ được điệu (hoặc vác) vào phòng kho, bị trấn lột hết và bị ném vào một con hẻm vắng. Sau đó nạn nhân không nhớ gì nhiều.

Finn bị bắt và quán của anh ta phải đóng cửa, nhưng ý tưởng “lén bỏ một ít Mickey” chỉ mới bắt đầu. Giọt bất tỉnh trở thành một phần trong hình thái tội phạm ở nước Mỹ.

Việc sử dụng chloral hợp pháp, hầu hết trong các bệnh viện tâm thần, thậm chí còn quan trọng hơn. Đôi khi, những bệnh nhân tâm thần mất kiểm soát, hưng cảm, đánh nhau – trở thành mối nguy hiểm cho chính bản thân họ và những người xung quanh. Vào thời xa xưa, nhân viên dùng các biện pháp áp đặt và khống chế như áo bó để quản chế họ, và dùng thuốc phiện, morphine, thậm chí cần sa để trấn an họ. Nhưng chloral tốt hơn, nhanh hơn, ít gây ảo giác hơn và là cách dễ kiểm soát hơn trong việc làm bệnh nhân bất tỉnh. Với liều lượng nhỏ hơn, nó có thể làm dịu những bệnh nhân kích động và đảm bảo một đêm ngủ yên tĩnh cho bệnh nhân cũng như nhân viên. Không có gì lạ khi trong ba thập niên

đầu thế kỷ, bạn có thể nhận ra ngay mình đang ở trong một bệnh viện tâm thần dù bạn bị bịt mắt. Đó là do mùi giống quả lê của chloral toát ra từ hơi thở của bệnh nhân. Các bệnh viện tâm thần nồng nặc mùi đó.

Thời đại chloral kéo dài đến những năm 1905, khi các nhà hóa học tìm ra các loại thuốc tổng hợp tốt hơn, barbiturate, tiếp theo vào những năm 1950 và 1960 là các dạng đầu tiên của thuốc an thần hiện nay và các thuốc chống loạn thần mạnh hơn (xem chương 6).

Hiện nay chúng ta có hàng trăm loại thuốc ngủ có tác dụng tốt hơn, thư giãn tốt hơn và nhiều loại thuốc khác nhau mà bọn tội phạm pha vào đồ uống của nạn nhân. Ngày nay chloral vẫn được kê đơn và sử dụng dù rất ít (nó được trộn với các loại khác thành hỗn hợp giết chết Marilyn Monroe và Anna Nicole Smith).

Nhưng nó đã giành được một vị trí trong lịch sử. Chloral là một đột phá lớn, là loại thuốc tổng hợp đầu tiên được sử dụng rộng rãi. Nó chứng minh rằng các nhà khoa học làm việc với các ống nghiệm trong phòng thí nghiệm có thể tạo ra các loại thuốc tương đương hoặc mạnh hơn nhiều các loại được bào chế từ thiên nhiên. Các chuyên gia sức khỏe tâm thần háo hức sử dụng nó, những người hay mất ngủ dùng nó thường xuyên, ngay cả báo chí cũng thường đăng tải những vụ phạm tội khủng khiếp liên quan đến nó, tất cả đều cho thấy lợi nhuận có thể thu được bằng cách khám phá các loại thuốc khác trong phòng thí nghiệm.

Kế thừa các di sản khoa học của Liebig và Wöhler, các thế hệ nhà hóa học hữu cơ vào cuối những năm 1800 và đầu những năm 1900 đã trở thành bậc thầy trong việc mày mò các phân tử có tác dụng lên cơ thể, thêm một vài nguyên tử ở đây, lấy đi một

số nguyên tử ở chỗ khác, biến đổi cho các mục đích cụ thể. Càng nhiều hóa chất mới được tạo ra và thử nghiệm trên động vật và con người, họ càng biết nhiều hơn về những loại có tác dụng tốt cho sức khỏe và những loại không. Cùng với sự nở rộ của các ngành công nghiệp hóa học nói chung, một số nhà hóa học bắt đầu cố gắng hiến thân để tìm ra các loại thuốc tổng hợp mới.

Giọt bất tỉnh góp phần cho việc tạo ra các đế chế khổng lồ mà chúng ta gọi là Đại gia Dược phẩm (Big Pharma).

CHƯƠNG 4

LÀM DIU CƠN HO BẰNG HEROIN NHƯ THẾ NÀO

Nhờ vào cảm giác sung sướng khi tiêm morphine, năm 1900 ước tính có khoảng 300.000 người nghiện thuốc phiện trên tổng số bảy mươi sáu triệu dân, tức khoảng bốn người nghiện trên mỗi 1.000 dân tại Hoa Kỳ. Điều này có nghĩa tỷ lệ nghiện thuốc phiện ở Mỹ vào năm 1900 gần như tương đương với một thế kỷ sau đó, những năm 1990. Tất nhiên, hai mươi năm qua, tỷ lệ nghiện opioid tăng lên đáng kể. Tuy vậy, nhiều điều về tình trạng nghiện ngập thời đó và bây giờ khá giống nhau. Thời đó cũng như bây giờ, quá liều gây tử vong cho hàng nghìn người mỗi năm. Thời đó cũng như bây giờ, mọi người đều biết về tác hại của những thuốc có nguồn gốc từ thuốc phiện; tất cả mọi người đều đọc tin tức về những vụ tự tử và quá liều, nghiện ngập và tuyệt vọng. Và thời đó cũng như bây giờ, không ai biết phải làm gì.

Sự khác biệt chính vào năm 1900, thuốc phiện và morphine có sẵn mà không cần đơn bác sĩ. Bạn có thể mua một liều morphine tại mọi nhà thuốc.

Nhưng đối mặt với dịch nghiện ngập, ngày càng nhiều bác sĩ, nhà lập pháp và nhà hoạt động xã hội yêu cầu phải làm gì đó để kiểm soát thuốc. Cấm thuốc hoàn toàn không phải là lựa chọn. Morphine là một loại thuốc quá quý giá để cấm hoàn toàn. Tuy nhiên, áp lực phải có điều luật nào đó ngày càng tăng lên.

Trong khi các chính trị gia tranh luận về phạm vi luật định, các nhà khoa học cố tìm kiếm thứ làm cho phạm vi đó trở nên vô nghĩa. Họ muốn tìm ra một dạng morphine mới có sức mạnh giảm đau tuyệt vời của morphine mà không có rủi ro gây nghiện. Loại thuốc kì diệu này trở thành chén thánh cho các nhà nghiên cứu thuốc phiện. Các nhà hóa học bắt đầu nghiên cứu và thay đổi phân tử morphine, thêm một chuỗi phụ ở đây, lấy một hoặc hai nguyên tử ở kia, kiên trì tìm ra câu trả lời.

Mỗi năm trôi qua, các nhà hóa học trở nên giỏi hơn với những gì họ làm. Những thập kỷ xung quanh năm 1900 là thời kỳ hoàng kim của hóa học, đặc biệt bộ môn hóa hữu cơ, khoa học về các phân tử có chứa carbon như protein, đường và chất béo – các phân tử của sự sống. Những nhà hóa học phù thủy này dường như có thể tạo ra hầu hết mọi biến thể mà họ muốn của hầu hết mọi phân tử trong cơ thể. Họ học về cơ chế tạo đường, cách thức ăn được tiêu hóa, cách thức enzyme (chất xúc tác của các phản ứng sinh hóa) hoạt động trong cơ thể. Họ có thể định hình các phân tử như cách con người dẻo gọt gỗ hoặc mài giũa kim loại. Họ dường như có thể làm bất cứ điều gì.

Tuy nhiên, morphine chống lại họ. Một thất bại điển hình xảy

ra ở London vào năm 1874, khi một nhà hóa học cố gắng thêm một chuỗi các nguyên tử phụ (một nhóm acetyl) vào morphine. Nhà nghiên cứu người Anh này là một trong nhiều người đang cố gắng tìm kiếm sự kết hợp kỳ diệu đó, anh nghĩ mình có lẽ vừa làm được một điều gì đó đầy hứa hẹn. Nhưng khi thử nghiệm hóa chất mới của mình trên động vật, anh không tìm được gì.

Thử nghiệm trên động vật là phương pháp không hoàn hảo. Chuột bạch, chó, chuột nhắt, chuột lang và thỏ có hệ thống trao đổi chất khác với con người do đó chúng có thể phản ứng khác nhau với các loại thuốc mới. Ngoài ra, điều rất quan trọng là chúng không thể nói cho các nhà nghiên cứu biết cảm giác của chúng. Vì không biết được điều đó, các nhà khoa học tìm ra những cách khác để kiểm tra phản ứng của động vật, cố gắng đánh giá tác dụng của thuốc. Đôi khi, điều đó thật dễ dàng – như là xem liệu vết nhiễm trùng có hết không. Đôi khi, khá khó khăn – như việc cố gắng đo mức độ trầm cảm ở chuột.

Tuy nhiên, thử nghiệm trên động vật vẫn là một trong những cách tốt nhất mà các nhà nghiên cứu sử dụng để đánh giá một loại thuốc mới độc hay không độc, và ít nhất có ý tưởng sơ bộ về tác dụng của nó.

Vì vậy, nhà hóa học London vào những năm 1870 nói trên đã đưa thứ morphine chứa acetyl mới của mình thử trên động vật. Không có gì xảy ra. Với liều lượng thấp nó không độc nhưng cũng không có tác dụng gì cả. Đó là một ngõ cụt, giống như hầu hết các thí nghiệm. Ông viết một bài báo ngắn về kết quả của mình và tiếp tục làm những thứ khác.

Hai thập kỷ không ai ngó ngàng đến nó, và cũng trong thời gian này, rất nhiều nhà hóa học khác tiếp tục mày mò về morphine và

các alkaloid quan trọng khác như thuốc phiện, codein và thebaine, tách chúng ra và ghép chúng lại với nhau bằng các nguyên tử mới, tạo ra hàng trăm biến thể. Chén thánh vẫn không xuất hiện. Các nhà hóa học hữu cơ vĩ đại nhất trên thế giới, với tất cả các kỹ thuật tiên tiến của mình, tay trắng vẫn hoàn tay trắng.

MỌI CHUYỆN cứ như vậy, cho đến thời điểm ngay trước khi bước sang thế kỷ mới. Vào cuối những năm 1890, một công ty sản xuất thuốc nhuộm ở Đức quyết định mở chi nhánh. Bayer đã có sẵn một lực lượng các nhà hóa học có nhiệm vụ biến nhựa than đá (chất thải tạo ra từ khí đốt đã thấp nên Kỷ nguyên Ánh sáng) thành các hóa chất có giá trị như thuốc nhuộm tổng hợp. Sau khi Nữ hoàng Victoria mặc một chiếc váy màu hoa cà vào năm 1862 – một sắc màu mới được tạo ra trong phòng thí nghiệm hóa học – thuốc nhuộm vải tổng hợp trở thành mốt. Các nhà hóa học bắt đầu tạo ra vô số màu sắc rực rỡ mới từ nhựa than đá. Mọi người trong ngành nhuộm đều kiếm được nhiều tiền. Nhưng vào những năm 1890, có rất nhiều nhà sản xuất thuốc nhuộm ở Đức. Thị trường ngày càng đông đúc.

Vì vậy, Bayer chuyển các nhà hóa học của mình sang nhiệm vụ khám phá một dòng sản phẩm hóa học hái ra tiền khác: dược phẩm. Lấy cảm hứng từ thành công của các loại thuốc tổng hợp như chloral hydrate, Bayer quyết tâm tìm ra thêm các hóa chất trong phòng thí nghiệm có thể điều trị nhiều bệnh hơn. Quyết định chuyển sang sản xuất thuốc có phần mạo hiểm, nhưng tiềm năng thu lời là khổng lồ. Cách tiếp cận cơ bản là giống nhau giữa thuốc nhuộm và dược phẩm: bắt đầu bằng một chất tự nhiên phổ biến, tương đối rẻ tiền (như than cho thuốc nhuộm, hoặc thuốc

phiện cho thuốc), sau đó cho phép các nhà hóa học hữu cơ thay đổi các phân tử trong đó cho đến khi biến chúng thành một thứ gì đó có giá trị hơn nhiều lần. Những hóa chất mới được tạo ra sau đó có thể được cấp bằng sáng chế và được bán với số lượng lớn.

Ngay sau khi Bayer chuyển sang thuốc, một trong những nhà hóa học trẻ của công ty, Felix Hoffmann, đã hai lần "đào được vàng". Vào mùa hè năm 1897, anh cũng bắt đầu gắn các nhóm acetyl vào các phân tử. Khi anh làm điều đó với một chất được phân lập từ vỏ cây liễu (vỏ cây từ lâu đã được dùng làm thuốc thảo dược cho bệnh nhân bị sốt), anh đã tạo ra một loại thuốc hạ sốt và giảm đau mới hiệu quả mà công ty đặt tên là Bayer Aspirin. Khi anh gắn cùng chuỗi acetyl đó vào morphine, giống như nhà hóa học London làm hàng thập kỷ trước đó, anh tìm ra chính phân tử mà nhà hóa học người Anh đã thử nghiệm và loại bỏ. Nhưng Bayer kiên trì với nó, thử nghiệm morphine đã acetyl hóa của Hoffmann trên nhiều loại động vật hơn và diễn giải kết quả tích cực hơn. Thậm chí họ còn có vài tình nguyện viên trẻ từ nhà máy để thử nghiệm thuốc trên người.

Kết quả thật tuyệt vời. Các công nhân Đức báo cáo họ cảm thấy rất ổn sau khi dùng thuốc mới của Hoffmann. Không, hơn cả ổn, mà là tuyệt vời: Họ cảm thấy hạnh phúc, quyết đoán, tự tin, mạnh mẽ khác thường.

Thế là đủ để Bayer đưa ra một số thuốc thử nghiệm cho hai bác sĩ ở Berlin, và hướng dẫn họ dùng thử với bất kỳ bệnh nhân nào mà họ cho là phù hợp. Một lần nữa, kết quả rất ấn tượng. Morphine đã acetyl hóa của Bayer có thể giảm đau như morphine, và hóa ra cũng rất tuyệt vời trong việc làm dịu cơn ho và kiểm soát bệnh viêm họng. Bệnh nhân lao khi cho dùng thuốc thì ngừng ho ra máu. Tác dụng phụ dễ chịu của nó là nâng cao tinh thần và tăng

cảm giác hy vọng. Không có biến chứng nghiêm trọng hoặc tác dụng phụ nào được ghi nhận.

Đó là tất cả những gì Bayer cần nghe. Bị mê hoặc, công ty lên kế hoạch đưa loại thuốc kỳ diệu mới ra thị trường. Nhưng trước tiên, họ phải đưa ra một cái tên thương mại hấp dẫn. Công ty cân nhắc gọi nó là Wunderlich, loại thuốc kỳ diệu. Nhưng cuối cùng, họ quyết định chọn cái tên dựa theo từ tiếng Đức heroisch – với nghĩa anh hùng, quả cảm, mạnh mẽ khác thường. Thuốc mới của họ được gọi là Bayer Heroin.

Các thử nghiệm cho thấy heroin mạnh hơn morphine đến năm lần và ít tạo thành thói quen lệ thuộc hơn, hiệu quả gấp mười lần so với codein và ít độc hơn.

Các chuyên gia của Bayer nhìn thấy Heroin có thêm một khả năng khác thường là làm thông thoáng đường thở, vì vậy họ bắt đầu bán nó chủ yếu để trị ho và rối loạn hô hấp, và tiếp đó là



Heroin của Bayer, khoảng 1900

thuốc chữa nghiện morphine. Bệnh nhân vui vẻ từ bỏ morphine chuyển sang Heroin. Họ yêu thích loại thuốc mới. Các bác sĩ cũng vậy. Việc sử dụng lan rộng. Vào đầu thế kỷ, với 1,5 đô la là người dùng có thể đặt hàng từ Sears-Roebuck catalog và nhận một ống tiêm, hai kim tiêm và hai lọ Bayer Heroin, tất cả được đóng gói trong một chiếc hộp xinh xắn. Các bài thuyết trình khoa học ban đầu cho thấy sự thành công của Bayer Heroin được hoan nghênh nhiệt liệt.

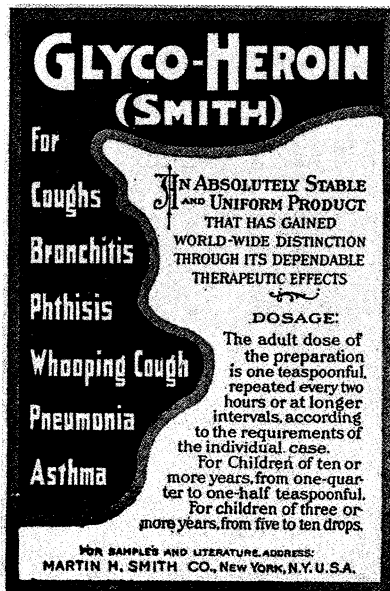
Tuy nhiên, một vấn đề nảy sinh. Bởi vì Bayer không phát hiện ra Heroin – phân tử ban đầu được nhà hóa học London đã nhắc đến ở trên tạo ra từ hai thập kỷ trước đó – do đó quyền bảo hộ sáng chế của thuốc không đủ mạnh và các công ty dược phẩm khác sớm bắt đầu sản xuất. Nó mất chữ H viết hoa mà Bayer sử dụng và bước vào thế giới sản xuất và buôn bán thuốc rộng lớn hơn. Viên ngậm ho có chứa heroin được bán cho hàng triệu người.

Rượu thuốc chứa heroin được cho là an toàn cho mọi lứa tuổi, ngay cả cho trẻ sơ sinh. Heroin được đưa vào hết loại thuốc không cần đơn này đến loại thuốc không cần đơn khác, được quảng cáo là có thể trị mọi thứ từ bệnh tiểu đường và huyết áp cao đến nấc cụt và cuồng dâm ở phụ nữ (với chứng cuồng dâm ở phụ nữ, chỉ định này ít nhất có cơ sở thực tế: Heroin rút cạn ham muốn tình dục, theo kinh nghiệm của bất kỳ người nghiện nào). Năm 1906, Hiệp hội Y khoa Hoa Kỳ phê duyệt heroin cho việc sử dụng đại trà, đặc biệt là thay thế morphine.

Không lấy được bản quyền cho loại thuốc thần kỳ mới, Bayer sớm bỏ heroin và công ty ngừng sản xuất hoàn toàn vào khoảng năm 1910. Nhưng sau đó, thành công rực rỡ trên toàn cầu của Bayer Aspirin mang lại nhiều tiền đến nỗi công ty một lần nữa tập

trung gấp đôi vào thuốc. Thuốc nhuộm trở thành thú yếu và được phẩm trở thành sản phẩm chủ lực.

Khi heroin phổ biến, các bác sĩ nhanh chóng tìm ra một vài điều không-tuyệt-vời-lắm của loại thuốc mới này. Đầu tiên ý kiến của Bayer về tác dụng có lợi của thuốc trên hệ hô hấp là sai – thuốc không có tác dụng đặc biệt gì với việc thông thoáng đường thở. Thứ hai heroin không có tác dụng cai nghiện morphine, không hơn gì morphine trong việc cai nghiện thuốc phiện. Thay vì thế, loại thuốc mới này được phát hiện là gây nghiện rất, rất nặng. Câu chuyện về morphine lặp lại một lần nữa: Các bác sĩ bắt đầu thấy nhiều người nghiện heroin hơn trong phòng khám của họ và các tờ báo bắt đầu đưa nhiều tin hơn về việc quá liều. Heroin khác morphine ở một số điểm nhưng không phải ở những điểm quan trọng. Mỗi chế phẩm của thuốc phiện, mỗi phiên bản mới, đường



Quảng cáo thuốc ho có chứa heroin từ năm 1914

như chỉ tăng sức mạnh mà không giảm nghiện. Thuốc phiện và tất cả các dẫn xuất của nó – morphine, heroin và các loại opioid tổng hợp mới hơn ngày nay – đều là những loại thuốc làm người ta mê đắm, rất tốt trong việc giảm đau, làm cho người dùng cảm thấy tuyệt vời (ít nhất là lúc đầu), dễ dàng lúc khởi đầu và sau một thời gian tạo thành thói quen, cực kỳ khó dừng lại.

Thuật ngữ “drug addict” (người nghiện thuốc) bắt đầu xuất hiện trong các văn bản y tế vào khoảng năm 1900, trong khi cụm từ “drug fiend” với cùng nghĩa bắt đầu được sử dụng rộng rãi hơn trên báo chí. (Một lưu ý khác về thuật ngữ: “opiate” là các thuốc có nguồn gốc trực tiếp từ thuốc phiện, như morphine và heroin, trong khi đó “opioid” là một thuật ngữ rộng hơn bao gồm cả các thuốc giảm đau tổng hợp ngày nay.)

Vấn đề vượt xa opiate. Còn có cocaine hợp pháp (được sử dụng rộng rãi trong các bệnh viện và phòng khám nha khoa, và, một chút xíu, trong thành phần phụ của Coca-Cola), cần sa hợp pháp (một thành phần không hề kém phổ biến trong các thuốc có bản quyền); và thuốc gây mê hợp pháp như ether và nitrous oxide (khí gây cười). Còn có chloral hydrate và thuốc ngủ barbiturate mới phổ biến của Bayer, đều gây ngủ. Mỗi năm đều có một loạt thuốc mới xuất hiện, với những tuyên bố ngông cuồng và rất ít quy định.

Trong những năm ngay trước Thế chiến I, nước Mỹ đã thức tỉnh trước một thực tế là có vấn đề về ma túy. Các nhà báo bắt đầu bóc mẽ và phơi bày sự nguy hiểm của ma túy, từ các loại thuốc đặc chế cho đến các loại mỹ phẩm pha trộn từ hóa chất. Ma túy phá nát nhiều gia đình, đẩy phụ nữ nghiện vào con đường mại dâm và đàn ông nghiện vào con đường trộm cướp, khiến người ta phá sản và nhục nhã. Làn sóng chống ma túy tập hợp các chuyên

gia y tế và các bộ trưởng, các bà nội trợ và các biên tập viên báo chí, các chính trị gia nhiệt tâm và cảnh sát có trách nhiệm tạo thành một phong trào xã hội rộng lớn hơn nhằm kiểm soát ma túy. Một phần phát triển từ phong trào ôn hòa được thúc đẩy bởi Kinh Thánh nhằm chống lại rượu. Một phần bắt nguồn từ các chính trị gia đảng Cấp tiến có tư tưởng cải cách thời đó. Các chiến dịch chống ma túy được thúc đẩy bởi sự pha trộn giữa sự răn dạy và y học cùng một chút phân biệt chủng tộc – *Hãy nhìn những tu sĩ điểm thuốc phiện Trung Quốc, những người Mexico mê mẩn cần sa và những người nô lệ da đen điên cuồng vì ma túy kia xem.*

Mọi thứ dần lên đến đỉnh điểm trong những năm Theodore Roosevelt làm tổng thống. TR là một người Cấp tiến, dốc sức làm trong sạch hệ thống chính quyền và hành động quyết đoán. Giống như nhiều người, ông thấy các nhà sản xuất thuốc sở hữu bằng sáng chế đang lừa bịp quần chúng bằng những tuyên bố thổi phồng quá mức về những công thức bí mật mà quá nhiều trong số đó chứa thuốc phiện, heroin, cocaine hoặc rượu. Chính quyền của ông thúc đẩy việc thông qua luật kiểm soát ma túy liên bang đầu tiên của quốc gia, Đạo luật về Thực phẩm và Dược phẩm Sạch (Pure Food and Drug Act) năm 1906 (bất chấp sự phản đối mạnh mẽ của các nhà vận động hành lang cho các thuốc đặc chế).

Ông đã ra luật. Hầu hết nhấn mạnh vào việc đảm bảo thực phẩm không bị nhiễm độc, trong khi phần thuốc của đạo luật thì khá là vô thưởng vô phạt, không hơn một bộ luật đảm bảo việc các thuốc đặc chế quảng cáo chính xác hơn là mấy. Nhưng TR chỉ mới bắt đầu. Ông chống lại việc giao thương thuốc phiện với Trung Quốc, góp phần khởi xướng Hội nghị Thuốc phiện Quốc tế (International Opium Conference) đầu tiên ở Thượng Hải vào năm 1909 và ủng hộ mạnh mẽ hội nghị lần thứ hai ở Hague hai



Một quảng cáo thuốc đặc chế, khoảng năm 1890. Bản in đá của Calvert Lithographing Co. Hamlin's Wizard Oil. Nguồn: Thư viện Quốc hội

năm sau đó. Năm 1909, Hoa Kỳ thông qua Đạo luật liên bang về loại trừ thuốc phiện (Opium Exclusion Act), một bước quan trọng trong việc hình sự hóa ma túy, sau đó ký hiệp ước kiểm soát ma túy quốc tế đầu tiên vào năm 1912.

Tất cả được hoàn thiện bởi bộ luật chống ma túy quan trọng đầu tiên của quốc gia, Đạo luật Harrison (Harrison Act) năm 1914, quy định và đánh thuế việc sản xuất, nhập khẩu và phân phối các sản phẩm ma túy – *narcotic*. Narcotic là gì? Các bác sĩ sử dụng thuật ngữ này để mô tả các loại thuốc tạo ra giấc ngủ và trạng thái mơ màng. Nhưng đối với cảnh sát và các nhà lập pháp, narcotic là các dạng ma túy mạnh, gây nghiện. Vì vậy, Đạo luật Harrison bao gồm cả cocaine, mặc dù thực tế nó kích thích người dùng thay vì đưa họ vào giấc ngủ. Điều kỳ lạ là phiên bản đầu tiên không bao gồm heroin (mặc dù nó được bổ sung vào luật nhiều năm sau đó).

Đạo luật Harrison chủ yếu nhắm vào thuốc phiện và morphine. Lần đầu tiên, tất cả các bác sĩ và dược sĩ Hoa Kỳ phải đăng ký, trả phí và lưu giữ hồ sơ về mọi giao dịch liên quan đến thuốc phiện, morphine hoặc cocaine. Đạo luật này đánh dấu một bước ngoặt trong việc kiểm soát ma túy ở Hoa Kỳ.

Các nhà sản xuất thuốc có bản quyền chống lại nó, lập luận rằng đây là hành vi xâm phạm quyền đã có từ lâu của người Mỹ là tự quyết định dùng thuốc gì. Tuy nhiên họ không thể dừng luật này. Sau khi Đạo luật Harrison được thông qua, các bác sĩ trung thực, phải đối mặt với việc lưu giữ hồ sơ của mỗi đơn thuốc có chất gây nghiện, nên kê đơn ít hơn. Người bán thuốc trở nên thận trọng hơn nhiều. Bệnh nhân có cơ hội cân nhắc kỹ hơn. Các lô hàng thuốc phiện vào Hoa Kỳ giảm mạnh từ 42.000 tấn vào năm 1906 xuống còn 8.000 tấn vào năm 1934.

Một câu hỏi được đặt ra thời kỳ đó cũng như đến tận bây giờ: Nghiện ma túy là một thất bại về đạo đức hay một căn bệnh? Nói cách khác, người nghiện ma túy nên được coi là tội phạm hay bệnh nhân?

Đạo luật Harrison tập trung hơn vào câu hỏi này, đặt chính phủ đứng về phía tội phạm hóa. Điều này đặt nhiều bác sĩ vào vị trí khó xử. Bác sĩ vẫn có thể kê đơn và quản lý chất gây nghiện, nhưng đạo luật ghi, “chỉ trong quá trình thực hành nghề nghiệp”. Điều trị cơn đau sau phẫu thuật của bệnh nhân bằng morphine chẳng hạn.

Vậy điều trị một bệnh nhân nghiện morphine thì sao? Điều đó có được phép không? Trước khi có đạo luật, hầu hết các bác sĩ coi nghiện ma túy là một vấn đề y tế; công việc của họ là chữa trị. Họ kê đơn morphine hoặc heroin cho các bệnh nhân nghiện để kiểm

soát chất lượng và giảm liều, làm dịu dần cơn nghiện cho đến khi hết hẳn. Nhưng đạo luật Harrison xem nghiện ma túy là tội phạm, không phải là một căn bệnh, vì vậy sử dụng ma túy để điều trị nghiện không phải là một thực hành nghề nghiệp hợp pháp. Do đó, các bác sĩ kê đơn chất gây nghiện cho người nghiện chính là phạm tội. Kỳ quặc nhưng là một thực tế: Trong một vài năm khi Đạo luật Harrison mới ra đời, khoảng 25.000 bác sĩ bị buộc tội liên quan đến chất gây nghiện; trong số đó, khoảng 3.000 người bị kết án và bị tống vào tù.

Không thể có được thuốc hợp pháp, người nghiện, như mọi khi, tìm ở bên ngoài. Sau Đạo luật Harrison, thị trường ma túy bất hợp pháp nở rộ. Đó là sự khởi đầu của một mối tình lâu dài giữa tội phạm và ma túy. Đến năm 1930, khoảng một phần ba số tù nhân đang chấp hành án trong các nhà tù Hoa Kỳ là người bị truy tố theo đạo luật này.

Đạo luật Harrison được sửa đổi vào năm 1925 cho phép kê đơn cho người nghiện ma túy, nhưng lúc đó mọi sự đã rồi: trong mắt chính phủ, nghiện ma túy là một hoạt động tội phạm. Người nghiện thuốc phiện không còn là khách quen, người nghiện morphine không còn là người hàng xóm có thói quen xấu. Giờ đây họ là những kẻ bỏ đi và đáng ghét bị cơn thèm ma túy làm cho phát điên (tất cả các thuật ngữ liên quan đến thuốc phiện đều gắn với người Trung Quốc). Bóng ma Fu Manchu nổi lên, cùng với hàng nghìn hình ảnh giết gân khác về những người đàn ông Trung Quốc ranh mãnh đe dọa những phụ nữ da trắng ngây thơ trong những căn phòng đầy khói thuốc. Đó là một bước ngoặt tàn khốc của lịch sử. Các thương nhân người Anh đẩy mạnh việc bán thuốc phiện Ấn Độ khiến hàng triệu người Trung Quốc nghiện ngập.

Bây giờ người Trung Quốc là những kẻ xấu, trong khi những anh hùng, như kẻ thù không đội trời chung của Fu Manchu, Nayland Smith, lại là người Anh.

Thật trớ trêu, kẻ hưởng lợi lớn nhất của Đạo luật Harrison lại là heroin. Sau khi Bayer ngừng tiếp thị và quyền sở hữu hết hiệu lực sau năm 1914, heroin nhanh chóng trở thành loại ma túy đường phố. Bọn tội phạm sản xuất heroin từ morphine khá dễ dàng hoặc thậm chí từ thuốc phiện thô. Hơn nữa, heroin dễ cất giấu và vận chuyển mọi nơi hơn so với morphine lỏng. Heroin được sản xuất dưới dạng bột và cô đặc đến mức một vài bánh thôi đã đáng giá cả gia tài. Nó mạnh đến mức có thể trộn với các loại thuốc khác hoặc chất độn trơ và được bán trong các gói nhỏ, dễ cất giấu. Đã có những bản tin về các bữa “tiệc hít” nơi giới trẻ hít heroin. Đã có những câu chuyện về những con nghiện chết thảm hại trong những con hẻm chật hẹp ở các thị trấn nhỏ.

Cho đến thời điểm được bổ sung vào Đạo luật Harrison năm 1924, nó đã trở thành một bí mật của những anh chàng đào hoa trẻ trung và những thiếu nữ Thời đại Jazz, đặc biệt phổ biến ở các thành phố lớn như New York. Tại Hollywood, thập niên 1920, một người bán thuốc được gọi là Bá tước trở nên nổi tiếng vì đóng heroin vào vỏ đậu phộng và bán từng túi. Một trong những khách hàng của anh ta là Wallace Reid, nổi tiếng là người tình hoàn hảo nhất thế giới và là người đàn ông đẹp trai nhất trong các bức ảnh chụp. Khi chứng nghiện heroin của Reid ngày càng tăng, sự nghiệp của anh trượt dốc; cuối cùng anh chết trong một nhà an dưỡng năm 1923.

Trong khi Hoa Kỳ hình sự hóa ma túy, Vương quốc Anh chọn cách khác. Năm 1926, một ủy ban đặc biệt ở London quyết định những người nghiện là bệnh nhân y tế, không phải tội phạm,

một thái độ giúp định hình việc thực hành y khoa của Anh kể từ đó. Chẳng hạn vào những năm 1950, các bệnh nhân hấp hối ở Anh vẫn có thể uống một ly Brompton, một hỗn hợp mạnh của morphine, cocaine, cần sa, chloroform, gin, hương liệu và chất làm ngọt. “Nó mang đến sự lạc quan cho những trường hợp không còn hy vọng, một sự đảm bảo sẽ phục hồi được khi cái chết gần kề,” một bác sĩ viết.

Bạn có lẽ sẽ không kiếm được một ly Brompton nào nữa, nhưng Anh vẫn là quốc gia duy nhất trên thế giới, nơi mà bác sĩ vẫn kê đơn heroin một cách hợp pháp (mặc dù điều này hiếm khi xảy ra, thường là để kiểm soát cơn đau giai đoạn chăm sóc cuối đời). Tỷ lệ nghiện heroin ở Anh hiện nay là một phần nhỏ so với những gì diễn ra ở Hoa Kỳ.

HEROIN CÓ MỘT PHẦN TỪ THIÊN NHIÊN – được bào chế từ morphine, một trong những chất alkaloid tự nhiên trong thuốc phiện – và một phần tổng hợp, kết quả của việc mày mò với phân tử tự nhiên, thêm và bớt các nguyên tử. Heroin là một loại opiate “bán tổng hợp”.

Sau năm 1900, nhiều phòng thí nghiệm tiếp bước Bayer, cố gắng tạo ra loại heroin bán tổng hợp mới. Họ bắt đầu với các alkaloid trong thuốc phiện – morphine, codein, thebaine và các loại khác – và cố gắng tìm hiểu điều gì khiến chúng hoạt động. Đây không phải là những phân tử dễ nghiên cứu. Morphine chẳng hạn, có cấu trúc phức tạp với năm vòng nguyên tử liên kết với nhau. Một số phòng thí nghiệm cố gắng tách rời các thành phần hoạt động nhỏ nhất của nó, phá vỡ nó thành từng mảnh, tìm kiếm cốt lõi của phân tử. Sau đó, họ xoay chuyển những mảnh đó, thay

thể các nguyên tử khác nhau và thêm chuỗi bên, biến chúng thành bán tổng hợp.

Trong Thế chiến thứ nhất, các nhà hóa học đi tìm chén thánh của một loại thuốc giảm đau không gây nghiện đã tạo ra và thử nghiệm hàng trăm biến thể bán tổng hợp, rất ít trong số đó có mặt trên thị trường. Tuy nhiên một số đã thành công. Codein được cải biến thành hydrocodone vào năm 1920 (khi trộn với acetaminophen, tạo ra Vicodin ngày nay). Làm điều tương tự với morphine tạo ra hydromorphone, được cấp bằng sáng chế vào năm 1924 và ngày nay vẫn được sử dụng dưới tên Dilaudid. Vào năm 1916, các nhà hóa học đổi mới codeine và tạo ra oxycodone, một thuốc bán tổng hợp rất mạnh được biết đến là thành phần chính trong Percocet (giờ đây trở nên tai tiếng trong một công thức có tác dụng mạnh nhưng giải phóng chậm theo thời gian dưới cái tên Oxycontin). Tất cả đều là những opiate bán tổng hợp, chúng là những thuốc giảm đau hiệu quả, đều có thể khiến người dùng lâng lâng và tất cả đều gây nghiện.

Những loại được tìm thấy khác cũng cực kỳ mạnh. Năm 1960, chẳng hạn, một nhóm nghiên cứu thuốc người Scotland đang tạo hết biến thể này đến biến thể khác của thebaine, một loại alkaloid tự nhiên khác có trong thuốc phiện. Một ngày nọ, một nhân viên phòng thí nghiệm sử dụng một que khuấy thủy tinh khuấy vài tách trà. Vài phút sau khi uống nó, một số nhà khoa học ngã xuống sàn, bất tỉnh. Cây khuấy dính một trong những phân tử mới mà họ đang nghiên cứu. Hóa ra nó là một chất bán tổng hợp siêu hạng, mạnh hơn hàng nghìn lần so với morphine. Dưới tên thương mại là Immobilon, nó được sử dụng làm phi tiêu để hạ gục voi và tê giác.

Oxycontin bán tổng hợp (còn gọi là oxy, bông, đá, đậu và heroin miền núi⁶) đã được giới báo đài vô cùng quan tâm trong vai trò opiate du jour⁷ của ngày nay. Hoa Kỳ tiêu thụ khoảng 80% nguồn cung của thế giới. Nó thành công trong việc chuyển hiện tượng nghiện opiate từ các đường phố trung tâm ra các thị trấn nhỏ ở Trung Mỹ. Nó có ở khắp mọi nơi, được sử dụng bởi mọi đối tượng, nhưng đặc biệt phổ biến ở những người Mỹ nghèo, da trắng, sống ở nông thôn. Quá liều (thường là khi uống với rượu hoặc các loại opioid khác) và tự tử bằng oxy là lý do chính khiến tuổi thọ trung bình của nhóm này bị suy giảm, một sự thay đổi đi ngược với những thứ y học đã làm trong thế kỷ qua.

Có rất nhiều thông tin về lý do tại sao oxy trở nên phổ biến như vậy; chỉ cần đọc tin tức là biết. Tuy vậy cốt lõi của nó là một thực tế đơn giản, thứ đã biến Trung Quốc thành một quốc gia nghiện ngập cách đây 170 năm, biến morphine thành một vựa bãi quốc gia vào những năm 1880 và biến heroin thành loại thuốc khét tiếng nhất những năm 1950. Đó là một loại opiate. Mỗi loại opiate, không có ngoại lệ, đều có khả năng gây nghiện cao.

Sau nhiều thập kỷ nghiên cứu với hàng nghìn thất bại, con đường bán tổng hợp không bao giờ dẫn đến một phân tử thần kỳ, không gây nghiện. Vì vậy, các nhà nghiên cứu thực hiện bước tiếp theo, tìm kiếm một cách tiếp cận khác: Họ tìm kiếm một nhóm thuốc không dựa trên morphine hay codeine hay bất kỳ phần nào của thuốc phiện, mà là một thứ hoàn toàn mới. Một cái gì đó có cấu trúc hoàn toàn mới. Một cái gì đó hoàn toàn tổng hợp.

Thật đáng kinh ngạc, họ tìm thấy một số. Mạnh nhất trong

⁶ oxy, cotton, kickers, beans, hillbilly heroin – những từ tiếng lóng của thị trường chợ đen, ám chỉ Oxycontin.

⁷ du jour (nghĩa đen): (chỉ món ăn trong nhà hàng) món cụ thể được phục vụ ngày hôm nay.

số các thuốc tổng hợp mới này – các loại thuốc như fentanyl và carfentanil – không chỉ tốt như morphine trong điều trị cơn đau; chúng có thể tốt hơn hàng trăm lần. Nhưng chúng cũng gây nghiện nặng, không có ngoại lệ.

Câu chuyện về chất tổng hợp, rất quan trọng để hiểu vấn nạn lạm dụng và quá liều opioid, sẽ được nói rõ hơn trong chương 8.

CHƯƠNG 5

NHỮNG VIÊN ĐẠN THẦN KỲ

CÁC BÁC SĨ TRONG NHỮNG NĂM ngay trước Thế chiến thứ hai tự cho là mình rất tân tiến. Họ là bậc thầy về phẫu thuật. Họ biết – hoặc nghĩ rằng họ biết – tất cả về vai trò của vi khuẩn đối với bệnh tật. Họ nắm trong tay số lượng ngày càng tăng các loại vắc xin hiệu quả. Họ đang dần biết tất cả các vitamin chính. Họ được tiếp cận các công cụ tinh vi như máy đo pH, kính hiển vi điện tử, máy X-quang và máy đo đồng vị phóng xạ, và đang sử dụng chúng để tìm ra gốc rễ của bệnh tật. Bao trùm là một tinh thần lạc quan tuyệt vời cùng niềm tin rằng những câu trả lời cuối cùng sẽ được tìm thấy ở cấp độ gene, protein và các phân tử khác của sự sống, và các nhà khoa học sẽ sớm giải mã tất cả. Nhưng về cơ bản, y học năm 1930 không hề tiến bộ hơn các phương pháp chữa bệnh của người tiền sử. Ông bác sĩ hiện đại trong trang phục áo blouse trắng cũng bất lực như vị pháp sư run rẩy khi đối mặt với việc điều trị hầu hết các bệnh truyền nhiễm. Một khi cơ thể nhiễm phải một loại vi khuẩn nguy hiểm, khoa học không thể làm gì để ngăn chặn nó. Bệnh hoặc tiến triển và giết chết người bệnh hoặc cơ thể tự chiến đấu với nó.

Vi khuẩn là nguyên nhân gây ra các bệnh dịch giết người, càn quét qua các thị trấn và nhiều quốc gia: viêm phổi, dịch tả, bạch hầu, lao, viêm màng não và hàng trăm loại bệnh khác. Phần lớn vi khuẩn trong tự nhiên vô hại đối với con người hoặc cần thiết cho sức khỏe (bạn sẽ chết nếu không có các vi khuẩn có lợi trong ruột). Nhưng có một số ít vi khuẩn nguy hiểm. Không có cách nào có thể ngăn chặn các loại vi khuẩn này.

Trong số các bệnh nhiễm trùng tồi tệ nhất do vi khuẩn gây ra có một vài chủng streptococci. Những vi khuẩn cứng đầu này được tìm thấy ở khắp mọi nơi trong đất, bụi bẩn, mũi người, trên da, trong cổ họng. Chúng hầu như vô hại. Nhưng một số ít gây chết người. Strep có thể gây ra hơn một tá các loại bệnh khác nhau, từ các phát ban gây khó chịu, viêm họng liên cầu khuẩn đến sốt tinh hồng nhiệt. Một trong những loại nguy hiểm nhất là nhiễm trùng máu do strep. Trước những năm 1930, bất cứ thứ gì đưa loại strep xấu xâm nhập vào máu đều có thể biến thành một thảm họa, một vết xước gây ra bởi chiếc dao cạo râu có thể làm nên chuyện. Khi điều này xảy ra, nếu vi khuẩn sinh sôi thành nhiễm trùng máu, tất cả tiền bạc và quyền lực trên thế giới đều không thể cứu bạn.

Năm 1924, cậu con trai đang độ tuổi thiếu niên của Tổng thống Calvin Coolidge bị phỏng rộp một ngón chân sau khi chơi quần vợt tại Nhà Trắng. Cậu bôi một ít i-ốt lên vết phỏng và quên nó. Nhưng vết rộp trở nên tồi tệ hơn. Lúc bác sĩ Nhà Trắng được gọi đến thì đã quá muộn. Vết rộp bị nhiễm strep nguy hiểm và vi khuẩn đã xâm nhập vào máu của cậu bé. Cậu chiến đấu với nhiễm trùng trong một tuần. Nhưng bất chấp mọi thứ mà các bác sĩ giỏi nhất trong nước có thể làm, cậu qua đời.

Strep là cơn ác mộng của tất cả các bác sĩ.

HIỆN NAY CHÚNG TA COI SỬ DỤNG KHÁNG SINH là bình thường. Nếu con cái chúng ta bị nhiễm trùng tai, chúng ta cho chúng uống thuốc kháng sinh. Nếu ông bà bị bệnh viêm phổi, họ sẽ uống thuốc kháng sinh. Nếu chúng ta ho kéo dài quá lâu, chúng ta yêu cầu một loại kháng sinh. Những thuốc này cứu sống không biết bao nhiêu triệu người, nhiều đến nỗi các chuyên gia tin rằng chỉ riêng kháng sinh đã có công kéo dài thêm mười năm tuổi thọ trung bình của con người.

Nếu hỏi hầu hết mọi người loại kháng sinh đầu tiên là gì thì họ sẽ trả lời penicillin. Tuy nhiên, cuộc cách mạng kháng sinh thực sự bắt đầu từ nhiều năm trước khi penicillin được phổ biến rộng rãi.

Nó bắt đầu ở Đức với một chuồng chuột hồng. Chiếc lồng nằm trong nhà kho của một trong những phòng thí nghiệm thuộc về công ty Bayer. Đó là năm 1929.

Bayer, lúc này đã giàu có nhờ vào một loạt các khám phá về thuốc từ heroin và aspirin đến thuốc ngủ và các thuốc tim mạch mới, đặt quyết tâm giải quyết vấn đề nhiễm khuẩn. Con đường mà công ty theo đuổi bắt đầu với những hóa chất quen thuộc: thuốc nhuộm vải. Bayer khởi đầu là một công ty nhuộm. Giờ đây họ tìm xem các thuốc nhuộm có khả năng trị bệnh không.

Phương pháp tiếp cận thuốc nhuộm như thuốc chữa bệnh – tiên phong bởi nhà hóa học đoạt giải thưởng Nobel Paul Ehrlich – có rất nhiều ý nghĩa. Ehrlich nhận thấy một số thuốc nhuộm có thể nhuộm màu một số loại mô động vật trong khi bỏ qua những thứ khác. Chẳng hạn, xanh methylene có ái lực đặc biệt với các dây thần kinh. Nhuộm một lát cơ mỏng bằng xanh methylene, các dây thần kinh nổi bật lên dưới hình dạng một mạng lưới các sợi

màu xanh mỏng manh dưới kính hiển vi. Thuốc nhuộm thay đổi màu của các dây thần kinh, không thay đổi màu cơ. Tại sao vậy?

Ehrlich là bậc thầy về thuốc nhuộm, ông khám phá các loại mới, thử nghiệm loại nào ưa liên kết với mô nào, cố gắng tìm ra lý do. Ông biết rằng một số thuốc nhuộm bám dính vào vi khuẩn hơn vào tế bào người, điều này dẫn đến một ý tưởng tuyệt vời: Tại sao không sử dụng các thuốc nhuộm dành riêng cho vi khuẩn làm vũ khí? Điều gì sẽ xảy ra nếu gắn chất độc vào thuốc nhuộm, biến chúng thành tên lửa dẫn đường có thể gắn vào đúng loại vi khuẩn và tiêu diệt chúng, mà không làm hại các mô xung quanh? Bạn có thể chữa nhiễm trùng do vi khuẩn bên trong cơ thể theo cách đó không?

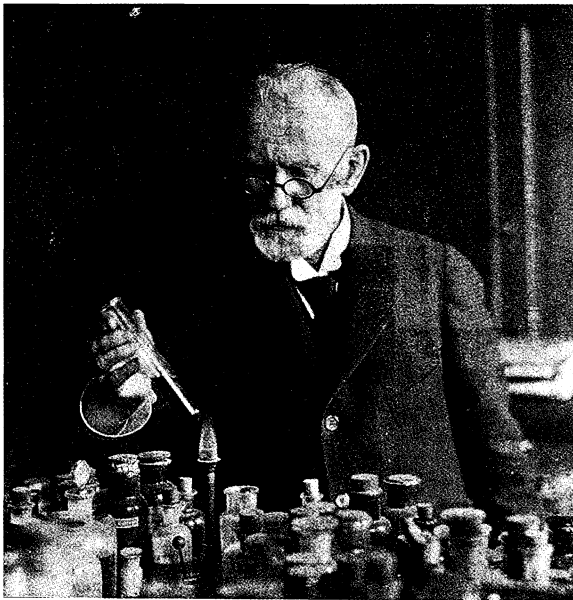
Ông gọi ý tưởng của mình cho một loại thuốc mới là *Zauberkegeln*, những quả cầu phép thuật. Ngày nay chúng ta sử dụng một thuật ngữ khác. Hãy tưởng tượng một thám tử cảnh sát đuổi theo một tên giết người trong sảnh nhà hát chật cứng. Viên cảnh sát rút súng và không cần nhắm, bắn vào giữa đám đông. Đừng lo lắng: Súng của anh ta được nạp loại đạn thần kỳ có thể bay vèo vèo, tránh những người vô tội xung quanh và tìm trúng mục tiêu duy nhất là kẻ giết người, giết chết thủ phạm mà không làm hại bất kỳ ai khác trong đó.

Đó là những gì mà Ehrlich hình dung: một loại thuốc hoạt động như viên đạn có phép thuật. Một loại thuốc chỉ giết kẻ xâm lược, không gây hại đến bệnh nhân. Ngày nay chúng ta gọi chúng là “viên đạn thần kỳ”.

Ehrlich bỏ ra nhiều năm nỗ lực để biến cảm hứng của mình thành thuốc. Sau khi chế tạo và thử nghiệm hàng trăm loại hóa chất, đi tù thất bại này đến thất bại khác, năm 1909, ông tìm ra

một loại thuốc nhuộm có vẻ có hiệu quả, ít nhất là chống lại một loại vi khuẩn. Ông đặt tên cho nó là Salvarsan. Đó là thứ thô ráp, phần lõi giống thuốc nhuộm được gắn với asenic trong vai trò là chất gây độc do vậy nó có tác dụng phụ khủng khiếp. Tuy nhiên loại thuốc này có tác dụng ngăn chặn bệnh giang mai, loại bệnh giết người còn kinh khủng hơn thuốc của Ehrlich. Trước Salvarsan không có cách nào chữa trị căn bệnh ngày càng phổ biến này. Giờ đây đã có một phương pháp chữa bệnh tiên tiến, công nghệ cao ra đời từ một phòng thí nghiệm khoa học.

Salvarsan của Ehrlich không phải là một viên đạn thần kỳ tuyệt vời – nó quá độc đối với các mô bình thường và chỉ có tác dụng chống lại một căn bệnh – nhưng nó chứng minh rằng một nhà khoa học có thể thiết kế một hóa chất mới nhằm ngăn chặn sự nhiễm khuẩn và nó có thể có tác dụng. Điều này thật tuyệt vời.



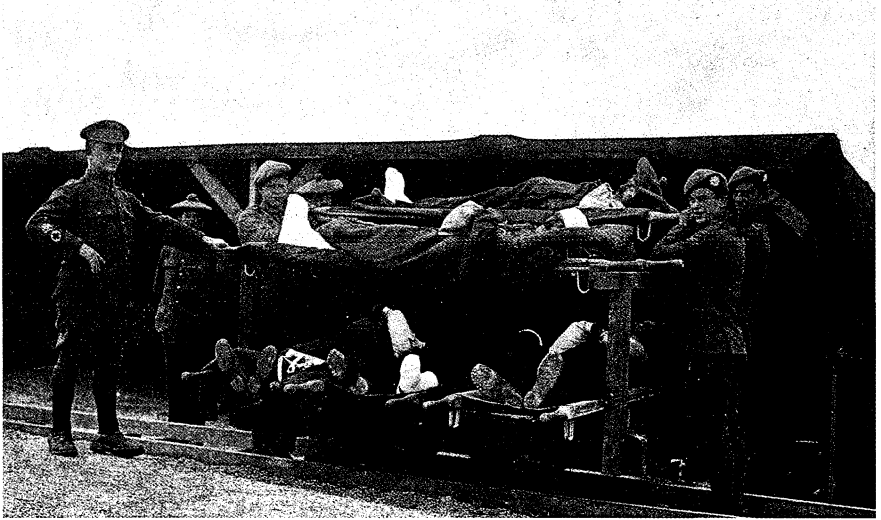
Paul Paul Ehrlich. Ảnh chụp năm 1915.
Bộ sưu tập Wellcome

Tuy nhiên điều này không dẫn đến đâu. Mặc dù bỏ hết công sức vào cuộc tìm kiếm thêm viên đạn thần kỳ nhưng Ehrlich không bao giờ tìm ra viên đạn nào nữa. Trong suốt những năm 1910 và 1920 không có thêm nhà nghiên cứu nào khác làm được. Có lẽ Salvarsan may mắn. Hầu hết các nhà khoa học từ bỏ việc tìm kiếm.

Bayer là một trong số ít các công ty gắn bó với dòng nghiên cứu này. Trong những năm 1920, công ty của nước Đức tập trung nguồn lực tìm kiếm một loại thuốc kháng khuẩn khác. Để làm điều đó, công ty đầu tư và tạo ra một thứ mới: một quy trình tích hợp khổng lồ dành cho việc sáng tạo, thử nghiệm và tiếp thị các loại thuốc tổng hợp mới. Thay vì dựa vào nguồn cảm hứng của một thiên tài cá nhân như Ehrlich, các phòng thí nghiệm của Bayer đưa nhiều đội ngũ kỹ thuật viên, tổ chức doanh nghiệp hiện đại và rất nhiều tiền vào lĩnh vực này, biến việc phát triển thuốc thành một kiểu vận hành nhà máy sản xuất – một dây chuyền lắp ráp cho việc khám phá. Họ muốn phát triển thuốc tương tự như những gì Henry Ford làm với ô tô ở Mỹ.

Bayer có sẵn các nhóm gồm nhiều nhà hóa học tìm kiếm thuốc nhuộm mới. Các chuyên gia chỉnh sửa phân tử này luôn tìm ra các chất mới, hầu hết chúng là các biến thể của loại thuốc nhuộm tổng hợp làm từ nhựa than đá. Các nhà hóa học của Bayer tạo ra hàng trăm hóa chất mới mỗi tháng. Hầu như không chất nào trong số đó được thử nghiệm sử dụng trong y học. Không ai biết chúng có thể làm gì. Họ có thể đã tạo ra một loại thuốc mới có tác dụng mạnh từ nghiên cứu thuốc nhuộm và để phủ bụi trong kho. Có khi họ đang ngồi trên mỏ vàng.

Vì vậy, Bayer quyết định sàng lọc tất cả để tìm cho ra thuốc chữa bệnh. Chà, có lẽ không phải tất cả trong số chúng, nhưng



Chiến tranh thế giới thứ nhất: Pushvillers, Pháp: các thương binh trên xe đẩy.
Bộ sưu tập Wellcome

dưới sự chỉ đạo của một chuyên gia y khoa, ít nhất họ có thể kiểm tra rất nhiều trong số đó và theo đuổi những chất có triển vọng nhất. Một cái gì đó mới, một cái gì đó thú vị đang chờ được khám phá. Chỉ cần một dấu hiệu tích cực, các nhà hóa học có thể dựa vào đó để tạo ra các biến thể mới, cắt dán các phân tử, điều chỉnh nó, có được thêm khả năng chữa lành bệnh. Cuối cùng, họ có thể tìm ra một loại aspirin khác hoặc tốt hơn nữa là một viên đạn thần kỳ như của Ehrlich để chống lại nhiễm trùng do vi khuẩn.

Công ty có rất nhiều nhà hóa học, quản lý và nhà xưởng. Những gì họ thiếu là một chuyên gia y học. Vì vậy, họ thuê một bác sĩ trẻ ít nói, người háo hức với thử thách này. Tên anh là Gerhard Domagk. Hóa ra đây là một lựa chọn tuyệt vời.

Dành những năm đầu tuổi trẻ phục vụ trong một bệnh viện dã chiến của Đức trong Thế chiến I, Domagk thường phải phân loại, cắt bỏ quần áo và làm sạch vết thương cho thương binh khi

họ lắt lư di chuyển trên những chiếc xe ngựa, thỉnh thoảng làm phụ tá cho một ca phẫu thuật. Anh chăm sóc những cơ thể bị xé toạc bởi những quả bom có sức công phá lớn và rách nát bởi hỏa lực của súng máy; nhiều người nằm trong giao thông hào dơ bẩn cho đến khi được chuyển đi, vì vậy vết thương của họ sâu, rách nát và bẩn thỉu.

Tại đây, khi chăm sóc những cơ thể biến dạng này, anh nhận thấy cuộc đời mình thay đổi. Trong vô số trường hợp, tưởng như họ đã cứu sống những người lính: Các bác sĩ phẫu thuật khéo léo, chữa thành công các vết thương, sau đó khâu chúng lại và gửi bệnh binh đến lán trại phục hồi. Nhưng chỉ một vài ngày sau, mọi thứ trở nên xấu đi. Các vết thương chuyển sang màu đỏ và bắt đầu chảy dịch, những dấu hiệu đầu tiên của nhiễm trùng biến các mô được khâu cẩn thận thành vết loét, thâm đen và hôi thối. Nhiễm trùng vết thương sau phẫu thuật như vậy giết chết nhiều đội quân trong Thế chiến I. Chúng do vi khuẩn gây ra, điều đó đã được biết đến, nhưng dường như không có cách làm sạch và khử trùng nào có thể loại bỏ tất cả các vi khuẩn. Khởi đầu thường là strep, sau đó chuyển sang hoại thư sinh hơi, với vi khuẩn tràn vào máu, giải phóng chất độc, ăn mòn cơ thể khi chúng tiến triển. Các bác sĩ cố gắng chặn đường nhiễm trùng, chân hoặc tay bị cắt cụt nhiều lần với nỗ lực ngăn chặn nhiễm trùng trước sự tiến triển của vi khuẩn. Quá thường xuyên, họ thua cuộc. Hàng trăm nghìn người lính chết – một vài số liệu chỉ ra rằng số người chết do nhiễm trùng vết thương trong Thế chiến thứ nhất còn nhiều hơn số chết do súng đạn.

“Tôi đã thể trước Chúa và với bản thân là sẽ chống lại sự hủy diệt điên rồ này,” Domagk viết sau này. Tìm cách ngăn chặn nhiễm trùng vết thương trở thành mục tiêu sống của anh. Anh đến trường

y và dành một vài năm trong phòng thí nghiệm của trường đại học với tư cách là nhà nghiên cứu y học, nơi anh chứng tỏ mình là người đáng tin cậy và cẩn trọng, và tìm ra những ý tưởng đầy hứa hẹn về việc chống lại nhiễm trùng do vi khuẩn. Tuy vậy, Domagk bị từ chối thăng tiến. Anh mới lập gia đình và không kiếm đủ tiền nuôi sống gia đình. Sau đó, Bayer tìm đến anh với một đề nghị tốt đến nỗi anh không thể từ chối: Anh được yêu cầu phụ trách một dự án với khoản tài trợ đáng kể để tìm ra các loại thuốc mới. Anh được hưởng mức lương cao hơn, một phòng thí nghiệm mới và trọng trách lớn hơn nhiều. Trong số các mục tiêu của anh có các loại vi khuẩn anh đã từng chiến đấu trong chiến tranh. Năm 1927, Domagk bắt đầu làm việc tại nhà máy của Bayer ở Elberfeld.

Khu vực làm việc của Domagk, một tổ hợp gồm các phòng thí nghiệm, khu động vật thí nghiệm và các văn phòng hiện đại nhất, chiếm một phần ba tòa nhà hoàn toàn mới. Trong đó xếp hàng dãy các loại hóa chất chưa-từng-thấy-bao-giờ được sản xuất bởi các nhà hóa học của công ty Bayer. Công việc của anh là xem liệu có chất nào trong số này có thể ứng dụng trong y học không. Do đó, anh tìm ra một cách sàng lọc các chất ở quy mô công nghiệp, hàng chục chất mỗi tháng, hàng trăm chất mỗi năm. Anh tập trung vào việc chống lại nhiễm trùng do vi khuẩn, một phần để đền đáp cho đồng đội của mình sau chiến tranh và một phần để kiếm tiền. Phần thưởng lớn nhất sẽ đến từ loại thuốc có thể đánh bại những căn bệnh khó nhất và không gì khó hơn các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn. Một loại thuốc có thể chinh phục bệnh lao hoặc viêm phổi – hai trong số những bệnh giết người nhiều nhất thời bấy giờ – sẽ tạo ra lợi nhuận khổng lồ.

Tất cả những gì họ phải làm là tìm ra nó. Domagk thử nghiệm từng hóa chất mới theo hai cách. Đầu tiên là trộn nó với vi khuẩn

gây bệnh trong ống nghiệm để xem nó có giết chết chúng không. Đây là điều ít quan trọng nhất trong hai thử nghiệm: nhiều hóa chất, từ thuốc tẩy đến rượu nguyên chất đều có thể tiêu diệt vi khuẩn trong ống nghiệm. Điều đó không có nghĩa là chúng sẽ tạo ra thuốc tốt. Thứ hai, quan trọng hơn là sàng lọc trên động vật sống. Chúng thường là chuột (rẻ tiền, nhỏ, dễ nuôi trong chuồng) và thỏ dành cho các chất có tiềm năng nhất. Để thử nghiệm, những con chuột được tách thành các nhóm sáu, mỗi nhóm được nhốt trong một chuồng riêng, mỗi con chuột được tiêm đủ lượng vi khuẩn gây bệnh nhằm giết chết chúng trong vòng vài ngày – một mũi bệnh lao hoặc viêm phổi, hoặc một chủng strep đặc biệt có độc lực v.v. Tiếp đó, chúng được tiêm hóa chất thử nghiệm có nồng độ pha loãng khác nhau (hoặc một chất trơ hoạt động như chất đối chứng); đánh dấu bằng mực màu tùy thuộc vào bệnh, hóa chất và liều lượng; sau đó được theo dõi.

Trong nhiều năm, tất cả những con chuột trong những chiếc lồng đó đều chết. Phòng thí nghiệm của Domagk sàng lọc hàng nghìn hóa chất công nghiệp. Hàng chồng báo cáo trong phòng thí nghiệm ghi lại các kết quả kiểm tra chán ngắt. Hàng chục nghìn con chuột bị nhiễm bệnh và chết. Không một loại thuốc đáng chú ý nào xuất hiện. Họ thử hết loại thuốc nhuộm này đến thuốc nhuộm khác. Không có gì xảy ra. Họ thử một loạt các hợp chất chứa vàng. Không có gì. Họ thử cả các biến thể của kí ninh. Không có gì.

Hệ thống kiểm tra của Domagk hoạt động hoàn hảo; anh tạo ra một cỗ máy không chê vào đâu nhằm tìm ra các loại thuốc mới. Nhưng kết quả thật mờ mịt? Có vẻ như việc tìm kiếm phương pháp chữa trị bằng hóa chất thật lãng phí thời gian. Các sinh vật sống quá phức tạp, quá trình trao đổi chất của chúng quá



Chân dung của Gerhard Domagk.
Bộ sưu tập Wellcome

bất thường, do đó các hóa chất công nghiệp chẳng thể làm nên trò trống gì. Đó là một cuộc rượt đuổi con ngỗng hoang khá tốn kém.

Tuy nhiên, các ông chủ của Domagk vẫn giữ vững niềm tin. Tất cả nhằm tìm ra một loại thuốc được cấp bằng sáng chế, một đột phá, mà có thể lấy lại tiền đầu tư của họ. Họ cứ tiếp tục bơm tiền vào quy trình, kiên nhẫn chờ đợi một loại thuốc chữa bệnh bom tấn.

Cuối cùng, vào mùa hè năm 1931, dường như họ sắp tìm thấy một chất. Trưởng nhóm hóa học của Domagk, một nhà nghiên cứu trẻ đầy nhiệt huyết với tài năng xuất chúng tên là Josef Klarer, nghiên cứu một nhóm các phân tử được gọi là thuốc nhuộm azo, thường được sử dụng để nhuộm màu đỏ cam rực rỡ cho vải. Một số loại azo dường như có khả năng tiêu diệt ở mức độ nhẹ vi khuẩn gây bệnh trên chuột. Phát hiện được điều này, Klarer dành nhiều tháng nỗ lực để tạo ra hiệu ứng mạnh hơn, mảy mò với lõi

thuốc nhuộm azo, cố gắng tìm ra các biến thể mạnh hơn. Khoảng một trăm lần thử sau đó, anh thực hiện một sửa đổi làm tăng đáng kể sức mạnh tiêu diệt vi khuẩn của phân tử. Được truyền cảm hứng, anh tiếp tục nghiên cứu, theo dõi một biến thể thậm chí còn tốt hơn mà có thể chữa khỏi hoàn toàn nhiễm trùng strep ở chuột trong một số trường hợp.

Domagk rất phấn chấn. Các ông chủ của anh rất phấn chấn.

Sau đó, mọi thứ chững lại. Vì một số lý do – không ai biết chính xác tại sao – các biến thể thuốc nhuộm azo của Klerer ngừng hoạt động. Thay vì trở nên mạnh mẽ hơn, mỗi phân tử mới Klarer đưa ra dường như kém hiệu quả hơn so với trước đây. Đến đầu năm 1932, mọi thứ trở nên bế tắc. Nhà hóa học đã thử hết mọi cách, gắn các nguyên tử khác nhau vào nhiều vị trí khác nhau, cố gắng phục hồi khả năng kia. Vô ích.

Điều này đáng lẽ không nên có. Hệ thống của Domagk được xây dựng nhằm loại bỏ sự đảo ngược ngẫu nhiên này. Quy trình được cho là khoa học hơn, bớt ngẫu nhiên hơn. Klarer gần chạm vào thành công và bị tuột mất. Chuyện gì đã xảy ra?

Nhiều tháng trôi qua, Klarer tiếp tục tìm kiếm câu trả lời. Anh tạo ra hàng chục loại thuốc nhuộm azo mới. Tất cả đều thất bại. Sau đó, gần như kiệt sức vào mùa thu năm 1932, anh thử thêm một lần nữa. Lần này, anh gắn một chuỗi phụ có chứa lưu huỳnh thông thường vào lõi thuốc nhuộm azo. Chuỗi phụ không có gì đặc biệt, một hóa chất công nghiệp nhiều thập kỷ qua đã được sử dụng trong sản xuất thuốc nhuộm, làm cho màu sắc bám chặt hơn vào len. Nó có sẵn trên kệ của mọi công ty sản xuất thuốc nhuộm ở Đức. Nó được gọi là sulfanilamide. Nhưng mọi người gọi tắt là “sulfa”.

SỰ ĐỘT PHÁ XẢY RA trong khi Domagk đang đi nghỉ. Anh vui mừng vì được ra khỏi thị trấn vào mùa thu năm 1932, tránh xa cả hai thứ: nhiều tháng thất bại trong phòng thí nghiệm và những tin tức trong nước tập trung vào phe cánh hữu sắp lên nắm quyền. Phe này được dẫn dắt bởi một cựu quân nhân đồng thời là một nhà diễn thuyết đầy mê hoặc tên là Adolf Hitler, người nhận chức thủ tướng chỉ cách đó vài tuần khi Domagk nghỉ phép.

Khi anh đi vắng, phòng thí nghiệm vẫn hoạt động như bình thường, sàng lọc các hóa chất tiêu diệt vi khuẩn. Một trong những hóa chất thử nghiệm là thuốc nhuộm azo chứa sulfa của Klarer. Những người phụ nữ thực hiện các thử nghiệm trên chuột – các trợ lý làm thử nghiệm trên động vật của Domagk hầu hết là phụ nữ – tiến hành công việc như thường lệ. Việc của họ là theo dõi các động vật thử nghiệm bị nhiễm một số bệnh tồi tệ nhất trên trái đất; họ cũng đã quen với việc, cuối cùng, sẽ nhìn thấy những chiếc lồng đầy chuột chết. Nhưng lần này họ thấy những chiếc lồng toàn chuột sống, “nhảy lên xuống, rất sống động” như một trong số họ nói sau đó. Khi Domagk trở về sau kỳ nghỉ, các trợ lý của anh tự hào đưa cho anh xem một biểu đồ lớn các kết quả. “Anh sẽ nổi tiếng,” một trong số họ nói với anh.

Domagk không chắc lắm. Kết quả quá tốt. Có thể có một số nhầm lẫn chẳng. Ngay lập tức anh cho kiểm tra lại phân tử mới của Klarer, rồi kiểm tra lại lần nữa. Kết quả vẫn tốt. Những con số họ nhận được không giống những gì Domagk từng thấy. Chúng là những con số chưa ai từng thấy.

Thứ hóa chất liên kết với sulfa này bảo vệ chuột khỏi nhiễm trùng strep. Nó có tác dụng qua đường tiêm. Nó hoạt động qua đường uống. Nó hoạt động ở mọi liều và có vẻ như không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào (điều tồi tệ nhất xảy ra là thuốc màu

đỏ biến da chuột thành màu hồng trong một thời gian ngắn). Nó không có tác dụng tốt trên mọi loại vi khuẩn, nhưng nó hoạt động hoàn hảo trên strep. Khi đội ngũ của anh nhìn thấy những con chuột khỏe mạnh trong chuồng, “chúng tôi đứng như trời trồng,” Domagk nhớ lại, “như thể chúng tôi bị điện giật”.

Các ông chủ của Domagk tại Bayer ngây ngất. Sau năm năm thất bại, canh bạc của họ cuối cùng cũng được đền đáp. Chuỗi phụ sulfa mà Klarer xử lý giống như chiếc chìa khóa bật lên khả năng tiêu diệt vi khuẩn của thuốc nhuộm azo.

Đối với Klarer, đây chỉ là điểm khởi đầu. Bây giờ anh tập trung vào các biến thể có chứa sulfa, di chuyển các mảnh ghép chỗ này, chỗ kia, nhắm vào các phiên bản thậm chí còn mạnh hơn. Đến cuối tháng 11, anh có thứ tốt nhất, một loại thuốc nhuộm azo màu đỏ sẫm của công ty có tên Streptozon.

Bayer nhanh chóng xin cấp bằng sáng chế cho loại thuốc thần kỳ mới và bí mật chuyển một số thuốc mẫu cho một vài bác sĩ địa phương thử nghiệm trên bệnh nhân. Các bác sĩ rất kinh ngạc trước khả năng của loại thuốc này trong việc chữa trị nhanh chóng cho những bệnh nhân dường như đang ở ngưỡng cửa tử thần. Một vài người trong số họ thuyết trình về thuốc tại các hội y khoa địa phương, các bác sĩ truyền miệng nhau và từ đó lan truyền đến tận Pháp và Anh, như một nhà nghiên cứu nói, “một thứ gì đó đang được ấp ủ tại Rhineland”. Sau đó, Bayer im lặng một cách bí ẩn về loại thuốc mới của mình. Không có thông báo trịnh trọng. Không có báo cáo khoa học. Không có tin tức. Không cả bán hàng.

Hai năm trôi qua trước khi Domagk xuất bản bài báo khoa học đầu tiên về phát hiện này và chỉ sau đó, Bayer mới bắt đầu đẩy mạnh doanh số bán hàng của Streptozon dưới tên thương mại mới là Prontosil.

Tại sao họ lại chờ đợi lâu vậy? Đó là một câu chuyện phức tạp, nhưng cốt lõi vấn đề nằm ở chỗ: Ngay sau khi họ có được những mẫu thuốc màu đỏ sẫm mới và được bàn tán rất nhiều, các nhà nghiên cứu ở Pháp phát hiện ra rằng sức mạnh của thuốc Bayer không phải từ màu đỏ của nó, thuốc nhuộm azo, như người Đức nghĩ, mà từ chuỗi phụ nhỏ bé mà Klarer gắn vào. Một khi thuốc được hấp thu vào cơ thể, nó tách ra thành hai mảnh. Phần nhuộm không làm gì ngoài việc chuyển da sang màu hồng. Sulfa, một loại bột trắng được sản xuất lần đầu tiên từ nhiều thập kỷ trước, làm nên mọi công trạng. Một câu đùa lưu truyền trong giới khoa học thời đó là “chiếc xe màu đỏ phức tạp của người Đức có động cơ màu trắng đơn giản”.

Vấn đề ở chỗ sulfa, động cơ màu trắng đơn giản đó, không thể có bằng sáng chế được – nó đã tồn tại quá lâu, bằng sáng chế ban đầu của nó đã hết hạn; nó rẻ, dễ làm, và có sẵn với số lượng lớn. Những thùng thuốc thần kỳ vĩ đại nằm sẵn trong các nhà kho nhiều năm. Nếu vậy, ai sẽ trả giá cao cho phiên bản nhuộm đỏ được cấp bằng sáng chế cẩn thận của Bayer? Có vẻ như công ty im lặng trong hai năm vì không tìm ra cách kiếm tiền từ nó. Trong nhiều tháng đó, sulfa có thể đã cứu sống hàng nghìn người. Nhưng dường như nhiều công ty dược phẩm, giống như chính các loại thuốc, không phải hoàn toàn tốt hay hoàn toàn xấu. Mà là cả hai.

Ngay sau đó – sau khi báo cáo khoa học đầu tiên của Domagk về sức mạnh của Prontosil được công bố, nhưng trước khi nó được phân phối rộng rãi – số phận đã làm cho thứ thuốc nhuộm đỏ của Đức nổi tiếng. Số phận, như thường lệ, thường cải trang – trong trường hợp này là màn cải trang của một cặp đôi giàu có ăn mặc như những nông dân Đức.

HỌ LÀ CẶP ĐÔI TRONG MƠ của nước Mỹ. Chàng là Franklin Delano Roosevelt Jr., sinh viên Harvard cao to vạm vỡ và là con trai cả của tổng thống Hoa Kỳ. Nàng là Ethel du Pont, một trong những người trẻ tuổi giàu có và hấp dẫn nhất của giới thượng lưu thời bấy giờ, là người thừa kế khối tài sản khổng lồ của gia đình du Pont, có được từ sản xuất thuốc súng và hóa chất. Báo chí trong nước không ngớt nói về họ; đèn chớp máy ảnh theo họ khắp mọi nơi, các điểm tin nóng trên mục xã hội theo sát mọi sự kiện thể thao và nhạc kịch họ đến, mọi buổi tiệc sang trọng họ khiêu vũ cùng nhau.

Chẳng hạn, có một bữa tiệc diễn ra vào tháng 11 năm 1936 tại Agawam Hunt Club thuộc Agawam Hunt Club. Đêm đó tại câu lạc bộ Rhode Island, dường như cơn Đại suy thoái không tồn tại. Phòng khiêu vũ chật cứng các nhà tài phiệt, các chính trị gia, những người nổi tiếng và các thành viên của bộ máy quyền lực địa phương trong các trang phục kỳ cục nhất. Đó là một bữa tiệc hóa trang. Franklin Jr. trong bộ trang phục của nông dân Đức với quần chần da có dây đeo, áo khoác bolero và mũ Tyrolean có gắn một chiếc lông vũ. Ethel là một sự bổ sung hoàn hảo trong chiếc váy bông thắt eo, mũ rơm và khoác một chiếc áo choàng tô điểm bằng những bông nhung tuyết. Đó là một lựa chọn kỳ lạ trong bối cảnh chính quyền Roosevelt đang lo ngại về Hitler và Đảng Quốc xã.

Nhưng hóa ra, điều đó không phải là điều quan trọng. Điều quan trọng là Franklin Jr. bị đau họng và ho nhẹ, không tệ đến nỗi phải rời bữa tiệc sớm – mọi người sẽ uống thâu đêm – nhưng đủ để hối hận vào ngày hôm sau. Cổ họng trở nên tồi tệ. Vài ngày sau, cơn sốt làm chàng trai không thể ra khỏi giường. Ngay trước Lễ Tạ ơn, anh được đưa vào Bệnh viện Đa khoa Massachusetts ở Boston vì bị nhiễm trùng xoang cấp tính.

Không có vấn đề gì lớn, các bác sĩ nghĩ vậy. Một vài ngày nghỉ ngơi trên giường và thuốc hạ sốt sẽ giúp anh trở lại bình thường.

Năm 1936, y thuật đang trên con đường trở thành một ngành khoa học. Những tiến bộ đáng giá trong hai thế kỷ về giải phẫu, sinh lý học, dược lý học và rất nhiều lĩnh vực khác tiết lộ các hoạt động của cơ thể con người và những sai sót của nó. Giờ đây, một lĩnh vực mới gọi là “sinh học phân tử”, sự hiểu biết chi tiết hơn về sự sống ở mức độ protein và gene đang được khám phá. Các bác sĩ mặc áo trùm thực hiện phẫu thuật với đôi tay trần được thay thế bằng các kỹ thuật viên y tế trong trang phục phòng thí nghiệm, những người làm việc trong các bệnh viện hiện đại sạch bóng. Đây là một kỷ nguyên của khoa học, vệ sinh và y học thực sự đem lại hiệu quả.

Trừ việc gần như không có gì có thể giúp được FDR Jr.

Thay vì tiêu tan như dự tính, nhiễm trùng xoang của FDR Jr. trở nên tồi tệ hơn, khiến anh phải nằm viện. Mẹ của anh, Eleanor Roosevelt hoảng hốt đến nỗi bà khẳng khái thuê một bác sĩ mới đến chăm sóc cho anh – một chuyên gia đầu ngành về tai mũi họng, ông ngay lập tức lo ngại rằng con trai tổng thống đang ở tình trạng nguy hiểm hơn nhiều so với những gì mọi người nghĩ. Có một điểm đau hình thành dưới má phải của chàng trai trẻ trông như khởi đầu của áp xe, một ổ nhiễm trùng. Khi lấy mẫu vi khuẩn gây áp xe, ông phát hiện ra một trong những chủng strep nguy hiểm nhất, một loại có thể giải phóng chất độc cũng như gây nhiễm trùng máu chết người. Nếu những vi trùng đó thoát ra khỏi ổ áp xe và xâm nhập vào máu, rất có thể con trai tổng thống sẽ chết.

Vị bác sĩ quyết định đánh cược. Ông đã đọc các báo cáo trên các tạp chí y khoa của Đức về loại thuốc thử nghiệm mới của

Bayer, loại màu đỏ, được chứng minh là có tác dụng đặc biệt tốt trong việc chống nhiễm trùng strep. Những kết quả thu nhận được ở Đức thật kỳ diệu; ông biết rằng loại thuốc này đang được thử nghiệm tại Johns Hopkins và được nhiều người hưởng ứng. Bà Roosevelt có sẵn lòng để ông thử thuốc này cho con trai của mình không?

Biến con trai tổng thống thành chuột thí nghiệm không phải là một lựa chọn hấp dẫn. Sau khi xem xét cẩn thận vấn đề này trong một hoặc hai ngày, trong lúc tình trạng của FDR Jr. trở nên tồi tệ hơn, đệ nhất phu nhân chấp thuận.

Vào giữa tháng 12, tuần thứ ba nằm viện của FDR Jr., cơn sốt hoành hành và tình trạng nhiễm trùng trở nên xấu đi. Bác sĩ tiêm liều thuốc mới của Đức cho anh, một chất lỏng màu đỏ sẫm có tên Prontosil được chuyển đến Hoa Kỳ trong các lọ thủy tinh được đóng gói cẩn thận. Khi nhận được thuốc, vị bác sĩ không biết nên cho bệnh nhân của mình liều bao nhiêu. Thuốc còn quá mới, đối tượng sử dụng quá ít để biết liều lượng thích hợp. Vì vậy, ông cho FDR Jr. liều mà ông nghĩ có lẽ rất mạnh, một lượng thuốc lớn, theo dõi tác dụng, sau đó đánh thức chàng trai trẻ mỗi giờ để tiêm cho anh ta nhiều hơn. Ethel du Pont luôn túc trực bên giường bệnh. Eleanor Roosevelt ngồi chờ bên ngoài, trả lời thư từ. Một đêm dài qua đi với ít thay đổi. Ngày tiếp theo, cơn sốt của FDR Jr. bắt đầu giảm. Đường như chỗ sưng xung quanh ổ áp xe thu nhỏ lại. Bệnh nhân ngủ ngon hơn và có nhiều năng lượng hơn khi tỉnh dậy. Cuối ngày hôm đó, cơn sốt biến mất hoàn toàn. Các bác sĩ quan sát trường hợp của anh một cách ngạc nhiên. Họ chưa bao giờ thấy một ca nhiễm strep với một sự thay đổi đột ngột như vậy.

Vài ngày sau Giáng sinh, FDR Jr. được xuất viện. Các strep biến mất. Sau đó, chàng trai kết hôn với Ethel du Pont (cuộc đầu

tiên trong năm cuộc hôn nhân), tạo hình ảnh đẹp để cho sự nghiệp phụng sự của mình trong Thế chiến II và ba nhiệm kỳ tại Quốc hội. Nhưng trong tất cả những thành tựu, có lẽ điều quan trọng nhất chính ở chỗ anh là người Mỹ đầu tiên minh chứng sức mạnh của loại kháng sinh đầu tiên trên thế giới.

Tin tức về sự phục hồi kỳ diệu của anh được ca ngợi trên mọi tờ báo trong nước, thúc đẩy một cơn sốt sulfa. Mọi người bắt đầu đòi hỏi nó.

Và ngay khi các công ty được phẩm nhận ra thành phần hoạt tính trong Prontosil, “động cơ nhỏ màu trắng” có tên sulfa, đã hết bản quyền, tất cả bắt đầu sản xuất thuốc có chứa sulfa. Chỉ có sulfa là có tác dụng; những viên thuốc nhỏ màu trắng rẻ tiền và hiệu quả chống lại mọi thứ gây ra do strep. Nhưng nghiên cứu sâu hơn một chút, các nhà hóa học được phẩm phát hiện ra rằng bằng cách gắn chuỗi phụ sulfa vào các phân tử khác nhau, họ có thể tạo ra các phiên bản có tác dụng chống lại các loại vi khuẩn khác nhau. Prontosil có thể ngăn chặn nhiễm trùng máu do strep, sốt tinh hồng nhiệt, hoại thư khí, viêm quầng, viêm mô tế bào và sốt hậu sản. Các công thức mới mở rộng hiệu quả của sulfa đối với các bệnh nặng khác như viêm phổi, viêm màng não và lậu. Hơn nữa những phiên bản mới này có thể được cấp bằng sáng chế. Tờ *New York Time* ca ngợi, “Một loại thuốc mới hiệu quả một cách đáng kinh ngạc, có giá trị nhất trong nhiều năm qua”. “Một phép màu thời hiện đại” như tiêu đề của tạp chí *Collier*.

Các bác sĩ hào hứng thái quá bắt đầu sử dụng nó cho tất cả mọi thứ. Có câu nói đùa tại một bệnh viện là khi một bệnh nhân đến, họ ngay lập tức được tiêm sulfa và nếu họ không khỏe hơn trong vòng một tuần thì mới tiến hành kiểm tra tổng quát. Thuốc có sẵn không cần đơn bác sĩ, do đó các y tá trong tua trực của

mình luôn có vài viên thuốc dự trữ trong túi áo, phát cho bệnh nhân như aspirin. Giá thuốc không đáng kể lại có ít tác dụng phụ, và có vẻ có tác dụng với bất cứ bệnh gì. Tính tới mùa thu năm 1937, các công ty dược phẩm Mỹ đã sản xuất hơn mười tấn thuốc sulfa mỗi tuần.

Tuần trắng mặt của loại thuốc mới này nồng nhiệt, rực rỡ và ngăn ngui. Không có loại thuốc hiệu quả nào mà không có tác dụng phụ, sulfa bắt đầu xuất hiện tác dụng phụ khi được sử dụng rộng rãi. Bản thân sulfa nguyên chất vẫn tương đối lành tính, chỉ có một vài vấn đề nghiêm trọng xoay quanh các phản ứng dị ứng hiếm gặp. Tuy nhiên Hiệp hội Y khoa Hoa Kỳ (American Medical Association – AMA), lo ngại khi chứng kiến loại thuốc này được sử dụng tràn lan chỉ trong thời gian ngắn, cảnh báo không loại này thì loại kia trong số các biến thể mới của sulfa đang tăng lên nhanh chóng có thể độc hại hơn thế và không có nhiều thử nghiệm được tiến hành trên hầu hết chúng.

AMA đã đúng.

VÀO MÙA THU năm 1937, bắt đầu xuất hiện những trường hợp trẻ em tử vong ở Tulsa. Đầu tiên bọn trẻ xuất hiện tại các phòng khám do những cơn đau bụng khủng khiếp, rồi bí tiểu, sau đó rơi vào trạng thái hôn mê và trong một thời gian ngắn, sáu đứa trẻ đã chết. Và nhiều trường hợp tương tự liên tục xuất hiện.

Đó là một bí ẩn mà các cơ quan y tế địa phương phải mất một vài tuần để giải quyết. Điểm chung liên quan đến căn bệnh này là một loại thuốc mới có tên Elixir Sulfanilamide, thuốc có vị ngọt ở dạng lỏng được sản xuất bởi một công ty dược phẩm được cấp bằng sáng chế, Massengill. Công ty có ý tưởng tạo ra một loại sulfa

thu hút trẻ em, phụ nữ và cộng đồng da đen, tất cả những người này được cho là thích dung dịch lỏng có vị ngọt hơn là những viên thuốc đắng. Dường như Elixir có thể là hung thủ giết người.

Các bác sĩ ở Tulsa liên lạc với Hiệp hội Y khoa Hoa Kỳ và thông tin được chuyển đến một tổ chức liên bang mới rất nhỏ gọi là Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA), tổ chức này gửi một trong số ít nhân viên của họ đến Tulsa để điều tra. Người này phát hiện một thảm họa lớn hơn sắp đến, với ngày càng nhiều ca xuất hiện tại các bệnh viện địa phương. Ngay lập tức điều tra viên đặt nhiều nghi vấn cho Elixir và một câu hỏi hiện ra: Elixir còn được bán ở đâu?

Hóa ra loại thuốc này đã có mặt trên thị trường một tháng và được bán trên toàn quốc. Massengill đảm bảo với mọi người rằng thuốc của họ an toàn. Nhưng AMA thử nghiệm thuốc và phát hiện ra công ty sử dụng một dung dịch độc hại, diethylene glycol, một thành phần phổ biến trong chất chống đông, để hòa tan sulfa.

Trong khi AMA và FDA tiến hành điều tra, số người chết tiếp tục tăng lên. Khoảng 240 gallon⁸ Elixir được phân phối từ nhà máy cho nhân viên bán hàng đưa đến các nhà thuốc địa phương rồi đến tay các bác sĩ và bệnh nhân, phần lớn ở các khu vực nghèo khó ở miền Nam, nơi việc lưu giữ hồ sơ rất kém và dấu vết của thuốc khó theo dõi. Các bác sĩ sợ mất giấy phép hành nghề nếu họ thừa nhận đã kê thuốc cho bệnh nhân. Các nhà thuốc thì bắt đầu dĩm chiêu thừa nhận bán chất độc. Người mua, như những người mua nó chữa bệnh lậu, đôi khi dùng tên giả khi mua nó. Massengill vẫn tuyên bố rằng thuốc của họ không gây hại. Đến giữa tháng Mười, số người chết là mười ba.

⁸ Tương đương 908 lít.

Một trường hợp điển hình liên quan đến một người bán thuốc ở Georgia, người này mua một gallon Elixir, sau đó bán cho bệnh nhân trong các chai nhỏ hơn. Ông nói với FDA rằng ông chỉ bán được khoảng 180ml. Nhưng khi đo lượng chất lỏng còn lại, họ thấy thiếu một nửa. Khi họ chất vấn người bán thuốc, anh ta thừa nhận đã bán cho hai người nữa. Cả hai người mua đều chết.

Các tờ báo nắm bắt được câu chuyện và báo động bắt đầu lan truyền. Vào thời điểm Bộ Nông nghiệp (giám sát FDA lúc đó) báo cáo trước Quốc hội vào cuối tháng Mười một, bảy mươi ba người chết được xác nhận do chất độc này, cộng thêm nhà hóa học đứng đầu của công ty Massengill, anh tự sát khi biết điều mình gây ra.

Đó là vụ đầu độc hàng loạt lớn nhất trong lịch sử nước Mỹ. Một vụ bê bối mang tầm cỡ quốc gia. Cũng chính nó thúc đẩy một điều tốt: Đạo luật Thực phẩm, Dược phẩm và Mỹ phẩm Liên bang được thông qua năm 1938, luật đầu tiên trong lịch sử Hoa Kỳ yêu cầu các loại thuốc mới phải được chứng minh tính an toàn trước khi đưa ra thị trường và tất cả các thành phần hoạt tính phải được liệt kê trên nhãn. Luật mới kiến tạo một FDA hiện đại. Được sửa đổi và mở rộng nhiều lần, đây vẫn là nền tảng của các luật về dược phẩm ngày nay.

BẤT CỨ AI từng xem phim về Thế chiến II có lẽ đều nhận thấy khoảnh khắc căng thẳng khi một bác sĩ điên cuồng rắc một thứ bột trắng lên vết thương của một người lính. Bột đó chính là sulfa. Hàng núi thuốc được sử dụng trong chiến tranh để ngăn chặn các loại bệnh nhiễm trùng khủng khiếp mà Gerhard Domagk chứng kiến thời trẻ. Các công ty Mỹ sản xuất hơn 4.500 tấn sulfa vào năm 1943, đủ để điều trị cho hơn một trăm triệu bệnh nhân; người

Đức, nhờ vào việc nghiên cứu liên tục từ Domagk, sản xuất thêm hàng nghìn tấn. Thuốc có hiệu quả. Tử vong do nhiễm trùng vết thương trong Chiến tranh thế giới thứ hai là một phần nhỏ so với những gì xảy ra trong Thế chiến I.

Giấc mơ của Domagk về việc chiến đấu với “sự điên cuồng” của vết thương nhiễm trùng thành sự thật.

VÀO NĂM 1939, DOMAGK được trao giải thưởng Nobel về Sinh lý học hoặc Y học. Thật không may, ông không thể nhận nó. Hitler tức giận với ủy ban Nobel vì quyết định trao giải thưởng Hòa bình năm 1935 cho một nhà hoạt động chống phát xít, nên ra lệnh cấm bất kỳ người Đức nào nhận giải thưởng Nobel. Domagk, một công dân Đức gương mẫu, không thể dự lễ nhận giải thưởng của mình, nhưng ông mắc sai lầm khi viết thư cảm ơn ủy ban Thụy Điển vì vinh dự này. Một thời gian ngắn sau đó, mật vụ Gestapo xuất hiện, lục soát nhà ông, bắt và tống ông vào tù.

Sau này, ông cố gắng coi nhẹ việc này bằng các câu chuyện vui về thời gian ở sau song sắt. “Một người đàn ông đến dọn dẹp phòng giam của tôi và hỏi tôi đang làm gì ngoài kia,” Domagk nói. “Khi tôi nói với anh ta rằng tôi ở tù vì tôi nhận được giải thưởng Nobel, anh ta vỗ đầu mình và nói: ‘Tên này điên rồi.’”

Sau một tuần chính quyền cảm thấy họ đã làm rõ quan điểm nên thả tự do cho Domagk. Tuy nhiên, ông đã thay đổi. “Hủy diệt hàng nghìn sinh mạng con người dễ hơn là cứu một người,” ông viết trong nhật ký của mình. Ông được phép tiếp tục nghiên cứu, nhưng chỉ sau khi ký vào lá thư cộc lốc cho ủy ban Nobel để từ chối giải thưởng của mình. Ông bắt đầu mắc chứng lo âu và các vấn đề về tim.

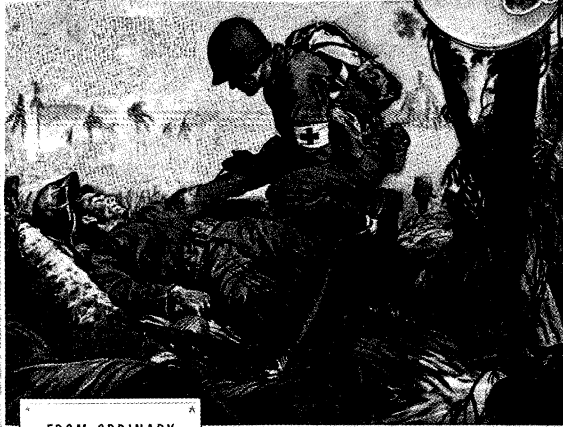
Ông tiếp tục làm việc với sulfa, tạo ra các biến thể mới, mở rộng sử dụng cho các bệnh mới. Thuốc này trở thành loại thuốc chính yếu trong các bệnh viện quân đội của Đức Quốc xã, cũng như quân Đồng minh.

Đó là loại thuốc tốt nhất mà các bác sĩ quân y có trong tay cho đến cuối cuộc chiến khi, nhờ có sulfa, một loại thuốc khác thậm chí còn tốt hơn xuất hiện.

CŨNG VÀO LÚC Domagk được tuyển dụng đầu tiên để tìm ra loại thuốc mới tại Bayer, một người Scotland làm việc trong một phòng thí nghiệm ở London nhận thấy một điều kỳ lạ. Năm 1928, Alexander Fleming đang nuôi cấy vi khuẩn trên các đĩa dinh dưỡng và không vui khi phát hiện một mẫu nhiễm nấm lạ. Tuy nhiên, loại nấm này có một điều gì đó kỳ lạ. Bất cứ nơi nào nó phát triển, xung quanh nó không có mầm bệnh, một vùng vi khuẩn không xâm nhập vào. Có vẻ như loại nấm này đang tiết ra chất ngăn chặn vi khuẩn. Fleming cố gắng tinh chế hoạt chất này, thực hiện nhiều thử nghiệm trên cái ông gọi là “nước dùng nuôi nấm”, mà ngày nay chúng ta gọi là penicillin. Tuy vậy hoạt chất này khó cô lập và giữ tươi mới đến nỗi cuối cùng ông phải từ bỏ dự án. Thay vào đó, giống như rất nhiều nhà khoa học khác cùng thời, ông chuyển sự chú ý của mình sang sulfa.

Thành công của sulfa khiến các nhà nghiên cứu khác quay trở lại tìm kiếm các loại thuốc đạn thần kỳ khác, bao gồm cả penicillin của Fleming. Trong chiến tranh, bị thôi thúc bởi nhu cầu tìm ra loại thuốc có tác dụng trên nhiều loại vi khuẩn hơn sulfa, các nhà khoa học tìm được cách tinh chế, sản xuất và lưu trữ penicillin với số lượng lớn. Khi thuốc có mặt rộng rãi trong những ngày

Thanks to PENICILLIN ...He Will Come Home!



FROM ORDINARY MOLD— *the Greatest Healing Agent of this War!*

On the green, greenish-yellow mold above, called *Penicillium notatum* in the laboratory, grows the miraculous substance first discovered by Professor Alexander Fleming in 1928. Named penicillin by its discoverer, it is the most potent weapon ever developed against many of the deadliest infectious known to man. Because research on molds was already a part of Schenley's enterprise, Schenley Laboratories were well able to meet the problem of large-scale production of penicillin, when the good news for it came.

When the thousand horrors of this war have shuddered to pages of silent pain in a history book, the greatest news event of World War II may well be the discovery and development—not of some vicious secret weapon that destroys—but of a weapon that saves lives. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is performing some unbelievable act of healing on some far battlefield. Thousands of men will return home who otherwise would not have had a chance. Better still, more and more of this precious drug is now available for civilian use... to save the lives of patients of every age.

A year ago, production of penicillin was difficult, costly. Today, due to specially devised methods of mass-production, its use by Schenley Laboratories, Inc. and the 20 other firms designated by the government to make penicillin, it is available in ever-increasing quantity, at progressively lower cost.

Look to "THE DOCTOR FIGHTER" carrying RAYMOND HAZLET. Tossing medicine.
C. S. S. See your paper for drug and medicine.

SCHENLEY LABORATORIES, INC.

Producers of PENICILLIN-Schenley



Quảng cáo cho penicillin từ tạp chí *Life*.

Bảo tàng Khoa học, London

tàn của cuộc chiến, loại thuốc mới nhanh chóng đẩy sulfa sang một bên: Penicillin có hiệu quả hơn đối với nhiều loại vi khuẩn và có khả năng chống lại bệnh tật tốt hơn, như bệnh giang mai và bệnh than, những bệnh mà sulfa phải bó tay. Các hóa chất chống vi khuẩn khác cũng sớm được tìm thấy trong các loại nấm mốc và nấm khác: streptomycin, neomycin, tetracycline và hàng chục loại khác.

Thời đại kháng sinh bắt đầu. Vào cuối những năm 1950, thuốc kháng sinh được sử dụng để kiểm soát mọi căn bệnh nghiêm trọng

gây ra do vi khuẩn. Các dịch bệnh từng trở đi trở lại giết chết hàng trăm nghìn người mỗi năm trở thành quá khứ. Trong hai thập kỷ sau Thế chiến II, tỷ lệ tử vong do các bệnh ở trẻ em giảm hơn 90% và tuổi thọ trung bình ở Hoa Kỳ tăng hơn mười năm. Các nhà nhân khẩu học gọi sự thay đổi toàn cục do thuốc này là “sự biến chuyển cục lớn về tỷ lệ tử vong”.

Sulfa khởi động công cuộc này. Không giống như các loại kháng sinh khác được tạo ra bởi các sinh vật sống, sulfa được tạo ra trong phòng thí nghiệm. Tuy vậy nó đã hoàn thành sứ mệnh chung – tiêu diệt có chọn lọc vi khuẩn trong khi không gây hại đến cơ thể, hoạt động giống như những viên đạn thần kỳ của Ehrlich – và nó làm mới mối quan tâm của y học trong việc tìm kiếm thêm loại thuốc tương tự.

Và sulfa còn làm được nhiều hơn thế. Nó cũng định hướng cho việc tạo ra một hệ thống mới nhằm tìm ra nhiều loại thuốc mạnh và mạnh hơn nữa. Cách tiếp cận của một công ty giàu tiềm lực như Bayer gắn công ty với vị thế là một trong những công ty dược phẩm hiện đại đầu tiên. Công lao thuộc về tư duy dài hạn và sự sẵn sàng đánh cược của công ty, sự sáng tạo tuyệt vời với các phân tử của Klarer, hệ thống thử nghiệm hiệu quả của Domagk và việc xây dựng một hệ thống liên kết các phòng thí nghiệm nghiên cứu chuyên dụng với các cơ sở thử nghiệm trên động vật dưới sự chỉ đạo của các chuyên gia y học. Đây là cấu trúc thiết kế cho những người khổng lồ trong ngành dược phẩm ngày nay.

Việc phát hiện ra thuốc mới không còn được thực hiện bởi các thiên tài đơn độc làm việc dựa vào linh cảm nữa. Nó được thực hiện bởi các nhóm khoa học làm việc trên các vấn đề cụ thể, sử dụng cấu trúc hóa học làm cơ sở. Khám phá về thuốc phát triển từ nghệ thuật thành một ngành khoa học công nghiệp.

Sulfa thay đổi không chỉ cách phát hiện ra thuốc mà còn cả các quy định đảm bảo về tính an toàn. Vụ ngộ độc hàng loạt của Elixir và đạo luật năm 1938 tạo ra FDA hiện đại đã đặt nền tảng cho hệ thống pháp lý ngày nay nhằm đảm bảo thuốc ít nhiều an toàn và hiệu quả hơn, cùng với cách chúng được ghi nhãn. Đạo luật của Hoa Kỳ năm 1938 đã tạo ra một mô hình kiểu mẫu cho cả thế giới.

Chỉ riêng những thành tựu đó đủ làm cho sulfa trở thành một trong những loại thuốc quan trọng nhất trong lịch sử. Tuy nhiên, loại thuốc mà Klarer tìm thấy và Domagk chứng minh tính hiệu quả còn làm được nhiều thứ hơn, ở mức độ sâu hơn. Sulfa và các loại kháng sinh sau nó làm cho công chúng có niềm tin vững chắc vào dược phẩm. Dường như, thuốc thực sự có phép lạ. Ta có thể thấy thuốc có khả năng chữa khỏi tất cả, bất kỳ vấn đề gì, không chỉ sổ mũi và đau đầu mà còn cả những căn bệnh chết chóc nhất của nhân loại. Trước sulfa, thuốc tương đối yếu, chủ yếu là giảm nhẹ, hiệu quả hạn chế và bán tại các nhà thuốc mà không cần đơn bác sĩ. Rất ít loại thuốc có thể chữa khỏi mọi thứ. Tất cả thay đổi sau sự phục hồi kỳ diệu của FDR Jr. Với tinh thần lạc quan nhờ thuốc bao trùm sau sulfa và kháng sinh, dường như loài người có thể tìm thấy những loại thuốc có thể chữa khỏi *mọi thứ*.

Nhưng tin tức không phải lúc nào cũng tốt hết. Thuốc kháng sinh có tác dụng chống nhiễm trùng do vi khuẩn, nhưng nói chung không có tác dụng với virus (vắc xin vẫn là thứ tốt nhất chúng ta có để tránh các bệnh gây ra do virus) hoặc ký sinh trùng (loại vi sinh vật rất khác gây ra các bệnh như sốt rét; chúng ta vẫn đang tìm kiếm một loại thuốc chống sốt rét hiệu quả). Vì vậy, tác dụng của chúng có hạn chế.

Có lẽ, vấn đề thực sự quan trọng hơn là mục tiêu mà chúng tiêu diệt, các vi khuẩn gây bệnh rất giỏi trong việc tìm cách kháng

cự lại. Một số vi khuẩn có thể tạo ra các hóa chất để vô hiệu hóa kháng sinh, một số khác tìm cách ngưng trệ và khi chúng tìm được cách phòng vệ hiệu quả, chúng thường rất giỏi trong việc truyền cho các vi khuẩn khác, ngay cả những vi khuẩn không có quan hệ gần gũi với chúng. Quá trình này được gọi là kháng kháng sinh. Với vấn đề này, sulfa cũng đi đầu.

Ban đầu các bác sĩ nhận thấy vấn đề này ở những người lính, nhiều người trong số họ được tiêm sulfa ngay trước kỳ nghỉ phép như một cách ngăn ngừa bệnh lậu. Nếu họ mắc bệnh lậu, họ được cung cấp thêm sulfa khi họ quay lại làm nhiệm vụ. Thuốc có tác dụng tuyệt vời. Vào cuối những năm 1930, loại thuốc này ngăn ngừa hơn 90% bệnh lậu. Nhưng đến năm 1942, tỷ lệ này giảm xuống còn 75% và tiếp tục giảm. Quân đội Đức cũng gặp vấn đề tương tự, thường là do những người lính dùng một lượng thuốc vừa đủ để làm cho các triệu chứng của họ biến mất, sau đó dừng lại trước khi vi khuẩn biến mất hoàn toàn. Một số ít vi khuẩn sống sót là những vi khuẩn kháng sulfa nhất. Chúng tái sinh và lây lan. Kháng sulfa cũng bắt đầu hình thành ở các trường hợp nhiễm strep; đến năm 1945, một loạt các thử nghiệm khổng lồ của Hải quân Hoa Kỳ về sulfa với mục tiêu ngăn ngừa nhiễm trùng strep đã phải dừng lại vì quá nhiều binh sĩ bị bệnh. Sulfa dần mất đi tác dụng khi vi khuẩn tìm ra cách đánh bại nó.

Tuy nhiên, những dấu hiệu cảnh báo sớm này bị bỏ qua, trong tình trạng hưng phấn chung với penicillin và các loại kháng sinh khác. Nếu một loại kháng sinh ngừng hoạt động, bệnh nhân chỉ cần chuyển sang một loại thuốc khác cho đến khi tình trạng kháng thuốc bắt đầu xuất hiện với thuốc đó. Ngày nay, kháng kháng sinh là một vấn đề rất lớn, bao trùm bởi sự xuất hiện của một số vi khuẩn kháng tất cả các loại kháng sinh thông thường. Các bác

sĩ kê hiện đơn thuốc kháng sinh một cách khôn ngoan, ít thường xuyên hơn và theo dõi việc sử dụng chúng cẩn thận hơn. Cần phải cẩn trọng hơn nữa trong việc dùng kháng sinh đại trà để ngăn ngừa bệnh tật và kích thích tăng trưởng vật nuôi ở trang trại. Bài học mà chúng ta có là lạm dụng và sử dụng sai các loại thuốc kỳ diệu này có thể phải trả giá đắt.

Và sulfa? Sulfa vẫn được sử dụng – nhiều dạng khác nhau được dùng để điều trị nhiễm trùng tai, nhiễm trùng đường tiết niệu và các bệnh khác – và hồi sinh trở lại gần đây vì vấn đề kháng kháng sinh. Do sulfa lỗi thời từ những năm 1950, nên nó ngày càng ít được sử dụng. Kết quả là, tình trạng kháng thuốc giảm nhiều. Vì vậy, thuốc vẫn thường có tác dụng và nếu sử dụng cẩn thận, sulfa vẫn là một công cụ có giá trị trong việc chống nhiễm trùng – mặc dù bây giờ nó chỉ là một loại kháng sinh trung bình trong số hơn một trăm loại có trên thị trường.

CHƯƠNG 6

ĐỊA HẠT ÍT ĐƯỢC KHÁM PHÁ NHẤT TRÊN HÀNH TINH

Sirocco

Henri Laborit nổi lên mặt nước và thở hỗn hển. Anh gần như bị hạ gục, *Sirocco* kéo anh xuống cho đến khi anh vùng vẫy thoát ra và trôi lên từ bóng tối. Anh là một trong số ít người may mắn có áo phao. Mặt biển bị khuấy động bởi những người đàn ông hoảng loạn. Dầu bắt lửa cháy thấp sáng mặt biển. Anh phải chiến đấu với ba người lính có vẻ không biết bơi, anh gọi họ là “những kẻ ngốc không gặp may”. Họ hoảng loạn, cánh tay quơ lung tung cố bám lấy bất cứ thứ gì trôi nổi, cố gắng ôm lấy Laborit như một chiếc phao cứu sinh. “Tôi phải thoát khỏi họ,” anh viết sau này, mặc dù anh không bao giờ đề cập đến việc anh làm điều đó như thế nào. Laborit giữ khoảng cách với những người đàn ông đang hấp hối, những đám cháy và những cơ thể nhấp nhô bỗng bênh, anh lật

lưng xuống, nhìn lên các vì sao – một thủ thuật của những người biết bơi.

Đó là rạng sáng ngày 30 tháng Năm năm 1940. Henri Laborit là sĩ quan quân y trẻ tuổi trên tàu khu trục nhỏ *Sirocco* của Pháp. Họ đang trợ giúp một cuộc di tản rất lớn của quân đội tại Dunkirk, sau khi quân Đức Quốc xã Blitzkrieg đánh tan ba đội quân Đồng minh và dồn những người sống sót vào ngõ cụt nhỏ bé xung quanh cảng, sau lưng họ là eo biển Manche. Trong vòng một ngày, tất cả các tàu của quân Đồng minh chạy đến khu vực này để giải cứu những người lính ra khỏi Pháp. Tàu khu trục của Laborit có mặt ở đây vào lúc gay cấn nhất, chạy ngoằn ngoèo về phía bờ, xuyên qua các đám khói đen dày đặc và những phần còn lại của những con tàu bị chìm một nửa. Những người lính xếp hàng dọc tường chắn sóng và bãi biển; một số đứng ngập trong nước đến hông, súng trường giơ cao quá đầu. Quân đội Đức đang cố thủ tiêu tất cả những gì di chuyển. “Các thủy thủ trên tàu biết rõ cái chết của những người lính đang cận kề,” Laborit nhớ lại. *Sirocco* gom được tám trăm lính Pháp, chập kín hết boong tàu và chờ khi hoàng hôn xuống để rời đi. Tất cả những gì họ phải làm bây giờ là đến Anh.

Dover cách xa không đến năm mươi dặm, nhưng vùng biển ngoài khơi Dunkirk rất nông và bất trắc, và máy bay Đức quần thảo khắp mọi nơi, vì vậy họ di chuyển chậm dọc theo bờ biển hàng dặm, chờ hoàng hôn xuống và chờ cơ hội để tăng tốc. Mọi người đều cảnh giác cao độ. Khoảng nửa đêm, khi họ chuẩn bị tăng tốc về Anh, có người phát hiện ra một chiếc ngư lôi của Đức nổi lên phía sau phao cứu hộ. Laborit thấy hai ngư lôi tăng tốc nhắm tới và suýt đâm trúng họ, vừa vượt qua khỏi mũi tàu thì nổ tung trong bóng tối. Sau đó, một đợt ngư lôi thứ hai bắn trúng tàu. Tàu *Sirocco* lắc mạnh; Laborit cảm thấy đuôi tàu bị nhấc bổng lên.

Máy bay ném bom của Đức nhắm vào những đám cháy, và một vụ nổ lớn thứ hai xé toạc tàu *Sirocco*. Laborit nghĩ rằng kho đạn dược của con tàu bị bắn trúng. Anh thấy xác những người lính bay lên không trung. Rồi anh chìm xuống nước.

Con tàu chìm nhanh chóng, những kẻ ném bom bay đi tìm con mồi khác và Laborit bồng bềnh trên mặt biển. Hàng giờ trôi qua, anh thấy những người đàn ông xung quanh mình dần kiệt sức. Cơ thể lạnh cóng; tâm trí anh bắt đầu lơ mơ. Ngay trước chiến tranh, anh được đào tạo để trở thành bác sĩ nên biết rõ chuyện gì đang xảy ra. Biển đóng băng đang hút hơi nóng ra khỏi cơ thể anh và thân nhiệt hạ xuống. Nếu tiếp tục lâu hơn nữa, anh sẽ chết. Bao lâu? Ngón tay và bàn chân anh bắt đầu tê liệt, đôi chân trở nên uể oải. Khi nhiệt độ cơ thể hạ xuống đủ thấp, bạn sẽ rơi vào một loại phản ứng sốc, huyết áp tụt, hơi thở ngày càng nhanh, cơ thể trở nên trắng bệch và bất động. Mất một giờ? Vài giờ?

Laborit nhìn thấy điều này xảy ra xung quanh anh. Chín mươi phần trăm lính súng trường mà họ đón tại Dunkirk sẽ chết vào tối hôm đó. Cùng với một nửa số thủy thủ đoàn của tàu *Sirocco*.

Anh ép mình tiếp tục di chuyển. Anh nhận thấy mình vẫn đang đội mũ sắt, thật ngu ngốc, anh dò dẫm dây đeo để tháo bỏ nó. Anh nhìn nó chìm dần trong nước biển. Phải có một lỗ hổng trong đó, anh nghĩ. Anh nhìn chăm chăm vào chiếc mũ sắt cho đến khi nó chìm xuống. Tâm trí anh lơ đãng.

Bằng cách nào đó anh đã sống sót cho đến bình minh, khi anh nhìn thấy vài ánh đèn mờ mờ và nghe thấy tiếng gọi từ xa. Một tàu chiến nhỏ của Anh đang tìm kiếm những người sống sót. Anh có thể nhìn thấy những người đàn ông dùng hết sức còn lại một cách tuyệt vọng vỗ xung quanh con tàu và la hét cầu cứu. Các thủy

thủ trên boong tàu ném dây xuống và những người bơi bám vào đầu dây lần đến chỗ họ. Giống như một nhà thương điên. Những người sống sót của tàu Sirocco yếu đến mức một số không thể leo lên được – họ leo nửa đường, không đủ sức bám chặt dây và ngã lên trên những người khác. Họ chìm dần. Laborit cố gắng chờ đợi cho sự hỗn loạn lắng xuống. Sau đó, lấy hết sức còn lại, anh bơi dọc theo, nắm lấy một sợi dây trơn tuột và bắt đầu tự mình leo lên. Anh đến gần thành tàu, được kéo qua và ngay lập tức bất tỉnh. Anh được đặt trong một bồn nước ấm và có ai đó vỗ vào mặt anh và nói “Chào bác sĩ, hãy tỉnh dậy nào!”

KIỆT SỨC VÀ NHIỆM LẠNH, LABORIT được đưa đến một bệnh viện quân đội Pháp, khi hồi phục, anh rơi vào trạng thái trầm cảm kỳ lạ kiểu trôi bồng bềnh. Ngày nay chúng ta gọi đó là căng thẳng hậu chấn thương. Tất cả những gì Laborit cảm thấy là mất thăng bằng, như thể mặt đất rắn chắc bên dưới anh chuyển thành cát lún. “Tôi thấy bản thân buồn phiền với ý nghĩ phải tiếp tục sống,” anh nhớ lại. Anh mới hai mươi sáu tuổi.

Nhưng cũng tại đây, anh tiếp tục chống chọi và hồi phục. Sự chú ý của công chúng làm anh xao lãng. Anh là một trong những anh hùng của tàu Sirocco, như báo chí gọi. Anh được trao huy chương. Anh cảm thấy thoải mái khi làm các công việc liên quan đến y khoa. Khiếu nại hức của anh trở nên cay nghiệt. Dù vậy mọi thứ vẫn dường như không thật, như thể anh đang nhìn cuộc sống qua ô cửa sổ.

Khi quân đội Pháp thấy tình hình của anh được cải thiện, bộ chỉ huy cho rằng anh sẽ hồi phục tốt hơn nếu được thay đổi không khí do đó họ chuyển anh đến một căn cứ hải quân ở Dakar, thủ đô

của Senegal ở Bắc Phi. Tại đây, nơi đầy nắng và cát, anh thực hành y khoa tổng quát vài giờ mỗi sáng và dành phần còn lại trong ngày để vẽ, viết lách và cưỡi ngựa. Anh hơi gầy nhưng ưa nhìn, trông anh giống như một ngôi sao điện ảnh đẹp trai với mái tóc dày, đen óng; anh cũng thông minh, tham vọng và quen tiêu tiền – cha anh là bác sĩ, mẹ anh xuất thân từ một gia đình quý tộc – và có chút kiêu cách. Anh ghét bị “lưu đày” cùng vợ và những đứa con nhỏ ở vùng biển châu Phi tù túng, ngột ngạt và rất muốn quay trở lại Pháp. Để thoát khỏi sự nhàm chán, anh quyết định học chuyên về phẫu thuật. Anh tìm thấy những người thầy trong số các bác sĩ ở Dakar và về cơ bản tự đào tạo mình nghệ thuật mổ và khâu, sử dụng xác chết từ nhà xác địa phương. Anh có đôi bàn tay khéo léo. Nhưng anh có khá ít kiên nhẫn.

Khi anh bắt đầu phẫu thuật cho những bệnh nhân sống, mặc dù với sự khéo léo và nỗ lực tốt nhất, mọi thứ thường gặp trục trặc. Thường xuyên, dường như không có lý do gì, giữa một cuộc phẫu thuật, huyết áp của thương binh tụt xuống thấp đột ngột, hơi thở gấp và tim đập rất nhanh. Đó là một dấu hiệu xấu. Thường thì bệnh nhân chết trên bàn mổ, không phải do phẫu thuật, mà do một tình trạng gọi là “sốc phẫu thuật”. Không ai biết nguyên nhân và tại thời điểm đó không có cách nào để ngăn chặn tình trạng này. Không ai biết tại sao một số bệnh nhân bị sốc trong khi những người khác thì không. Dường như không có cách gì thay đổi được điều bất thường này.

Laborit quyết định tìm ra câu trả lời. Trong suốt thời gian còn lại của cuộc chiến, khi chuyển từ căn cứ này qua căn cứ khác, anh thu thập bất cứ tài liệu y khoa nào có thể liên quan đến sốc phẫu thuật. Anh bắt đầu tổng hợp tất cả thành một bức tranh toàn cảnh. Hầu hết các chuyên gia nghĩ sốc là một phản ứng với chấn thương

(bao gồm cả chấn thương do nằm trên bàn mổ và cắt rạch bởi bác sĩ phẫu thuật). Các nhà nghiên cứu chỉ biết rằng động vật bị thương phản ứng với chấn thương bằng cách giải phóng một dòng lũ hóa chất vào máu, các phân tử như adrenaline kích hoạt phản ứng chiến đấu hoặc chạy trốn. Adrenaline làm tăng nhịp tim, tăng tốc độ trao đổi chất và làm thay đổi lưu lượng máu. Laborit tin rằng chìa khóa của sốc phẫu thuật sẽ được tìm thấy trong các hóa chất mà cơ thể giải phóng vào máu khi bị thương.

Đó là một cách tiếp cận, nhưng không phải là cách duy nhất. Một số nhà nghiên cứu cho rằng sốc là do tinh thần nhiều hơn thể chất. Rốt cuộc, một phản ứng sốc có thể được kích hoạt bởi nỗi sợ cũng như chấn thương. Thử đe dọa ai đó bằng dao – khiến họ tin rằng bạn sẽ làm họ bị thương – tim họ sẽ đập nhanh hơn, hơi thở gấp gấp hơn, mồ hôi toát ra. Nói cách khác, bản thân tâm trí căng thẳng có thể gây ra phản ứng sốc. Laborit đã chứng kiến điều đó ở chính các bệnh nhân của mình, những người vài tiếng trước khi phẫu thuật đôi khi rất căng thẳng, lo lắng về cơn đau sắp tới, họ bắt đầu có dấu hiệu sốc trước khi dao mổ chạm vào da. Có lẽ sốc phẫu thuật đơn giản chỉ là một phần mở rộng của điều này – một phản ứng tự nhiên đi quá xa, đến mức bằng cách nào đó vượt khỏi tầm kiểm soát.

Laborit ghép hai ý tưởng lại với nhau. Anh suy diễn như thế này: Sự lo lắng và nỗi sợ đau của bệnh nhân trước khi phẫu thuật kích hoạt việc giải phóng các hóa chất vào máu. Sau đó, cú sốc cơ thể do mổ đẩy nó lên đỉnh điểm. Căng thẳng tinh thần và phản ứng thể chất gắn kết với nhau.

Vì vậy, có lẽ câu trả lời nằm ở chỗ ngăn chặn quá trình này bằng cách giảm bớt nỗi sợ hãi trước ca mổ. Giảm sợ hãi, giảm lo

lắc thì có thể ngăn chặn hoặc làm chậm dòng hóa chất trong máu gây ra cú sốc chết người.

Nhưng những hóa chất này là gì? Người ta biết rất ít về các phân tử như adrenaline vì chúng được giải phóng với lượng rất ít, nhanh chóng bị pha loãng đến mức gần như không thể phát hiện trong máu và sau đó biến mất hoàn toàn trong vài phút. Adrenaline ngày càng được hiểu rõ hơn, nhưng nó không phải là phân tử duy nhất – mà vẫn còn những phân tử khác chưa được xác định. Laborit đọc tất cả những gì có thể về chủ đề này, từ đó trở thành một trong những bác sĩ phẫu thuật hiếm hoi nắm rõ hóa sinh và dược lý, và bắt đầu vận dụng các ý tưởng điều hòa các hóa chất gây căng thẳng trong cơ thể.

Bệnh nhân của anh trở thành đối tượng thử nghiệm. Khi chiến tranh kết thúc, Laborit vẫn ở Bắc Phi. Nhưng giờ đây sự buồn chán không còn nữa vì anh bận rộn với nghiên cứu, thử nghiệm nhiều cách nhằm trấn an bệnh nhân và làm cho họ thoải mái trước ca phẫu thuật. Anh trộn nhiều loại thuốc vào các loại hỗn hợp hóa học được thiết kế để giảm bớt lo lắng. Tìm ra công thức pha chế chính xác là công việc khá khó khăn. Trước đó, các bác sĩ đã thử rất nhiều thứ để giữ cho bệnh nhân nằm im, từ rượu mạnh cho đến thuốc ngủ, morphine cho đến giọt bất tỉnh. Theo quan điểm của Laborit, tất cả những thứ này không hoàn hảo. Tất cả đều có tác dụng phụ, một số trong đó có thể nguy hiểm. Chúng giúp bệnh nhân bớt căng thẳng đồng thời làm họ yếu đi. Chúng làm bệnh nhân ngủ. Laborit muốn bệnh nhân của mình khỏe mạnh, không căng thẳng hay lo lắng trước ca phẫu thuật, nhưng không bị bất tỉnh cho đến khi họ thực sự ở trên bàn mổ. Người Hy Lạp có một từ miêu tả chính xác điều anh muốn: ataraxia, trạng thái tinh thần không căng thẳng và lo lắng nhưng đồng thời mạnh

mẽ và sáng suốt. Anh muốn tạo ra trạng thái này bằng thuốc. Vì vậy, anh tiếp tục tìm kiếm và thử nghiệm.

Anh bổ sung một ý tưởng khác, có lẽ bị thôi thúc bởi thời gian ngâm mình dưới nước sau khi tàu Sirocco chìm. Anh quyết định thử làm mát thân nhiệt của bệnh nhân. Anh cho là nếu có thể làm chậm quá trình trao đổi chất của họ, anh có thể làm dịu phản ứng sốc. Anh đi tiên phong trong thủ thuật mà anh gọi là “ngủ đông nhân tạo” (artificial hibernation), dùng đá làm mát bệnh nhân cùng với thuốc.

Một nhà sử học sau đó viết, cách tiếp cận này thực sự là một cuộc cách mạng. Các nhà nghiên cứu khác đi theo con đường ngược lại, họ cố gắng chống sốc khi nó mới xảy ra bằng cách tiêm adrenaline – đó chính là cách làm sai lầm, Laborit nghĩ. Anh tin rằng phương pháp ngủ đông nhân tạo của mình, cùng với các loại thuốc phù hợp, sẽ có tác dụng.

RP-4560

Đến năm 1950, Laborit báo cáo một chuỗi kết quả tích cực trên các tạp chí y khoa. Công trình của anh thu hút sự chú ý đến nỗi các ông chủ quyết định giải cứu anh khỏi vùng xa xôi hẻo lánh và đưa anh về trung tâm của tất cả mọi thứ liên quan đến Pháp, Paris.

Chà, Paris! Paris là thế giới với bất kỳ người đàn ông (hoặc phụ nữ) Pháp đầy tham vọng nào. Đó là nơi hội tụ các nhà lãnh đạo chính trị và trụ sở kinh doanh quốc gia; giới tinh hoa tôn giáo và những thủ lĩnh quân đội; những nhà văn, các nhà soạn nhạc và nghệ sĩ giỏi nhất; trường đại học hàng đầu quốc gia (Sorbonne) và các trí thức hàng đầu (Học viện Pháp); những ngôi nhà tinh tế nhất, âm nhạc, thời trang và các món ăn tuyệt vời nhất; các thư

viện, trung tâm nghiên cứu, bảo tàng và trung tâm đào tạo tốt nhất. Nếu bạn là người Pháp và bạn đứng đầu trong lĩnh vực của mình, trái tim bạn khao khát được sống ở Paris.

Và giờ Laborit đã đến Paris. Anh được chuyển đến bệnh viện quân y uy tín nhất quốc gia, Val-de-Grâce, chỉ cách Sorbonne vài dãy nhà. Ở đó, với cơ hội gặp gỡ nhiều chuyên gia và các nguồn lực lớn hơn nhiều, anh mở rộng nghiên cứu của mình.

Anh cần một chuyên gia về thuốc và đã tìm thấy một nhà nghiên cứu nhiệt tình tên là Pierre Huguenard. Laborit và Huguenard cùng xúc tiến việc hoàn thiện kỹ thuật ngủ đông nhân tạo với những hỗn hợp pha chế gồm atropine, procaine, curare, các opioid khác nhau và các loại thuốc ngủ.

Một loại hóa chất khác mà cơ thể tiết ra để phản ứng với chấn thương khiến họ quan tâm là histamine. Histamine có liên quan đến tất cả mọi thứ trong cơ thể, không chỉ tiết ra để đáp ứng với chấn thương mà còn liên quan đến các phản ứng dị ứng, say tàu xe và căng thẳng. Có lẽ histamine đóng một vai trò trong phản ứng sốc. Vì vậy, Laborit cho một thành phần khác vào công thức pha chế của mình: một loại thuốc kháng histamine, một loại thuốc mới sau đó được phát triển mạnh để điều trị dị ứng. Và đó là khi mọi thứ bắt đầu trở nên thú vị.

THUỐC KHÁNG HISTAMINE được xem là nhóm lớn tiếp theo của các loại thuốc thần kỳ. Chúng có ảnh hưởng đến mọi thứ, từ viêm mũi dị ứng đến say sóng, cảm lạnh thông thường đến bệnh Parkinson. Các công ty dược phẩm làm việc ngày đêm cố gắng phân loại tất cả và tạo ra các phiên bản có thể đăng ký bản quyền.

Tuy nhiên, giống như tất cả các loại thuốc, chúng đều có tác

dụng phụ. Một tác dụng phụ sẽ đặc biệt rắc rối khi tiếp thị: thuốc kháng histamine thường gây buồn ngủ rất khó chịu (vài thập kỷ sau mới có thuốc chống dị ứng không gây ngủ như ngày nay). Loại buồn ngủ này khác với loại gây ra do thuốc an thần và thuốc ngủ. Thuốc kháng histamine không làm chậm mọi hoạt động của cơ thể. Thay vào đó, chúng dường như nhắm đến một phần cụ thể của hệ thần kinh: những năm 1940 các bác sĩ gọi nó là dây thần kinh giao cảm và phó giao cảm (ngày nay gọi là hệ thần kinh tự chủ). Đây là hệ thống thần kinh nền của cơ thể, các tín hiệu và phản ứng hoạt động ở cấp vô thức; chúng là những dây thần kinh giúp điều hòa ví dụ nhịp thở, tiêu hóa và nhịp tim. Laborit nghĩ chính những dây thần kinh này nắm giữ những bí mật của phản ứng sốc. Anh muốn một loại thuốc tác động chuyên biệt lên các dây thần kinh này mà không ảnh hưởng nhiều đến ý thức. Thuốc kháng histamine có vẻ làm được điều này.

Vì vậy, anh và Huguenard bắt đầu thử nghiệm. Họ phát hiện ra việc bổ sung đúng liều thuốc kháng histamine vài giờ trước khi phẫu thuật giúp bệnh nhân, mặc dù vẫn tỉnh táo, “cảm thấy không đau, không lo lắng và thường không nhớ đến ca phẫu thuật,” Laborit viết. Laborit phát hiện một lợi ích nữa là bệnh nhân cần ít morphine hơn để giảm đau. Các loại hỗn hợp bổ sung kháng histamine, cùng với ngủ đông nhân tạo cho kết quả ít sốc phẫu thuật và ít tử vong hơn.

Nhưng còn nhiều việc phải làm. Anh thực sự không muốn dùng thuốc kháng histamine trong hỗn hợp thuốc của mình – nói cho cùng, anh không điều trị dị ứng hay say tàu xe – mà chỉ muốn một trong những tác dụng phụ của thuốc kháng histamine. Anh chỉ tìm thứ làm giảm nỗi lo âu, sự bình tĩnh pha chút lâng lâng mà anh đã thấy ở một số bệnh nhân. Anh muốn một loại thuốc kháng

histamine có được tất cả tác dụng phụ trên. Do đó anh viết thư cho công ty dược phẩm lớn nhất của Pháp, Rhône-Poulenc (RP) và đề nghị các nhà nghiên cứu ở đó tìm kiếm một loại thuốc như vậy.

May mắn thay, anh gặp đúng người đúng lúc. RP rất tích cực trong việc tìm kiếm các loại thuốc kháng histamine mới hơn, tốt hơn và giống như tất cả các công ty dược phẩm khác, họ tạo ra nhiều loại hóa chất thất bại chất đầy trên kệ – những loại thuốc hoặc quá độc hoặc có quá nhiều tác dụng phụ. Họ bắt đầu kiểm tra lại những loại hóa chất thất bại đó.

Vài tháng sau, vào mùa xuân năm 1951, công ty giao cho Laborit một loại thuốc thử nghiệm có tên RP-4560. Họ bỏ qua nó vì nó hầu như không có tác dụng như thuốc kháng histamine. Tuy nhiên nó có tác động mạnh đến hệ thần kinh. Các thử nghiệm trên động vật cho thấy nó tương đối an toàn. Đó chính là thứ Laborit đang tìm kiếm.

Hóa ra đó là thứ tuyệt vời nhất mà anh cho thêm vào hỗn hợp pha chế. Nó rất mạnh; một lượng nhỏ là tất cả những gì cần thiết. Và nó thật công hiệu: RP-4560 được dùng trước nhiều loại phẫu thuật khác nhau, từ điều trị vết thương đến tiểu phẫu, đã giảm lo lắng, cải thiện tâm trạng của bệnh nhân và giảm nhu cầu sử dụng các loại thuốc khác. Những bệnh nhân dùng nó thấy tỉnh táo, nhận biết mọi thứ và có vẻ chịu đựng cơn đau tốt hơn, cần ít thuốc gây mê hơn. Thật kỳ lạ. Không phải cơn đau biến mất. Họ nhận biết họ đang đau đớn, nhưng dường như không lo lắng về điều đó. Họ biết họ sẽ có một cuộc phẫu thuật, nhưng có vẻ lãnh đạm. Laborit nhận thấy họ thờ ơ – “tách rời” với sự căng thẳng.

Những phát hiện của anh trở thành chủ đề bàn tán ở Val-de-Grâce. Laborit giờ đây đã nhiệt tình quảng bá nó. Một ngày nọ

trong bữa ăn trưa ở căng tin nhân viên, anh lắng nghe một người bạn – trưởng khoa tâm thần của bệnh viện – than vãn về việc các bệnh nhân tâm thần nặng phải mặc những chiếc áo bó thân, một điệp khúc buồn thảm của nhiều thế hệ chăm sóc bệnh nhân tâm thần. Thật đau lòng khi phải trói buộc những người điên quá kích động, quá hưng cảm, quá nguy hiểm để chăm sóc họ. Họ la hét và đấm đá, đôi khi tấn công người khác hoặc làm tổn thương chính họ. Vì vậy, họ bị đánh gục bằng thuốc hoặc bị trói vào giường, hoặc mặc áo bó. Thật đau lòng.

Laborit có một ý tưởng. Ông nói với những người bạn cùng ăn trưa rằng thay vì áp chế, hãy thử cho những bệnh nhân hưng cảm này một liều RP-4560 và làm mát bằng nước đá.

Bedlam

Mỗi buổi sáng, những người điên có thể được tìm thấy trong phòng chờ ở Sainte-Anne, nơi cảnh sát hoặc các thành viên trong gia đình đem họ đến vào đêm trước, “đầu óc sôi sục vì giận dữ, đau buồn cực độ, hoặc vô hồn,” một bác sĩ nhớ lại. Họ là những kẻ điên, những kẻ kích động, những người nhìn thấy ảo giác và nghe thấy những tiếng nói, những kẻ tuyệt vọng, lạc lõng.

Khi quá nặng, kết cục của họ là tại Sainte-Anne, bệnh viện tâm thần duy nhất thuộc địa phận của Paris. Mỗi thành phố lớn đều có một phiên bản Sainte-Anne riêng, một bệnh viện tâm thần do chính phủ tài trợ, một nhà thương điên được thiết kế để loại bỏ những người điên ra khỏi xã hội, trợ giúp họ, giữ họ an toàn – và cho khuất mắt.

Chúng được gọi là nhà thương điên vì lý do chính đáng: Người mắc bệnh tâm thần cần một nơi ẩn náu. Phần lớn trong lịch sử,

số phận những người điên phụ thuộc vào sự thương xót của gia đình họ, và gia đình thì giấu những người khổ sở cực độ này trong phòng ngủ phía sau hay nhốt họ ở tầng hầm, hiếm có ngoại lệ. Một số được đối xử tử tế, những người khác bị xiềng xích, đánh đập và bỏ đói.

Điều đó thay đổi cùng với cuộc Cách mạng Công nghiệp và sự phát triển của các thành phố. Khi áp lực và sự chia cách của các gia đình tăng lên, những người điên ngày càng nhiều trên đường phố. Họ trở thành trách nhiệm của những người khác – hoặc không ai cả.

Các tổ chức từ thiện được thành lập và các phong trào xã hội xúc tiến việc chăm sóc nhân đạo. Giường bệnh, thức ăn và chăm sóc y tế được cung ứng. Trong thế kỷ mười chín, giải pháp ở Mỹ là xây dựng những nhà thương điên lớn, được thiết kế theo mô hình chăm sóc tiên tiến, với khuôn viên giống như công viên, các xưởng nghệ thuật thoáng mát và trị liệu chuyên nghiệp, giám sát bởi các bác sĩ được đào tạo chuyên về điều trị rối loạn tâm thần. Thiết kế nhà thương điên cho phép cách ly nam và nữ, nhóm hung bạo với nhóm thờ ơ, nhóm có thể chữa khỏi (thường ở những phòng dễ thấy phía trước) với nhóm không chữa được (thường bị nhốt lại ở phía sau, nơi mà tiếng kêu khóc và mùi hôi thối ít gây phiền hà cho khách). Chế độ ăn uống tốt cho sức khỏe và đơn giản, các biện pháp trừng phạt rất hiếm, và ở đây như một nhà văn nói, “họ sẽ dần dần tỉnh táo nhờ tác động môi trường của trại tâm thần”.

Cũng có nhiều lợi ích cho y khoa ở đây. Với tất cả các loại rối loạn tâm thần tập trung ở một nơi, các bác sĩ tâm thần có thể nghiên cứu phổ rộng các tình trạng bệnh lý trong các hoàn cảnh phần nào được kiểm soát, cho phép hiểu sâu hơn về bệnh tâm thần và tăng cơ hội tìm ra phương pháp chữa trị.



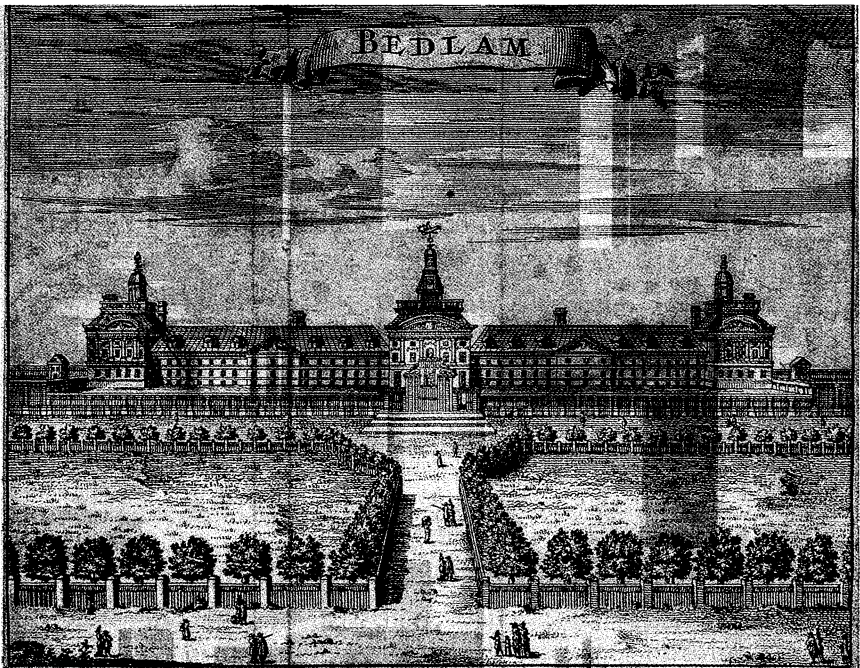
Người đàn ông trong bộ áo bó. Nhà thương điên ở Pháp, 1838. Bộ sưu tập Wellcome

Trong mọi trường hợp điều này thật lý tưởng. Và theo nhiều cách, nó đã thành công.

Ví dụ, ở Anh, có cỡ vài nghìn bệnh nhân đang được giữ lại – thường là bị giam cầm – trong một số bệnh viện tâm thần như Bệnh viện Hoàng gia Bethlem khét tiếng, bên ngoài Luân Đôn, thường được biết đến dưới cái tên Bedlam. Vào thế kỷ thứ mười tám, Bedlam trở nên nổi tiếng vì họ cho phép những vị khách buồn chán trả chút tiền để vào đi dạo ngắm nghía các bệnh nhân, biến chứng loạn trí thành một trò giải trí vào buổi tối. Một thế kỷ sau, riêng khu vực Luân Đôn có đến mười sáu nhà thương điên lớn. Số bệnh nhân trung bình của mỗi nhà thương điên tăng từ gần sáu mươi người vào năm 1820 lên gấp mười lần trong vòng vài

thập kỷ. Ở Mỹ, số bệnh nhân cũng tăng nhanh như vậy. Đến năm 1900, nhà thương điên ở Mỹ oằn mình dưới áp lực của 150.000 bệnh nhân tâm thần.

Hầu hết số này được hỗ trợ bởi chính quyền, thông qua ngân sách tiểu bang và quận hoặc bởi các tổ chức từ thiện. Do đó, giá cả chăm sóc tại nhà thương điên công cộng khá thấp đối với các gia đình. Con số này tiếp tục tăng lên khi ngày càng nhiều gia đình bỏ ông bà bị lẫn, chú bác nghiện rượu và trẻ em bị tâm thần ở lại đây vì giá rẻ. Cảnh sát cũng đưa những người nghiện ma túy, những người điên lang thang các góc phố và những kẻ phá phách vào trại thương điên. Trại cải tạo, trại tể bắn, bệnh viện và nhà tù cũng san bớt gánh nặng sang. Những nhà thương điên lớn bị quá tải.



Bệnh viện Bethlem [Bedlam] tại Moorfields, London: nhìn từ phía bắc, với những người đi bộ ở phía trước. Khắc gỗ. Bộ sưu tập Wellcome

Nhiều bệnh nhân trong đó có thể được chữa khỏi. Nhà thương điên là tốt nhất cho các trường hợp bệnh nhân bị suy sụp tinh thần tạm thời hoặc bị sang chấn tâm lý, sau vài tuần nghỉ ngơi và tĩnh dưỡng có thể được ra viện.

Nhưng nhiều trường hợp được coi là không thể chữa được. Những người này bao gồm người già “lẩn” (ngày nay chúng ta gọi là chứng sa sút trí tuệ, như bệnh Alzheimer), người thiếu năng trí tuệ bẩm sinh và những người hoàn toàn mất khả năng kết nối với thực tại và không thể hồi phục. Nhóm thứ hai – những người trốn vào một góc và không di chuyển trong nhiều tháng liền, hoặc nói lảm nhảm vô nghĩa không ngớt, nhìn thấy những thứ không có ở đó, hoặc nghe thấy những tiếng nói bảo họ làm cái này cái kia – ngày nay thường được gọi là bệnh tâm thần phân liệt. Hơn nữa, vì không ai biết chắc điều gì gây ra các căn bệnh loại này nên không ai có thể chế ngự chúng. Như một chuyên gia viết, “Năm 1952, 15cm giữa hai tai là địa hạt ít được khám phá nhất trên hành tinh”. Còn điều mà ai cũng biết là đây: một khi những người “không thể chữa được” vào trại, khả năng cao là không bao giờ ra khỏi đó. Họ sống trong các phòng phía sau cả đời, số lượng tăng thêm mỗi năm. Không chỉ con số tổng không ngừng tăng lên mà tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh nặng nhất không chữa được – chỉ chăm sóc duy trì – cũng tăng lên mỗi năm. Vào đầu thế kỷ hai mươi, hầu hết các nhà thương điên đều quá tải và thiếu nguồn lực. Từ một nơi nghỉ ngơi và hồi phục, chúng biến thành những trại tập trung đông đúc ồn ào, “những thùng chứa người điên”; ít quan tâm đến việc chữa bệnh mà tập trung chủ yếu vào sự an toàn và an thần. Nhà thương điên, như một chuyên gia nói, “trở thành thùng rác cho những trường hợp vô vọng”.

Ngoài ra – một điều hóa ra cũng rất quan trọng – chúng ăn sâu, hơn bao giờ hết, vào ngân sách chính phủ. Phần lớn các nhà thương điên lớn được tài trợ bởi các khoản tiền thuế của tiểu bang và quận, và khi chúng phình to ra, mỗi năm chúng càng chiếm nhiều hơn trong ngân sách của chính phủ. Mọi nỗ lực nhằm cắt giảm chi phí dẫn đến chất lượng chăm sóc ngày càng kém nhân đạo đi. Báo cáo về ngược đãi bệnh nhân tăng lên. Người nộp thuế mệt mỏi với chuyện này.

Khoa học thì sao? Có vẻ cũng không có gì tốt đẹp sắp xảy ra. Một thực tế đáng buồn là cơ hội chữa khỏi bệnh tâm thần vào năm 1950 không khả quan mấy so với năm 1880. Phẫu thuật thùy não và sốc điện lần đầu tiên được giới thiệu vào đầu thế kỷ hai mươi làm mọi người rất phấn khích, nhưng sau khi sự hào hứng giảm dần, mọi phát minh mới sớm chứng tỏ sự yếu kém. Khi đề cập đến những ca khó nhất, đặc biệt là bệnh tâm thần phân liệt, các bác sĩ tâm thần hầu như bó tay. Các bác sĩ tâm thần, mặc dù có một nền tảng kiến thức ấn tượng và ngày càng phát triển trong lĩnh vực sức khỏe tâm thần, nhưng hầu như không giúp đỡ được những bệnh nhân ốm yếu nhất của họ.

Bất lực

Năm 1952, công việc thường lệ mỗi buổi sáng tại bệnh viện tâm thần Sainte-Anne ở Paris diễn ra như thế này:

Những người đứng đầu các khoa phòng chính của bệnh viện trong trang phục chỉnh tề sẽ đến khu tiếp nhận và xem lại những gì đã cần quét chỗ họ đêm hôm trước. Khu tiếp nhận giống như một gian trưng bày phong phú tất cả những gì có thể xảy đến với tâm trí con người. Các bác sĩ có thể tìm ra ví dụ của mọi thể loại

mất trí và ghi lại những trường hợp thuộc lĩnh vực đang được quan tâm nghiên cứu. Buổi giao ban buổi sáng, một bác sĩ của Sainte-Anne viết, giống như “đi mua sắm trong chợ tâm thần”.

Những trường hợp thú vị nhất được đánh dấu cho những nhà nghiên cứu có hứng thú với chúng. Các trường hợp ít nghiêm trọng hơn, những người có khả năng được giúp đỡ nhiều nhất, được đưa đến Khoa Nội trú Tự nguyện (dùng từ “tự nguyện” là sai; một số ít tự đến, còn hầu hết do cảnh sát hoặc thành viên gia đình đưa đến). Các trường hợp khó hơn kết thúc tại các Khoa Cách ly Nam hoặc Nữ, các phòng bị khóa trái, nơi họ được theo dõi cẩn thận và nếu cần, bị cưỡng chế.

Một nơi khác trong bệnh viện vào những buổi sáng đầu những năm 1950, sải bước trong hội trường hoặc thông thả đi qua các khu trại với nhóm nhân viên dưới quyền là giám đốc Sainte-Anne, Jean Delay. Ông thấp bé nhưng rất có uy, một trí thức thực thụ theo khuôn mẫu giữa thế kỷ hai mươi, sắc sảo theo nhiều cách, quan tâm đến nhiều thứ, và luôn luôn hoài nghi. “Người uyên bác nhất, bí ẩn nhất, kín đáo nhất, nhạy cảm nhất, khắt khe nhất trong số các bác sĩ tâm thần học của Pháp,” một đồng nghiệp viết về ông sau khi ông qua đời. Delay là một “nghệ sĩ y khoa” thực thụ.

Khi còn trẻ, ông muốn trở thành một nhà văn, và ngoài công việc trong lĩnh vực sức khỏe tâm thần, ông viết mười bốn tác phẩm văn học, bao gồm tiểu thuyết và tiểu sử, được đón nhận nồng nhiệt, ông được Học viện Pháp bầu chọn là tột đỉnh trí tuệ của văn chương và tư tưởng.

Và Delay, mạnh mẽ trong bộ suit tối màu thanh lịch, giám sát Sainte-Anne, đánh giá toàn cảnh như một người nhìn từ ngoài vào, cân nhắc, phân tích và biến sự sôi sục của bệnh nhân thành

những cột dữ liệu thú vị, ông ít bày tỏ cảm xúc, tập trung vào nghiên cứu có ích, tìm kiếm các kết quả có thể đo lường được.

Delay cẩn thận, đúng và chính xác trong mọi thứ. Freud và những hậu duệ của ông có thể tạo ra trào lưu phân tâm học và nói chuyện trị liệu giúp những người mắc bệnh thần kinh giàu có cảm thấy nhẹ nhõm khi nói về giấc mơ và đời sống tình dục của họ, nhưng Delay biết điều đó không có ý nghĩa gì trong trại tâm thần. Bệnh nhân của ông có những vấn đề nghiêm trọng hơn, có khả năng bắt nguồn từ các rối loạn chức năng tự nhiên của não bộ. Delay tin rằng bệnh tâm thần nghiêm trọng là do sinh học, không phải do trải nghiệm cá nhân. Thời đó, ông là một nhà cách mạng muốn giải phóng tâm thần học ra khỏi những suy nghĩ mơ hồ và những lý thuyết chưa được chứng minh của Freud – nó phải bắt nguồn từ việc đo lường và thống kê, từ đó có thể có được vị trí của mình, tự hào sánh vai với các lĩnh vực y khoa đã được chấp nhận. Ông tin rằng chìa khóa nằm trong các mô và hóa chất của bộ não.

Sự tài giỏi và niềm tin của ông không có nhiều giá trị chữa bệnh. Đây là thất bại bắt nguồn từ cùng một vấn đề mà tất cả các bác sĩ tâm thần phải đối mặt: rất cuộc, không ai biết điều gì gây ra mất trí. Do đó, tìm cách chữa trị là một điều gần như không thể. Các bác sĩ tâm thần đã thử hầu hết mọi liệu pháp với hy vọng tìm thấy thứ gì đó hiệu quả, nhưng dường như không có gì có thể thay đổi quỹ đạo của loại bệnh mất trí nghiêm trọng. Nhiều bác sĩ và nhân viên trại tâm thần trở nên tuyệt vọng sau nhiều năm vùi đầu trong trại tâm thần; trầm cảm khá phổ biến ở những người chăm sóc, và tự tử không phải là hiếm. Nó xuất phát từ việc họ không có khả năng giúp đỡ những người cần giúp đỡ nhất. Một trong những nhân viên hàng đầu của Delay cảm thấy vậy sau một thập kỷ làm việc tại Sainte-Anne: “ Những gì tôi học được trong gần

mười năm không giúp tôi điều trị bệnh tâm thần... Tôi chỉ là người quan sát bất lực”.

Sự thanh thản tuyệt đẹp

Chàng trai trẻ điên cuồng và quậy phá đã ra vào Val-de-Grâce hai lần và cả hai lần các bác sĩ tại bệnh viện quân đội Paris của Laborit đã làm tất cả những gì họ có thể: thuốc an thần, thuốc gây mê, phương pháp điều trị hôn mê bằng insulin, và hai mươi bốn phiên sốc điện. Khi “Jacques Lh”, tên được ghi trong báo cáo, bắt đầu đáp ứng, bình tĩnh hơn một chút, họ cho anh xuất viện. Vài tuần sau anh trở lại, mất kiểm soát, đe dọa tấn công. Vì vậy, lần này, vào tháng Một năm 1950, họ thử một thứ mới: thuốc thử nghiệm của Laborit, RP-4560. Không ai biết phải cho liều lượng thế nào. Đối với bệnh nhân phẫu thuật, Laborit phát hiện thuốc có tác dụng tốt với liều 5 đến 10 miligram. Vì vậy, các bác sĩ tâm thần Val-de-Grâce cho Jacques gấp mười lần. Chỉ trong vài giờ, chàng trai ngủ say sưa. Khi anh tỉnh dậy, trước sự ngạc nhiên của bác sĩ, anh giữ bình tĩnh được trong mười tám giờ trước khi rơi vào trạng thái hưng cảm. Họ cho anh một liều thuốc của Laborit nữa, rồi một liều nữa, với tần suất họ nghĩ là cần thiết, ở mức độ họ hi vọng sẽ hiệu quả. Họ cho thêm một số thuốc an thần và bất cứ thứ gì khác mà họ nghĩ có thể có lợi. Một điều kỳ lạ xảy ra. Thời gian bình tĩnh của Jacques kéo dài. Sau ba tuần, tình trạng của anh cải thiện đáng kể đến mức, như các báo cáo ghi lại, đủ tốt để chơi bài. Thế là anh được xuất viện.

Khi báo cáo về ca bệnh đơn lẻ bất thường liên quan đến một loại thuốc thử nghiệm được công bố vào cuối năm đó, nó gây ra một sự xáo động nhỏ trong giới tâm thần học. Một số bác sĩ

háo hức thử nghiệm thuốc của Laborit. Nhưng những người khác nghi ngờ sâu sắc – cả toàn bộ ý tưởng về việc điều trị bằng thuốc cho bệnh tâm thần (ngoài việc giúp bệnh nhân ngủ, đã có quá nhiều loại thuốc thất bại liên tiếp trong quá khứ) lẫn chính bản thân Laborit. Laborit có thể tài giỏi nhưng anh được cho là có chút quá ngạo mạn, quá tự phụ. Anh đã công bố những thành công của mình với RP-4560 trong phẫu thuật, thúc đẩy phương pháp ngủ đông nhân tạo. Anh không e ngại cho là loại thuốc này có thể ứng dụng trong lĩnh vực sức khỏe tâm thần. Nhưng Laborit không phải là một bác sĩ tâm thần, được đào tạo rất ít về sức khỏe tâm thần và còn xa mới thành một chuyên gia. Đối với giới chuyên môn hàng đầu về tâm thần ở Pháp, anh là một bác sĩ phẫu thuật với một số ý tưởng kỳ lạ. Bác sĩ phẫu thuật thì biết gì về tâm trí con người?

Tuy nhiên, đây là những kết quả thú vị. Công ty bào chế thuốc Rhône-Poulenc háo hức chia sẻ RP-4560 với các bác sĩ quan tâm, cộng đồng y khoa dần dần biết đến nó. Đến năm 1951, RP-4560 được thử nghiệm trên một số bệnh nhân với nhiều vấn đề khác nhau và một số lượng đáng ngạc nhiên trong đó dường như có cải thiện. Nó giảm ngứa và lo lắng ở một bệnh nhân bị bệnh chàm. Nó ngăn chặn nôn mửa ở một phụ nữ mang thai. Thuốc dường như có tác dụng trên một diện rộng các đối tượng mắc bệnh tâm thần: nó được dùng thử cho các bệnh nhân thần kinh, loạn thần, trầm cảm, tâm thần phân liệt, căng trương lực – kể cả những bệnh nhân được cho là bị rối loạn tâm lý. Liều dùng được thử và đánh giá; thời gian điều trị không xác định. Đôi khi thuốc không có tác dụng gì. Nhưng phần nhiều là có kết quả.

Trong một số trường hợp, các tác dụng dường như kỳ diệu.

Điều cần thiết tiếp theo là các chuyên gia có uy tín thử nghiệm

nó trên diện rộng. Đó là sự khởi đầu của một năm mà một nhà sử học tâm lý học gọi là “Cách mạng Pháp năm 1952”.

JEAN DELAY, giống như Laborit, quan tâm đến ý tưởng chung về sốc. Tuy nhiên, mối quan tâm của ông tập trung vào các tác động có lợi lên tinh thần của các loại sốc khác nhau. Điều trị sốc rất thịnh hành trong các nhà thương điên. Năm 1952, trọng tâm là sốc điện (đúng hơn là liệu pháp sốc điện, hoặc ECT). Một số kỹ thuật khác sử dụng thuốc hoặc thậm chí gây sốt để tạo hiệu ứng sốc. Trong một số trường hợp, không ai hiểu bằng cách nào mà những phương pháp điều trị này có tác dụng đáng kinh ngạc. Nhưng chỉ trong một số trường hợp. Thường sốc dường như không tốt chút nào.

Delay muốn có cái gì đó tốt hơn. Ông là người đề xướng ECT khá sớm. Ông thấy một số bệnh nhân tâm thần nặng cải thiện nhiều và có khả năng hoạt động tốt hơn sau khi thực hiện ECT. Nhưng ngay cả trong những điều kiện cẩn thận nhất, vẫn có nhiều thất bại. Trong những ngày đầu, ECT khá dã man và thường nguy hiểm. Bệnh nhân ECT rung giật và quần quai khi bị điện giật. Một số bệnh nhân bị co giật mạnh đến nỗi bị gãy xương. Một số tử vong.

Delay, luôn tìm kiếm các phương pháp điều trị sinh học, quyết tâm trong việc thử nghiệm thuốc hơn hầu hết các bác sĩ tâm thần. Nhân viên của ông đã thử nghiệm nhiều loại hóa chất để điều trị trầm cảm và căng trương lực. Delay đích thân thử nghiệm LSD ngay sau khi nó được phát hiện ra, và vào đầu những năm 1950, người của ông đã thử nghiệm tác dụng của mescaline đối với cả bệnh nhân bình thường và bệnh nhân tâm thần. Delay tin rằng thuốc là công cụ hữu ích.

Sainte-Anne là nơi lý tưởng để thử nghiệm những điều mới mẻ. Một ngày cuối năm 1951, một trong những người giỏi nhất của Delay, Pierre Deniker, tìm đến ông để chia sẻ câu chuyện từ người anh rể của mình, một bác sĩ phẫu thuật có nghe nói đến một số phương pháp chống sốc đang được thử nghiệm tại bệnh viện quân đội. Người thực hiện công việc này, Laborit, đã báo cáo rằng những bệnh nhân bình tĩnh và thờ ơ sau khi được làm mát và cho dùng một hỗn hợp thuốc. Người anh rể nói với Deniker, “Cậu có thể làm những gì cậu muốn với họ”. Và Deniker, giống như Laborit, nghĩ đến việc điều trị bệnh nhân tâm thần bằng loại thuốc đó. Có lẽ thuốc có thể giúp làm dịu những người bị kích động, lẫn và hung bạo nhất trong số họ. Sainte-Anne bắt đầu thử nghiệm thuốc của Laborit, RP-4560. Bệnh nhân đầu tiên là Giovanni A., một công nhân năm mươi bảy tuổi được cảnh sát đưa vào hồi tháng Ba năm 1952, nói sảng và không mạch lạc. Ông gây náo loạn trên đường phố và quán cà phê ở Paris, đeo một lọ hoa trên đầu và la hét với mọi người bằng những lời lẽ vô nghĩa. Ông trông giống như một người tâm thần phân liệt, một bệnh nan y.

Dưới sự giám sát của Deniker, ông được tiêm một liều RP-4560, đặt nằm xuống và làm lạnh bằng các túi nước đá. Giovanni ngừng la hét. Ông trở nên bình tĩnh, dường như rơi vào một cơn mê, như thể ông đang nhìn mọi thứ xung quanh từ xa. Ông ngủ. Ngày hôm sau họ lặp lại liệu trình. Ông giữ được bình thần miễn là được tiêm thuốc thường xuyên. Ông dần khá lên. Những tiếng la hét và lảm nhảm ít dần. Sau chín ngày ông có thể nói chuyện bình thường với các bác sĩ. Sau ba tuần, ông được xuất viện.

Không ai ở Sainte-Anne từng thấy điều gì như thế. Giovanni dường như tỉnh táo trở lại – như thể chứng bệnh nan y của Giovanni bằng cách nào đó đã được chữa khỏi. Deniker nhanh chóng thử

loại thuốc mới trên nhiều bệnh nhân hơn. Đầu tiên, anh tiếp tục bắt chước phương pháp ngủ đông nhân tạo của Laborit, làm mát bệnh nhân bằng túi nước đá sau khi tiêm, sử dụng quá nhiều nước đá khiến bộ phận dược phẩm và vật tư y tế gặp khó khăn trong việc cung ứng. Tuy nhiên, các y tá bực mình vì phải thường xuyên túc trực lấy nước đá nên họ đề nghị thử RP-4560 mà không làm mát. Họ thấy không cần đá, các bệnh nhân tâm thần vẫn đáp ứng tốt với thuốc.

Các y tá yêu thích RP-4560. Chỉ với một hoặc hai mũi tiêm tất cả những bệnh nhân khó khăn và nguy hiểm nhất biến thành những con cừu hiền lành. Deniker và Delay tôn trọng các y tá của họ; họ biết có thứ gì đó đặc biệt ở loại thuốc này khi y tá trưởng đến gặp họ, bị ấn tượng và hỏi, “Loại thuốc mới này là gì?” Bạn không thể đánh lừa các y tá.

Delay rất hứng thú với công trình này và thường xuyên có mặt bên cạnh Deniker. Họ mở rộng thử nghiệm. Mỗi trường hợp đều được theo dõi cẩn thận, kết quả được lập biểu đồ một cách tỉ mỉ.

Các mô hình bắt đầu xuất hiện. RP-4560 giúp bệnh nhân ngủ, nhưng không giống như thuốc ngủ thông thường. Nó không đánh gục họ. Nó khiến họ “chìm đắm trong sự thờ ơ ngọt ngào” như Delay mô tả – họ tỉnh táo, có khả năng giao tiếp tốt hơn, các biểu hiện điên rồ mờ nhạt dần. Điều này làm khả năng suy luận xuất hiện thường xuyên hơn: theo thời gian, thuốc khiến đầu óc của bệnh nhân bớt nhầm lẫn và mạch lạc hơn.

Họ bắt đầu thử nó trên những trường hợp nặng nhất tại Sainte-Anne, bao gồm cả những trường hợp vô phương cứu chữa, những bệnh nhân bị nhốt nhiều năm, bị trầm cảm, căng trương lực (bệnh nhân bất động hoặc vô cảm), tâm thần phân liệt và bất

kỳ loại rối loạn tâm thần nào không đáp ứng với các cách trị liệu khác. Họ nhận thấy thuốc này có “tác dụng làm dịu có chọn lọc và rất mạnh” với tất cả các trường hợp.

Một vấn đề lớn đối với những bệnh nhân mất trí nghiêm trọng là các bác sĩ không thể nói chuyện với họ một cách đơn thuần. Không giao tiếp được làm cho các phương pháp trị liệu bị hạn chế. Cuộc cách mạng thực sự bắt đầu khi nhiều bệnh nhân ở Sainte-Anne – không phải tất cả, nhưng nhiều người – bắt đầu nói chuyện với các bác sĩ. Năng lực trí tuệ của họ đã trở lại. RP-4560 không chỉ giúp bệnh nhân dịu lại. Nó “phá tan sự mê sảng và ảo giác,” một bác sĩ kinh ngạc. “Chúng tôi rất ngạc nhiên và háo hức với kết quả này,” một người khác nhớ lại.

Tác dụng không kém phần quan trọng của thuốc chính là lên nhân viên. Các bác sĩ và y tá trong trại tâm thần, những người vốn quen với tiếng ồn ào không ngớt từ các dãy phòng phía sau, xen vào đó là những cơn bột phát và la hét, giờ đây thấy bản thân ở trong một thế giới mới, yên tĩnh hơn, thanh bình hơn và có tương lai hơn. Quen với việc chấp nhận nhiều bệnh nhân không bao giờ được chữa khỏi, họ đột nhiên thấy mình có thể giao tiếp, giúp bệnh nhân tiến bộ hơn, mang đến cho bệnh nhân hy vọng.

Những trường hợp cảm động nhất liên quan đến những bệnh nhân không thể chữa khỏi, bị nhốt trong nhiều năm, vốn việc kết thúc cuộc đời trong trại tâm thần là điều hiển nhiên. Khi họ được tiêm những mũi RP-4560 đầu tiên và bắt đầu lấy lại nhận thức, như thể Rip Van Winkle⁹ thức dậy. Lần đầu tiên sau nhiều năm, họ có thể nói chuyện và khi được hỏi “Đây là năm bao nhiêu?” họ

⁹ Nhân vật trong truyện ngắn cùng tên của nhà văn Mỹ Washington Irving. Rip Van Winkle ngủ một giấc trên núi, khi tỉnh dậy trở về làng, mọi thứ đã đổi thay. Một ông cụ trong làng nhận ra ông và nói rằng ông đã mất tích 20 năm.

đáp lại là ngày tháng khi họ lần đầu tiên đến với Sainte-Anne. Giờ đây họ quay trở lại thế giới, hiểu những gì đã xảy ra với họ, bắt đầu giao tiếp, lắng nghe một điều gì đó khác với tiếng nói trong đầu, tham gia trị liệu bằng lao động, nói về những vấn đề của họ. Họ bắt đầu hồi sinh.

Những tác dụng này tuyệt vời đến nỗi không ai ngoài Sainte-Anne có thể tin chúng nếu Delay không tuyên bố chúng là có thật. Với trí tuệ siêu việt và nổi tiếng là nhà nghiên cứu cẩn thận, Delay thu hút sự chú ý. Ông đưa ra báo cáo đầu tiên về hiệu quả sử dụng RP-4560 vào một ngày mùa xuân đẹp trời năm 1952, trong biệt thự trang nhã của Viện Hàn lâm Phẫu thuật Quốc gia (Académie Nationale de Chirurgie) trên đường Rue de Seine. Khán giả bao gồm hầu hết các bác sĩ tâm lý và tâm thần học hàng đầu của Pháp với sự tò mò cao độ. Delay diễn thuyết rõ ràng và thanh lịch khiến người nghe kinh ngạc và làm bùng lên mối quan tâm đặc biệt.

Mặc dù ông công nhận sự đóng góp của một số nhà nghiên cứu ban đầu khác, lạ thay Delay không hề đề cập đến Laborit. Laborit và các đồng nghiệp của ông tại bệnh viện quân đội bị xúc phạm phần nào, điều này khơi mào một cuộc chiến cá nhân và nghề nghiệp trong việc ghi nhận công lao khoa học âm ỉ trong nhiều năm. Thực tế cả hai đều xứng đáng được ghi công: Laborit thúc đẩy việc tạo ra RP-4560 và đề xuất giá trị của nó; công trình của Delay hợp thức hóa nó cho trong việc chăm sóc bệnh nhân tâm thần và giới thiệu nó với thế giới.

Từ tháng Năm đến tháng Mười năm 1952, Delay và Deniker xuất bản sáu bài viết chi tiết về các thực nghiệm ban đầu của họ trên hàng chục bệnh nhân mắc chứng hưng cảm, rối loạn tâm thần cấp tính, mất ngủ, trầm cảm và kích động. Một bức tranh toàn cảnh xuất hiện: đây là một tiến bộ mới quan trọng trong điều

trị một số rối loạn tâm thần, không phải tất cả. Nó đặc biệt có giá trị trong điều trị chứng hưng cảm, lẫn, và có thể là tâm thần phân liệt. Nhưng nó không có tác dụng cho trầm cảm. Ngoài ra, giống như tất cả các loại thuốc, nó có tác dụng phụ: Sử dụng quá nhiều thuốc trong một thời gian dài có thể khiến bệnh nhân uể oải, thờ ơ, vô cảm quá mức – có thể làm cho họ sống không ra sống, chết không ra chết.

Ngày càng có nhiều bác sĩ bắt đầu yêu cầu lấy mẫu thuốc thử nghiệm và Rhône-Poulenc vui mừng cung cấp. Nó được thử nghiệm trên khắp nước Pháp, sau đó lan sang phần còn lại của châu Âu. Các báo cáo gửi về với một loạt các hiệu ứng đáng kinh ngạc, nhiều tác dụng trong số đó nằm ngoài phạm vi tâm thần học. Như Laborit đã nhận thấy, nó rất tốt trong việc chuẩn bị cho bệnh nhân trước phẫu thuật và dường như làm tăng tác dụng của thuốc gây mê, do đó giúp giảm liều thuốc mê. Thuốc có hiệu quả trong trị liệu giấc ngủ, dịu chứng say tàu xe, dịu cơn buồn nôn và nôn của các phụ nữ mang thai. Và mọi người đồng ý rằng nó có vẻ khá an toàn.

Rhône-Poulenc không chắc chắn phải làm gì với tất cả những tin tốt này. RP-4560 có quá nhiều tác dụng đến nỗi công ty không thể quyết định cách tiếp thị nó. Vì vậy, họ đưa nó ra thị trường vào mùa thu năm 1952 dưới tiêu đề mơ hồ “thuốc điều hòa hệ thống thần kinh mới”, một chút giống chất gây nghiện, một chút thôi miên, an thần, giảm đau, chống nôn và hỗ trợ gây mê gom lại thành một. Tất cả điều này, cộng với các tác động tích cực đến bệnh tâm thần. Thuốc giúp cho các bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ sản khoa và bác sĩ tâm thần như nhau. Một loại thuốc như vậy sẽ có tên thương mại là gì? Một cái gì đó mơ hồ, một cái gì đó ám chỉ những điều to lớn. Vì vậy, nó được đưa ra với tên Megaphen ở Pháp và Largeactil

(“tác dụng rộng lớn”) ở Vương quốc Anh. Nhưng hầu hết các bác sĩ gọi nó bằng tên hóa học mới, chlorpromazine (CPZ).

Các bác sĩ tâm thần và nhân viên chăm sóc sức khỏe tâm thần đã chờ đợi một loại thuốc thần kỳ dành cho họ trong hàng thập kỷ, thứ thuốc điều trị bệnh tâm thần tương tự như thuốc kháng sinh trị các bệnh nhiễm trùng, thuốc kháng histamine giải dị ứng và insulin tổng hợp điều trị bệnh tiểu đường. CPZ giống như những gì họ trông đợi.

Tất cả điều này xảy ra trước khi các thử nghiệm trên động vật được tiến hành đầy đủ, trước khi có bất kỳ hiểu biết nào về cách CPZ hoạt động trong cơ thể và tính an toàn khi sử dụng lâu dài.

Sự di cư

Rhône-Poulenc bán bản quyền loại thuốc mới này ở Mỹ cho Smith, Kline & French (SKF), một nhà sản xuất thuốc năng nổ và đang lên. SKF sẵn sàng để FDA thử nghiệm. “Họ rất thông minh,” một nhà nghiên cứu nói về cách công ty làm. SKF đệ trình thuốc lên FDA với công năng điều trị chứng buồn nôn và nôn, không nói gì về sức khỏe tâm thần. Điều đó làm cho việc chấp thuận diễn ra nhanh chóng; FDA đồng ý chỉ trong vòng vài tuần sau khi họ nộp hồ sơ vào mùa xuân năm 1954. Một khi FDA chấp thuận, thuốc được coi là an toàn, các bác sĩ có thể tự do kê đơn thuốc cho bất cứ điều gì họ muốn (cách thực hành kê đơn “không liên quan nhân mác” này trở thành một phần quan trọng của việc tiếp thị nhiều loại thuốc khác). SKF đặt tên cho nó, hơi mơ hồ, Thorazine. Họ bắt đầu đẩy mạnh việc sử dụng nó trong các bệnh viện tâm thần.

Công việc của SKF bây giờ là bán loại thuốc mới này không phải cho công chúng, mà cho các bác sĩ Mỹ. Họ đặt mọi thứ họ có



Quảng cáo Thorazine

vào đó, tung ra một chiến dịch tiếp thị huyền thoại. Họ đưa Delay và Deniker từ Pháp đến để nói chuyện; tạo ra một đội đặc nhiệm gồm năm mươi thành viên để tổ chức các hội thảo y khoa, vận động hành lang với các lãnh đạo bệnh viện và tổ chức các sự kiện cho các cơ quan lập pháp tiểu bang nhằm nêu bật việc giảm tải cho các trại tâm thần nhờ vào thuốc. Họ đảm bảo tất cả các bài báo mới ghi nhận các hiệu ứng tích cực của CPZ được nhiều người đọc, khuyến khích nghiên cứu và thậm chí sản xuất một chương trình truyền hình, *The March of Medicine* (Cuộc hành quân của y học), trong đó chính chủ tịch của SKF trình bày về tác dụng của thuốc mới.

Thorazine “cắt cánh như tên lửa bắn ra,” một trong những giám đốc của SKF nhớ lại. Bộ phận PR của SKF hoạt động hết tốc lực, đẩy mạnh nội dung lên các tờ báo và tạp chí. “Thuốc thần kỳ của 1954?” một câu hỏi trên tạp chí *Time*. Sự nhiệt tình được thúc đẩy

bởi kinh nghiệm thực tế. Nhiều câu chuyện được lan truyền trong giới bác sĩ. Có một bệnh nhân tâm thần không nói một lời nào trong suốt ba mươi năm và sau hai tuần sử dụng Thorazine, ông nói với những người chăm sóc điều cuối cùng ông nhớ được là vượt qua một chiến hào trong Thế chiến I. Sau đó, ông hỏi bác sĩ của mình, “Khi nào tôi được xuất viện?”.

“Điều đó,” bác sĩ của ông nói, “là một phép màu thực sự của Chúa”.

Có bác sĩ đọc tạp chí, nhận thấy thuốc có tác dụng tốt, nên thế chấp nhà và bỏ toàn bộ tiền vào cổ phiếu của SKF. Đó là một khoản đầu tư tốt: loại thuốc mới đạt doanh số bán khổng lồ. Đến năm 1955, riêng Thorazine chiếm một phần ba doanh số của SKF; công ty buộc phải bước vào một cuộc thuê mướn và xây dựng điên cuồng, để có thêm nhiều cơ sở sản xuất mới đáp ứng nhu cầu tiêu thụ thuốc.

Đó chỉ là khởi đầu. Năm 1958, tạp chí *Fortune* xếp SKF là tập đoàn số hai ở Mỹ về lợi nhuận ròng sau thuế trên vốn đầu tư. Doanh thu của công ty tăng gấp sáu lần trong khoảng thời gian từ 1953 đến 1970, Thorazine đóng góp phần lớn. Công ty bơm một phần lợi nhuận vào việc nghiên cứu, xây dựng phòng thí nghiệm hiện đại nhằm tìm ra nhiều loại thuốc tâm thần hơn. Các công ty khác cũng nối đuôi theo.

Thuốc tâm thần đột nhiên có khắp mọi nơi. Thuật ngữ “thuốc tâm thần” được sử dụng trong cuốn sách này không bao gồm các chất có thể ảnh hưởng đến tâm trạng hoặc trạng thái tinh thần, một danh sách có thể bao gồm mọi thứ từ cà phê sáng đến cocktail buổi tối, cùng với mọi loại ma túy bạn có thể mua ngoài phố. Các loại thuốc tâm thần mới, những loại thuốc lần đầu tiên xuất hiện

vào những năm 1950, là những loại thuốc hợp pháp được phát triển chuyên biệt bởi các công ty dược phẩm làm giảm các rối loạn tâm thần.

CPZ là thuốc đầu tiên, vào năm 1952, trở thành thuốc đầu tiên trong nhóm thuốc chúng ta gọi là “thuốc chống loạn thần”. Tiếp ngay sau là Miltown, thuốc an thần hằng ngày đầu tiên điều trị chứng lo âu nhẹ, vào năm 1955. Miltown được phát hiện một cách tình cờ, khi một nhà nghiên cứu đang tìm kiếm một chất bảo quản penicillin nhận thấy một số con chuột thí nghiệm của anh trông rất thoải mái. Nó làm náo động dân chúng ở Hoa Kỳ, “một ly martini trong viên thuốc” có thể làm giảm căng thẳng và các ngôi sao Hollywood – chỉ trong vòng vài năm, Jerry Lewis đã liên tục nói đùa về Miltown khi dẫn chương trình trao giải Oscar – các giám đốc điều hành cao cấp và các bà vợ ngoại ô nhanh chóng dùng nó. Các loại “thuốc an thần nhẹ” khác như Librium và Valium ra đời tiếp ngay sau đó, khởi đầu một cơn sốt diện rộng với các loại thuốc mà *Rolling Stones* gọi là “Người trợ giúp bé nhỏ của Đức Mẹ”.

Sau đó, một nhà nghiên cứu Thụy Sĩ đầu những năm 1950 đang nghiên cứu về cách điều trị bệnh lao, nhận thấy một số bệnh nhân lao bị bệnh trầm cảm nhảy múa trong hội trường sau khi uống một trong những loại thuốc người này đang thử nghiệm. Nó được gọi là iproniazid và nó đã trở thành một trong những thuốc chống trầm cảm đầu tiên được tung ra thị trường vào cuối những năm 1950, mở ra cánh cửa cho Prozac và một loạt các thuốc chống trầm cảm khác trong những năm 1980 và 1990.

Đột nhiên, các bác sĩ tâm thần, chỉ mới vài năm trước không có thuốc điều trị các triệu chứng rối loạn tâm thần tồi tệ nhất, giờ có một vài nhóm thuốc mới để lựa chọn. Một lĩnh vực nghiên

cứu hoàn toàn mới, dược lý học tâm thần (psychopharmacology), nổi lên. Thúc đẩy bởi cách tiếp thị mạnh mẽ qua kênh bác sĩ mà SKF đã làm quá hoàn hảo với Thorazine, những loại thuốc mới này đều trải qua thời vàng son của chu kỳ Seige – thuốc an thần trở thành loại thuốc đặc trưng của thập niên 1960 và 1970; thuốc chống trầm cảm nở rộ thành thuốc bom tấn vào những năm 1980 và 1990; và nhóm thuốc chống loạn thần đang lên, ngày nay bao gồm Seroquel, Abilify và Zyprexa luôn nằm trong số các loại thuốc bán chạy nhất tại Mỹ.

Tại sao tất cả các loại thuốc tâm thần này đột nhiên xuất hiện vào những năm 1950? Có mối liên quan nào với nhu cầu đối phó với nỗi đau và căng thẳng sau Thế chiến II của xã hội, hoặc mong muốn thoát khỏi các luật lệ của thời đại Eisenhower. Cho dù lý do gì đi nữa, các thuốc tâm thần mới làm thay đổi thái độ của người Mỹ đối với việc uống thuốc. Bây giờ dược phẩm không phải là thứ bạn dùng chỉ để giải quyết một số vấn đề sức khỏe nghiêm trọng: chúng là thứ bạn dùng sau khi làm việc để thư giãn hoặc theo thời gian giúp thay đổi khả năng ứng phó với thực tế hằng ngày. Các loại thuốc tâm thần những năm 1950 tạo tiền đề cho làn sóng tiếp theo của thuốc kích thích những năm 1960, khi các thuốc tạo ra loại ảo giác nhiều màu sắc và khiến tâm trí bay bổng hơn (hallucinogen) trở thành một cơn sốt. Các thuốc tâm thần đã thay đổi văn hóa Mỹ.

VÀ CHÚNG CHẮC CHẮN đã cách mạng hóa việc chăm sóc sức khỏe tâm thần. Việc SKF truyền thông Thorazine một cách ồ ạt giúp thuốc bán được số lượng khổng lồ trong các bệnh viện tâm thần công cộng. Lúc đầu, các bác sĩ tâm thần chấp nhận nó một

cách dè dặt, tin rằng không có viên thuốc nào thực sự có thể giải quyết các vấn đề về tâm thần, rằng con đường đến với sức khỏe tâm thần phải qua Freud và nói chuyện trị liệu, không phải thuốc. Nhiều bác sĩ tâm thần lập luận rằng Thorazine chỉ đơn giản che giấu những vấn đề tiềm ẩn, nó không khắc phục chúng. Sự chia rẽ bắt đầu rõ rệt trong cộng đồng sức khỏe tâm thần, với một bên là các nhà trị liệu tâm lý – những người theo trường phái Freud, thường hành nghề tư nhân, điều trị từng bệnh nhân một và thường được trả thù lao cao, và bên kia là các bác sĩ của nhà thương điên – thường là thuộc các bệnh viện công, lương thấp hơn và phải xử lý hàng chục hoặc hàng trăm ca bệnh. Nhóm theo thuyết Freud phụ trách phần lớn cơ sở hạ tầng chuyên nghiệp cho tâm thần học trong những năm 1950, và “tôi có thể nói với bạn rằng những người tiên phong trong ngành dược lý học tâm thần bị coi là lang băm và lừa đảo,” một trong những người tiên phong trong việc sử dụng thuốc nói. “Tôi bị buộc tội không khác gì những kẻ bán dầu rắn ngày xưa ở miền Tây hoang dã.” Ý tưởng một viên thuốc có thể được sử dụng để điều trị cho một cơ quan phức tạp, bí ẩn, tinh vi như bộ não con người là không thể tin được. Những người quảng bá các phương pháp chữa bệnh bằng hóa chất khó tin như vậy dường như không khác gì những kẻ bán thuốc đặc chế xưa kia chào hàng trong những chuyến lưu diễn bán thuốc tại các thị trấn nhỏ.

Chính các bác sĩ ở các trại tâm thần thực sự đánh giá cao tác dụng của CPZ. Đó là một loại thuốc đột phá, một cái gì đó thực sự mới, một cái gì đó mang lại hy vọng. Khi những bệnh nhân tâm thần nặng lần đầu tiên có thể nói chuyện kể từ lúc khởi phát bệnh, họ nói với người chăm sóc những điều như “tôi có thể đối phó với những giọng nói trong đầu tốt hơn” và “nó giúp tôi tập trung trở

lại”. Mặc dù họ vẫn có thể nghe thấy giọng nói và bị hoang tưởng, những triệu chứng này không làm phiền họ nhiều như trước. Bây giờ họ có thể nói về những gì họ trải qua. Họ có thể hoạt động bình thường.

Khi việc sử dụng CPZ lan rộng, những chiếc áo bó bị cất vào tủ. Những bệnh nhân vốn không thể tiếp cận bắt đầu cởi mở. Một bác sĩ nhớ đến một bệnh nhân mắc hội chứng căng trương lực, một người đàn ông nhiều năm câm nín, xoắn vặn cơ thể trong tư thế kỳ lạ như một con cú. Sau vài tuần điều trị với thuốc, ông chào hỏi bác sĩ như người bình thường và hỏi xin vài quả bóng bi-a. Khi có chúng, ông bắt đầu tung hứng.

“Hãy nhìn xem, bạn không thể tưởng tượng được,” một bác sĩ khác ứng dụng CPZ từ sớm nói. “Bạn biết không chúng tôi thấy những điều không thể hình dung nổi – những ảo giác, những hoang tưởng bị loại bỏ bằng một viên thuốc!... Điều này thật mới mẻ và tuyệt vời.” Đến năm 1958, một số bệnh viện tâm thần chi 5% ngân sách cho CPZ.

Và sau đó là cuộc di cư.

Trong hai thế kỷ, số bệnh nhân trong bệnh viện tâm thần tăng lên không ngừng. Nhưng vào cuối những năm 1950, trước sự ngạc nhiên của hầu hết mọi người, lần đầu tiên trong lịch sử, con số này bắt đầu đi xuống.

Hai lý do là thuốc và chính trị. Thuốc thì, tất nhiên, là CPZ và tất cả các thuốc chống loạn thần tương tự sau đó. Nhờ có các thuốc này, bác sĩ có thể kiểm soát các triệu chứng của bệnh nhân đủ để cho phép họ xuất viện và trở về với gia đình và cộng đồng. Nhiều người có thể đi làm trở lại. Không giống như opiate hoặc thuốc ngủ, các loại thuốc mới gần như không thể dùng quá liều.

Vì thuốc chống loạn thần không gây cảm giác lâng lâng mơ màng nên không ai muốn dùng nhiều. Chúng chỉ đơn giản giúp bệnh nhân giảm bớt các triệu chứng đủ để hoạt động bình thường. Không ai lạm dụng thuốc. Vì vậy, thay vì sống nhiều năm trong nhà thương điên, bệnh nhân giờ đây có thể được chẩn đoán, điều trị, được kê đơn và cho ra viện.

Chính trị đến từ các nhà hoạch định ngân sách của tiểu bang và quận, những người từ lâu đã lo lắng về chi phí phát sinh như năm sau mưa của các cơ sở chăm sóc sức khỏe tâm thần công cộng. Đưa bệnh nhân ra khỏi nhà thương điên và bệnh viện tâm thần là tình thế lợi cả đôi đường: Bệnh nhân được sống cuộc sống của họ và người nộp thuế thoát khỏi một gánh nặng lớn. Nếu các nhà thương điên thu hẹp lại, thì gánh nặng thuế cũng vậy. Tiền được giải phóng cho các chương trình khác. Một số tiền sẽ được rót cho hoạt động tư vấn cộng đồng, nơi giữ liên lạc với các bệnh nhân mới được xuất viện để đảm bảo họ tiếp tục dùng thuốc và (người ta hy vọng nơi này sẽ) theo dõi sự hòa nhập thành công của họ với xã hội. Phần còn lại có thể được sử dụng cho các ưu tiên khác, như giáo dục.

Thời đại chăm sóc sức khỏe tâm thần dựa vào cộng đồng bắt đầu và các bệnh viện tâm thần cũ trống không. Hàng nghìn bệnh nhân được xuất viện mỗi năm, nhiều người mang theo đơn thuốc CPZ. Năm 1955, có hơn nửa triệu bệnh nhân tại các bệnh viện tâm thần của các bang và hạt. Đến năm 1971, con số này cắt giảm gần một nửa. Đến năm 1988, nó giảm hơn hai phần ba. Những nhà thương điên khổng lồ trên bãi cỏ xanh ngày trước bị phá hủy hoặc biến thành những khách sạn sang trọng.

Vài năm đầu của sự thay đổi này là thời kỳ rất lạ. Các bác sĩ

từng nghĩ rằng họ không thể điều trị cho bệnh nhân tâm thần phân liệt giờ đây dỗi theo họ trở lại cuộc sống bên ngoài. Bệnh nhân tâm thần phân liệt không bao giờ tưởng tượng họ có thể rời trại tâm thần thì đột nhiên thấy mình cố gắng hàn gắn lại cuộc sống bị tan vỡ nhiều năm trước đó.

Điều này hiếm khi dễ dàng. Đột nhiên bệnh nhân được xuất viện, một bác sĩ nhớ lại, thấy vợ hoặc chồng họ đã tái hôn, rằng họ không có công ăn việc làm, hơn nữa khả năng đương đầu với cuộc sống, dù đã cải thiện, không được như trước khi họ bị bệnh. Tất cả mọi thứ phụ thuộc vào thuốc; nếu họ ngưng dùng thuốc, số lượng lang thang trên đường phố sẽ ngày càng tăng. Trong khi nhiều bệnh nhân mới xuất viện có thể tái hòa nhập thành công với gia đình và cộng đồng của họ, những người khác thì không. Tình hình trở nên tồi tệ hơn khi các cơ quan chính phủ không tài trợ đủ cho các nỗ lực cấp thiết phục vụ sức khỏe tâm thần cộng đồng.

Cuộc di cư ngày càng đông đảo sau năm 1965, khi các chương trình Medicare và Medicaid mới chi trả cho việc chăm sóc tại viện dưỡng lão nhưng lại không chi trả cho chăm sóc tâm thần đặc biệt tại các bệnh viện tâm thần của tiểu bang. Điều đó có nghĩa là hàng chục nghìn bệnh nhân tâm thần cao tuổi, nhiều người mắc bệnh Alzheimer, được chuyển ra khỏi bệnh viện tâm thần để vào viện dưỡng lão, với chi phí chăm sóc chuyển từ ngân sách của bang sang ngân sách liên bang. Việc sử dụng thuốc chống loạn thần trong viện dưỡng lão tăng vọt. Chi phí Medicare cũng vậy.

Giấc mơ bệnh nhân tâm thần trở lại hòa nhập xã hội dần dần bị hủy hoại. Ngày càng nhiều bệnh nhân trẻ tuổi, đặc biệt là những người thấy mình không thể sống cùng gia đình, cuối cùng phải ngồi tù. Hơn một nửa số tù nhân nam ngày nay, theo một cuộc khảo sát gần đây, được chẩn đoán mắc bệnh tâm thần, cùng với

3/4 tù nhân nữ. Người vô gia cư bị bệnh tâm thần lang thang trên đường phố của mọi thành phố và nhiều thị trấn nhỏ ở Mỹ.

Chúng ta vẫn đang đối phó với điều không mong muốn này. Số lượng giường trong các bệnh viện tâm thần công – vốn dành cho người nghèo – giảm đáng kể. Cùng lúc đó, số lượng giường ở các cơ sở chăm sóc sức khỏe tâm thần tư nhân – dành cho người giàu – tăng vọt.

CPZ thay đổi linh hồn của việc chăm sóc sức khỏe tâm thần. Vào năm 1945, khoảng hai phần ba số bệnh nhân của Menninger Clinic tại Houston tham gia điều trị bằng phân tâm học hoặc tâm lý trị liệu. Năm 1969, chỉ còn 23 phần trăm. Vào những năm 1950, hầu hết các trường y ở Mỹ đều có một vài bác sĩ tâm thần học bán thời gian tham gia giảng dạy và nghiên cứu, và các vị giáo sư còn lại thường xem số ít này giống như các bác sĩ phù thủy với đầu óc viển vông. Ngày nay mỗi trường y ở Mỹ đều có khoa tâm thần học chính thức.

Giờ đây không nhiều người đi khám bác sĩ tâm thần như trước nữa. Bạn không cần phải mua thuốc tâm thần theo đơn. Năm 1955, bất cứ ai đi khám bác sĩ địa phương mà có vấn đề nghiêm trọng về tâm thần đều được chuyển ngay đến bác sĩ tâm thần (người này có khả năng là sẽ dùng đến phân tâm học). Ngày nay, hầu hết các bác sĩ đa khoa đều sẵn sàng và thường có thể tự chẩn đoán vấn đề này và kê đơn thuốc. Vào những năm 1950, tâm thần phân liệt bị đổ lỗi là do việc nuôi dạy con tồi tệ, những “bà mẹ tử lạnh” lạnh lùng và môi trường gia đình. Ngày nay, nó được coi là một rối loạn chức năng sinh hóa ít liên quan đến việc nuôi dạy con cái. Vào năm 1955, những người mắc chứng lo âu nhẹ, trầm cảm nhẹ, các vấn đề về hành vi và lo âu thông thường, mất tập trung hoặc bất kỳ vấn đề tâm thần nhỏ nào khác hầu như được

kì vọng sẽ vượt qua với sự trợ giúp của gia đình và bạn bè. Ngày nay, hầu hết họ dùng thuốc.

Dù tốt hay xấu, CPZ làm thay đổi tất cả.

SAU 10 NĂM có mặt trên thị trường, CPZ được sử dụng bởi năm mươi triệu bệnh nhân. Nhưng ngày nay nó hầu như không được sử dụng nữa.

Nó được thay thế bởi các công thức mới chiếm lĩnh thị trường, một sự tiến hóa thúc đẩy bởi tác dụng không mong muốn của CPZ. Trong những năm 1950 và 1960, càng dùng những thuốc đòi đầu, bệnh nhân càng bắt đầu gặp phải các tác dụng phụ kỳ lạ. Có vấn đề “người tím”, khi da của bệnh nhân uống liều cao chuyển sang màu xám tím kỳ lạ. Những người khác bị phát ban hoặc nhạy cảm với ánh nắng mặt trời. Một số người bị hạ huyết áp đột ngột. Những người khác hình thành chứng vàng da hoặc mờ mắt.

Những vấn đề này tương đối nhỏ. Tác dụng phụ được dự kiến với bất kỳ loại thuốc mới nào và hầu hết các tác dụng phụ của CPZ có thể khắc phục với liều lượng thích hợp. Nhưng sau đó có một thứ rắc rối hơn. Các bác sĩ trên khắp thế giới phát hiện ra một số bệnh nhân lâu năm của họ, có lẽ là một trong bảy người, một lần nữa chủ yếu là những người dùng liều cao, bị co giật, lưỡi của họ thè ra không kiểm soát được, môi đập vào nhau, bàn tay run rẩy, khuôn mặt nhăn nhó. Họ dường như không thể ngừng di chuyển, thay đổi chân liên tục, đung đưa tại chỗ. Dáng đi của họ giật giật. Một số bác sĩ thấy nó giống các triệu chứng của bệnh viêm não hoặc bệnh Parkinson. Tình trạng này được đặt tên là rối loạn vận động muộn, rất nghiêm trọng. Ngay cả khi các bác sĩ giảm liều, các triệu chứng có thể kéo dài hàng tuần hoặc hàng tháng. Ở một số

bệnh nhân, chúng không biến mất ngay cả khi ngừng thuốc hoàn toàn.

Vì vậy, các công ty dược phẩm lớn tìm kiếm thuốc chống loạn thần mạnh tiếp theo, một thứ có tác dụng của CPZ, thêm vài lợi ích khác và ít tác dụng phụ hơn. Có hai mươi loại thuốc trên thị trường vào năm 1972. Nhưng không có loại nào tốt hơn đáng kể so với thuốc được sử dụng bởi Laborit và Delay.

VÀO NHỮNG NĂM 1960, Jean Delay đang ở đỉnh cao của sự nghiệp. Công trình của ông với CPZ làm thay đổi thế giới y học, ông được đồng đảo kính trọng, và nhận được những cơn mưa giải thưởng, huy chương, ghi nhận.

Thế rồi, vào ngày 10 tháng Năm năm 1968, tất cả sụp đổ. Cuộc Cách mạng tháng Năm tại Paris đưa hàng nghìn sinh viên ra đường, và một số người trong số họ quyết định tiếp quản văn phòng của Delay tại Sainte-Anne. Các sinh viên tin rằng mất trí không liên quan đến sinh học như Delay nghĩ, mà do cơ cấu xã hội ép buộc sự tuân thủ. Delay trở thành biểu tượng của giới quyền uy, các thế lực sử dụng CPZ làm “áo bó hóa chất” nhằm kiểm soát bất cứ ai trái ý họ. Delay hoàn toàn đi ngược với tâm thần học và xã hội. Các sinh viên đổ xô vào văn phòng của người đàn ông vĩ đại, la hét để đưa ra ý kiến của họ, lục tung các ngăn kéo, ném tài liệu lên không trung và từ chối rút đi. Họ chiếm văn phòng của Delay trong một tháng. Có tin đồn rằng họ gỡ bằng cấp và giải thưởng của ông xuống và lấy chúng làm chiến lợi phẩm đem bán ở quảng trường Sorbonne (trong khi thực tế, một trong những cô con gái của ông đến văn phòng và thuyết phục một sinh viên canh gác để cô mang hầu hết chúng về nhà). Khi Delay cố gắng giảng bài, họ ngồi trong hội trường, chơi cờ và đưa ra những bình luận thô lỗ.

Đó là một sự bác bỏ công khai nhục nhã dành cho công trình của cuộc đời ông.

Nó làm ông gục ngã. Delay từ bỏ vị trí của mình và không bao giờ quay trở lại.

Laborit, theo cách riêng của mình, thành công mỹ mãn. Ông không bao giờ quên được việc Delay coi thường công lao của ông với CPZ, một mối ác cảm mà ông giữ suốt quãng đời còn lại. Nhưng ông tiếp tục cố gắng và giành được nhiều danh hiệu riêng, bao gồm Giải thưởng y học Lasker, chỉ đứng thứ hai sau giải thưởng Nobel – và bản thân ông giống hình tượng một nhân vật tiểu thuyết bộc trực với bộ tóc dài rất tân thời, luôn đưa ra những lời bình luận thẳng thắn về tâm thần, về ngoài điển trai kiểu Pháp giúp ông tỏa sáng như một ngôi sao điện ảnh khi đóng vai chính mình trong bộ phim năm 1980 của Alain Resnais, *Mon Oncle d'Amérique*.

THUỐC CHỐNG LOẠN THẦN ngoài việc làm cho các trại tâm thần trở nên vắng vẻ còn thay đổi thực hành tâm thần học. Chúng mở ra cánh cửa cho các nghiên cứu về bộ não, tiếp tục làm lung lay những ý tưởng của chúng ta về bản thân chúng ta.

Câu hỏi lớn trong suốt những năm 1950 là: Làm thế nào CPZ có tác dụng như vậy? Câu trả lời được tìm ra sau một thập kỷ nghiên cứu và nhờ một thay đổi lớn trong cách chúng ta hiểu về chức năng não bộ.

Trước CPZ, hầu hết các nhà nghiên cứu xem bộ não như một hệ thống điện, giống một bảng chuyển mạch rất phức tạp với các thông điệp nhấp nháy trên các dây (dây thần kinh). Mọi thứ sai sót khi các dây bị rối. Các phương pháp điều trị như ECT có thể khởi

động lại hệ thống. Phẫu thuật thùy não có thể loại bỏ phần lõi của mạng lưới thần kinh.

Sau CPZ, các nhà khoa học nhận ra bộ não ít giống một bảng chuyển mạch mà giống một phòng thí nghiệm hóa học hơn. Bí quyết ở chỗ giữ cho các phân tử trong tâm trí cân bằng hợp lý. Bệnh tâm thần được định nghĩa lại là sự “mất cân bằng hóa học” trong não, với sự thiếu hụt hoặc dư thừa hóa chất này hay hóa chất khác. Thuốc tâm thần hoạt động bằng cách khôi phục sự cân bằng hóa học.

Kết quả của nhiều năm nghiên cứu chuyên sâu cho thấy CPZ thay đổi mức độ của một nhóm các phân tử được gọi là chất dẫn truyền thần kinh, rất cần thiết trong việc vận chuyển các xung động từ tế bào thần kinh này sang tế bào thần kinh tiếp theo. Bằng cách sử dụng các loại thuốc như CPZ làm công cụ để nghiên cứu các chất hóa học trong não, các nhà nghiên cứu hiện xác định được hơn một trăm chất dẫn truyền thần kinh khác nhau; CPZ ảnh hưởng đến nồng độ dopamine và một số chất khác. Các nhà nghiên cứu tại các công ty dược phẩm khác bắt đầu tìm ra nhiều thuốc chống loạn thần ảnh hưởng đến các hệ thống dẫn truyền thần kinh khác nhau ở các mức độ khác nhau.

Vào cuối những năm 1990, một chuỗi thuốc chống loạn thần mới bắt đầu xuất hiện với các tên thương mại như Abilify, Seroquel và Zyprexa. Các thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai này không khác gì mấy so với các thuốc chống loạn thần thế hệ đầu tiên, kể cả CPZ, nhưng nguy cơ mắc chứng rối loạn vận động chậm có vẻ thấp hơn. Chúng được quảng bá rất hiệu quả trên thị trường trong vai trò là một bước đột phá lớn. Hơn nữa, vì chúng có phần an toàn hơn, nhiều bác sĩ cảm thấy dễ dàng khi kê đơn cho nhiều bệnh nhân hơn và thường kê thuốc cho

các bệnh ngoài các bệnh khuyến cáo trên nhãn được FDA chấp thuận: PTSD ở các cựu chiến binh, rối loạn ăn uống ở trẻ em, lo lắng và kích động ở người già. Nhà dưỡng lão, nhà tù và trại trẻ bắt đầu sử dụng thuốc để giữ những người họ phải trông nom yên lặng và trong tầm kiểm soát. Đến năm 2008, thuốc chống loạn thần phát triển từ một loại thuốc đặc trị được sử dụng gần như độc quyền cho các bệnh nhân tâm thần nặng thành nhóm thuốc bán chạy nhất trên thế giới.

Càng nhiều loại thuốc tâm thần như CPZ được nghiên cứu càng mở ra những bí ẩn hóa học của não. Khi chúng ta càng hiểu về sự phức tạp khủng khiếp của bộ não, chúng ta dường như càng không biết nhiều về nó. Hệ thống miễn dịch quá đơn giản nếu đem so với bộ não con người. Chúng ta mới chỉ bắt đầu cuộc hành trình dài để tìm hiểu về ý thức.

Có lẽ quan trọng hơn, từ góc độ văn hóa, là cách mà những loại thuốc này làm thay đổi nhận thức của chúng ta về chúng ta là ai và cách chúng ta tương tác với thuốc. Nếu tâm trạng, cảm xúc, năng lực trí não của chúng ta chỉ đơn giản là các chất hóa học trong tự nhiên, thì chúng ta có thể thay đổi tất cả bằng hóa học. Với các loại thuốc. Trạng thái tinh thần của chúng ta không còn phản ánh chính chúng ta nữa. Chúng là những triệu chứng có thể được điều trị. Nếu chúng ta lo lắng, chúng ta có thể dùng một loại thuốc. Nếu chúng ta chán nản, chúng ta có thể uống loại khác. Mất khả năng tập trung? Lại có loại khác.

Tất nhiên, nó không đơn giản thế. Nhưng nhiều người đang hành động như thể nó đơn giản như vậy.

CHUYỂN TIẾP

THỜI KỲ HOÀNG KIM

“MỘT BÁC SĨ MỚI HÀNH NGHỀ vào những năm 1930 đã có trong tay hàng chục phương thuốc được chứng nhận để điều trị đa dạng các loại bệnh khác nhau mà họ gặp mỗi ngày,” sử gia y khoa James Le Fanu viết. “Trong vòng ba mươi năm, khoảng thời gian từ lúc mới hành nghề cho đến khi về hưu của một bác sĩ, vài chục phương thuốc ban đầu đã tăng lên đến hơn hai nghìn.”

Ba mươi năm đó, từ khoảng giữa những năm 1930 đến giữa những năm 1960, đánh dấu một giai đoạn được các nhà sử học gọi là “thời kỳ hoàng kim” của phát triển dược phẩm. Đó là những năm nhiều công ty dược phẩm khổng lồ ngày nay ra đời, tạo ra vô số việc làm cho các nhà hóa học, nhà độc dược học và dược sĩ, những phòng thí nghiệm quy mô, tiên tiến được xây dựng và các chuyên gia tiếp thị và luật sư chịu trách nhiệm về bằng sáng chế được thuê liên tục. Từ những tập đoàn phát triển nhanh chóng này, xuất hiện một dòng chảy dường như bất tận của những phương thuốc chữa bệnh diệu kỳ: thuốc kháng sinh, thuốc chống loạn thần, thuốc

kháng histamine, thuốc chống đông máu, thuốc chống động kinh, thuốc chống ung thư, các hoóc môn, thuốc lợi tiểu, thuốc an thần, thuốc giảm đau – khả năng dường như là vô tận .

Nhờ có thuốc kháng sinh và vắc xin, các nhà khoa học y khoa đã chiến thắng nhiều căn bệnh truyền nhiễm gây ra dịch bệnh cho loài người từ thuở sơ khai và tiếp tục giải quyết những căn bệnh khác. Nhờ những thuốc chống loạn thần và nghiên cứu mới về chất dẫn truyền thần kinh, họ đã mở ra những lĩnh vực nghiên cứu và những cách tiếp cận hoàn toàn mới đối với vấn đề sức khỏe tâm thần. Giờ đây họ sẵn sàng tấn công những kẻ giết người khủng khiếp cuối cùng là bệnh tim mạch và ung thư.

Nhưng ngay sau đó, lúc đang ở đỉnh cao thành công, các nhà sản xuất thuốc bắt đầu lo lắng. Nhiều đột phá trong thời kỳ hoàng kim ít nhiều đến từ sự tình cờ, chẳng hạn như thuốc kháng histamine thất bại được sử dụng nhằm ngăn ngừa sốc phẫu thuật và sau đó lại bất ngờ dẫn đến những thuốc chống loạn thần, hoặc như chất bảo quản penicillin được phát hiện làm thuốc an thần. Những lần gặp may này – những nhà nghiên cứu lịch sử về thuốc thích dùng từ *serendipity*¹⁰ – đem đến doanh thu hàng tỷ đô la, và tiếp sau những khởi đầu đó, các công ty thuốc đã tạo ra hàng trăm loại thuốc tương tự, làm tăng lợi nhuận. Khi đó, các công ty dành phần lớn lợi nhuận thu được vào việc nghiên cứu và phát triển, với ý tưởng nghiên cứu có định hướng hơn, hiểu biết tường tận hơn để có thể dẫn đến những đột phá lớn tiếp theo. Những bước ngoặt may mắn trong quá khứ nhường chỗ cho nghiên cứu hợp lý hơn, có mục tiêu hơn, không còn dựa vào việc may mò với các hóa chất và hy vọng một điều tốt đẹp xảy ra, mà đi từ sự hiểu biết đã được mở rộng rất nhiều về cơ thể và cách mọi thứ trở nên sai

¹⁰ Sự tình cờ tìm ra thứ gì đó thú vị hoặc giá trị.

lệch khi bệnh tật xảy ra. Tìm ra lỗi xảy ra trong cơ thể, xác định những quá trình liên quan ở cấp độ phân tử và tiếp đó thiết kế những loại thuốc chống lại nó. Đây sẽ là cách tiếp cận mở ra thời kỳ hoàng kim tiếp theo, thời kỳ mà, dường như vào những năm 1960, không còn xa lắm.

Tuy nhiên... có những gợi ý cho rằng mọi thứ có thể không diễn ra như mong đợi. Lấy ví dụ như thuốc kháng sinh. Tất cả những điều kỳ diệu có được với thuốc kháng sinh dường như đã đạt đến một giới hạn tự nhiên. Vi khuẩn mà thuốc kháng sinh chống lại là những sinh vật tương đối đơn giản. Chúng chỉ có số lượng giới hạn các vị trí để tấn công: Thành tế bào (nơi penicillin hoạt động), hệ thống tiêu hóa thức ăn (nơi các thuốc sulfa hoạt động), v.v. Để tạo ra nhiều kháng sinh hơn, cần tìm ra nhiều điểm để tấn công hơn. Và con số này không phải là vô hạn. Ngay cả khi tìm thấy, vi khuẩn có khả năng mãnh liệt trong việc tìm ra những cách chống lại thuốc kháng sinh, dẫn đến tình trạng kháng thuốc. Phải chăng sẽ không còn thuốc kháng sinh mới ra đời nữa?

Hóa ra việc này đã xảy ra. Trong suốt 30 năm, từ những năm của sulfa đến cuối những năm 1960, 12 nhóm thuốc kháng sinh mới đã được tung ra thị trường, với mỗi nhóm chứa một số biệt dược khác nhau. Trong năm mươi năm kể từ đó, chỉ có hai nhóm mới được thêm vào. Và rất ít tiền được dành cho việc phát triển thuốc kháng sinh mới. Điều này có vẻ bi thảm trong bối cảnh vấn đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng, và đúng là như vậy – nhưng cũng có những lý do chính đáng của nó.

Một phần là do tất cả những quả ngọt trong tầm tay đã được thu hoạch – tất cả những mục tiêu dễ dàng đã được xác định và nghiên cứu. Và một phần nguyên nhân là do tài chính. Việc tìm kiếm thuốc kháng sinh mới rất tốn kém và khả năng hoàn vốn là

tương đối nhỏ. Một đợt sử dụng kháng sinh thích hợp tiết trừ căn bệnh gây ra do vi khuẩn trong vòng vài tuần, sau đó bệnh nhân không cần thêm bất kỳ loại thuốc nào nữa. Điều đó có nghĩa là việc bán thuốc chấm dứt. Và không có doanh số bán hàng đồng nghĩa với việc các công ty dược phẩm có ít động lực để tìm ra kháng sinh mới.

Quan niệm tương tự về số lượng mục tiêu hạn chế cũng áp dụng cho cơ thể con người. Tất nhiên, cơ thể chúng ta phức tạp hơn rất nhiều so với vi khuẩn, đôi khi cực kỳ phức tạp (như đối với não bộ và hệ thống miễn dịch). Nhưng sự phức tạp đó không phải là vô hạn. Càng tìm hiểu về những hoạt động phân tử của cơ thể, các nhà khoa học càng có thể nhận thấy ở đây, số lượng mục tiêu cho các loại thuốc cũng có giới hạn của nó. Họ có lẽ còn rất xa mới đạt đến những giới hạn đó, nhưng rồi cũng sẽ tới lúc đó. Và khi tất cả những mục tiêu cho những bệnh nghiêm trọng được xác định và những loại thuốc được phát triển để điều trị chúng, tại sao mọi người cần những thuốc mới?

Đồng thời, chi phí phát triển thuốc mới tăng nhanh có nghĩa là các công ty dược phẩm khổng lồ cần những loại thuốc bán chạy hơn bao giờ hết. Vì vậy, một sự thay đổi tinh tế bắt đầu, một sự chuyển hướng về những loại thuốc – chẳng hạn như thuốc an thần – không cứu được nhiều mạng người nhưng giúp cuộc sống thoải mái hơn. Kỷ nguyên phát triển vĩ đại tiếp theo, kỷ nguyên phong phú nhất trong lịch sử dược phẩm, sẽ tập trung ít hơn vào số lượng người sống sót mà nhiều hơn vào chất lượng sống.

CHƯƠNG 7

TÌNH DỤC, THUỐC, VÀ NHIỀU THUỐC KHÁC

CÓ HÀNG NGHÌN loại thuốc nhưng chỉ có một loại được biết đến toàn cầu là “thuốc tránh thai”. Đó là một loại thuốc kỳ lạ: nó không làm giảm các triệu chứng như thuốc giảm đau hoặc cứu nhiều mạng sống như thuốc kháng sinh. Sự phát triển của nó bén rễ sâu sắc từ các phong trào hoạt động xã hội cũng như trong nghiên cứu y học, và tầm quan trọng của nó đối với các vấn đề sức khỏe lu mờ trước tác động văn hóa rộng lớn. Thuốc tránh thai cách mạng hóa thói quen và tập tục tình dục trên toàn thế giới, mở ra một loạt cơ hội mới cho phụ nữ, và – theo những cách vượt xa hầu hết các loại thuốc khác – làm thay đổi thế giới của chúng ta.

Trước khi có thuốc tránh thai, sự vui thú của tình dục gần như không thể tránh khỏi việc gắn liền với thụ thai. Tạo ra sự sống vẫn được nhiều người xem là lãnh địa của Chúa cũng như các bác sĩ. Điều này không ngăn cản mọi người từ xa xưa tìm cách phá vỡ sự gắn kết giữa quan hệ tình dục và sinh nở. Phụ nữ Trung

Quốc cổ đại uống các dung dịch chì và thủy ngân nhằm mục đích tránh thai. Trong kỷ nguyên Cổ điển của Hy Lạp, hạt lựu được sử dụng như một biện pháp tránh thai (liên quan đến chuyện nữ thần Persephone, khi bị giam cầm trong Địa ngục, nàng đã ăn quả lựu và bị buộc phải quay lại đây sáu tháng mỗi năm, dẫn đến những tháng mùa đông đất đai cằn cỗi). Phụ nữ châu Âu thời Trung Cổ đeo tinh hoàn chôn trên đùi, các vòng hoa bằng thảo dược hay bùa hộ mệnh bằng xương mèo; họ thử rượu bia và thuốc mỡ tẩm máu kinh nguyệt; họ đi bộ ba lần xung quanh bãi nước tiểu của con sói mang thai – tất cả nỗ lực trên đều nhằm ngăn ngừa thụ thai. Không phải chỉ vì mang thai và sinh con là nguyên nhân hàng đầu gây thương vong cho phụ nữ trẻ, hay việc mang thai ngoài giá thú là một tội lỗi. Mang thai có nghĩa là chấm dứt sự độc lập, giảm cơ hội và bắt đầu trách nhiệm một cuộc đời ở nhà nuôi con. Bất cứ điều gì có thể ngăn chặn nó, dù vô vọng như thế nào, đều đáng để thử.

Khi các nhà khoa học tham gia vào, mọi thứ vẫn chưa khả quan cho lắm. Trong những năm 1700 và 1800, sinh học thai kỳ – tất cả những gì diễn ra trong tử cung của người phụ nữ trong suốt chín tháng từ lúc thụ thai đến khi sinh nở – là một hộp đen, gần như hoàn toàn bí ẩn. Tất nhiên, bản thân việc mang thai có thể tránh được qua kiêng khem. Ngoài ra, thành công duy nhất trong việc ngăn ngừa thụ thai đến từ việc sử dụng các dạng thô sơ của bao cao su cho đàn ông, cách dự phòng không đáng tin cậy này được làm bằng mọi thứ từ ruột cừu đến túi vải lanh quấn quanh dương vật với những dải ruy băng nhiều màu sắc.

Năm 1898 Sigmund Freud viết, “Về lý thuyết, một trong những chiến thắng vĩ đại nhất của nhân loại là việc nâng sinh sản lên thành một hành động tự nguyện và có chủ đích”. Ông đã thay

lời của nhiều chuyên gia vào giai đoạn chuyển giao sang thế kỷ 20, họ ngày càng đánh giá cao tầm quan trọng của việc kiểm soát sinh đẻ: mối đe dọa đang hiện hình của nạn đói trên diện rộng do bùng nổ dân số, một phong trào ngày càng phát triển về bình đẳng giới, và mong muốn của nhiều nhà lãnh đạo duy lý trong việc chế ngự những thôi thúc khó kìm chế dẫn đến những kết quả không mong muốn – trong đó có tình dục.

Ngay cả những người quản lý Quỹ Rockefeller ở Hoa Kỳ, vào những năm 1930, cũng bắt đầu sử dụng một phần nguồn tài chính khổng lồ của nó cho lĩnh vực sinh học phân tử mới. Một lý do khiến nỗ lực này thu hút các doanh nhân cũng như các nhà khoa là nó hứa hẹn sự hiểu biết rõ hơn về mối quan hệ giữa sinh học và hành vi. “Khoa học thần kinh về hành vi” là một trong những thuật ngữ hay được nói đến.

Có rất nhiều lý do để đầu tư. Những năm giữa hai Thế chiến là thời kỳ chính trị xã hội bất ổn, suy thoái kinh tế và mối lo về sự đe dọa của Chủ nghĩa Cộng sản ngày càng tăng, tội phạm đô thị, đạo đức xuống cấp và các mối liên hệ xã hội mờ nhạt dần. Các lãnh đạo của Quỹ Rockefeller muốn hiểu rõ hơn về vai trò của sinh học, tìm ra nguồn gốc di truyền của tội phạm và bệnh tâm thần, làm rõ các mối liên kết giữa các phân tử, hành động và cảm xúc. Khoa học thuần túy chỉ chiếm một phần ở đây; những người đàn ông có thể lực điều hành và tư vấn cho Quỹ cũng muốn sử dụng những gì họ biết được để tạo ra một thế giới lý trí hơn, ít bốc đồng hơn, một thế giới bình ổn hơn – và tất nhiên, một lợi ích phát sinh, thế giới này thuận lợi hơn cho việc kinh doanh. Những khởi đầu khá hoang mang khi bước vào lĩnh vực kiểm soát xã hội qua sinh học được Quỹ đưa hết vào một chương trình cuối những năm 1920, gọi là “Khoa học về con người” (The Science of

Man). Như sử gia khoa học Lily Kay viết, “Động lực thúc đẩy đầu tư mạnh mẽ vào mục tiêu mới [của Quỹ Rockefeller] là phát triển khoa học về con người trong vai trò một khuôn khổ minh bạch, thực tiễn và toàn diện cho việc kiểm soát xã hội, dựa trên nền tảng khoa học tự nhiên, y học và khoa học xã hội”.

Một trong nhiều thứ mà Quỹ tài trợ là các nghiên cứu sinh học xung quanh tình dục. Hoóc môn giới tính chỉ mới bắt đầu được hiểu. Mọi người đều biết ở tuổi dậy thì, cơ thể con người trải qua những thay đổi lớn, mọc lông ở những chỗ mới, có thể sinh sản và phát triển niềm đam mê với tình dục. Trong những thay đổi này, nhiều thứ dường như được kiểm soát bởi các phân tử lưu thông trong máu, truyền các thông điệp từ các tuyến đến các hệ cơ quan khác. Những phân tử – hoóc môn – này bắt đầu tiết ra suốt tuổi dậy thì, sau đó nổi loạn trong cơ thể phụ nữ khi họ mang thai. Trong những năm 1920 và 1930, các nhà nghiên cứu mới bắt đầu hiểu tại sao và làm thế nào tất cả mọi thứ xảy ra, và những đối tượng tham gia chính.

Một manh mối quan trọng đến từ Ludwig Haberlandt, một nhà sinh lý học người Áo có bộ ria mép lớn, gầy gò, nhiệt huyết, sử dụng quỹ Rockefeller hỗ trợ công việc nghiên cứu hoóc môn. Từ những năm 1920, mọi người đã biết, chẳng hạn, một khi phụ nữ có thai, cô ấy không thể mang thai lần nữa cho đến khi sinh nở. Về mặt khoa học, cô vô sinh tạm thời. Trong thời gian mang thai, phụ nữ ngưng rụng trứng (giải phóng trứng để được thụ tinh). Haberlandt phát hiện ra anh có thể làm được điều này trong phòng thí nghiệm, mà không cần mang thai, bằng cách cấy vào động vật thử nghiệm cái không mang thai một ít mô buồng trứng của những con mang thai. Những mẫu mô đó dường như tiết ra một thứ gì đó, một tín hiệu hóa học nào đó – Haberlandt nghĩ đó

có lẽ là một loại hoóc môn – ngăn cản rụng trứng. Anh đã làm cho động vật thử nghiệm cái vô sinh tạm thời. Và anh biết những gì cần hướng đến: phân lập hoóc môn đó, thanh lọc và biến nó thành thuốc tránh thai.

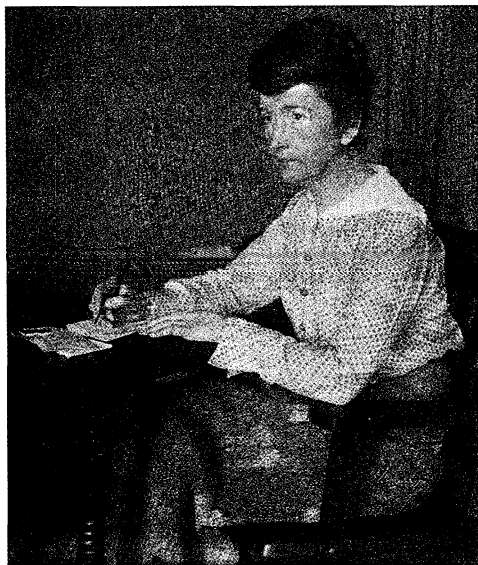
Nhưng Haberlandt là người đàn ông đi trước thời đại của mình. Kết cấu các phòng thí nghiệm vào cuối những năm 1920 tương đối thô sơ và công nghệ hóa học không sẵn sàng cho công việc nghiên cứu các phân tử sinh học ở mức độ tinh vi cần thiết; thiếu các công cụ tân tiến này và ngành nghiên cứu hóa học thai kỳ còn trong thời kỳ trứng nước đã làm chậm tiến trình của ông. Tuy vậy nó không ngăn ông xuất bản ý tưởng của mình. Năm 1931, ông viết một cuốn sách mỏng về công trình của mình, phác thảo “chi tiết một cách kỳ lạ,” như một chuyên gia đánh giá, “về cuộc cách mạng tránh thai cho ba mươi năm sau”. Giờ đây Haberlandt thường được gọi là “cha đẻ của thuốc tránh thai”.

Khi còn sống, công trình của ông gây ra cơn bão chỉ trích ở Áo. “Bị buộc tội về sự độc ác đối với những sinh linh chưa được sinh ra,” cháu gái ông viết, “ông bị cuốn vào cuộc chiến giữa các ý tưởng đạo đức, đạo lý, giáo hội và chính trị thời bấy giờ,” ông trở thành mục tiêu cho những người tin vào việc sinh sản là công việc của Chúa, không phải là việc mà con người nên cố gắng kiểm soát. Chỉ một năm sau khi cuốn sách mang tính dự báo của ông được xuất bản, Haberlandt tự sát.

Công việc của ông được những người khác tiếp tục. Trong vài năm, không ít hơn bốn nhóm nghiên cứu đã phân lập được phân tử mà ông tìm kiếm, đó là hoóc môn progesterone. Nhiều nhóm nghiên cứu khác cũng đi theo manh mối đó, cố gắng hiểu cách thức hoạt động của progesterone trong cơ thể. Trong những năm

1930, các nhà khoa học đã tìm ra cách progesterone và các hoóc môn giới tính khác như testosterone và estradiol được tạo ra. Tất cả đều liên quan đến nhau, thuộc nhóm hóa chất steroid và đều được tạo bởi các vòng carbon có năm và sáu mặt gắn với các chuỗi bên khác nhau. Các nhà hóa học nghiên cứu steroid gọi những năm 1930 là “thập niên của hoóc môn giới tính”. Sau đó, khi Thế chiến II nổ ra, các ưu tiên nghiên cứu tập trung cho nhu cầu quân sự, nguồn tài trợ giảm mạnh và nghiên cứu hoóc môn giới tính bị chậm lại. Nhu cầu cấp bách ngay sau chiến tranh là có thêm rất nhiều trẻ em không ngăn cản việc nghiên cứu này. Một trong số ít các nhà khoa học vẫn tiếp tục làm việc cần mẫn trong lĩnh vực hóa học tránh thai là Gregory Pincus, người đồng sáng lập nhóm nghiên cứu tư nhân, Quỹ Worcester cho Sinh học Thực nghiệm ở Massachusetts, năm 1944. Giống như Haberlandt, Pincus và đồng nghiệp thân thiết của ông, Min Chueh Chang, một người nhập cư Trung Quốc, bị mê hoặc bởi các hoóc môn có thể ngăn cản sự rụng trứng.

Đầu những năm 1950, những nỗ lực của họ được tiếp sức bởi sự hoạt động tích cực và nguồn tiền đáng kinh ngạc, nhờ vào tâm huyết của nhà hoạt động xã hội nổi tiếng Margaret Sanger. Trong nhiều thập kỷ, nhân vật huyền thoại này nổi danh trên toàn thế giới trong việc đấu tranh cho nữ quyền, đặc biệt là quyền bầu cử và kiểm soát sinh đẻ. Bà bị bắt sau khi mở phòng khám kiểm soát sinh nở đầu tiên ở Mỹ vào năm 1916, tự biện hộ cho mình tại các phiên tòa, thành lập tổ chức sau này phát triển thành Planned Parenthood và tập hợp nhiều phụ nữ khác tham gia sự nghiệp của bà. Công việc của bà được trợ giúp bởi một người bạn lâu năm, Katharine McCormick, một nhà hoạt động vì nữ



Margaret Sanger. Bain News Service, 1916.

Nguồn: Thư viện Quốc hội

quyền tận tụy không kém và là người thừa kế gia tài khổng lồ của International Harvester. McCormick, một trong những người phụ nữ giàu nhất thế giới, đã dành phần lớn số tiền của mình hỗ trợ công việc của Sanger.

Sau đó, năm 1951, Sanger và McCormick lúc này đã ngoài 70 tuổi liên lạc với Gregory Pincus. Hai người phụ nữ nhận thấy đây là thời điểm thích hợp để dốc toàn lực tạo ra thuốc kiểm soát sinh đẻ. Động lực của họ bao gồm mong muốn chấm dứt tai họa của việc phá thai chui; cống hiến cho việc kiểm soát sinh sản an toàn, đáng tin cậy và giá cả phải chăng; và niềm tin phụ nữ chứ không phải đàn ông, nên quyết định khi nào và có nên mang thai hay không.

Điều này không dễ dàng. Hoa Kỳ là quê hương của Luật Comstock, một bộ luật dằng dai gồm các biện pháp chống lại



Katharine McCormick, bà Stanley McCormick. Bain News Service.
Nguồn: Thư viện Quốc hội

sự đồi bại được đưa ra vào năm 1873 nhằm trấn áp văn chương đồi trụy và “các tài liệu được dùng với mục đích trái đạo lý”. Luật Comstock đã được áp dụng vào năm 1917 nhằm đóng cửa phòng khám kế hoạch hóa gia đình đầu tiên của Sanger ở Brooklyn, chỉ mười ngày sau khi khai trương.

Sanger và McCormick dành nhiều thập kỷ chiến đấu chống lại “Comstockery” – một sự tận tụy của các nhà lập pháp ở cấp tiểu bang và địa phương nhằm xóa sạch mọi hình thức của hành vi vô đạo đức và tục tĩu. *Comstockery* cấm bán các biện pháp tránh thai ở hai mươi hai tiểu bang. Comstockery biến việc quảng cáo kiểm soát sinh sản ở ba mươi tiểu bang thành bất hợp pháp. Tại Massachusetts, nơi Pincus đang thực hiện nghiên cứu của mình, Comstockery có nghĩa là những ai chỉ cần cung cấp một viên thuốc tránh thai cho phụ nữ có thể bị phạt 1.000 đô la hoặc năm

năm tù. Và *Comstockery* có nghĩa là bạn không thể thực hiện các thử nghiệm kiểm soát sinh đẻ ở Hoa Kỳ.

Sanger và McCormick đảm nhận toàn bộ công việc. Họ chiến đấu với pháp luật khi cần thiết và tìm kiếm những con đường thay thế nếu cần. Họ tài trợ khoa học để xúc tiến các nghiên cứu kiểm soát sinh sản. Sau một số cuộc thảo luận với Pincus về khả năng kiểm soát hóa học đối với thai kỳ, Sanger ủng hộ nghiên cứu của ông và McCormick bắt đầu hỗ trợ công trình của ông tại Quỹ Worcester. Tiền đổ vào làm công việc của Pincus tăng tốc. Ông phối hợp với John Rock, một bác sĩ phụ khoa cũng là đồng nghiệp nghiên cứu hoóc môn giới tính, bắt đầu tập trung làm thuốc tránh thai bằng progesterone.

Có nhiều vấn đề nảy sinh ngay từ đầu. Một là progesterone, được tạo ra với lượng nhỏ trong buồng trứng của động vật, rất khó thu thập và khó thanh lọc. Phải hy sinh rất nhiều bò, cừu và các động vật khác để thu được một ít hoóc môn, khiến cho progesterone tinh khiết rất đắt đỏ, 1 gram progesterone đắt hơn 1 gram vàng.

Vấn đề thứ hai là progesterone không hấp thu tốt vào máu qua đường dạ dày. Hầu như nó không được hấp thụ chút nào vào cơ thể qua đường uống. Thuốc viên trở nên nan giải. Nếu họ muốn sử dụng progesterone trong thuốc tránh thai, họ phải tìm một loại chất hóa học thay thế.

Câu trả lời cho vấn đề đầu tiên – sự khan hiếm và giá cả của progesterone – đến từ Mexico, nơi một công ty dược phẩm nhỏ mới khởi nghiệp tên là Syntex tìm ra cách tinh chế steroid từ một giống khoai lang khổng lồ tại địa phương. Syntex ra đời năm 1944 bởi một nhà tiên phong giàu trí tưởng tượng (một đồng nghiệp

gọi anh là “kẻ gan dạ”), nhà hóa học người Mỹ chuyên nghiên cứu steroid, Russell Marker, người đang nghiên cứu cách biến steroid thực vật (thực vật cũng tạo ra steroid – nhưng phải dùng hóa chất biến đổi nó để nó hoạt động ở người) thành các sản phẩm có giá trị hơn. Anh lùng sục khắp thế giới để tìm những loại cây có thể tạo ra một lượng lớn nguyên liệu cần thiết ban đầu. Vào cuối năm 1941, anh tìm thấy thứ mà mình cần từ một cuốn sách giáo trình thực vật học, một loại cây kỳ lạ tìm thấy gần một con suối nào đó ở Mexico. Một bức tranh với ghi chú cho thấy gốc cây nổi lên mặt đất. Người bản địa gọi nó là *cabeza de negro*, một loại khoai lang Mexico có củ to bằng đầu người – hoặc to hơn. Một gốc duy nhất có thể nặng hơn hai trăm pound¹¹. Marker đến Mexico City, hỏi hết người này đến người khác, chen chúc trên các chuyến xe buýt địa phương đến Córdoba, trên đường băng qua con suối mà anh đọc được. Bên cạnh dòng suối là một cửa hàng của vùng. Marker thuyết phục chủ cửa hàng giúp anh tìm các mẫu *cabeza de negro*.

Anh tìm thấy gốc cây, nhưng lại gặp chút khó khăn: Anh không có giấy phép thu thập thực vật; các gốc anh thu thập bị đánh cắp; sau đó anh phải hối lộ cảnh sát địa phương để lấy lại một trong số gốc đó – một gốc lớn nặng năm mươi pound¹². Anh mang nó về Hoa Kỳ và bắt đầu thử nghiệm. Nó chứa một lượng lớn nguyên liệu cần thiết ban đầu. Anh tìm ra một cách mới biến nguyên liệu ban đầu đó thành progesterone. Tiếp theo anh bắt đầu tìm kiếm một công ty dược phẩm lớn để hỗ trợ cho kế hoạch sản xuất progesterone và các steroid khác từ *cabeza de negro*.

Không công ty nào nhận lời. Vì vậy, Marker và một số đối tác thành lập công ty dược phẩm của riêng họ, Syntex, ở Mexico. Anh

¹¹ Tương đương khoảng 100kg.

¹² Tương đương 22,7kg

thuê chủ cửa hàng bên bờ suối thu thập và sấy khô khoảng mười tấn gốc. Anh sắp xếp phòng thí nghiệm để tinh chế chất mình muốn. Cuối cùng anh có hơn 6 pound¹³ progesterone – sản lượng cao nhất vào thời điểm đó – một gia tài hoóc môn nhỏ.

Với nguồn progesterone dồi dào sẵn có, việc nghiên cứu được tăng tốc.

Bước tiếp theo là đưa hoóc môn ngăn rụng trứng vào máu. Các nhà khoa học Syntex bắt đầu thử nghiệm, tạo ra các phiên bản tổng hợp mới của progesterone. Một loại, được gọi là progestin, hoạt động như progesterone trong việc ngăn ngừa rụng trứng và điều quan trọng nhất là progestin vẫn hoạt động mạnh khi dùng đường uống.

Đó gần như là mảnh ghép cuối cùng. Nhưng chưa xong. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy progestin, mặc dù hiệu quả lại tiềm tàng nguy hiểm vì đôi khi gây ra chảy máu tử cung bất thường. Giải pháp đến từ một trong những sự ngẫu nhiên dường như hay xảy ra hết lần này đến lần khác trong nghiên cứu thuốc, khi các nhà nghiên cứu nhận thấy điều khó hiểu trong nghiên cứu của họ và cố gắng tìm ra nó. Nghịch lý ở chỗ này: Khi tinh chế các hoóc môn giống progestin, họ nhận thấy các chế phẩm càng tinh khiết – càng cố gắng loại bỏ tất cả các tạp chất – thì tình trạng chảy máu càng tệ hơn. Thật khó lý giải, trừ phi một trong số các tạp chất có tác dụng ức chế chảy máu. Vì vậy, họ quay lại và nghiên cứu các chế phẩm cũ hơn, kém tinh khiết hơn và nhận thấy chúng có chứa một lượng nhỏ loại hoóc môn khác, estrogen. Các thử nghiệm sâu hơn đã chứng minh vấn đề này: Cung cấp một chút phân tử giống estrogen cùng với progestin giúp kiểm soát chảy máu. Nó trở thành một phần của công thức cho thuốc tránh thai.

¹³ Tương đương 2,7kg.

Tổng hợp các thông tin này lại với nhau, Pincus và các nhà nghiên cứu được hỗ trợ bởi Sanger tại Worcester nghĩ rằng cuối cùng họ đã có nó: một viên thuốc tránh thai đi qua đường ruột vào máu, được tổng hợp chủ yếu từ một phiên bản của progestin, với một chút biến thể estrogen tổng hợp để ngăn chặn chảy máu. Thời điểm thử nghiệm lâm sàng trên phụ nữ đã đến.

Thử thách cuối cùng là rào cản pháp lý. Họ không thể thử nghiệm thuốc tránh thai trên phụ nữ ở Mỹ vì luật pháp khiến cho việc tránh thai trở thành bất hợp pháp. Nếu Pincus và Rock muốn thử nghiệm trên người, họ phải đến một nơi luật Comstock không có ảnh hưởng. Họ quay sang Puerto Rico, như một nhà sử học nói, là “nơi pha trộn hoàn hảo giữa dân số đông đúc và không có luật cấm”. Vào mùa xuân năm 1956, ở khu nhà ở xã hội Río Piedras, phiên bản thử nghiệm thuốc tránh thai đầu tiên được phân phát cho hàng trăm phụ nữ.

Các thử nghiệm ở Puerto Rico trở thành một vụ bê bối. Phụ nữ được cho dùng thuốc mà không có thông tin đầy đủ về các tác dụng phụ có thể xảy ra (vì chính nhà sản xuất cũng chưa biết nhiều về chúng) và không có bất kỳ cơ hội thực sự nào để đưa ra sự đồng thuận có hiểu biết. Sau khi các thử nghiệm bắt đầu, phụ nữ bắt đầu thông báo tình trạng đau đầu, buồn nôn, chóng mặt và cục máu đông, nhiều câu chuyện cá nhân của họ bị bác bỏ vì đến từ “các sử gia không đáng tin cậy”. Bản thân Pincus gạt bỏ nhiều báo cáo về các tác dụng phụ nhỏ, coi đó là do “bệnh tưởng”. Nhưng các tác dụng phụ là có thật. Một phụ nữ Puerto Rico chết vì suy tim trong thử nghiệm.

Đối với Pincus và các nhà nghiên cứu khác, vấn đề về sự đồng thuận có hiểu biết ít quan trọng hơn việc thuốc tránh thai có tác dụng tuyệt vời. FDA nhanh chóng phê duyệt Enovid (tên thương

mại của công thức mới này) vào năm 1957, nhưng không phải để tránh thai. Để tránh rắc rối với bộ luật Comstock, ý tưởng ngừa thai được tránh nhắc đến hoặc coi là một tác dụng phụ. Thuốc được chấp thuận chính thức cho mục đích điều hòa kinh nguyệt – một phân loại chính xác và tránh đề cập đến kiểm soát sinh đẻ, nhờ đó thuốc được bán ở các bang chịu ảnh hưởng của đạo luật Comstock. Đến năm 1960, khi FDA cuối cùng chấp thuận chính thức cho việc sử dụng thuốc này với mục đích tránh thai, hàng trăm nghìn phụ nữ đang sử dụng nó rồi. Sau khi được phê chuẩn toàn bộ, thuốc thực sự cất cánh. Đến năm 1967, mười ba triệu phụ nữ trên khắp thế giới sử dụng một số dạng thuốc tránh thai. Số lượng người dùng hiện nay, với các công thức cải thiện rất nhiều, lên đến đỉnh điểm với con số một trăm triệu.

Các phiên bản ngày nay của thuốc tránh thai ra đời, một phần, để giải quyết các tác dụng phụ đáng lo ngại về các vấn đề tim mạch ở phụ nữ trẻ, bao gồm sự gia tăng đáng kể nguy cơ đau tim. Trong khi tổng số phụ nữ mắc các vấn đề nghiêm trọng về tim vẫn còn khá nhỏ – chủ yếu là do các cơn đau tim vốn rất hiếm gặp ở phụ nữ trẻ – thì nguy cơ gia tăng là có thật. Các vấn đề về cục máu đông và các vấn đề về tim khiến Na Uy và Liên Xô cấm bán thuốc tránh thai vào năm 1962. Vấn đề này, mặc dù ít nghiêm trọng hơn với các công thức mới nhưng vẫn có, dù không ai biết tại sao. Như một chuyên gia gần đây viết, “Cuộc tranh luận về các tác động đặc biệt của các biện pháp tránh thai nội tiết khác nhau lên hệ thống cầm máu vẫn đang tiếp tục”.

Bất chấp các tác dụng phụ, việc sử dụng thuốc tránh thai tăng vọt, kéo theo các hiệu ứng văn hóa sâu rộng. Như mong muốn, thuốc ngăn ngừa có thai từ việc giao hợp. “Thuốc tránh thai cho phép nam nữ thanh niên trì hoãn kết hôn mà không phải trì hoãn

tình dục”, như một bài báo gần đây ghi nhận. “Tình dục không còn bị đóng gói với các vật cam kết,” như là nhả cười. Đó là sự khởi đầu của cuộc Cách mạng Tình dục.

Ở cấp độ sâu hơn, thuốc tránh thai mở ra cơ hội mới cho phụ nữ. Một khi phụ nữ có được quyền kiểm soát việc mang thai, họ bắt đầu có cuộc sống khác. Một nghiên cứu cho thấy sau khi thuốc tránh thai được sử dụng rộng rãi vào những năm 1970, số lượng phụ nữ theo đuổi bằng cấp sau đại học và sự nghiệp chuyên nghiệp tăng vọt. Chẳng hạn, tỷ lệ nữ luật sư và thẩm phán tăng từ 5% năm 1970 lên gần 30% năm 2000. Chỉ hơn 9% bác sĩ là phụ nữ năm 1970; con số là gần 30% vào năm 2000. Mô hình tương tự cũng duy trì ở các nghề nghiệp như nha sĩ, kiến trúc sư, kỹ sư và nhà kinh tế học.

Bản thân thuốc tránh thai không làm nên tất cả, nhưng nó đóng một vai trò quan trọng. Trước khi nó xuất hiện, mẫu người phụ nữ Mỹ điển hình trước đây là tốt nghiệp trung học và kết hôn ngay lập tức hoặc trì hoãn được vài năm, có lẽ đủ lâu để lấy bằng đại học. Một đánh giá năm 2002 của các nhà kinh tế học Claudia Goldin và Lawrence Katz phát hiện ra rằng sau sự ra đời của thuốc tránh thai, tuổi kết hôn lần đầu của phụ nữ bắt đầu tăng lên, tương quan với việc tham gia chương trình đại học của phụ nữ.

Theo một cách nào đó, điều này hoàn thiện mối liên kết giữa những người đàn ông của Quỹ Rockefeller những năm 1920, với mục đích sử dụng sinh học như một công cụ nhằm đối phó với sự bất mãn của xã hội và hoạt động vì quyền phụ nữ của Margaret Sanger và Katharine McCormick. Cả hai nhóm đều muốn sử dụng kiến thức khoa học ngày càng đầy đủ về cơ thể và tác dụng của thuốc để đạt được mục đích xã hội. Khác biệt ở chỗ phụ nữ muốn tự do và được lựa chọn, trong khi đàn ông muốn kiểm soát những

thôi thúc khó kiểm soát của con người. Thuốc tránh thai giúp phụ nữ có được những gì họ muốn. Đến đây, nhờ một tác dụng phụ nổi tiếng, hãy xem đàn ông có thú gì.

GILES BRINDLEY một nhà khoa học khá kỳ quặc, gầy gò, hói đầu và gắn bó với cặp kính, là nhà nghiên cứu có uy tín và chuyên gia về chức năng mắt, đồng thời là nhà soạn nhạc và nhà phát minh của thứ nhạc cụ mà ông gọi là “logical bassoon” (kèn bassoon điện).

Ngoài ra, ông rất quan tâm đến vấn đề cương dương, chính nhờ nó mà cái tên Brindley trở thành một trong những chú thích kỳ lạ của lịch sử khoa học. Chuyện xảy ra tại một hội nghị tiết niệu năm 1983 ở Las Vegas, khi ông bước lên sân khấu trong bộ đồ thể thao màu xanh rộng thùng thình, trước khoảng 80 khán giả, và khoa trương về khám phá mới nhất mình.

Chủ đề ngày hôm đó được ông thuyết giảng với giọng Anh đặc sệt là chứng rối loạn cương dương, một vấn đề lớn đối với các bác sĩ tiết niệu vào những năm 1980. Trước đó, không ai biết chính xác cách cương cứng xảy ra, hoặc chính xác phải làm gì khi nó không xảy ra. Không ai có một bức tranh rõ ràng về sự tương tác qua lại của các hệ thống hoặc những chất hóa học liên quan.

Có điều chắc chắn là có rất nhiều người đàn ông gặp rắc rối với vấn đề này và những rắc rối đó dường như tăng theo tuổi tác.

Các cách đối phó duy nhất sẵn có tại thời điểm đó mang tính chất cơ học: một dàn máy bơm, bóng, nẹp nhựa và thanh kim loại được cấy bằng phẫu thuật, sau đó được bơm, gập hoặc kẹp vào đúng vị trí nhằm tạo ra sự cương cứng nhân tạo. Các nhà nghiên cứu mất rất nhiều công sức để tìm ra giải pháp thoải mái cho tất cả các bên liên quan. Phần lớn, họ đều thất bại.

Giờ đây chuyện này nghe có vẻ khôi hài, nhưng vào thời đó nó không đáng cười chút nào với hàng triệu người đàn ông bị rối loạn cương dương ở mọi mức độ. Đối với họ, đó là một vấn đề y tế nghiêm trọng.

Thế rồi bước vào bối cảnh đó là Giles Brindley, học giả, nhà sáng chế kèn bassoon điện, và một trong những bác sĩ cuối cùng của truyền thống y học tự thử nghiệm cổ xưa đáng được tôn trọng. Từ Paracelsus và laudanum của ông đến Albert Hofmann, nhà hóa học người Thụy Sĩ phát hiện ra LSD, các bác sĩ trong lịch sử thường thử thuốc trên chính họ trước khi dùng cho các bệnh nhân vô tội.

Brindley, lúc đó đang độ tuổi 50, đã tự thử nghiệm với dương vật của mình một thời gian. Cụ thể, ông tiêm thuốc vào nó để tìm ra thứ gì đó có thể tạo ra sự cương cứng, bằng hóa học thay vì cơ học. Và ông nói với khán giả tại Las Vegas rằng ông đã có tiến triển. Ông trình bày khoảng ba mươi hình ảnh về các tác động. Ngay cả tại một hội nghị về tiết niệu, việc xem một người đàn ông lần lượt chia sẻ hình ảnh anh bạn nhỏ của anh ta cho các đồng nghiệp có vẻ khá phiêu lưu (ít nhất vào thời trước khi có phương tiện truyền thông xã hội). Nhưng khán giả tiếp nhận khá bình thản.

Cho đến lúc Brindley cảm thấy cần phải chứng minh kết quả của mình. Khi kết thúc màn trình chiếu bộ ảnh của mình, ông nói với khán giả là ngay trước khi xuống phòng hội nghị, ông đã tự tiêm thuốc trong phòng khách sạn. Ông bước quanh bục phát biểu, trước sự sững sờ của mọi người, kéo chiếc quần chạy bộ của mình lên cao để lộ ra kết quả.

“Lúc đó,” một khán giả nhớ lại, “tôi, và tôi tin rằng mọi người

khác trong phòng, đều xôn xao... Tôi khó có thể tin những gì đang diễn ra trên sân khấu”.

Vị giáo sư tài giỏi nhìn xuống, lắc đầu và nói, “Thật không may, cách này không cho thấy đủ rõ kết quả”. Và ông tụt quần xuống.

Căn phòng không có một tiếng động. “Mọi người nín thở,” một người tham dự nhớ lại. Brindley dừng lại đột ngột, rồi nói, “tôi muốn một số khán giả có cơ hội xác nhận mức độ cương cứng”. Quần tụt ngang gối, ông rời khỏi sân khấu và hướng về phía khán giả. Một số phụ nữ ở hàng ghế đầu vung tay và hét lên.

Tiếng kêu của họ dường như đánh thức Brindley. Nhận ra hiệu ứng của việc mình đang làm, ông nhanh chóng kéo quần lên, trở lại bục phát biểu và kết thúc bài thuyết trình.

Ý tưởng của Brindley về việc sử dụng ống tiêm để tiêm thuốc vào dương vật không bao giờ phổ biến, và các dụng cụ thay thế tạm thời bằng nhựa và kim loại được các nhà nghiên cứu khác chào mời, hầu hết, tồn tại với danh nghĩa những dụng cụ y khoa gây hiếu kỳ. Tất cả được thay thế bằng một thể hệ được phẩm mới, dẫn đầu là viên thuốc màu xanh nổi tiếng.

Tất cả lại xảy ra – như thường xảy ra trong việc khám phá thuốc – một cách tình cờ.

SANDWICH, một thị trấn nhỏ trên bờ biển phía nam nước Anh, được biết đến chủ yếu nhờ vào tòa trụ sở phường hội thời trung cổ được bảo tồn tốt và một vài quán cà phê thơ mộng dành cho khách du lịch. Tại đây có một trung tâm nghiên cứu của Pfizer, một trong những công ty dược phẩm hàng đầu thế giới. Năm 1985, các nhà khoa học ở đó đang cố gắng tìm ra cách điều trị mới cho chứng đau thắt ngực, đau lồng ngực và đau cánh tay do giảm

lưu lượng máu gây ra do bệnh tim. Nhóm Sandwich muốn tìm một loại thuốc có thể mở rộng các mạch máu giúp máu lưu thông dễ dàng hơn, như một cách giảm bớt cơn đau thắt ngực.

Việc này hóa ra khá khó khăn. Các mạch máu phản ứng với một số hóa chất khác nhau trong cơ thể, mỗi hóa chất lần lượt tạo ra một tầng các phản ứng – một chất hóa học khởi động việc sản xuất một chất hóa học khác, chất này lại kích hoạt việc sản xuất một chất hóa học khác nữa và cứ tiếp tục như vậy – mỗi một tầng được kích hoạt bởi các tín hiệu hóa học khác từ các bộ phận khác của cơ thể. Tuy vậy, các nhà nghiên cứu của công ty Pfizer tại Sandwich không hề e ngại, họ kiên trì, tập trung vào các phản ứng mà họ biết có liên quan, tìm ra những thứ khác mới lạ đối với họ và tìm kiếm các loại thuốc có thể làm giãn nở các mạch máu quanh tim mà không gây ra các tác dụng phụ khủng khiếp.

Năm 1988, sau khi xem xét hàng nghìn hóa chất tiềm năng, cuối cùng họ tìm ra một loại có vẻ khá tốt. Chất UK-94280, hoạt động bằng cách ngăn chặn một loại enzyme phá hủy một chất hóa học khác có tác dụng làm giãn mạch máu – tất cả đều là một phần của một hệ thống phức tạp khủng khiếp – có vẻ đáng để thử với con người. Vì vậy, họ thử nghiệm nó trên bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành.

Giống như hầu hết các loại thuốc trong giai đoạn đầu phát triển, nó thất bại thảm hại. Như một nhà nghiên cứu nói, hiệu quả lâm sàng ban đầu “không đáp ứng sự mong đợi của chúng tôi” – uyển ngữ ám chỉ thuốc thử nghiệm hoạt động quá thất thường và có quá nhiều tác dụng phụ. Liều cao hơn làm cho bệnh nhân phải chịu đựng đủ thứ từ khó tiêu đến đau đầu không chịu nổi.

Tuy nhiên có một tác dụng phụ khác liên quan đến lưu lượng máu chỉ ảnh hưởng đến những người đàn ông trong nhóm thử

nghiệm: UK-94280 kích hoạt sự cương cứng. Vài ngày sau khi dùng một liều, các bệnh nhân nam báo cáo trong khi các triệu chứng về tim của họ có thể không thay đổi, thì đời sống tình dục của họ tốt hơn hẳn. “Lúc đó, không ai trong số chúng tôi tại Pfizer nghĩ nhiều đến tác dụng phụ này,” một nhà nghiên cứu nhớ lại. “Tôi nhớ mình nghĩ rằng ngay cả khi nó có tác dụng đó, ai mà muốn uống thuốc vào thứ Tư để cương cứng vào thứ Bảy?”

Rồi một người nào đó ở Sandwich nhận thấy cơ hội đang gõ cửa. Những người điều hành tại các công ty dược phẩm lớn như Pfizer luôn tìm kiếm đột phá lớn tiếp theo. Đó là tạo ra loại thuốc phù hợp vào đúng thời điểm cho thị trường. Mỗi quan tâm đặc biệt trong những năm 1980 tập trung vào thị trường tiềm năng lớn nhất: những người sinh ra ở thời kỳ bùng nổ dân số đang già đi. Các thành viên của thế hệ sau Thế chiến II, sự phình to dân số lớn nhất trong lịch sử, giờ đây ở độ tuổi bốn mươi, đang chờ đợi những năm tháng nghỉ hưu phía trước. Khi điều đó xảy ra, các nhà sản xuất thuốc muốn có một loại thuốc chờ đón những người già.

Trong suốt thập kỷ, các quỹ nghiên cứu liên tục đổ tiền vào công cuộc tìm kiếm bất cứ thứ gì có thể điều trị các vấn đề đáng lo ngại nhất ở người cao tuổi: chắc chắn là bệnh tim nhưng còn cả viêm khớp, suy giảm tinh thần, vấn đề về thận, hói đầu, nếp nhăn, đục thủy tinh thể, v.v. Ý tưởng không nhằm tìm ra thuốc cải lão hoàn đồng hay các phương pháp chữa trị dứt điểm cho những tình trạng này, mà tập trung vào điều trị các triệu chứng, giảm đau, giảm bớt mức độ nghiêm trọng, làm chậm sự tiến triển của bệnh, làm cho việc sống với bệnh tật dễ dàng hơn – cải thiện chất lượng cuộc sống. Các loại thuốc kiểu này sẽ đem lại lợi ích cho nhóm tuổi thọ cao – không dành cho bệnh nhân điều trị cũng

như không dành để kê đơn. Các loại thuốc làm giảm triệu chứng liên quan đến các tình trạng gây ra do lão hóa không phải để sử dụng trong một thời gian ngắn như thuốc kháng sinh mà dùng vô thời hạn, giống như viên vitamin. Lợi nhuận sẽ đổ về trong nhiều thập kỷ. Những loại thuốc cải thiện chất lượng cuộc sống như thế này là nguồn tiền khổng lồ. Một trong những vấn đề lớn của tuổi trung niên là rối loạn cương dương. Sáu mươi phần trăm đàn ông ở độ tuổi sáu mươi gặp ít nhất một rắc rối nào đó liên quan đến việc đánh thức cậu bé lúc này lúc khác và tỷ lệ này tăng theo tuổi tác. Đây là một thị trường tiềm năng rất lớn. Đúng lúc đó UK-94280 xuất hiện với tác dụng phụ không ai lường trước được của nó. Pfizer quyết định tiếp tục nghiên cứu thuốc này Chỉ là lúc này mối quan tâm của họ không còn là đau thắt ngực.

Làm thế nào để kiểm tra hiệu quả loại thuốc này? Đây là một cách: Tập hợp một nhóm những người đàn ông bị rối loạn chức năng cương dương (ED), buộc một số thiết bị xung quanh dương vật để đo chu vi và độ cứng, cho họ dùng các liều UK-94280 khác nhau và để họ xem phim khiêu dâm. Các kết quả, theo ngôn ngữ lâm sàng, là “khả quan”.

Sau đó, Chris Wayman, nhà nghiên cứu của Pfizer, đã chế tạo mô hình một người đàn ông trong phòng thí nghiệm Sandwich, với các công tắc điện thay thế cho các dây thần kinh và ở vùng kín là các mô dương vật từ những người đàn ông bất lực. Mỗi mẫu mô được kéo giãn bằng hai dây nhỏ móc vào thiết bị đo, sau đó được treo trong bể chất lỏng. Bây giờ có thể đo độ căng và giãn của mô. Thứ Wayman tìm kiếm là độ giãn. Các mạch máu giãn ra có thể chứa nhiều máu hơn, từ đó tăng khả năng làm căng dương vật.

Khi cho UK-94280 vào dung dịch và bật điện, các mạch máu trong các mẫu mô giãn ra, giống như khi cương cứng. “Chúng tôi

đang chứng kiến một điều mà chỉ có thể mô tả là thật đặc biệt,” Wayman nói với BBC. Pfizer đặt cho loại thuốc thử nghiệm mới tên khoa học là sildenafil và thúc đẩy việc thử nghiệm thuốc trên người.

Hiệu quả của nó thật bất ngờ. Cương cứng ở nam giới không phải là vấn đề đơn giản. Dương vật cứng lên là do sự tương tác của tâm trí và cơ thể, một lượng lớn máu đổ về và một loạt các phản ứng hóa học nhanh chóng xảy ra. Bản thân sự kích thích có vẻ là một nghịch lý: Thay vì đánh thức dương vật, sự kích thích làm giảm các tín hiệu giữ cho máu chảy đến dương vật ở mức tối thiểu. Thay vì bơm nhiều máu hơn, nó giống như mở cửa xả lũ của con đập. Nhưng đó mới chỉ là bước khởi đầu. Các mạch máu cần giãn ra để chúng có thể lấp đầy và trở nên căng cứng. Quá trình kích thích báo hiệu cho các dây thần kinh trong các mạch máu bắt đầu một chuỗi các phản ứng hóa học; cuối chuỗi đó là cGMP, một phân tử mà cơ thể tạo ra làm giãn cơ trơn động mạch và cho phép lấp đầy máu.

Tất nhiên hệ thống này cũng phải đảo ngược được nếu không đối tượng, một khi bị kích thích, sẽ đứng ngồi không yên suốt ngày với cơn cương cứng dữ dội. Phải có cái gì đó làm đảo ngược quy trình này. Cơ thể thực hiện điều này bằng cách tạo ra một loại enzyme phá vỡ cGMP; khi nồng độ chất này đủ thấp, sự cương cứng sẽ biến mất.

Hóa ra, đó là cách sildenafil hoạt động. Nó ngăn chặn loại enzyme phá vỡ cGMP, cho phép nồng độ chất hóa học quan trọng này ở mức độ cao đủ để duy trì sự cương cứng. Nó hoạt động đặc biệt tốt ở những người đàn ông mà khả năng sản xuất cGMP đã bị hỏng hóc, như ở một số bệnh nhân tim. Bản thân nó không tự khởi động sự cương cứng – vẫn cần sự kích thích tình dục để khởi

động quá trình – nhưng nó giữ cho sự cương cứng kéo dài một khi đã bắt đầu.

Ngay khi Pfizer chuẩn bị công bố sildenafil cho công chúng, Viện Y tế Quốc gia (NIH) trao cho họ một món quà lớn. Trong hội nghị tổ chức vào năm 1992 (sau đó được ủng hộ bởi một nghiên cứu có ảnh hưởng được công bố vào năm 1994), các chuyên gia quyết định mở rộng định nghĩa y học về rối loạn cương dương (ED). ED không còn có nghĩa là thất bại hoàn toàn trong việc cương cứng (khái niệm cũ về “bất lực”). Nó bao gồm bất kỳ mức độ bất lực nào khi không đạt được sự cương cứng đủ để “quan hệ tình dục một cách thỏa mãn”. Mỗi bác sĩ và bệnh nhân của họ tự diễn giải điều đó theo cách của mình. Với định nghĩa chủ quan hơn, mở rộng hơn về những gì được coi là một căn bệnh có thể chẩn đoán được, vũ trụ của những người đàn ông bị ED đột nhiên trở nên lớn hơn rất nhiều. Thị trường trước năm 1992 có khoảng mười triệu người đàn ông bất lực tăng gấp ba lần trong một đêm, và bây giờ bao gồm khoảng một phần tư tất cả những người đàn ông trên sáu mươi lăm tuổi.

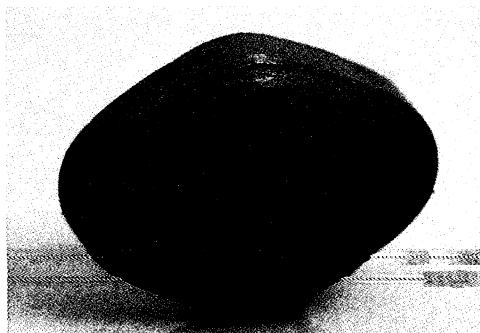
Thời điểm vàng cho Pfizer đã đến. Họ bơm hàng chục triệu đô la vào việc tăng tốc thử nghiệm sildenafil cho hàng nghìn người đàn ông. “Kết quả vượt quá mong đợi của chúng tôi,” một nhà nghiên cứu cho biết. Thuốc đã làm được những gì nó cần làm và làm được điều đó với ít tác dụng phụ một cách khác thường. Giờ đây nó cần một cái tên thương mại để đẩy doanh số. Công ty lật tìm đồng tài liệu và tìm ra Viagra, một cái tên đã được bàn đến một thời gian trước đó, sau đó cất đi chờ đợi loại thuốc phù hợp. Nó thật hoàn hảo, với hàm ý sức mạnh nam giới (vigor) kết hợp với thác nước ồ ạt không thể ngăn cản (Niagara).

Pfizer nộp đăng ký bằng sáng chế cho thuốc này năm 1996 và

được FDA chấp thuận năm 1998. Rõ ràng công ty đã chiến thắng ngay từ đầu. Bộ phận tiếp thị của họ đã có một ngày vô cùng bận rộn với loại thuốc mới. Vào ngày 4 tháng Năm năm 1998, tạp chí Time đưa Viagra lên trang bìa, với hình ảnh một người đàn ông lớn tuổi (trông hao hao diễn viên hài Rodney Dangerfield) ôm chặt một cô gái tóc vàng trần truồng trong lúc chuẩn bị uống viên thuốc màu xanh bốn cạnh đặc biệt của Pfizer. Dòng tiêu đề trên trang bìa nghe có vẻ giống như một thứ mà các nhóm tiếp thị và quảng cáo chỉ có thể mơ ước: “Viên thuốc uy lực: Vâng, chính là VIAGRA! Cơ sở nói lên nhiều điều về đàn ông, phụ nữ và tình dục”. Bên trong, các phóng viên đặt câu hỏi, “Liệu có sản phẩm nào phù hợp với tâm lý yêu đương dễ dãi và bất an về tình dục ở Mỹ hơn cái này không?” Đó là những gì họ gọi là quảng cáo miễn phí.

Những câu chuyện truyền thông cuốn hút và kích thích nhẹ nhàng khiến doanh số bán hàng tăng nhanh chóng. Ngày đầu tiên khi Viagra được bán ra, một bác sĩ chuyên khoa niệu ở Atlanta kê ba trăm đơn thuốc cho bệnh nhân. Một số bác sĩ dễ dãi đẩy nhanh quy trình, thực hiện kiểm tra sức khỏe nhanh chóng qua điện thoại cho các bệnh nhân với 50 đô la, sau đó kê đơn thuốc cho họ. Hầu hết các công ty bảo hiểm sức khỏe bắt đầu chi trả cho chi phí này. New York Times gọi đó là “màn ra mắt thành công nhất từ trước đến nay cho một loại thuốc ở Hoa Kỳ”. Cổ phiếu Pfizer tăng 60 phần trăm.

Và nó tiếp tục tăng hơn nữa. Hai năm sau khi ra mắt, Viagra đã có mặt ở hơn một trăm quốc gia; các bác sĩ kê khoảng ba mươi nghìn đơn thuốc mỗi ngày; hơn 150 triệu viên thuốc được bán trên toàn thế giới và Viagra mang lại doanh số khoảng 2 tỷ đô la mỗi năm. “Viên thuốc nhỏ màu xanh da trời” giờ đây là trang bị tiêu chuẩn cho một người đàn ông lớn tuổi qua đêm bên ngoài.



Viên nén đặc biệt Viagra. Ảnh của Tim Rickman

Các công ty khác nhìn thấy thành công của Pfizer ngay lập tức nhảy vào cuộc chơi. Cialis và Levitra xuất hiện vào năm 2003, các phân tử hơi khác nhau nhưng hoạt động khá giống nhau, trên cùng một mục tiêu, nhưng khác nhau đôi chút về tác dụng phụ và thời gian. Ví dụ Cialis tồn tại lâu hơn trong cơ thể, có tác dụng trong hơn một ngày so với bốn giờ của Viagra.

Nhưng Viagra vẫn là vua của các loại thuốc ED, thay đổi mô hình tình dục ở người già, đề ra một triệu câu chuyện khôi hài – và đặt ra một số vấn đề quan trọng. Một vấn đề chính là bảo hiểm. Viagra được chi trả bởi hầu hết các chương trình bảo hiểm y tế khi nó mới xuất hiện (một thực tế không ai không hiểu là phần lớn thuốc tránh thai của phụ nữ không được bảo hiểm chi trả). Tại sao sức khỏe tình dục của nam giới lại quan trọng hơn phụ nữ? Năm 2012, Bộ trưởng Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh dưới thời Tổng thống Barack Obama đáp lại câu hỏi này bằng một phán quyết bắt buộc hầu hết người sử dụng lao động phải trả tiền cho việc tránh thai của phụ nữ trong các chương trình sức khỏe theo Đạo luật chăm sóc sức khỏe hợp túi tiền (Affordable Care Act). Và một số chương trình sức khỏe đã ngừng thanh toán cho Viagra (mặc dù nhiều chỗ vẫn làm).

Câu hỏi tiếp theo: Tại sao không có một loại Viagra cho phụ nữ – một thứ gì đó phụ nữ có thể dùng để tăng khoái cảm tình dục? Các nhà bào chế thuốc chi hàng triệu đô la để tìm kiếm nó nhưng chưa có người chiến thắng. Vấn đề đối với phụ nữ không phải là rối loạn cương dương, mà thường là một tình trạng gọi là rối loạn hứng thú/kích thích tình dục nữ (FSIAD), liên quan đến ham muốn nhiều hơn là lưu lượng máu. Nhiều phụ nữ gặp phải vấn đề này (và có tới 1/5 trên tổng số phụ nữ) không mơ tưởng hay ham muốn tình dục. Các nhà nghiên cứu được phẩm cho rằng nó gắn liền với mạng lưới nội tiết tố và chất dẫn truyền thần kinh trong não và đang nghiên cứu các giải pháp có thể ít giống Viagra mà giống thuốc chống trầm cảm hơn.

Những loại thuốc này gợi lại những câu hỏi đã tồn tại nhiều năm về mối quan hệ giữa tâm trí và cơ thể. Rối loạn chức năng tình dục là vấn đề của cơ thể hay tâm trí? Trước năm 1990, bất lực nam giới được xem là một vấn đề tâm lý khó khăn bắt nguồn từ các vấn đề nuôi dạy con cái và các chấn thương thời thơ ấu, thì hiện nay trong nhiều trường hợp, được xem là vấn đề thủy động sinh học đơn giản. Nó có tính chất cơ học hơn là tâm lý. Phản ứng tình dục ở nữ giới lại là vấn đề phức tạp hơn, với các mối liên kết chặt chẽ hơn đến tâm trí. Bạn có thể có kết luận của riêng bạn. Nhưng khi nói đến tình dục, dường như ngay lúc đó đàn ông thì dễ dãi và phụ nữ thì khó tính.

Đến đầu những năm 2000, Viagra tiếp tục chiếm lĩnh thị trường. Đàn ông dường như mua nó với bất kỳ giá nào; giá mỗi viên thuốc tăng vọt từ 7 đô la lúc mới tung ra thị trường đến gần 50 đô la hiện nay. Nó phổ biến và đắt đỏ đến nỗi thị trường chợ đen xuất hiện với hàng chục hiệu thuốc phi pháp cung cấp các viên thuốc màu xanh da trời giá rẻ mà không cần đơn bác sĩ. Một

ngiên cứu của Pfizer ước tính có khoảng 80% các trang mạng tuyên bố bán Viagra thực ra đang bán loại thuốc giả được sản xuất tại các nhà máy không có giấy phép. Những viên thuốc giả này chứa hàm lượng sildenafil khác nhau, trộn với đủ mọi thứ từ bột talcum và chất tẩy rửa đến thuốc diệt chuột và sơn đường. Năm 2016, chính quyền Ba Lan đột kích vào một địa điểm nghi ngờ sản xuất thuốc chợ đen; phía sau cánh tủ giả, đội điều tra tìm thấy lối vào dẫn đến các phòng chứa máy sản xuất và đóng gói thuốc trị giá hơn một triệu đô la cùng với khoảng 100.000 viên thuốc giả màu xanh. Họ đóng cửa nó, nhưng những cái khác lại mọc lên. Viagra giả là một ngành kinh doanh lớn. Hãy cẩn thận khi mua nó.

Phải mất một thập kỷ để cơn sốt Viagra ban đầu bắt đầu hạ nhiệt. Nhiều người sử dụng nhận thấy thuốc tuy có tác dụng nhưng gây đau đầu, thỉnh thoảng bị đau do dương vật cương cứng kéo dài hơn mức cần thiết đến hàng giờ và các tác dụng phụ nhẹ khác. Nhiều thuốc cạnh tranh khác ra đời. Và sự mới lạ qua đi. Đàn ông nhận ra sự cương cứng ngay lập tức không nhất thiết là phương thuốc cho tất cả các vấn đề tình dục. Chất hóa học có trong viên thuốc có thể tuyệt vời cho sự tự tin, nhưng nó không thể thay thế cho “chất hóa học” trong một mối quan hệ.

Đến năm 2010, gần một nửa số đàn ông có đơn thuốc Viagra không mua lại nữa. Doanh số bán thuốc ED bắt đầu chững lại vào năm đó; Viagra đạt đỉnh vào năm 2012 với doanh thu chỉ hơn 2 tỷ đô la, sau đó bắt đầu giảm. Tuần trăng mật kết thúc. Đồng thời, bảo hộ bản quyền bên ngoài Hoa Kỳ của nó chấm dứt (và dự kiến hết hạn ở Hoa Kỳ vào năm 2020). Bảng sáng chế tiêu chuẩn cho một loại thuốc mới ở Hoa Kỳ kéo dài hai mươi năm kể từ khi công ty đăng ký, mặc dù các nhà sản xuất thuốc đang trở thành chuyên

gia trong việc tìm cách kéo dài thời hạn bản quyền. Tuy nhiên, khi thuốc ra khỏi “vách bản quyền” (patent cliff) như những người trong ngành gọi nó, thì các công ty khác có thể tự do sản xuất loại thuốc này. Khi các loại thuốc tương tự xuất hiện, cạnh tranh nóng lên và giá giảm. Điều này có nghĩa công ty giữ bản quyền ban đầu có thể thất thu hàng tỷ đô la.

QUÁ TRÌNH TRỖI DẬY VÀ THOÁI LUI của Viagra để lại một số bài học. Đầu tiên là các công ty dược phẩm cần những đột phá lớn như Viagra để tồn tại. Một loại thuốc mới thành công là một điều hiếm gặp: Chỉ một phần nhỏ các loại thuốc tiềm năng đến được khâu thử nghiệm trên người mà cuối cùng được FDA chấp thuận, và chỉ một phần ba số đó thu lời đủ để bù đắp chi phí phát triển. Chi phí phát triển là chìa khóa: Một loại thuốc mới ngày nay mất một hoặc hai thập kỷ từ lúc khám phá đến khi tung ra thị trường và doanh số tăng vọt, trung bình mất hơn nửa tỷ đô la đầu tư để đưa lên quầy bán thuốc, chi phí phát triển tăng gấp 10 lần kể từ những năm 1970. (Có một số tranh luận về cách các công ty dược phẩm tính toán và báo cáo các chi phí này và liệu các con số có cao như các công ty công bố hay không. Những con số tôi đang sử dụng ở đây ở khoảng giữa.) Dù bạn nghĩ gì đi chăng nữa, việc tìm ra một loại thuốc mới thành công thật sự tốn kém. Các nhà sản xuất thuốc phải tập trung vào một số ít thuốc có tiềm năng bán chạy để có thể chi trả cho tất cả các thuốc thua lỗ. Viagra là một trong số đó. Thuốc bán chạy tiếp theo của Pfizer là thuốc trị viêm khớp Celebrex – cũng dành cho nhóm đối tượng của thời kỳ bùng nổ dân số đang già đi – mang lại lợi nhuận thậm chí còn lớn hơn. Các công ty dược phẩm cần các loại thuốc bom tấn để giữ cho lợi nhuận tăng và các cổ đông hạnh phúc.

Bài học thứ hai: Cách tốt nhất để có được một loại thuốc bom tấn bán bền bỉ là đảm bảo nó không chữa khỏi cái gì cả. Cả hai loại thuốc bán chạy của Pfizer đều không đề cập đến việc chữa khỏi tình trạng bệnh lý nền. Cả rối loạn cương dương và bệnh khớp gây đau đớn theo những cách khác nhau, nhưng không nguy hiểm đến tính mạng. Viagra và Celebrex điều trị triệu chứng, không phải bệnh.

Các loại thuốc nâng cao chất lượng cuộc sống giải quyết triệu chứng có thể được kê đơn mãi mãi; nếu bệnh nhân ngừng sử dụng chúng, các triệu chứng quay trở lại. Vì vậy, chúng mang lại nguồn tiền vô tận. Do chi phí phát triển thuốc cao, thật dễ hiểu tại sao các nhà sản xuất thuốc muốn bù đắp kiểu này. Nhu cầu về lợi nhuận làm lệch hướng phát triển các loại thuốc. Điều này giải thích tại sao các nhà sản xuất thuốc ít bỏ công sức tìm ra loại kháng sinh mới cấp thiết mà lại bỏ rất nhiều tiền để tìm ra loại thuốc có thể điều trị các triệu chứng lão hóa.

Không phải các Đại gia Dược phẩm không tìm kiếm các loại thuốc cứu sống bệnh nhân. Họ vẫn làm, đặc biệt là trong điều trị ung thư. Nhưng họ cần những loại thuốc nâng cao chất lượng cuộc sống bom tấn như Viagra để tài trợ cho quá trình này.

Và sau tất cả, cứu mạng không phải là tất cả. “Hơn bất kỳ viên thuốc nào được lưu hành, Viagra đã đáp ứng kỳ vọng của văn hóa Mỹ: tuổi trẻ vĩnh cửu, năng lực tình dục, chưa kể đến nỗi khát khao có một giải pháp dễ dàng” như một nhà tiểu luận nói. “Đây là loại thuốc hoàn hảo cho thời đại chúng ta”.

CHƯƠNG 8

CHIẾC NHÃN KỲ DIỆU

VIỆC TÌM KIẾM chén thánh trong việc kiểm soát cơn đau của các công ty dược phẩm lớn – một loại thuốc có công năng như opiate nhưng không gây nghiện – không giúp chúng ta kiểm soát cơn đau hoàn toàn mà gây ra sự nghiện ngập ở mức độ cao nhất và nạn dịch quá liều khủng khiếp nhất trong lịch sử nước Mỹ.

Sự khác biệt là giờ đây chúng ta chuyển từ các loại opiate tự nhiên được bào chế từ nhựa cây anh túc sang những chất hoàn toàn mới, hoàn toàn tổng hợp được sản xuất trong các phòng thí nghiệm theo đơn đặt hàng. Những loại thuốc mới hơn này (thuộc nhóm opioid thay vì nhóm opiate có nguồn gốc từ cây anh túc) mạnh hơn rất nhiều và có khả năng gây nghiện cao hơn bất kỳ loại thuốc phiện nào từng được cha ông chúng ta sử dụng. Được thiết kế một phần để chữa nghiện thuốc phiện, chúng lại chỉ làm cho vấn đề trở nên tồi tệ hơn.

LOẠI ĐẦU TIÊN, một lần nữa, được phát hiện ở Đức, tại phòng thí nghiệm Hoechst vào cuối những năm 1930, ngay trước Thế

chiến II. Công ty không thực sự tìm kiếm nó. Một lần nữa, nó được tìm thấy một cách tình cờ. Nguyên do là đuôi chuột.

Thay vì thuốc giảm đau, các nhà hóa học tại Hoechst tìm kiếm một loại thuốc giúp giảm co thắt cơ bắp. Xuất phát điểm của họ là một nhóm phân tử hoàn toàn không giống thuốc phiện. Các nhà hóa học miệt mài nghiên cứu theo cách thông thường, bắt đầu bằng một phân tử sáng giá, sau đó tạo ra các loại biến thể khác nhau, kiểm tra mỗi loại trên chuột để xem điều gì xảy ra. Một nhà nghiên cứu sắc bén quan sát thấy một điều kỳ lạ: Đuôi của con chuột được tiêm một trong những loại thuốc thử nghiệm cong lên hình chữ S. Hầu hết các nhà khoa học bỏ qua dấu hiệu này. Tuy nhiên nhà nghiên cứu đặc biệt này từng nghiên cứu các loại thuốc liên quan đến thuốc phiện và ông biết những con chuột làm thế khi chúng phê thuốc. Đuôi chuột cong hình chữ S. Nếu không biết trước, ông sẽ nghĩ loại thuốc mới này là morphin.

Vì vậy, nhóm Hoechst làm thêm nhiều thử nghiệm. Mọi việc nhanh chóng trở nên rõ ràng, họ phát hiện ra một thứ hoàn toàn mới: một loại thuốc giảm đau mạnh có cấu trúc phân tử không giống morphine hoặc codeine hoặc bất kỳ loại alkaloid nào khác. Thật vậy, loại thuốc mới này không mạnh bằng morphine, nhưng nó giúp giảm đau đáng kể. Thay vì làm cho động vật thử nghiệm rơi vào trạng thái mơ màng như khi dùng opiate thông thường, nó dường như kích thích chúng, giống như cocaine. Điều quan trọng nhất – và đây là điểm khiến các nhà nghiên cứu tại Hoechst rất lạc quan – là các thử nghiệm ban đầu cho thấy chất này có thể ít gây nghiện hơn nhiều so với morphine.

Có lẽ họ đã vô tình tìm ra chén thánh. Họ đặt tên cho nó là pethidine (ở Hoa Kỳ nó được biết đến nhiều hơn dưới cái tên meperidine), và thực hiện một số thử nghiệm nhanh trên người,

thấy là nó tốt, và giới thiệu ra thị trường Đức. Quảng cáo giới thiệu đây là một loại thuốc giảm đau mạnh với ít tác dụng phụ hơn morphine và không có nguy cơ gây nghiện.

Hóa ra, cả hai đều sai. Pethidine – được bán sau chiến tranh dưới tên thương mại là Demerol – có cả lô tác dụng phụ, có thể gây nguy hiểm vì tương tác thuốc và không phải là không gây nghiện. Nó hấp dẫn đến mức khiến người ta muốn lạm dụng vì nó không chỉ giảm đau, mà còn khiến người dùng cảm thấy tràn đầy năng lượng. Do sự kết hợp các tác dụng phụ và nguy cơ lạm dụng thuốc – cộng thêm sự xuất hiện của nhiều thuốc giảm đau mới hơn – nên pethidine không được sử dụng nhiều nữa.

Nhưng nó mở ra cánh cửa cho một điều mới mẻ: sự hứa hẹn của các phân tử hoàn toàn không giống morphine hay heroin, với chút nỗ lực, có thể tạo ra loại thuốc không gây nghiện. Một nhà sử học gọi đây là “cú hích mạnh mẽ trong lĩnh vực nghiên cứu thuốc”.

Thế chiến II là thời kỳ tuyệt vời cho ngành kinh doanh dược phẩm. Các thuốc mới ra đời với tốc độ nhanh kỷ lục. Sự nở rộ các công ty dược phẩm lớn ngay sau chiến tranh có một số lý do. Chính phủ đầu tư rất nhiều tiền vào nghiên cứu y học trong chiến tranh, tìm kiếm những cách điều trị vết thương và phòng ngừa bệnh tật tốt hơn cho binh sĩ, hiểu ảnh hưởng của độ cao đến các phi công hay áp suất cao đối với các thủy thủ tàu ngầm, tìm ra cách đo lường nồng độ oxy chính xác hơn và có thể tạo ra huyết tương trong phòng thí nghiệm. Tất cả số tiền đó giúp các nhà khoa học phát triển các công cụ mới và cải tiến các phương pháp thử nghiệm và phân tích cơ thể con người. Chiến thắng quân Đức đổ thêm nhiều tiền bạc cho việc nghiên cứu hơn, mở ra nhiều phòng thí nghiệm, công bố các bằng sáng chế và đưa các nhà khoa học Đức đến Hoa Kỳ. Bùng nổ kinh tế sau chiến tranh tài trợ cho việc

mở rộng nghiên cứu khoa học tại các trường đại học và phòng thí nghiệm công cộng, từ đó thúc đẩy các bước tiến trong ngành hóa. Thoát khỏi các ưu tiên thời chiến và được tài trợ rộng tay, khoa học được phẩm phát triển tốt bậc.

Phần lớn sự phấn khích trong nghiên cứu y học tập trung xung quanh sinh học phân tử, khả năng mới giúp nghiên cứu sự sống ngày càng chi tiết hơn đến từng phân tử riêng lẻ liên quan đến tiêu hóa chẳng hạn, hay các phương thức hoạt động của nội tiết tố hoặc dẫn truyền thần kinh. Sự chuyển đổi tập trung ngày càng sâu hơn vào nghiên cứu từng tế bào đơn lẻ đã đạt đến giới hạn, bằng cách nào đó vào năm 1953, khi bộ ba không ai nghĩ đến gồm học viên cao học rụt rè người Mỹ tên James Watson, nhà nghiên cứu trẻ hay nói người Anh tên Francis Crick và một nghiên cứu được thực hiện bởi nhà khoa học nữ tài năng tên Rosalind Franklin, phát hiện ra cấu trúc phân tử DNA, mở ra một thời đại nghiên cứu di truyền học mới mẻ.

Càng biết nhiều về các phân tử của sự sống, càng có nhiều cơ hội tìm kiếm các loại thuốc có thể có tác dụng. Điều này đã tạo một tinh thần lạc quan về khả năng tìm ra một loại thuốc chữa được mọi bệnh tật. Tất cả những gì chúng ta cần làm là hiểu các bệnh đủ rõ ở mức độ phân tử và sau đó chúng ta có thể tạo ra các loại thuốc phù hợp để điều trị chúng.

Vậy là đã có đầu tiên là sự ra đời những công cụ mới mạnh mẽ; tiếp theo là những hiểu biết ngày càng tăng về các phân tử của sự sống; và thứ ba là rất nhiều tiền. Với mỗi loại thuốc mới thành công lại có một lượng tiền mặt được bơm cho ngành công nghiệp này. Các công ty dược phẩm phát triển nhanh chóng. Sau chiến tranh, sự tăng trưởng khu vực tư nhân được phù trợ bởi dòng tiền khổng lồ từ chính phủ liên bang Hoa Kỳ, hàng chục triệu đô la bắt

đầu đổ vào nghiên cứu y học cơ bản thông qua Viện Y tế Quốc gia mới thành lập. Những công ty dược phẩm nào hiểu rõ nhất về xu thế mới này – bám sát những phát hiện mới nhất, có những người vận động hành lang giỏi nhất và có nhiều đối mới nhất trong hoạt động nghiên cứu – sẽ thịnh vượng. Các công ty nhỏ hơn không có nguồn lực để cạnh tranh thì đành bỏ cuộc hoặc bị mua lại.

Hoechst làm ăn phát đạt. Sau pethidine, hãng tạo ra nhiều biến thể thuốc giảm đau tổng hợp trong những năm chiến tranh. Sau hàng trăm lần thất bại, cuối cùng họ cũng tìm thấy một loại thuốc giảm đau hiệu quả khác – tốt hơn năm lần so với pethidine – có vẻ không gây nghiện. Họ đặt tên nó là amidon. Tuy nhiên loại thuốc mới này cũng có những nhược điểm, đặc biệt là dễ gây buồn nôn. Nó không bao giờ được sử dụng nhiều.

Cho đến sau Thế chiến II, khi amidon đến Hoa Kỳ và được biết đến nhiều hơn dưới cái tên mới: methadone.

Đó là một loại opioid hơi khác thường: một loại thuốc giảm đau tốt, nhưng không mạnh lắm; dùng bằng đường uống; tác dụng chậm, cần thời gian để có tác động đến cơ thể; ít tạo cảm giác khoan khoái so với các dạng khác. Thêm vào đó nó làm cho rất nhiều bệnh nhân cảm thấy buồn nôn. Các thử nghiệm ban đầu của Hoa Kỳ dường như xác nhận những phát hiện của Đức rằng nó không gây nghiện. Nhưng khi được sử dụng rộng rãi hơn, rõ ràng bệnh nhân dùng methadone, giống như bệnh nhân dùng morphine, cần liều ngày càng cao hơn để giảm đau, và nhiều người trong số họ bị phụ thuộc thuốc. Năm 1947, nó được đưa vào danh sách thuốc có kiểm soát của Hoa Kỳ.

Methadone không bao giờ thu được nhiều tiền trong vai trò một loại thuốc giảm đau. Nhưng có một khía cạnh khác: Do nó

gây khó chịu hơn là êm ái và dễ uống mà không cần ống tiêm, các bác sĩ bắt đầu sử dụng methadone như là cách để cai nghiện heroin. Người nghiện không thích lắm, nhưng nó giúp làm dịu một số cảm giác khó chịu của hội chứng cai nghiện. Đến năm 1950, một vài bệnh viện bắt đầu sử dụng nó trong điều trị nghiện heroin.

Heroin biến mất khỏi các đường phố ở Mỹ trong Thế chiến II vì đường dây cung cấp thuốc phiện bị gián đoạn. Số người nghiện ở Hoa Kỳ giảm 90 phần trăm, từ 200.000 trước chiến tranh xuống còn khoảng 20.000 vào năm 1945. Theo tạp chí *Time* thì “cuộc chiến này có lẽ là điều tốt nhất từng xảy ra với những người nghiện ma túy”.

Nhưng khi chiến tranh kết thúc, các đường dây cung cấp đến châu Á được thiết lập trở lại (đường dây nổi tiếng nhất chạy từ Thổ Nhĩ Kỳ qua Pháp đến Hoa Kỳ – “Nguồn cung cấp ma túy từ Pháp”) và heroin trở lại báo thù. Vào những năm 1950, ma túy chuyển từ các khu cộng đồng da đen nội thành sang các vùng ngoại ô da trắng giàu có, từ các câu lạc bộ nhạc jazz đến các bữa tiệc bên bể bơi. Heroin có nghĩa ngẫu, hợp thời, lợi hại. Và lợi nhuận rất cao. “Heroin là sản phẩm lý tưởng, loại hàng hóa tuyệt đỉnh,” William S. Burroughs viết năm 1959. “Không cần phải đi bán hàng. Khách hàng sẽ bò qua cổng ngầm và van xin được mua”.

Khi vấn đề heroin càng lan rộng và càng nhiều người da trắng sa lầy, chính phủ càng quan tâm. Những nhóm mạnh tay với thuốc phiện tranh luận rằng giải pháp chính là áp chế bằng luật lệ nghiêm khắc hơn, không khoan nhượng và thời gian ngồi tù nhiều hơn, trong khi nhiều bác sĩ và các nhà hoạt động cộng đồng đưa ra phương án cai nghiện và chăm sóc. Ủy ban Tư vấn cho Tổng thống về việc Lạm dụng Thuốc gây nghiện và Ma túy năm

1963 đứng giữa, khuyến nghị cả hai cách – tăng cường điều trị cho người nghiện và bản án cứng rắn hơn cho những người bán thuốc. Trọng tâm là đưa những người nghiện ra khỏi đường phố và ra khỏi nguồn thuốc, vào tù hoặc đi cai nghiện. Một khi không dùng thuốc nữa, suy nghĩ của họ sẽ mạch lạc hơn, họ có thể tránh xa ma túy.

Tuy nhiên chuyện đó không xảy ra. Khoảng ba phần tư người nghiện heroin, khi hết thời gian cai nghiện, được tiếp cận với ma túy, họ tái nghiện trong vòng vài tháng. Nghiện heroin nặng thực sự, thực sự khó thoát ra.

Thế rồi thập niên sáu mươi thân thiện với ma túy cũng đến và mọi thứ trở nên tồi tệ hơn. Từ năm 1960 đến 1970, số người nghiện ở Hoa Kỳ tăng vọt từ 50.000 đến khoảng 500.000.

Đó là lúc methadone trở lại. Trong khi nhiều bác sĩ tránh xa việc điều trị nghiện trong suốt những năm 1950 – có lẽ do nghĩ đến việc các bác sĩ bị bỏ tù theo Đạo luật Harrison vì kê đơn morphine điều trị cho những người nghiện – một số ít vẫn coi nghiện là một vấn đề y tế. Các bệnh viện thuộc Dịch vụ Y tế Công cộng Hoa Kỳ, chẳng hạn, kiên định trong việc điều trị nghiện. Do đó ngày càng có nhiều bác sĩ lần đầu thử dùng methadone.

Việc thay thế heroin bằng methadone mang lại một số lợi thế: Thuốc tổng hợp tồn tại lâu hơn morphine, vì vậy thay vì tiêm bốn lần một ngày, người nghiện chỉ cần uống một liều duy nhất; không cần kim tiêm; và thường cơn thèm opiate dịu đi mà không tạo ra cảm giác phê thuốc như heroin.

Năm 1963, một bác sĩ New York đăm người, tính tình cứng rắn, Vincent Dole giành được một khoản trợ cấp để nghiên cứu phương pháp điều trị nghiện heroin. Lúc đó việc nhận tài

trợ không dễ dàng vì các loại thuốc mà ông muốn nghiên cứu – morphine và methadone – bị kiểm soát. Một nhân viên Cục Ma túy Liên bang (FBN) nói Dole vi phạm luật ma túy khi thực hiện những nghiên cứu này và nếu ông ngoan cố, họ có thể buộc ông dừng lại. Dole không chùn bước, thách thức nhân viên liên bang thử đóng cửa chỗ ông, ông có thể kiện họ và chờ phán quyết thích hợp của tòa án.

Dole, vợ của ông, bác sĩ tâm thần Marie Nyswander, và một bác sĩ trẻ mới ra trường, Mary Jeanne Kreek, bắt tay vào việc. Họ nhanh chóng phát hiện ra morphine không hoạt động như một chất thay thế heroin; người nghiện chỉ đơn giản là muốn nhiều morphine hơn. Điều đó không đúng với methadone. Đầu tiên, các nhà nghiên cứu cho bệnh nhân dùng một liều hiệu quả, một liều giúp giảm bớt cơn vật vã và thèm heroin, sau đó có thể giữ họ ở đó. Người nghiện không yêu cầu thêm nữa. Thứ hai, bệnh nhân dùng methadone, không giống như những người dùng morphine, không ngủ gật hoặc ngổn ngang thụ động trong khi chờ đợi liều tiếp theo. Họ hoạt bát và hợp tác với nhà nghiên cứu. Họ thậm chí có thể kiếm việc làm.

Nhóm của Dole cố gắng giảm dần liều methadone, xem liệu họ có thể cho bệnh nhân cai thuốc này hay không, để họ ngưng hẳn thuốc. Tuy nhiên việc đó không có tác dụng. Họ có thể giảm liều xuống một điểm nhất định, nhưng không thấp hơn. Đạt đến một mức nào đó triệu chứng cai nghiện xuất hiện trở lại.

Câu trả lời là duy trì bệnh nhân sử dụng methadone trong nhiều năm – có thể trong suốt quãng đời còn lại. Đó là một sự đánh đổi, thay thuốc này bằng một thuốc khác. Và methadone là lựa chọn tốt hơn. Với methadone, những người nghiện không vi phạm luật pháp để kiếm tiền mua thuốc phiện, không dùng kim

tiêm bắn và không dùng quá liều. Họ có thể xây dựng cuộc sống mới.

Năm 1965, khi Dole và Kreek lần đầu tiên trình bày kết quả của họ, việc điều trị heroin bước vào một kỷ nguyên mới. Các phương tiện truyền thông đăng tải câu chuyện, các câu hỏi từ các bác sĩ khác bắt đầu đổ về và Điều trị Duy trì bằng Methadone (MMT) được ca ngợi là câu trả lời cho nạn dịch heroin.

Chu kỳ Seige xuất hiện trở lại – theo sau sự cuồng nhiệt là những nghi ngại sâu sắc. Dole nhớ lại những năm từ 1965 đến 1970 là thời kỳ trăng mật. Các bác sĩ kêu gọi dùng thử MMT. Mọi thành phố lớn đều muốn nó. Ngay cả Cục quản lý chất gây nghiện – nơi “phê phán, xâm nhập và cố gắng làm mất uy tín của chương trình,” Dole nói – cũng không thể ngăn được đà phát triển này.

Sau đó, MMT trở thành nạn nhân từ chính sự nổi tiếng của nó. Đầu những năm 1970, việc điều trị bằng methadone lan rộng đến mức nó vượt khỏi tầm kiểm soát. Nó được sử dụng bởi các trung tâm quá phấn khích và đôi khi là những bác sĩ không đủ tiêu chuẩn đến mức, như Dole nói “mọi thứ trở nên vô tổ chức”. Quá nhiều chương trình điều trị cho quá nhiều bệnh nhân trong khi thiếu sự giám sát và kỷ luật. Trong bối cảnh đó, sự việc nhanh chóng sáng tỏ rằng MMT không phải là một giải pháp hoàn hảo. Một phản ứng chống methadone nổi lên, không chỉ từ các nhóm chống thuốc phiện tích cực nhất mà còn từ chính những người nghiện. Họ không thích cảm giác buồn nôn. Họ không thích bị nhà nước kiểm soát. Những người nghiện thậm chí theo dõi những chuyện xoay vào việc methadone được phát triển ở Đức trong những năm phát xít; họ gọi nó là “adolphine” và tạo ra các thuyết âm mưu về nó. Rất nhiều người nghiện từ chối dùng methadone và rất nhiều người đã cai thành công tái nghiện heroin.

Sau đó, những năm sáu mươi qua đi và đến lúc phải mạnh tay với thuốc phiện một lần nữa. Điều trị bằng methadone được đặt dưới sự giám sát ngày càng tăng của chính phủ. Công việc giấy tờ tăng lên. Kinh phí giảm. Sự tập trung chuyển từ duy trì vô thời hạn sang kiểm soát ngắn hạn bằng cách sử dụng methadone như một bước đệm, một cách giúp người nghiện ngừng thuốc và lựa chọn các phương pháp trị liệu có thể chữa khỏi khác như tâm lý trị liệu, trị liệu hành vi, chương trình mười hai bước, cầu nguyện. Mục tiêu mới là ngăn chặn hoàn toàn ma túy, không để chúng tồn tại suốt đời. Vào những năm 1980, MMT trở nên lỗi thời. Nhưng gần đây chương trình đã quay trở lại. Nỗi lo về việc lây truyền AIDS dẫn đến sự đánh giá cao vai trò của nó trong việc giảm sử dụng kim tiêm bẩn. Kinh phí tài trợ được nói lỏng trở lại. Một báo cáo đồng thuận của Viện Y tế Quốc gia năm 1997 trình bày những lợi ích được chứng minh: sử dụng các thể loại ma túy ít hơn; ít hoạt động tội phạm hơn; ít bệnh liên quan đến kim tiêm hơn; và tăng nguồn lao động. Hội đồng NIH khuyến nghị tất cả những người phụ thuộc opiate theo quy định của tòa án nên được tiếp cận MMT, việc điều trị hiện được FDA chấp thuận và ngày càng được áp dụng nhiều. Như một chuyên gia ghi nhận, “Ngày nay, tính an toàn, hiệu quả và giá trị của việc sử dụng MMT đúng cách không còn gì phải bàn cãi như tuyên bố Trái đất hình tròn”.

Nhưng không ai cho rằng nó hoàn hảo. Nhiều người nghiện và gia đình họ vẫn tiếp tục điều trị bằng methadone với ý nghĩ họ sẽ được “chữa khỏi”, nhưng hơn một nửa số bệnh nhân sau khi hoàn thành chương trình methadone sử dụng opiate trở lại sau khi xuất viện hoặc quay trở lại điều trị để được dùng methadone – hãy nhớ là bản thân methadone là một opioid tổng hợp. Tỷ lệ thành công vĩnh viễn (nếu bạn xác định thành công

là không bao giờ sử dụng opioid nữa) dao động khoảng 10 phần trăm hoặc ít hơn.

Đó là một thực tế khó khăn cho tất cả trẻ em nghiện thuốc phiện. Một khi bắt đầu nghiện, rất khó thoát khỏi nó. Điều này chắc chắn đúng với heroin. Và đang dần chứng minh là cũng đúng với các opioid tổng hợp.

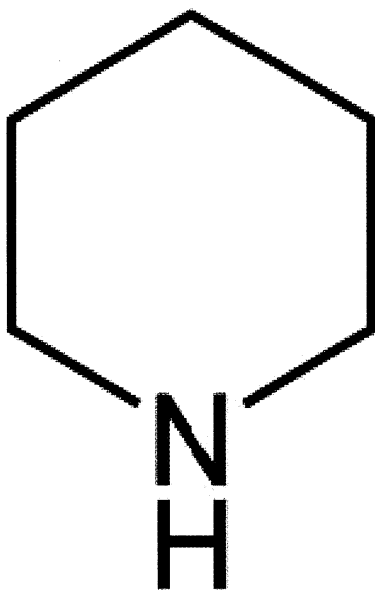
DEMEROL VÀ METHADONE chỉ là khởi đầu. Vào những năm 1950, một trong những nhà khám phá thuốc vĩ đại của mọi thời đại tập trung tạo ra một loại thuốc giảm đau thậm chí còn tốt hơn. Đó là Paul Janssen. Anh thành công rực rỡ đến nỗi công trình của anh vẫn còn làm rung chuyển xã hội chúng ta.

Là con trai của một bác sĩ người Bỉ, Janssen nổi bước bố mình, tốt nghiệp trường y của Đại học Ghent và dự định giảng dạy y khoa. Tuy nhiên anh có niềm đam mê về hóa học và những ý tưởng mới về phát triển thuốc. Vì vậy, anh từ bỏ việc giảng dạy, vay tiền của bố và mở một công ty dược phẩm nhỏ.

Janssen, bạn bè hay anh gọi là “Bác sĩ Paul”, là một tài năng hiếm có. Anh có trái tim của một nhà giả kim cổ xưa; mục tiêu của anh luôn là lột các phân tử xuống đến thành phần hoạt động nhỏ nhất của chúng, tìm ra cốt lõi của phân tử, sau đó xây dựng một thứ nào đó xung quanh tinh chất này, thêm vào nó để tạo ra các biến thể tốt hơn bao giờ hết. Janssen là một người suy nghĩ sâu xa, có khả năng tập trung cao độ, hướng toàn bộ tâm trí vào một vấn đề nhất định cho đến khi giải quyết được mới thôi. Nhưng anh không phải chỉ biết đến phòng thí nghiệm. Anh cũng là một doanh nhân có đầu óc thực tế, người góp phần xây dựng nên nhiều công ty, một người đàn ông kết hợp được khả năng sáng tạo

của một nghệ sĩ/nhà hóa học với khả năng quản lý tiền bạc của một nhà điều hành.

Anh nhận thấy, chẳng hạn, khi so sánh cấu trúc phân tử của các loại opiate tự nhiên như morphine với các loại mới tổng hợp như pethidine, có một điểm chung giữa chúng, một cấu trúc trong thành phần cấu tạo. Đó là một vòng nguyên tử sáu mặt gọi là piperidine. Với sự tương đồng về tác dụng giữa hai nhóm thuốc giảm đau này, anh nghĩ cấu trúc tương đối đơn giản này – “chiếc nhẫn kỳ diệu” như cách nó được gọi – là linh hồn của các thuốc giống thuốc phiện.



Piperidine, “chiếc nhẫn kỳ diệu”

Janssen quyết định biến đổi nó. Anh biết thuốc giảm đau cũ hoạt động chậm hơn mức cần thiết và mất một phần tác dụng vì gặp khó khăn khi đi vào hệ thống thần kinh trung ương. Chúng

bị chậm lại vì không dễ dàng đi qua màng tế bào, chủ yếu được cấu tạo bằng chất béo. Vì vậy, Janssen sẽ tạo ra một loại opioid tan trong chất béo.

Với mục tiêu đó, phòng thí nghiệm của anh bắt đầu tạo ra các loại thuốc thử nghiệm với chiếc nhẫn kỳ diệu ở trung tâm, bao quanh là các cấu trúc bên được thiết kế để hòa tan trong chất béo. Họ nhanh chóng tìm thấy hàng tá loại thuốc mới. Năm 1957, ngay sau sinh nhật thứ ba mươi của Janssen, công ty dược phẩm đang phát triển nhanh chóng của anh tìm thấy một loại opioid mới mạnh hơn morphine hai mươi lăm lần và mạnh hơn Demerol năm mươi lần, hoạt động nhanh hơn và được đào thải ra khỏi cơ thể nhanh hơn. Phenoperidine, tên công ty anh đặt cho nó, ngày nay vẫn được sử dụng như một loại thuốc gây mê toàn thân.

Đó mới chỉ là khởi đầu. Năm 1960, nhóm của Janssen tổng hợp một loại thuốc khác mạnh hơn morphine một trăm lần. Tại thời điểm đó, nó là opioid mạnh nhất thế giới. Họ đặt tên nó là fentanyl và bắt đầu lấy nó làm trọng tâm để triển khai một nhóm thuốc giảm đau hoàn toàn mới.

Công ty dược phẩm Janssen cũng phát hiện ra nhiều loại thuốc khác – một loại thuốc chống loạn thần mới đột phá, thuốc gây mê, thuốc trị tiêu chảy được các phi hành gia trong chương trình Apollo sử dụng, thuốc chống nấm, thuốc chống dị ứng. Họ tìm ra trên 80 loại thuốc mới thành công, bốn loại trong số đó có trong danh mục các loại thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế Thế giới. Vào thời điểm Bác sĩ Paul qua đời năm 2003, công ty ông thuê hơn mười sáu nghìn nhân viên trên khắp thế giới và ông nổi danh, như một trong những đồng nghiệp của ông viết, là “một nhà phát minh được phẩm năng suất nhất mọi thời đại”.

Công ty Janssen bào chế fentanyl và các loại thuốc tương tự dưới nhiều dạng khác nhau như viên, miếng dán da, thậm chí cả kẹo mút để kiểm soát các mức độ đau khác nhau ở những bệnh nhân khác nhau. Chúng vẫn là những công cụ y học tiêu chuẩn dùng để kiểm soát cơn đau. Tất cả đều là loại thuốc gây nghiện cao và được kiểm soát bởi luật pháp. Khi các bác sĩ và cơ quan thực thi pháp luật thắt chặt quyền tiếp cận hợp pháp những năm gần đây, fentanyl đi vào hoạt động ngầm, sản xuất ở nước ngoài và vận chuyển vào Hoa Kỳ. Nó ngày càng trở nên phổ biến ở chợ đen, dưới nhiều hình thức như hít, nuốt, đặt lên giấy thấm, dùng để kích heroin. Do nó rất mạnh, tình trạng quá liều liên tục tăng lên cùng với việc sử dụng ngày càng tăng.

Sự mở rộng của các chất tổng hợp ngày càng mạnh giúp các bác sĩ có nhiều cách ngày càng hiệu quả trong việc kiểm soát đau cho bệnh nhân phẫu thuật, bệnh nhân ung thư và những người bị đau nặng, khó chữa khác. Và chúng cũng mở rộng cánh cửa cho nhiều người nghiện hơn.

NẾU KHOA HỌC không giải quyết được vấn đề, thì cơ quan thực thi pháp luật phải ra tay.

Năm 1971, Tổng thống Richard Nixon tuyên bố khởi động Cuộc chiến chống Ma túy (War on Drugs), bao gồm một cuộc tấn công quy mô lớn nhằm đến thuốc phiện và những kẻ buôn lậu. Có nhiều lý do ở đây: phản ứng dữ dội chống lại việc sử dụng ma túy lộ liễu đến khó chịu những năm sáu mươi; mối lo ngại về tình trạng nghiện ngập heroin trong số các cựu chiến binh trở về từ Việt Nam; hấp lực ngày càng tăng của chính trị dựa trên pháp luật và trật tự; và nhận thức ngày càng rõ về sự thành công hạn chế

của các chương trình như methadone. “Đám đông trầm lặng” ủng hộ ông, được báo động về những vấn đề mà con cái họ sa lầy, về tội phạm liên quan đến ma túy trên đường phố và về ma túy học đường, mong muốn loại bỏ ma túy bất hợp pháp. Có một sự thay đổi trong việc điều trị nghiện ma túy như một căn bệnh. Càng ngày, công chúng càng đồng tình với nhà văn Philip K. Dick, “Lạm dụng ma túy không phải là một căn bệnh, đó là một quyết định, giống như quyết định đâm vào một chiếc xe đang chạy. Nó không phải là một căn bệnh, mà là lỗi ở khả năng suy xét”.

Một quyết định, không phải là một căn bệnh. Từ quan điểm đó, Cuộc chiến chống Ma túy đầy gian truân của Nixon trở nên hợp lý.

Thậm chí tổng thống có dịp để khoe khoang sự “hợp thời” của ông bằng cách đưa những người nổi tiếng như Elvis Presley vào Nhà Trắng nhằm quảng bá cho hoạt động của mình. Trớ trêu thay, vào thời điểm đó Elvis đã dùng rất nhiều loại ma túy. Nixon sớm rời ghế tổng thống sau đó, nhưng Đảng Cộng hòa thấy được ở nó một chiến lược chính trị giúp họ chiến thắng và biến Cuộc chiến chống Ma túy trở thành một mục quan trọng trong cương lĩnh của họ. “Chỉ cần nói không” (Just Say No), hậu thuẫn bởi Nancy Reagan, trở thành câu thần chú chống ma túy thời bấy giờ.

Cũng tại thời điểm đó, một bước đột phá khoa học cho phép các nhà khoa học cuối cùng cũng tìm ra cách thức hoạt động của thuốc phiện trong cơ thể. Và hiểu biết mới đó mang đến hy vọng cho việc cai nghiện hoàn toàn.

Đến đầu những năm 1970, người ta càng ngày càng nhận thức rõ rằng nhiều quá trình trong cơ thể giao tiếp với các quá trình khác và việc giao tiếp đó được thực hiện bởi các phân tử được phóng thích từ một tế bào và cảm nhận bởi một tế bào khác. Để

truyền tải thông điệp, các phân tử cụ thể phải tương hợp với các thụ thể tương xứng gắn trên bề mặt tế bào. Nói nôm na là hãy tưởng tượng một chiếc chìa khóa lắp vào ổ khóa. Nó không hoàn toàn như thế trong cơ thể; nó có thể giống như thử các chốt gỗ có hình dạng khác nhau vào các lỗ có hình dạng khác nhau. Một cái chốt hình vuông lớn không thể gắn vào một cái lỗ tròn, nhưng lại có thể gắn lỏng lẻo một cái chốt vuông nhỏ vào đó. Hoặc bạn có thể mài bớt một cái chốt quá lớn. Trong cơ thể, hệ thống thụ thể có thể hơi lỏng lẻo như thế, nó xác nhận và gắn kết không chỉ với một phân tử hoàn hảo, mà cả những phân tử tương tự. Khi phân tử liên kết với thụ thể, nó khởi động một phản ứng trong tế bào.

Bác sĩ/nhà nghiên cứu vĩ đại người Đức Paul Ehrlich đặt ra giả thuyết về cách thức giao tiếp này trong cơ thể từ cuối những năm 1800. Nhưng ông và hai thế hệ nhà nghiên cứu tiếp theo gặp vấn đề khi chứng minh điều này, bởi vì trong cơ thể những phân tử kích hoạt thụ thể được tạo ra với số lượng rất nhỏ và nhanh chóng bị phá vỡ sau khi chúng được tạo ra, biến mất để nhường chỗ cho tập hợp các phản ứng tiếp theo. Điều này khiến chúng rất khó nghiên cứu cho đến những năm 1950 và 1960, khi các thiết bị phòng thí nghiệm tinh vi hơn và nhạy hơn nhiều – các phương pháp nhiễu xạ tia X và electron để nghiên cứu cấu trúc tinh thể; kính hiển vi điện tử nghiên cứu cấu trúc các tế bào; máy siêu ly tâm, các thiết bị điện di và thiết bị sắc ký để tách rời các phân tử; kỹ thuật gắn phóng xạ cho phân tử – thúc đẩy việc thực hiện các nghiên cứu phức tạp hơn.

Trong đó có các nghiên cứu về opiate và các loại thuốc khác. Nhiều loại thuốc (nhưng không phải tất cả), được thấy là có tác dụng bằng cách kích hoạt các thụ thể trên bề mặt tế bào. Đây là lý do tại sao một số loại thuốc có thể có tác dụng cụ thể trên một số

tế bào, nhưng không có tác dụng trên các tế bào khác. Nếu một tế bào không có thụ thể tương xứng với thuốc, không có gì xảy ra. Nếu có, các phản ứng sẽ được kích hoạt. Thuốc có thể được sử dụng để tìm ra các thụ thể và nghiên cứu chúng. Các nhà khoa học cũng có thể điều chỉnh cấu trúc của chúng, thay đổi một chút để xem chúng có tác dụng gì, từ đó họ hiểu thêm cách thuốc gắn kết với các thụ thể.

Thật hợp lý khi cho rằng morphine và các alkaloid thuốc phiện khác có các thụ thể tương ứng. Nhưng mãi đến năm 1973, Solomon Snyder và một học viên cao học, Candace Pert, mới tìm thấy chúng. Snyder, một bác sĩ y khoa có mối quan tâm đặc biệt đến tâm lý học lâm sàng; anh khởi đầu với việc nghiên cứu LSD và các chất gây ảo giác khác trên chính bản thân vào giữa những năm 1960, giống như những người khác, cố gắng tìm hiểu tại sao một lượng nhỏ gần như không phát hiện nổi của những loại thuốc này có thể tạo ra những ảnh hưởng to lớn đến tâm trí như vậy. Anh trở thành chuyên gia trong việc thực hiện các thí nghiệm với các phân tử được gắn thêm nguyên tử phóng xạ. Bằng cách theo dõi hiện tượng phóng xạ, anh có thể theo dõi các phân tử trong cơ thể. Anh thấy LSD, chẳng hạn, tập trung ở một số phần của bộ não sau khi được uống. Tại sao nó đến một số nơi trong não nhiều hơn những nơi khác? Hóa ra đó là nơi có các thụ thể dành cho LSD. Phòng thí nghiệm của Snyder tại Johns Hopkins trở thành nơi đi đầu toàn quốc trong các nghiên cứu về thụ thể thuốc.

Pert là một phụ nữ trẻ năng động và quyết đoán. Ngay trước khi gia nhập Johns Hopkins, cô bị gãy lưng trong một tai nạn cuối ngựa; giai đoạn nằm viện sau đó đem lại cho cô trải nghiệm cá nhân với những điều kỳ diệu của morphine. Làm thế nào mà thuốc làm được như vậy? Cô vẫn giữ mối quan tâm đó khi bắt

đầu làm việc trong phòng thí nghiệm của Snyder trong vai trò học viên cao học. Như đôi khi vẫn xảy ra trong phòng thí nghiệm khoa học, xích mích hình thành giữa giáo sư và học viên: Pert nói rằng Snyder muốn cô làm việc trên các thụ thể insulin và cấm cô làm việc với morphine; Cô nhớ mình say mê với chất này đến mức đã tự nghiên cứu về các thụ thể morphine theo cách riêng của mình, thậm chí còn lén đưa đứa con năm tuổi vào phòng thí nghiệm để tiện trông nom khi cô làm việc vào ban đêm. Snyder coi cô như các học viên khác nên cho cô làm bất cứ điều gì cần làm trong phòng thí nghiệm. Theo anh nhớ thì có cả các nghiên cứu về opioid. Dù sao thì, họ đã thành công, họ cùng tìm ra thụ thể trong não phù hợp với opioid. Sau đó họ và các nhà nghiên cứu khác tìm thấy loại khác. Và một loại khác nữa. Càng tìm, dường như càng có nhiều thụ thể opioid – có ba loại chính được tìm thấy cho đến nay, cộng với một số biến thể khác (tổng số là ba hay chín đến nay vẫn đang được tranh luận). Điều này đặt ra một câu hỏi: Tại sao bộ não chúng ta phát triển nhiều loại thụ thể đến thế cho các phân tử đến từ cây thuốc phiện? Như Pert nói thì “có lẽ Chúa không đặt một thụ thể thuốc phiện trong bộ não để cuối cùng chúng ta có thể khám phá ra cách tạo cảm giác xa rời thực tế bằng thuốc phiện”.

Hóa ra không phải vậy. Năm 1975, hai nhà nghiên cứu người Scotland phát hiện ra chính bộ não tạo ra một hóa chất tự nhiên và những thụ thể nói trên được tạo ra để tương thích. Nó được gọi là enkephalin và là chất đầu tiên trong nhóm các phân tử liên quan vẫn đang được phát hiện thêm, tất cả được tạo ra trong cơ thể chúng ta, mà giờ đây chúng ta gọi là endorphin (hay morphine nội sinh). Bạn có thể coi chúng như là opiate của chính cơ thể chúng ta. Chúng đóng một vai trò quan trọng trong việc giúp chúng ta

kiểm soát cơn đau, bình tĩnh và cảm thấy hạnh phúc. Chúng là phần thưởng cho cơ thể khi chúng ta làm điều gì đó tốt đẹp cho nó: các phân tử này làm cho chúng ta cảm thấy thoải mái khi được mát xa hoặc quan hệ tình dục hoặc trải nghiệm phấn khích khi chạy bộ. Chúng thậm chí được giải phóng khi chúng ta cười. Cơ thể sản xuất ra cả chùm chất này – kích thích khác nhau khiến cơ thể tiết ra liều lượng khác nhau vào những thời điểm khác nhau và chúng phản ứng theo những cách khác nhau với các thụ thể khác nhau. Kết quả là đa dạng các hiệu ứng giúp cơ thể chúng ta có thể trải nghiệm một loạt các niềm vui tinh tế tự nhiên.

Các alkaloid từ cây anh túc và các loại opiate chúng ta tạo ra từ đó, cộng với các chất tổng hợp, tất cả đều kích hoạt các thụ thể tương tự. Không có gì ngạc nhiên khi chúng là những loại thuốc mê hoặc như vậy.

Các nghiên cứu ban đầu của Snyder và Pert đã phát triển thành hẳn các lĩnh vực nghiên cứu. Giờ đây chúng ta có các công cụ tinh vi hơn nhiều để nghiên cứu các thụ thể trên các tế bào của cơ thể và các cách chúng có thể bị kích hoạt hoặc ngăn chặn. Phần lớn việc chế tạo thuốc hiện đại được xây dựng xung quanh những nghiên cứu này. Các loại thuốc hiện có thường được sử dụng để tìm ra các thụ thể; một khi được tìm thấy, các thụ thể có thể được nghiên cứu nhằm phát hiện cái gì bật và tắt chúng; kết quả là chúng ta có hai thứ – loại thuốc mới và sự hiểu rõ hơn về cách thức hoạt động của cơ thể. Đó là một chu kỳ tiến triển, các loại thuốc mới thúc đẩy sự hiểu biết về cơ thể, sau đó sự hiểu biết mới này thúc đẩy một chu kỳ tiếp theo tạo ra các loại thuốc tốt hơn. Công việc này tốn kém, tỉ mỉ và rất quan trọng. Và nó dẫn đến sự ra đời của hàng trăm loại thuốc mới.

Việc phát hiện ra các thụ thể opioid và các phân tử mà chúng hoạt động được cùng cũng mở ra một cánh cửa khác để kiểm soát cơn đau. Giống như bảy mươi năm trước, các nhà hóa học hữu cơ từng mơ rằng một số thao tác trên cấu trúc morphine có thể mang lại một loại thuốc mới không gây nghiện, giờ đây các nhà sinh học phân tử mơ về một con đường mới khác, con đường thông qua các thụ thể thuốc phiện mới được phát hiện. Các thụ thể được đánh thức bởi các phân tử được gọi là “chất chủ vận” – morphine, heroin, oxycodone, và fentanyl đều được gọi là “chất chủ vận” – nhưng cũng có thể bị tắt bằng các “chất đối kháng”, phân tử gắn vào thụ thể và ngăn chặn các thụ thể mà không kích hoạt chúng. Khi một chất đối kháng chặn một thụ thể, nó không thể được kích hoạt bởi bất cứ thứ gì khác. Các nhà nghiên cứu tìm ra cách để làm điều này với các thụ thể opioid, phát triển các chất đối kháng như naloxone (được bán trên thị trường dưới cái tên Narcan). Naloxone gắn vào các thụ thể opioid nhưng không bật chúng lên. Một trang web so sánh việc dùng Narcan giống như dán một miếng băng dính lên phần đọc dấu vân tay trên điện thoại; bạn có thể đặt ngón tay lên máy quét nhưng miếng băng dính cản tín hiệu đến điện thoại.

Narcan gắn kết mạnh mẽ với các thụ thể opioid đến nỗi nó thực sự có thể giống như đánh dạt các loại thuốc đang có, thay thế chúng, bám chặt và ngăn không cho các thuốc này tiếp tục kích hoạt thụ thể. Đó là lý do tại sao một liều Narcan có thể cứu sống một người nghiện. Các opioid vẫn còn dư lượng trong máu cố gắng tìm kiếm một thụ thể để hạ cánh, nhưng không tìm thấy. Kết quả của việc này có thể vừa gây kinh hoàng cho những người sử dụng ma túy vừa thật kỳ diệu đối với những người chăm sóc đang cố gắng cứu mạng họ; Narcan không chỉ quét sạch mọi sự êm ái

có được từ opioid, người nghiện rơi vào hội chứng cai nghiện ngay lập tức, mà còn có thể ngăn chặn triệu chứng quá liều ngay khi nó diễn ra, kéo nạn nhân trở lại từ bờ vực của cái chết.

Các nhà nghiên cứu tiếp tục tìm ra ngày càng nhiều loại thuốc mới có thể điều chỉnh các thụ thể opiate, chất chủ vận và chất đối kháng và chất chủ vận một phần và chất chủ vận-đối kháng (có một số tính chất của cả hai) mới, các phân tử dành cho các thụ thể nhất định chứ không phải cái khác, các phân tử hoạt động theo các cách khác nhau ở các liều lượng khác nhau, các phân tử hoạt động nhanh hơn hoặc chậm hơn, các phân tử nhanh chóng đào thải ra khỏi cơ thể và các phân tử khác tồn tại trong một thời gian dài, một kho thuốc mới có thể bật và tắt các thụ thể có chủ đích mà không cần sử dụng opiate.

Trong những năm 1970 và 1980, một lần nữa người ta hy vọng ngành khoa học đang phát triển nhanh này có thể giải quyết toàn bộ vấn đề nghiện heroin, opioid.

Nhưng không.

MỘT CHUYÊN GIA CÓ UY TÍN trình bày tại một hội thảo y khoa, báo cáo rằng Mỹ đang là trung tâm của một cuộc khủng hoảng ma túy đang gia tăng trên thế giới. Mỹ tiêu thụ số lượng opiate gấp mười lăm lần so với Áo, Đức và Ý cộng lại; chỉ 20 phần trăm những loại thuốc này được dùng vì lý do y khoa hợp pháp. Có bằng chứng cho thấy gần một phần tư các chuyên gia y tế có thói quen sử dụng opiate cá nhân.

Đó là câu chuyện được đăng trên báo năm 1913. Kể từ đó, chúng ta có hơn một thế kỷ nghiên cứu khoa học, các chương

trình xã hội và các tuyên bố của chính phủ. Và vấn đề chỉ trở nên tồi tệ hơn.

Ngày nay, Hoa Kỳ, với ít hơn 5 phần trăm dân số thế giới, tiêu thụ 80 phần trăm opioid của thế giới. Số lượng đơn thuốc kê opioid – cả hai loại tổng hợp và không tổng hợp – tăng hơn gấp đôi từ năm 1992 đến 2015; số ca tử vong do quá liều tại quốc gia này tăng gần gấp năm lần so với cùng kỳ. Ngày nay, quá liều opioid giết chết nhiều người Mỹ hơn là tai nạn xe hơi và giết người bằng súng cộng lại.

Điều này xảy ra như thế nào? Khoa học đóng một vai trò. Các công ty dược phẩm tiếp tục tìm kiếm sự kết hợp kỳ diệu của thuốc giảm đau không gây nghiện, và họ vẫn chưa đạt được điều này. Trong quá trình khám phá, họ phát hiện ra những thứ khác – những opioid có tác dụng mạnh hơn, nhắm đúng mục tiêu hơn – vì vậy tổng số opioid có sẵn và các loại thuốc liên quan tăng lên từ năm này qua năm khác: các công thức chuyên biệt hoạt động nhanh hay chậm, thuốc được giải phóng theo thời gian và thuốc viên được bọc để ngăn ngừa lạm dụng, thuốc được thiết kế cho tất cả các mức độ đau. Kéo theo đằng sau chúng là tất cả các loại thuốc không phải là opioid nhưng được thiết kế để giúp điều trị nghiện opioid (như methadone và buprenorphin); để đảo ngược tác dụng của opioid (như naloxone và các loại khác); để điều trị táo bón liên quan đến opioid; cung cấp năng lượng cho bệnh nhân sử dụng opioid để họ có thể ra khỏi giường; giảm hưng phấn để họ có thể ngủ; và danh sách cứ dài thêm mãi.

Một yếu tố chính yếu khác nạp nhiên liệu cho nạn dịch opioid là tiền. Opioid theo đơn có doanh thu 10 tỷ đô la mỗi năm; doanh số thuốc giảm đau nói chung trong năm 2017 chỉ đứng thứ hai sau thuốc trị ung thư, với hơn ba trăm triệu đơn thuốc kê đơn mỗi

năm. Đó là chưa tính đến thu nhập từ các thuốc phụ trợ, tiền bất hợp pháp từ thuốc chợ đen, tiền từ các chương trình của chính phủ và tiền chảy qua các trại cai nghiện, phục hồi và trị liệu đang nở rộ.

Đó là một ngành công nghiệp khổng lồ. Hầu hết các đối tượng tham gia đều có quyền lợi trong việc duy trì hoạt động kinh doanh của họ. Vì vậy, như đã diễn ra trong hơn một thế kỷ, các nhà sản xuất thuốc tiếp tục thúc đẩy các loại thuốc chống nghiện phiên bản tiếp theo với đôi chút điều chỉnh, các trung tâm cai nghiện tiếp tục hứa hẹn các chương trình hiệu quả hơn và chính phủ tiếp tục tuyên bố những nỗ lực mới chống lại ma túy. Hầu hết những nỗ lực này dường như rất quen thuộc với bất kỳ ai nghiên cứu lịch sử các loại thuốc này. Chẳng hạn, ý tưởng gần đây của Tổng thống Donald Trump về việc giết những kẻ buôn bán ma túy, cũng chính là ý tưởng được sử dụng – và có tác dụng ở một mức độ nào đó – ở Trung Quốc trong những năm 1950. Những loại chương trình đó dễ thực hiện hơn nhiều ở các quốc gia như Trung Quốc so với nền dân chủ phương Tây. Bất kể lợi ích hứa hẹn của các công thức mới từ các nhà sản xuất thuốc, các chương trình cai nghiện ma túy mới được thiết kế lại hoặc các sáng kiến mới được công bố của chính phủ là gì, hầu như không có chương trình nào trong số này, theo bất kỳ nghĩa tích cực nào, có hiệu quả. Và dòng tiền tiếp tục chảy đi.

Điều đó nghe có vẻ chua chát nhưng đó là sự thật. Nhiều, rất nhiều người thực sự muốn chấm dứt mối đe dọa này, nhiều tổ chức cam kết trung thực trong việc kiểm soát opioid và chấm dứt tai họa nghiện ngập cũng như quá liều. Nhưng bạn không thể tránh khỏi một thực tế đơn giản là đồng tiền thúc đẩy nhiều người chơi.

Các bác sĩ cũng tham gia. Các công ty dược phẩm là bậc thầy

trong việc quảng bá sản phẩm của họ, với rất nhiều nỗ lực hướng tới việc thuyết phục bác sĩ kê đơn thuốc mới nhất và tốt nhất của họ. Ngày xưa, các nhà sản xuất thuốc thối phồng về sản phẩm của họ, mời bác sĩ bữa trưa và một điếu xì gà. Ngày nay họ thanh toán cho bác sĩ một khoản tiền trên danh nghĩa là nhà tư vấn, hoặc trả công cho một số nghiên cứu; họ mời bác sĩ dự hội thảo mùa đông tại khu nghỉ dưỡng xứ nhiệt đới, nơi mà những bác sĩ khác – những chuyên gia có ảnh hưởng đưa ra ý kiến ủng hộ nhà sản xuất dược phẩm – nhấn mạnh vào các kết quả nghiên cứu khoa học bổ trợ. Những nghiên cứu này cũng có thể được hỗ trợ về mặt tài chính, đôi khi kết quả được điều chỉnh và các bài công bố cuối cùng được viết với sự trợ giúp từ các công ty dược phẩm. Họ đảm bảo rằng thông tin phù hợp được đăng trên các tạp chí tên tuổi. Họ cố gắng bảo đảm các kết quả thử nghiệm tiêu cực – thứ có thể đánh chìm một loại thuốc đầy triển vọng – được làm nhẹ hoặc chôn giấu. Tất cả đều rất “khoa học” và có sức thuyết phục. Quan trọng là sinh lợi.

Bác sĩ cũng bị ảnh hưởng bởi các trào lưu trong việc trị liệu. Ví dụ, trong những năm 1980 và 1990, một số chuyên gia hàng đầu về giảm đau lập luận rằng những bệnh nhân sử dụng opioid hợp pháp để giảm đau không có khả năng bị nghiện. Thông điệp lúc đó là: Kê đơn cho đến khi cơn đau được kiểm soát, ngay cả dùng liều cao. Các nhà sản xuất thuốc làm theo bằng cách đưa ra các biến thể opioid ngày càng mạnh hơn, thúc đẩy việc sử dụng tràn lan các loại bán tổng hợp mạnh hơn như Oxycotin và tổng hợp như fentanyl. Chúng ngày càng được dùng phổ biến trong thực hành y tế.

Opioid thật hoàn hảo cho các bác sĩ ngày càng thiếu thời gian, đặc biệt là thời gian cần thiết cho các bệnh nhân đau mãn tính,

những người trong số họ có bệnh sử phức tạp và đôi khi khó chẩn đoán lý do gây đau. Những bệnh nhân như vậy có thể mất rất nhiều thời gian mô tả tình trạng của họ; câu trả lời thực sự có thể rất khó tìm ra. Một đơn thuốc opioid là cách chữa trị dễ dàng.

Nhưng còn xa mới đạt được sự hoàn hảo. Bệnh nhân bắt đầu với liều tương đối thấp, thấy giảm đau, sau đó thấy cần tăng liều để có hiệu quả tương tự. Họ trở nên lờn thuốc. Nỗi đau đón ban đầu thường bị thay thế hoặc tăng lên bởi nỗi đau do không có thuốc, hoặc đơn giản là không uống đủ thuốc. Nói cách khác, bệnh nhân bị đau rất dễ nghiện.

Nhưng cho đến thời điểm bài học này trở nên rõ ràng – và hãy nhớ lại đây chính là bài học mà các bác sĩ đã vật lộn với thuốc phiện vào những năm 1840 và với morphine những năm 1890 và với heroin hợp pháp những năm 1900 – vào thập kỷ đầu tiên của thế kỷ hai mốt, thuốc kê đơn opioid bắt đầu lên đến cực điểm, tiếp theo là sự phụ thuộc thuốc và nghiện ngập. Càng nhiều oxy và fentanyl được kê đơn, càng nhiều người mua thuốc chợ đen hoặc từ các bệnh nhân có đơn thuốc hợp pháp hoặc từ các đại lý buôn bán bất hợp pháp. Một số người nghiện trở thành chuyên gia “thu thập đơn thuốc” (doctor-shopping), than phiền cơn đau với hết bác sĩ này đến bác sĩ khác, một số bác sĩ đuổi họ ra khỏi văn phòng còn một số kê đơn cho họ. Sau đó, người nghiện mang các đơn thuốc giống nhau đến nhiều nhà thuốc để lấy thuốc. Họ dùng một số và bán một số. Hiện có một thị trường chợ đen khổng lồ của opioid theo đơn.

Đến năm 2010, giới truyền thông và công chúng thức tỉnh trước thực trạng chúng ta đang phải chịu đựng một cuộc khủng hoảng opioid khác. Hệ thống áp chế được áp dụng. Trong vài năm, tiêu thụ thuốc giảm một chút. Các bác sĩ ít kê đơn hơn, không còn

mặn mà với cách trị đau những năm 1980 là “kiểm soát đau bằng mọi giá” mà tỉnh táo cân nhắc giữa lợi ích và rủi ro. Sự kiểm soát của chính phủ đối với việc phân phối opioid bắt đầu có hiệu quả. Nhiều nhà sản xuất ma túy có vẻ muốn hợp tác với các chiến lược chống nạn nghiện ngập và đang tìm cách hạn chế lạm dụng thuốc bằng cách theo dõi tốt hơn dòng thuốc từ nhà sản xuất đến người sử dụng cuối cùng, và bằng cách tiếp tục tạo ra các dạng opioid ngăn chặn lạm dụng, với các công thức có phủ sáp và thời gian phóng thích chậm hơn khiến khó đạt cảm giác phê thuốc hơn.

Nhưng những người nghiện, hóa ra, lại là những kỹ sư ma túy sáng tạo. Ngay khi một mẫu opioid ngăn chặn lạm dụng mới xuất hiện, họ tìm ra cách đập vụn, cạo vỏ, dùng lò vi sóng, hít, nhai hoặc hòa tan thuốc, vượt qua mọi rào cản để đạt được trạng thái phê thuốc.

Mấu chốt là ở chỗ: hấp lực của sự phê thuốc. Cho dù được bảo vệ bằng cách nào, cốt lõi của mỗi viên thuốc giảm đau opioid chính là opioid. Sớm hay muộn, sau khi uống, thuốc cũng gắn với các thụ thể trong não. Khi thuốc gắn vào thụ thể, thụ thể kích hoạt và có tác dụng điều trị. Cơn đau dịu đi, tinh thần bay bổng, cơn nghiện được khóa lấp một lúc. Chừng nào còn thu hoạch cây anh túc, các phòng thí nghiệm còn bào chế các dạng tổng hợp, và các bác sĩ còn kê đơn thuốc chừa đó còn có người nghiện. Các bác sĩ không ngừng kê đơn vì opioid chắc chắn vẫn là loại thuốc kiểm soát cơn đau tốt nhất.

Cuối cùng, nếu người nghiện không nhận được oxy hoặc fentanyl hoặc một số loại opioid dạng được phẩm khác, họ luôn có thể chọn heroin. Việc sử dụng heroin bùng nổ khi thị trường chợ đen của opioid kê đơn ngày càng trở nên hạn chế. Nhiều người nghiện khó có được đơn thuốc hợp pháp từ bác sĩ sau việc

giám sát nghiêm ngặt gần đây, thì đơn giản là chuyển về sở thích cũ. Ngày nay heroin tràn ngập hang cùng ngõ hẻm; nó rẻ và sẵn có. Hiện nay, giá chợ đen một viên thuốc opioid mạnh, Oxycotin hoặc tốt hơn, có thể từ 30 đến 100 đô la Mỹ. Mặt khác, một túi heroin có giá khoảng 10 đô la, tùy thuộc vào nơi bạn sống. Ở nhiều nơi, bạn có thể có được một liều heroin với giá ít hơn một bao thuốc lá. Heroin có thể mạnh hơn bao giờ hết khi được tăng cường bằng cách rắc fentanyl hoặc một số chất tổng hợp mạnh khác. Khi bạn mua nó trên đường phố, bạn không bao giờ biết độ mạnh của nó đến mức nào. Quá liều theo đó tăng vọt. Kẻ chiến thắng duy nhất dường như là ngành công nghiệp dược phẩm. Cứ sau vài năm, các công ty dược phẩm lại đưa ra một biến thể opioid khác, một loại hoàn toàn mới, bất-bại, một loại chống lạm dụng đầy hứa hẹn khác, giống như heroin sẽ khắc phục vấn đề của morphine. Vì hết loại này đến loại khác thất bại, luôn có một loại thuốc khác giúp những người nghiện từ bỏ loại cũ, hàng triệu đô la ngấm ngấm được chi ra cho thử nghiệm và cố gắng tạo ra một số khác biệt nhỏ.

Tại sao lại là Mỹ? Tại sao opioid là vấn đề đặc biệt của nước Mỹ, nhiều hơn bất kỳ quốc gia nào khác? Các chuyên gia trần trở với câu hỏi này trong nhiều thập kỷ, tập trung vào một vài nghi phạm chính. Một phần câu trả lời bắt nguồn từ cấu trúc của hệ thống y tế, tập trung vào việc rút ngắn các buổi khám bệnh, phụ thuộc quá nhiều vào công nghệ cao và thiên kiến trong việc tìm kiếm một viên thuốc cho mọi vấn đề. Một phần đến từ hệ thống kinh tế tập trung vào việc tăng doanh thu và lợi nhuận. Chúng ta là một xã hội giàu có và chúng ta có đủ khả năng sử dụng được phẩm nặng đô. Một phần nữa xuất phát từ suy nghĩ giờ đây ăn sâu vào mỗi chúng ta rằng ma túy là một vấn đề hình sự, không phải

là vấn đề y tế. Rất nhiều tiền chảy vào hệ thống tư pháp hình sự, cảnh sát, DEA và nhà tù, rồi quay lại tài trợ cho các tiếp cận y học – chương trình kim tiêm sạch, tư vấn nghiện, hợp pháp hóa một số loại thuốc – có vẻ có tác động ở các quốc gia khác. Cũng có một chút liên quan đến tính cách dân tộc đặc thù. Người Mỹ yêu thích sự tự do, làm những gì chúng ta muốn, khi chúng ta muốn, bao gồm cả việc dùng thuốc mà chúng ta muốn.

Và, đáng lo ngại là, có một thực tế không phải ai cũng thấy ngay rằng chúng ta bị thu hút bởi opioid vì lý do tương tự như người Trung Quốc cách đây gần hai thế kỷ: Đó là cách để chạy trốn. Như một chuyên gia về opioid nói, “Chúng ta từng cho rằng vấn đề lớn với loại thuốc này là gây nghiện. Giờ đây chúng ta nhận ra vấn đề là ở chỗ những bệnh nhân sử dụng chúng cơ bản không muốn sống cuộc sống thực tại”.

Và có thể vì chúng ta yếu đuối. Như một bác sĩ phát biểu trong một hội nghị chuyên đề gần đây, “Người Mỹ cho rằng mình không bao giờ nên chịu đau đớn”. Đây là mặt trái của chủ nghĩa phiêu lưu mạo hiểm. Một phần vì chất lượng của các loại thuốc, chúng ta dường như trở nên không quen với đau đớn và không muốn chịu đựng nó. Và không chỉ nỗi đau thể xác. Chúng ta cũng đang hạ thấp khả năng chịu đựng đối với bất kỳ loại khó chịu tâm lý nào, từ lo lắng đến trầm cảm nhẹ.

Theo mức độ tăng dần, khi chúng ta phải chịu đựng bất kỳ sự khó chịu nào, chúng ta đòi hỏi thuốc từ các bác sĩ và họ kê đơn cho chúng ta. Điều này không có nghĩa hàng triệu người Mỹ không phải chịu đựng cơn đau nghiêm trọng, lâu dài hoặc trầm cảm nặng, hoặc lo lắng đến mức tê liệt và cần opiate hoặc thuốc chống trầm cảm hoặc thuốc an thần để kiểm soát bệnh tật. Nhưng trên lý thuyết, tỷ lệ bệnh nhân cùng loại đáng ra là tương đồng

với các nền văn hóa hoặc quốc gia khác. Câu hỏi là tại sao việc sử dụng thuốc phiện của người Mỹ, cả cho y tế và trên đường phố, thường cao hơn rất nhiều. Có phải chúng ta đau đớn hơn các quốc gia khác? Có phải chúng ta bị bệnh tâm thần nhiều hơn? Có rất ít bằng chứng cho lập luận này.

Những vấn đề này rõ ràng là phức tạp – phức tạp như hoạt động của cơ thể con người – và khó giải quyết một cách đáng ngại. Nghiện opioid là tình thế khốn cùng, bởi vì, như một chuyên gia kết luận, “phụ thuộc opioid không phải là một thói quen, cũng không phải cơn khao khát cảm xúc đơn giản. Nó cần cho sự tồn tại của người nghiện như thức ăn và nước uống, một thực thể sinh hóa: cơ thể người nghiện phụ thuộc về mặt hóa học với thuốc, vì opiate thực sự làm thay đổi thành phần hóa học của cơ thể nên cơ thể không thể hoạt động bình thường khi không được nạp vào định kỳ. Một cơn đói thuốc hình thành khi lượng thuốc trong máu giảm xuống dưới một mức nhất định, người nghiện trở nên lo lắng và cáu kỉnh. Không cho ăn, cơ thể sẽ kiệt quệ và có thể chết vì đói”. Hãy ghi nhớ: Khi bị từ chối cấp thuốc, người nghiện không chỉ khó chịu. Họ bị bỏ đói.

Bất chấp tất cả các chương trình của các chính trị gia, các nghiên cứu y tế, lực lượng cảnh sát đặc nhiệm và những nỗ lực tốt nhất của các nhân viên xã hội, tỷ lệ nghiện không giảm đi mà còn tăng lên. Theo các dự đoán, người Mỹ, khi có tuổi, sẽ tiếp tục dùng opioid nhiều hơn và dùng loại mạnh hơn. Các công ty dược phẩm tiếp tục thu lợi nhuận. Câu chuyện nghìn năm của thuốc phiện sẽ được viết lại cho một thời đại mới.

CHƯƠNG 9

STATIN: MỘT CHUYỆN CÁ NHÂN

NÓ TRÔNG GIỐNG như thư rác. Thông thường thì tôi đã ném nó đi, nhưng địa chỉ gửi đến từ hệ thống chăm sóc sức khỏe nơi tôi sống, vì thế tôi mới mở nó. Bên trong là thư của một bác sĩ mà tôi chưa bao giờ nghe nói đến. Ông tự ý cho tôi lời khuyên, ông viết là do hồ sơ sức khỏe của tôi cho thấy tôi có thể có nguy cơ mắc bệnh tim cao-hơn-bình-thường do đó tôi nên cân nhắc sử dụng thuốc nhóm statin. Thậm chí ông còn gửi kèm một danh sách hữu ích tên các loại statin phổ biến. Ông không nói tôi cần làm gì, nhưng hàm ý thì đã rõ.

Cái gì thế này? Tôi được hệ thống chăm sóc sức khỏe khuyên nên bắt đầu dùng một loại thuốc mà tôi không biết nhằm ngăn ngừa một căn bệnh mà tôi không biết mình có? Bác sĩ của tôi chưa bao giờ nói chuyện với tôi về statin trong bất kỳ lần kiểm tra định kỳ nào. Vậy tại sao tôi lại nhận được bức thư đó?

Quá trình tìm câu trả lời cho câu hỏi này tôi đã biến thành một cuộc phiêu lưu sáu tháng, khám phá một lĩnh vực mới lạ về các công ty dược phẩm đáng giá hàng tỉ đô hiện nay. Nhờ đó, tôi biết được một sự thay đổi lớn trong việc thực hành y khoa ở Mỹ. Tôi hiểu rõ hơn tình hình các thuốc kê đơn hiện giờ do đó tôi đã rút ra một vài thủ thuật hữu ích nhằm lờ đi những tuyên bố cường điệu của các quảng cáo thuốc và hiểu ra các phương pháp điều trị bằng thuốc được đề cao có thể chỉ mang lại lợi ích không đáng kể. Tôi khá ngạc nhiên bởi một số điều tôi học được.

NHỮNG ĐẦU TIÊN thì phải khẳng định: Statin hóa ra là nhóm thuốc tuyệt vời. Sự xuất hiện của chúng trong những năm 1980 được cho là một bước đột phá thực sự trong y học. Chúng làm giảm đáng kể lượng cholesterol trong máu và có thể giúp điều trị và ngăn ngừa một số bệnh nguy hiểm nhất hiện nay. Hàng chục triệu người trên khắp thế giới sử dụng statin. Đây là loại thuốc có số nghiên cứu, số lượng bệnh nhân sử dụng và số bài báo được công bố nhiều hơn hầu hết các nhóm thuốc khác. Hàng chục nghìn người được cứu sống. So với hầu hết các loại thuốc theo đơn khác, chúng có tác dụng phụ rất nhẹ. Do nhiều loại statin đã hết bản quyền nên thuốc có sẵn và khá rẻ dưới dạng generic.

Không có gì đáng ngạc nhiên khi statin trở thành loại thuốc bán chạy nhất trên toàn thế giới. Và chưa hết...

Như một bác sĩ tim mạch hàng đầu nói về nó trong một đánh giá statin gần đây, “Với dữ liệu của hơn một triệu bệnh nhân thử nghiệm trong nhiều năm và các bài viết được công bố trên các tạp chí y khoa uy tín nhất, điều đáng chú ý là vẫn còn rất nhiều tranh luận về vai trò của thuốc trong chăm sóc sức khỏe”. Đường

như, càng nhiều dữ liệu được thu thập thì càng không có kết luận rõ ràng.

Điều đó cùng với thành công lớn về doanh số của statin, dẫn đến một số câu hỏi đáng suy nghĩ. Statin, như một số chuyên gia y tế khuyến dùng cho hầu hết mọi người trên năm mươi lăm tuổi, có thật tuyệt vời đến thế? Thuốc tương đối mới – liệu có những gì chúng ta không biết về những tác dụng phụ lâu dài của chúng? Dùng statin có khuyến khích mọi người hướng đến những thói quen xấu không (ví dụ như, “tôi đang dùng statin, vì vậy tôi có thể ăn bất cứ thứ gì tôi muốn”)? Hơn nữa, về cơ bản, nếu giảm cholesterol là rất tốt, tại sao các chuyên gia không ngừng tranh cãi về vấn đề này?

Càng tìm hiểu về statin, tôi càng có nhiều thắc mắc.

CÂU CHUYỆN STATIN bắt đầu vào giữa những năm 1960, khi một sinh viên đại học người Nhật tên là Akira Endo đọc một cuốn sách làm thay đổi cuộc đời của anh, đó là tiểu sử nhà khoa học y khoa nổi tiếng Alexander Fleming, người phát hiện penicillin tiết ra từ một loại nấm mốc họ *Penicillium*. Điều gây ấn tượng với Endo là ý tưởng nấm mốc có thể tạo ra thuốc. Nấm mốc (mold) cùng với nấm có mũ (mushroom) đều thuộc giới nấm (fungi), và ở châu Á, nấm đã được sử dụng làm thực phẩm bổ dưỡng và thuốc từ lâu đời. Liệu có thể tạo ra những loại thuốc quan trọng khác từ nấm không?

Endo dành cả đời để trả lời câu hỏi này. Khi mới bắt đầu sự nghiệp nghiên cứu thuốc, anh dành thời gian tại Trường Y khoa Albert Einstein ở thành phố New York, tại đây vào giai đoạn “lên

men¹⁴” của văn hóa Mỹ những năm cuối thập niên 1960, anh bị sốc văn hóa. Một phần từ sự giàu có và quyền lực tuyệt đối của Hoa Kỳ – các tòa nhà chọc trời, sự hối hả, tiền bạc và âm nhạc.

Một phần đến từ thực phẩm. “Tôi rất ngạc nhiên bởi số lượng lớn người có tuổi thừa cân và thói quen ăn uống quá nhiều của người Mỹ so với người Nhật,” anh viết. “Trong khu dân cư ở Bronx nơi tôi sống, có rất nhiều cặp vợ chồng già sống chỉ hai người với nhau và tôi thường thấy xe cứu thương đưa một người già bị đau tim đến bệnh viện”.

Endo liên kết ba thứ – chế độ ăn uống, chất béo và bệnh tim mạch – giống như nhiều chuyên gia y tế khác thời đó. Các bác sĩ biết rằng rất nhiều bệnh nhân tim có mỡ tích tụ làm tắc nghẽn động mạch, làm chậm dòng máu chảy vào tim. Khi nhìn kỹ vào các động mạch, họ thấy các mảng tích tụ thường được tạo thành bởi cholesterol. Các nghiên cứu chỉ ra mối liên hệ giữa nồng độ cholesterol lưu thông trong máu và sự phát triển bệnh lý tim mạch cũng như chế độ ăn nhiều chất béo bão hòa (chế độ ăn nhiều thịt chứa nhiều chất béo, thực phẩm từ sữa và mỡ lợn) và mức cholesterol trong máu. Một bức tranh xuất hiện: Chế độ ăn nhiều chất béo bão hòa dẫn đến cholesterol trong máu cao, làm cho các động mạch bị tắc, gây ra các cơn đau tim.

Nếu điều đó đúng, bạn sẽ không muốn lượng cholesterol của mình quá cao. Nhưng bạn cũng không muốn nó quá thấp. Lượng Cholesterol phù hợp rất quan trọng đối với sức khỏe. Cholesterol có ở khắp mọi nơi trong cơ thể, trong mọi cơ quan và là thành phần chính yếu của màng tế bào, bao gồm cả lớp tế bào thần kinh. Cholesterol có rất nhiều trong não. Cơ thể cũng sử dụng

¹⁴ Tác giả dùng từ “ferment”, vừa có nghĩa đen “lên men”, vừa có nghĩa bóng “một trạng thái xôn xao, xáo động vì có những thay đổi đột ngột”.

cholesterol để sản xuất các các chất cần thiết khác, từ vitamin D đến axit mật. Cholesterol là chất thiết yếu, vì vậy cơ thể tạo ra rất nhiều: 3/4 lượng cholesterol cơ thể cần được sản xuất ở gan. Phần còn lại đến từ chế độ ăn uống.

Chính chế độ ăn là phần liên quan đến bệnh lý tim mạch. Bệnh tim là loại bệnh gây tử vong cao nhất ở Mỹ. Vào những năm 1960, các vấn đề liên quan đến tim mạch lên đến đỉnh điểm và tỷ lệ tử vong cao chót vót. Có thể do hút thuốc, uống rượu, căng thẳng hay ít vận động do xem tivi hoặc làm công việc bàn giấy. Thủ phạm cũng có thể là thực phẩm giàu chất béo, cholesterol.

Nếu nguyên do là lượng cholesterol cao, Endo nghĩ, có thể tạo ra một loại thuốc chống lại nó từ nấm mốc. Một loại thuốc kỳ diệu giảm cholesterol. Một thứ gì đó giống như penicillin cho bệnh tim mạch.

Sau khi trở về Tokyo và tìm được công việc tại một công ty nghiên cứu thuốc, anh bắt đầu tìm kiếm. Endo thu thập hết loại nấm này đến loại nấm khác, nuôi nấm mốc trong phòng thí nghiệm, sau đó thử nghiệm các hỗn hợp hóa chất chiết xuất từ nấm. Anh thử gần bốn nghìn loại nấm khác nhau trước khi tìm thấy thứ mà anh đang tìm kiếm.

Điều đó xảy ra năm 1972. Endo tìm ra một loại nấm mốc màu xanh lục từ một túi gạo hỏng trong kho của một cửa hàng ngũ cốc ở Kyoto. Thật kỳ lạ, hóa ra đó là một loại *Penicillium*. Anh phát hiện loại nấm này tạo ra một hóa chất ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ cholesterol. Nó chính là thứ Endo tìm kiếm. Càng dành nhiều tháng thanh lọc và thử nghiệm nó, anh càng phấn khích. Như anh chia sẻ, nó “cực kỳ mạnh”.

Anh tìm ra, nó hoạt động bằng cách tắt một loại enzyme cần

thiết ở thời điểm khá sớm, từ đó ngăn chặn khả năng sản xuất cholesterol của cơ thể. Chặn enzyme này (men khử HMG-CoA) giống như ném một vật cản vào một chiếc máy khi dây chuyền bắt đầu khởi động. Nồng độ cholesterol trong máu giảm khi uống thuốc này. Không chỉ có vậy, hóa ra cơ thể khi cố gắng điều chỉnh sự suy giảm cholesterol, sẽ tìm ra nhiều cách khác giúp các tế bào lọc sạch những gì còn sót lại trong máu. Thuốc thử nghiệm của Endo không chỉ làm giảm sản xuất cholesterol của cơ thể mà còn tăng hấp thu cholesterol của các tế bào, khiến cho loại thuốc mới của anh có tác dụng kép.

Vào năm 1978, thuốc của Endo được thử nghiệm trên một phụ nữ trẻ mắc bệnh di truyền khiến cơ thể cô có hàm lượng cholesterol cao đến mức tạo nên các bọng mỡ dưới da quanh mắt và khớp. Bất kể ăn gì, cholesterol trong máu của cô cũng cao gấp bốn lần so với hầu hết mọi người. Nhiều người trong gia đình cô chết vì bệnh tim nên khá chắc chắn cô cũng vậy.

Thuốc của Endo làm giảm mức cholesterol trong máu của cô xuống 30 phần trăm trong vài ngày. Nhưng sau đó cô bắt đầu chịu các tác dụng phụ, bao gồm nhức, đau, cùng với yếu và teo cơ. Cô dùng thuốc một thời gian, sau đó các nhà nghiên cứu thử lại với liều thấp hơn. Lần này tốt hơn. Thử nghiệm được mở rộng cho nhiều bệnh nhân hơn. Trong sáu tháng tiếp theo, tổng cộng tám bệnh nhân có mức cholesterol rất cao được cho dùng thuốc thử nghiệm đã giảm mức cholesterol trong máu đáng kể mà không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào. Điều này rất hứa hẹn. Kết quả được công bố vào năm 1980.

Mọi thứ diễn ra quá tốt đẹp nên Endo rất sốc khi công ty thông báo cắt chương trình của anh. Một tác dụng phụ nghiêm trọng hơn xảy ra trong một phòng thí nghiệm khác, nơi các xét nghiệm

độc tính đang được thực hiện trên động vật. Một nhóm chó dùng thuốc có vẻ đã phát triển một loại ung thư máu. Dấu hiệu ung thư ở động vật thử nghiệm là quá đủ để công ty ngừng thử nghiệm.

Endo nghĩ đó là một nhầm lẫn. Anh nhớ lại, những con chó nghi vấn đã được cho dùng “liều cao đáng kinh ngạc”, gấp khoảng hai trăm lần so với liều dùng cao nhất cho người nếu so cân nặng tương ứng. Thậm chí còn có một số nghi ngờ về việc các động vật thử nghiệm này đã phát triển ung thư (và thực tế, các nghiên cứu sau đó cho thấy những con chó khả năng không bị ung thư, mà các chất cận liên quan đến điều trị đã tích tụ lại khiến người ta nhầm với ung thư).

Điều đó không còn quan trọng nữa. Thuốc của Endo được coi là có những rủi ro quá cao. Người Nhật tạm dừng phát triển. nỗ lực tiên phong của Endo kết thúc; anh không bao giờ kiếm được tiền từ thành công cuối cùng của các loại thuốc mà anh đã tìm ra.

Trọng tâm phát triển giờ đây chuyển sang Hoa Kỳ. Sau khi thấy rõ sự sợ hãi về tác dụng phụ gây ung thư chỉ là nghi vấn, có lẽ do quan sát nhầm lẫn, các công ty dược phẩm quay trở lại lĩnh vực này. Họ tìm thấy những loại nấm mốc khác tạo ra hóa chất tương tự như của Endo. Chúng được cắt nối bằng hóa học để tạo ra nhiều biến thể hơn nữa. Tất cả chúng đều hoạt động trên cùng một loại enzyme, có tác dụng giảm cholesterol tương tự và dường như an toàn đến mức đáng ngạc nhiên. Đây là những statin đầu tiên.

CHỌN ĐÚNG THỜI ĐIỂM, và lợi nhuận tiềm năng thật đáng kinh ngạc. Như Endo nhận thấy những người Mỹ có xu hướng béo phì và cũng bị đau tim rất nhiều, bằng chứng thu thập từ

các nhà nghiên cứu khác cho thấy nguyên nhân chính của các cơn đau tim – cặn tích tụ và làm tắc nghẽn các mạch máu xung quanh tim – cũng có vẻ liên quan đến cholesterol cao. Mối quan hệ là gì?

Manh mới đến từ phòng thí nghiệm của nhà nghiên cứu người Nga Nikolai Anitschkow trong những năm ngay trước Thế chiến I. Trong những ngày tàn của đế chế Sa hoàng Nicholas II, Anitschkow, ăn vận gọn gàng và nghiêm chỉnh, đã dành nhiều công sức để khám phá nguyên nhân làm cho động mạch của người già dày lên và cứng hơn. Hầu hết các bác sĩ coi đó là một phần tự nhiên và không thể tránh khỏi của lão hóa. Anitschkow tin rằng nó liên quan đến chế độ ăn uống. Vì vậy, anh bắt đầu cho thỏ ăn thức ăn chứa nhiều chất béo và tiêm cholesterol cho chúng, sau đó tìm kiếm các dấu hiệu của bệnh tim. Trong phòng thí nghiệm của mình, anh nhận thấy có thể tạo ra chất béo tích tụ khá giống những chất được tìm thấy ở bệnh nhân tim tại chính mạch máu của thỏ. Anh nghĩ rằng mình đã tìm thấy chìa khóa của xơ cứng động mạch.

Các nhà phê bình nhảy vào thí nghiệm của anh, chỉ ra rằng hiển nhiên việc anh cho thỏ ăn chế độ giàu chất béo như vậy sẽ làm chúng phát bệnh – chúng là động vật ăn cỏ, ăn chế độ như vậy là không tự nhiên. Con người không phải là động vật ăn cỏ. Khi thực hiện lại thí nghiệm này trên chó, anh không tạo ra được kết quả tương tự. Nhưng khi anh sử dụng gà – gà là loài ăn tạp giống như con người – anh lại có thể tạo ra cặn mỡ trong động mạch.

Các nhà khoa học tranh luận về kết quả thực nghiệm của anh trong nhiều thập kỷ, các thí nghiệm tiếp tục được thực hiện và các quan điểm dần dần chuyển sang việc liên kết các vấn đề tim mạch với chất béo và cholesterol.

Người hệ thống hóa mọi thứ với nhau – ít nhất trong suy nghĩ của công chúng – là Ancel Keys, một nhà nghiên cứu ở Minnesota trong nhiều thập kỷ từ những năm 1940 đến những năm 1980 đã thúc đẩy ý tưởng bệnh tim liên quan chặt chẽ với mức cholesterol và kiểm soát cholesterol trong chế độ ăn uống có thể giúp giảm đáng kể khả năng bị đau tim. Trớ trêu thay, một số bằng chứng thuyết phục nhất của ông đến từ việc xem xét chế độ ăn uống của người Nhật, họ ăn ít chất béo bão hòa hơn và ít bị bệnh tim mạch hơn nhiều. Các phân tích dân số khổng lồ như Nghiên cứu Tim Framingham vào những năm 1950 xác định cholesterol và huyết áp cao là hai dấu hiệu chẩn đoán hàng đầu cho những người có nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Tóm lại, công việc của Keys (và của nhiều nhà nghiên cứu khác) có thể được tóm tắt như sau: Chế độ ăn nhiều chất béo dẫn đến nồng độ cholesterol trong huyết thanh cao, do đó tăng nguy cơ mắc bệnh tim. (Cholesterol huyết thanh là tổng số đo của tất cả các loại cholesterol trong máu, bao gồm cả “cholesterol xấu” hay LDL, “cholesterol tốt” hay HDL và triglyceride.)

Giờ đây chúng ta biết mô tả đó quá đơn giản (mặc dù hầu hết người dân và phần lớn cộng đồng chăm sóc sức khỏe vẫn coi đó là kim chỉ nam). Mối liên hệ giữa chất béo trong chế độ ăn uống, cholesterol huyết thanh và bệnh tim mạch phức tạp và tinh tế hơn so với suy nghĩ của các nhà nghiên cứu hồi đầu. Nếu bạn đưa tất cả các liên kết lên bản đồ, chúng không giống một đường thẳng mà như một bát mì spaghetti với rất nhiều sợi, vòng xoắn vào nhau. Sau đó có một vài số liệu cụ thể làm đảo lộn mọi thứ: Những người có cholesterol thấp đôi khi bị bệnh tim; nhiều người có cholesterol cao không bao giờ bị bệnh tim. Hóa ra cholesterol cao không gây ra bệnh tim như mầm bệnh gây ra dịch bệnh. Thay vào đó, nó là một yếu tố rủi ro – trong số nhiều yếu tố khác.

Đó là một khác biệt quan trọng. Chúng ta quen nghĩ bệnh tật xuất phát từ một nguyên nhân duy nhất, như một loại vi khuẩn gây ra một loại nhiễm trùng, hoặc một loại hóa chất gây ung thư, hoặc thiếu hụt một loại vitamin gây ra một vấn đề. Chúng ta vẫn có tư duy một thủ phạm cho mỗi bệnh, với suy nghĩ cố hữu là một khi tìm ra thủ phạm, chúng ta sẽ tìm ra thuốc ngăn chặn nó. Trong nửa cuối của thế kỷ hai mươi, cholesterol ít nhiều trở thành thủ phạm gây xơ cứng động mạch và bệnh tim mạch. Khi chúng ta xác định được thủ phạm, tất cả những gì chúng ta cần là một viên đạn thần kỳ để loại bỏ nó.

Đúng thế, nhiều bệnh, đặc biệt là các bệnh truyền nhiễm do vi rút, vi khuẩn và ký sinh trùng có một nguyên nhân duy nhất, một mục tiêu được xác định rõ ràng mà chúng ta có thể nhắm tới. Đó là những mục tiêu tương đối dễ dàng, những mục tiêu mà chúng ta bắt đầu nhắm tới bằng vắc xin đậu mùa và thuốc sulfa. Khi các bệnh truyền nhiễm với một mục tiêu này bắt đầu giảm, từng loại một, vì có kháng sinh và vắc xin, các nhà nghiên cứu y khoa bước vào lĩnh vực khó khăn hơn, rối rắm hơn. Giờ đây, thủ phạm giết người chủ yếu ở Hoa Kỳ là bệnh ung thư, bệnh tim, đột quỵ, các vấn đề về phổi như khí phế thũng (thường liên quan đến hút thuốc lá), tiểu đường và Alzheimer (đang ngày càng tăng). Có lẽ ngoài khuyến cáo cai thuốc lá đơn giản, không có câu trả lời dễ dàng, không có thuốc thần kỳ, không có viên đạn thần kỳ cho bất kỳ bệnh nào trong số đó. Chúng đều có nhiều nguyên nhân, thường chưa được hiểu rõ. Chúng phát sinh từ một mạng lưới các yếu tố phức tạp, một số do di truyền, một số do môi trường, một số phổ biến, một số đơn lẻ, gây bệnh theo những cách mà chúng ta vẫn đang trần trụi giải mã. Do sự phức tạp của những căn bệnh này và khá nhiều điều chưa biết liên quan, chúng ta nói

về các yếu tố rủi ro – những thói quen và phơi nhiễm có thể làm thay đổi khả năng mắc bệnh theo cách này hay cách khác – hơn là nguyên nhân gốc rễ. Đây là thực tế mới của ngành y hiện nay, khi chúng ta bắt đầu tấn công vào những thủ phạm mới chuyên giết người số lượng lớn, những thách thức y học khó khăn nhất từ trước đến nay.

Trở lại những năm 1980, có vẻ như cholesterol là loại kẻ thù rõ ràng, dễ xác định mà chúng ta quen chiến đấu. Loại bỏ cholesterol giúp chúng ta giải phóng các động mạch và giảm số ca tử vong do bệnh tim. Đó là một cách tiếp cận đơn giản cho một vấn đề phức tạp.

Có lẽ quá đơn giản. Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia công bố một báo cáo vào năm 1980 cho thấy những nỗ lực rộng rãi nhằm kiểm soát mức cholesterol thiếu cơ sở khoa học phù hợp và nhiều nhà nghiên cứu vẫn không tin rằng cholesterol xấu đến vậy. Bất chấp điều đó, công chúng, được thúc đẩy bởi các bác sĩ, bắt đầu kiểm tra cholesterol và đưa ra những quyết định về lối sống dựa trên kết quả xét nghiệm. Vào giữa những năm 1980, mức cholesterol được theo dõi cẩn thận, giảm cholesterol trở thành ưu tiên quốc gia và thời đại của những mốt ăn kiêng ít chất béo bao trùm chúng ta.

Đó là thời điểm hoàn hảo cho statin. Các công ty dược phẩm đổ hàng triệu đô la vào việc phát triển và thử nghiệm các biến thể theo cách của Endo và họ bắt đầu tung thuốc ra thị trường. Merck là công ty đầu tiên cán đích khi đạt được sự chấp thuận cho lovastatin (tên thương mại Mevacor) vào năm 1987. Nhiều sản phẩm tương tự từ các công ty khác nhanh chóng theo sau: simvastatin (Zocor), pravastatin (Pravachol), atorvastatin (Lipitor), fluvastatin (Lescol) và loại thuốc đến giờ vẫn bán chạy rosuvastatin (Crestor). Trong

một vài năm, dường như mọi công ty dược phẩm lớn đều bán một loại statin.

Các bác sĩ yêu thích chúng. Statin nhanh chóng trở thành sản phẩm bom tấn bán chạy nhất, kết hợp tính an toàn và tác dụng giảm cholesterol trong huyết thanh đáng tin cậy với yếu tố quan trọng hơn cả là thời điểm. Chúng được tung ra thị trường ngay khi nhóm dân số thời kỳ bùng nổ đạt độ tuổi trung niên bắt đầu nghi ngờ về chế độ ăn với thức ăn nhanh và vòng eo lớn, cộng thêm mối lo ngại trong dân chúng về cholesterol cao lên đến đỉnh điểm. Lúc đầu, chỉ những bệnh nhân có mức cholesterol rất cao và có tiền sử gia đình về các vấn đề tim mạch mới được kê đơn. Nhưng một khi chúng được chấp thuận bán, các nhà sản xuất thuốc tung ra hàng triệu đô la vào thử nghiệm bổ sung nhằm chứng minh thương hiệu của họ tốt hơn của đối thủ cạnh tranh và mở rộng thị trường bằng cách xem liệu thuốc đó có thể hữu ích cho bệnh nhân có nguy cơ thấp hơn. Họ tìm thấy những lợi ích tuy nhỏ nhưng có thực trong việc ngăn ngừa các vấn đề về tim mạch ngày càng tăng ở những người có nguy cơ thấp và rất thấp. Mỗi nghiên cứu mới chứng minh một hiệu ứng tích cực luôn được công bố rộng rãi.

Toàn bộ mọi thứ lớn dần như một quả cầu tuyết. Những lo lắng về cholesterol nuôi sống thị trường statin và nghiên cứu về statin làm tăng những lo lắng về cholesterol. Toàn bộ điều này được thúc đẩy bởi ngành công nghiệp ăn kiêng, ngành quan tâm đặc biệt đến cái mọi người đang ăn. Đột nhiên món khoai khoai tây chiên và kem không còn là một lựa chọn cá nhân. Nó trở thành công thức của bệnh tật, dưới áp lực từ phía những người sản xuất thuốc cùng với hàng triệu người theo phong trào ăn kiêng lo ngại đến cholesterol trong máu. Như một chuyên gia nói, “Mỗi bạn tâm đến một tình trạng y tế có xu hướng tăng lên cùng với sự

phát triển của thuốc... Thuốc biến đổi một trạng thái cơ thể thành một loại hình điều trị và sau đó thành một loại bệnh”.

Ngay khi cholesterol cao được coi là nguy cơ đối với sức khỏe trong tâm trí cộng đồng (định nghĩa về “cholesterol cao” liên tục bị hạ xuống nhờ một loạt các báo cáo nghiên cứu được tài trợ bởi các nhà sản xuất statin), statin tham dự vào việc điều trị nó. Kết quả dẫn đến doanh số bán đáng kinh ngạc. Chỉ riêng statin Lipitor thôi đã trở thành loại thuốc thành công nhất về mặt thương mại trong lịch sử, với doanh số từ năm 1996 đến 2011 đạt 120 tỷ đô la. Doanh thu tổng của tất cả các statin cộng lại dự kiến là hơn 1 nghìn tỷ đô la mỗi năm vào năm 2020, nhiều hơn GDP hằng năm của hầu hết các quốc gia.

Khi các công ty được phẩm tài trợ hết nghiên cứu này đến nghiên cứu khác mà lợi ích cho bệnh nhân thì không đáng kể, lượng bệnh nhân này thì ngày càng tăng, các chuyên gia tim mạch và các tổ chức bệnh tim mạch đã vào cuộc. Hoài nghi trước đây về vai trò của cholesterol và mức độ kiểm soát của nó đối với bệnh tim mạch – như báo cáo của Văn phòng Đánh giá Công nghệ được công bố trong những năm đầu của statin, ước tính việc sử dụng rộng rãi thuốc này có thể chiếm của xã hội khoảng 3 đến 14 tỷ đô la mỗi năm, với những lợi ích không rõ ràng và chi phí 150.000 đô la cho mỗi năm chữa bệnh của một người – biến mất trước một cuộc tấn công của các nghiên cứu được tài trợ bởi các nhà sản xuất thuốc, các hội nghị được các công ty được tổ chức và sự nhiệt tình của các chuyên gia y tế mà nhiều người trong số họ được hưởng lợi tài chính từ các công ty được. Các nhà sản xuất thuốc ảnh hưởng đến các nhà nghiên cứu, nhân viên y tế, các tổ chức, các cơ quan chính phủ và cộng đồng theo nhiều cách, từ đó làm thay đổi cấu trúc chăm sóc sức khỏe hiện

đại, và đây là một câu chuyện khá hấp dẫn. Và bản chất của nó thì không quá phức tạp.

Nói một cách đơn giản, các công ty dược phẩm lớn ngày nay rất giỏi trong việc tìm kiếm bằng chứng cho các liệu pháp hứa hẹn lợi nhuận, khá giỏi trong việc hạ thấp các chứng cứ bất lợi cản đường và là bậc thầy tuyệt vời trong việc quảng bá sản phẩm của họ tới bác sĩ và công chúng. Một số nhà phê bình khắc họa các công ty dược phẩm là kẻ chủ mưu độc ác – “Đại gia Dược phẩm” – hủy hoại sức khỏe của chúng ta để làm căng túi tiền của họ. Tôi không nhìn theo cách đó. Tuy nhiên tôi phải công nhận họ là các doanh nghiệp tuyệt vời, các công ty dược phẩm lớn ngày nay thường rất xuất sắc trong những gì họ làm, từ nghiên cứu và phát triển tiên tiến đến tiếp thị và quảng cáo cực kỳ hiệu quả. Tôi nhận thấy các công ty dược phẩm là các tập đoàn tư nhân; trách nhiệm chính của họ là tạo ra lợi nhuận cho các cổ đông. Nhìn chung, họ rất giỏi về điều đó. Đôi khi họ vượt qua các ranh giới, đặc biệt khi làm cho mọi người cảm thấy họ nên dùng một loại thuốc mới để điều trị một tình trạng không đáng kể, khi động đến việc kéo dài thời hạn bản quyền, tăng giá một số loại thuốc hoặc khi thuyết phục các bác sĩ kê đơn sản phẩm của họ. Chúng ta cần sự giám sát kỹ lưỡng của các cơ quan chính phủ như FDA và tiếp tục chú ý đến việc đưa ra các đạo luật thuốc nghiêm ngặt. Với sự theo dõi thích đáng từ công chúng hiện nay, tôi không lo lắng nhiều về các Đại gia Dược phẩm (tuy nhiên tôi mong công chúng biết nhiều hơn về loại hình kinh doanh này, nhờ đó họ có thể đưa ra các quyết định sáng suốt hơn về việc nên dùng thuốc nào). Các độc giả muốn tìm hiểu thêm về nghệ thuật kiếm tiền phức tạp này nên đọc cuốn sách tuyệt vời và đầy sức thuyết phục *Prescribing by Numbers* của nhà sử học Jeremy A. Greene.

Statin dẫn đến một sự đồng thuận ngày càng tăng trong những năm 1990 và đầu những năm 2000, thúc đẩy bởi các nghiên cứu thường được tài trợ bởi ngành công nghiệp dược, cho thấy statin rất hữu ích trong việc loại bỏ bệnh tim mạch cho ngày càng nhiều bệnh nhân có nguy cơ thấp và rất thấp. Những lợi ích có thể không đáng kể, nhưng chúng có. Một vài người nhiệt tình – nói nửa đùa nửa thật – khuyến nghị đưa statin vào nước uống.

Vì vậy, tôi nghĩ, đó là lý do tại sao tôi nhận được lá thư đó. Tôi ở độ tuổi sáu mươi (bản thân điều đó đã là một yếu tố rủi ro) và cholesterol có phần hơi cao. Tim ổn, huyết áp bình thường; tôi không hút thuốc, tôi tập thể dục vừa phải, tôi có chế độ ăn uống khá lành mạnh và tôi chưa bao giờ gặp vấn đề gì về tim. Hai mươi năm trước, tôi gặp một tình trạng, gọi một cách vui nhộn, là “tai nạn mạch máu não” với cục máu đông tạm thời chặn dòng máu chảy vào một phần não chịu trách nhiệm cho cảm giác thăng bằng. Sau vài giờ chóng mặt và dùng một số chất làm loãng máu trong bệnh viện, triệu chứng biến mất mà không có tác động lâu dài. Nó trở thành yếu tố nguy cơ liên quan đến tim trong hồ sơ y tế của tôi. Đến nay, cục máu đông nhỏ đó, cộng với chỉ số cholesterol tăng cao của tôi dẫn đến việc chương trình máy tính thông báo cho một số chuyên gia vô danh trong hệ thống chăm sóc sức khỏe địa phương rằng các yếu tố nguy cơ của tôi đủ cao để dùng statin. Tất cả các con số được sử dụng và những bức thư theo mẫu có sẵn được gửi đi. Đó là cách chăm sóc sức khỏe bằng thuật toán. Kết quả là một bác sĩ mà tôi chưa bao giờ gặp khuyến cáo tôi nên cân nhắc dùng một loại thuốc theo đơn mới, có khả năng cho đến hết đời.

Đây là một thay đổi mới và đáng chú ý trong thực hành y khoa. Xã hội chúng ta chuyển từ việc chăm sóc sức khỏe được xây dựng

xoay quanh cách chúng ta cảm nhận như một cá nhân tới một thế giới trong đó chăm sóc sức khỏe được xác định bởi vị trí của chúng ta trên một đường cong thống kê. Trong trường hợp của tôi, tôi *cảm thấy* ổn, nhưng con số của tôi không đúng. Khi con số không đúng, bạn có nguy cơ cao gặp phải một số vấn đề liên quan đến tim mạch trong tương lai. Uống thuốc giảm cholesterol giúp giảm nguy cơ.

Nghe không tệ lắm nhỉ.

Vậy tại sao lá thư đó làm tôi trăn trở? Bởi vì tôi không muốn các quyết định về sức khỏe tách biệt với cảm giác của mình. Tôi không muốn chương trình máy tính xác định các khuyến cáo về chăm sóc sức khỏe thay vì bác sĩ riêng của tôi. Tôi là một trong những người lạc hậu muốn được đối xử như một cá nhân, không phải là một tập hợp các điểm dữ liệu.

Trước khi đưa ra quyết định về việc dùng statin, tôi cần biết thêm cá nhân tôi sẽ được hưởng các lợi ích nào và chịu rủi ro nào của thuốc. Vì vậy, tôi đã làm những điều mà những người làm khoa học như tôi luôn làm: ngồi trước máy tính. Tôi có các câu hỏi và tôi nghĩ rằng Internet có thể trả lời chúng: Statin sẽ mang lại cho tôi một số lợi ích, nhưng là bao nhiêu? Có một chút rủi ro, nhưng là từng nào? Tôi nên lo lắng về nguy cơ mắc bệnh tim của tôi ở mức độ nào? Tôi bắt đầu đưa ra một phân tích rủi ro/lợi ích đơn giản, ưu điểm ở một bên, khuyết điểm ở bên kia.

Lợi ích so sánh với tác dụng phụ. Nghe có vẻ dễ. Nhưng càng tìm hiểu sâu về statin, mọi thứ càng phức tạp hơn.

GIẢM CHOLESTEROL có lợi phải không?

Thực ra là không chính xác lắm. Lợi ích thực sự, điều mà tất

cả mọi người đang nhắm đến là tránh các vấn đề về tim mạch. Đó là mục tiêu. Nhiều bác sĩ (và mọi công ty dược phẩm tạo ra statin) tin rằng statin làm được điều đó. Trong nhiều trường hợp, đặc biệt là những người mắc bệnh có cholesterol thực sự cao và có tiền sử bệnh tim, chúng làm được. Đối với bệnh nhân tim có nguy cơ cao, statin là cứu tinh không thể chối cãi.

Nhưng nó trở nên ít rõ ràng hơn với những người như tôi, những bệnh nhân có nguy cơ trung bình bị tăng cholesterol (nhưng không phải cao đến mức báo động) và ít hoặc không có tiền sử gia đình hay cá nhân về bệnh tim.

Công cuộc nghiên cứu này nhanh chóng dẫn tôi đến với giả thuyết lipid cũ của Ancel Keys và toàn bộ ý tưởng cho rằng chất béo trong chế độ ăn dẫn đến tăng cholesterol trong máu và bệnh tim. Đương nhiên tôi tin vào giả thuyết đó; tôi lớn lên với nó mà. Tôi nghĩ nó được chứng minh là đúng vào những năm 1980 và 1990.

Nhưng càng đọc về giả thuyết lipid, nó càng đáng ngờ. Tất cả những người theo chế độ ăn ít chất béo cuối cùng không cho kết quả như mong đợi. Đúng như dự đoán, rất nhiều người nhận thấy chế độ ăn ít chất béo có thể làm giảm mức cholesterol trong huyết thanh. Nhưng cùng với chế độ ăn ít chất béo, nhiều người Mỹ chuyển sang các loại thực phẩm giàu đường và ngũ cốc hơn, điều này đẩy tỷ lệ bệnh tiểu đường tăng lên. Bệnh tiểu đường là một yếu tố nguy cơ cho bệnh tim mạch. Nói chung, những người ăn càng nhiều đường thì khả năng mắc bệnh tim mạch càng cao. Vì vậy, thật khó làm rõ những ảnh hưởng của chế độ ăn ít chất béo bằng cách nhìn vào tỷ lệ bệnh tim thực tế.

Cũng có một điều khó hiểu nữa: Tỷ lệ bệnh tim lên đến đỉnh điểm vào những năm 1950 ở Hoa Kỳ và bắt đầu giảm vào đầu

những năm 1960, nhiều thập kỷ trước khi có statin. Rất nhiều trong số đó liên quan đến tỷ lệ hút thuốc lá thấp hơn (một yếu tố nguy cơ chính khác của bệnh tim). Tỷ lệ này tiếp tục đi xuống sau khi có statin. Tuy vậy, việc thay đổi quan điểm của quốc gia đối với chất béo và thêm tất cả các loại thuốc đó không có tác động nhiều đến quỹ đạo này.

Nhiều nhà nghiên cứu tìm hiểu mối quan hệ giữa cholesterol, statin và bệnh tim cũng rất bối rối. Khi các nghiên cứu tiếp tục, họ vấp phải một mớ các phát hiện khó hiểu, bất ngờ và nghịch lý. Statin là một trong những loại thuốc được nghiên cứu nhiều nhất trong lịch sử; bạn có thể nghĩ là sau hàng thập kỷ nghiên cứu chuyên sâu và việc sử dụng lượng thuốc giảm cholesterol khổng lồ cho hàng triệu bệnh nhân, chúng ta đã có khả năng giải quyết toàn bộ câu hỏi về chế độ ăn uống và thuốc liên quan như thế nào đến lượng cholesterol trong máu và cách tất cả những thứ đó ảnh hưởng đến bệnh tim. Tuy nhiên, mối quan hệ đó vẫn chưa được làm rõ, với một lượng lớn và ngày càng tăng các tài liệu khiến ta nghi ngờ bất kỳ câu trả lời đơn giản nào.

Ví dụ: Trong một nghiên cứu năm 2016, các nhà nghiên cứu theo dõi hơn 31.000 bệnh nhân sử dụng statin, theo sát mức cholesterol LDL của họ (LDL là loại “cholesterol xấu”) và tỷ lệ mắc bệnh tim. Họ thấy rằng việc giảm LDL ở mức rất cao giúp ngăn ngừa bệnh tim mạch – nhưng chỉ có giới hạn. Khá ngạc nhiên, họ phát hiện ra những bệnh nhân có LDL thấp đến mức tối thiểu – dưới 70 mg/dL, mức mục tiêu điều trị của statin – không tốt hơn những bệnh nhân giảm ở mức 70 đến 100. Trên thực tế, mức LDL dưới 90 dường như không có thêm lợi ích ngăn ngừa các cơn đau tim. Giảm cholesterol không nhất thiết là tốt hơn. Một cuộc tấn công chống lại thuyết lipid.

Một bài báo đăng tải năm 2016 khác, phân tích 19 nghiên cứu kết luận rằng chứng cứ cho thấy cholesterol LDL thấp hơn dường như không làm giảm tỷ lệ tử vong chung (nghĩa là tử vong do mọi nguyên nhân) ở bệnh nhân trên sáu mươi tuổi. Tệ hơn thế, khi mức LDL đi xuống, tỷ lệ tử vong do tim mạch thực sự tăng lên. Thậm chí còn có manh mối là tổng lượng cholesterol trong máu cao hơn có thể bảo vệ cơ thể chống lại ung thư bằng cách nào đó. “Vì những người cao tuổi có LDL-C cao [cholesterol LDL toàn phần] sống lâu tương đương hoặc lâu hơn những người có LDL-C thấp, phân tích của chúng tôi đưa ra lý do nghi ngờ tính đúng đắn của giả thuyết cholesterol,” các tác giả kết luận.

Một đánh giá tổng hợp bốn mươi nghiên cứu khác kết luận, “Cholesterol từ chế độ ăn uống không có ý nghĩa thống kê liên quan đến bất kỳ bệnh động mạch vành nào,” dù nó có thể làm tăng tổng lượng cholesterol trong máu. Thế còn statin? Như mong đợi, nhiều nghiên cứu chỉ ra lợi ích của chúng. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu khác cho thấy lợi ích của chúng không đáng kể hoặc không có. Như một đánh giá khoa học năm 2015 về các nghiên cứu statin lớn tóm tắt: “Một cuộc kiểm tra cẩn thận các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên gần đây nhất của statin... cho thấy rõ trái với những gì đã được tuyên bố trong nhiều thập kỷ, statin không có tác dụng đáng kể trong phòng ngừa bệnh tim mạch tiên phát và thứ phát”.

Có một số lượng nghiên cứu tương đương lý luận statin thực sự làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim cho nhiều bệnh nhân có nguy cơ trung bình, do đó tranh cãi khoa học vẫn tiếp tục. Điều mong đợi nhất trong khoa học là một loạt các tranh luận về tính đúng đắn của các dữ liệu. Các nhà khoa học là những người luôn hoài nghi về công việc của người khác và họ nên như vậy, bởi vì chỉ với

những phê bình cẩn trọng, tranh luận liên tục và nghiên cứu lặp đi lặp lại thì những bằng chứng mạnh mẽ mới xuất hiện.

Tôi rút ra bài học từ việc tìm hiểu statin như thế này: Nói chung, cholesterol trong máu rất cao tương ứng với nguy cơ mắc các vấn đề về tim mạch cao hơn. Đó là một yếu tố rủi ro. Tuy nhiên đó là một yếu tố rủi ro phức tạp với rất nhiều cảnh báo và tác động đôi khi gây tranh cãi. Nó chỉ là một trong số rất nhiều yếu tố như hút thuốc lá, tiền sử gia đình, chế độ ăn uống và tập thể dục đóng vai trò không nhỏ. Statin rất tốt cho những bệnh nhân có cholesterol máu rất cao, đặc biệt khi nó liên quan đến tiền sử gia đình có cholesterol cao – các nhóm được chấp thuận điều trị lúc ban đầu. Nhưng đối với những người như tôi, những bệnh nhân có nguy cơ trung bình và thấp với cholesterol tăng lên, thì lợi ích của việc sử dụng statin, tốt nhất nên cân nhắc .

TUY NHIÊN, BẠN KHÔNG BIẾT điều đó qua việc đọc các quảng cáo về statin. Một vài năm trước, chẳng hạn một quảng cáo Lipitor (statin bán chạy nhất) trên tạp chí sẽ có dòng tiêu đề in đậm: “Lipitor giảm nguy cơ đau tim đến 36%*”.

Nghe thật hấp dẫn. Nhưng nó dường như không phù hợp với những gì tôi đọc về lợi ích của statin. Vì vậy, tôi theo dấu hoa thị dẫn đến đoạn ghi chú nhỏ ở cuối trang quảng cáo: “*Điều đó có nghĩa là trong một nghiên cứu lâm sàng lớn, 3% bệnh nhân dùng thuốc đường hoặc giả dược bị đau tim so với 2% bệnh nhân dùng Lipitor”.

Hãy giải mã một chút và bạn sẽ thấy đây là những gì quảng cáo thực sự nói: Lấy hai trăm người có yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim và chia họ thành hai nhóm một trăm bệnh nhân mỗi nhóm.

Một nhóm dùng statin hằng ngày, nhóm còn lại dùng giả dược (một viên trông giống thuốc nhưng không phải là thuốc). Theo dõi những gì xảy ra. Sau một thời gian – sáu tháng, một vài năm, bất kể nghiên cứu kéo dài bao lâu – bạn đếm số lượng người mắc bệnh tim trong mỗi nhóm. Kết quả là nhóm giả dược có ba cơn đau tim và nhóm statin chỉ có hai cơn đau tim. Vậy statin có tác dụng! Nó có vẻ ngăn chặn một cơn đau tim.

Nhưng làm thế nào để truyền đạt điều đó đến công chúng? Bạn không thể làm điều đó như tôi làm trong đoạn trước, bởi vì cách giải thích đó dài dòng và có vẻ quá yếu ớt. Bạn phải biến nó thành cái gì đó đơn giản và mạnh mẽ hơn. Vì vậy, bạn nhìn vào các con số theo một cách nào đó. Các công ty dược phẩm thích nhấn mạnh những thứ được gọi là “rủi ro tương đối”, vì nó có xu hướng làm cho lợi ích trông lớn hơn. Trong ví dụ này, nhóm giả dược bị ba cơn đau tim, nhóm statin có hai. Nếu bạn chỉ nhìn vào vài bệnh nhân bị đau tim đó, bạn đã làm giảm nguy cơ khoảng một phần ba, từ ba xuống còn hai. Giảm 33 phần trăm các cơn đau tim! Bí kíp viết quảng cáo.

Con số vừa đúng vừa gây hiểu lầm. Nguy cơ tương đối chỉ nhìn vào số lượng nhỏ bệnh nhân bị đau tim. Nó bỏ qua những đối tượng khác trong nghiên cứu. Hãy nhớ rằng đại đa số mọi người trong cả hai nhóm thử nghiệm, dù họ có dùng thuốc hay không, đều không bị đau tim. Đối với họ, dùng statin chẳng có gì khác biệt cả. Nếu bạn nhìn vào toàn bộ nhóm thử nghiệm, không chỉ những người bị đau tim, dùng statin ngăn ngừa một cơn đau tim cho mỗi trăm bệnh nhân. Đây là mức giảm “rủi ro tuyệt đối” và trong trường hợp này là 1%. Tuy nhiên tiêu đề “Giảm cơn đau tim đến 1%” nghe không hấp dẫn chút nào. Dù điều đó cũng đúng.

Những người viết quảng cáo thuốc được trả lương cao, kiếm tiền bằng cách làm nổi bật rủi ro tương đối và bỏ qua rủi ro tuyệt đối.

Cái nào đúng, tương đối hay tuyệt đối? Cả hai đều như nhau. Vấn đề là bạn muốn nhấn mạnh cái nào. Các bác sĩ có xu hướng quan tâm đến cả hai. Khi bạn nhìn theo cách đó, thậm chí giảm chỉ 1% nguy cơ tuyệt đối có thể có nghĩa là ngăn chặn hàng nghìn vấn đề y tế có khả năng tàn phá một diện rộng dân số. Tuy nhiên, điều đó cũng có nghĩa là hàng triệu bệnh nhân có thể đang dùng một loại thuốc vô bổ.

NIỀM TIN vào giả thuyết lipid của tôi bị lung lay, tôi muốn biết thêm về nguy cơ mắc bệnh tim thực sự của mình. Điều đó dẫn tôi đến một khám phá khác.

Hóa ra, đánh giá nguy cơ cá nhân về bệnh tim là một môn khoa học chính xác. Do việc chỉ dùng chỉ số cholesterol dường như ít có tính dự đoán hơn so với trước đây, các bác sĩ thận trọng tránh dựa vào chúng, thay vào đó đo đếm một số yếu tố rủi ro.

Dưới đây là các yếu tố nguy cơ chính của bệnh tim:

- huyết áp cao
- tiền sử hút thuốc
- tiểu đường
- cholesterol cao
- tuổi
- gia đình và/hoặc tiền sử bệnh tim cá nhân

Bằng cách thu thập tiền sử bệnh nhân và cân nhắc các yếu tố rủi ro như vậy, các bác sĩ có thể đưa tất cả vào công thức và

dự đoán nguy cơ mắc các vấn đề về tim trong tương lai của bệnh nhân.

Bạn có thể tự làm điều đó trên mạng – bạn có thể nhập số liệu vào một số trang web và tìm hiểu nguy cơ bệnh tim trong tương lai – nhưng dù nhận được kết quả thế nào bạn không nên tin vào đó hoàn toàn. Nếu bạn làm thử tính toán rủi ro bệnh tim với vài công cụ trực tuyến khác nhau, bạn sẽ thấy họ sử dụng các yếu tố rủi ro khác nhau; kết quả bạn nhận được có thể khác nhau.

Quan trọng hơn là những gì bác sĩ của bạn đề xuất dựa trên ý tưởng sơ bộ về rủi ro. Ở điểm này mọi thứ cũng thay đổi trong thời gian qua. Ngày nay, các bác sĩ có nhiều khả năng kê statin hơn so với một thập kỷ trước, bởi vì họ coi ngày càng nhiều bệnh nhân của họ là ứng cử viên cho liệu pháp statin. Đây là lý do: Năm 2013, hai tổ chức rất uy tín là Trường Tim mạch Hoa Kỳ (ACC) và Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) đưa ra một bộ hướng dẫn mới đáng chú ý cho việc kê đơn statin. Các khuyến nghị mới hạ thấp đáng kể các ngưỡng khuyến cáo điều trị bằng statin, giảm từ 20% nguy cơ mắc bệnh tim trong tương lai xuống còn gần 7,5%. Nó mở rộng nhóm bệnh nhân dùng statin tiềm năng rất lớn. Đột nhiên, hàng triệu người chưa bao giờ bị bệnh tim bị coi là có nguy cơ vừa phải được khuyên dùng thuốc. Lá thư gửi cho tôi là một trong số đó.

TRANH CẢI BÙNG LÊN kể từ đó, khi các nhà nghiên cứu ủng hộ và phản bác các hướng dẫn năm 2013 trên các tạp chí y khoa, blog và truyền thông đại chúng, bầm nhuyển mọi thứ từ tính chính xác của các ước tính nguy cơ đến các nghiên cứu statin nào là có giá trị nhất. Một số bác sĩ cho rằng hướng dẫn của ACC/AHA là kim chỉ

nam, những người khác thì cho rằng chúng vô dụng. Đến giờ vẫn chưa có sự đồng thuận áp đảo trong cộng đồng khoa học.

Nếu bạn bị đau tim, bạn tự động là bệnh nhân có nguy cơ cao và không phải nghi ngờ, statin khá tốt trong việc giảm nguy cơ bị cơn đau tim lần thứ hai. Điều này được gọi là phòng ngừa thứ cấp. Không cần thắc mắc việc sử dụng statin ở đây.

Tuy nhiên tôi không nằm trong số đó. Tôi chưa bao giờ bị đau tim. Tôi thuộc nhóm mục tiêu được gọi là “phòng ngừa tiên phát” – ý tưởng ở đây là cố gắng ngăn chặn sự cố trước khi nó xảy ra. Phòng ngừa tiên phát là sân chơi dành cho statin. Các hướng dẫn mới nhấn mạnh việc sử dụng statin cho nhóm bệnh nhân lớn hơn – nhóm phòng ngừa tiên phát có nguy cơ trung bình – đem đến tin vui cho cổ đông của các công ty dược phẩm và là điều may mà cũng không may cho bệnh nhân. Khi bất kỳ loại thuốc nào được kê đơn nhiều hơn, càng có nhiều người bị tác dụng phụ. Và statin, dù rất an toàn so với hầu hết các loại thuốc, cũng có tác dụng phụ.

KHÔNG CÓ LOẠI THUỐC NÀO không có tác dụng phụ. Điều đó đúng cả với các loại thuốc mà chúng ta có thể dùng hàng ngày như caffeine, các loại thuốc trong tủ thuốc của chúng ta như aspirin hoặc bất kỳ loại nào trong số hàng nghìn loại thuốc có sẵn theo đơn. Khi nói đến thuốc, nguyên tắc là bạn không nhận được tác dụng tốt mà không có vài (dù rất ít) rủi ro.

Các tác dụng phụ của statin được báo cáo phổ biến nhất bao gồm:

- đau và yếu cơ
- tiểu đường
- mất trí nhớ, các vấn đề về nhận thức

Các tác dụng phụ hiếm gặp nhưng nghiêm trọng hơn bao gồm:

- tiêu cơ vân (cơ bị tổn thương và hư hại nghiêm trọng có thể dẫn đến tổn thương thận)
- tổn thương gan
- bệnh Parkinson
- sa sút trí tuệ
- ung thư

Nguy cơ tác dụng phụ thường tăng lên khi liều thuốc tăng lên, vì vậy bệnh nhân dùng lượng statin cao hơn có xu hướng gặp nhiều vấn đề hơn. Hầu hết các bác sĩ cố gắng giữ liều càng thấp càng tốt, miễn là họ có thể đạt được kết quả mong muốn.

Có rất nhiều tranh cãi về các tác dụng phụ phổ biến nhất của statin – về mức độ thường xuyên xảy ra cũng như mức độ nghiêm trọng của chúng.

Đau cơ và yếu cơ

Khoảng một phần mười đến một phần ba số bệnh nhân statin báo cáo các vấn đề liên quan đến cơ ở một mức độ nào đó sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tại sao phạm vi lại rộng như vậy? Một phần vì nhiều nghiên cứu lớn bỏ qua chúng, coi chúng quá nhỏ và quá chủ quan để theo dõi. Các bác sĩ biết rất khó phân biệt giữa những cơn đau nhức thường ngày – những loại đau tác động đến một người dù người đó có dùng thuốc hay không – và những cơn đau do dùng thuốc. Một số nghiên cứu cho thấy các báo cáo về những vấn đề cơ bắp có thể bị thổi phồng, phần lớn do bệnh nhân chú ý nhiều hơn đến cơ thể họ sau khi bắt đầu dùng thuốc và đổ lỗi

cho thuốc gây ra chuột rút hay những tiếng lục cục thông thường. Thậm chí ghi nhận những trường hợp bệnh nhân dùng giả dược cũng bắt đầu gặp phải các tác dụng phụ – đây gọi là hiệu ứng placebo – vì họ nghĩ họ đang dùng một loại thuốc có thể gây ra tác dụng phụ. Điều này làm cho các tác động nhẹ như đau cơ đặc biệt khó theo dõi. Tuy nhiên, hầu hết các vấn đề liên quan đến statin được coi là nhỏ và thường giải quyết được bằng cách ngưng thuốc tạm thời hoặc chuyển sang dùng loại statin khác.

Ảnh hưởng đau cơ và yếu cơ trên nhiều người sử dụng statin là có thực. Nó có thể tệ đến nỗi ảnh hưởng đến khả năng vận động và khả năng chịu đựng. Trên thực tế, đó là lý do hàng đầu khiến mọi người ngừng dùng statin. Hầu hết các tác dụng liên quan đến thuốc rất nhẹ, từ cứng, đau cơ đến chuột rút và yếu cơ. Trong những trường hợp rất hiếm, thuốc có thể gây ra nhiều vấn đề nghiêm trọng hơn, từ viêm gây tê liệt đến tổn thương cơ đe dọa tính mạng. Một số nhà nghiên cứu thậm chí cho rằng statin có thể thúc đẩy các vấn đề về tim do làm hư tổn chức năng hoạt động của cơ tim và cơ mạch máu, mặc dù chưa có đủ bằng chứng.

Các nhà nghiên cứu statin khác lo ngại những vấn đề cơ bắp là dấu hiệu của một vấn đề nghiêm trọng hơn. Rốt cuộc, tại sao dùng thuốc chống cholesterol lại có tác dụng phụ liên quan đến cơ bắp? Câu trả lời có thể liên quan đến trung tâm sản xuất năng lượng của các tế bào, các cấu trúc siêu nhỏ gọi là ty thể. Ý tưởng ở đây là statin bằng cách nào đó có thể ảnh hưởng đến ty thể, dẫn đến hiện tượng đau đớn và yếu cơ được báo cáo. Ty thể đóng một vai trò quan trọng trong nhiều chức năng của tế bào; thực tế, chúng ta không thể sống thiếu chúng. Khả năng statin gây tổn hại cho ty thể – có thể có tác dụng lâu dài nghiêm trọng hơn đau nhức – hiện đang được điều tra tại một số trung tâm nghiên cứu.

Bệnh tiểu đường

Hầu hết các bác sĩ không lo lắng nhiều về những cơn đau nhức nhẹ. Nhưng họ lo lắng về mối liên hệ giữa statin và bệnh tiểu đường. Ở đây một lần nữa lại có tranh cãi và đối lập xoay quanh mức độ nghiêm trọng của vấn đề. Hầu hết những người ủng hộ nhiệt thành statin từ đầu bác bỏ hoàn toàn mọi nguy hiểm của nó. Nhưng gần đây, các nghiên cứu dài hạn cho thấy nguy cơ mắc bệnh tiểu đường là có thật, dù thấp nhưng đang tăng dần.

Hiện nay dù khá nhiều người chấp nhận statin làm tăng nguy cơ mắc bệnh tiểu đường, câu hỏi vẫn là ở mức độ nào. Một đằng là các nghiên cứu cho thấy dùng statin trong một hoặc nhiều năm làm tăng sự xuất hiện bệnh tiểu đường ở đâu đó giữa mức thấp bốn hoặc năm trường hợp mới trong một nghìn người dùng thuốc và mức cao hơn năm hoặc sáu lần. Một đánh giá trên quy mô lớn kết luận rằng dùng statin làm tăng khoảng một bệnh nhân trong một trăm bệnh nhân tiểu đường. Kết quả phụ thuộc vào nghiên cứu, liều lượng thuốc và thời gian theo dõi bệnh nhân, cũng như nguy cơ mắc bệnh tiểu đường mà bệnh nhân có trước khi bắt đầu dùng statin. Nguy cơ mắc bệnh tiểu đường trước khi dùng statin càng cao, statin càng có xu hướng làm tăng khởi phát bệnh – statin có vẻ làm bộc lộ bệnh tiểu đường ở những người có nguy cơ hình thành bệnh này. Như một bài báo của các bác sĩ tại Johns Hopkins khuyến cáo, “Những người bị tiền đái tháo đường chỉ nên sử dụng statin nếu họ có nguy cơ đau tim và đột quỵ cao”.

Kết luận về bệnh tiểu đường vẫn chưa ngã ngũ, một phần vì hầu hết các nghiên cứu đều tương đối ngắn hạn, thực hiện không quá vài năm. Cần những nghiên cứu dài hơi để đánh giá toàn bộ rủi ro của các tình trạng có thời gian tiềm ẩn lâu dài như bệnh tiểu

đường liên quan đến statin. Chúng ta có thể nghe nhiều hơn về điều này trong những năm tới.

Các vấn đề về nhận thức

Tác dụng phụ của statin mà chúng ta hiểu được ít nhất là các báo cáo về mất trí nhớ, nhầm lẫn, lơ mơ và các vấn đề chức năng não khác. Các triệu chứng chủ yếu nhẹ và có xu hướng biến mất khi ngừng statin. Giống như đau cơ nhẹ, chúng khó theo dõi hoặc có liên kết rõ ràng với việc sử dụng statin. Hầu hết các nghiên cứu ban đầu thậm chí không theo dõi các tác dụng phụ khó xác định này và hầu hết các bác sĩ không coi chúng quan trọng đến mức phải bận tâm. Nhưng các báo cáo về vấn đề trong khi dùng thuốc đủ nhiều để khiến FDA thêm cảnh báo về tác dụng phụ của statin đối với nhận thức trên nhãn thuốc.

Một điều mà tất cả mọi người đều đồng thuận là chúng ta cần thêm thông tin về tác dụng phụ của statin. Nói chung, điều quan trọng cần nhớ là các loại thuốc này là một trong những loại an toàn nhất từng được phát triển. So sánh tác dụng phụ của statin với các loại thuốc mà mọi người ít lo lắng – chẳng hạn như aspirin với nguy cơ loét đường tiêu hóa, chuột rút và chảy máu trong, là loại thuốc gây tử vong cho hàng nghìn người mỗi năm – bạn bắt đầu nhận ra nhược điểm của statin rất nhỏ.

Tuy nhiên có lý do để tin rằng hầu hết các nghiên cứu từ trước đến nay có xu hướng làm giảm mức độ của các tác dụng phụ của statin. Một phần do hầu hết các tác dụng phụ nhẹ đến mức chúng nằm dưới ngưỡng quan tâm của các bác sĩ. Một phần do hầu hết các nghiên cứu được thực hiện hoặc tài trợ bởi các công ty dược và các nhà sản xuất thuốc thì có xu hướng truyền thông làm nổi bật

lợi ích và tối thiểu hóa rủi ro. Một yếu tố khác cần lưu ý: Nhiều tác dụng phụ có thể cần nhiều năm mới bộc lộ ra và hầu hết các kết quả cho đến nay đều đến từ các nghiên cứu ngắn hạn.

Nếu statin tuân theo mô hình của nhiều loại thuốc bán chạy khác, chúng ta sẽ hiểu thêm về quy mô lợi ích và tác dụng phụ thực sự của nó qua thời gian, khi có thêm nhiều người dùng statin và khi các nghiên cứu dài hạn được hoàn thành. Một điều chúng ta có thể chắc chắn, như *Scientific American* nhận định, là “Số lượng người dùng statin càng cao chắc chắn sẽ tương ứng với sự gia tăng những báo cáo về các tác dụng phụ tiêu cực”.

Chu kỳ Seige một lần nữa lại xuất hiện. Chúng ta trải qua tuần trăng mật giai đoạn 1 của statin và bước vào giai đoạn 2 với các đánh giá có tính phê bình hơn. Sau khi các công trình nghiên cứu độc lập dài hạn cung cấp một bức tranh đầy đủ hơn, cân bằng hơn, chúng ta sẽ bước vào giai đoạn 3 và statin, giống như tất cả các loại thuốc thần kỳ khác, sẽ bộc lộ hoàn toàn: rất hữu ích cho một số trường hợp, không cần thiết cho các trường hợp khác.

VIỆC SỬ DỤNG STATIN tăng cao mang đến hai vấn đề liên quan khác, lớn hơn và ít nhiều bí ẩn.

Một trong số đó là việc “y tế hóa” cuộc sống. Thuật ngữ hơi khó hiểu này được sử dụng để mô tả một xu hướng đáng lo ngại trong xã hội, đó là biến những điều mà trước đây chúng ta chỉ đơn giản tự giải quyết – như lựa chọn lối sống, các tình trạng sức khỏe ít nguy cơ, thói quen cá nhân – thành các tình trạng y khoa có thể chữa trị. Thông thường điều này đi đôi với việc xuất hiện một loại thuốc mới phù hợp để điều trị tình trạng mới. Thuốc an thần là một ví dụ cổ điển. Khi Miltown, thuốc an thần nhẹ đầu tiên, được

phát hiện vào khoảng năm 1950, không ai biết phải làm gì với nó. Chưa bao giờ có một loại thuốc đối phó với sự lo lắng mức độ nhẹ. Nó được coi là một vấn đề không quan trọng; những người gặp phải tình trạng này tự vượt qua nó bằng cách tâm sự với bạn bè hoặc chuyên gia tư vấn và chờ nó qua đi. Tuy nhiên khi một loại thuốc xuất hiện để điều trị nó, đột nhiên sự lo âu mức độ nhẹ trở thành một tình trạng có thể điều trị bằng thuốc. Nó được xem xét, định nghĩa lại và y tế hóa, và thuốc an thần trở thành thuốc bom tấn. Điều tương tự xảy ra khi thuốc dành cho ADHD trở nên sẵn có – tình trạng trước đây từng được coi là các vấn đề hành vi ở trường học biến thành một căn bệnh có thể điều trị bằng thuốc, với các định nghĩa về đối tượng hưởng lợi từ thuốc được mở rộng dần ra cho đến một lúc dường như cứ mười trẻ em thì có một em đang uống một loại thuốc nào đó. Việc mở rộng phạm trù các loại bệnh có thể điều trị này có thể có ý tốt, nhưng nó cũng khá đáng sợ. Danh sách các tình trạng như trên sẽ tăng cho đến khi có thêm hàng triệu người nghĩ rằng họ hoặc người thân của họ bị bệnh hoặc có nguy cơ mắc bệnh – những nguy cơ có thể chẩn đoán và điều trị được bằng thuốc – ngay cả khi họ cảm thấy ổn. Các vấn đề nhỏ có thể trở thành cỗ máy kiếm tiền chính cho các công ty dược phẩm. Với một nhóm lớn hơn rất nhiều gồm các bệnh nhân tiềm năng ngày càng lo lắng về rủi ro của họ, thị trường thuốc càng phát triển. Các thuốc bom tấn có thể được tạo ra.

Về mặt tích cực, y tế hóa chính là nỗ lực nhằm cải thiện sức khỏe bằng cách thừa nhận sức mạnh của hệ thống chăm sóc sức khỏe hiện đại có thể áp dụng cho một loạt các vấn đề ngày càng rộng hơn và giải quyết trước khi chúng trở nên tồi tệ hơn. Còn về mặt tiêu cực, nó có thể biến thành thứ được gọi là “reo rắc nỗi sợ

bệnh tật” – nhấn mạnh hay định nghĩa lại các rủi ro bệnh tật để mở rộng thị trường thuốc.

Statin có tham gia vào vấn đề này không? Một số người phê phán statin buộc tội việc mở rộng nguồn bệnh nhân tới hàng chục triệu người có vẻ khỏe mạnh – hầu hết ở độ tuổi trung niên, với rủi ro tăng cao ở mức độ nào đó nhưng không có tiền sử bệnh tim – là cách y tế hóa cuộc sống của chúng ta, khiến những người không có triệu chứng bệnh bắt đầu dùng thuốc. Cũng có những phản biện mạnh mẽ ở đây, với những người đề xuất sử dụng statin rộng rãi hơn chỉ ra sự cần thiết của thuốc giúp chống lại tác động của chế độ ăn uống giàu chất béo và lối sống ít vận động hơn bao giờ hết.

Đây là chủ đề vẫn đang được tranh luận khá nhiều. Nhưng kết quả hiện tại là ngày càng có nhiều người được kê đơn statin nhằm ngăn chặn số cơn đau tim ngày càng ít.

Điều này dẫn đến một tác dụng phụ thứ hai, có phần bị che khuất: sử dụng statin như một cách né tránh những lựa chọn cá nhân khó khăn hơn. Bằng cách sử dụng statin, người dùng có thể nghĩ rằng vấn đề về cholesterol của họ được giải quyết và không cần phải thay đổi lối sống liên quan đến chế độ ăn uống và tập luyện. Một số nhà nghiên cứu lo ngại các loại thuốc tạo sự trấn an giả tạo: ý tưởng dùng statin có thể bù đắp cho các lựa chọn ăn uống không lành mạnh và ít vận động. Uống thuốc giải quyết vấn đề, có nghĩa là bạn không phải tập thể dục chăm chỉ hoặc ăn nhiều rau. Hoặc như một chuyên gia y khoa nói, các loại thuốc như statin “làm yếu đi mối liên kết giữa nỗ lực, trách nhiệm và phần thưởng trong việc giữ gìn sức khỏe”.

Một số bằng chứng cho thấy điều này đang xảy ra. Chẳng hạn,

một nghiên cứu năm 2014 (với tựa đề không khoa học chút nào “Gluttony in the Time of Statins?” (Thói tham ăn trong Thời đại Statin?)) cho thấy những bệnh nhân sử dụng statin có khả năng tăng lượng chất béo và calo nhiều hơn đáng kể dẫn đến tăng cân so với những người không sử dụng. Xu hướng xấu đi trong thập kỷ qua. Các tác giả kết luận, “Chúng ta cần xem xét có nên chấp nhận một chiến lược y học cộng đồng khuyến khích sử dụng statin mà không cần thực hiện các biện pháp giảm nguy cơ tăng calo và chất béo nạp vào cơ thể cũng như tăng cân nặng liên quan đến việc sử dụng statin hay không”. “Chúng ta tin rằng mục tiêu điều trị bằng statin, giống như bất kỳ liệu pháp dược lý nào, là để giúp bệnh nhân giảm các rủi ro mà không thể giảm được nếu không dùng thuốc, chứ không phải để họ cho thêm bơ vào bát tiết”.

Các chuyên gia đồng ý rằng chìa khóa là tập trung vào chế độ ăn uống lành mạnh cho tim và tập thể dục vừa phải ngay cả khi bạn đang dùng statin.

TỪ KHI NHẬN được một mẫu thư rác tôi không thích, tôi đã mất hàng tháng trời lục tung hàng đồng bài báo, sách và bài xã luận về statin, biến mình thành một bệnh nhân hiểu biết nhiều hơn. Tôi hiểu rõ hơn về các loại thuốc.

Giờ đây tôi đã hoàn thành việc phân tích lợi ích và rủi ro cho bản thân mình. Đối với những bệnh nhân như tôi – rủi ro thấp đến trung bình, chưa bao giờ gặp vấn đề về tim, nhưng có một số dấu hiệu cho thấy rủi ro gia tăng – dựa trên những dữ liệu tốt nhất tôi có thể thu thập được, thì dữ liệu là như sau:

- Từ 100 đến 200 người ở mức rủi ro như tôi sẽ phải dùng statin trong năm năm để ngăn ngừa một cơn đau tim nghiêm trọng

- Từ 150 đến 270 người sẽ phải dùng statin trong năm năm để ngăn ngừa một cơn đột quỵ
- Khoảng 50 đến 100 người sẽ dùng statin trong năm năm để ngăn chặn bất kỳ vấn đề tim mạch nào (nghiêm trọng và không nghiêm trọng)

Và rủi ro? Bỏ qua tất cả các tác dụng phụ hiếm gặp:

- Nếu tôi bắt đầu dùng statin, tôi sẽ có một phần mười khả năng phát triển một số vấn đề nhẹ về cơ bắp ở mức độ nào đó
- Tôi sẽ tăng nguy cơ phát triển bệnh tiểu đường – cũng như giảm cơ hội bị đau tim nghiêm trọng
- Mọi thứ trở nên rõ ràng hơn. Nhưng vẫn chưa *hoàn toàn* rõ ràng. Tôi dừng lại tại một bài viết tổng quan gần đây về statin cho bệnh nhân có nguy cơ thấp và trung bình: “Dường như lợi ích của statin nhiều hơn các tác hại tiềm ẩn ngắn hạn mặc dù tác dụng lâu dài (qua nhiều thập kỷ) vẫn chưa rõ. Cần thận trọng khi kê đơn statin để phòng ngừa tiên phát cho những người có nguy cơ tim mạch thấp”.

ĐẾN ĐÂY bạn phải tự ra quyết định. Tôi đã có quyết định của mình. Sau khi nói chuyện với bác sĩ chính của tôi, một người đàn ông lịch thiệp, ông khuyên tôi “hãy thổi bay những vết gỉ sét ra khỏi đường ống” với statin (tôi thích cách truyền đạt thông tin y khoa của ông) – tôi nói với ông là không, tôi sẽ không dùng thuốc để loại bỏ gỉ sét. Thay vào đó, những gì tôi sẽ làm là theo dõi kỹ hơn chế độ ăn uống và tập thể dục. Không có gì cực đoan.

Tôi cũng sẽ viết một lá thư nhẹ nhàng cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của tôi yêu cầu họ ngừng gửi tôi những lời khuyên không mong muốn. Tôi sẽ xem quảng cáo thuốc với sự hoài nghi mới. Tôi sẽ gạt sang một bên mọi lo lắng về các vấn đề liên quan đến tim. Tôi sẽ quên đi statin và tập trung vào tận hưởng cuộc sống.

Nhưng đó là tôi. Những người khác với cùng loại rủi ro, đọc cùng thông tin về cùng một loại thuốc, có thể có phản ứng khác nhau. Một số đơn giản sẽ làm theo những gì bác sĩ đề nghị. Một số người coi như xổ số: Cơ hội trúng giải của bạn có thể thấp, nhưng bạn không thể trúng nếu bạn không mua vé. Vì vậy, họ dùng statin để ngăn cơn đau tim một trên một trăm người mới có. Những người không thích rủi ro có thể xem nó giống như một chính sách bảo hiểm: Khả năng xảy ra một sự kiện tồi tệ là rất nhỏ, nhưng phòng ngừa thì vẫn tốt hơn. Hàng triệu người dùng statin khi không có vấn đề gì.

Điều đó cũng tốt. Nếu bạn có đủ khả năng, nếu bạn chấp nhận các tác dụng phụ tiềm ẩn, nếu bạn tiếp tục tập thể dục và nếu bạn kiểm soát được sự thôi thúc muốn ăn bất cứ gì ngon, hãy dùng nó.

Nhưng nó không dành cho tôi.

CHƯƠNG 10

TUYỆT PHẨM TỪ MÁU

NẾU STATIN – một trường hợp điển hình minh chứng cho sức mạnh của marketing đối với thuốc – phơi bày một số điều tồi tệ nhất của các Đại gia Dược phẩm ngày nay, câu chuyện tiếp theo hoàn toàn ngược lại. Những khám phá này đến từ sự cống hiến hết mình kiểu cổ điển, lòng vị tha khoa học và tình bạn hào phóng. Tất cả đem đến một món quà cho thế giới: một nhóm thuốc lớn rất chính xác, có tác dụng rất mạnh và rất an toàn đang được phát triển, chúng làm thay đổi cách chúng ta nghĩ về thuốc.

Thuật ngữ kháng thể đơn dòng (monoclonal antibody) nghe có vẻ đáng sợ cho đến khi bạn tách từng thành phần của nó. Mono có nghĩa là một, giống như trong *monogamy* (chế độ một vợ một chồng). *Clonal* liên quan đến nhân bản – bản sao di truyền giống hệt bản gốc, giống như những con chó của Barbra Streisand. Các kháng thể là các phân tử chống nhiễm trùng mà các tế bào bạch cầu sản xuất ra khi chúng đánh trả những kẻ xâm lược. Kháng thể giống như tên lửa dẫn đường trong máu, có thể nhận biết và khóa

vi trùng và vi rút, sau đó giúp loại bỏ chúng ra khỏi cơ thể. Vì vậy kháng thể đơn dòng là tên lửa dẫn đường được sản xuất từ việc nhân bản các tế bào bạch cầu giống hệt nhau.

Tại sao chúng lại quan trọng? Bởi vì các kháng thể đơn dòng là thứ gần nhất với viên đạn thần kỳ thực sự. Một nửa trong số mười loại thuốc bán chạy nhất hiện nay là kháng thể đơn dòng. Bạn có thể nhận ra chúng bằng tên khoa học vì tất cả đều có đuôi *mab* (viết tắt của Monoclonal AntiBody). Chúng bao gồm infliximab (tên thương mại Remicade) dành cho các bệnh tự miễn; bevacizumab (Avastin) điều trị ung thư; trastuzumab (Herceptin) trị ung thư vú; rituximab (Rituxan) trị ung thư. Đầu bảng là adalimumab (Humira), được sử dụng để điều trị một danh sách ngày càng dài các bệnh liên quan đến viêm nhiễm. Những loại thuốc này đang tạo ra lợi nhuận hàng tỷ đô la.

Và có thêm nhiều các kháng thể đơn dòng mới sắp ra đời.

Tất cả những thứ này – bản sao của các tế bào bạch cầu, kháng thể nhắm vào các bệnh lý cụ thể, và nhắm vào nguồn lợi nhuận khổng lồ – đều liên quan đến một phần vô cùng phức tạp và cực kỳ quan trọng của cơ thể: hệ thống miễn dịch. Khi tôi còn đi học vào cuối những năm 1970, chúng tôi biết rất ít về nó và với tôi, hệ thống miễn dịch trông giống như một thứ mà Rube Goldberg có thể tạo ra nếu ông ấy ở trạng thái phê thuốc. Đối với tôi, nó dường như có quá nhiều đối tượng tham gia – một mạng lưới vô cùng phức tạp của các cơ quan và các tế bào và các thụ thể và các kháng thể và các tín hiệu và các đường dẫn và các phản hồi và các gene và các dòng thác enzyme, tất cả phối hợp với nhau theo một cách nào đó để bảo vệ bạn. Ngày nay chúng ta biết rõ hơn nhiều và hệ thống miễn dịch giống như một dàn nhạc giao hưởng, với mỗi

người chơi tạo ra những tiếng động khác nhau nhưng tất cả đều chơi chung một tác phẩm, tạo ra một bản hòa tấu vĩ đại.

Hệ thống miễn dịch bằng cách nào đó biết cách phân biệt đâu là bạn – các tế bào của chính bạn – với những thứ không phải. Nó có khả năng không chỉ nhận diện hàng tỷ chất lạ khác nhau, mà còn có thể điều khiển các tế bào bạch cầu tạo ra hàng triệu kháng thể, mỗi loại được thiết kế tỉ mỉ để bám vào một mục tiêu cụ thể. Tiếp theo hệ thống ghi nhớ từng kẻ xâm lược không phải là bạn trong nhiều năm, thậm chí nhiều thập kỷ. Điều này áp dụng vào việc tiêm chủng của Phu nhân Mary Montagu: Cho bệnh nhân tiếp xúc với một lượng nhỏ chất lạ, kích thích hệ thống miễn dịch nhận biết và ghi nhớ kẻ xâm lược. Nhiều năm sau, khi bệnh nhiễm trùng xảy ra, cơ thể có thể tăng cường phản ứng miễn dịch nhanh hơn nhiều so với khi không được tiếp xúc ban đầu. Kết quả: Bạn được bảo vệ.

Nhưng các tế bào ghi nhớ bằng cách nào? Làm thế nào chúng có thể nhận ra kẻ xâm lược và phân biệt giữa bạn và kẻ thù? Làm thế nào hệ thống miễn dịch có thể phản ứng với hầu như mọi thứ trong tự nhiên mà không phải là bạn – bao gồm cả hàng triệu hóa chất tổng hợp chưa từng tồn tại trong tự nhiên? Chúng ta đang từng bước giải mã hệ thống đáng chú ý này, tìm hiểu những bí mật sâu kín của nó, tuy nhiên phần lớn chúng vẫn rất khó hiểu và vô cùng hấp dẫn. Không có gì đáng ngạc nhiên khi miễn dịch học thu hút sự chú ý của nhiều thế hệ các nhà khoa học.

Điều ngạc nhiên thực sự là nó hoạt động cực kỳ hoàn hảo hầu như mọi lúc. Không có nghĩa là nó không có lỗi – có những bệnh tự miễn, khi hệ thống miễn dịch cho là các tế bào của bạn là kẻ xâm lược và phòng thủ chống lại; những phản ứng dị ứng quá mức

với một chất lạ; những thủ thuật mà virus và tế bào ung thư dùng để đánh lừa hệ thống – nhưng nó gần như là không có lỗi. Nó ở chế độ giám sát toàn diện mọi lúc, làm việc chăm chỉ bên trong bạn, âm thầm tìm kiếm kẻ xâm lược, thiết lập phòng thủ, dọn dẹp cơ thể và giữ cho bạn khỏe mạnh. Hầu hết các thành phần quan trọng của hệ thống này đã được xác định vào giữa thế kỷ hai mươi và các nhà khoa học bắt đầu thấy cách chúng phối hợp với nhau ở cấp độ phân tử, hiểu được những cách bệnh tật kích hoạt hệ thống này và làm thế nào mọi thứ có thể sai lệch. Nhưng có một điều họ chưa chạm tới. Tất cả những hiểu biết mới đó không giúp tạo ra nhiều loại thuốc hiệu quả.

Cho đến năm 1975.

CÉSAR MILSTEIN là hình mẫu chuẩn mực của một nhà khoa học toàn cầu. Sinh ra ở Argentina, được đào tạo ở Vương quốc Anh, chuyên xây dựng nền tảng khoa học tại các quốc gia đang phát triển trên khắp thế giới, Milstein dường như là bằng chứng sống cho thấy khoa học được xây dựng dựa trên giao tiếp mở và hợp tác quốc tế. Loại khoa học không màng đến các ranh giới. Điều này giờ nghe khá quen rũ kiểu cổ điển. Nhưng Milstein là một nhà khoa học kiểu đó.

Ông trông hơi gầy, hói, có vẻ nghiêm nghị với cặp kính to, với chiếc áo sơ mi và quần Âu, khoác bên ngoài chiếc áo phòng thí nghiệm. Nhưng ông phá vỡ định kiến nhà khoa học một sách bằng một cách. Ông yêu mến mọi người. Ông rất hay cười và nói nhiều. “Ông được nhiều người yêu mến với tình bạn đặc biệt,” một trong nhiều người ngưỡng mộ ông nói.

Ông cũng rất xuất sắc trong phòng thí nghiệm – ông làm việc

tại Đại học Cambridge – nơi ông tập trung vào kháng thể, những protein tên lửa dẫn đường được tạo ra từ các tế bào bạch cầu. Milstein, giống như nhiều nhà nghiên cứu khác, bối rối bởi sự đa dạng và nhạy cảm đáng kinh ngạc của kháng thể. Cơ thể dường như có khả năng cung cấp một số lượng kháng thể khác nhau gần như vô hạn, mỗi loại được chế tạo phù hợp chính xác với một phần cụ thể của chất xâm nhập. Các mục tiêu đó có thể bao gồm từ một vài nguyên tử trên lớp vỏ của virus cho đến các phân tử tổng hợp chưa từng thấy trước đây trong phòng thí nghiệm. Nó nhắm mục tiêu cực kỳ chính xác; tiếp xúc với một loại vi khuẩn có thể thúc đẩy hệ thống miễn dịch của động vật tạo ra hàng trăm loại kháng thể khác nhau, mỗi loại nhắm vào các các tập hợp khác nhau chỉ bao gồm vài nguyên tử trên bề mặt kẻ xâm nhập. Làm thế nào có được tất cả sự đa dạng này?

Milstein đào sâu vào câu hỏi đó và nhiều câu hỏi khác, nghiên cứu hệ thống miễn dịch ở cấp độ từng phân tử riêng lẻ, cố gắng tìm hiểu bằng cách nào mà các tế bào bạch cầu tạo ra được nhiều kháng thể khác nhau với nhiều chất khác nhau đến thế. Bạn có hàng tỷ tế bào bạch cầu sản xuất kháng thể trong cơ thể (chúng được gọi là tế bào B) và khi chúng được kích hoạt, mỗi loại có thể bơm ra hàng triệu phân tử kháng thể mỗi phút. Mỗi tế bào B riêng lẻ chỉ tạo ra một dạng kháng thể nhắm mục tiêu cụ thể. Nhưng cơ thể bạn có hàng tỷ tế bào B, vì vậy bạn có thể tạo kháng thể cho hàng tỷ mục tiêu.

Kháng thể là protein, các phân tử lớn và phức tạp, lớn hơn nhiều so với hầu hết các loại thuốc (các loại thuốc cũ, loại mà hầu hết các nhà hóa học sản xuất trước năm 1975, hiện được gọi là “thuốc phân tử nhỏ”). Các phân tử kháng thể có hình dạng giống chữ Y với đầu mút hai nhánh là nơi kháng thể bám vào kẻ xâm

nhập. Những đầu dính này được chế tạo phù hợp chính xác với một phần của kẻ xâm nhập như cái bắt tay chặt. Sự kết hợp phải chính xác để đảm bảo dính chắc. Một vài khác biệt của các nguyên tử có thể làm hỏng mối liên kết. Một khi sự gắn kết xuất hiện, nó sẽ kích hoạt các phần khác của hệ thống miễn dịch và thế là xong, kẻ xâm nhập bị xóa sổ.

Công việc trong phòng nghiệm của Milstein là tìm hiểu cơ chế sản xuất kháng thể cực kỳ chính xác của cơ thể và nhóm của ông đang tìm cách phát triển tế bào B ngoài cơ thể để có thể nghiên cứu sâu hơn. Điều đó dẫn họ đến việc tiếp cận các tế bào sản xuất kháng thể là những tế bào ung thư – tế bào u tủy – vì trong khi các tế bào bạch cầu bình thường ngừng sinh sản và chết đi sau một thời gian ngắn ở bên ngoài cơ thể, các tế bào ung thư có thể tiếp tục phát triển mãi mãi. Chúng không biết khi nào nên dừng lại do đó gây ra ung thư. Các tế bào ung thư loại này thật lý tưởng cho các nghiên cứu tại phòng thí nghiệm, với sự cẩn trọng bạn có thể làm chúng nhân lên mãi mãi trong các chai chứa đầy chất dinh dưỡng.

Trong một hội thảo khoa học năm 1973, Milstein thích giao du được một nhà khoa học trẻ người Đức tiếp cận, anh mới lấy bằng tiến sĩ và quan tâm đến việc nghiên cứu tại phòng thí nghiệm của Milstein. Tên anh là Georges Köhler. Nhà khoa học lớn tuổi và nhà nghiên cứu sau tiến sĩ trẻ tuổi rất ấn ý. Cuộc trò chuyện của họ biến thành lời mời Köhler đến làm việc tại phòng thí nghiệm của Milstein tại Cambridge và lời mời đó trở thành một tình bạn.

Họ dường như khó có thể là bạn bè của nhau. Không chỉ cách biệt về tuổi tác – Köhler trẻ hơn Milstein hai mươi tuổi – mà còn khác biệt về phong cách. Milstein đặc chất thập niên 1950, tóc ngắn, ăn mặc gọn gàng, nhỏ bé – chỉ đứng đến vai Köhler, trong

khi chàng trai người Đức thoải mái với phong cách hippie những năm 70 với bộ râu rậm và quần bò. Milstein làm việc chăm chỉ và các nhà nghiên cứu sau tiến sĩ như Köhler cũng nên như vậy, làm việc vào cuối tuần, thâu đêm, bất cứ điều gì cần thiết để gây ấn tượng với các ông chủ phòng thí nghiệm và xây dựng danh tiếng. Ngược lại, Köhler, như một đồng nghiệp nhận xét, có xu hướng “chậm chạp”, anh thường xuyên nghỉ làm để thư giãn, tự học đàn piano và đi nghỉ bốn tuần với con cái trên chiếc xe van VW.

Milstein hưởng ứng. Ông tin rằng sự sáng tạo thực sự, trong khoa học và mọi thứ, cần thời gian để suy ngẫm. Một số ý tưởng hay nhất xuất hiện trong kỳ nghỉ. Bên cạnh đó, ông và chàng trai trẻ người Đức giờ còn hơn cả đồng nghiệp, dành thời gian cho gia đình của nhau, đến thăm nhà nhau. Họ đúng là một cặp đôi kỳ quặc nhưng hợp gu, say sưa làm nghiên cứu cùng nhau, sôi nổi bàn luận về các ý tưởng. Họ là những người bạn.

Köhler xoay vần các tế bào ung thư, các tế bào u tủy sản sinh ra kháng thể, cố gắng làm chúng kích hoạt theo những cách khác nhau nhằm làm sáng tỏ hoạt động của hệ thống miễn dịch. Anh học cách hợp nhất hai tế bào u tủy khác nhau lại, nối DNA của chúng để khám phá mối liên kết giữa gene và kháng thể. Các tế bào u tủy rất tuyệt vời theo một số cách: Chúng không ngừng nhân lên và tạo ra rất nhiều kháng thể. Nhưng chúng cũng có nhiều nhược điểm vô cùng tệ. Một nhược điểm lớn là bạn không bao giờ biết chính xác loại kháng thể chúng tạo ra, thứ chúng thực sự nhắm đến. Nó có thể là bất cứ thứ gì trong một tỷ thứ. Những tế bào ung thư này được lấy từ những con chuột vì chúng tạo ra kháng thể, nhưng chúng có thể là kháng thể của bất cứ thứ gì. Chúng rất hữu ích nếu các nhà nghiên cứu có thể kết hợp các kháng thể từ các tế bào u tủy với các mục tiêu cụ thể. Köhler cố gắng tìm ra cách nhưng không thành công.

Sau đó, vào khoảng Giáng sinh năm 1974, anh và Milstein nảy ra một ý tưởng tuyệt hảo. Thay vì kết hợp hai tế bào u tủy với nhau, họ thử hợp nhất một tế bào u tủy có đời sống dai dẳng với một tế bào bạch cầu từ chuột khỏe mạnh. Nếu tế bào lai này sống mãi mãi như tế bào u tủy và tạo ra kháng thể đặc hiệu từ tế bào chuột bình thường (bạn có thể nâng cao cơ hội này bằng cách kích thích chuột tạo ra nhiều tế bào bạch cầu nhằm mục tiêu xác định trước), bạn sẽ có thứ mà họ đang tìm kiếm: các tế bào ung thư sản xuất kháng thể nhằm chính xác cùng một mục tiêu được biết trước.

Chưa ai từng thử nó, có lẽ vì không ai nghĩ là làm được. Sự hợp nhất giữa một tế bào ung thư và một tế bào bình thường có thể thất bại, hoặc nếu có, các nhiễm sắc thể từ tế bào này có thể không hoạt động nhịp nhàng với các nhiễm sắc thể trong tế bào kia, các tế bào được tạo ra có thể là một mớ di truyền hỗn tạp và có thể chết, hoặc nếu sống sót chưa chắc chúng tạo ra các kháng thể nhằm mục tiêu. Không mạo hiểm thì cũng không đạt được gì. Köhler bắt tay vào thực hiện.

Anh có một số tế bào để hợp nhất và như dự tính, hầu hết các tế bào lai đều chết. Nhưng một số ít thì không. Chúng bắt đầu phát triển và nhân lên. Köhler nghiên cứu những khối tế bào nhỏ bé này, cẩn thận tách chúng thành các tế bào đơn lẻ, đặt mỗi tế bào vào trong một hợp chứa chất dinh dưỡng riêng. Anh chờ chúng sinh sản, nhân lên đủ lớn đến mức nhìn được bằng mắt thường. Anh và Milstein gọi nhóm tế bào lai với tế bào u tủy là "hybridoma". Mỗi khối tế bào lai này được tạo ra từ các hậu duệ giống hệt nhau – bản sao – của dòng tế bào đơn đầu tiên mà Köhler tách ra. Tuy nhiên chúng có tạo ra kháng thể như mong muốn không? Đây không chỉ là một kháng thể ngẫu nhiên mà phải là loại kháng thể tạo ra từ phần tế bào khỏe mạnh được hợp

nhất, kháng thể mà chúng kích thích chuột sản xuất từ trước đó. Các kháng thể nhắm mục tiêu.

Köhler phải chờ khối tế bào lai lớn lên và bơm ra một lượng kháng thể đủ lớn để kiểm tra. Anh chăm sóc chúng như một người nông dân chăm sóc cây giống – đánh giá sức khỏe, đảm bảo chất dinh dưỡng và không để chúng quá dày đặc. Sau nhiều tuần, khi các khối tế bào lai phát triển đủ lớn là lúc xét nghiệm kháng thể, Köhler lo lắng đến nỗi anh đưa vợ đến phòng thí nghiệm dưới tầng hầm để giúp anh trấn tĩnh trong khi quan sát kết quả và động viên nếu anh thất bại.

Khi thấy kết quả đầu tiên, anh hét to. Anh hôn vợ mình. Thí nghiệm có kết quả. Một lượng lớn các tế bào lai tạo ra kháng thể mà anh đang tìm kiếm. “Thật tuyệt vời,” anh nói. “Tôi rất hạnh phúc”.

Thế là một người Do Thái gốc Argentina và một chàng hippie Đức làm việc trong phòng thí nghiệm ở Anh đã tạo ra một trong những khám phá y học vĩ đại nhất của thế kỷ hai mươi. Họ tiếp tục thực hiện nhiều công trình với các tế bào lai mới này và các loại kháng thể mà chúng tạo ra. Nên gọi các kháng thể này là gì để phân biệt chúng với tất cả những thứ khác? Mỗi khối tế bào hybridoma có thể phát triển thành các phòng chứa đầy những bản sao chính xác, hàng triệu nhà máy sinh học nhỏ, sản xuất cả ngày lẫn đêm, tạo ra cùng một loại kháng thể tinh khiết. Vì vậy, họ đặt cho nó một cái tên khá hợp lý: kháng thể đơn dòng. Họ tìm ra cách tách rời và nhân đôi chỉ một trong số hàng tỷ kháng thể hỗn loạn khác nhau trong cơ thể, chính là những gì mà các nhà giả kim cổ đại từng nỗ lực thực hiện: tinh chế một chất có hiệu lực từ một hỗn hợp thiên nhiên thô, hoang dại, phức tạp thành một lượng lớn thuốc tự nhiên có khả năng nhắm mục tiêu cao.

Sự khác biệt cơ bản giữa các kháng thể đơn dòng và các kỹ thuật tăng cường hệ thống miễn dịch khác, bao gồm cả vắc xin, là khả năng nhắm mục tiêu chính xác. Tiêm vắc xin vào cơ thể và sau một thời gian khoảng vài ngày hoặc vài tuần, hệ thống miễn dịch sẽ phản ứng bằng cách tạo ra các loại kháng thể khác nhau. Chúng có thể chống lại nhiễm trùng trong tương lai. Điều đó thật tuyệt vời. Tuy nhiên tiêm một kháng thể đơn dòng vào cơ thể thì có tác dụng ngay lập tức. Thuốc đơn dòng tập trung toàn bộ sức mạnh của nó chống lại một mục tiêu duy nhất, mục tiêu được các nhà nghiên cứu xác định là phần dễ bị tổn thương nhất trong quá trình bệnh lý. Các bác sĩ có thể đánh trúng mục tiêu thật nhanh, thật mạnh và ít đảo lộn phần còn lại của cơ thể. Nhiều thế kỷ trước, Sir Thomas Brown viết rằng, “nghệ thuật chính là sự hoàn hảo của tự nhiên”. Những gì Milstein và Köhler làm giống với nghệ thuật trong phòng thí nghiệm. Họ tạo ra tuyệt phẩm từ máu, tinh luyện hệ thống phòng thủ mạnh nhất của cơ thể thành một tập hợp các loại thuốc tinh khiết với độ chính xác đặc biệt.

Tiềm năng của kháng thể đơn dòng là khổng lồ. Phần cuối bài công bố lần đầu tiên mô tả sự đột phá, Milstein và Köhler viết, “Các tế bào như vậy có thể nhân lên hàng loạt trong ống nghiệm để tạo ra các kháng thể đặc hiệu.” Và rất khiêm tốn, “Các mẻ nuôi cấy đó có thể có giá trị cho việc sử dụng trong y học và công nghiệp”.

Trong thực tế, khám phá của họ đáng giá cả một gia tài.

Và họ không đăng ký bản quyền.

TÔI CHO RẰNG đây là một trong những khoảnh khắc không vụ lợi và đáng ngưỡng mộ nhất trong lịch sử khám phá thuốc.

Những ưu tiên của Milstein và Köhler phản ánh con người họ. Họ là những nhà khoa học thực thụ chứ không phải doanh nhân. Mục tiêu của họ là tìm hiểu về tự nhiên và mang lại lợi ích cho loài người, không vì mục đích làm giàu.

Do đó Milstein và Köhler công bố kết quả không giấu giếm điều gì, họ nói với thế giới về cách họ làm và quan trọng là mời gọi mọi người thử nghiệm.

Rất nhiều người thử. Nó mở ra một lĩnh vực nghiên cứu mới rộng lớn cho các nhà khoa học khác. Sau khi học được kỹ thuật từ Milstein và Köhler, hết phòng thí nghiệm này đến phòng thí nghiệm khác bắt đầu tạo ra các hybridoma riêng của họ, dần dần xây dựng một thư viện toàn cầu về các kháng thể nhằm mục tiêu. Các nhà sản xuất thuốc hàng đầu đánh hơi thấy lợi nhuận, họ bắt đầu xây dựng các phòng thí nghiệm mới để tìm hiểu công cụ mới mạnh mẽ này. Đó là khởi đầu của cái mà ngày nay chúng ta gọi là “ngành công nghệ sinh học” (biotechnology).

Tất nhiên, Milstein và Köhler trở nên nổi tiếng. Các giải thưởng bắt đầu ghi nhận, đứng đầu là giải thưởng Nobel năm 1984 cho cặp đôi (cũng như cho Niels Jerne, một nhà nghiên cứu đầu tiên khác trong lĩnh vực này). Một số giải thưởng đến với riêng cho Milstein – dù sao đó cũng là phòng thí nghiệm của ông, nơi mà phần quan trọng của công việc được thực hiện – và có một vài thắc mắc công khai trên báo chí về việc ông được nhận tất cả danh tiếng. Tuy nhiên, hai người bạn không bị mắc bẫy. Họ đều nhớ đến các ý tưởng mỗi người đưa ra và sau đó thuyết phục nhau thử nó. Cả hai đều có những đóng góp quan trọng trong tiến trình nghiên cứu. Bằng cách này hay cách khác, cả hai đều trân quý tình bạn và họ đánh giá tình bạn cao hơn sức hấp dẫn của giải thưởng khoa học cho riêng bản thân. “Tôi sẽ không nghĩ được ra vấn đề

này ở bất kỳ phòng thí nghiệm nào khác ngoài phòng thí nghiệm của César Milstein và tôi sẽ không được khuyến khích làm thí nghiệm bởi bất kỳ ai khác ngoài ông,” Köhler nói. Milstein, khi được hỏi, đã dành lời khen tặng Köhler. Khi các phóng viên chọc tức họ, tìm cách khuấy động một số tranh cãi, họ nói đi nói lại với cùng một thông điệp chung: Đây là một khám phá chung được thực hiện bởi hai người bạn, chấm hết.

TRONG BA NĂM sau khi bài báo đầu tiên được đăng tải, cả hai người tiếp tục công việc khám phá của họ, Milstein tại Cambridge và Köhler sau đó làm việc ở Viện Miễn dịch học Basel ở Thụy Sĩ. Sự quan tâm lớn dần khi ngày càng nhiều nhà miễn dịch học biết họ có thể tạo ra vô số kháng thể nhắm mục tiêu. Bất cứ khi nào có ai hỏi, Milstein đều vui vẻ chia sẻ kỹ thuật của mình, ý tưởng của mình, thậm chí cả các tế bào hybridoma của ông. Đây là cách làm khoa học cổ điển. Khi một nhà khoa học khác bày tỏ họ quan tâm đến việc mở rộng nghiên cứu của bạn, bạn giúp đỡ họ.

Năm 1978 là năm ngay trước khi có ai đó nhận ra sẽ có một số tiền khổng lồ được tạo ra. Lúc này các nhà nghiên cứu tại Viện Wistar ở Philadelphia, một trong những phòng thí nghiệm đã hỏi xin Milstein các tế bào lai, bắt đầu nộp bằng sáng chế cho các kháng thể đơn dòng họ tạo ra, hướng đến virus và ung thư. Các dòng đơn của họ có thể được tạo ra là nhờ các tế bào và ý tưởng của Milstein và Köhler. Tuy nhiên họ không e ngại đăng ký bản quyền cho các biến thể họ tạo ra, giống như cách các công ty dược phẩm làm khi họ dùng thuốc của một công ty khác, điều chỉnh một chút và đăng ký bằng sáng chế cho phân tử mới.

Milstein chết lặng. Ông không nghĩ nhiều về bằng sáng chế.

Trước khi ông và Köhler đăng tải bài báo đầu tiên về hybridoma, Milstein, vì sự tôn trọng với những người có chức quyền ở trường Cambridge, ông viết cho một quan chức về việc họ tìm ra một thứ xứng đáng được cấp bằng sáng chế. Nhưng sau một thời gian chờ đợi không có hồi âm, họ công bố công trình – điều đó có nghĩa họ mất hầu hết các quyền sở hữu bằng sáng chế ở Anh. Một năm trôi qua sau khi bài báo của Milstein và Köhler được công bố, chính phủ Anh mới có câu trả lời cho khám phá của họ trong một lá thư vừa không rõ ràng vừa muộn màng như sau: “Chúng tôi rất khó xác định bất kỳ một ứng dụng thực tế trực tiếp nào mà có khả năng trở thành một dự án thương mại để theo đuổi”.

Sau đó, Wistar đăng ký bằng sáng chế và mọi người nhận ra một sai lầm lớn. Có một tiềm năng kinh doanh thực sự liên quan đến các tế bào này. Các bằng sáng chế của Wistar mở đầu cơn sốt kháng thể đơn dòng. Và người Anh sắp bị loại khỏi cuộc chơi.

Những gì được biết đến ở Anh như một “thảm họa bản quyền” cuối cùng cũng được chính thủ tướng, Margaret Thatcher, Bà đầm Thép, để mắt tới. Thatcher, có bằng Oxford về hóa học trước khi đi vào con đường chính trị, phẫn nộ trước cách hành xử không thể chấp nhận được của những người Mỹ tại Wistar khi thu lợi từ những khám phá của Anh. Tất cả gợi nhớ đến câu chuyện về penicillin, khi Fleming phát hiện ra loại kháng sinh này trong phòng thí nghiệm của ông ở London vào những năm 1920 nhưng do không thể tinh chế được số lượng lớn, ông đã không theo đến cùng. Người Mỹ tìm ra cách sản xuất hàng loạt và lưu trữ nó, sau đó sở hữu bản quyền các phương pháp và gặt hái lợi nhuận. Câu chuyện này giờ đây lại xảy ra giống như một giấc mơ tồi tệ cứ lặp đi lặp lại: một khám phá của người Anh được thực hiện trong phòng thí nghiệm của Anh, hỗ trợ bởi các quỹ nghiên cứu của Anh mà

không đem lại một xu. Những yêu sách được trình lên. Các chính sách được sửa đổi. Các nhà khoa học được cảnh báo tránh chia sẻ các ý tưởng một cách vô tình mà không thông qua các kênh thích hợp và đảm bảo các quyền lợi về bằng sáng chế được bảo hộ, nếu phù hợp. Mô hình mới cho các nhà nghiên cứu của các trường đại học phải dựa trên sự cần thiết của các bản quyền có giá trị mà sau đó có thể chuyển giao công nghệ cho các công ty khởi nghiệp và các công ty phái sinh từ hoạt động nghiên cứu của trường, thương mại hóa và kiếm tiền. Những cách thức chia sẻ mở cho cộng đồng kiểu cũ như cách của Milstein không còn nữa.

HẾT PHÒNG THÍ NGHIỆM NÀY đến phòng thí nghiệm khác, công ty này đến công ty khác bắt đầu tạo ra các kháng thể đơn dòng nhắm hết các mục tiêu này đến các mục tiêu khác. Đây là một bước ngoặt trong phát triển dược phẩm. Thay vì sàng lọc hết hóa chất này đến hóa chất khác với hy vọng tìm ra thứ có tác dụng, kiểu như, một loại enzyme cụ thể trong chuỗi phản ứng gây ra bệnh – như cách Akira Endo làm với nấm mốc, tìm kiếm statin đầu tiên – giờ đây họ có thể tiêm enzyme đích vào chuột, tạo ra các tế bào B sản sinh ra các kháng thể gắn vào mục tiêu một cách hoàn hảo, sau đó hợp nhất chúng vào các tế bào ung thư để tạo ra một hybridoma sản xuất các kháng thể đơn dòng nhắm mục tiêu đó. Câu hỏi duy nhất ở đây là mục tiêu nào có khả năng kiếm tiền cao nhất.

Tất nhiên, các vấn đề cũng nằm ở công nghệ. Các tế bào mà Milstein và Köhler sử dụng trong thành công đầu tiên của họ từ chuột, điều đó có nghĩa các kháng thể chúng tạo ra là từ chuột. Khi tiêm vào người, những kháng thể đơn dòng từ chuột bị cơ

thể nhận diện là kẻ xâm nhập – rốt cuộc chúng không phải từ cơ thể người – nên kích hoạt một phản ứng miễn dịch với các tác dụng phụ nghiêm trọng. Các phòng thí nghiệm dành nhiều năm để tạo ra kháng thể kết hợp một phần của chuột và một phần của người. Kháng thể đơn dòng đầu tiên được FDA phê chuẩn năm 1984 có khoảng hai phần ba của người, một phần ba của chuột nhưng phần chuột tiếp tục khởi phát các phản ứng miễn dịch đối với nhiều bệnh nhân. Phải mất nhiều năm áp dụng công nghệ sinh học di truyền và tế bào mới nhất để tạo ra các kháng thể từ người. Hầu như tất cả các kháng thể đơn dòng ngày nay là hoàn toàn từ người và hiếm khi kích hoạt các phản ứng miễn dịch nghiêm trọng.

Các công cụ và kỹ thuật được phát triển để thực hiện quá trình tạo kháng thể từ người, từ việc tìm ra các cách tắt mở các gene và sử dụng các phương pháp ngày càng chính xác để cắt ghép DNA và chuyển các mảnh gene từ sinh vật này qua sinh vật khác, thúc đẩy sự phát triển của khoa học. Toàn bộ lĩnh vực nghiên cứu DNA ngày càng tinh vi hơn, nắn chỉnh gene như thể chúng là những mảnh ghép, đã dẫn đến những thành tựu lớn như việc giải mã bộ gene người hoàn chỉnh – và ngành công nghệ sinh học trở thành địa hạt thời thượng, nơi ươm mầm những phát minh được phẩm.

Nhiều kỹ thuật DNA mới ngay lập tức được đưa vào ứng dụng nhằm tìm ra những cách tạo các kháng thể đơn dòng tốt hơn, hoàn toàn từ người. Đó là một bước đột phá tuyệt vời khi các nhà nghiên cứu tìm ra “phương pháp hiển thị trên thể thực khuẩn”, một cách tận dụng vi khuẩn và virus rất thông minh giúp tạo ra các kháng thể hoàn toàn từ người.

Các học giả sinh học lúc đó bắt đầu dự đoán chúng ta sẽ sớm xác định được các gene liên quan đến các bệnh như ung thư và

bệnh Alzheimer, tìm ra cơ chế hoạt động của những gene này, sau đó thiết kế ra các kháng thể đơn dòng để phá vỡ quá trình bệnh lý ở bất cứ chỗ nào chúng ta muốn. Kháng thể đơn dòng cho phép chúng ta hạ gục những kẻ giết người ghê gớm nhất.

Đến nay thì ta thấy nó không đơn giản như vậy. Kháng thể đơn dòng có những giới hạn. Thứ nhất, rất tốn kém để tạo ra nó, đòi hỏi sự kết hợp giữa trình độ chuyên môn sinh học và thiết bị công nghệ cao. Chúng chỉ hoạt động khi gắn được vào mục tiêu, có nghĩa là chúng chỉ hoạt động trên bề mặt của tế bào. Chúng không thể đi vào bên trong các tế bào, nơi có thể diễn ra rất nhiều hoạt động gây bệnh. Ngoài ra, chúng không (chưa) thể vượt qua hàng rào máu não, nên hạn chế khả năng sử dụng cho các tình trạng bệnh lý ở đó.

Mặc dù vậy, việc sử dụng các thuốc dạng này bùng nổ. Đầu những năm 2000, kháng thể đơn dòng hoàn toàn từ người, hết loại này đến loại khác, bắt đầu tấn công thị trường. Đến năm 2006, chúng trở thành nhóm thuốc trị liệu trên người phát triển nhanh nhất. Trong năm 2008 có ba mươi loại trên thị trường toàn cầu và chúng phát triển thành một ngành công nghiệp trị giá 30 tỷ đô la. Sáu năm sau, có gần năm mươi loại được bán. Thị trường kháng thể đơn dòng dự kiến tăng tới khoảng 140 tỷ đô la vào năm 2024.

Loại thuốc bán chạy nhất hiện nay, có doanh số gần 20 tỷ đô la mỗi năm, là Humira, một loại kháng thể đơn dòng được sử dụng để giảm đau và sưng tấy gây ra do các bệnh tự miễn không chữa được bao gồm một số dạng viêm khớp, bệnh vẩy nến nặng và bệnh Crohn. Nó không phải lúc nào cũng có tác dụng – thuốc nào làm được điều đó? – nhưng nó giúp nhiều bệnh nhân không có lựa chọn nào khác. Số tiền thu được từ loại thuốc này rất lớn

không phải vì số lượng người dùng quá nhiều mà vì giá quá đắt. Bệnh nhân (và nhà bảo hiểm của họ) có thể phải trả hơn 1.000 đô la cho một mũi tiêm Humira. Chi phí điều trị một năm có thể lên đến 50.000 đô la.

Kháng thể đơn dòng là thứ quan trọng bậc nhất trong y học. Và nó vẫn đang ở giai đoạn sơ khai. Chúng ta hiện đang xây dựng các thư viện thông tin khổng lồ về cách các kháng thể được tạo ra ở cấp độ nguyên tử, bản đồ chi tiết hơn về các khu vực hoạt động của chúng, các công cụ tinh vi hơn nữa để tìm và tấn công các mục tiêu có khả năng gây bệnh. Sau đó, chúng ta có thể kiến tạo, điều chỉnh và thử nghiệm một kháng thể đơn dòng để tấn công nó. Kháng thể đơn dòng gần như là viên đạn thần kỳ hoàn hảo.

Mỗi tiến bộ mới giúp chúng ta tạo ra các loại thuốc có tác dụng tích cực lớn hơn và tác dụng phụ ít hơn, có thể tồn tại lâu hơn trong cơ thể, chống lại nhiều bệnh tật hơn. Chúng đã hoạt động tốt để chống lại một số loại ung thư, chống viêm trong nhiều loại bệnh, chứng đau nửa đầu, và đang có dấu hiệu tốt trong việc chống lại bệnh Alzheimer. Về lý thuyết, các mục tiêu tiềm năng cho các loại thuốc này vô cùng nhiều bởi hệ thống miễn dịch vô cùng phức tạp. Chúng ta mới bắt đầu khám phá các khả năng.

Chi phí cần giảm xuống. Điều trị bằng các thuốc đơn dòng có thể rất tốn kém, đến nỗi chỉ những người giàu có, những bệnh nhân có bảo hiểm sức khỏe rất tốt và những trường hợp nặng nhất mới được hưởng lợi. Tin tốt là khi càng có nhiều kháng thể đơn dòng xuất hiện và thời hạn bản quyền hết, cạnh tranh sẽ tăng lên và giá sẽ giảm xuống. Rồi sẽ đến lúc đó. Khi bằng sáng chế ban đầu của Humira hết hạn vào năm 2016, công ty sản xuất thuốc từ năm 2003 đã dự phòng bằng khoảng một trăm bằng sáng chế bổ sung, bảo hộ các khía cạnh khác nhau trong quy trình sản xuất thuốc và

kỹ thuật – một bức tường pháp lý được củng cố bởi một vài luật sư được trả lương rất hậu hĩnh. Điều đó khiến các loại thuốc tương tự rẻ hơn sẽ không thể xuất hiện cho đến khoảng năm 2023.

HẦU HẾT CÁC ĐẠI GIA DƯỢC PHẨM phát lên từ thuốc phân tử nhỏ, các phân tử tương đối nhỏ được tạo ra từ các phòng thí nghiệm hóa học, sau đó thử nghiệm theo cách tương tự như Gerhard Domagk sàng lọc thuốc khi ông phát hiện ra sulfa vào những năm 1920. Họ giỏi hơn trong việc tìm kiếm các loại thuốc phân tử nhỏ, họ rất, rất giỏi trong việc tiếp thị và bán chúng. Hầu hết các loại thuốc trong cuốn sách này được coi là thuốc phân tử nhỏ.

Nhưng họ không chuẩn bị cho thời đại mới khởi đầu bởi các kháng thể đơn dòng. Các kháng thể, nếu so sánh, là các phân tử lớn. Cách thiết kế và chế tạo chúng bắt nguồn chủ yếu từ khoa học sinh học, đặc biệt là di truyền và miễn dịch học, chứ không phải hóa học. Các công ty dược phẩm tên tuổi không có tư duy cũng như cơ sở vật chất để thực hiện bước nhảy vọt sang sinh học. Không phải là họ không thử. Bayer chẳng hạn, đã đầu tư nửa tỷ đô la theo báo cáo vào một chương trình sản xuất sinh học và các công ty dược phẩm lớn khác cũng làm như vậy. Tuy nhiên, mô hình của những người khổng lồ thời trước trong lĩnh vực bào chế thuốc được thiết kế cho nghiên cứu hóa học nhiều hơn sinh học. Việc chuyển đổi sang công nghệ sinh học và nuôi một bộ phận nghiên cứu nội bộ tỏ ra quá tốn kém cả về tiền bạc và thời gian. Bên cạnh đó, tại sao phải xây dựng một hệ thống hoàn toàn mới khi có cách nhanh và rẻ hơn, đó là rà soát tất cả các công ty công nghệ sinh học khởi nghiệp đang mọc lên với số lượng ngày càng

tăng xung quanh các trường đại học nghiên cứu, chọn công ty có triển vọng nhất và thỏa thuận? Ngoài ra còn có thể thuê ngoài hoạt động sáng chế này.

Được truyền năng lượng từ sự thành công của Genentech – công ty công nghệ sinh học lớn đầu tiên, thành lập năm 1976 bởi một giáo sư và một nhà đầu tư mạo hiểm – hàng trăm nhà nghiên cứu từ nhiều trường đại học với những ý tưởng y học tuyệt vời bắt đầu mở công ty của riêng họ. Đa số các hoạt động hiện nay chuyển sang các công ty nhỏ hơn và nhạy bén hơn. Các trường đại học bắt đầu học nghệ thuật biến những hiểu biết của các nhà nghiên cứu thành những khoản tiền khổng lồ bằng cách thuê thêm luật sư và thực hiện các loại thỏa thuận mới, trở thành chuyên gia bảo vệ quyền sở hữu trí tuệ, nuôi dưỡng các công ty khởi nghiệp và xây dựng các trung tâm nghiên cứu lớn.

THEO CÁCH NÀO ĐÓ, điều này có vẻ không đáng lo ngại. Các trường đại học vẫn là kho lưu trữ của những bộ óc vĩ đại và tư duy đột phá, dường như bị chi phối bởi ham muốn kiến thức mới hơn là lợi nhuận. Nhìn từ góc độ này, khoa học thuần túy và cao quý có vẻ chiến thắng tư duy tiền bạc và máy móc của các Đại gia Được phẩm.

Nhưng nhìn theo một cách khác, tình hình này không khả quan cho lắm. Trường của Milstein, Cambridge, buộc các nhà nghiên cứu của họ không bao giờ công bố nghiên cứu có tiềm năng mà không được các cấp cao hơn thẩm định với các biện pháp bảo hộ được đưa ra nhằm đảm bảo quyền lợi của tổ chức. Giờ đây, các trường đại học nghiên cứu lớn khác trên thế giới cũng làm như vậy. Các nhà khoa học thuộc trường đại học, hoàn

toàn nhận thức được đây có thể là con đường làm giàu, nên điều chỉnh công việc cho phù hợp, tìm kiếm cơ hội, đảm bảo các quyền lợi kinh doanh được thỏa thuận cho các đột phá khoa học của họ. Nhìn từ góc độ này, có vẻ như các trường đại học và các nhà khoa học của họ không chiến đấu chống lại động cơ lợi nhuận; họ bị lây nhiễm nó.

Tất nhiên, cả hai cách nhìn nhận vấn đề đều đúng. Cuối cùng tùy vào động cơ là gì. Động cơ thúc đẩy một số nhà nghiên cứu là mong muốn giảm bớt sự đau khổ, trong khi với những người khác chủ yếu là lợi nhuận. Cả hai động lực đều mạnh và đều hợp tình hợp lý. Hy vọng cả hai động cơ cùng tiếp tục thúc đẩy việc tìm ra các loại thuốc mới theo những cách có lợi cho thế giới.

LỜI KẾT

TƯƠNG LAI CỦA THUỐC

NĂM 2003, *Tạp chí Y học Anh Quốc* (BMJ) hồi hộp tuyên bố về “tin tức y học quan trọng nhất trong năm mươi năm trở lại đây”. Đó là sự xuất hiện polypill, loại thuốc kỳ diệu của các loại thuốc kỳ diệu, với một viên thuốc uống mỗi ngày chứa ba loại thuốc huyết áp, một loại statin, axit folic và aspirin. Các nhà bào chế thuốc dự đoán viên thuốc này có thể giảm đến 80 phần trăm các vấn đề tim mạch và có thể sử dụng cho tất cả mọi người trên 55 tuổi khắp thế giới. Sau đó, nghiên cứu được thực hiện trong nhiều năm. Sự quan tâm tàn lụi dần khi kết quả thực tế không khả quan cho lắm. Ý tưởng về polypill vẫn còn đó và vẫn có những người ủng hộ nó nhưng không nhiều.

Nhiều năm sau khi polypill ra mắt tại *BMJ*, cựu tổng thống Jimmy Carter thông báo rằng ông sắp chết. Mùa hè năm 2015, ông được chẩn đoán ung thư di căn ác tính tiến triển – ung thư hắc tố – đã lan đến gan và não. Gia đình ông có tiền sử ung thư. Ông ở tuổi chín mươi. Ông đang thông báo về cái chết gần kề của mình.

Tiếp đó, ông nói rằng các bác sĩ đang thử liệu pháp cuối cùng, lay Đức mẹ Mary, điều trị cho ông bằng một trong những kháng thể đơn dòng mới. Chưa đầy bốn tháng sau, ông có công bố khác. Bệnh ung thư của ông đã biến mất. Nó không chỉ bị ức chế hoặc co lại (thuyên giảm); nó hoàn toàn biến mất. Chụp chiếu không tìm thấy bất kỳ dấu hiệu ung thư nào trong cơ thể. Ông được chữa khỏi.

Pembrolizumab, một loại thuốc kháng thể đơn dòng được FDA phê chuẩn chỉ một năm trước đó, đã đem đến điều kỳ diệu này. Nó được gọi là “chất ức chế điểm kiểm soát”, được thiết kế nhằm làm cho các tế bào ung thư khó trốn thoát khỏi hệ thống miễn dịch. Nó tăng cường khả năng tìm và tiêu diệt tế bào ung thư của hệ miễn dịch của Carter.

Carter rất may mắn, chỉ một phần tư số bệnh nhân mắc ung thư loại này có phản ứng với loại thuốc đặc biệt này, tuy vậy trường hợp của ông cho thấy thuốc mới có thể thay đổi bản án tử hình năm trước thành người sống sót năm nay nhanh như thế nào.

Giữa polypill và tổng thống, giữa dự đoán về các loại thuốc thần kỳ và thực tế là nhiều năm nghiên cứu của các chuyên gia được phẩm. Doanh nghiệp dược phẩm toàn cầu khổng lồ hiện nay – các Đại gia Dược phẩm cộng với tất cả những công ty khởi nghiệp công nghệ sinh học – không ngừng tìm kiếm bước đột phá tiếp theo. Phép màu tiếp theo sẽ như thế nào?

Câu trả lời của tôi là: Không ai biết, chỉ những kẻ ngốc mới cố gắng dự đoán chi tiết cụ thể, hơn nữa nhiều đột phá thuốc sẽ không đến từ những người khổng lồ dược phẩm cũ. Không ai biết khi nào hay liệu chúng ta có tìm ra phương pháp chữa bệnh Alzheimer, các loại ung thư, hoặc toàn bộ bệnh tim mạch

hay không. Tôi đoán chúng ta sẽ làm được và thậm chí sớm thôi. Nhưng đó chỉ là dự đoán.

Những điều tôi có thể, chắc chắn hơn phần nào, làm được là chỉ ra một số xu thế sẽ định hình thế giới nghiên cứu dược phẩm trong tương lai gần. Dưới đây là một vài xu thế quan trọng nhất.

Chuyển từ hóa học sang sinh học

Bạn không thể có sinh học mà không có hóa học và bạn không thể có thuốc hóa học khi không làm cho chúng hoạt động trong các hệ thống sinh học (như cơ thể người), vì vậy khi nói đến thuốc, các thuật ngữ “hóa học” và “sinh học” chắc chắn chống chéo lên nhau. Điều tôi muốn nói ở đây là một sự thay đổi lớn từ mô hình phát hiện thuốc hóa học cũ – về cơ bản là “hãy thử nghiệm một loạt các hóa chất và xem liệu có một chất có chữa được một bệnh nào đó hay không nào” – sang mô hình mới hoạt động thông qua thao tác lên gene, tế bào và vi sinh vật. Đây không chỉ là câu chuyện về nguồn gốc của thuốc. Cách tiếp cận cũng khác nhau. Các công ty công nghệ sinh học ngày nay hoạt động dựa trên sự hiểu biết sâu sắc bệnh lý liên quan đến thuốc, nỗ lực hết sức để thiết kế các loại thuốc nhằm trúng mục tiêu, nơi mà các nhà nghiên cứu hy vọng là điểm yếu trong quá trình bệnh lý. Ví dụ trải rộng từ một cơn lũ các thuốc từ kháng thể đơn dòng sắp ra mắt đến chất thay thế các enzyme bị lỗi được tạo ra trong phòng thí nghiệm.

Phần lớn thành công mà chúng ta đạt được gần đây – như với các kháng thể đơn dòng – dựa trên khả năng mới trong việc điều khiển DNA, nơi lưu trữ chỉ dẫn hóa học của cơ thể – nói cách khác, bộ gene của chúng ta. Một chuyên gia giải thích, “Mô hình khám phá thuốc đang trải qua một sự thay đổi, tại đó, sự bùng nổ

của khoa học về gene được khai thác để tạo ra các liệu pháp tiên tiến trong một thời gian ngắn hơn”.

Đó là lý do chính tại sao sinh học sẽ ngày càng quan trọng. Không chỉ mỗi DNA *của chúng ta* tham gia cuộc chơi. Chúng ta cũng bắt đầu hiểu rõ hơn và thao túng gene của hàng tỷ vi khuẩn và vi rút sống trong cơ thể chúng ta. Thế giới ẩn giấu bên trong chúng ta, “hệ vi khuẩn” giúp chúng ta khỏe mạnh theo những cách mà chúng ta mới bắt đầu đánh giá cao chúng.

Các công ty dược phẩm đang đặt cược rất nhiều với hi vọng những cách tiếp cận sinh học mới này sẽ đem lại lợi nhuận khổng lồ và đang nhanh chóng mua lại các công ty công nghệ sinh học khởi nghiệp đầy hứa hẹn để đẩy nhanh tiến trình.

Thuốc kỹ thuật số

Liên kết máy tính với dược phẩm có thể hoạt động theo một số cách. Đơn giản nhất là đặt một cảm biến nhỏ vào mỗi viên thuốc để phát tín hiệu khi thuốc được uống. Với các mô hình sơ khai hiện đang được thử nghiệm, cảm biến có kích thước bằng hạt vùng, nguồn điện đến từ các ion clorua trong dạ dày và tín hiệu được thu nhận qua một miếng dán trên dạ dày. Từ đó, tín hiệu có thể được gửi đến điện thoại thông minh hoặc một số loại thiết bị truyền phát khác và thu nhận bởi hệ thống máy tính. Loại thuốc kỹ thuật số đầu tiên thuộc loại này được FDA chấp thuận (vào cuối năm 2017) là Abilify MyCite, một loại thuốc chống loạn thần với cảm biến được thiết kế giúp theo dõi uống thuốc đúng theo lịch trình. Điều này rất quan trọng đối với các nhóm bệnh nhân có xu hướng bỏ lỡ liều, như những người bị rối loạn tâm trạng và bệnh tâm thần, hoặc người già, khi mà việc uống nhiều loại

thuốc cộng thêm trí nhớ suy giảm có thể dẫn đến các tác dụng phụ nghiêm trọng do bỏ lỡ hoặc dùng liều gấp đôi. Nếu bạn là người theo thuyết âm mưu, bạn có thể tưởng tượng ra một tương lai bị điều khiển (Big Brother), những loại thuốc dễ bị lạm dụng như Oxycontin và fentanyl được gắn với các cảm biến công nghệ nano và hệ thống thu phát tín hiệu, cho phép các nhà chức trách theo dõi mọi người ở bất cứ đâu – thậm chí qua đường tiêu hóa.

Việc tìm kiếm các loại thuốc mới cũng theo hướng kỹ thuật số. Phần lớn các hoạt động tập trung vào việc hiển thị độ phức tạp hơn bao giờ hết của các loại thuốc, đến cấp độ protein, trên máy tính trước khi lãng phí thời gian thử nghiệm chúng trong phòng thí nghiệm. Các siêu máy tính rất cần thiết để thực hiện các thuật toán hiển thị hình dạng cuối cùng của protein sau khi nó được tạo ra, một thử thách máy tính khó đến mức chúng ta vẫn chưa hoàn thiện nó. Tuy nhiên, khi điều đó xảy ra, nó sẽ cho phép các nhà khoa học tiến thêm một bước trong việc tạo ra nhiều loại thuốc nhắm đích tốt hơn, dung nạp tốt hơn trên màn hình máy tính, theo lý thuyết chi phí sẽ thấp hơn và thời gian nghiên cứu nhanh hơn. Các chương trình máy tính khác có thể được sử dụng để nghiên cứu xem protein mới được thiết kế có khả năng làm gì trong cơ thể. Mô hình hóa protein dựa trên máy tính cho phép các nhà bào chế thuốc, không chỉ giới hạn trong thử nghiệm *in vitro* (trong phòng thí nghiệm) và *in vivo* (trên động vật sống), mà làm nhiều hơn các thử nghiệm *in silico*: trên máy tính.

Khía cạnh thứ ba của phát triển thuốc kỹ thuật số là không dựa nhiều vào công năng của siêu máy tính mà chủ yếu vào khả năng kết nối: sử dụng Internet để thu thập thông tin từ khắp nơi và tận dụng nhiều nguồn lực từ cộng đồng để phát triển một số phần của thuốc. Chẳng hạn, công ty dược phẩm Lilly đã mở trang

web có tên InnoCentive, nơi các nhà nghiên cứu trên khắp thế giới đưa ra giải pháp cho các thách thức khoa học với hy vọng giành được giải thưởng, với các dự án như tìm ra cách tốt hơn để theo dõi hành vi của các tế bào riêng lẻ, theo dõi virus trong nước thải và duy trì mức glucose ổn định ở bệnh nhân tiểu đường. Thay vì mò mẫm qua những khu rừng nhiệt đới để tìm cây thuốc, các nhà nghiên cứu được phẩm hiện nay đang tìm kiếm những ý tưởng hay trên mạng.

Đây là một ví dụ khác: Viện Y tế Quốc gia hiện đang tuyển dụng các đối tượng cho một nghiên cứu sức khỏe có lẽ là chi tiết và lớn nhất trong lịch sử loài người. Với cái tên nghe không hấp dẫn cho lắm, Chương trình Nghiên cứu Tất cả Chúng ta (All of Us Research Program) hy vọng sẽ theo dõi trên một triệu người – đại diện cho sự đa dạng của Hoa Kỳ, sẵn sàng cho giải mã bộ gene của họ – và sau đó cung cấp quyền truy cập vào kết quả xét nghiệm máu và hồ sơ y tế trong một thời gian không giới hạn. “Nếu tất cả đều thuận lợi,” theo *New York Times*, “kết quả sẽ là nguồn thông tin sức khỏe chưa từng có trên thế giới”. “Ngân hàng sinh học” quy mô lớn dựa trên dữ liệu lớn này sẽ giúp các chuyên gia y tế hiểu rõ hơn ai là người bị bệnh, khi nào và tại sao.

Một cách tiếp cận tận dụng nguồn lực từ cộng đồng khác đến từ các tổ chức phi lợi nhuận tiên phong. Năm 1999, một nhóm các tổ chức từ thiện và tổ chức chính phủ lo lắng nguồn cung cấp các loại thuốc chống sốt rét mới đang cạn kiệt nên đã thành lập Liên đoàn Thuốc chữa Sốt rét (MMV), kết nối cộng đồng, tổ chức cá nhân, y tế, chính phủ và các công ty để tìm cách giải quyết tốt hơn căn bệnh vẫn đang giết chết hơn một triệu người mỗi năm. Các công ty dược phẩm biết việc phát triển thuốc chống sốt rét mới rất tốn kém và phần lớn bệnh nhân tiềm năng là người nghèo. Do

đó cơ hội kiếm lời khá thấp. Các tổ chức phi lợi nhuận muốn phát triển các loại thuốc sốt rét mới vì lợi ích cộng đồng chứ không phải vì lợi ích cá nhân. Họ có thể làm việc cùng nhau không?

Hóa ra họ có thể. Ví dụ, một trong những dự án được MMV đưa ra năm 2012 cùng với Quỹ Bill & Melinda Gates và ông lớn trong ngành dược phẩm GlaxoSmithKline, được gọi là Hộp Sốt rét. Khi được yêu cầu, MMV sẽ gửi cho các nhà nghiên cứu một hộp chứa hàng trăm loại thuốc thử nghiệm khó kiếm, thu thập từ nhiều phòng thí nghiệm công và tư, mà có thể có ích chống lại bệnh sốt rét. Các loại thuốc được cung cấp miễn phí “cho bất cứ ai có ý tưởng thú vị về cách sử dụng chúng”, bất cứ nơi nào trên thế giới, theo Quỹ Gates; yêu cầu duy nhất là các nhà nghiên cứu phải chia sẻ các kết quả thu được một cách cởi mở.

Đó có vẻ là một chặng đường dài bắt đầu từ thuốc kỹ thuật số. Nhưng cách tiếp cận toàn cầu và chia sẻ thông tin mở, nhanh chóng này chỉ có thể thành hiện thực nhờ vào giao tiếp máy tính. Mô hình Hộp Sốt rét đang được áp dụng cho các bệnh bị bỏ quên khác, với hy vọng sự phát triển thuốc có thể vượt ra khỏi bí mật của các công ty dược phẩm lớn và hòa nhập vào cái mà một chuyên gia gọi là “bộ não toàn cầu”.

Y học cá nhân hóa

Ngược lại với bộ não toàn cầu là thế giới của y học cá nhân hóa. Khả năng mới về giải mã thông tin DNA – bộ gene chi tiết – của mỗi người một cách khá nhanh chóng và rẻ tiền dẫn đến có cơ hội tìm ra lỗi nằm ở đâu. Mỗi gene của chúng ta, những phần DNA mã hóa cho một protein riêng lẻ, có khả năng bị lỗi theo một cách nào đó, với DNA bị thiếu một đoạn ở đây hoặc bị hỏng ở kia, hoặc

bất kỳ vấn đề nào khác. Khi các chỉ dẫn DNA bị hỏng, các sản phẩm (các protein mã hóa bởi DNA) cũng bị lỗi theo. Đôi khi các protein được tạo ra không hoạt động đúng, hoặc thậm chí không hoạt động, làm rối loạn chuỗi phản ứng, cản trở một số quá trình trao đổi chất, có thể dẫn đến các vấn đề sức khỏe nghiêm trọng.

Bộ gene của mỗi người là duy nhất do đó mỗi người là một chỉnh thể riêng biệt. Bạn chỉ có một. Cơ thể bạn phản ứng với thực phẩm, căng thẳng, tình dục và mọi thứ khác theo một cách riêng. Nó được gọi là “đặc tính sinh lý và tâm lý cá thể”. Mỗi người cũng phản ứng khác nhau với thuốc; cùng một liều thuốc có thể đem lại những lợi ích tuyệt vời cho một số bệnh nhân trong khi gây ra nhiều tác dụng phụ cho những người khác. Không có loại thuốc nào hoạt động chính xác theo cùng một cách cho tất cả mọi người. Chúng ta là những cá thể độc lập. Đó là lý do tại sao, khi các nhà nghiên cứu tìm ra liều lượng sử dụng, họ dựa vào số liệu thống kê trung bình – liều lượng có tác dụng tốt nhất cho số lượng bệnh nhân lớn nhất. Không có gì đảm bảo nó sẽ hoạt động trên bạn như vậy.

Giờ đây khi đã có thể đọc được “hướng dẫn sử dụng” của mỗi người – DNA của họ – chúng ta có thể tìm ra nhiều hơn các gốc phân tử đặc trưng cho tính cá biệt đó và thiết kế công thức thuốc phù hợp cho mỗi người. Đây là ý tưởng mới của y học cá nhân: Y học trị liệu được thiết kế dựa trên các điểm mạnh và điểm yếu trong bộ gene của mỗi cá thể.

Có rất nhiều bàn luận thú vị về khả năng áp dụng của y học cá nhân hóa, nhưng tôi băn khoăn với ý tưởng này. Tôi không nghĩ là mọi người sẽ cho giải mã DNA của họ và sau đó hành động theo những gì họ tìm ra. Thứ nhất, con đường từ gene đến bệnh lý hiếm

khi là một đường thẳng. Các tình trạng bệnh lý chúng ta lo lắng nhất hiện nay như Alzheimer, ung thư và bệnh tim, không chỉ liên quan đến một điểm yếu trong một gene mà còn là sự tương tác của nhiều gene trong một khoảng thời gian tương đối dài, cộng với các yếu tố môi trường. Có rất nhiều việc cần làm chứ không đơn thuần là in bản đồ gene. Ngay cả khi một vấn đề với một gene làm thay đổi tỷ lệ rủi ro đối với nguy cơ sức khỏe tiềm ẩn, không chắc tình trạng bệnh lý đó sẽ thực sự xảy ra với bạn. Hơn nữa, nếu bạn lo lắng và muốn làm điều gì đó, không có phương pháp trị liệu nào đảm bảo. Điểm mấu chốt: ngay cả sau khi bạn biết điều gì đang xảy ra với DNA của mình, bạn sẽ không thể làm gì với nó – tức là trong suốt quãng đời còn lại, bạn sẽ mắc kẹt trong lo lắng về khiếm khuyết phân tử mà bạn không thể sửa chữa. Lợi ích của việc đó là gì?

Một điều nữa: Nếu bạn gặp một bác sĩ riêng giỏi, bạn đã nhận được một loại thuốc cá nhân hóa cho bạn rồi; chỉ là việc cá nhân hóa được thực hiện bởi bác sĩ chứ không phải một bản phân tích của máy tính về DNA của bạn. Chính bác sĩ của bạn là người đánh giá tình trạng hiện tại rất cá nhân của bạn, những rủi ro và thói quen sức khỏe đang có và đưa ra một chương trình chăm sóc sức khỏe phù hợp với bạn.

Tuy nhiên, nhìn qua thì ý tưởng này có vẻ rất hấp dẫn: một bản mô tả chi tiết các rủi ro sức khỏe của mỗi người từ khi sinh ra, cho phép thiết lập các chương trình sức khỏe phù hợp nhất, giúp tránh hoặc trì hoãn các vấn đề sức khỏe nghiêm trọng. Điều gì có thể tốt hơn chứ? Do đó, việc tìm kiếm các ứng dụng hợp lý của y học cá nhân vẫn tiếp tục.

Tận dụng nhiều hơn các loại thuốc hiện có

Điều này không hấp dẫn như các ý tưởng về máy tính và bộ gene, nhưng nó có thể quan trọng hơn: Chúng ta sẽ thấy một số cải tiến đáng kể trong các loại thuốc và phương pháp điều trị hiện tại, cùng với sự mở rộng việc sử dụng chúng. Xu thế này một phần đến từ những tiến bộ nảy sinh trong quá trình sử dụng thuốc, những thứ như lớp bao thuốc chuyên biệt và các công thức phóng thích chậm mà không phải dùng hằng ngày. Một phần đến từ những thay đổi nhằm gia tăng hiệu quả, như liều lượng và các ứng dụng được cải tiến chính xác hơn.

Điều này khiến các nhà sản xuất rất hào hứng bởi vì họ có thể tiếp thị một thứ gì đó mới và tốt hơn mặc dù về cơ bản, đó chính là loại thuốc đã qua quá trình đầu tư phát triển, thử nghiệm và phê duyệt. Vắc xin hiện có có thể được tăng cường bằng cách gắn chúng vào các chất bổ trợ mới (các phân tử giúp đánh thức hệ thống miễn dịch và cải thiện hiệu quả của vắc xin). Thêm một cảm biến kỹ thuật số hoặc phát triển một phiên bản phóng thích chậm mới có thể làm cho một loại thuốc cũ trở nên mới, tạo ra thứ gì đó có thể bán cho các nhóm bệnh nhân mới, mở rộng thị trường mà không cần đầu tư thêm khoản tiền lớn cho việc bắt đầu từ đầu.

Tiếp theo, sử dụng thuốc cho mục đích khác. Khi một loại thuốc đã được phê duyệt cho một tình trạng bệnh lý, thường người ta sẽ thấy nó có tác dụng cho một tình trạng bệnh lý khác. Vì vậy, các công ty tìm kiếm nhiều cách để tái định vị hoặc tái sử dụng với mục đích khác cho các loại thuốc hiện có, mở rộng phạm vi sử dụng của chúng cho các chỉ định mới. Ví dụ bao gồm cả các loại thuốc như kháng thể đơn dòng bom tấn Humira, lần đầu tiên được phê duyệt vào năm 2002 cho bệnh viêm khớp dạng thấp,

tiếp theo là bệnh Crohn năm 2007, bệnh vẩy nến năm 2008, v.v. Hiện được chấp thuận cho không dưới chín loại bệnh, Humira trở thành loại thuốc mà một tờ báo coi nó như “bộ dao đa năng của quân đội Thụy Sĩ trong lĩnh vực dược”. Vậy mà nó cũng không là gì nếu so với aripiprazole (Abilify), loại thuốc chống loạn thần có đến hai mươi bốn công dụng được phê duyệt.

Các loại bệnh bạn chưa bao giờ nghe nói tới

Rất nhiều người lo lắng về một mầm bệnh mới lạ nào đó xuất phát từ các khu rừng ở châu Á hoặc châu Phi, tạo ra một đại dịch chưa từng có trước đây.

Nhưng bạn có bao giờ lo lắng về viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) chưa? Cả tôi cũng chưa từng, cho đến khi một bài báo gần đây chỉ ra rằng NASH, một loại bệnh gan với tình trạng tích tụ mỡ và viêm, ảnh hưởng đến hàng chục triệu người Mỹ, có liên quan đến bệnh tiểu đường và béo phì, và thường không được phát hiện. Trong một số trường hợp, nó có thể dẫn đến tổn thương gan nghiêm trọng và tổn thương gan nghiêm trọng có thể giết chết bạn. Bạn sẽ sớm được nghe nhiều hơn về NASH, bởi vì loại thuốc đầu tiên trong số bốn mươi loại thuốc đang được các công ty dược phẩm thử nghiệm sắp được tung ra thị trường. Các quảng cáo và tin tức sẽ xuất hiện khắp mọi nơi. Đột nhiên bạn sẽ lo lắng mình hoặc người thân mắc một căn bệnh mà một năm trước không ai biết đến. Các bác sĩ bắt đầu làm xét nghiệm, bệnh nhân bắt đầu hoảng hốt, thuốc bán chạy vì nhiều người dùng, và các công ty gặt hái về lợi nhuận khổng lồ. Một số lượng người nào đó có khả năng được cứu sống. Sau đó, tất cả chúng ta sẽ thức tỉnh với các tác dụng phụ nguy hiểm và chu trình Seige lại bắt đầu.

Những căn bệnh mà bạn không biết sự tồn tại của nó, như NASH – không phải là siêu nguy hiểm nhưng phổ biến, phải điều trị phòng ngừa bằng thuốc cả đời – tiếp tục xuất hiện không phải vì chúng đặc biệt quan trọng, mà vì chúng là cỗ máy kiếm tiền. Không phải NASH không nghiêm trọng trong nhiều trường hợp, mà điều đáng chú ý là các loại thuốc điều trị nó sẽ hưởng lợi từ một thị trường tiềm năng khổng lồ những bệnh nhân sẽ sử dụng thuốc trong nhiều năm, với những lợi ích không đáng kể cho đa số người dùng. Toàn bộ mô hình hoạt động của statin – y tế hóa cuộc sống của chúng ta – lại lặp lại.

Những vấn đề lớn đối với các Đại gia Dược phẩm

Mô hình nghiên cứu và phát triển của ngành dược phẩm ngày nay, như một chuyên gia gần đây viết, “cho thấy những dấu hiệu mệt mỏi; chi phí tăng vọt, những đột phá mới giảm dần, cạnh tranh khốc liệt và tăng trưởng doanh số thì đang đi ngang dần”. Những người trong ngành lo lắng họ đã thu hoạch tất cả những trái ngọt trong tầm với để phát triển thuốc, sự phức tạp của các thử nghiệm và thời gian cần thiết để tìm ra các loại thuốc bom tấn mới đang khiến toàn bộ doanh nghiệp gặp nhiều rủi ro, và dù thế nào, đích nhắm cho thuốc trong cơ thể có hạn (khoảng tám nghìn vị trí tiềm năng để thuốc hoạt động, theo một ước tính), vì vậy có thể nguồn lực hóa chất và sinh học vẫn còn, nhưng chúng ta không còn mục tiêu để nhắm vào. Đã đến lúc phải có một sự đột phá lớn?

Có lẽ như vậy. Chắc chắn sự gia tăng của nghiên cứu cộng đồng, dữ liệu chia sẻ trên Internet và tầm quan trọng ngày càng tăng của các công ty mới khởi nghiệp đang khiến những người khổng lồ kín tiếng của thế giới thuốc không còn giống như những

kẻ chiến thắng nhanh nhạy mà giống như những con khủng long chậm chạp. Họ có thể phải thay đổi hoặc tuyệt chủng.

Nhưng những con khủng long đó vẫn rất lớn, vẫn làm ra rất nhiều tiền, sở hữu một số nhà điều hành và các nhà nghiên cứu rất thông minh. Họ biết các quy tắc pháp lý từ trong ra ngoài, là bậc thầy trong việc thuyết phục cộng đồng y tế, thuê những người vận động hành lang hiệu quả và đang nỗ lực hết sức trong việc đổi mới và thích ứng với sự chuyển đổi nhanh chóng. Vì vậy, đừng coi thường họ.

Có một yếu tố khác có thể thay đổi nền tảng của họ: Mọi người đều ghét các Đại gia Dược phẩm. Một vài lĩnh vực kinh doanh bị các chính trị gia, các nhà hoạt động và các nhà nghiên cứu nổi loạn chỉ trích kịch liệt hơn. Giới truyền thông cũng hòa vào, khi họ không bận giúp các Đại gia Dược phẩm mời chào các loại thuốc thần kỳ vĩ đại mới.

Một phần sự chỉ trích nhắm đến những cách mà các Đại gia Dược phẩm mua chuộc hoạt động y khoa. Năm 2002, Arthur Relman, cựu biên tập viên của *Tạp chí Y học New England*, thắng thưởng gióng lên hồi chuông cảnh báo, “Nghề y bị ngành công nghiệp dược phẩm mua chuộc, không chỉ về mặt hành nghề, mà còn về mặt giảng dạy và nghiên cứu. Các tổ chức học thuật của đất nước này đang cho phép mình trở thành đại lý được trả lương của ngành công nghiệp dược phẩm. Tôi nghĩ điều đó thật đáng hổ thẹn.” Các sự kiện trong hai thập kỷ qua, một số trong đó tôi đề cập trong chương về statin, đã làm rõ quan điểm của ông.

Các công ty dược phẩm là bậc thầy trong nghệ thuật quảng bá các dữ liệu có lợi cho sản phẩm của họ và giảm thiểu hoặc che giấu những thứ không có lợi. Họ bóp méo những phát hiện khoa

học. Họ tác động đến các bác sĩ hàng đầu có ảnh hưởng bằng cách mời ăn uống, thuê làm tư vấn và diễn giả. Các trình dược viên là chuyên gia bán hàng cho các bác sĩ, nhưng những nỗ lực vận động và thuyết phục gần đây mở rộng hơn nữa đến các nhà đạo đức, biên tập viên tạp chí, người làm trong lĩnh vực truyền thông, luật sư, chính trị gia, nhóm hỗ trợ bệnh nhân, lãnh đạo phi lợi nhuận, những người điều hành chương trình bảo hiểm và giám sát các chương trình chăm sóc và bất cứ ai khác mà họ nghĩ có thể có ảnh hưởng đến việc bán thuốc, luật hoặc chính sách. Các phương tiện đa dạng, các khoản tiền khổng lồ và nhiều số liệu đã được phơi bày trong một số sách và bài viết phê bình gần đây.

Số lượng các bác sĩ, chính trị gia và công chúng tỉnh ngộ ngày càng tăng. Như Relman viết, “điều đó thật đáng hổ thẹn”, nhưng nó cũng có thể thay đổi khi nhiều nhà sản xuất lớn bị tấn công bởi một loạt các tiếng nói phê bình có trọng lượng, có tổ chức hơn. Câu hỏi là có thể tin vào hệ thống chăm sóc sức khỏe không.

TÔI CHỢT NHẬN RA, sau khi viết những đoạn trước, rằng trái với những gì tôi nói trong phần Giới thiệu, có lẽ tôi có ý đồ riêng. Nếu có, thì nó là để giải cứu hoạt động phát triển thuốc – một trong những công cụ y khoa mạnh nhất, có lợi nhất từng được phát triển – thoát khỏi sự kiểm tỏa của các tập đoàn vì lợi nhuận. Chẳng nào các Đại gia Dược phẩm còn đặt tiền bạc cao hơn sức khỏe, họ không xứng đáng là nhà phát triển duy nhất của các loại thuốc mới. Tôi nghĩ rằng chúng ta có thể tìm thấy các mô hình khác, dựa trên tài trợ cộng đồng vì lợi ích chung.

Tuy nhiên, bằng cách này hay cách khác, chúng ta vẫn tiếp tục gặt hái một vụ mùa bội thu từ những công việc đã hoàn thành.

Trừ phi xã hội tan vỡ hoàn toàn, khoa học – bao gồm cả khoa học dược phẩm – vẫn tiếp tục tiến lên, thu thập kiến thức mới, sau đó sử dụng kiến thức đó để tạo ra những tiến bộ mới. Chúng ta có thể bắt đầu thấy những tiến bộ lớn từ việc thu thập tất cả những gì chúng ta học được ở cấp độ phân tử và sử dụng nó để đạt được những tiến bộ lớn chống lại những bệnh khó chữa nhất còn lại: bệnh tim, chứng mất trí, tiểu đường và ung thư.

Tương lai phát triển của thuốc là gì? Chỉ một dòng thời: Những điều tuyệt vời đang đến.

GHI CHÚ

Tôi nghĩ thật đáng xấu hổ khi đem các chú thích kiểu học thuật vào cuốn sách như thế này, thể loại sách đọc tương đối nhanh. Do đó, tôi tập hợp các nguồn dẫn quan trọng nhất cho mỗi chương vào đây, để những độc giả muốn biết thêm về một loại thuốc nhất định có thể tìm thêm thông tin và biết các thông tin tôi thu thập từ đâu. Tên tác giả và ngày tháng trong các tóm tắt này có trong mục Tài liệu tham khảo.

GIỚI THIỆU

Bạn không thể tách rời lịch sử y học với lịch sử thuốc. Các quan điểm và các cách tiếp cận khác nhau giúp hiểu rõ mối liên kết lịch sử này có thể tìm thấy ở Ban (2004), Eisenberg (2010), Gershell (2003), Greene (2007), Healy (2002, 2013), Herzberg (2009), Jones và cộng sự (2012), Kirsch và Ogas (2017), Le Fanu (2012), bất kỳ cuốn sách nào của Li, Shorter (1997), Raviña (2011), Sneader (2005), Snelders (2006), Temin (1980) và Ton và Watkins (2007).

CHƯƠNG 1

Đọc thêm phần lịch sử xa xưa của thuốc phiện đến năm 1900 tại Bard (2000), Booth (1998), Dormandy (2006, 2012), Griffin (2004), Heydari (2013), Hodgson (2001, 2004), Holmes (2003), Kritikos và Papadaki (1967), Meldrum (2003), Musto (1991), Petrovska (2012) và Santoro (2011). Những quan điểm trước đây về lịch sử thuốc phiện, xem Howard-Jones (1947) và Macht (1915). Xem Aldrich (1994) để biết thêm lịch sử phụ nữ và nghiện thuốc phiện.

CHƯƠNG 2

Thông tin lịch sử chung về bệnh đậu mùa, Benjamin Jesty, Edward Jenner, chủng ngừa và vắc xin nói chung được lấy từ Razzell (1977), Pead (2003, 2017), Behbehani (1983), Viện Y học (2005), Rosener (2017)), Jenner (1996), Hilleman (2000), Gross và Sepkowicz (1998), Stewart và Devlin (2005), Hammarsten và cộng sự (1979), và Marrin (2002). Để tìm hiểu thêm về Mary Wortley Montagu, một trong những nữ anh hùng vĩ đại trong lịch sử y học bị bỏ qua, xem Grundy (2000, 2001), Dinc và Ulman (2007), Zaimche và cộng sự (2017), Aravamudan (1995), và Silverstein và Miller (1981). Câu chuyện bi thảm của Janet Parker được viết lại từ các báo tin tức thời đó.

CHƯƠNG 3

Câu chuyện về Mickey Finn và lịch sử chloral hydrate trong vai trò là thuốc tổng hợp đầu tiên và thuốc xâm hại tình dục đầu tiên được lấy từ Ban (2006), Inciardi (1977), Snelders và cộng sự (2006), Jones (2011), nhiều nguồn tham khảo và báo chí. Câu chuyện về vụ tấn công Jennie Bosscheiter được đề cập trong một số nguồn

tài liệu này; phiên bản của tôi được xây dựng chủ yếu dựa trên các chi tiết được cung cấp trong Krajicek (2008).

CHƯƠNG 4

Nhiều nguồn liệt kê trong chương 1, chẳng hạn như Booth (1998) cũng có các thông tin về các thuốc bán tổng hợp được mô tả trong chương này. Ngoài ra, tôi sử dụng thông tin từ Brownstein (1993), Eddy (1957), Acker (2003), Rice (2003), Payte (1991), và Courtwright (bài viết năm 1992 và 2015), cũng như các báo, tạp chí thời sự lúc bấy giờ.

CHƯƠNG 5

Sulfa là một câu chuyện hấp dẫn và quan trọng. Cuốn sách của tôi về việc khám phá nó (Hager, 2006) cung cấp cho độc giả nhiều thông tin hơn về Gerhard Domagk, Bayer, và sự phát triển của Prontosil, sulfanilamide và các loại thuốc sulfa sau này. Tài liệu tham khảo và ghi chú mở rộng của nó bao gồm tất cả các nguồn khác được sử dụng cho chương này.

CHƯƠNG 6

Có một câu chuyện lớn hơn kể về sự xuất hiện đột ngột của các thuốc tâm thần trong những năm 1950 – không chỉ chlorpromazine (CPZ) và các thuốc chống loạn thần tiếp theo, mà còn cả thuốc an thần và thuốc chống trầm cảm – tại sao chúng xuất hiện vào lúc đó, tại sao doanh số bán bùng nổ và cách chúng thay đổi ngành tâm thần học, việc chăm sóc sức khỏe tâm thần và thái độ của chúng ta đối với việc sử dụng thuốc. Những phần quan trọng của câu chuyện CPZ và bối cảnh lớn hơn xung quanh nó có thể được tìm thấy trong Alexander và cộng sự (2011), Ayd và Blackwell

(1970), Ban (2004, 2006), Baumeister (2013), Berger (1978), Burns (2006)), Caldwell (1970), de Ropp (1961), Dowbiggin (2011), Eisenberg (1986, 2010), Healy xuất chúng (2002), Herzberg (2009), Lopez-Munoz và cộng sự (2005), Millon (2004), Moncrieff (2009), Overholser (1956), Perrine (1996), Shorter (1997, 2011), Siegel (2005), Sneader (2002, 2005), Swazey (1974), Tone (2009), Wallace và Gach (2008) và Whitaker (2002). Tôi cũng lấy thông tin từ những ghi chép của chính Henri Labit, Jean Delay và các nhà nghiên cứu của những năm 1950.

CHUYỂN TIẾP

Các học giả khác nhau có quan điểm khác nhau về những yếu tố tạo nên “thời kỳ hoàng kim” của khám phá thuốc. Một số người cho rằng nó bắt đầu vào đầu những năm 1800 với công trình của các nhà nghiên cứu như Friedrich Sertürner và Justus von Liebig, những nhà hóa học bắt đầu quá trình thanh lọc, phân tích và nghiên cứu các hóa chất dược liệu ở cấp độ phân tử cần rất nhiều thời gian. Những người khác cho rằng nó bắt đầu sau đó trong cùng thế kỷ, với lý thuyết vi trùng của Louis Pasteur và trọng tâm mới về các hóa chất tổng hợp của các công ty như Bayer. Nhưng hầu hết các nhà sử học tập trung vào ba thập kỷ từ 1930-1960, thời kỳ mà một loạt các loại thuốc kỳ diệu ra đời từ những công ty dược phẩm hiện đại. Đây là quan điểm của Le Fanu (2012) và Raviña (2011), tôi chọn lọc nhiều thông tin cho chương ngắn này từ công trình của họ.

CHƯƠNG 7

Về lịch sử của thuốc tránh thai, xem Asbell (1995), Djerassi (2009), Dhont (2010), Goldin và Katz (2002), Liao và Dollin (2012), Potts

(2003), và Planned Parenthood Federation of America (2015). Xem thêm chương trình “Khoa học về con người” (Science of Man) của Quỹ Rockefeller trong Kay (1993). Sự xuất hiện của Viagra khởi đầu một cơn bão phủ sóng truyền thông, một số trong đó tôi sử dụng cho chương này (đặc biệt là những câu chuyện trên tờ *Thời báo New York* và từ BBC; có thể tìm kiếm trực tuyến theo chủ đề), trang bìa tạp chí *Time* (Ngày 4 tháng 5 năm 1998) mà tôi đã đề cập. Tôi cũng dựa vào Campbell (2000), Goldstein (2012) và Osterloh (2015). Klotz (2005) cung cấp một câu chuyện hài hước trong bài thuyết trình của Giles Brindley.

CHƯƠNG 8

Đây là một chương khó viết, vì nó tập trung vào các loại thuốc gây ra nạn dịch opioid ngày nay – và chứng minh các vấn đề chúng ta đang gặp phải về cơ bản giống như những gì chúng ta đã đối mặt với nhóm thuốc này kể từ những năm 1830. Nói cách khác, chúng ta có rất ít tiến bộ trong việc kiểm soát mối tình lâu dài và khác thường với cây thuốc phiện. Trong thực tế, mọi thứ đang trở nên tồi tệ. Đây là một bài học khó cho tôi (một người trước nay lạc quan về công nghệ), bởi vì bản chất và quy mô của nghiện opioid vốn là bi quan. Nhiều nguồn tôi sử dụng cho chương 1 và 4 cũng được dùng ở đây, đáng chú ý là Booth (1998), Acker (2003), Courtwright (cả hai bài viết năm 2015 và Li (2014). Chi tiết bổ sung về Paul Janssen và fentanyl có thể tìm thấy trong Black (2005) và Stanley (2014). Ngoài ra, có nhiều tài liệu không chính thống liên quan đến “nạn dịch nghiện ngập” hiện nay, rất nhiều tin tức báo động, các mục blog, bài báo trên các tạp chí nổi tiếng và các bài xã luận thường không phản ánh hết thực tế và đôi khi

đưa ra những câu trả lời dễ dãi. Nguồn này tôi chỉ sử dụng hạn chế và rất chọn lọc.

CHƯƠNG 9

Việc tôi đào sâu vào statin được thúc đẩy một phần từ quá trình tìm kiếm thông tin cho bản thân tôi. Tôi không chỉ muốn hiểu đúng nhất có thể khi vấn đề liên quan đến sức khỏe bản thân, mà khi càng tìm hiểu về statin và cách tiếp thị thuốc này, tôi càng bối rối về cách statin trở thành biểu tượng của những xu hướng nhất định trong y khoa khiến tôi băn khoăn. Do lợi nhuận và số lượng lớn người dùng các loại thuốc này, đến nay cuộc tranh cãi kịch liệt giữa các nhà sản xuất statin và những người phê phán statin vẫn tiếp diễn. Cuộc tranh cãi đó cũng quan trọng như bản thân thuốc và bạn sẽ thấy nó được phản ánh trong hàng trăm bài báo được xuất bản kể từ khi xuất hiện hướng dẫn sửa đổi vào đầu thập kỷ này. Một trong số các nguồn quan trọng nhất mà tôi sử dụng là Greene (2007), Cơ quan Nghiên cứu Y học và Chất lượng, US DHHS (2015), Barrett và cộng sự (2016), Berger và cộng sự (2015), Brown và Goldstein (2004), Cộng tác viên thử nghiệm điều trị cholesterol (2012), de Lorgeril và Rabaeus (2015), trang gây tranh cãi của Diamond và Ravnskov (2015), DuBroff và de Lorgeril (2015), Endo (2010), Fitchett và cộng sự (2015), Garbarino (2011), Goldstein và Brown (2015), Hobbs và cộng sự (2016), Ioannidis (2014), Julian và Pocock (2015), McDonagh (2014), Mega và cộng sự (2015), Miller và Martin (2016), Pacific Northwest Evidence-Based Practice Center (2015), Ridker và cộng sự (2012), Robinson và Kausik (2016), Schwartz (2011), Stossel (2008), Sugiyama và cộng sự (2014), Sun (2014), Taylor và cộng sự (2013) và Wanamaker và cộng sự (2015). Các thông tin chi tiết lấy

từ hành trình cá nhân của tôi cộng với những lời khuyên hữu ích để phân biệt một cách khoa học statin tốt và xấu có thể tìm thấy trong Hager (2016).

CHƯƠNG 10

Kháng thể đơn dòng mới đến nổi phần lớn chương này, tôi dựa vào những câu chuyện và thông tin từ các trang web y tế. Công trình của César Milstein và Georges Köhler được xem xét (từ góc độ cuộc đời của Köhler) một cách đầy đủ nhất ở Eichmann (2005). Mô tả đầy đủ công việc của họ được tìm thấy trong Wade (1982). Những nguồn quan trọng khác bao gồm Yamada (2011), Buss và cộng sự (2012), Liu (2014), Carter (2006) và Ribatti (2014). Các độc giả muốn biết thêm về hệ thống miễn dịch tổng quan có thể xem Hall (1998), khá hay mặc dù có phần lỗi thời.

PHẦN KẾT

Phỏng đoán về tương lai của ngành công nghiệp dược phẩm rải rác trong các bài viết chuyên môn và tạp chí nổi tiếng. Để biết sâu hơn về cách mọi thứ đang thay đổi có thể xem Gershell và Atkins (2003), Ratti và Trist (2001), Raviña (2011), Munos (2009), Hurley (2014), và Shaw (2017).

NGUỒN THAM KHẢO

DANH SÁCH NÀY bao gồm rất nhiều, nhưng không phải tất cả, tài liệu được sử dụng cho cuốn sách này. Bên cạnh đó, tôi *cẩn thận* chọn lựa từ vô số bài viết mới nhất trên báo và tạp chí, truyền hình, các báo cáo của các công ty, các trang mạng. Tôi trình bày *cẩn trọng* vì rất nhiều báo cáo mỗi tuần, mỗi tháng về thuốc rất nhạy cảm, thiên vị, bị chi phối bởi cả nhu cầu thu hút độc giả của truyền thông và nhu cầu về lợi nhuận của các công ty dược phẩm. Nói cách khác, khi nói đến thuốc, là có một rừng của những thứ đôi khi sai lệch, thường làm cho mọi người nhầm lẫn và nói chung được thổi phồng trên báo chí, truyền hình và các trang mạng (đặc biệt là mạng xã hội). Vì vậy những người khám phá hãy *cẩn trọng*. Nghiên cứu của tôi, như bạn sẽ thấy từ các cuốn sách và bài viết dưới đây, sẽ tránh xa những tiếng kêu oai oái nói trên.

Acker, Caroline Jean. "Take as Directed: The Dilemmas of Regulating Addictive Analgesics and Other Psychoactive Drugs." In *Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective*, edited by Marcia L. Meldrum, 35–55. Seattle: IASP Press, 2003.

- Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services. "Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force." *AHRQ Publication* No. 14-05206-EF-2 (Dec. 2015).
- Aldrich, Michael R. "Historical Notes on Women Addicts." *J Psychoactive Drugs* 26, no. 1 (1994): 61-64.
- Alexander, G. Caleb, et al. "Increasing Off-Label Use of Antipsychotic Medications in the United States, 1995-2008." *Pharmacoepidemio. Drug Saf* 20, no. 2 (2011): 177-218.
- Aravamudan, Srinivas. "Lady Mary Wortley Montagu in the Hammam; Masquerade, Womanliness, and Levantinization." *ELH* 62, no.1 (1995): 69-104.
- Asbell, Bernard. *The Pill: A Biography of the Drug that Changed the World*. New York: Random House, 1995.
- Ayd, Frank J., and Barry Blackwell. *Discoveries in Biological Psychiatry*. Philadelphia: J. B. Lippincott Co, 1970.
- Ban, Thomas, et al, eds. *Reflections on Twentieth-Century Psychopharmacology*. Scotland, UK: CINP, 2004.
- Ban, Thomas A. "The Role of Serendipity in Drug Discovery." *Dialogues Clin Neurosci* 8, no. 3 (2006): 335-44.
- Bard, Solomon. "Tea and Opium." *J Hong Kong Branch R Asiat Soc* 40 (2000): 1-19.
- Barrett, Bruce, et al. "Communicating Statin Evidence to Support Shared Decision-Making." *BMC Fam Pract* 17 (2016): 41.
- Baumeister, A. "The Chlorpromazine Enigma." *J Hist Neurosci* 22, no. 1 (2013): 14-29.
- Behbehani, Abbas M. "The Smallpox Story: Life and Death of an Old Disease." *Microbiol Rev* 47, no. 4 (1983): 455-509.
- Berger, Philip A. "Medical Treatment of Mental Illness." *Science* 200, no. 4344 (1978): 974-81.
- Berger, Samantha, et al. "Dietary Cholesterol and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Am J Clin Nutr* 102 (2015): 276-94.

- Black, Sir James. "A Personal Perspective on Dr. Paul Janssen." *J Med Chem* 48 (2005): 1687–88.
- Booth, Martin. *Opium: A History*. New York: St. Martin's Press, 1998.
- Boylston, Arthur. "The Origins of Inoculation." *J R Soc Med* 105 (2012): 309–13.
- Brown, Michael S., and Joseph L. Goldstein. "A Tribute to Akira Endo, Discoverer of a 'Penicillin' for Cholesterol." *Atheroscler Suppl* 5 (2004): 13–16.
- Brown, Thomas H. "The African Connection." *JAMA* 260, no. 15 (1988): 2,247–9.
- Brownstein, Michael. "A Brief History of Opiates, Opioid Peptides, and Opioid Receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 (1993): 5,391–3.
- Burns, Tom. *Psychiatry: A Very Short Introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2006.
- Buss, Nicholas, et al. "Monoclonal Antibody Therapeutics: History and Future." *Curr Opinion in Pharmacology* 12 (2012): 615–22.
- Caldwell, Anne E. *Origins of Psychopharmacology: From CPZ to LSD*. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1970.
- Campbell, S. F. "Science, Art and Drug Discovery: A Personal Perspective." *Clin Sci* 99 (2000): 255–60.
- Carter, Paul J. "Potent Antibody Therapeutics by Design." *Nat Rev Immunol* 6 (2006): 343–57.
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. "The Effects of Lowering LDL Cholesterol with Statin Therapy in People at Low Risk of Vascular Disease: Meta-Analysis of Individual Data from 27 Randomized Trials." *Lancet* 380 (2012): 581–90.
- Courtwright, David T. "A Century of American Narcotic Policy." In *Treating Drug Problems: Volume 2: Commissioned Papers on Historical, Institutional, and Economic Contexts of Drug Treatment*, edited by Gerstein, D. R., and H. J. Harwood. Washington, D.C.: National Academies Press, 1992.
- . "The Cycles of American Drug Policy." History Faculty Publications 25 (2015): https://digitalcommons.unf.edu/ahis_facpub/25.

- . “Preventing and Treating Narcotic Addiction—A Century of Federal Drug Control.” *NEJM* 373, no. 22 (2015): 2095–7.
- Covington, Edward C. “Opiophobia, Opiophilia, Opioagnosia.” *Pain Med* 1, no. 3 (2000): 217–23.
- de Lorgeril, Michel, and Mikael Rabaeus. “Beyond Confusion and Controversy, Can We Evaluate the Real Efficacy and Safety of Cholesterol-Lowering with Statins?” *JCBR* 1, no. 1 (2015): 67–92.
- de Ridder, Michael. “Heroin: New Facts About an Old Myth.” *J Psychoactive Drugs* 26, no. 1 (1994): 65–68.
- Defalque, Ray, and Amos J. Wright. “The Early History of Methadone: Myths and Facts.” *Bull Anesth Hist* 25, no. 3 (2007): 13–16.
- de Ropp, Robert. *Drugs and the Mind*. New York: Grove Press, 1961.
- Dhont, Marc. “History of Oral Contraception.” *Eur J Contracept Reprod Health Care* 15(sup2) (2010): S12–S18.
- Diamond, David M., and Uffe Ravnskov. “How Statistical Deception Created the Appearance that Statins Are Safe and Effective in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease.” *Expert Rev Clin Pharmacol* (2015): Early online, 1–10.
- Dinc, Gulten, and Yesim Isil Ulman. “The Introduction of Variolation ‘A La Turca’ to the West by Lady Mary Montagu and Turkey’s Contribution to This.” *Vaccine* 25 (2007): 4,261–5.
- Djerassi, Carl. “Ludwig Haberlandt—‘Grandfather of the Pill.’” *Wien Klin Wochenschr* 121 (2009): 727–8.
- Dormandy, Thomas. *The Worst of Evils: The Fight Against Pain*. New Haven: Yale University Press, 2006.
- . *Opium: Reality’s Dark Dream*. New Haven: Yale University Press, 2012.
- Dowbiggin, Ian. *The Quest for Mental Health: A Tale of Science, Scandal, Sorrow, and Mass Society*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2011.
- DuBroff, Robert, and Michel de Lorgeril. “Cholesterol Confusion and Statin Controversy.” *World J Cardiol* 7, no. 7 (2015): 404–9.
- Eddy, Nathan B. “The History of the Development of Narcotics.” *Law Contemp Probl* 22, no. 1 (1957): 3–8.

- Eichmann, Klaus. *Köhler's Invention*. Basel: Birkhäuser Verlag, 2005.
- Eisenberg, Leon. "Mindlessness and Brainlessness in Psychiatry." *Brit J Psychiatry* 148 (1986): 497–508.
- . "Were We All Asleep at the Switch? A Personal Reminiscence of Psychiatry from 1940 to 2010." *Acta Psychiatr Scand* 122 (2010): 89–102.
- Endo, Akido. "A Historical Perspective on the Discovery of Statins." *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 86 (2010): 484–93.
- Fitchett, David H., et al. "Statin Intolerance." *Circulation* 131 (2015): e389–e391.
- Garbarino, Jeanne. "Cholesterol and Controversy: Past, Present, and Future." *Scientific American* (blog), November 15, 2011. <https://blogs.scientificamerican.com/guest-blog/cholesterol-confusion-and-why-we-should-rethink-our-approach-to-statin-therapy/>.
- Gasperskaja, Evelina, and Vaidutis Kuc ĳinskas. "The Most Common Technologies and Tools for functional Genome Analysis." *Acta Med Litu* 24, no. 1 (2017): 1–11.
- Gershell, Leland J., and Joshua H. Atkins. "A Brief History of Novel Drug Technologies." *Nat Rev Drug Discov* 2 (2003): 321–7.
- Goldin, Claudia, and Lawrence F. Katz. "The Power of the Pill: Oral Contraceptives and Women's Career and Marriage Decisions." *J Polit Econ* 110, no. 4 (2002): 730–70.
- Goldstein, Irwin. "The Hour Lecture That Changed Sexual Medicine—the Giles Brindley Injection Story." *J Sex Med* 9, no. 2 (2012): 337–42.
- Goldstein, Joseph L., and Michael S. Brown. "A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins." *Cell* 161 (2015): 161–72.
- Greene, Jeremy A. *Prescribing by Numbers: Drugs and the Definition of Disease*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2007.
- Griffin, J. P. "Venetian Treacle and the Foundation of Medicines Regulation." *Brit J Clin Pharmacol* 58, no. 3 (2004): 317–25.
- Gross, Cary P., and Kent A. Sepkowicz. "The Myth of the Medical Breakthrough: Smallpox, Vaccination, and Jenner Reconsidered." *Int J Inf Dis* 3, no. 1 (1998): 54–60.
- Grundy, Isobel. "Montagu's Variolation." *Endeavour* 24, no. 1 (2000): 4–7.
- . *Lady Mary Montagu: Comet of the Enlightenment*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2001.

- Hager, Thomas. *The Demon Under the Microscope*. New York: Harmony Books, 2006.
- . *Understanding Statins*. Eugene, OR: Monroe Press, 2016.
- Hall, Stephen S. *A Commotion in the Blood: Life, Death, and the Immune System*. New York: Henry Holt and Company, 1998.
- Hammarsten, James F., et al. “Who Discovered Smallpox Vaccination? Edward Jenner or Benjamin Jesty?” *Trans Am Clin Climatol Assoc* 90 (1979): 44–55.
- Healy, David. *The Creation of Psychopharmacology*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2002.
- . *Pharmageddon*. Berkeley: University of California Press, 2013.
- Herbert, Eugenia. “Smallpox Inoculation in Africa.” *J Afr Hist* XVI(4) (1975): 539–59.
- Herzberg, David. *Happy Pills in America: From Miltown to Prozac*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2009.
- Heydari, Mojtaba, et al. “Medicinal Aspects of Opium as Described in Avicenna’s *Canon of Medicine*.” *Acta Med Hist Adriat* 11, no. 1 (2013): 101–12.
- Hilleman, Maurice R. “Vaccines in Historic Evolution and Perspective: A Narrative of Vaccine Discoveries.” *Vaccine* 18 (2000): 1,436–47.
- Hobbs, F. D. Richard, et al. “Is Statin-Modified Reduction in Lipids the Most Important Preventive Therapy for Cardiovascular Disease? A Pro/Con Debate.” *BMC Med* 14 (2016): 4.
- Hodgson, Barbara. *In the Arms of Morpheus*. Buffalo, NY: Firefly Books, 2001.
- . *Opium: A Portrait of the Heavenly Demon*. Vancouver: Greystone Books, 2004.
- Holmes, Martha Stoddard. “‘The Grandest Badge of His Art’: Three Victorian Doctors, Pain Relief, and the Art of Medicine.” In *Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective*, edited by Marcia L. Meldrum, 21–34. Seattle: IASP Press, 2003.
- Honigsbaum, Mark. “Antibiotic Antagonist: The Curious Career of René Dubos.” *Lancet* 387, no. 10014 (2016): 118–9.

- Howard-Jones, Norman. "A Critical Study of the Origins and Early Development of Hypodermic Medication." *J Hist Med Allied Sci* 2, no. 2 (1947): 201–49.
- Hurley, Dan. "Why Are So Few Blockbuster Drugs Invented Today?" *New York Times Magazine*, November 13, 2014.
- Inciardi, James A. "The Changing Life of Mickey Finn: Some Notes on Chloral Hydrate Down Through the Ages." *J Pop Cult* 11, no. 3 (1977): 591–6.
- Institute of Medicine, Board on Health Promotion and Disease Prevention, Committee on Smallpox Vaccination Program Implementation. *The Smallpox Vaccination Program: Public Health in an Age of Terrorism*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2005.
- Ioannidis, John P. "More Than a Billion People Taking Statins? Potential Implications of the New Cardiovascular Guidelines." *JAMA* 311, no. 5 (2014): 463.
- Jenner, Edward. *Vaccination Against Smallpox*. Amherst, MA: Prometheus Books, 1996.
- Jones, Alan Wayne. "Early Drug Discovery and the Rise of Pharmaceutical Chemistry." *Drug Test Anal* 3 (2011): 337–44.
- Jones, David S., et al. "The Burden of Disease and the Changing Task of Medicine." *NEJM* 366, no. 25 (2012): 2,333–8.
- Julian, Desmond G., and Stuart J. Pocock. "Effects of Long-Term Use of Cardiovascular Drugs." *Lancet* 385 (2015): 325.
- Kay, Lily. *The Molecular Vision of Life: Caltech, The Rockefeller Foundation, and the Rise of the New Biology*. New York: Oxford University Press, 1993.
- Kirsch, Donald R., and Ogi Ogas. *The Drug Hunters*. New York: Arcade Publishing, 2017.
- Klotz, L. "How (Not) to Communicate New Scientific Information: A Memoir of the Famous Brindley Lecture." *BJU Int* 96, no. 7 (2005): 956–7.
- Krajicek, David J. "The Justice Story: Attacked by the Gang." *New York Daily News*, October 25, 2008.
- Kritikos, P. G., and S. P. Papadaki. "The History of the Poppy and of Opium

- and Their Expansion in Antiquity in the Eastern Mediterranean Area.” United Nations Office on Drugs and Crime (1967). http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1967-01-01_3_page004.html.
- Le Fanu, James. *The Rise and Fall of Modern Medicine* (Revised Ed.). New York: Basic Books, 2012.
- Li, Jie Jack. *Laughing Gas, Viagra, and Lipitor: The Human Stories Behind the Drugs We Use*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2006.
- . *Blockbuster Drugs*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2014.
- Liao, Pamela Verma, and Janet Dollin. “Half a Century of the Oral Contraceptive Pill.” *Can Fam Physician* 58 (2012): e757–e760.
- Liu, Justin K. H. “The History of Monoclonal Antibody Development—Progress, Remaining Challenges and Future Innovations.” *Ann Med Surg* 3 (2014): 113–6.
- Lopez-Munoz, Francisco, et al. “History of the Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine.” *Ann Clin Psychiatry* 17, no. 3 (2005): 113–35.
- Macht, David I. “The History of Opium and Some of Its Preparations and Alkaloids.” *JAMA* 64, no. 6 (1915): 477–81.
- Magura, Stephan, and Andrew Rosenblum. “Leaving Methadone Treatment: Lessons Learned, Lessons Forgotten, Lessons Ignored.” *Mt Sinai J Med* 68, no. 1 (2001): 62–74.
- Majno, Guido. *The Healing Hand*. Cambridge: Harvard University Press, 1975.
- Marrin, Albert. *Dr. Jenner and the Speckled Monster*. New York: Dutton Children’s Books, 2002.
- McDonagh, Jonathan. “Statin-Related Cognitive Impairment in the Real World: You’ll Live Longer, but You Might Not Like It.” *JAMA Intern Med* 174, no. 12 (2014): 1,889.
- Mega, Jessica L., et al. “Genetic risk, Coronary Heart Disease Events, and the Clinical Benefit of Statin Therapy: An Analysis of Primary and Secondary Prevention Trials.” *Lancet* 385, no. 9984 (2015): 2,264–71.
- Meldrum, Marcia L., ed. *Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective*. Seattle: IASP Press, 2003.

- Miller, P. Elliott, and Seth S. Martin. "Approach to Statin Use in 2016: An Update." *Curr Atheroscler Rep* 18 (2016): 20.
- Millon, Theodore. *Masters of the Mind: Exploring the Story of Mental Illness from Ancient Times to the New Millennium*. New York: John Wiley & Sons, 2004.
- Moncrieff, Joanna. *The Myth of the Chemical Cure: A Critique of Psychiatric Drug Treatment*. New York: Palgrave Macmillan, 2009.
- Munos, Bernard. "Lessons from 60 years of Pharmaceutical Innovation." *Nat Rev Drug Discov* 8 (2009): 959–68.
- Musto, David F. "Opium, Cocaine and Marijuana in American History." *Scientific American* (July 1991): 20–27.
- Osterloh, Ian. "How I discovered Viagra." *Cosmos Magazine*, April 27, 2015.
- Overholser, Winfred. "Has Chlorpromazine Inaugurated a New Era in Mental Hospitals?" *J Clin Exp Psychopathol Q Rev Psychiatry Neurol* 17, no. 2 (1956): 197–201.
- Pacific Northwest Evidence-Based Practice Center. "Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force." *Evidence Synthesis* 139 (2015).
- Payte, J. Thomas. "A Brief History of Methadone in the Treatment of Opioid Dependence: A Personal Perspective." *J Psychoactive Drugs* 23, no. 2 (1991): 103–7.
- Pead, Patrick J. "Benjamin Jesty: New Light in the Dawn of Vaccination." *Lancet* 362 (2003): 2,104–9.
- . *The Homespun Origins of Vaccination: A Brief History*. Sussex: Timefile Books, 2017.
- Perrine, Daniel M. *The Chemistry of Mind-Altering Drugs: History, Pharmacology, and Cultural Context*. Washington, D.C.: American Chemical Society, 1996.
- Petrovska, Biljana Bauer. "Historical Review of Medicinal Plants' Usage." *Pharmacogn Rev* 6, no. 11 (2012): 1–5.
- Planned Parenthood Federation of America. *The Birth Control Pill: A History*. 2015. https://www.plannedparenthood.org/files/1514/3518/7100/Pill_History_FactSheet.pdf
- Pringle, Peter. *Experiment Eleven*. New York: Walker & Company, 2012.

- Potts, Malcolm. "Two Pills, Two Paths: A Tale of Gender Bias." *Endeavour* 27, no. 3 (2003): 127–30.
- Ratti, Emiliangel, and David Trist. "Continuing Evolution of the Drug Discovery Process in the Pharmaceutical Industry." *Pure Appl Chem* 73, no. 1 (2001): 67–75.
- Raviña, Enrique. *The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2011.
- Razzell, Peter. *The Conquest of Smallpox*. Sussex, UK: Caliban Books, 1977.
- Ribatti, Domenico. "From the Discovery of Monoclonal Antibodies to Their Therapeutic Application: An Historical Reappraisal." *Immunol Lett* 161 (2014): 96–99.
- Rice, Kenner C. "Analgesic Research at the National Institutes of Health: State of the Art 1930s to Present." In *Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective*, edited by Marcia L. Meldrum, 57–83. Seattle: IASP Press, 2003.
- Ridker, Paul M., et al. "Cardiovascular Benefits and Diabetes Risks of Statin Therapy in Primary Prevention: An Analysis from the JUPITER Trial." *Lancet* 380, no. 9841 (2012): 565–71.
- Robins, Nick. "The Corporation That Changed the World: How the East India Company Shaped the Modern Multinational." *Asian Aff* 43, no. 1 (2012): 12–26.
- Robinson, Jennifer G., and Ray Kausik. "Moving Toward the Next Paradigm for Cardiovascular Prevention." *Circulation* 133 (2016): 1,533–6.
- Rosner, Lisa. *Vaccination and Its Critics*. Santa Barbara: Greenwood, 2017.
- Santoro, Domenica, et al. "Development of the concept of pain in history." *J Nephrol* 24(S17) (2011): S133–S136.
- Schwartz, J. Stanford. "Primary Prevention of Coronary Heart Disease with Statins: It's Not About the Money." *Circulation* 124 (2011): 130–2.
- Shaw, Daniel L. "Is Open Science the Future of Drug Development?" *Yale J Bio Med* 90 (2017): 147–51.
- Shorter, Edward. *A History of Psychiatry: From the Era of the Asylum to the Age of Prozac*. New York: John Wiley & Sons, 1997.
- Shorter, Edwin, ed. *An Oral History of Neuropsychopharmacology, The First Fifty Years, Peer Interviews*, vol. 1. Brentwood, TN: ACNP, 2011.

- Siegel, Ronald K. *Intoxication: The Universal Drive for Mind-Altering Drugs*. Rochester: Park St. Press., 2005
- Silverstein, Arthur M., and Genevieve Miller. "The Royal Experiment on Immunity: 1721–22." *Cellular Immunol* 61 (1981): 437–47.
- Sneader, Walter. "The 50th Anniversary of Chlorpromazine." *Drug News Perspect* 15, no. 7 (2002): 466–71.
- . *Drug Discovery: A History*. Sussex, UK: John Wiley & Sons, 2005.
- Snelders, Stephen, et al. "On Cannabis, Chloral Hydrate, and the Career Cycles of Psychotropic Drugs in Medicine." *Bull Hist Med* 80 (2006): 95–114.
- Stanley, Theodore H. "The Fentanyl Story." *J Pain* 15, no. 12 (2014): 1,215–26.
- Stewart, Alexandra J., and Phillip M. Devlin. "The History of the Smallpox Vaccine." *Journal of Infect* 52 (2005): 329–34.
- Stossel, Thomas P. "The Discovery of Statins." *Cell* 134 (2008): 903–5.
- Sugiyama, Takehiro, et al. "Different Time Trends of Caloric and Fat Intake Between Statin Users and Nonusers Among US Adults: Gluttony in the Time of Statins?" *JAMA Intern Med* 174, no. 7 (2014): 1,038–45.
- Sun, Gordon H. "Statins: The Good, the Bad, and the Unknown." *Medscape*, October 10, 2014.
- Swazey, Judith P. *Chlorpromazine in Psychiatry: A Study of Therapeutic Innovation*. Cambridge, MA: MIT Press, 1974.
- Taylor, Fiona, et al. "Statin Therapy for Primary Prevention of Cardiovascular Disease." *JAMA* 310, no. 22 (2013): 2,451–2.
- Temin, Peter. *Taking Your Medicine: Drug Regulation in the United States*. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
- Tone, Andrea. *The Age of Anxiety*. New York: Basic Books, 2009.
- Tone, Andrea, and Elizabeth Siegel Watkins. *Medicating Modern America: Prescription Drugs in History*. New York: New York University Press, 2007.
- Wade, Nicholas. "Hybridomas: The Making of a Revolution." *Science* 215, no. 26 (1982): 1,073–5.
- Wallace, Edwin R., and John Gach, eds. *History of Psychiatry and Medical Psychology*. New York: Springer, 2008.

- Wanamaker, Brett L., et al. "Cholesterol, Statins, and Dementia: What the Cardiologist Should Know." *Clin Cardiol* 38, no. 4 (2015): 243–50.
- Whitaker, Robert. *Mad in America: Bad Science, Bad Medicine, and the Enduring Mistreatment of the Mentally Ill*. New York: Basic Books, 2002.
- Yamada, Taketo. "Therapeutic Monoclonal Antibodies." *Keio J Med* 60, no. 2 (2011): 37–46.
- Zaimeche, Salah, et al. "Lady Montagu and the Introduction of Smallpox Inoculation to England." www.muslimheritage.com/article/lady-montagu-and-introduction-smallpox-inoculation-england.

Index

A

adrenaline, 159-161
alkaloid, 55-56, 109, 121-122, 229,
244, 246
Alzheimer, 169, 189, 266, 306-307,
312, 319
Ấn Độ, 27-28, 40-41, 43-45, 47, 119
anh túc, 18, 21-22, 24-28, 228, 246,
253
Animal Chemistry, 100
Anitschkow, Nikolai, 264
aspirin, 10, 18, 111, 113, 127, 131,
144, 280, 284, 311
Avicenna (Ibn Sina), 28-29, 33,
338

B

bằng sáng chế, 51, 101, 111, 116,
122, 135, 138-139, 143, 145, 196,
221, 225, 231, 302-304, 307
bào chế thuốc, 16, 30, 34, 38, 56,
174, 223, 308, 311, 315
Bayer, 110-115, 120-121, 127, 130-
131, 133, 138-139, 142, 148,
150, 308, 328-329
Bedson, Henry, 90-92

bệnh tim mạch, 14, 197, 260-261,
265-266, 269, 271, 273-275,
312
bộ não toàn cầu, 317
Bosschietter, Jennie, 102-104
Boswell, James, 37
Brindley, Giles, 214-216, 330, 337,
339
Brompton, 121
buồn lậu, 44-45, 47, 241

C

cách ly, 82, 87, 90-91, 166, 171
Cách mạng Tình dục, 212
caffeine, 56, 280
cần sa, 12, 23, 52, 104, 115-116, 121
căng trương lực, 174-175, 177, 187
Caroline xứ Ansbach
cây đậu, 73-74
Chang, Mìn Chueh 205
chất béo bão hòa, 260, 265
chất chủ vận, 247-248
chất dẫn truyền thần kinh, 194,
197, 224
chất đối kháng, 247-248
chế độ ăn uống, 82, 166, 260-261,

264-265, 271, 274-276, 287-288, 290
chi 10, 12, 24, 82, 97-98, 100, 103, 110, 141, 170, 179, 187-189, 199, 204, 222-223, 226-227, 231, 254, 269, 307, 309, 312, 315-317, 319, 322, 328, 330-331, 333
 chiến tranh nha phiến, 45-46
 chloral hydrate, 18, 100-102, 104, 110, 115, 327, 339, 342
 chloroform, 52, 100-101, 121
 cholesterol, 258-269, 271-276, 278, 282, 287, 331, 334-337, 343
 chống vắc xin, 80, 94
 Chúa, 35, 48, 64, 69, 81, 85, 97-98, 100, 132, 183, 200, 204, 245
 Chương trình Nghiên cứu Tất cả Chúng ta (All of Us Research Program), 316
 cơ sở cai nghiện, 61
 cocaine, 56, 60, 115-118, 121, 229, 341
 công nghệ cao, 11, 14, 129, 254, 306
 công nghệ sinh học, 93, 301, 305, 308-309, 312-314
 Công ty Đông Ấn, 40, 45
 CPZ, 18, 181-182, 184, 186-188, 190-195, 328, 335
 Cuộc chiến chống Ma túy (War on Drugs), 64, 241-242

Đ

Đại gia Dược phẩm, 12, 106, 227, 270, 291, 308-309, 312, 322-324

Đạo luật Harrison, 117-120, 234
 Đạo luật Thực phẩm, Dược phẩm và Mỹ phẩm Liên bang, 146
 Đạo luật về Thực phẩm và Dược phẩm Sạch, 116
 Đạo Quang, 47
 đầu bò, 84-87
 đầu mùa, 13-14, 66-70, 73-76, 78, 81-82, 84-95, 266, 327

D

De Materia Medica, 23-24
 Delay, Jean, 171-172, 175-177, 179, 182, 192-193, 329
 demerol, 230, 238, 240
 Deniker, Pierre, 176-177, 179, 182
 Dilaudid, 122
 Dioscorides, Pedanius, 23-25
 DNA, 231, 297, 305, 313-314, 317-319
 Dole, Vincent, 235-236
 Domagk, Gerhard, 131-139, 147-148, 150-151, 308, 328
 đơn thuốc 10, 12-13, 37, 118, 153, 181, 188, 190, 222, 225, 249-254
 đột quỵ, 266, 283, 289
 dược lý học tâm thần, 184, 186
 dược phẩm, 10, 12, 14, 16-17, 51, 56, 96, 106, 110, 113-114, 116, 139, 143-146, 150-151, 162, 164, 177, 184-185, 192, 194, 196, 199, 208-209, 216, 218, 224, 226-228, 230-232, 238, 240, 249, 251, 253-254, 256, 258, 263, 267-270, 273, 277,

280, 286, 291, 302, 304-305,
308-309, 312-317, 321-325,
329, 332-333

E

Ehrlich, Paul, 127-131, 150, 243
Endo, Akira, 259-263, 267, 304,
331, 335, 337
Endorphin, 245
estrogen, 210-211
ETC, 175

F

FDA, 145-146, 151, 181, 194, 211-
212, 221, 226, 237, 270, 284,
305, 312, 314
fentanyl, 123, 240-241, 247, 251-
254, 315, 330, 343
Fewster, John, 85
Finn, Mickey, 7, 18, 96, 104, 327,
338
Fleming, Alexander, 48-149, 259,
303
Freud, 172, 186, 201

G

gan nhiễm mỡ không do rượu
(NASH), 321
giải thưởng Nobel, 127, 147, 193,
301

H

Haberlandt, Ludwig, 203-205, 336
Harvey, Gideon, 36

hệ thống cân bằng bốn loại dịch, 75
hệ thống miễn dịch, 88-89, 195,
199, 292-293, 295-297, 300,
307, 312, 320, 332

heroin, 7, 12, 107, 112-118, 120-
121, 123, 127, 230, 233-238,
241, 247-248, 252-254, 336,
346

Hippocrates, 22

hóa học hữu cơ, 56, 97, 105, 110,
247

Hoffmann, Felix, 111

Humira, 292, 306-307, 320-321

huyết áp cao, 113, 265, 278

Hy Lạp, 22-24, 27-28, 32, 55, 96,
160, 201

hybridoma, 298-299, 301-304

I

InnoCentive, 316

J

Janssen, Paul, 238-241, 330, 334

Jefferson, Thomas, 51

Jenner, Edward, 82-83, 86-88, 327,
337-340

Jesty, Benjamin, 84-86, 88, 327,
338, 341

Jones, John, 36, 326-327, 339

K

Keys, Ancel, 265, 273

kháng sinh, 14, 127, 143, 150-153,
181, 196-200, 218, 227, 266,
303

kháng thể đơn dòng, 291-292, 299-300, 302-308, 312-313, 320, 332
 Khoa học về con người (The Science of Man), 202-203, 330
 Klarer, Josef, 135-139, 150-151
 Köhler, Georges, 296-304, 332, 336
 Kreek, Mary Jeanne, 235-236
 Kỷ nguyên Lãng mạn, 38, 62

L

Laborit, Henri, 154-165, 173-177, 179-180, 192-193
 Laudanum, 33, 36, 38-40, 51-52, 60, 62, 215
 Liebig, Justus von, 98, 100-101, 105, 329
 Luật Comstock, 206, 211-212

M

Maalin, Ali Maow, 89
 Maitland, Charles, 74-77
 Marker, Russell, 208-209
 McCormick, Katharine, 205-208, 213
 Merck, 56, 267
 methadone, 232-238, 242, 249, 336, 340-341
 miễn dịch cộng đồng, 95
 Milstein, César, 294-298, 300-304, 309, 332
 morphine, 55-63, 96, 101, 104, 107-109, 111-115, 118-124, 160, 163, 229-230, 232, 234-235,

239-240, 244-245, 247, 252, 254
 Mỹ (Hoa Kỳ), 9-10, 13, 39, 42, 48, 51, 53, 59, 69, 83, 87, 89, 102, 104, 107, 115, 118, 123, 130, 140, 143-144, 146-147, 166, 168, 178, 181, 183, 185, 189-190, 193, 205, 208, 211, 213, 222, 227-228, 231, 233, 248-249, 254-256, 258, 260-261, 263, 273, 303, 321

N

Naloxone, 247, 249
 narcotic, 117, 335
 nghiện, 12, 15, 19, 28-30, 37, 39, 42, 44-48, 50, 52-53, 56, 58-64, 83, 107-108, 113-115, 117-124, 168, 180, 228-230, 232-238, 241-242, 247-256, 327, 330, 344
 nghiện heroin, 114, 120-121, 233-235, 237, 248
 nghiện ma túy, 118-119, 168, 233, 242, 250
 nghiện morphine, 59-62, 113-114, 118-119
 nghiện opiate, 123
 nghiện opioid, 107, 249, 256, 330
 nghiện thuốc phiện, 29-30, 37, 47, 53, 58-60, 107, 114, 119, 228, 238, 327
 nicotine, 56
 Nightingale, Florence, 40
 Nyswander, Marie, 235

O

opiate, 115, 121-123, 187, 228-229,
234, 237, 239, 243, 245-246,
248, 255-256
opioid, 107, 115, 123-124, 162, 228,
232, 238, 240, 245, 247-256,
330, 341
Oxycontin, 18, 122-123, 315

P

Paracelsus, 31-34, 36, 215
Parker, Janet, 90-92, 95, 327
Pasteur, Louis, 88, 329
penicillin, 18, 127, 148-150, 153,
184, 197-198, 259, 261, 303,
335
Penicillium, 259, 261
Pert, Candace, 244-246
pethidine, 230, 232, 239
Pfizer, 216-222, 224, 226
phân tâm học, 172, 190
phenoperidine, 240
phòng thí nghiệm, 13-14, 16, 19,
54, 63, 90, 92-93, 97-98, 100,
105, 110, 121-122, 127, 129-
130, 133-134, 137, 141, 148,
150, 183, 194, 196, 203-204,
209, 219, 228-231, 238, 240,
243-245, 253, 261-262, 264,
294-297, 299-305, 308, 313,
315, 317
Phu nhân Mary, 7, 65, 70-71, 73-77,
83, 88, 95, 293
Pincus, Gregory, 205-208, 210-211
piperidine, 239
Planned Parenthood, 205, 330, 341

Pravaz, Charles Gabriel, 57-58, 60
Prescribing by Numbers, 271, 337
progesterone, 204, 208-210
progestin, 210
Prontosil, 139, 142-143, 328

Q

Quỹ Bill & Melinda Gates, 317
Quỹ Rockefeller, 202-203, 213, 330
Quỹ Worcester, 205, 208
Rhône-Poulenc, 164, 174, 180-181
rối loạn cương dương 214, 219,
221, 224, 227
rối loạn hứng thú/kích thích tình
dục nữ, 224, 348
RP-4560, 161, 164-165, 173-174,
176-180

S

Sanger, Margaret, 205-208, 210, 213
Sertürner, Friedrich, 54-56, 329
sinh học phân tử, 141, 202, 231,
247
SKF, 181-183, 185
Snyder, Solomon, 244-246
statin, 7, 19, 257-259, 263, 267-269,
271-277, 279-285, 287-291,
304, 311, 322-323, 331-332,
334-337, 340, 342-343
steroid, 205, 208-209
strep, 126-127, 132, 134, 136, 138,
141-143, 152
sulfa, 19, 137-139, 143-145, 147-
153, 198, 266, 308, 328
Sydenham, Thomas, 35-36, 51

T

tâm lý, 27, 60-61, 64, 169, 174-175, 179, 186, 190, 222, 224, 237, 244, 255, 318
 tâm thần, 79, 104-105, 165-190, 192-195, 197, 202, 235, 256, 314, 328, 345
 tạp chí y khoa, 142, 161, 258, 279
 Tây Ban Nha, 43
 thám họa bản quyền, 303
 Thebaine, 56, 109, 121-122
 thời kỳ hoàng kim, 7, 108, 196-198, 329
 Thorazine, 181-183, 185-186
 thử nghiệm lâm sàng, 79, 211, 275
 thụ thể, 243-248, 253, 292
 thuốc bất hợp pháp, 10
 thuốc cải thiện chất lượng cuộc sống, 219
 thuốc chống loạn thần, 18, 105, 184-185, 187, 189, 192-197, 240, 314, 321, 328
 thuốc đặc chế, 51-52, 115-116, 186
 thuốc gây mê, 34, 115, 164, 173, 180, 240
 thuốc kháng histamine, 162-164, 181, 196-197
 thuốc lá, 39, 42-44, 56, 60, 254, 266, 274, 276
 thuốc phân tử nhỏ, 295, 308
 thuốc phiện, 12, 18, 21-22, 24-31, 33-60, 62-64, 96, 101, 104, 107-110, 114-123, 228-229, 233, 236-239, 241-242, 244-245, 247, 252, 256, 327, 330
 thuốc theo đơn, 9-12, 79, 258, 271

thuốc tổng hợp, 18, 105-106, 110, 123, 130, 234, 327
 thuốc tránh thai, 18, 200, 204, 207-208, 210-213, 223, 329
 tiêm chủng, 73, 76-83, 86-88, 91, 94, 293
 tiểu đường, 113, 181, 266, 273, 278, 280, 283, 289, 316, 321, 325
 trầm cảm, 37, 55, 60, 109, 157, 172, 174-175, 177, 179-180, 184-185, 190, 224, 255, 328
 Trung Quốc, 24, 28, 40-43, 45-51, 98, 116, 119, 123, 200, 205, 250, 255
 tuổi thọ trung bình, 10, 13, 123, 127, 150

U

ung thư, 12, 14, 52, 197, 227, 241, 250, 263, 266, 275, 281, 292-293, 296-298, 302, 304-305, 307, 311-312, 319, 325
 Uyển Dung, 49-50

V

vắc xin, 13-14, 80, 86-89, 91, 93-95, 125, 152, 197, 266, 300, 320, 327, 344
 vi trùng, 88-89, 142, 292, 329
 Viagra, 221-227, 330, 340-341
 Viện Y tế Quốc gia (NIH), 220, 232, 237, 316
 virus, 89-91, 93-95, 152, 293, 295, 302, 305, 316
 vitamin, 10, 125, 218, 261, 266

W

Wayman, Chris, 219

Wöhler, Friedrich, 98, 105

Wren, Christopher, 36

130-131, 133, 141, 147, 150-
151, 182, 192-193, 200, 203,
215, 221, 230-232, 241, 255,
258, 267, 288, 299-300, 307,
309, 311, 317-319, 323, 326-
327, 331

Y

y học, 11, 14, 16-17, 24, 28, 31-32,
36, 61, 64, 69, 75, 80-81, 83,
88-91, 96, 98-99, 116, 123, 125,

y tế cộng đồng, 13-14
y tế hóa, 285-287, 322
y thuật, 31-32, 36, 141

NHỮNG VIÊN ĐẠN THẦN KỲ

THOMAS HAGER

MAI HỒNG dịch

Chịu trách nhiệm xuất bản:

Giám đốc PHAN THỊ THU HÀ

Chịu trách nhiệm nội dung:

Tổng biên tập NGUYỄN THÀNH NAM

Phụ trách bản thảo: HOÀNG ANH Hào

Biên tập và sửa bản in: NGUYỄN THỊ MINH TRANG

Bìa: BUI NAM

Trình bày: VU HOANG THAI VAN

NHÀ XUẤT BẢN TRẺ

Địa chỉ: 161B Lý Chính Thắng, Phường Võ Thị Sáu,
Quận 3, Thành phố Hồ Chí Minh

Điện thoại: (028) 39316289 - 39316211 - 39317849 - 38465596

Fax: (028) 38437450

E-mail: hophubandoc@nxbtre.com.vn

Website: www.nxbtre.com.vn

CHI NHÁNH NHÀ XUẤT BẢN TRẺ TẠI HÀ NỘI

Địa chỉ: Số 21, dãy A11, khu Đầm Trấu, Phường Bạch Đằng,
Quận Hai Bà Trưng, Hà Nội

Điện thoại: (024) 37734544 - Fax: (024) 35123395

E-mail: chinhanhhanoi@nxbtre.com.vn

CHI NHÁNH NHÀ XUẤT BẢN TRẺ TẠI ĐÀ NẴNG

Địa chỉ: 280D Trưng Nữ Vương,
Phường Bình Thuận, Quận Hải Châu, Đà Nẵng
Điện thoại: (023) 63539885

E-mail: chinhanhdanang@nxbtre.com.vn

Công ty TNHH Sách điện tử Trẻ (YBOOK)

161B Lý Chính Thắng, P. Võ Thị Sáu, Q.3, Tp. HCM

ĐT: (028) 35261001 - Fax: (028) 38437450

Email: info@ybook.vn - Website: www.ybook.vn

Khổ 15,5 x 23 cm. Số: 53-2022/CXBIPH/126-05/Tre

Quyết định xuất bản số: 62/QĐA-NXBT, ngày 10 tháng 02 năm 2022

In 1.500 cuốn, tại Công ty Cổ phần In Khuyến học phía Nam

(Địa chỉ: Lô B5-8, đường D4, KCN Tân Phú Trung, Củ Chi, Tp.HCM)

In xong và nộp lưu chiểu Quý I năm 2022

Mã số ISBN: 978-604-1-19694-0.