



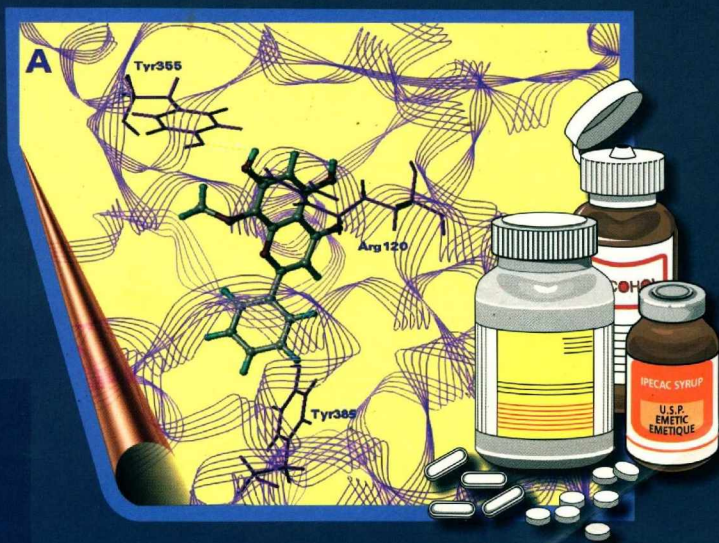
GT.0000026203

BỘ Y TẾ

HOÁ DƯỢC 2

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

Chủ biên : PGS. TS. TRƯƠNG PHƯƠNG
TS. TRẦN THÀNH ĐẠO



NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

BỘ Y TẾ

HOÁ DƯỢC 2

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

MÃ SỐ: Đ20Z03

(Tái bản lần thứ ba)

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

Chỉ đạo biên soạn:

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

Chủ biên:

PGS. TS. TRƯƠNG PHƯƠNG

TS. TRẦN THÀNH ĐẠO

Những người biên soạn:

PGS. TS. LÊ THỊ THIÊN HƯƠNG

PGS. TS. LÊ MINH TRÍ

TS. HUỲNH THỊ NGỌC PHƯƠNG

ThS. NGUYỄN THỊ THU HÀ

Tham gia tổ chức bản thảo:

ThS. PHÍ VĂN THẨM

TS. NGUYỄN MẠNH PHA

LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo **Dược sĩ đại học**. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy – học các môn cơ sở và chuyên môn theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách đạt chuẩn chuyên môn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Sách HÓA DƯỢC 2 được biên soạn dựa vào chương trình giáo dục của Đại học Y – Dược TP Hồ Chí Minh trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các phó giáo sư, tiến sĩ, thạc sĩ là các nhà giáo giàu kinh nghiệm và tâm huyết của Đại học Y – Dược biên soạn theo phương châm: kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Sách HÓA DƯỢC 2 đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy – học chuyên ngành Dược của Bộ Y tế thẩm định năm 2008. Bộ Y tế quyết định ban hành tài liệu dạy – học đạt chuẩn chuyên môn của ngành trong giai đoạn hiện nay. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế chân thành cảm ơn các tác giả và Hội đồng chuyên môn thẩm định đã giúp hoàn thành cuốn sách; cảm ơn PGS.TS. Trần Đức Hậu, TS. Huỳnh Kim Hoa đã đọc và phản biện để cuốn sách sớm hoàn thành, kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau sách được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

LỜI NÓI ĐẦU

Trong vài thập kỷ gần đây, cùng với sự phát triển như vũ bão của các ngành khoa học kỹ thuật nói chung, ngành Hóa Dược trên phạm vi toàn thế giới cũng đã có những bước tiến mạnh mẽ, cung cấp cho ngành Y – Dược nhiều thuốc mới, phục vụ ngày càng tốt hơn công tác phòng và chữa bệnh cho người dân. Điều này đòi hỏi sách giảng dạy môn Hóa Dược trong trường Đại học chuyên ngành Y – Dược cần cập nhật thường xuyên hơn để phổ biến kịp thời kiến thức chuyên môn đến với sinh viên và độc giả quan tâm.

Sách Hóa Dược được biên soạn dựa trên chương trình đào tạo Dược sĩ do Bộ Giáo dục & Đào tạo ban hành theo Quyết định số:12/2001/QĐ-BGD&ĐT, ngày 26 tháng 4 năm 2001. Năm 2008, sách đã được Hội đồng chuyên môn của Bộ Y tế thẩm định, dùng làm tài liệu giảng dạy chính thức cho đối tượng sinh viên hệ đại học thuộc chuyên ngành Dược tại Đại học Y – Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nội dung sách được biên soạn bám sát theo các yêu cầu về kiến thức cơ bản, cập nhật với tình hình phát triển và sử dụng thuốc trong nước và thế giới để cung cấp cho sinh viên những kiến thức cơ bản, chính xác và khoa học về chuyên môn Hóa – Dược như thiết kế phân tử thuốc, tổng hợp và kiểm nghiệm các nguyên liệu làm thuốc, hướng dẫn sử dụng thuốc... Bên cạnh đó, để giúp cho sinh viên tiếp cận với sự phát triển của khoa học Hóa Dược thế giới, ban biên soạn đã tham khảo nhiều tài liệu liên quan mới nhất, mạnh dạn đưa vào nội dung/nhiều nhóm thuốc mới, hoạt chất mới và lược bỏ các thuốc không còn sử dụng trong điều trị, sách sẽ tiếp tục được chỉnh sửa, cập nhật và tái bản trong thời gian từ 3 – 4 năm.

Sách Hóa Dược được thiết kế thành 2 cuốn:

- Hóa Dược 1 dùng cho sinh viên năm thứ 3 thuộc hệ 5 năm chính quy và cho sinh viên năm thứ 2 hệ 4 năm tập trung.
- Hóa Dược 2 dùng cho sinh viên năm thứ 4 hệ 5 năm chính quy và cho sinh viên năm thứ 3 hệ 4 năm tập trung.

Sách Hóa Dược 2 này được biên soạn với các nhóm thuốc tác động lên các cơ quan, bao gồm:

- Thuốc tác động lên hệ tim mạch
- Thuốc tác động lên máu và hệ tạo máu
- Thuốc tác động lên hệ tiêu hóa
- Thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương
- Thuốc tác động lên sự dẫn truyền thần kinh
- Thuốc tác động lên hệ hô hấp,...
- Thuốc tác động lên sự viêm và một số rối loạn lâm sàng khác
- Hormon và thuốc điều trị rối loạn nội tiết
- Vitamin và muối khoáng.

Mỗi chương sách có kèm theo phần tự lượng giá và đáp án để sinh viên có thể tự kiểm tra kiến thức đã học.

Hy vọng sách sẽ có ích cho sinh viên trong các Đại học Dược, Y – Dược, sinh viên các trường khác có liên quan, cũng như bạn đọc quan tâm đến lĩnh vực Hóa Dược.

Vì lần đầu tiên xuất bản nên sách không thể tránh khỏi những thiếu sót, ban biên soạn rất mong nhận được những góp ý quý báu của quý Thầy, Cô, đồng nghiệp, sinh viên và bạn đọc để sách được hoàn thiện hơn trong lần xuất bản sau.

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày 01 tháng 01 năm 2009

CÁC TÁC GIẢ

MỤC LỤC

Lời giới thiệu.....	3
Lời nói đầu	4
Chương 9. THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ TIM MẠCH	<i>Trương Phương</i> 7
Bài 26. Thuốc chống tăng huyết áp	7
Bài 27. Thuốc chống loạn nhịp.....	34
Bài 28. Thuốc trị đau thắt ngực.....	47
Chương 10. THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN MÁU VÀ HỆ TẠO MÁU	<i>Lê Minh Trí</i> 57
Bài 29. Các thuốc trị thiếu máu	57
Bài 30. Thuốc tác động lên quá trình đông máu.....	60
Bài 31. Thuốc hạ lipid máu.....	76
Chương 11. VITAMIN VÀ KHOÁNG CHẤT	<i>Nguyễn Thị Thu Hà</i> 89
Bài 32. Vitamin	89
Bài 33. Khoáng chất.....	129
Chương 12. THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ TIÊU HÓA	<i>Nguyễn Thị Thu Hà</i> 138
Bài 34. Thuốc trị loét dạ dày – tá tràng	138
Bài 35. Thuốc trị hồi lưu dạ dày – thực quản.....	152
Bài 36. Thuốc chống nôn – gây nôn	157
Bài 37. Thuốc lợi mật – thuốc thông mật	164
Bài 38. Thuốc trị tiêu chảy.....	169
Bài 39. Thuốc trị táo bón.....	178
Chương 13. THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG	188
Bài 40. Thuốc gây mê	<i>Lê Minh Trí</i> 188
Bài 41. Thuốc kích thích thần kinh trung ương	206
	<i>Lê Thị Thiên Hương, Trần Thành Đạo</i>
Bài 42. Thuốc chống trầm cảm	<i>Trương Phương</i> 217
Bài 43. Thuốc chống động kinh	<i>Trương Phương</i> 234
Bài 44. Thuốc giảm đau gây ngủ	<i>Lê Thị Thiên Hương, Lê Minh Trí</i> 248
Bài 45. Thuốc an thần – gây ngủ	<i>Lê Thị Thiên Hương, Trần Thành Đạo</i> 286
Chương 14. THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN SỰ DẪN TRUYỀN THẦN KINH	311
Bài 46. Thuốc tác động lên hệ cholinergic	311
	<i>Lê Thị Thiên Hương, Huỳnh Thị Ngọc Phương</i>
Bài 47. Thuốc tác động lên hệ adrenergic.....	337
	<i>Huỳnh Thị Ngọc Phương</i>
Bài 48. Thuốc gây tê	<i>Lê Thị Thiên Hương, Trần Thành Đạo</i> 357

Chương 15. THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ MIỄN DỊCH	369
Bài 49. Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)	<i>Huỳnh Thị Ngọc Phương, Lê Minh Trí</i> 369
Bài 50. Thuốc trị bệnh gout	<i>Huỳnh Thị Ngọc Phương</i> 392
Bài 51. Thuốc kháng histamin H ₁	<i>Lê Minh Trí</i> 400
Chương 16. THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ HÔ HẤP	<i>Trần Thành Đạo</i> 417
Bài 52. Thuốc kích thích hô hấp	417
Bài 53. Thuốc thay đổi bài tiết dịch phế quản	426
Bài 54. Thuốc giảm ho	436
Bài 55. Thuốc giãn cơ trơn phế quản	446
Chương 17. HORMON VÀ THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN HORMON	463
Bài 56. Hormon tuyến yên và vùng dưới đồi	<i>Trương Phương</i> 463
Bài 57. Hormon tuyến giáp	<i>Trương Phương</i> 470
Bài 58. Hormon tuyến tụy và thuốc hạ đường huyết	<i>Trương Phương</i> 483
Bài 59. Hormon vỏ thượng thận	<i>Huỳnh Thị Ngọc Phương</i> 499
Đáp án	522
Danh mục tra cứu (Index)	529
Tài liệu tham khảo	539

THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ TIM MẠCH

Bài 26

THUỐC CHỐNG TĂNG HUYẾT ÁP

MỤC TIÊU

1. Bệnh cao huyết áp và những nguyên tắc trị liệu.
2. Mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng hạ huyết áp.
3. Phương pháp điều chế một số thuốc điển hình.
4. Phương pháp kiểm nghiệm một số thuốc điển hình.
5. Tác dụng hạ huyết áp: cơ chế tác động, chỉ định, cách sử dụng.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Huyết áp là áp lực máu do ở động mạch. Có hai áp lực máu khác nhau: huyết áp tối đa hay huyết áp tâm thu và huyết áp tối thiểu hay huyết áp tâm trương.

Trước kia người ta chia huyết áp thành các mức:

- *Huyết áp bình thường*: khi huyết áp tối đa 110 mmHg (giới hạn 90–140 mmHg) và huyết áp tối thiểu 70 mmHg (giới hạn 50–90 mmHg).
- *Huyết áp cao*: khi huyết áp tối đa vượt quá 140 mmHg và huyết áp tối thiểu vượt quá 90 mmHg là cao huyết áp.

1.2. Phân loại cao huyết áp

Năm 2003 JNC VII (Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) đã quy định các mức độ cao huyết áp như bảng sau:

Bảng 26.1. Phân loại mức độ cao huyết áp theo JNC-2003

Phân loại huyết áp	HA. tâm thu (mmHg)	HA. tâm trương (mmHg)
Bình thường:	< 120	< 80
Cao huyết áp:		
– Tiền cao huyết áp	120–139	80–90
– Cao HA. giai đoạn 1	140–159	90–99
– Cao HA. giai đoạn 2	≥ 160	≥ 100

1.3. Điều trị huyết áp cao bằng thuốc

Khi huyết áp cao trên mức bình thường có thể gây nguy hiểm thì cần phải dùng thuốc. Tuy có tác dụng hạ huyết áp nhưng để nhấn mạnh mục đích chính là chống sự tăng huyết áp nên hiện nay các thuốc hạ huyết áp còn được gọi là các thuốc chống tăng huyết áp.

Việc dùng thuốc cần chú ý:

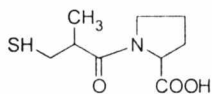
- Dùng thuốc lâu dài (có thể suốt đời).
- Chỉ nên hạ huyết áp từ từ tới huyết áp thích hợp cho từng người.
- Tuyệt đối không ngừng thuốc đột ngột mà giảm liều từ từ khi cần thiết thay thuốc để tránh hiện tượng nảy bật mà bản chất là tăng hoạt tính giao cảm. Một số thuốc dễ gây ra hội chứng nêu trên, thí dụ như: các thuốc kháng giao cảm (clonidin > methyl dopa > guanaben); các thuốc chẹn giao cảm beta (propranolol > metoprolol > pidolol).
- Nên kết hợp các thuốc chống tăng huyết áp khác nhau.

2. CÁC NHÓM THUỐC CHỐNG TĂNG HUYẾT ÁP

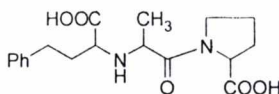
2.1. Nhóm ức chế men chuyển

Cấu trúc chung

Hai chất đầu tiên của nhóm này là captopril và enalapril.



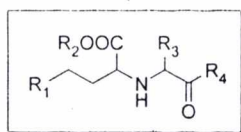
captopril

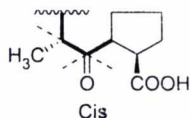
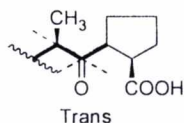


enalapril

Từ hai chất này, người ta tổng hợp một loạt các chất ức chế men chuyển (xem bảng 26.2), có cấu trúc chung như sau:

Cấu trúc trên tương thích với cấu trúc men chuyển nhờ thế có thể gắn trên men chuyển và ức chế các men này. Nhóm CH_3 – trans cho thuốc tác dụng tối đa:





Bảng 26.2. Cấu trúc một số thuốc ức chế men chuyển

Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Enalapril	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	
Lisinopril	C ₆ H ₅	H	C ₄ H ₉ -NH ₂	
Quinapril	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	
Ramipril	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	
Perindopril	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	

Các thuốc ức chế men chuyển có tác dụng tốt trong điều trị huyết áp (xem bảng 26.3). Các thuốc này ức chế một men chuyển hóa angiotensin I (peptid có 10 acid amin) không hoạt tính thành angiotensin II (peptid có 8 acid amin) có hoạt tính co mạch.

Bảng 26.3. Liều dùng của một số thuốc ức chế men chuyển

Tên thuốc	Liều dùng (mg)	Số lần/ ngày
Captopril	12,5 – 150	2–3
Enalapril	2,5 – 40	1
Lisinopril	5 – 40	1
Perindopril	4 – 8	1
Alacepril	12,5 – 25	2
Benazepril	5 – 80	2
Cilazapril	2,5 – 5	1
Delapril	7,5 – 30	2
Fosinopril	10 – 40	1
Quinapril	5 – 80	1–2
Ramipril	1,25 – 30	1
Trandolapril	2	1 – 2

Ngoài ra các thuốc ức chế men chuyển còn ức chế một men chuyển khác tác dụng chuyển hóa bradykinin (có tác dụng giãn mạch hạ huyết áp) do đó bradykinin sẽ tồn tại lâu và có tác dụng hạ huyết áp. Như vậy các thuốc ức chế men chuyển có tác dụng kép.

Chỉ định

Các thuốc ức chế men chuyển có hiệu quả với mọi mức độ, mọi giai đoạn của cao huyết áp và với hầu hết các tình huống bệnh khác trừ thai nghén và cho con bú, suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Không có tương tác thuốc xấu. Kết hợp với các thuốc hạ áp khác thường cho kết quả tốt.

Tác dụng phụ

Một số tác dụng phụ chính là: ho khan, dị ứng, phù, nhất là phù vùng thanh đới gây nguy hiểm nên cảnh giác ở liều đầu tiên và khi dùng liều cao cần sẵn adrenalin để cấp cứu.

Hiện nay các thuốc ức chế men chuyển ngày càng được ưa chuộng vì hiệu quả cao, tác dụng phụ ít, sử dụng đơn giản, dung nạp tốt.

2.2. Nhóm đối kháng receptor angiotensin II

Sơ lược về các thuốc kháng receptor angiotensin II

Các thuốc kháng receptor angiotensin II (AIIRAs) là nhóm thuốc trị cao huyết áp mới có triển vọng tốt: cơ quan FDA cho phép sử dụng losartan từ năm 1995, valsartan từ năm 1996, candesartan từ năm 1997, irbesartan và telmisartan từ năm 1998.

Angiotensin II (tạo từ angiotensin I và được xúc tác bởi men chuyển (ACE; kininase II) là tác nhân co mạch, tăng huyết áp, kích thích tổng hợp aldosteron, tái hấp thu Na⁺, kích thích tim.

Các thuốc kháng receptor angiotensin II (AIIRAs) ức chế sự co mạch và hiệu quả bài tiết aldosteron của angiotensin II do cản trở sự gắn angiotensin II lên receptor AT₁ (receptor angiotensin type 1).

Receptor AT₁ có ở nhiều mô (như cơ trơn thành mạch, tuyến thượng thận). Cũng có receptor AT₂ ở nhiều mô, nhưng nó không liên quan tới điều hòa tim mạch.

Các thuốc kháng angiotensin II tác động lên receptor AT₁ mạnh hơn receptor AT₂ nhiều lần (losartan–1000 lần; candesartan–10.000 lần; valsartan–20.000 lần; irbesartan–8500 lần; telmisartan–3000 lần).

In vitro cho thấy sự gắn losartan là thuận nghịch, cạnh tranh trên receptor AT₁. Hoạt tính của chuyển hóa chất của losartan mạnh hơn 10–10 lần losartan. Còn chuyển hóa chất valsartan kém hoạt tính trên receptor AT₁.

AIIRAs không ức chế men chuyển (kininase II, enzym chuyển angiotensin I thành angiotensin II và phân hủy bradykinin), cũng như không gắn hay khóa hormon khác hoặc kênh ion liên quan tới điều hòa tim mạch.

Chỉ định

Trị tăng huyết áp.

Dùng một mình hay phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc và ở phụ nữ có thai.

2.3. Nhóm chẹn receptor β -adrenergic

Sơ lược về receptor β -adrenergic

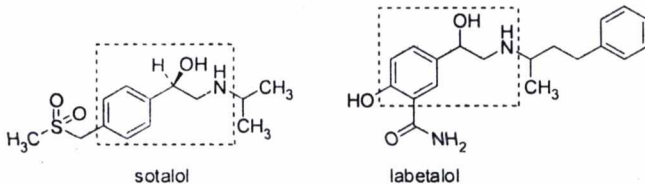
Các thuốc chẹn beta, có cấu trúc rất giống các thuốc cường giao cảm (xem chương 14).

Receptor β -adrenergic mà chủ yếu là β_1 , khi kích thích sẽ làm tăng tần số, biên độ tim, tốc độ dẫn truyền nhĩ thất, tăng tiết renin.

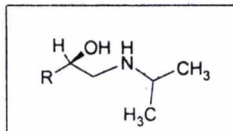
Receptor β -adrenergic còn kích thích adenylcyclase thông qua protein-Gs và tăng AMP vòng, mở kênh Ca^{++} cảm ứng với điện thế của cơ vân và cơ tim. Do đó khi dùng các thuốc chẹn receptor β -adrenergic sẽ làm hạ huyết áp.

Các thuốc chẹn receptor β -adrenergic được chia thành hai nhóm: phenylethanolamin và aryloxypropanolamin:

♦ Dẫn chất phenylethanolamin

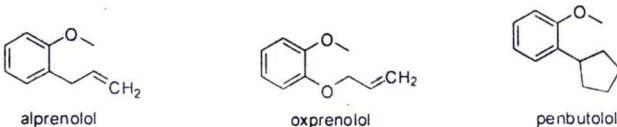


♦ Các dẫn chất aryloxypropanolamin (N-isopropyl)



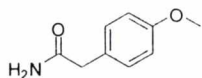
* Aryloxypropanolamin có một nhóm thế vị trí ortho, với nhóm thế R như sau:

R =

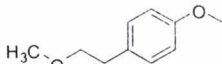


* Aryloxypropanolamin có một nhóm thế vị trí para, với nhóm thế R như sau:

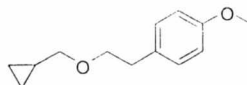
R =



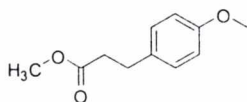
atenolol



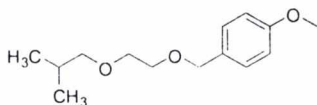
metoprolol



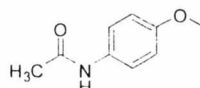
betaxolol



esmolol



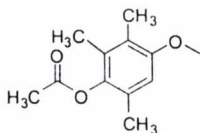
bisoprolol



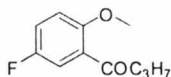
pratolol

* Aryloxypropanolamin có nhiều nhóm thế trên nhân thơm benzen, với nhóm thế R như sau:

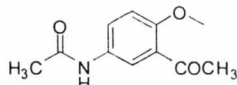
R =



metipranolol



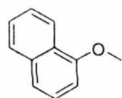
butofilolol



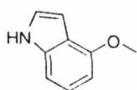
acetobutolol

* Aryloxypropanolamin có khung là hai vòng thơm, hoặc một dị vòng và một vòng thơm ngưng tụ, với nhóm thế R như sau:

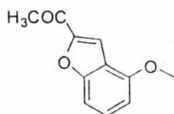
R =



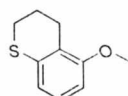
propranolol



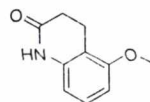
pindolol



befunolol

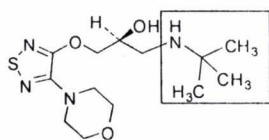


tertatolol

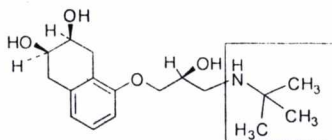


cartolol

Các dẫn chất aryloxypropanolamin (N-terbutyl)



timolol



nadolol

Cơ chế tác động

Các thuốc này khi dùng liều nhỏ có ái lực mạnh với các receptor β -1 và β -2 nằm trên tế bào của các cơ quan nhận tác động của thần kinh giao cảm. Do có cấu trúc giống norepinephrin các chất này tranh chấp với norepinephrin trên

receptor β -1 và β -2 (chủ yếu là β -1 có ở cơ tim) làm mất sự hoạt hóa trên các receptor này dẫn tới giảm co bóp của tim, hạ tần số tim, kết quả làm hạ huyết áp. Cần chú ý β -2 có nhiều ở các cơ trơn khác mà không có ở cơ tim nên thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân bị cao huyết áp kèm theo hen phế quản.

Bảng 26.4. Một số thuốc chống tăng huyết áp chẹn receptor β

Loại	Thuốc	Liều dùng (mg)	Số lần/ngày
Thuốc không chọn lọc trên tim ($\beta_1 + \beta_2$)	Propranolol	10 – 160	2-4
	Pidolol	5 – 30	2
	Nadolol	20 – 240	1
	Timolol	10 – 30	2
Thuốc chọn lọc trên tim ($\beta_1 + \beta_2$)	Metoprolol	50 – 400	2
	Atenolol	25 – 500	1
	Acebutolol	400 – 1200	1-2
	Esmolol	500 μ g/kg	Tác dụng ngay dưới 5 phút
Chẹn α và β	Labetalol	100 – 1200	2 lần (tác dụng ngay < 5 phút)
	Celiprolol	200 – 6000	1

Chỉ định

Cao huyết áp nhẹ và vừa nhất là khi có triệu chứng cường giao cảm (bút rút, chuyển hóa cơ bản cao, mạch nhanh, độ chênh lệch tâm thu và tâm trương lớn) có stress, thiếu máu cục bộ và nhất là có trải qua nhồi máu cơ tim.

Chống chỉ định

Suy tim ứ đọng, hen phế quản, đái tháo đường.

Tác dụng phụ

Suy tim, co thắt phế quản, rối loạn lipid huyết, trầm cảm, buồn nôn.

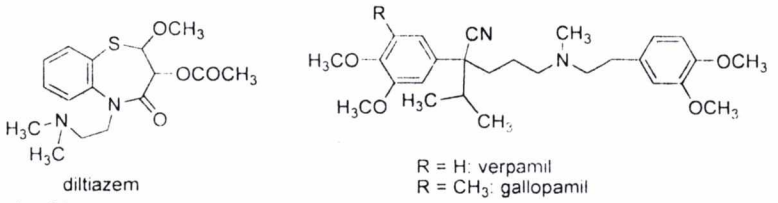
2.4. Thuốc chống tăng huyết áp ức chế dòng calci (–Ca)

Dại cương

Verapamil là một diphenyl alkylamin được biết từ 1962 như một thuốc giãn mạch vành, làm chậm nhịp. Verapamil có tác dụng chẹn beta và ức chế sự di chuyển Ca^{++} đi vào tế bào. Hai chất tiếp theo của thế hệ đầu tiên ức chế dòng Ca^{++} là nifedipin (1981) và diltiazem (1982) đã được tìm ra. Hai chất này có cơ chế tác động tương tự nhưng có cấu trúc hoàn toàn khác nhau. Nifedipin là dẫn chất dihydropyridin và diltiazem là một benzodiazepin. Sau đó nhiều dẫn chất giống nifedipin đã được tìm ra như Amlodipin, felodipin, isradipin, nicardipin và nimodipin. Những chất này được gọi là các thuốc ức chế Ca^{++} thế hệ 2.

Nói chung tất cả các thuốc ức chế Ca^{++} có hiệu quả hạ huyết áp và chống đau

thất ngược tuy rằng hiệu quả tác dụng khác nhau. Các thuốc ức chế Ca^{++} cũng có tác dụng với mọi mức độ cao huyết áp.



Cơ chế tác động

Các thuốc nhóm ức chế dòng Ca^{++} ức chế chọn lọc những kênh vận chuyển các ion Ca^{++} ở màng cơ trơn tiểu động mạch và cơ tim. Dòng Ca^{++} kích hoạt các protein co bóp của sợi cơ trơn. Sự ức chế dòng Ca^{++} dẫn đến giảm co thắt, giãn mạch, hạ huyết áp. Ngoài ra còn có cơ chế hạ áp do tăng đào thải Na^+ qua nước tiểu.

Bảng 26.5. Một số thuốc ức chế Ca^{++} hạ huyết áp

Loại	Thuốc	Liều dùng (mg)	Số lần/ ngày
Tác dụng ở tim và mạch máu	Verapamil	80 (uống); 5-10 (tiêm tĩnh mạch)	3
	Diltiazem	30 -75 (uống)	4
		0,25-0,3 (tiêm) tĩnh mạch điều trị nhịp nhanh	
Tác dụng chủ yếu ở mạch	Nifedipin	30 (uống trị đau thắt ngực)	1-2
	Nicardipin	20 (uống); 10 (tiêm tĩnh mạch)	3
	Isradipin	5 – 20	1
	Nitredipin	20	1
	Felodipin	10	1
	Lacidipin	4 – 6	1
	Amlodipin	5 – 10	1
	Nimodipin	60	4
	Flunarizin	10	1
Tác dụng phức tạp	Urapidil	60 (uống)	2
	Bepidil	25/20 giây (tiêm tĩnh mạch)	1-3
		100	3

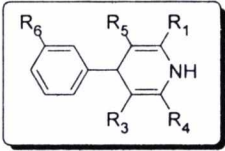
Chỉ định

- Tùy từng tình trạng bệnh mà chọn những thuốc khác nhau, thí dụ:
- Verapamil dùng cho những bệnh nhân cao huyết áp có nhịp tim nhanh.
 - Diltiazem dùng cho những bệnh nhân cao huyết áp có kèm thiếu máu cục bộ.
 - Nifedipin dùng cho những bệnh nhân cao huyết áp có nhịp tim chậm.

Tác dụng phụ

Tụt huyết áp, suy tim, đau đầu, cơn nóng bừng, đỏ da, phù, táo bón, suy gan...
Tác dụng phụ tùy vào từng thuốc và bệnh nhân.

Bảng 26.6. Cấu tạo một số một số thuốc ức chế Ca⁺⁺ cấu trúc dihydropyridin



Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
Nifedipin	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	NO ₂	H
Nicardipin	CH ₃	COOCH ₃		CH ₃	H	NO ₂
Nitrenpidin	CH ₃	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	NO ₂
Nimodipin	CH ₃	COO(CH ₃) ₂		CH ₃	H	NO ₂
Nisoldipin	CH ₃	COOCH ₃		CH ₃	NO ₂	H
Niguldipin	CH ₃	COOCH ₃		CH ₃	H	NO ₂
Nilvadipin	CH ₃	COOCH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	CN	H	NO ₂
Franidipin	CH ₃	COOCH ₃		CH ₃	H	NO ₂
Benidipin	CH ₃	COOCH ₃		CN	H	NO ₂
Felodipin	CH ₃	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃	Cl	Cl
Amilodipin	CH ₃	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅		Cl	H
Lacidipin	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	CH=CH-COOC ₄ H ₉	H
Isradipin	CH ₃	COOCH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	CH ₃		
Daradipin	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃		
Oscodipin	CH ₃	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃		

Tương tác thuốc

Kết hợp tốt với các thuốc hạ huyết áp khác, trừ một vài trường hợp đặc biệt như diltiazem không nên phối hợp với thuốc chẹn beta vì có thể tụt huyết áp.

2.5. Các thuốc ức chế thần kinh giao cảm (ngoại trừ chẹn beta)

Thần kinh giao cảm làm tăng huyết áp do tác dụng: co mạch, tăng tần số tim, tăng trương lực tĩnh mạch, tăng co sợi cơ tim... Các thuốc ức chế thần kinh giao cảm đối kháng với các tác dụng trên.

Chỉ định

Huyết áp cao ở mức độ vừa và nhẹ.

Tác dụng phụ

Hạ huyết áp thể đứng nổi bật là guanethidin.

Bảng 26.7. Các thuốc ức chế giao cảm hạ huyết áp

Nhóm thuốc	Tên thuốc	Liều dùng (mg)	Số lần/Ngày
Thuốc kim giao cảm tác động trung ương	Methyldopa	250	2-3
	Clonidin	0,1-0,3	3
Chẹn hạch giao cảm	Trimethaphan	3-4/phút, tiêm IV	
Thuốc kim giao cảm tác động ngoại vi	Guanethidin	10-50 tăng từ từ	1
	Reserpin	0,5	1
Thuốc chẹn alpha	Prazosin	5	1
	Phenoxybenzamin	10	1
	Doxazosin	1-8	1
	Terazosin	1-5	1
	Phentolamin	1-15, tiêm IV	

2.6. Các thuốc giãn mạch trực tiếp

Hydralazin và natri nitroprusid giãn cơ trơn mạch máu do tạo NO trong các tế bào cơ trơn.

Minoxidil tác dụng trực tiếp trên mạch máu qua cơ chế ức chế phosphodiesterase dẫn đến làm chậm thủy phân adenosin monophosphat vòng gây giãn mạch.

Diazoxid gây giãn mạch ngoại biên dẫn đến hạ huyết áp. Diazoxid có tác dụng lên sự phân cực trên màng tế bào động mạch bởi sự hoạt hóa K⁺ATPase.

Chỉ định

Cao huyết áp vừa và nặng.

Bảng 26.8. Liều dùng các thuốc giãn mạch hạ huyết áp nhóm giãn mạch

Nhóm thuốc	Tên thuốc	Liều dùng (mg)	Số lần/ngày
Giãn động mạch	Hydralazin	10 – 75	4
	Minoxidil	2,5 – 50	2
	Diazoxid	1 – 3/kg, tiêm tĩnh mạch	
Giãn cả động mạch và tĩnh mạch	Natrinotropusid	0,5 – 8 µg/kg, tiêm tĩnh mạch	

Chống chỉ định

Bệnh mạch vành, suy tim, đái tháo đường.

Tác dụng phụ

- *Hydralazin*: nhịp nhanh, đau thắt ngực, buồn nôn, tiêu chảy.
- *Minoxidil*: nhịp nhanh, giữ nước và muối, gây phù.
- *Na nitroprusid*: buồn nôn, đỏ mề hôi,
- *Diazoxid*: tăng đường huyết, uric, giữ Na⁺, nhịp nhanh.

2.7. Các thuốc lợi tiểu hạ huyết áp

Cơ chế tác động

Tăng bài tiết Na⁺ dẫn đến giảm nước, giảm thể tích huyết tương, giảm cung lượng tim, hạ huyết áp (Na⁺ làm tăng độ cứng chắc của các tiểu động mạch). Tăng phản ứng thần kinh của các tiểu động mạch.

Chỉ định

Cao huyết áp nhẹ và vừa. Huyết áp ở người già và người mập phì.

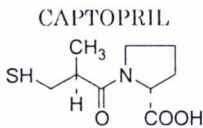
Tác dụng phụ

- Rối loạn nước và điện giải (K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺).
- Rối loạn chuyển hóa lipid, uric, đường.

Chống chỉ định

Suy thận, đái tháo đường.

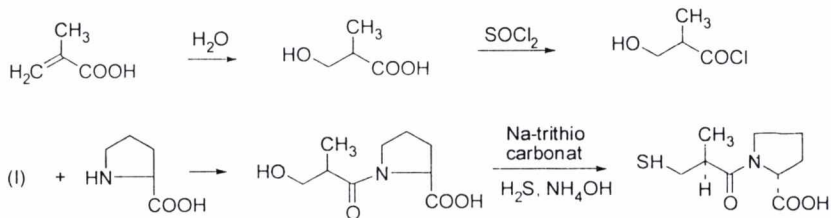
3. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP THÔNG DỤNG



$C_9H_{15}NO_3S$ P.t.l: 217, 28

Tên khoa học: (S)–1–(3-Mercapto–2-methyl–1-oxo propyl)–L–prolin

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, mùi sulfid. Dễ tan trong nước, methanol, ethanol và cloroform.

Độ chảy: 104–110 °C

Năng suất quay cực: –125 đến –134

Phổ UV: trong môi trường acid không cho cực đại trong vùng 230–360 nm, nhưng trong môi trường kiềm cho cực đại hấp thụ ở bước sóng 238nm.

Phổ IR: có cực đại đặc trưng ở 1589 cm^{-1} (carboxamid).

Phản ứng với paladium clorid cho màu cam (tạo phức).

Phản ứng với natri nitroprusid cho màu tím (nhóm carbonyl).

Kiểm nghiệm

Định tính

Các phản ứng màu, phổ UV trong môi trường kiềm, phổ IR, sắc ký lớp mỏng.

Thử tinh khiết

Tro sulfat, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

- Định lượng chức acid (phương pháp acid–base).
- Định lượng bằng phương pháp iodid–iodat (dựa vào tính khử của nhóm SH).

Tác dụng

Captopril là thuốc ức chế men chuyển dùng trong điều trị huyết áp cao, xung huyết tim. Gần đây captopril mới trở thành thuốc hàng đầu trị cao huyết áp. Do tác dụng ngắn nên thường dùng 2–3 lần trong một ngày.

Chỉ định

Điều trị cao huyết áp.

Dùng một mình hay phối hợp với thuốc lợi tiểu, suy tim.

Tác dụng phụ

Khoảng 12% trong đó có thể là: nôn, buồn nôn, ho, có thể tạo phức chelat với Zn^{2+} gây sự thiếu Zn^{2+} , đau đầu, giảm bạch cầu. Hiếm khi thấy hạ huyết áp quá

mức. Nguy hiểm nhất là gây phù mạch dưới lưỡi, thanh quản gây ngên khí quản cần cấp cứu.

Dạng dùng

Viên nén 25; 50 mg

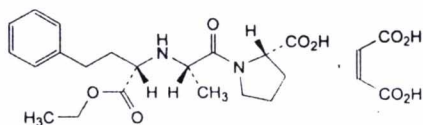
Liều dùng

Liều đầu 25–50 mg/ ngày sau tăng dần có thể tới 150 mg/ngày.

Không dùng cho người có thai hoặc suy thận nặng.

Bảo quản: bảng B

ENALAPRIL MALEAT

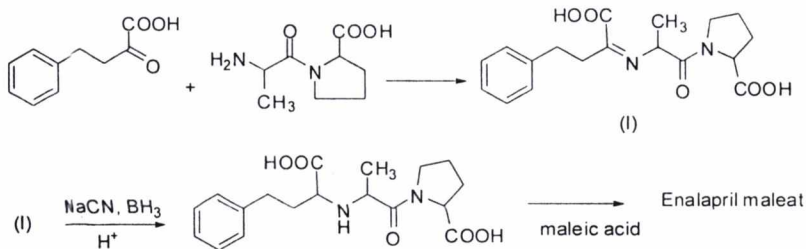


$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

P.t.l: 492,52

Tên khoa học: (S)-1-[N- [1-(Ethoxycarbonyl)-3-phen ylpropyl]-L-alanyl]-L-prolin maleat

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, dễ tan trong methanol, DMF, ethanol, hơi tan trong nước, tan trong các dung môi ít phân cực, tan trong các dung môi phân cực.

Kiểm nghiệm

Định tính

Nhiệt độ nóng chảy: 144°C

Năng suất quay cực: từ -41° đến -43,5°C

Phổ IR: 1640 và 1720cm⁻¹

Thử tính khiết

Kim loại nặng, tro sulfat, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

- Phổ UV.
- Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).
- Nếu dạng tự do thì có thể định lượng bằng phương pháp acid-base.

Tác dụng

Enalapril thuốc ức chế men chuyển đã được FDA chấp thuận từ năm 1985.

Chỉ định

Cao huyết áp mọi thể, mọi giai đoạn.

Tác dụng phụ

Hạ huyết áp, đau ngực, đánh trống ngực, tiêu chảy, nôn, buồn nôn...

Chống chỉ định

Mẫn cảm thuốc, thai nghén (dễ non, hạ huyết áp bào thai).

Không dùng cho trẻ em. Thận trọng với người bị bệnh thận.

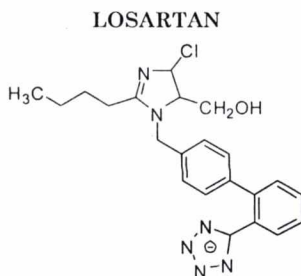
Dạng dùng

Viên 2,5 mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg.

Liều dùng

Uống 10–40 mg/ngày trước hay sau bữa ăn.

Bảo quản: bảng B



$C_{22}H_{22}ClKN_6O$

P.t.l: 422,92

Tên khoa học: 2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng sáng.

Nhiệt độ nóng chảy: 183,5–184,5 °C.

Tác dụng

Losartan là thuốc đầu tiên trong nhóm kháng angiotensin II receptor, được FDA cấp phép 1995.

Chỉ định

Trị huyết áp cao.

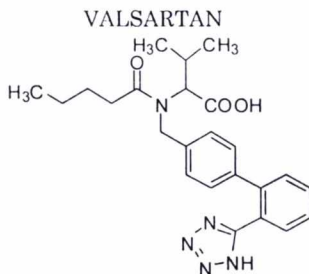
Tác dụng phụ

Losartan nói chung ít tác dụng phụ, tiêu chảy (2,4%), khó tiêu (1,3%) các phản ứng phụ ở cơ và xương như đau lưng, đau chân. Các phản ứng ở hệ thần kinh: hoa mắt, chóng mặt.

Liều dùng

Tùy tình trạng bệnh nhân liều khởi đầu thường là 50 mg/ngày.

Bảo quản: bảng B



$C_{24}H_{29}N_5O_3$

P.t.l: 453,35

Tên khoa học: *N*-(1-oxopentyl)-*N*-[[2'-(1-H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-*L*-valin.

Tính chất

Kết tinh từ diisopropyl ether, nhiệt độ nóng chảy: 116–117 °C.

Tác dụng

Tương tự losartan, được FDA cho phép sử dụng trong lâm sàng 1996.

Chỉ định

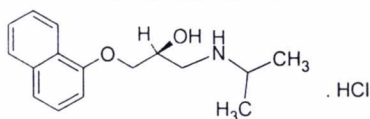
Trị huyết áp cao.

Dạng dùng và liều dùng

Viên nang 80 mg, 160 mg.

Người lớn: 80–320 mg/ngày.

PROPRANOLOL

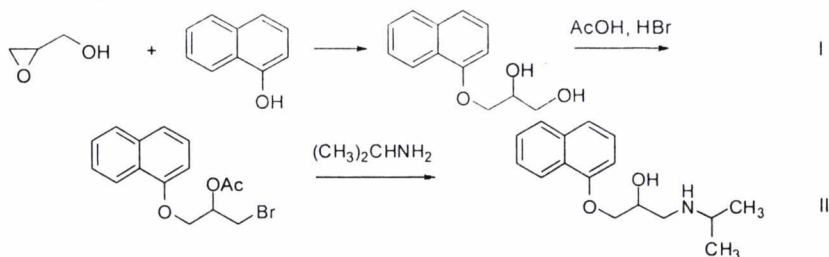


$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

P.t.l: 295,81

Tên khoa học: 1-[(1-methylethyl)amino]-3-(1-naphthalenyloxy)-2-propanol hydroclorid.

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần trắng, tan trong nước và ethanol, hơi tan trong cloroform, không tan trong ether.

Nhiệt độ chảy: 163–169 °C.

Năng suất quay cực: từ –1 đến +1°.

Phổ UV: 290, 306, 319 nm.

Phản ứng với thuốc thử Marquis cho màu xanh.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ UV, IR, định tính ion Cl[–].

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc, tạp liên quan, tro sulfat, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

– Phương pháp phổ UV đo ở bước sóng 290 nm.

– Phương pháp acid–base.

Tác dụng

Propranolol là chất đầu tiên kháng receptor β–adrenergic, không chọn lọc như nadolol.

Propranolol là hợp chất có hoạt tính quang học và chỉ có đồng phân L có hoạt tính.

Chỉ định

– Trị cao huyết áp.

– Propranolol có tác dụng trị đau nửa đầu (hội chứng migraine) do tác dụng ức chế tiết renin, và cản trở catecholamin phân giải lipid.

– Propranolol có tác dụng trong điều trị nhiễm độc tuyến giáp. Tác dụng này khác nhau giữa 2 đồng phân L–propranolol ức chế beta và có thể cải thiện tốt

các triệu chứng kèm theo nhiễm độc tuyến giáp như run, lo lắng, hồi hộp, D-propranolol cản trở sự chuyển T_3 thành T_1 , nhưng hiệu quả kém.

– Đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, loạn nhịp.

Tác dụng phụ

Ít và nhẹ có thể là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau dạ dày, mất ngủ, bất lực, chậm nhịp tim.

Chống chỉ định

Shock do tim, nhịp chậm, hen suyễn.

Dạng dùng

Viên 10, 20, 40, 60, 80, 120 mg. Ống tiêm 5 mg/5 ml

Liều dùng

Cao huyết áp: 40 mg/ngày.

Đau thắt ngực: 80–320 mg/ngày.

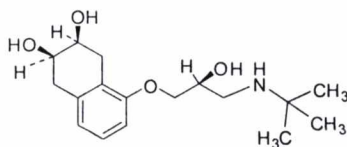
Loạn nhịp: 10–30 mg/ngày.

Nhồi máu cơ tim: 180–240 mg/ngày.

Nhức nửa đầu: người lớn, 80 mg/ngày; trẻ em 2 – 4 mg/ngày.

Bảo quản: bảng B

NADOLOL



$C_{17}H_{17}NO_4$

P.t.l: 309,4

Tên khoa học: 5-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-1, 2, 3, 4-tetrahydro-2,3-naphthalenediol.

Chỉ định

Dự phòng đau thắt ngực, cao huyết áp, loạn nhịp.

Chống chỉ định

Hen suyễn, suy tim, xung huyết tim.

Chú ý

Nadolol cho phản ứng dương tính giả của doping. Không dùng thuốc đột ngột vì có thể bị loạn nhịp nặng, nhồi máu cơ tim, tử vong đột ngột.

Dạng dùng

Viên 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg.

Liều dùng

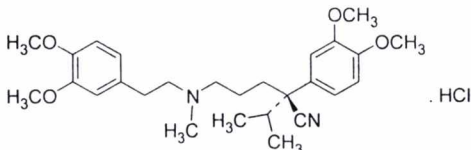
Huyết áp cao: 80 mg/ngày

Đau thắt ngực: 80 mg/ngày

Loạn nhịp: 40 – 80 mg/ngày

Bảo quản: bảng B

VERAPAMIL HYDROCLORID



C₂₇H₃₈N₂O₄·HCl

P.t.l: 491,07

Tên khoa học: α-[3-[[2-(3,4-Dimethoxyphenyl) ethyl]methylamino]propyl]-3,4-dimethoxy-α-(1-methyl ethyl)benzeneacetonitril hydroclorid.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, dễ tan trong cloroform, tan trong nước, hơi tan trong ethanol, thực tế không tan trong ether.

Nhiệt độ chảy: khoảng 144 °C.

Phản ứng dương tính với thuốc thử Liebermann (màu đen) và Marquis (màu xám)

Phản ứng với dung dịch HgCl₂ 5% cho tủa trắng.

Phản ứng oxy hóa với KMnO₄/H₂SO₄ cho tủa tím chuyển nhanh chóng sang vàng.

Phổ UV có cực đại hấp thụ ở 278nm (HCl 0,01 N).

Kiểm nghiệm

Định tính

Các phản ứng màu, phổ IR, phổ UV, phản ứng Cl⁻, SKLM, nhiệt độ chảy.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc dung dịch, tạp chất liên quan, tro sulfat, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

– Phương pháp môi trường khan trong acid cetic khan với sự có mặt của thủy ngân acetat và chuẩn độ bằng HClO₄ 0,1 N.

– Đo UV ở bước sóng 278 nm trong HCl 0,01 N hay trong hỗn hợp methanol/HCl (9/1).

Tác dụng

- Verapamil là thuốc uống ức chế dòng calci.
- Được dùng trong điều trị đau thắt ngực, huyết áp cao, và loạn nhịp thất.

Chỉ định

- Đau thắt ngực.
- Loạn nhịp.
- Cao huyết áp.

Chống chỉ định

Huyết áp thấp, suy tim xung huyết.

Dạng dùng

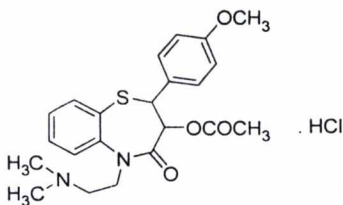
- Viên 40 mg, 80 mg, 120 mg và 240 mg; viên tác dụng kéo dài 240 mg.
- Ống tiêm 5 mg/2 ml và 10 mg/4 ml.

Liều dùng

- Đau thắt ngực: 80 – 120 mg × 3 lần/ngày.
- Loạn nhịp: 60 – 80 mg × 3–4 lần/ngày.
- Huyết áp cao: 80 mg × 3 lần/ngày.
- Tiêm tĩnh mạch chậm 5–10 mg trong 2 phút.

Bảo quản: bảng B

DILTIAZEM HYDROCLORID



$C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$

P.t.l: 450,9

Tên khoa học: (2-S-cis)-3-(acetyloxy)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5 H)-on, hydroclorid

Tính chất

Bột kết tinh trắng, dễ tan trong cloroform, methanol, nước và acid formic, hơi tan trong ethanol và không tan trong ether.

Năng suất quay cực: +110 đến +116

Nhiệt độ chảy: 210 °C

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, phản ứng của Cl⁻, sắc ký lớp mỏng đối chiếu chất chuẩn.

Thử tinh khiết

Kim loại nặng, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Phương pháp acid-base

Phương pháp định lượng môi trường khan.

Phương pháp sắc ký lỏng.

Tác dụng

Diltiazem là thuốc ức chế calci có cấu trúc benzothiazepin và giống verapamil khi sử dụng trong lâm sàng. Diltiazem được FDA cho phép sử dụng năm 1982.

Diltiazem ức chế dẫn truyền qua nút nhĩ thất mạnh hơn nifedipin và tương đương verapamil. Diltiazem kém hiệu quả trên mạch ngoại biên hơn nifedipin và các dẫn chất dihydropyridin. Diltiazem không ảnh hưởng đến sự tiết insulin.

Chỉ định

- Đau thắt ngực.
- Huyết áp cao.
- Loạn nhịp tim.

Chống chỉ định

- Rối loạn chức năng xoang, block nhĩ thất.
- Suy gan, suy thận.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

Dạng dùng

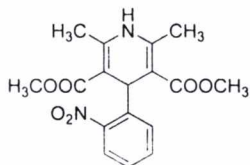
- Viên nén 30, 60, 90, 120 mg.
- Viên nang: 60, 90, 120, 300 mg.
- Bột pha tiêm: 25, 100 mg.

Liều dùng

- Đau thắt ngực: 30 mg × 4 lần /ngày có thể tăng tới 180–360 mg/ngày.
- Huyết áp cao: 60 –120 mg × 2 lần/ngày có thể tăng tới 240–360 mg/ngày (viên chậm).
- Nhịp tim nhanh tiêm tĩnh mạch 0,25–0,3 mg/2phút.

Bảo quản: bảng B

NIFEDIPIN

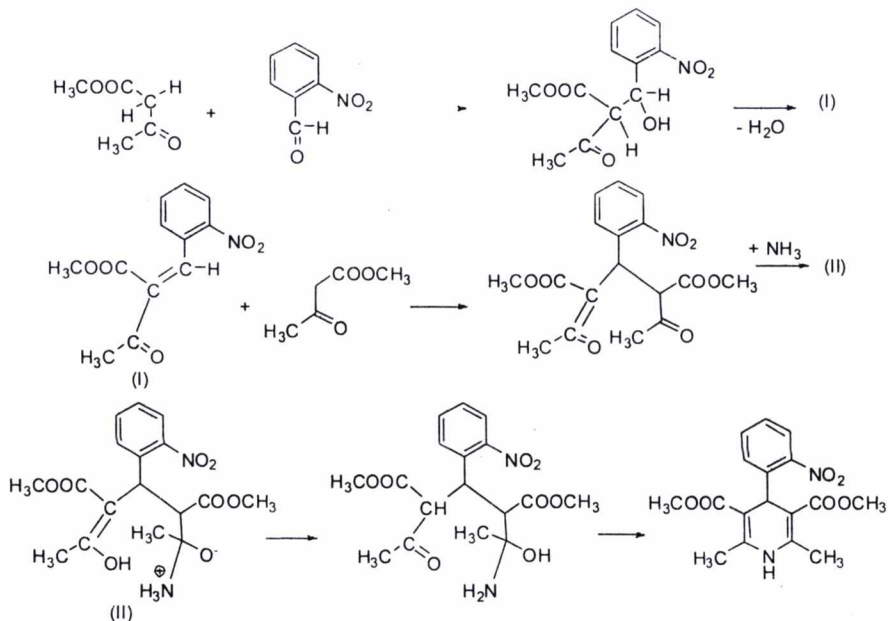


$C_{17}H_{16}N_2O_6$

P.L.I: 346,34

Tên khoa học: 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridin dicarboxylic acid dimethyl ester

Điều chế



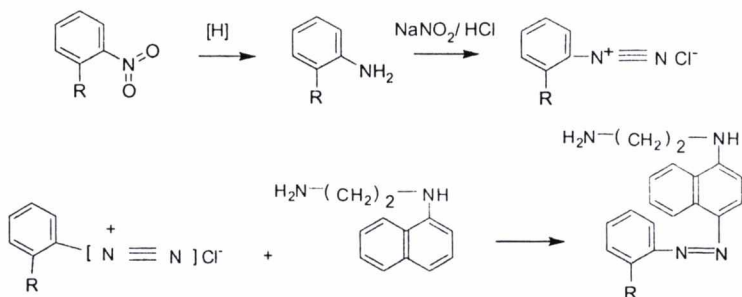
Tính chất

Bột kết tinh màu vàng dễ bị sẫm màu ngoài ánh sáng.

Dễ tan trong aceton và cloroform hơi tan trong ethanol và thực tế không tan trong nước.

Nhiệt độ nóng chảy: 171–175 °C.

Sau khi khử hóa nhóm nitro thành nhóm $-NH_2$ nifedipin cho phản ứng diazo hóa và ngưng tụ với N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydrochlorid cho màu đỏ.



Kiểm nghiệm

Định tính

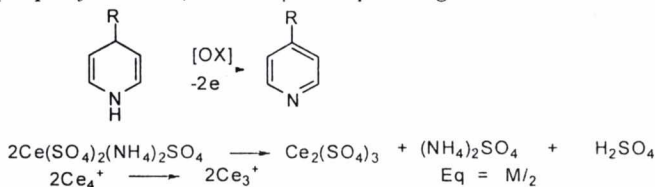
Phổ UV, IR, sắc ký, phản ứng diazo hóa.

Thử tính khiết

Tạp chất liên quan, kim loại nặng, tro sulfat, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Phương pháp oxy hóa khử, chuẩn độ nifedipin bằng cericamonisulfat:



Phương pháp UV (do độ hấp thụ ở bước sóng 350 nm).

Phương pháp định lượng môi trường khan dùng dung dịch chuẩn độ acid pecloric/acid acetic.

Tác dụng

Nifedipin là chất đầu tiên của dẫn chất dihydropyridin ức chế dòng calci, tìm thấy năm 1972, nhưng đến năm 1981 mới được FDA cho phép sử dụng.

Chỉ định

- Đau thắt ngực
- Tăng huyết áp

Tác dụng phụ

Nhức đầu, buồn nôn, bốc hỏa, phù chân.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm thuốc.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

Dạng dùng

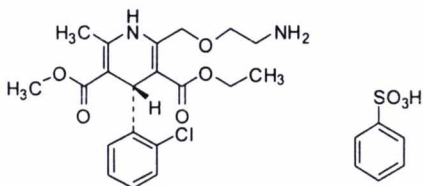
Viên 10, 20 mg

Liều dùng

- Đau thắt ngực: dùng viên tác dụng chậm, 10–40 mg/lần × 2 lần/ngày.
- Tăng huyết áp: dùng viên tác dụng chậm, 10–40 mg/lần × 2 lần/ngày.
- Dùng viên đặt dưới lưỡi: 1 viên sau 60 phút đặt thêm 1 viên nếu thấy chưa có tác dụng tốt.

Bảo quản: bảng B

AMILODIPIN BESYLAT

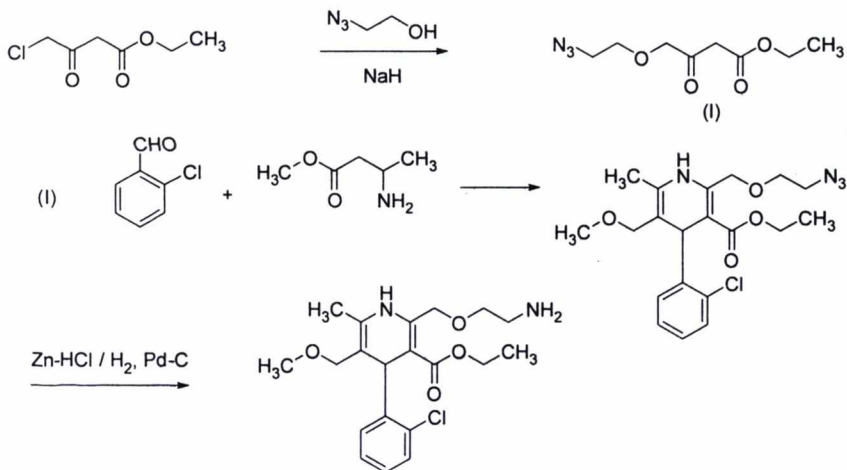


$C_{20}H_{25}NO_5$, $C_6H_6O_3S$

P.t.l: 408,88

Tên khoa học: 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-clo rophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylic acid 3-ethyl 5-methyl ester, benzenesulfonat

Điều chế



Tác dụng

Amiloripin là thuốc chẹn dòng calci tương tự nifedipin. Amiloripin được FDA cho phép sử dụng 1992 và năm 1995 được dùng trong các bệnh tim mạch.

Chỉ định

Đau thắt ngực, tăng huyết áp.

Tác dụng phụ

Nhức đầu, chóng mặt buồn nôn, phù chân, đánh trống ngực.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm thuốc, cẩn thận cho người suy gan vì thuốc tác động chậm.
- Không nên dùng cho phụ nữ có thai.

Dạng dùng

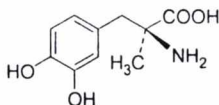
Viên nang 5 mg.

Liều dùng

Người lớn: 5–10 mg × 1 lần/ngày.

Bảo quản: bảng B

METHYLDOPA



$C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\# H_2O$

P.t.l: 238,24

Tên khoa học: 3-Hydroxy-α-methyl-L-tyrosin

Chỉ định

Huyết áp cao

Tác dụng phụ

Rối loạn chức năng gan, thiếu máu (hiếm gặp)

Chống chỉ định

Bệnh gan.

Mẫn cảm thuốc.

Dạng dùng

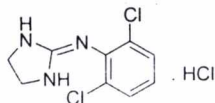
- Viên: 125 mg, 250 mg, 500 mg.
- Hỗn dịch uống: 250 mg/5 ml.
- Tiêm: 250 mg/5 ml.

Liều dùng

- Người lớn: 250 mg × 2–3 lần/ngày
- Trẻ em: 10 mg/kg/ngày

Bảo quản: bảng B

CLONIDIN HYDROCLORID



$C_9H_9N_3Cl_2 \cdot HCl$

P.t.l: 266,5

Tên khoa học: Diclorophenyl)-4,5-dihydro-1 H- imidazol-2-amin hydroclorid

Chỉ định

Huyết áp cao.

Tác dụng phụ

Buồn ngủ, khô miệng.

Chống chỉ định

- Trầm cảm.
- Thận trọng cho người bệnh thận, xơ vữa động mạch, phụ nữ có thai và cho con bú.
- Không ngừng thuốc đột ngột vì có thể gây tăng huyết áp nhanh (hiện tượng nảy bật).

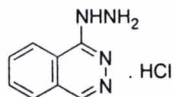
Dạng dùng

- Viên: 0,1 mg; 0,15 mg; 0,2 mg.
- Thuốc tiêm: 0,15 mg/ml.

Liều dùng

- Uống: 0,1-0,3 mg $\times$ 2 lần/ngày
- Tiêm: 0,4-0,6 mg/ngày

HYDRALAZIN HYDROCLORID



$C_8H_8N_4 \cdot HCl$

P.t.l: 196,64

Tên khoa học: 1(2 H)-phthalazinon hydrazon; 1-hydrazinophthalazin.

Chỉ định

Trị tăng huyết áp vừa và nặng.

Ít dùng để trị cơn huyết áp khẩn cấp vì tác dụng khá chậm.

Tác dụng phụ

- Đỏ bừng, nhức đầu (giãn mạch quá), tim nhanh, hồi hộp, đau thắt ngực (phản xạ bù).

- Hội chứng giống lupus ban đỏ (đau cơ, đau khớp, ban đỏ, thiếu máu, tiêu huyết....)
- Thận trọng với những người bị bệnh mạch vành vì tăng nhịp tim, tăng nhu cầu oxy tim.

Chống chỉ định

- Bệnh thận.
- Bệnh mạch vành.

Dạng dùng

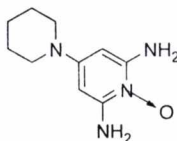
- Viên nén: 10, 25, 50, 100 mg.
- Thuốc tiêm: 20 mg/ml.

Liều dùng

Uống: 25–50 mg × 2–4 lần/ngày.

Tiêm tĩnh mạch chậm: 5–20 mg trong 20 phút có thể lặp lại sau 30 phút.

MINOXIDIL



$C_9H_{15}N_5O$

P.t.l: 209,25

Tên khoa học: 6-(1-piperidinyl)-2,4-pyrimidinediamin 3-oxid

Chỉ định

- Vì có nhiều tác dụng phụ nên chỉ dùng trị huyết áp cao nặng hay trong trường hợp không thể dùng những thuốc hạ huyết áp khác.
- Không dùng cho cao huyết áp nhẹ.

Tác dụng phụ

- Giữ muối, nước, chứng rậm lông, phù ngoại biên.
- Tăng tần số tim, hạ huyết áp thể đứng (ít gặp).

Chống chỉ định

Bệnh u tế bào ưa crom, cao huyết áp phổi thứ cấp do hẹp van hai lá, nhồi máu cơ tim.

Dạng dùng

- Viên: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg.
- Thuốc mỡ: 2%–5%.

Liều dùng

- Người lớn: 5–40 mg/ngày
- Trẻ em dưới 12 tuổi: 0,2 mg/kg/ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau

1. Có thể định lượng captopril bằng phương pháp:
A. Môi trường khan
B. Acid–base
C. Iodid–iodat
D. So màu
E. Đo bạc
2. Enalaprilat là sản phẩm:
A. Oxy hóa của enalapril
B. Thủy phân enalapril
C. Acetyl hóa enalapril
D. Decarboxyl enalapril
E. Methyl hóa của enalapril
3. Propranolol có tác dụng do:
A. Cấu trúc phù hợp với receptor angiotensin II
B. Cấu trúc giống các catecholamin
C. Cấu trúc phù hợp với receptor kinase II
D. Cấu trúc phù hợp receptor beta adrenergic
E. Có cấu trúc phù hợp với receptor angiotensin I
4. Các thuốc thử định tính propranolol:
A. Macquis
B. Natri nitroprusid
C. HgCl_2
D. Nước brom và amoniac
E. FeCl_3
5. Tác dụng phụ của các thuốc ức chế men chuyển:
A. Gây ho
B. Suy thận
C. Chảy máu dạ dày
D. Suy gan
E. Dị ứng
6. Các thuốc hạ huyết áp và cơ chế tác dụng tương ứng:
A. Verapamil – chặn beta adrenergic
B. Nifedipin – ức chế men chuyển
C. Methyldopa – kìm giao cảm
D. Hydralazin – chặn calci
E. Minoxidin – co mạch

THUỐC CHỐNG LOẠN NHỊP

MỤC TIÊU

1. Trình bày được một cách tổng quát về cơ chế bệnh loạn nhịp tim.
2. Phân loại các nhóm thuốc chống loạn nhịp.
3. Trình bày được phương pháp điều chế, tính chất vật lý, hóa học và phương pháp kiểm nghiệm một số thuốc điển hình.
4. Trình bày cơ chế chống loạn nhịp, chỉ định từ đó có thể hướng dẫn cách sử dụng.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Nhịp tim và loạn nhịp tim

Loạn nhịp tim là bệnh rất hay gặp trong các bệnh về tim chiếm 25% bệnh nhân có dùng thuốc tim mạch, 80% bệnh nhân nhồi máu cơ tim. Loạn nhịp tim có thể là: nhịp quá nhanh hoặc nhịp quá chậm.

Nhịp tim đều nhưng thỉnh thoảng có nhịp phụ gọi là ngoại tâm thu.

Nhịp loạn xạ không theo nhịp điệu nào gọi là loạn nhịp hoàn toàn.

Nhịp tim và loạn nhịp đều liên quan tới quá trình khử cực và tái cực trên màng tế bào tim và động mạch mà bản chất là quá trình di chuyển của các ion qua màng tế bào.

Có hai yếu tố chính sinh loạn nhịp:

- Rối loạn tính tự động của nút xoang hoặc những cấu trúc sát dưới nút xoang gây loạn nhịp chậm, nhịp xoang nhanh hay ngoại tâm thu. Một số tác nhân (thiếu máu tim) hay một số thuốc (digitalin, catecholamin, atropin có thể gây hiện tượng này).
- Rối loạn dẫn truyền (do tắc nghẽn một chiều dẫn truyền của một hay nhiều vùng của cơ tim) dẫn đến hiện tượng tái nhập nghĩa là xung sau khi phát ra lại quay trở lại điểm xuất phát gây xung tác mới. Cũng có thể có những ổ tự động dẫn nhịp bất thường phóng ra những xung tác với tốc độ khác nhau nên gây loạn nhịp.

1.2. Các nhóm thuốc chống loạn nhịp

Theo cơ chế tác động có thể chia các thuốc chống loạn nhịp thành bốn nhóm:

Nhóm I: thuốc chẹn kênh Na⁺

Nhóm này còn gọi là nhóm ổn định màng tế bào. Các thuốc nhóm này có tác dụng tăng ngưỡng kích thích, giảm tính tự động, giảm dẫn truyền. Nhóm này chia thành ba nhóm phụ:

- Nhóm IA: làm suy nhược pha 0 giảm dẫn truyền nhĩ thất trung bình, kéo dài tái cực.
- Nhóm IB: làm suy nhược pha 0 giảm dẫn truyền nhĩ thất ít, rút ngắn tái cực.
- Nhóm IC: làm suy nhược pha 0 giảm dẫn truyền nhĩ thất mạnh.

Nhóm II: thuốc ức chế giao cảm

Nhóm này gồm các thuốc phong bế receptor β giảm dẫn truyền nút nhĩ thất, thường dùng cho bệnh loạn nhĩ thất do rối loạn giao cảm, gồm các thuốc như: atenolol, timolol, metoprolol, propranolol,...

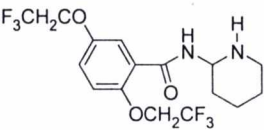
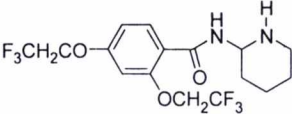
Nhóm III: thuốc chẹn kênh K⁺

Có tác dụng kéo dài thời kỳ trơ, kéo dài thời kỳ tái cực: aminodaron, bretylium.

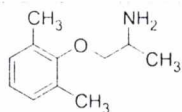
Nhóm IV: thuốc ức chế kênh Ca⁺⁺

Tác dụng ức chế nút xoang nhĩ và nút nhĩ thất giảm dẫn truyền, tăng tính trơ nút nhĩ thất (verapamil).

Bảng 27.1. Các nhóm thuốc chống loạn nhịp

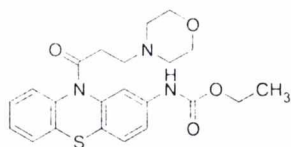
Nhóm thuốc	Tên thuốc	Cấu tạo	Liều dùng
NHÓM I	Disopyramid (Ia)	Xem phần 27.2	100 mg x 3–4 lần/ngày
	Encainid (Ic)		25 MG x 3 lần/ngày
	Flecainid (Ic)		100 mg x 2 lần/ngày
	Lidocain (Ib)	Xem thuốc gây tê	

Mexiletin (Ib)



200 mg x 3 lần/ngày

Moricizin



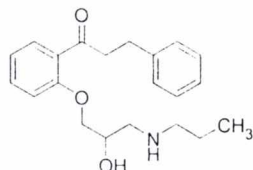
200 mg x 3 lần/ngày

Phenytoin
Procainamid

Xem thuốc chống động kinh
Xem phần 27.2

50 - 100 mg tiêm TM
50 mg/kg mg

Propafenon



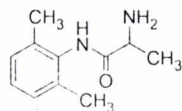
150 mg x 3 lần/ngày

Quinidin

Xem phần 27.2

0,1-0,2 g x 1-4 lần

Tocainid
(Ib)



1.2- 1.8 g/ngày

NHÓM II

Acebutolol

200 mg x 2 lần/ngày

Atenolol

1 mg/kg/ngày

Esmolol

500 µg/kg tiêm TM

Metoprolol

Xem thuốc chặn beta

100 mg/ngày

Nadolol

0,5 mg/kg/ngày

Pindolol

10- 30 mg/ngày

Propranolol

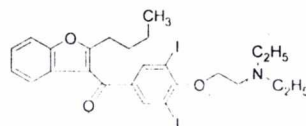
10-30 mg x 3 lần/ngày

Timolol

10- 60 mg/ngày

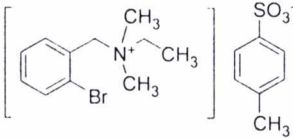
NHÓM III

Amiodaron



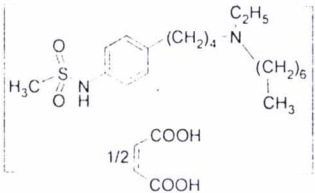
800-1600 mg/ngày

NHÓM III Bretylium



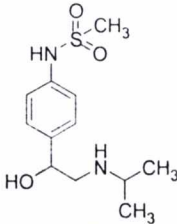
5-1 mg tiêm TM

Ibutilid



1 mg tiêm TM

Sotalol



80 mg x 2 lần/ngày

NHÓM IV Diltiazem
Verapamil

Xem thuốc chẹn dòng calci

0,25 mg/kg tiêm TM
240-480 mg/ngày

Phân loại theo tác dụng điều trị

Tác dụng trên loạn nhịp nhĩ:

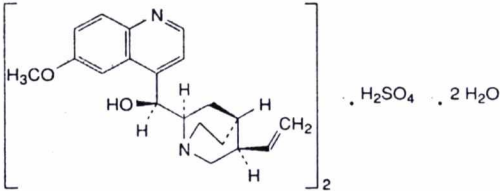
Quinidin; amiodaron, verapamil, thuốc chẹn receptor β adrenergic

Tác dụng trên loạn nhịp thất:

Procainamid; ajimalin, lidocain, bretyllitosylat

2. CÁC THUỐC CHỐNG LOẠN NHỊP THÔNG DỤNG

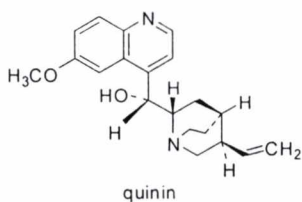
QUINIDIN SULFAT



$(C_{19}H_{21}N_2O_2)_2H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ P.t.l: 782,95

Tên khoa học: (9S)-6'-methoxycinchonan-9-ol, sulfat.

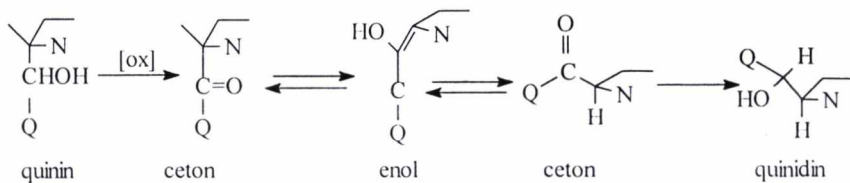
Quinidin là đồng phân của quinin



Điều chế

Chiết suất từ canhkina

Ngoài ra có thể đồng phân hóa quinin thành quinidin:

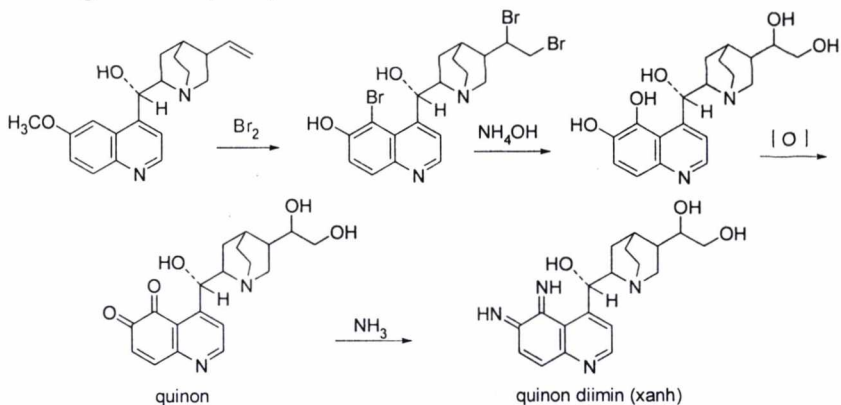


Tính chất

Bột kết tinh trắng vị rất đắng tan trong ethanol, cloroform, hơi tan trong nước thực tế không tan trong ether.

Góc quay cực: 275–290°

Phản ứng Thaleo-erythroquinin



Phản ứng phát huỳnh quang

Chế phẩm trong dung dịch H_2SO_4 cho huỳnh quang xanh.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phản ứng thaleo–erythroquinin.
- Phản ứng tạo huỳnh quang.
- Ion SO_4^{2-} .
- Phổ UV, IR.

Thử tinh khiết

Các alkaloid khác (phương pháp sắc ký lớp mỏng), tro sulfat, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

- Phương pháp định lượng môi trường khan.
- Phương pháp định lượng acid–base.
- Phương pháp định lượng sắc ký trao đổi ion.

Tác dụng

Quinidin được sử dụng làm thuốc trị sốt rét từ thế kỷ 18, đến năm 1918 người ta đã thấy quinidin có tác dụng trên cơ tim nhĩ và đến năm 1938 được FDA cho phép sử dụng.

Quinidin làm thay đổi các tính chất cơ bản của cơ tim: kéo dài thời gian trơ, giảm tính kích thích nhờ đó loại được những xung tác phụ ở cơ nhĩ nhất là loại được hiện tượng tái nhập, giảm tốc độ dẫn truyền liêu cao, làm chậm nhịp tim. Khi dùng liều cao có thể làm giảm co bóp tim, giảm cung lượng tim, giãn mạch ngoại biên và hạ huyết áp. Có tác dụng hủy đối giao cảm nên có thể làm tăng tốc độ dẫn truyền ở nút nhĩ thất khi dùng liều cao.

Quinidin tác động trên quá trình vận chuyển tích cực của các ion qua màng tế bào làm giảm tính thấm của màng, làm giảm lượng Na^+ đi vào tế bào trong pha 0, giảm lượng K^+ ra khỏi tế bào trong pha 3 thường gọi là tác dụng bền vững màng tế bào. Tác dụng này được giải thích là quinidin tích điện dương nên đẩy các ion dương không cho qua màng tế bào. Ngoài ra quinidin còn hút phần điện tích âm của lưỡng cực nước tạo màng nước trên màng tế bào các ion khó đi qua, Quinidin còn có khả năng gấp Ca^{++} phong tỏa sự trao đổi qua màng.

Chỉ định

- Nhịp nhĩ nhanh (tốt nhất).
- Nhịp thất nhanh.

Tác dụng phụ

Thường gặp là tiêu chảy (30–50%) xảy ra vào những ngày đầu dùng thuốc, cơ chế chưa rõ. Các phản ứng miễn dịch cũng có thể gặp như giảm tiểu cầu, suy tủy, suy gan.

Một số tác dụng phụ khác: kích thích niêm mạc tiêu hóa, buồn nôn, dị ứng, sốt, chóng mặt, mất ngủ. Nếu nặng hơn có thể gây trụy tim mạch, ngoại tâm thu, nhịp thất nhanh, ngừng tim.

Chống chỉ định

Nghẽn nhĩ thất, rối loạn dẫn truyền.

Tương tác thuốc

Acetazolamid hay natricarbonat có thể tăng tải hấp thu quinidin ở ống thận.

Không phối hợp với amilorid vì có thể gây nhịp thất nhanh.

Quinidin có tác dụng kháng cholinergic nên có thể làm mất tác dụng của neostigmin

Quinidin làm tăng nồng độ tối đa của haloperidol trong huyết tương.

Quinidin ức chế Cytochrom P₁₅₀ 2D6 ở gan trong khi codein và thimolol chuyển hóa theo con đường này.

Ketoconazol ức chế CYP3A4 isoenzym ở gan mà quinidin được chuyển hóa bởi enzym này. Cần thận trọng khi dùng chung hai thuốc trên.

Nifedipin làm giảm nồng độ quinidin trong huyết tương.

Verapamil ức chế sự chuyển hóa quinidin.

Quinidin giảm sự thải trừ digoxin nên khi phối hợp có thể gây ngộ độc.

Quinidin có tác dụng trực tiếp hay gián tiếp (chẹn α -adrenergic) trên mạch ngoại biên dẫn tới hạ huyết áp. Thận trọng khi dùng chung với các thuốc hạ huyết áp.

Quinidin chuyển hóa ở gan bởi CYP3A4 isoenzym, rifampycin, phenytoin, phenobarbital và các barbituric khác kích thích enzym này nên làm giảm nồng độ quinidin trong huyết tương. Ngược lại cimetidin, erythromycin ức chế chuyển hóa quinidin có thể gây ngộ độc.

Dạng dùng

Quinidin được sử dụng ở dưới ba dạng muối: sulfat, gluconat và polygalacturonat.

Quinidin gluconat được dùng dưới dạng thuốc tiêm.

Quinidin sulfat được bào chế dưới dạng viên 0,2 g hoặc ống tiêm 0,5 g (tiêm tĩnh mạch)

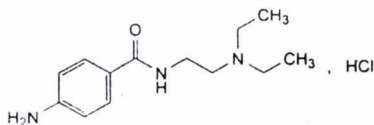
Liều dùng

Uống: người lớn uống 0,1–0,2 g $\times$ 1–4 lần/ngày, tối đa 0,5 g/lần và 1,5 g/ngày.

Người ta còn dùng hydroquinidin cho tác dụng nhanh hơn.



PROCAINAMID HYDROCLORID

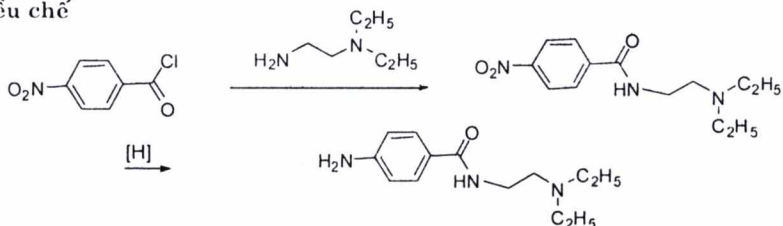


$C_{13}H_{21}N_3O.HCl$

P.L.I: 271,19

Tên khoa học: 4-amino-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamid hydroclorid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay hơi vàng rất dễ tan trong nước, ethanol, hơi tan trong acetone và cloroform thực tế không tan trong ether.

Nhiệt độ chảy: 166–170 °C

Do có nhóm NH_2 thơm nên cho phản ứng diazo hóa.

Cho phản ứng của Cl .

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ UV, phổ IR, phản ứng diazo hóa.

Thử tính khiết

Giới hạn acid, độ trong và màu sắc của dung dịch, kim loại nặng, tạp chất liên quan, tro sulfat, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Phương pháp diazo hóa

Tác dụng

Procainamid là thế hệ đầu tiên các thuốc chống loạn nhịp và được FDA chấp thuận năm 1950 và được dùng trong y học từ năm 1951.

Giống như quinidin, procainamid kéo dài thời gian trơ, giảm tính tự động do làm giảm khử cực ở thời kỳ tâm trương.

Làm giảm tính kích thích trên tâm thất mạnh hơn trên tâm nhĩ nên hiệu quả trên nhịp nhĩ nhanh kém quinidin.

Ngoài ra procainamid cũng làm giảm dẫn truyền và hạ huyết áp. Procainamid cũng có tác dụng ức chế cholinergic nhưng kém quinidin và disopyramid.

Tác dụng phụ

Nôn, chán ăn, rối loạn tâm thần ảo giác, dị ứng: ban đỏ, giảm bạch cầu, suy tim

Chỉ định

Loạn nhịp thất nhanh

Chống chỉ định

Nghẽn nhĩ thất, loạn nhịp kèm theo phù phổi cấp, suy tim nặng.

Tương tác thuốc

Amiodaron làm tăng nồng độ của procainamid do làm giảm chuyển hóa ở gan.

Procainamid đối kháng hiệu quả ức chế cholinesterase của pyridostigmin và neostigmin.

Procainamid làm hạ huyết áp nên thận trọng khi dùng chung với thuốc hạ huyết áp.

Các thuốc ức chế H_2 như cimetidin và ranitidin làm giảm sự đào thải procainamid ở ống thận dẫn tới tăng nồng độ trong huyết tương.

Famotidin không có tác dụng này.

Ofloxacin cũng giảm thải trừ procainamid.

Trimetoprim và procainamid cùng thải trừ qua ống thận và có ảnh hưởng đến sự thải trừ của nhau.

Dạng dùng

– Viên 250 mg, 375 mg.

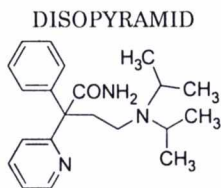
– Thuốc tiêm 100 mg/ml.

Liều dùng

Tiêm tĩnh mạch khi cấp cứu: 100 mg/phút.

Tổng liều không quá 1,0 g và cần theo dõi huyết áp và điện tim.

Uống: 50 mg/kg chia liều 3 giờ/lần.

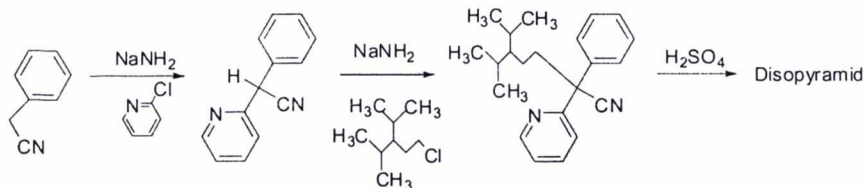


$C_{21}H_{29}ON_3$

P.t.l: 339,47

Tên khoa học: α-[2-[Bis(1-methylethyl) amino]ethyl]-α-phenyl-2-pyridineacetamid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng ít tan trong nước dễ tan trong các dung môi hữu cơ.

Nhiệt độ nóng chảy: 94–95 °C.

Tác dụng

Disopyramid là thuốc chống loạn nhịp nhóm I. Tác dụng dược lý của nó tương tự quinidin và procainamid nhưng do tác dụng kháng cholinergic nên giới hạn trong sử dụng. Disopyramid cũng có tác dụng co cơ, điều này nguy hiểm cho bệnh nhân có chức năng thất trái không bình thường. Disopyramid được FDA cho phép dùng năm 1977.

Chỉ định

Loạn nhịp thất, loạn nhịp do nhiễm độc digitalis và phòng loạn nhịp do nhồi máu cơ tim.

Chống chỉ định

Glaucom, shock tim, bệnh gan, phụ nữ có thai.

Tương tác thuốc

Các thuốc kích thích enzyme ở gan như phenytoin, rifampicin, barbituric làm tăng tốc độ chuyển hóa và làm giảm hoạt tính disopyramid.

Disopyramid tăng tác dụng kháng cholinergic của atropin, disycloamin, glycopyrrolat...

Khi phối hợp với các thuốc chống loạn nhịp khác có thể tăng hay giảm tác dụng.

Với lidocain có thể gây rối loạn dẫn truyền.

Thận trọng khi phối hợp với glycozid tim vì có thể tăng dẫn truyền ở nút nhĩ thất và tăng nhịp thất.

Erythromicin làm tăng nồng độ disopyramid trong huyết tương.

Tác dụng phụ

Chủ yếu là tác dụng kháng cholinergic, biểu hiện : khô miệng, tiểu nhiều lần, đại dật, khô niêm mạc mắt, mũi, họng.

Phù, tăng cân, đau thất ngực, khó thở. Nôn buồn nôn, hồi hộp, ỉa chảy.

Dạng dùng

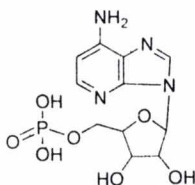
- Viên 50, 100 mg.
- Thuốc tiêm: 500 mg/5 ml.

Liều dùng

- Uống: 100 mg cách 6 giờ uống 1 lần.
- Tiêm tĩnh mạch: 1,5 mg/kg.

Bảo quản: bảng B

ADENOSIN



$C_{10}H_{13}N_5O_4$

P.t.t: 267,74

Tên khoa học: 9-β-D-Ribofuranosyl-9 H-purin-6-amin

Chỉ định

- Loạn thất trên.
- Loạn nhịp nhĩ thất.

Tác dụng phụ

Trên tim mạch: đỏ mặt (18%), đau đầu (2%), hạ huyết áp (< 1%) ngoài ra còn những triệu chứng khác như: đau ngực kéo dài, tâm thu, rung thất, nhịp thất nhanh.

- Thần kinh trung ương: hoa mắt, mờ mắt, đau lưng, cổ.
- Đường tiêu hóa: nôn (3%) vị kim loại, khô họng.
- Hô hấp: khó thở (12%), tức ngực (7%).

Chống chỉ định

Không dùng cho cho bệnh nhân có các triệu chứng bệnh nút xoang hay là block

nhĩ thất độ hai và ba (trừ bệnh nhân có chức năng dẫn nhịp nhân tạo), cuồng nhĩ, rung nhĩ và tăng nhịp thất (thuốc không có tác dụng làm thay đổi nhịp xoang bình thường).

Không có những báo cáo về tác dụng phụ trên phụ nữ có thai nhưng đã có những dấu hiệu ảnh hưởng tới bào thai động vật nghiên cứu vì thế trước khi dùng cần cân nhắc.

Không có sự đảm bảo an toàn chắc chắn cho trẻ em dưới 18 tháng.

Tránh dùng cafein, theophyllin và amiodaron trước khi dùng thuốc ít nhất 24 giờ.

Tương tác thuốc

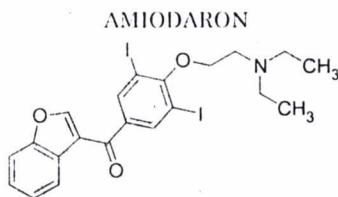
Adenosin làm giảm dẫn truyền do đó khi có mặt carbamazin sẽ làm tăng block tim.

Dipyridamol tăng tác dụng thuốc. Không có tác dụng phụ trên lâm sàng khi dùng phối hợp với những thuốc tim mạch khác digitalis, quinidin, chẹn α -adrenergic, chẹn calci, ức chế men chuyển.

Cafein và theophyllin đối kháng tác dụng của adenosin.

Liều dùng

Tiêm tĩnh mạch nhanh: liều đầu 6 mg, nếu sau liều đầu không có tác dụng thì cho 12 mg tiếp cũng tiêm tĩnh mạch nhanh và có thể thêm 12 mg nữa nhưng liều không quá 12 mg.



$C_{25}H_{29}I_2NO_3$

P.t.l: 645,32

Tên khoa học: Butyl-3-benzofuranyl[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodo phenyl]-methanon

Chỉ định

Loạn nhịp trên thất và loạn nhịp thất.

Tác dụng phụ

- Chậm nhịp tim, suy tim.
- Láng động thuốc trên giác mạc, giảm thị lực.
- Láng động thuốc trên da.
- Dị ứng, run mất điều hòa, nhức đầu.
- Táo bón hoại tử gan, viêm phổi.
- Rối loạn chức năng giáp.

Tương tác thuốc

Cần thận trọng khi phối hợp amiodaron với các thuốc có tác dụng trên điện sinh học.

Khi dùng chung với các thuốc chẹn calci và chẹn beta làm tăng tác dụng điện sinh học làm chậm nhịp tim, ngừng nút xoang, block nhĩ thất.

Amiodaron làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương.

Amiodaron làm tăng nồng độ flecanid tới 60%.

Amiodaron giảm chuyển hóa phenytoin nên có thể tăng độc tính phenytoin lên 2–3 lần.

Khi dùng chung amiodaron với những thuốc an thần 3 vòng, phenothiazin, hay bất kỳ thuốc nào kéo dài thời gian sóng QT có thể kéo dài hơn sóng QT.

Dạng dùng

Viên 200 mg.

Liều dùng

Người lớn: 600–800 mg/ ngày dùng 1–4 tuần cho tới khi đạt hiệu quả tối đa, hay là bắt đầu xuất hiện tác dụng phụ sau đó giảm liều xuống 100–400 mg/ngày.

Trẻ em 10–20 mg/kg/ngày trong 7–10 ngày sau đó giảm xuống 5–10 mg/ngày.

Bảo quản: bảng B

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất cho các câu sau

- Đặc điểm cần chú ý nhất trong cấu trúc của amiodaron là
 - Trong phân tử có nhiều I
 - Trong phân tử có C bất đối
 - Trong phân tử có nhiều F
 - Trong phân tử có nhóm NO_2
 - Trong phân tử có nhóm SH
- Quinidin có tác dụng
 - Kháng β -adrenergic
 - Kháng cholinergic
 - Kích thích α -adrenergic
 - Kích thích cholinergic
 - Kháng α -adrenergic
- Quinidin khác quinin ở nhóm
 - CH_3O
 - $-\text{CH}_2^-$
 - N bậc 3
 - OH
 - Nhóm thế trên nhân
- Nguyên liệu để tổng hợp procainamid:
 - Anilin
 - Acid p-aminobenzoic
 - Acid p-nitrobenzoic
 - Phenol
 - Acid malonic
- Tác dụng phụ thường gặp của quinidin là:
 - Dị ứng
 - Tiêu chảy
 - Buồn nôn
 - Nhức đầu
 - Ho

THUỐC TRỊ ĐAU THẮT NGỰC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được một cách tổng quát về cơ chế chứng đau thắt ngực
2. Phân loại các nhóm thuốc chống đau thắt ngực.
3. Trình bày được phương pháp điều chế, tính chất vật lý, hóa học và phương pháp thử nghiệm một số thuốc điển hình.
4. Hiểu và trình bày được tác dụng của các thuốc, cơ chế tác động, chỉ định các thuốc chống đau thắt ngực từ đó có thể hướng dẫn cách sử dụng.

1. ĐẠI CƯƠNG

Khi các cơ tim bị thiếu oxy sẽ phát sinh ra cơn đau thắt ngực.

Nguyên nhân cụ thể là do:

- Xơ vữa động mạch vành dẫn đến làm hẹp hay tắc lòng mạch.
- Giảm nồng độ oxygen trong máu do thiếu máu

Do đó để tăng lượng oxygen cung cấp cho cơ tim có thể dùng các cách:

- Tăng mức cung cấp oxygen cho cơ tim: dùng thuốc giãn mạch
- Giảm mức tiêu thụ oxygen: dùng thuốc ức chế β -adrenergic, thuốc ức chế kênh calci.

Trong phần này chỉ nghiên cứu các ester của acid nitro và acid nitric:

Công thức chung:

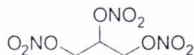
HNO_2	R-O-NO
acid nitro	ester của acid nitro
HNO_3	R-O-NO_2
acid nitric	ester của acid nitric

1.1. Cơ chế tác động

Các chất trên khi vào cơ thể sẽ bị chuyển hóa thành gốc tự do NO có tác dụng hoạt hóa guanylat cyclase, xúc tác chuyển GTP thành GMP dẫn đến sự dephosphoryl hóa của myosin LC. Phosphoryl hóa của myosin LC duy trì sự co cơ trơn (xem sơ đồ 28.1). Kết quả làm giãn động mạch và tĩnh mạch.

2. MỘT SỐ THUỐC TRỊ ĐAU THẮT NGỰC CHÍNH

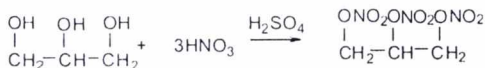
NITROGLYCERIN



P.t.l: 227,09

Tên khoa học: 1,2,3-Propanetriol trinitrat

Điều chế

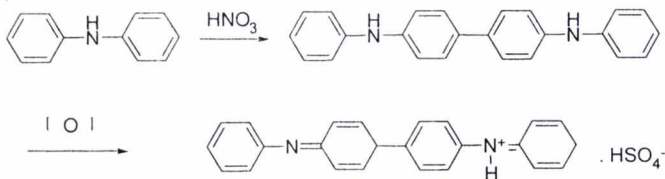


Tính chất

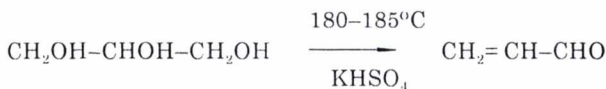
Chất lỏng không màu sánh như dầu, dễ tan trong nước, alcol. Dễ cháy nổ.

Khi thủy phân nitroglycerin cho glycerin và ion NO_3^- có thể định tính:

Phản ứng của NO_3^- : tác dụng với diphenylamin trong H_2SO_4 cho màu xanh da trời.



Glycerin có thể định tính bằng phản ứng tạo acrolein:



Kiểm nghiệm

Định tính

Phản ứng màu với diphenylamin

Sắc ký lớp mỏng

Thử tính khiết

Nitrat vô cơ (chiết nitroglycerin bằng toluen và nước, phát hiện bằng diphenylamin), tạp chất liên quan.

Định lượng

– Thủy phân với sự có mặt chất oxy hóa là H_2O_2



– Sắc ký khí

Tác dụng

Nitroglycerin là nitrat hữu cơ với nhiều dạng dùng để điều trị đau thắt ngực. Nitroglycerin được dùng trong điều trị cao huyết áp bệnh tim kèm nhồi máu cơ tim.

Được tổng hợp năm 1846, nitroglycerin gây đau đầu khi đặt trên lưỡi. Sau đó thấy tác dụng giãn mạch giống amyl nitrit, nhưng ít tác dụng phụ và hiệu quả hơn. Năm 1879 người ta phát hiện tác dụng cắt cơn đau thắt ngực cấp của nitroglycerin đặt dưới lưỡi. Vì giá thành rẻ và tác dụng nhanh dạng đặt dưới lưỡi của nitroglycerin cho đến nay vẫn còn được chọn lựa để trị đau thắt ngực. Nitroglycerin được FDA cho phép dùng từ 1938.

Tương tự các nitrit và nitrat hữu cơ, nitroglycerin chuyển thành gốc tự do nitric oxid (NO.) Nitric oxid là tác nhân chính có tác dụng như tất cả các thuốc nhóm, hoạt hóa guanylate cyclase, kích thích tổng hợp GMP vòng. GMP vòng kích thích dephosphoryl hóa chuỗi myosin gắn (MLC) trên cơ trơn và cuối cùng đẩy ion calci dẫn tới sự giãn mạch. Sự co cơ trơn bình thường được duy trì bởi sự phosphoryl hóa MLC và được kích thích bởi sự tăng ion calci (xem phần đại cương).

Nitroglycerin có thể dùng đường uống, phun mù, đặt dưới lưỡi, dùng tại chỗ, hay đường tĩnh mạch...

Nitroglycerin hấp thu tốt qua niêm mạc miệng, bất kể đường dùng thuốc. Nitrat hữu cơ bị chuyển hóa bởi glutathion nitrat reductase và vì thế sự chuyển hóa ở gan quyết định tác dụng sinh học và thời gian tác dụng của các chế phẩm.

Bảng 28.1. Thời gian tác dụng của một số chế phẩm chứa nitroglycerin

Dạng dùng	Thời gian xuất hiện tác dụng	Thời gian tác dụng
Tĩnh mạch	Tác dụng ngay	vài phút (phụ thuộc liều)
Qua lưỡi	2-4 phút	30-60 phút
Viên nang hay viên nén tác dụng chậm	20-45 phút	8-12 giờ
Dưới lưỡi	1-3 phút	30 phút
Viên kéo dài	2-3 phút	5 giờ
Dùng qua niêm mạc miệng		
Qua da	40-60 phút	18-24 giờ
Thuốc mỡ	20-60 phút	4-8 giờ

Nitroglycerin khuếch tán rộng đến các mô và xấp xỉ 60% gắn protein huyết tương. Sản phẩm chuyển hóa của nitroglycerin là 1,3 và 1,2-glycerin dinitrat, tác dụng

kém hơn nhiều chất dầu và thời gian bán hủy khoảng 40 phút, so với chất ban đầu là 1–3 phút.

Sản phẩm chuyển hóa thải trừ qua thận.

Chỉ định

Nitroglycerin là một thuốc chống đau thắt ngực rất phổ biến hiện nay.

Được sử dụng trong phòng cơn đau thắt ngực, trị suy tim trái.

Phối hợp với các thuốc khác trong phù phổi cấp.

Lưu ý: liều hữu hiệu cần tăng từ từ vì có nguy cơ hạ huyết áp và gây nhức đầu ở một số người.

Tác dụng phụ

Tăng nhạy cảm thuốc, xanh xao, chảy mồ hôi, loạn nhịp, nhịp nhanh.

Rối loạn tiêu hóa.

Khô miệng, bỏng lưỡi cũng có thể gặp.

Methemoglobin: xanh tím da và môi, nôn, buồn nôn, shock.

Gây nhức đầu dữ dội.

Hạ huyết áp.

Tương tác thuốc

Một số thuốc cường giao cảm như epinephrin, phenylephrin, ephedrin làm giảm tác dụng giãn mạch của nitroglycerin.

Nitroglycerin cũng đối kháng tác dụng của acetylcholin, histamin.

Aspirin dùng ở liều cao có thể ức chế sự hấp thu của nitroglycerin qua đường lưỡi.

Dạng dùng

Viên ngậm dưới lưỡi: 0,15 và 0,3 mg; viên nén: 1, 2 và 3 mg; capsul: 2,5, 6,5 và 9 mg.

Thuốc dán; thuốc tiêm 5 mg/ml; thuốc mỡ 2%; thuốc phun mù

Dung dịch 5 mg/10 ml.

Liều dùng

Trị đau thắt ngực cấp: 0,15–0,6 mg/lần (dặt dưới lưỡi) có thể lặp lại sau 5 phút nếu cần. Nếu sau 3 liều không thấy có tác dụng phải đưa bệnh nhân đi bệnh viện.

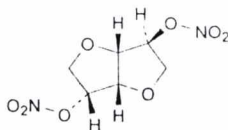
Dạng phun mù: 400–800 mg/lần và cũng không quá 3 liều.

Trị đau thắt ngực mạn tính: 2,5–9 mg/lần (viên tác dụng chậm).

Có thể tăng liều sau 8 giờ

Bảo quản: bảng A

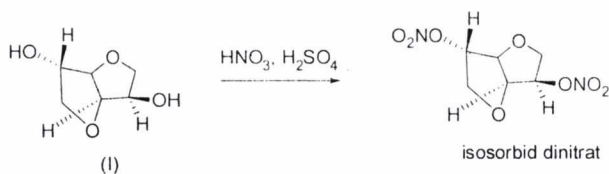
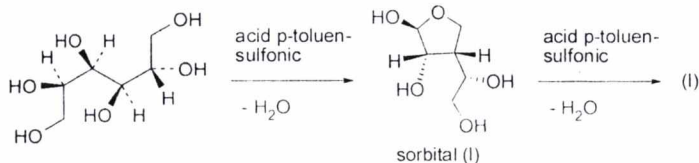
ISOSORBID DINITRAT



P.t.t: 236,14

Tên khoa học: 1,4-3,6-dianhydro-D-glucitol dinitrat

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng mịn, không mùi hay gần như không mùi. Rất dễ tan trong acetone, dễ tan trong cloroform, ethanol 95%, ít tan trong nước.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ hồng ngoại

Sắc ký lớp mỏng

Phản ứng với diphenylamin trong acid sulfuric 50% cho màu xanh

Thử tinh khiết

Nitrat vô cơ, kim loại nặng, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Cho phản ứng màu với acid phenoldisulfonic và đo màu ở bước sóng 450 nm.

Tác dụng

Tương tự các nitrit và nitrat hữu cơ, isosorbide dinitrate giải phóng nitric oxide (NO), hoạt hóa guanylat cyclase, kích thích tổng hợp guanosin 3',5'-monophosphate vòng (cGMP) dẫn đến sự dephosphoryl hóa của myosin làm giãn mạch.

Chỉ định

Phòng và cắt cơn đau thắt ngực.

Phù phổi cấp.

Trị suy tim trái nặng.

Tác dụng phụ

Gây nhức đầu dữ dội, hạ huyết áp, giãn mạch nổi ban đỏ.

Chống chỉ định

Suy tim

Dạng dùng

Viên ngậm dưới lưỡi, viên nén, viên kéo dài, thuốc tiêm 1 mg/1 ml.

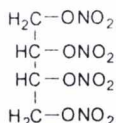
Liều dùng

Đặt dưới lưỡi, uống 5–10 mg/ngày.

Truyền dịch 2 mg/giờ.

Bảo quản: bảng B

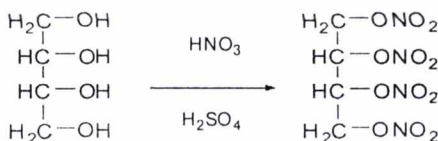
ERYTHRITYL TETRANITRAT



P.t.l: 254,0

Tên khoa học: (R*,S*)-1,2,3,4-butanetetrol tetranitrat

Điều chế



Tính chất

Kết tinh từ alcol. Tan trong alcol, ether, glycerol, không tan trong nước.

Nhiệt độ nóng chảy: 61°C.

Tác dụng

Erythrityl tetranitrat là dẫn chất nitrat hữu cơ dùng phòng điều trị đau thắt ngực.

Thuốc gây giãn cơ trơn, giảm tiền gánh. Có ảnh hưởng tốt trên nhu cầu oxy.

Chỉ định

Phòng và trị đau thắt ngực

Chống chỉ định

Glaucom, giảm dịch, huyết áp thấp, thiếu máu, suy tim nặng, các bệnh ở đầu, xuất huyết não.

Tương tác thuốc

Ethanol: hạ huyết áp, suy động mạch tim.

Aspirin: tăng nồng độ thuốc.

Thuốc chẹn calci tăng hạ huyết áp.

Tác dụng phụ

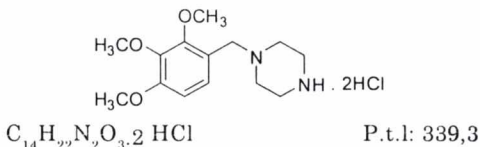
Nôn, buồn nôn, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, nhịp xoang nhanh, hồi hộp, hạ huyết áp, nóng/ngứa lưỡi.

Liều dùng

Người lớn: 5–10 mg uống hay đặt dưới lưỡi trước bữa ăn hay trước những tình huống gây stress.

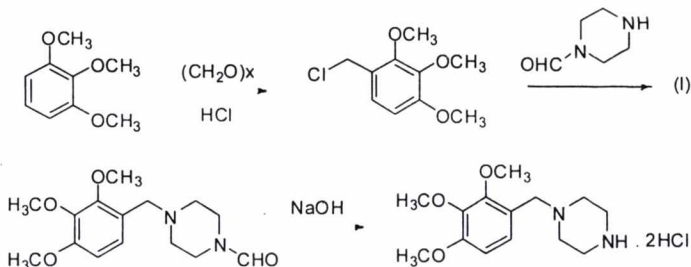
Thận trọng khi có thai.

TRIMETAZIDIN HYDROCLORID



Tên khoa học: 1– (2,3,4–trimethoxybenzyl)piperazin dihydroclorid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, dễ tan trong nước, hơi tan trong alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR

Phản ứng của Cl^-

Thử tính khiết

Độ trong, tạp chất liên quan (phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao và sắc ký lớp mỏng), giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp bạc (định lượng HCl)

Tác dụng

Trimetazidin là chất đầu tiên trong nhóm thuốc chống đau thắt ngực thế hệ mới là nhóm ức chế 3-ketoacyl coenzyme A thiolase (3-KAT).

Trimetazidin điều chỉnh quá trình chuyển hóa năng lượng cơ tim trong bệnh đau thắt ngực, nhờ đó nó góp phần quan trọng trong việc bảo vệ cơ tim.

Khác với những thuốc chống đau thắt ngực cổ điển như chẹn beta, chẹn Ca^{++} , nitrat tác dụng bằng cơ chế động học mạch máu (hemodynamic) do đó thường gây nhiều tác dụng phụ như hạ huyết áp, đau đầu, loạn nhịp tim, trimetazidin chỉ điều chỉnh lại sự mất cân bằng trong chuyển hóa năng lượng cơ tim vì thế không gây những tác dụng phụ trên.

Chỉ định

Trị và dự phòng cơn đau thắt ngực, suy mạch vành.

Hỗ trợ các triệu chứng chóng mặt ù tai.

Trị tổn thương võng mạc.

Điều trị chứng chóng mặt do nguyên nhân vãn mạch.

Tác dụng phụ

Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn.

Chống chỉ định

Không dùng cho cơn đau thắt ngực cấp hay nhồi máu cơ tim.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Bệnh nhân mẫn cảm.

Dạng dùng

Viên 20 mg

Liều dùng

Người lớn: 40–60 mg/ngày tương đương 2–3 viên/ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Thuốc thử trong định tính nitroglycerin:

A. Diphenylamin / NaOH

B. Diphenylamin/ H_2SO_4

C. Natri nitroprusid

D. AgNO_3

E. PDAB

2. Nguyên liệu điều chế isosorbid dinitrat
 - A. Acid ascorbic, HNO_3
 - B. Sorbitol, H_2SO_4 , HNO_3
 - C. Sorbitol, acid p-toluensulfonic, HNO_3
 - D. Acid ascorbic, p-toluensulfonic
 - E. Acid ascorbic, HNO_3 acid p-toluensulfonic
3. Tác dụng phụ của các thuốc chống đau thắt ngực nitrat hữu cơ
 - A. Gây suy tim
 - B. Tăng huyết áp
 - C. Loạn nhịp tim
 - D. Rối loạn thần kinh
 - E. Gây nhức đầu
4. Định lượng nitroglycerin bằng phương pháp:
 - A. Môi trường khan
 - B. Iod
 - C. Thủy phân với sự có mặt H_2O_2
 - D. Acid-base
 - E. Đo bạc
5. Thời gian xuất hiện tác dụng các chế phẩm nitroglycerin theo thứ tự từ nhanh tới chậm:
 - A. Tiêm > viên > qua da > dưới lưỡi
 - B. Tiêm > qua da > dưới lưỡi > viên
 - C. Thuốc mỡ > qua da > dưới lưỡi > viên
 - D. Tiêm > dưới lưỡi > viên > qua da
 - E. Qua da > Thuốc mỡ > dưới lưỡi > viên
6. Các thuốc giãn mạch vành có tác dụng:
 - A. Hoạt hóa Guanylcyclase gây giãn mạch
 - B. Ức chế guanylcyclase gây giãn mạch
 - C. Cản trở sự chuyển GTP thành GMP vòng
 - D. Cản trở phosphoryl Miosin- LC-PO_4
 - E. Các câu trên đều sai
7. Nguyên liệu điều chế trimetazidin:

8. Trimetazidin có tác dụng
- | | |
|--|----------------------------|
| A. Giãn mạch vành | B. Giảm hấp thu oxy cơ tim |
| C. Tăng sức co bóp cơ tim | D. Chậm nhịp tim |
| E. Điều chỉnh quá trình chuyển hóa năng lượng cơ tim | |

THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN MÁU VÀ HỆ TẠO MÁU

Bài 29

CÁC THUỐC TRỊ THIẾU MÁU

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cơ chế tác động của các thuốc trị thiếu máu.
2. Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc trong công tác điều trị.
3. Trình bày được tính chất lý hóa một số thuốc.

1. ĐẠI CƯƠNG

Thiếu máu nghĩa là có sự suy giảm thể tích máu tính bằng hồng cầu hay hemoglobin (Hb) trong hồng cầu. Khi đó, khả năng vận chuyển oxy trong máu bị giảm sút.

Sự sinh hồng cầu: hồng cầu được sản xuất bởi sự nhân lên nhiều lần của tế bào gốc, sau đó là tổng hợp Hb và cuối cùng là nhân tế bào gốc tổng hợp hồng cầu ra ngoài. Sự tổng hợp này được kích thích bởi một kích tố là erythropoietin, một loại glycoprotein được tiết ra từ thận khi áp lực từng phần của oxy ở các mô bị suy giảm.

Có khi sự sản xuất erythropoietin đủ, nhưng vẫn có sự trục trặc lên việc sản xuất hồng cầu là do hai nguyên nhân chính như sau:

- Có sự ức chế nhân đôi của tế bào liên quan đến sự thiếu hụt tổng hợp ADN. Điều này liên quan đến sự thiếu hụt vitamin B₁₂.
- Sự tổng hợp Hb bị rối loạn, điều này thường xảy ra khi thiếu sắt

2. MỘT SỐ THUỐC TRỊ THIẾU MÁU

VITAMIN B₁₂

Vitamin B₁₂ là tên gọi chung của nhiều dẫn chất có cấu trúc hóa học và hoạt tính tương tự nhau, dạng sử dụng phổ biến là cyanocobalamin và hydroxocobalamin.

Cyanocobalamin được tổng hợp bởi các vi khuẩn. Vitamin này hiện diện trong ruột già, tuy vậy nó không thể hấp thu được. Nguồn cung cấp chính là từ thực phẩm như gan, thịt, cá, trứng, các sản phẩm từ sữa. Nhu cầu hàng ngày tối thiểu là khoảng 1 μg . Sự vận chuyển Vit. B_{12} từ ruột non vào máu phải cần đến một “*yếu tố nội tại*” được sản sinh bởi các tế bào thành dạ dày, đó là một loại glycoprotein tạo phức được với B_{12} . Sau đó gắn với một protein chuyên chở là transcobalamin để đến cơ quan dự trữ là gan và các tế bào.

Sự thiếu hụt B_{12} : phần lớn là do bất thường trong sự hấp thu do nguyên nhân suy yếu của dạ dày kéo theo sự thiếu “*yếu tố nội tại*”. Bên cạnh sự thiếu máu còn có các biểu hiện tổn thương các màng nhầy và sự hư hỏng thần kinh do không thành lập được vỏ myelin (thiếu máu ác tính). Sự điều trị tốt nhất là tiêm cyanocobalamin hay hydroxocobalamin (một dẫn chất của B_{12} thay nhóm CN bằng nhóm OH) (*xem chương 11*).

Dạng dùng

- Dạng ống uống: mỗi ống có 100 μg hay 1000 μg cyanocobalamin.
- Dạng tiêm: mỗi ống có 1000 μg vit B_{12} hay hydroxocobalamin.

Công dụng

Điều trị thiếu máu nhược sắc (bệnh Biermer), cắt bỏ dạ dày hoàn toàn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với vitamin B_{12} , các trường hợp bị u ác tính.

ACID FOLIC

(Vitamin B_9)

Acid folic (vitamin B_9) là tiền chất ban đầu để có thể tổng hợp dihydrofolat $\rightarrow$ tetrahydrofolat $\rightarrow$ base purin $\rightarrow$ ADN. Trong quá trình tổng hợp này, B_{12} là coenzym của tetrahydrofolat reductase.

Rau cải xanh và gan có nhiều acid folic, vitamin này rất dễ bị hủy bởi nhiệt. Nhu cầu hàng ngày là khoảng 50 μg . Thông thường acid folic ở dưới dạng polyglutamat, nó được biến đổi thành monoglutamat trước khi hấp thu.

Sự thiếu hụt acid folic thường do bệnh lý đường ruột, nhu cầu tăng cao trong lúc mang thai. Các loại thuốc chống động kinh như phenytoin, primidon, phenobarbital và các thuốc ngừa thai dùng uống có thể làm cản trở hấp thu folic do ức chế sự tạo thành dạng monoglutamat. Các chất ức chế enzym tetrahydrofolat reductase như sulfamid hay methotrexat cũng làm chậm quá trình tổng hợp dạng hoạt động là tetrahydrofolat. Các triệu chứng thiếu hụt folic là thiếu máu đại thể và tổn thương màng nhầy.

Gần đây người ta cũng chứng minh sự thiếu hụt acid folic trong thai kỳ cũng là nguyên nhân gây dị tật ống thần kinh ở trẻ sơ sinh, vì vậy việc bổ sung acid

folíc cho các phụ nữ mang thai với liều 0,75 mg mỗi ngày từ tháng thứ 2 trong thai kỳ là cần thiết.

Chế phẩm

Dạng viên nén 5 mg acid folíc, viên 0,75 mg là thành phần trong viên multivitamin, viên dưỡng thai...

SẮT VÀ CÁC DẪN CHẤT

Sắt chứa trong thực phẩm được hấp thu bằng nhiều cách khác nhau. Dạng Fe^{3+} thực tế gần như không thể hấp thu được do pH trung tính ở ruột non. Tại đây, Fe^{2+} được hấp thu dễ dàng nhất. Trong tế bào biểu mô của ruột, sắt bị oxy hóa hoặc được dự trữ dưới dạng ferritin, hoặc gắn với một protein vận chuyển là một loại glycoprotein, transferitin. Hàm lượng sắt cần cho cơ thể nam giới mỗi ngày khoảng 1 mg và phụ nữ là 2 mg tương ứng với 10% sắt có mặt trong thực phẩm, sắt cần thiết cho sự tổng hợp hemoglobin. Các Hb chứa khoảng 70% lượng sắt trong cơ thể tức khoảng 5 g nằm trong hồng cầu.

Nguyên nhân thiếu sắt thường là do mất máu mạn tính như trong trường hợp loét dạ dày tá tràng, ung bướu. Thiếu sắt là nguyên nhân cản trở sự tổng hợp Hb, gây nên bệnh thiếu máu do sắt.

Chế phẩm

Dạng uống: ascorbat- Fe^{2+} , fumarat- Fe^{2+} , sulfat- Fe^{2+} , succinat- Fe^{2+} , gluconat- Fe^{2+} .

Dạng tiêm: phức hợp hydroxyd ferric polymaltose 1,79 mmol.

ERYTHROPOIETIN

Được sử dụng cho các bệnh nhân thiếu máu không thiếu sắt trong khi đang dùng hóa liệu pháp điều trị ung thư với các thuốc alkylant nhóm platin, các bệnh nhân thiếu máu vừa phải.

Chú ý khi sử dụng cho các vận động viên, vì ngày nay người ta xem thuốc này như là một kích thích tố thuộc loại doping

THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

MỤC TIÊU

1. Trình bày được tên các thuốc tác động trên sự đông máu.
2. Trình bày được cơ chế tác động của các thuốc.
3. Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc trong công tác điều trị.
4. Trình bày được tính chất lý hóa một số thuốc.

1. ĐẠI CƯƠNG

Khi có tổn thương mạch máu, ngay lập tức hệ thống đông máu của cơ thể được kích hoạt nhờ sự hiện diện của tiểu cầu và của fibrin nhằm mục đích bít vết thương và giúp cho sự tuần hoàn trở lại bình thường. Tuy vậy, sự thành lập một cục máu đông không cần thiết trong mạch máu, tức là bệnh huyết khối (thrombose) có thể là nguyên nhân chết người, nếu huyết khối được thành lập từ tổn thương trong xơ vữa động mạch của động mạch vành có thể dẫn đến bệnh nhồi máu cơ tim. Nếu huyết khối ở các tĩnh mạch sâu ở chân có thể phải bị cắt bỏ chi dưới, nếu ở động mạch phổi có thể gây ra chứng nghẽn mạch phổi.

Sự phòng ngừa và điều trị chứng huyết khối có thể thực hiện bằng các thuốc làm giảm sự đông máu như dẫn chất của coumarin, heparin. Bên cạnh đó người ta cũng tìm thấy tác động chống kết tập tiểu cầu của acid acetylsalicylic (aspirin), đó là nguyên nhân gây nên chứng huyết khối nhất là ở các động mạch. Để điều trị chứng huyết khối, người ta thường sử dụng các chất ly giải fibrin nhằm phá hủy “lưới fibrin”, đó là các chất ly giải fibrin.

2. CÁC THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

2.1. Các thuốc phòng và điều trị chứng huyết khối

2.1.1. Các thuốc chống đông dùng đường uống

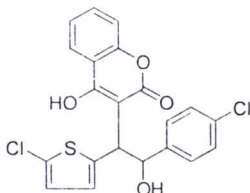
Các thuốc này có cấu trúc tương tự như vitamin K và dẫn chất, là các dẫn chất của 4-hydroxycoumarin, nguyên tắc sử dụng giống nhau, dùng để ngừa và trị các chứng huyết khối. Bổ sung trong các trường hợp điều trị bằng heparin.

Chống chỉ định: các bệnh nhân cơ địa dễ chảy máu, tiền sử loét dạ dày, tá

tràng hay đang tiến triển, phình hay giãn thực quản. Các bệnh nhân mới phẫu thuật mắt hay thần kinh. Cao huyết áp ác tính. Các tổn thương tại biến mạch máu não (trừ trường hợp do huyết khối). Bệnh nhân suy gan và suy thận nặng.

♦ Coumarin và dẫn chất

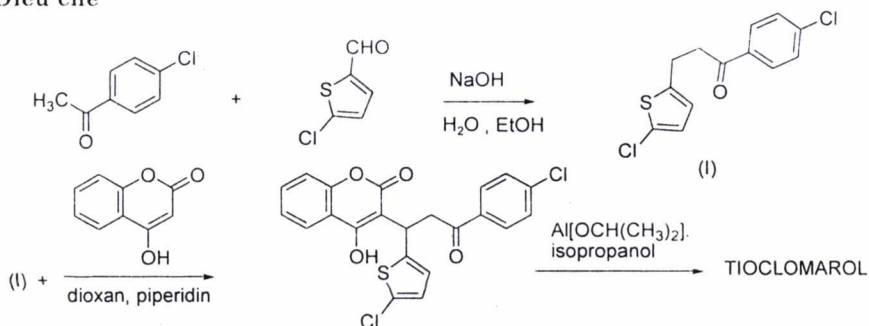
TIOCLOMAROL



P.t.l: 447,34

Tên khoa học: 3-[3-(4-chlorophenyl)-1-(5-chloro-2-thienyl)-3-hydroxypropyl]-4-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on

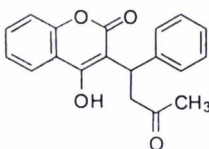
Điều chế



Dạng dùng: viên nén 4 mg, bẻ được chia làm 4 phần (quadrisécable).

WARFARIN NATRI

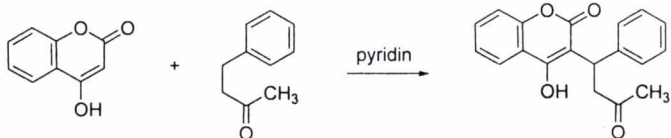
(Coumadine)



P.t.l: 330

Tên khoa học: sodium (RS)-2-oxo-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-chromen-4-olat

Điều chế



Tính chất

Bột trắng, rất tan trong nước và ethanol, aceton, khó tan trong ether và methylen clorid

Kiểm nghiệm

Định tính

Chuyển lại dạng acid, tính chế độ nhiệt độ nóng chảy ở 159–163 °C

Chuyển lại dạng acid, tính chế và đo phổ hồng ngoại.

Sắc ký lớp mỏng.

Hoà tan trong nước, thêm HNO₃. Lọc, thêm vào dịch lọc dung dịch K₂Cr₂O₇, tạo màu xanh lam

Dịch lọc của phản ứng định tính trên cho phản ứng của Na⁺.

Định lượng

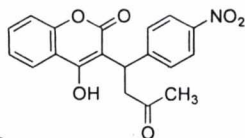
Phương pháp quang phổ UV ở bước sóng 308nm

Chỉ định

Chống đông máu

Chế phẩm: viên nén 2 mg, 10 mg.

ACENOCOUMARIN

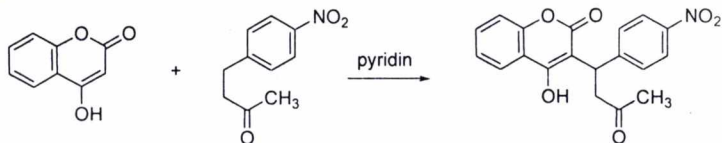


C₁₉H₁₅NO₆

P.t.l: 353,33

Tên khoa học: 4-hydroxy-3-[1-(4-nitrophenyl)-3-oxobutyl]-2H-1-benzopyran-2-on.

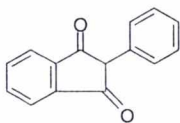
Điều chế



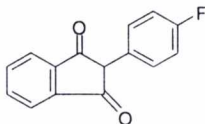
Dạng dùng: viên 4 mg.

◆ Dẫn chất indanedion

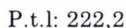
PHENINDION



phenindion



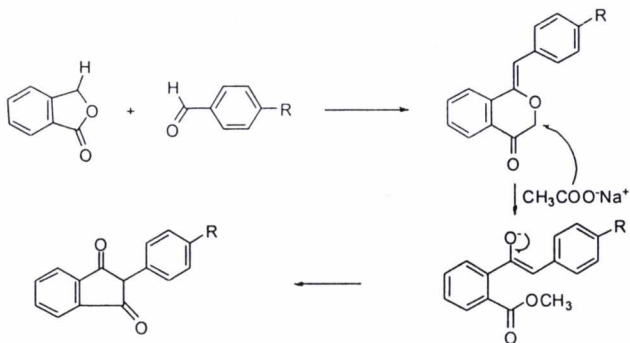
fluindion



Tên khoa học:

- Phenindion: 2-phenylindane-1,3-dion
- Fluindion: [(4-fluoro)-2-phenylindan]-1,3-dione)

Điều chế



R = H: phenindion; R = F: fluindion

Tính chất

Tinh thể trắng hay màu kem, không màu, không mùi. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol và ether, tan tự do trong cloroform. Các dung dịch có màu vàng đến đỏ.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ hồng ngoại.

Quang phổ UV/NaOH, $\lambda_{\text{max}} = 330 \text{ nm}$, hấp thụ cực đại là 0,32

Hoà tan/EtOH, thêm anilin, đun hồi lưu 3 giờ, làm lạnh. Tách lấy tinh thể sau khi kết tinh lại trong EtOH và CHCl_3 , đo điểm chảy 225°C .

Nhiệt độ nóng chảy : $141\text{--}148^\circ\text{C}$

Thử tính khiết

Tạp chất liên quan, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat

Định lượng

Phương pháp brom kế và định lượng thừa trừ iod giải phóng bằng $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

Chỉ định

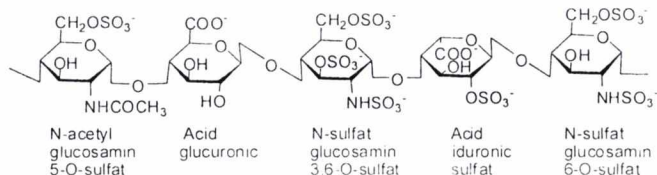
Phenindion và fluindion được dùng trong phòng ngừa và điều trị huyết khối

Dạng dùng

Phenindion viên nén 5 mg và fluindion viên nén 20 mg

2.1.2. Các thuốc chống đông dùng đường tiêm

HEPARIN



Tính chất

Bột trắng, dạng muối Na tan hoàn toàn trong nước.

Heparin sử dụng trong trị liệu được chiết xuất từ ruột của lợn hay từ phổi của bê, đó là một chuỗi của các phân tử đường có gốc amin mang các nhóm COO^- và SO_3^{1-} có từ 10–20 đơn vị như hình vẽ (phân tử lượng trung bình khoảng 20.000). Tác động chống đông máu tùy thuộc vào độ dài của phân tử, để chuẩn hóa tác dụng này, người ta biểu diễn bằng đơn vị quốc tế (UI) so sánh với chất chuẩn. Heparin Na đạt tiêu chuẩn dùng trong phải chứa không dưới 150 UI/mg chế phẩm.

Kiểm nghiệm

Định tính

Chống đông trên máu toàn phần

Năng suất quay cực: không dưới -35° ; Sắc ký điện di; Vô cơ hóa và định tính Na^+

Thử tính khiết

Độ trong và màu sắc dung dịch, pH, protein, tạp nucleotid, nitơ, calcium, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat, nội độc tố của vi khuẩn.

Định lượng

Đo hoạt lực theo phương pháp vi sinh vật (xem chuyên luận heparin nati, BP 2005)

Tác dụng dược lý

Heparin có thể tạo phức hợp với antithrombin III (AT III) do gắn với các đầu cực dương của phân tử lysin tạo thành chất chống đông trong cơ thể.

Heparin cũng gắn được với protamin (một loại protein đa cationic chiết từ tinh dịch của cá hồi). Ứng dụng này được dùng để giải độc khi quá liều heparin gây chảy máu nặng (tác động antidote).

Dạng dùng

- Heparin không qua được màng tế bào khi dùng uống, vì vậy phải dùng dạng tiêm.
- Heparin tiêm dưới da: thường tiêm ở dưới da vùng bụng, muối sử dụng là heparin calci dạng ống ISC 25000 UI/ml, liều thường là 1500 UI/10kg.
- Heparin tiêm tĩnh mạch và tiêm truyền

Chỉ định

Trong các bệnh huyết khối và các bệnh sinh huyết khối.

HEPARIN PHÂN TỬ LƯỢNG THẤP

Tính chất

Heparin này có trọng lượng phân tử trung bình dưới 8000. Hoạt lực không được dưới 70 UI/mg của yếu tố chống đông Xa và tỷ số của hoạt tính chống đông yếu tố Xa và yếu tố IIa không được dưới 1,5. Bột trắng, tan trong nước.

Kiểm nghiệm

Định tính

Bằng NMR; Phản ứng Na^+ ; tỷ số hoạt lực chống đông giữa yếu tố Xa và yếu tố IIa

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, Na, tỷ lệ giữa SO_4^{2-} và CO_3^{2-}

Định lượng

Đo hoạt lực chống đông bằng phương pháp vi sinh vật

Chỉ định

Các thuốc này cũng có chỉ định giống như heparin, để ngừa và trị các chứng huyết khối.

Chống chỉ định

Trong các trường hợp có biểu hiện xuất huyết do những rối loạn của sự đông máu. Viêm màng trong tim nhiễm khuẩn cấp (trừ trường hợp do đặt dụng cụ giả cơ học). Suy thận nặng, cao huyết áp không kiểm soát được, tai biến mạch máu não xuất huyết.

Các heparin phân tử lượng thấp hiện đang được sử dụng tại bệnh viện: reviparin Na, dalteparin Na, nadroparin Ca, tinzaparin Na, enoxaparin Na, danaparoid Na

2.2. Các thuốc ly giải huyết khối

Các thuốc: streptokinase, alteplase, anistreplase, reteplase, urokinase

Sự ly giải (trong cơ thể) một cục máu đông trong mạch máu được đảm bảo bởi một men protease tên là plasmin, chất này được tạo thành từ plasminogen. Hệ thống này có thể bị ngăn chặn bởi các yếu tố sau :

- Các chất ức chế thành lập plasminogen.
 - Các chất ức chế plasmin.
 - Các chất hoạt hóa plasminogen.
 - Các chất hoạt hóa sinh lý.
 - Các chất hoạt hóa ở mô.
 - Các chất urokinase (chiết xuất từ sự nuôi cấy tế bào thận của người), streptokinase (từ sự nuôi cấy vi khuẩn *Streptococcus*) và từ các kỹ thuật di truyền (ADN tái tổ hợp) như alteplase, anistreplase, reteplase.
- Cũng có thể dùng trực tiếp các plasminogen chiết xuất từ người.

Chỉ định

Alteplase: nhồi máu cơ tim cấp, nghẽn mạch máu phổi cấp tính.

Streptokinase: nhồi máu cơ tim cấp

Anistreplase: ly giải huyết khối trong trường hợp nhồi máu cơ tim cấp ở các bệnh nhân dưới 75 tuổi trong 6 giờ đầu tiên.

Reteplase: ly giải huyết khối trong trường hợp nhồi máu cơ tim cấp trong 12 giờ sau triệu chứng đầu tiên.

Urokinase: huyết khối và chứng nghẽn các động mạch, tĩnh mạch.

Chống chỉ định

- Tai biến mạch máu não hay những tổn thương thần kinh trung ương nặng
- Chảy máu dạng tiến triển hay có nguy cơ xuất huyết.
- Rối loạn các yếu tố đông máu.
- Cao huyết áp động mạch không kiểm soát được.
- Chấn thương nặng hay đang phẫu thuật (nhất là sọ và tủy sống).

2.3. Các thuốc gây đông máu

APROTIMIN

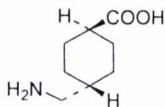
Là một polypeptid gồm một chuỗi 58 acid amin, chứa không dưới 3 đơn vị/mg hoạt tính theo được diễn châu Âu. Aprotimin được chiết xuất từ các động vật khoẻ mạnh và tinh chế.

Tác dụng và chỉ định

Điều trị các chứng chảy máu do ly giải fibrin.

Không dùng cho trường hợp mẫn cảm với thuốc hay đông máu trong lòng mạch rải rác.

ACID TRANEXAMIC



$C_8H_{15}NO_2$

P.t.l: 157,2

Tên khoa học: *Trans*-4-(aminomethyl)cyclohexane carboxylic acid.

Tính chất

Tan tự do trong nước và acid acetic băng, không tan trong alcool và acetone

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ hồng ngoại so với chất chuẩn

Định lượng

Phương pháp môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 N

Chỉ định

Chỉ định trong các tai biến xuất huyết do:

- Ly giải fibrin.
- Đang điều trị bởi các thuốc ly giải fibrin.
- Rong kinh, băng huyết do rối loạn chức năng nội tiết hoặc hậu phát do các chấn thương nhiễm trùng, thoái hóa tử cung.
- Xuất huyết tiêu hóa
- Tiểu ra máu ở các bệnh nhân u tuyến tiền liệt, bàng quang, hay các bệnh nhân bị can thiệp phẫu thuật tuyến tiền liệt hay đường tiết niệu.
- Chảy máu trong các trường hợp phẫu thuật răng hàm mặt, cắt amidan.

Chống chỉ định

- Tiền sử bị huyết khối động mạch hay tĩnh mạch.
- Đông máu rải rác trong lòng mạch máu.
- Suy thận nặng.
- Tiền sử bị co giật.

Không dùng tiêm trong não thất, trong não do nguy cơ phù não và co giật.

VITAMIN K_1

Trong nhóm này chỉ sử dụng vitamin K_1 (phytomenadion)

Chỉ định

Phòng ngừa và trị chứng chảy máu do thiếu vitamin K_1

Do sử dụng lâu dài các kháng sinh phổ rộng (diệt các tập khuẩn tổng hợp vitamin ở ruột).

Phòng ngừa chứng xuất huyết ở trẻ sơ sinh.

Giảm prothrombin do hậu quả của việc dùng thuốc chống đông đường uống hay dùng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa của vitamin K

Chú ý khi sử dụng

Trong những nghiên cứu gần đây về vitamin K cho thấy có ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi (bất thường và độc đối với thai nhi) vào tháng cuối của thai kỳ. Do vậy, chỉ định vitamin K trong 8 tháng đầu cho thai phụ phải thận trọng và chống chỉ định tuyệt đối vào tháng cuối của thai kỳ.

Chế phẩm

Vitamin K₁ viên nhai 10 mg và ống tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch và tiêm truyền.

Vitamin K₁ và K₃ còn dùng để chữa ngộ độc thuốc diệt chuột.

2.4. Các thuốc cầm máu

Các thuốc này dùng trong các trường hợp cầm máu tại chỗ hay trong phẫu thuật.

Gạc hay băng tự tiêu: có chứa collagen với chất kết dính là methylpolymethacrylat.

Keo sinh học: thành phần gồm có fibrinogen, fibronectin, yếu tố XIII, aprotinin, thrombin, calci clorid.

2.4.1. Các thuốc cầm máu tại chỗ

- Adrenalon hydroclorid
- Calci alginat
- Pectin
- Etamsylat
- Hydrogen peroxyd
- Hemocoagulase

Các chất này được dùng trong các trường hợp chảy máu ngoài da hay ở màng nhầy, khi chữa trị nha khoa (trám, nhổ răng...).

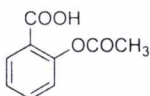
2.4.2. Các thuốc cầm máu toàn thân

Etamsylat 250 mg dạng viên nén và tiêm. Sử dụng trong trường hợp chảy máu do giòn mao mạch, chảy máu không xác định được nguyên nhân. Giảm mất máu khi phẫu thuật, bệnh do sử dụng chất đông máu.

Hemocoagulase cầm máu trong phẫu thuật, hậu phẫu, các triệu chứng xuất huyết không liên quan đến các yếu tố đông máu.

2.5. Các thuốc chống kết tập tiểu cầu

ASPIRIN



C₉H₈O₄

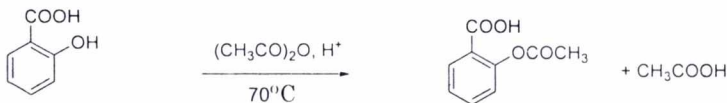
P.t.l: 180,2

Tên khoa học: acetylsalicylic acid

Tính chất

Bột tinh thể trắng, vị chua, khó tan trong nước lạnh, dễ tan trong nước nóng, ethanol, methanol và các dung môi hữu cơ

Điều chế



Kiểm nghiệm (xem chương thuốc hạ nhiệt, giảm đau)

Tác dụng dược lý

Aspirin ức chế cả hai men cyclooxygenase 1 và 2 (COX₁ và COX₂) tại vị trí 516 và 530 của serin nên ngăn chặn thành lập các eicosanoid là prostaglandin và thromboxan A₂ (TXA₂ một yếu tố làm kết tập tiểu cầu) từ acid arachidonic. Sự ức chế này không thuận nghịch và xảy ra ở liều rất nhỏ 30–300 mg (liều thông dụng của aspirin để ức chế kết tập tiểu cầu hiện đang bán trên thị trường là 81 mg).

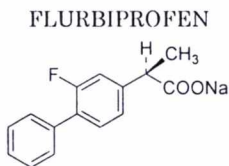
So với các thuốc NSAID khác thì tính ức chế kết tập tiểu cầu của aspirin là mạnh nhất.

Chỉ định

- Các trường hợp tắc tĩnh mạch sâu ở phổi, các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA = transient ischemic attacks), ngăn ngừa nhồi máu cơ tim, giảm tỷ lệ tử vong 25% trên các bệnh nhân đau thắt ngực ổn định và không ổn định.
- Ngoài ra ngày nay người ta cũng đã chứng minh được tác dụng phòng ngừa ung thư tuyến tiền liệt và ung thư ruột kết của aspirin.

Chống chỉ định

- Các trường hợp liên quan đến các bệnh lý xuất huyết.
- Loét dạ dày và tá tràng đang tiến triển.
- Ba tháng đầu và 3 tháng cuối của thai kỳ vì có khả năng gây đóng ống động mạch sớm ở bào thai và gây chảy máu kéo dài khi sinh cũng như sinh già do tác động ức chế thành lập prostaglandin nên làm giảm co bóp tử cung.
- Suyễn có thể bị nặng hơn khi dùng các NSAID nói chung và aspirin nói riêng do sự thành lập leucotrien khi bị ức chế thành lập prostaglandin của acid arachidonic.

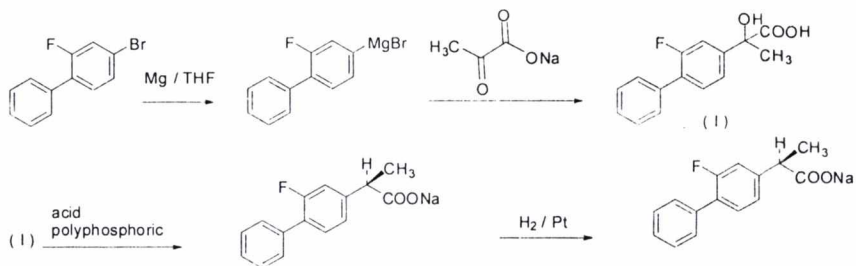


C₁₅H₁₂FN₂O₂

P.t.l: 302,3

Tên khoa học: sodium (RS)-2-(2-fluorobiphenyl-4-yl)propionat dihydrat.

Điều chế



Tính chất

Bột tinh thể, trắng hay trắng kem. Khó tan trong nước, không tan trong dicloromethan, tan trong alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ hồng ngoại so với phổ chất đối chiếu.

Vô cơ hóa, định tính Na'

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

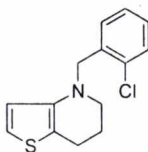
Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC–UV 254nm)

Chỉ định

Dùng phòng ngừa tiếp sau cơn nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực khi bệnh nhân không sử dụng được aspirin

Chế phẩm: viên nén 50 mg

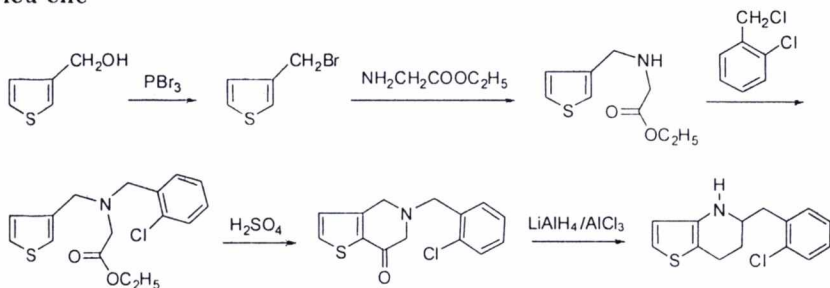
TICLOPIDIN HYDROCLORID


$$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNS}\cdot\text{HCl}$$

P.t.l: 300,2

Tên khoa học: 5-(2-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin hydroclorid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan chậm trong nước và ethanol, khó tan trong ethyl acetat, không tan trong ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ UV: phổ UV của dd B (2 mg/100 ml) từ 200–350 nm sẽ có $\lambda_{\max} = 214$ và 232 nm. Phổ UV của dd A (40 mg/100 ml) từ 250–350 nm sẽ có $\lambda_{\max} = 268$ và 275 nm. Tỷ số của độ hấp thụ giữa 268 nm và 275 nm phải là 1,1–1,2.

– Phổ IR

Hoà tan 5 mg chế phẩm trong 6 mg acid citric và 0,3 ml anhydrid acetic. Đun cách thủy ở 80°C sẽ xuất hiện màu đỏ.

Định tính Cl⁻

Thử tính khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, pH, tạp chất liên quan, formaldehyd, kim loại nặng, mất khối lượng do sấy khô, nước, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan với HClO₄

Tác dụng

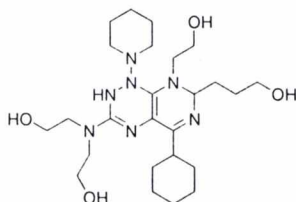
Làm thay đổi cấu trúc của glycoprotein tiểu cầu.

Chỉ định

Ngừa các biến chứng huyết khối ở động mạch (tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, các tử vong do bệnh mạch máu), sau cơn thiếu máu cục bộ não do xơ vữa động mạch.

Ngừa các tai biến cục bộ chính ở mạch vành, bệnh nhân viêm động mạch mạn ở chi dưới.

DIPYRIDAMOL



$C_{21}H_{10}N_8O_4$

P.t.l: 504,6

Tên khoa học: 2,2',2'',2'''-[[4,8-di(piperidin-1-yl)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine-2,6-diyl]dinitrilo]tetraethanol.

Tính chất

Bột kết tinh vàng sáng, tan tự do trong acetone, tan trong alcohol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Đo điểm chảy: 162–168 °C

Quang phổ UV từ 200–300 nm. Tỷ số độ hấp thụ của 2 bước sóng 284 nm và 232 nm phải nằm trong khoảng 1,25–1,45.

Quang phổ hấp thụ IR (dập viên KBr) so sánh chất chuẩn.

Phản ứng với HNO_3 và H_2SO_4 tạo màu tím

Thử tính khiết

Tạp chất liên quan, Cl^- , mất khối lượng do sấy khô, tro sulfat

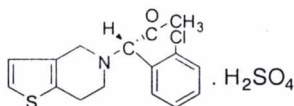
Định lượng

Môi trường khan, dùng $HClO_4$ trong acid acetic băng.

Tác dụng và chỉ định

Phòng ngừa các tai biến do huyết khối, kết hợp với các chất antivitamin K (ở các bệnh nhân mang van giả) hay với aspirin trong các trường hợp tai biến mạch máu não.

CLOPIDOGREL



$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$

P.t.l: 419,9

Là thuốc ức chế kết tập tiểu cầu thế hệ mới, không tác dụng phụ trên dạ dày như aspirin. Clopidogrel ức chế trực tiếp ADP gắn trên receptor của tiểu cầu và các thử nghiệm cho thấy có tác dụng giảm tỷ lệ tử vong trên bệnh nhân xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ do bệnh tim mạch.

2.6. Các chất thay thế huyết tương

Yêu cầu của các chất thay thế huyết tương:

- Có cùng pH với máu.
- Lưu hành trong cơ thể đủ trong một thời gian để cứu sống bệnh nhân.
- Không gây sốc.
- Tiết trùng được và bảo quản được lâu.
- Có độ nhớt nhất định.

Dễ sản xuất, giá thành hạ.

DEXTRAN

Điều chế

Bằng phương pháp sinh tổng hợp, nuôi cấy vi khuẩn *Leuconostoc mesenteroides* hay *L. dextranicum* trong môi trường có glucose và saccharose. Sau đó chiết lấy dung dịch và tinh chế trong cồn, tẩy màu bằng than hoạt.

Dextran này có phân tử lượng rất lớn, phải thủy phân thành những phân tử nhỏ hơn (40.000–70.000) để làm chất thay thế huyết tương.

Tính chất

Bột xốp nhẹ, vô định hình, trắng, không mùi vị, tan trong nước, không tan trong cồn, $\alpha_D^{20} = 180-195^\circ$, không có tính khử.

Kiểm nghiệm

Tạp chất, đường khử, độc tố, protein lạ

Xác định phân tử lượng trung bình

Natri clorid dùng đẳng trương hóa phải $\leq 0,5\%$

Tác dụng và công dụng

Tăng thể tích máu trong các trường hợp sốc do mất máu, chấn thương, nhiễm độc, bỏng, nhiễm trùng. Không ảnh hưởng bởi các nhóm máu

Không dùng trong các trường hợp mẫn cảm, giảm tính đông máu, nhất là nguyên nhân có liên quan đến tiểu cầu, bệnh mạch vành không ổn định, thiếu năng tim nặng.

Chế phẩm: dextran 60, dextran 40.

HYDROXYMETHYLAMIDON

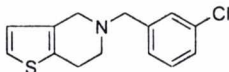
Là dẫn chất của tinh bột. Được sử dụng trong các trường hợp sốc do giảm thể tích máu, giảm thể tích hồng cầu, chấn thương, bỏng diện rộng, nhiễm trùng, nhiễm độc.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Tác động ức chế kết tập tiểu cầu của aspirin là do cơ chế

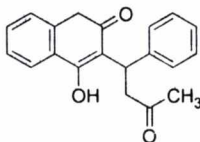
- A. Ức chế prostaglandin
- B. Ức chế acid arachidonic
- C. Ức chế cyclooxygenase
- D. Ức chế thành lập thromboxan A_2
- E. Tất cả đều đúng

2. Công thức sau đây là của chất



- A. Dipyridamol
- B. Aspirin
- C. Ticlopidin
- D. Flurbiprofen
- E. Warfarin

3. Công thức sau đây là của chất



- A. Gemfibrozil
- B. Warfarin
- C. Ticlopidin
- D. Phenindion
- E. Dipyridamol

4. Nên uống các statin vào lúc

- A. Sáng sớm bụng đói
- B. Sau khi ăn
- C. Giữa bữa ăn
- D. Trước khi ăn
- E. Tối trước khi ngủ

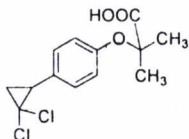
5. Heparin chỉ dùng dạng tiêm vì

- A. Tạo phức với men ở ruột
- B. Bị hủy bởi dịch vị
- C. Bị hủy bởi dịch ruột
- D. Bị hủy bởi men ptyalin
- E. Không hấp thu qua màng tế bào

6. Dextran thường dùng có trọng lượng phân tử trong khoảng

- A. 40.000–60.000
- B. 40.000–70.000
- C. 40.000–80.000
- D. 30.000–70.000
- E. 30.000–60.000

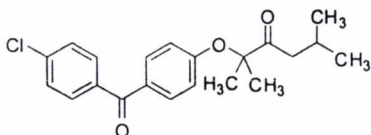
7. Công thức sau đây là của chất nào



- A. Clofibrat
- C. Simvastatin
- E. Pravastatin

- B. Ciprofibrat
- D. Gemfirozil

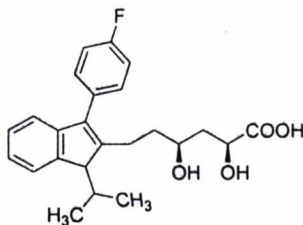
8. Công thức sau đây là của chất nào



- A. Gemfibrozil
- C. Simvastatin
- E. Bezafibrat

- B. Ciprofibrat
- D. Fenofibrat

9. Công thức sau đây là của chất nào



- A. Simvastatin
- C. Pravastatin
- E. Gemfibrozil

- B. Atorvastatin
- D. Fluvastatin

10. Sắp xếp thứ tự các cholesterol sau theo trọng lượng phân tử nhỏ dần

- A. Chylomicron, VLDL, VDL, HDL
- B. Chylomicron, HDL, VLDL, VDL
- C. VLDL, VDL, HDL, Chylomicron
- D. HDL, VDL, VLDL, Chylomicron
- E. VLDL, Chylomicron, VDL, HDL

THUỐC HẠ LIPID MÁU

MỤC TIÊU

1. Trình bày được tên các thuốc làm giảm lipid máu.
2. Trình bày được cơ chế tác động của các thuốc.
3. Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc trong công tác điều trị.
4. Trình bày được tính chất lý hóa một số thuốc.

1. ĐẠI CƯƠNG

Các triglycerid và cholesterol là thành phần chủ yếu của lipid trong cơ thể. Các triglycerid được dự trữ như là một dạng năng lượng của cơ thể. Cholesterol là thành phần cấu tạo của màng sinh học, đó cũng là cơ chất để tổng hợp acid mật, hormon steroid, vitamin D. Cả hai chất này đều được hấp thu trực tiếp từ thức ăn (thịt, sữa, trứng) và tổng hợp từ gan. Cả hai chất lipid này đều không tan trong nước, do vậy để có thể được vận chuyển trong máu và bạch huyết, chúng được bao phủ bởi lớp phospholipid. Trong đó có chứa đựng protein là các lipoprotein chylomicron, VLDL, LDL, HDL để được chuyên chở từ ruột hay gan đến các mô.

Các tế bào biểu mô của ruột phóng thích lipid được hấp thu chủ yếu ở hệ bạch huyết dưới dạng chylomicron giàu triglycerid. Các chất này đi vào gan, đi vào vòng tuần hoàn, chúng sẽ cung cấp cho các mô khác nhau dưới dạng các acid béo dưới tác động của men lipoprotein lipase trong tế bào nội mạc. Các phần còn lại đi về gan và cung cấp cho gan cholesterol.

Gan là nơi chứa đựng nhiều cholesterol (khoảng 60% do sự tổng hợp từ acetyl-CoA. Tốc độ của sự tổng hợp này được kiểm soát bởi sự biến đổi hydroxymethyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) thành acid mevalonic dưới tác động của enzym HMG-CoA reductase.

Gan cần có cholesterol để thành lập các VLDL và tổng hợp nên các acid mật. Các VLDL rất giàu triglycerid được giải phóng và cung cấp acid béo cho các mô khác.

Các phân tử lipoprotein có cấu trúc hình cầu bao gồm:

– Lõi kỵ nước có chứa glycerid và cholesterol ester hóa. Xung quanh là vỏ ái nước gồm phospholipid, apoprotein và cholesterol tự do.

Các apoprotein được tổng hợp từ gan, ruột và có 6 loại chính được gọi tên từ A đến F. Các lipoprotein được phân loại theo tỷ trọng siêu ly tâm, thành phần triglycerid càng nhiều thì tỷ trọng càng nhẹ ($\text{chylomicron} < \text{VLDL} < \text{LDL} < \text{HDL}$).

Các lipoprotein được chuyển hóa theo hai đường:

- Ngoại sinh: là các chylomicron (có chứa nhiều triglycerid) có nhiệm vụ mang acid béo đến mô và cholesterol đến gan.
- Nội sinh: là VLDL có triglycerid được tổng hợp từ gan để cung cấp acid béo tự do và cholesterol cho các mô ngoại vi. Các VLDL mất dần triglycerid để trở thành các LDL là yếu tố quan trọng nhất vì có chứa đến $\frac{1}{4}$ tổng số cholesterol của huyết tương và có khả năng gây xơ vữa động mạch, đó là lipoprotein duy nhất cung cấp cholesterol cho các mô ngoại vi, nội mạc mạch máu. Do vậy sự lắng đọng cholesterol có thể sẽ tạo thành mảng xơ vữa.

Một lipoprotein khác cũng có khả năng gây xơ vữa là lipoprotein a (Lp_a). Chất này có số lượng ít, được tổng hợp bởi gan, có cấu trúc tương tự LDL nhưng có thêm một protein gắn vào apoprotein b nên có cấu tạo giống như plasminogen và có thể gắn với fibrin ngăn ly giải fibrin, tạo điều kiện cho sự tắc mạch, tạo mảng xơ vữa từ fibrin lắng đọng ở các vị trí tổn thương mạch máu. Theo các nghiên cứu hiện nay Lp_a có thể là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh mạch vành nếu nồng độ lớn hơn 25 mg%. Nồng độ Lp_a của bệnh nhân được quyết định bởi yếu tố di truyền có lẽ theo gen thường và trội.

HDL, được tổng hợp từ gan và ruột, có chứa nhiều apoprotein A1. HDL chứa khoảng $\frac{1}{4}$ tổng số cholesterol huyết tương và có tác dụng ngược với LDL vì nó chuyên chở cholesterol từ thành mạch đến gan do đó làm giảm khả năng gây xơ vữa. Do vậy, người ta gọi HDL là “loại lipid tốt”.

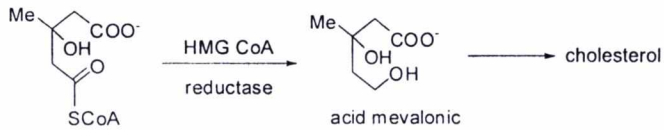
Thực tế trên lâm sàng, để đánh giá chuyển hóa lipid của cơ thể, người ta đo cholesterol toàn phần và tất cả các thông số lipid nói trên.

Các trị số sau cho biết nguy cơ bệnh tim mạch (mg%)

Bảng 31.1. Các trị số lipid máu (mg%)

Trị số	Cholesterol	HDL	LDL	Triglycerid
Bình thường	< 200	> 40	< 130	< 200
Nguy cơ	> 240	< 35	> 160	> 400

Quá trình sinh tổng hợp cholesterol:



Các bệnh nhân béo phì thường có lượng HDL giảm nhiều dưới 35 mg%. tăng oxy hóa tạo LDL do vậy có nguy cơ xơ vữa nhiều hơn, nhất là các bệnh nhân có tụ mỡ ở vùng bụng, ở cơ quan có liên quan đến bệnh lý tim mạch.

2. CÁC THUỐC LÀM GIẢM LIPID MÁU

Các thuốc này thường được chỉ định để phòng thứ phát (đau thắt ngực hay sau nhồi máu cơ tim) khi lượng cholesterol/máu > 5,5mmol (210 mg%) ở những phụ nữ hay người hơn 60 tuổi. Để phòng ngừa tiên khởi, dường như thuốc có ích ở đàn ông có lượng cholesterol tăng nhiều (cholesterol tổng cộng > 6,5mmol hay 250 mg%) và LDL-cholesterol > 4,5mmol hay 175 mg% mà cải thiện bằng chế độ ăn uống không hiệu quả. Các chỉ định điều trị thường ít ở phụ nữ và người cao tuổi.

2.1. Nhóm ức chế HMG-CoA reductase (nhóm statin)

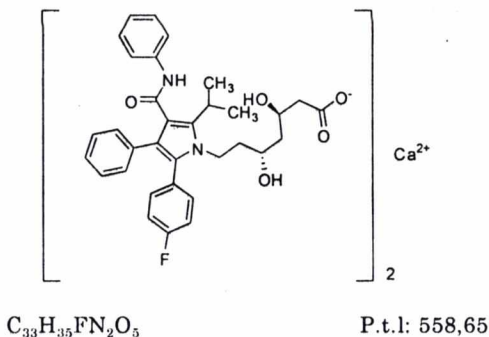
Nhóm này có tác dụng giảm cholesterol mạnh.

Chỉ định của nhóm này để phòng sau nhồi máu cơ tim và ngừa tiên phát.

Nên sử dụng thuốc vào buổi chiều vì sự tổng hợp cholesterol trong cơ thể đạt tối đa từ nửa đêm đến khoảng 3 giờ sáng.

Các statin ức chế enzym HMG-CoA reductase, ngăn chặn quá trình tổng hợp cholesterol trong cơ thể do các thuốc này bị biến đổi sinh học trong cơ thể thành dạng tác dụng có cấu trúc tương tự chất ban đầu tổng hợp cholesterol là HMG-CoA.

ATORVASTATIN



Tên khoa học: [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)-β-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid, muối calcium.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ hồng ngoại

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)

Chỉ định

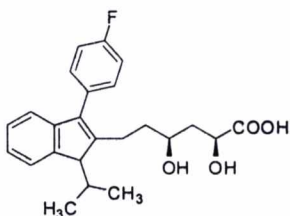
Làm giảm cholesterol toàn phần, giảm LDL-C, giảm triglycerid và apoprotein B

Tác dụng phụ

Nhức đầu, nôn, buồn nôn, chứng cơ-niệu (rhabdomyolysis) thấp hơn các statin khác (0,99%), có thể gây tăng hay hạ đường huyết.

Chế phẩm: viên nén 10 mg, 20 mg.

FLUVASTATIN



$C_{24}H_{26}FNO_4$

P.t.l: 411,47

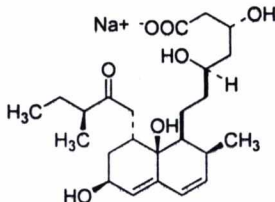
Thường sử dụng dạng muối Na

Chỉ định

Dùng cho các người có nguy cơ bệnh tim mạch cao (tiền sử gia đình, nghiện thuốc lá, tăng huyết áp động mạch, đái tháo đường, thiếu năng mạch vành).

Phòng ngừa tiên phát, thứ phát bệnh nhồi máu cơ tim.

PRAVASTATIN



$C_{23}H_{35}NaO_7$

P.t.l: 446,52

Tên khoa học: sodium (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6-hydroxy-2-methyl-8-[[[(2*S*)-2-methylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl]heptanoat.

Tính chất

Bột vô định hình, trắng hay vàng nhạt. $UV_{\max}$ (trong MeOH) = 230, 237 và 245 nm

Kiểm nghiệm

Định tính

Năng suất quay cực: từ +153 đến +159

Quang phổ hấp thụ hồng ngoại.

Thử tinh khiết

Cảm quan dung dịch, pH, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, ethanol, nước, tro sulfat

Định lượng

Phương pháp HPLC-UV 238 nm

Chỉ định

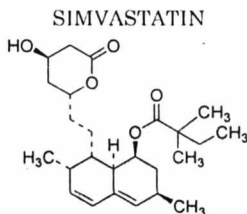
Tăng cholesterol, nên kèm theo chế độ dinh dưỡng

Ngừa tiên phát nhồi máu cơ tim

Ngừa thứ phát nhồi máu cơ tim ở người bệnh mạch vành có kèm tăng cholesterol vừa hay nặng hay cholesterol bình thường sau nhồi máu.

Chống chỉ định

Thiếu năng thận hay suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút)

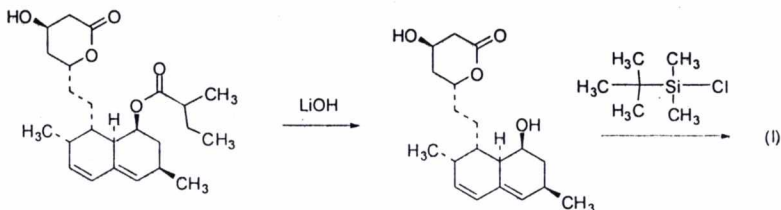


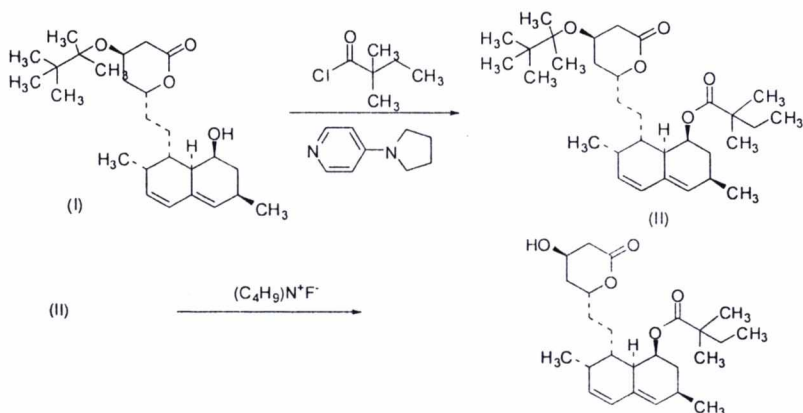
$C_{25}H_{38}O$

P.t.l: 418,62

Tên khoa học: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat.

Điều chế





Tính chất

Tinh thể, độ chảy 135–138 °C, thực tế không tan trong nước, tan tốt trong CH_2Cl_2 , alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Năng suất quay cực: +285 đến +300; Quang phổ hấp thụ hồng ngoại.

Thử tinh khiết

Cảm quan dung dịch, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, nước, tro sulfat, mất khối lượng do sấy khô.

Định lượng

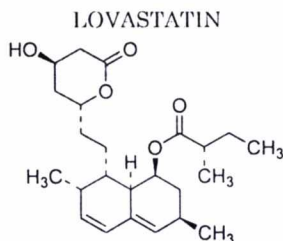
Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC–UV 238 nm)

Chỉ định

Cholesterol toàn phần cao, làm giảm LDL, triglycerid.

Ngừa thứ phát nguy cơ tai biến mạch vành ở những người có nguy cơ do cholesterol cao hay vừa. Phải ăn theo chế độ ăn kiêng

Chống chỉ định: suy thận nặng



$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$

P.t.l: 404,5

Tên khoa học: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-xotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl (2*S*)-2-methylbutanoat.

Tính chất

Tinh thể trắng hay gần như trắng, thực tế không tan trong nước, tan trong aceton, khó tan trong alcohol.

Kiểm nghiệm

Định tính

Năng suất quay cực: +325 đến +340

Quang phổ hấp thụ hồng ngoại so với chất chuẩn.

Thử tinh khiết

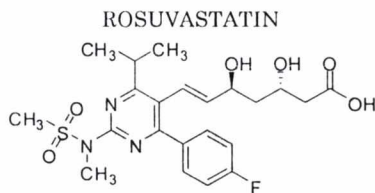
Độ trong và màu sắc của dung dịch, pH, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, nước, tro sulfat, mất khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Sắc ký lỏng hiệu năng cao, phát hiện ở bước sóng 238 nm

Chỉ định

Cholesterol trong máu cao, kèm chế độ ăn kiêng.



$C_{22}H_{28}FN_3O_6S$

P.t.l: 481,17

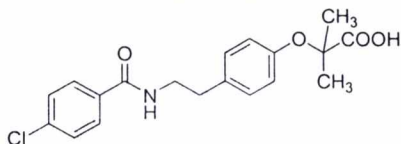
Là thuốc hạ lipid huyết mới nghiên cứu và đưa ra thị trường. Rosuvastatin có tác dụng hạ cholesterol khá tốt (36–40%, 41–50% và 51–55% với liều tương ứng hàng ngày là 5 mg, 10 mg và 20 mg). Ngoài ra rosuvastatin cũng được chứng minh làm giảm thể tích mảng xơ vữa động mạch làm lòng động mạch vành rộng hơn trong các thử nghiệm.

2.2. Nhóm fibrat

Nhóm này chủ yếu dùng hạ triglycerid, chỉ có tác dụng hạ cholesterol vừa phải. Cơ chế tác dụng hiện nay chưa được biết rõ ràng.

Nhóm fibrat được chỉ định cho bệnh nhân có cholesterol cao và triglycerid nội sinh cao sau khi áp dụng chế độ ăn kiêng không hiệu quả.

BEZAFIBRAT

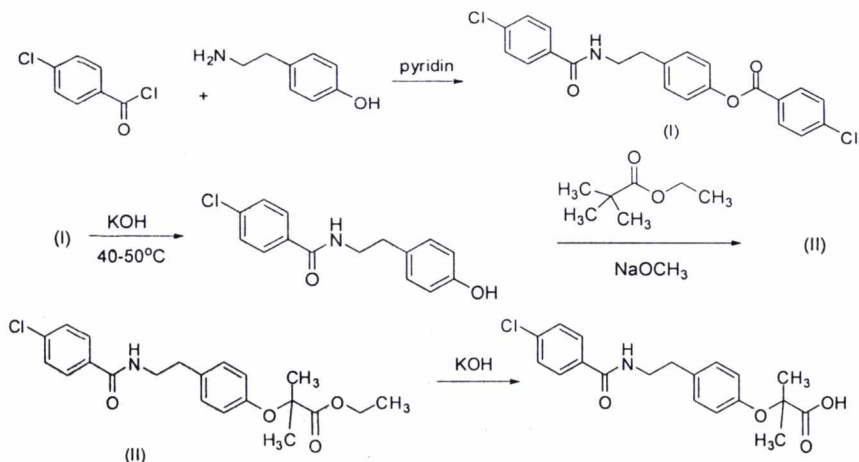


$C_{19}H_{20}ClNO_4$

P.t.l: 361,82

Tên khoa học: acid 2-[4-[2-[(4-chlorobenzoyl)amino]ethyl]phenoxy]-2-methylpropanoic

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần trắng, tinh thể (kết tinh từ aceton), chảy ở 186 °C. Tan trong dimethylformamid, thực tế không tan trong nước, khó tan trong alcohol và aceton. Tan trong dung dịch hydroxyd kiềm.

Kiểm nghiệm

Định tính

Điểm chảy: 181–185 °C

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với chất chuẩn; Sắc ký lớp mỏng với silicagel F₂₅₄

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, nước, tro sulfat, mất khối lượng do sấy khô

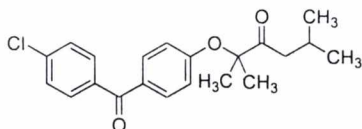
Định lượng

Phương pháp chuẩn độ acid-base NaOH 0,1 M với chỉ thị phenolphthalein

Chỉ định

Nhóm fibrat được chỉ định chung cho bệnh tăng lipid trong máu nhưng ưu tiên tăng triglycerid và vẫn phải kèm chế độ ăn kiêng, luyện tập thể chất. Nhóm này giúp tăng HDL-C tốt hơn nhóm statin nhưng làm giảm LDL-C kém hơn nhóm statin. Cơ chế tác động chung cả nhóm hiện nay chưa biết được rõ ràng nhưng *in vivo* người ta cũng nhận thấy nhóm fibrat cũng ức chế HMG-CoA reductase.

FENOFIBRAT

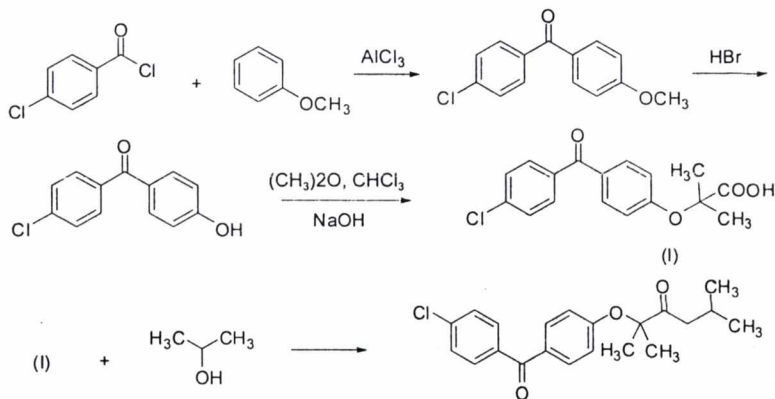


$C_{20}H_{21}ClO_4$

P.t.l: 360,84

Tên khoa học: 1-methylethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoate

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, tinh thể (kết tinh từ isopropanol), độ chảy 80–81 °C. Tan trong ether, aceton, benzen, cloroform, dicloromethan thực tế không tan trong nước

Kiểm nghiệm

Định tính

Độ chảy: 79–82 °C. Quang phổ hấp thụ IR

Thử tinh khiết

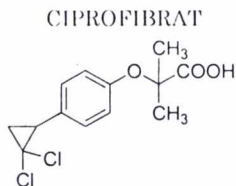
Năng suất quay cực, tạp chất liên quan, nước, tro sulfat, mất khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC–UV, bước sóng phát hiện ở 286 nm)

Chỉ định

Các trường hợp tăng lipid trong máu



$C_{13}H_{11}Cl_2O_3$

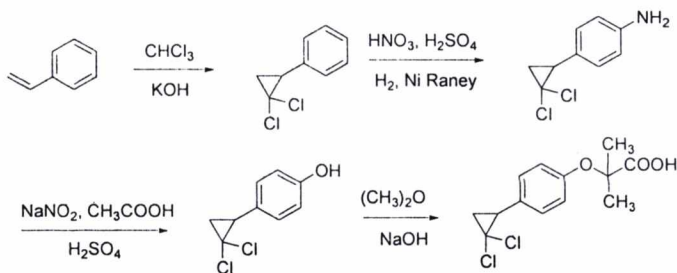
P.t.l: 250,34

Tên khoa học: acid 2-[4-[(1RS)-2,2-Dichlorocyclopropyl]phenoxy]-2-methylpropanoic.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay vàng nhạt (kết tinh từ hexan), độ nóng chảy 114–116 °C. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol tuyệt đối, toluen.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với chất chuẩn.

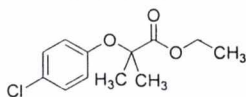
Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, nước, tro sulfat, Cl⁻, mất khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Phương pháp acid–base, xác định điểm tương đương bằng điện thế.

CLOFIBRAT

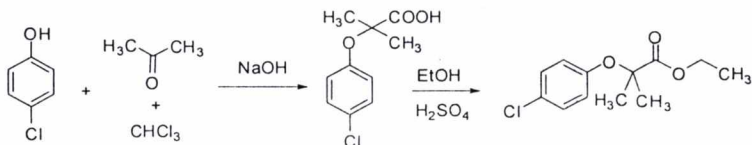


$C_{12}H_{15}ClO_3$

P.t.l: 242,70

Tên khoa học: ethyl 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropionat

Điều chế



Tính chất

Dạng dầu, sôi ở 148–150 °C.

Không tan trong nước, hòa với ethanol, ether, cloroform, aceton.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với chất chuẩn.

Quang phổ hấp thụ UV trong MeOH.

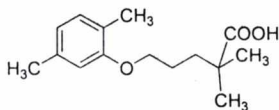
Thử tinh khiết

Chỉ số khúc xạ, tỷ trọng, tạp chất liên quan bay hơi, giới hạn acid-kiềm, 4-chlorophenol.

Định lượng

Chỉ xác định các tạp chất có liên quan bằng sắc ký khí

GEMFIBROZIL



$C_{15}H_{22}O_3$

P.t.l: 250,34

Tên khoa học: acid 2,2-dimethyl-5-(2,5-xylyloxy)valeric.

Tính chất

Thế chất dẻo như sáp, trắng hay gần như trắng, tinh thể kết tinh từ hexan có độ chảy 63–64 °C. Không tan trong nước, tan nhiều trong MeOH và EtOH.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ chuẩn.

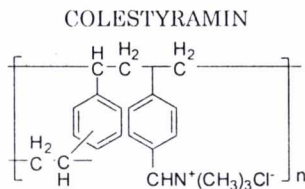
Thuật ngữ

Tạp chất liên quan, nước, tro sulfat, kim loại nặng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC–UV 276 nm)

2.3. Nhóm resin



Tên khoa học: poly(trimethylammonio methylstyrolchlorid-co-divinylbenzol)

Là nhựa trao đổi anion kiềm ở dạng muối clorid có cấu trúc là copolymer của styren-divinylbenzen có chứa nhóm amoni bậc IV.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ IR

Định tính ion Cl⁻

Định lượng

Xác định khả năng trao đổi ion bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) dùng detector UV 214 nm.

Tác dụng dược lý

Nhựa tạo phức với muối mật có tác dụng giảm cholesterol rất tốt nhưng được ứng dụng hạn chế do khó dung nạp đường tiêu hóa. Colestyramin còn có tác dụng làm một số thuốc nhóm oxycam như meloxicam thanh thải nhanh hơn.

Chỉ định

Cholesterol cao khi cải thiện bằng chế độ ăn uống không hiệu quả.

Ngừa tiên phát: trong một số nghiên cứu trên nam giới, người ta nhận thấy có giảm các yếu tố nguy cơ gây bệnh nhưng không làm giảm tỷ lệ tử vong chung.

Chống chỉ định

Suy gan, có thể phá hủy hoàn toàn ống mật.

Thận trọng ở những bệnh nhân táo bón mạn tính.

2.4. Các chất giảm lipid khác

Acid béo đa bất bão hòa

Các chất này hiện nay đang được sử dụng trong các trường hợp tăng triglycerid nội sinh, giảm tỷ lệ tử vong sau nhồi máu cơ tim.

Cho đến hiện nay chưa rõ cơ chế tác dụng.

- Acid docosahexaenoic 120 mg
- Acid eicosapentaenoic 180 mg

Thường được gọi chung là ω -3, chiết xuất từ thịt của cá biển.

Các chất khác

- Vitamin E
- Tiadenol
- Benfluorex hydroclorid
- Acid nicotinic (Niacin)

TỰ LƯỢNG GIÁ (Xem bài 30)

CHƯƠNG 11

VITAMIN VÀ KHOÁNG CHẤT

Bài 32

VITAMIN

MỤC TIÊU

1. Nhận dạng được cấu trúc của các vitamin.
2. Trình bày được liên quan giữa cấu trúc và tác động của các vitamin.
3. Sử dụng được một số vitamin, an toàn và hợp lý.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa và các khái niệm liên quan

Vitamin

Vitamin là những hợp chất hữu cơ có hoạt tính sinh học không thể thiếu được đối với cơ thể người cũng như động vật, có vai trò quan trọng trong chuyển hóa các chất và đảm bảo cho cơ thể hoạt động bình thường.

Trừ vitamin D và K, tất cả các vitamin còn lại đều được cung cấp từ thức ăn với số lượng nhỏ vì cơ thể không tự tổng hợp được hoặc nếu có chỉ với một lượng rất nhỏ không đủ cho nhu cầu hàng ngày.

Vitamin và thực phẩm

Tuy có nguồn gốc từ thực phẩm nhưng vitamin không được xếp vào nhóm thực phẩm vì lượng cần thiết hàng ngày của các loại vitamin khoảng 1 – 1.000 mg, thấp hơn lượng thực phẩm (protid, lipid, glucid) đến hàng ngàn lần.

Vitamin và các khoáng chất vi lượng

Cũng như các nguyên tố vi lượng (Fe, I, Mn, Zn...), vitamin là những chất không có giá trị về mặt năng lượng nhưng cần thiết cho cơ thể và cho sự phát

triển, tác động ở liều thấp và cơ thể không tự tổng hợp được mà phải được cung cấp từ thực phẩm.

Từ “vitamin” nói lên bản chất hữu cơ khác với vô cơ của các nguyên tố vi lượng.

Vitamin và enzym

Cấu trúc của enzym gồm:

– *Apoenzym* có bản chất là protein, quyết định tính đặc hiệu của enzym.

– *Coenzym* không phải là protein nên không quyết định được tính đặc hiệu này.

Coenzym gồm một chất xúc tác gắn với một acid hữu cơ; chất xúc tác là vitamin hoặc kim loại nhưng thường là vitamin.

Nếu thiếu vitamin, hệ enzym tương ứng không được hình thành, chuyển hóa bị rối loạn.

Thí dụ: vitamin B₆ là coenzym của các enzym sau:

– *Decarboxylase*: decarboxyl hóa tryptophan thành tyramin, histidin thành histamin.

– *Synthase*: tạo tryptophan từ serin.

1.2. Danh pháp

Có thể gọi tên vitamin theo nhiều cách:

◆ Dựa theo tác động được lý: gọi theo bệnh do thiếu vitamin đó gây ra, thí dụ:

– Vitamin E: được gọi là tocopherol hay vitamin mang lại sự sinh đẻ (toco theo tiếng Hy Lạp có nghĩa là sinh đẻ, pherein là mang lại).

– Vitamin A: được gọi là axerophtol do chữa được bệnh khô mắt (xerophtalmie).

– Vitamin PP: được gọi là pellagre préventive do phòng được bệnh pellagra.

Tuy nhiên, do lượng vitamin ngày càng được tìm ra càng nhiều, có khi thiếu một vitamin lại không liên quan đến một bệnh đặc hiệu nào nên cách gọi tên này có nhiều nhược điểm.

◆ Dựa theo chữ cái latin: các vitamin được gọi theo chữ cái latin, như: A, B, C, D; nếu trong nhóm có nhiều loại thì đánh số tiếp theo như vitamin B₁, B₂...

◆ Dựa theo tên hóa học: các vitamin được gọi theo tên hóa học, thí dụ:

– Vitamin D₃ được gọi là cholecalciferol.

– Vitamin K₁ được gọi là phytonadion.

– Vitamin B₁ được gọi là thiamin.

– Vitamin B₂ được gọi là riboflavin.

1.3. Phân loại

Vitamin được phân loại dựa theo tính hòa tan:

Vitamin tan trong dầu: vitamin A, D, E và K thiên nhiên

Vitamin tan trong nước: vitamin nhóm B, vitamin C...

1.4. Chức năng sinh học

Các chức năng sinh học có liên quan đến vitamin chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn nhưng có thể biết rằng:

- *Vitamin là thành phần của các coenzym* (phần lớn vitamin nhóm B) nên góp phần vào nhiều phản ứng của enzym để tổng hợp hay phân hủy các chất glucid, protid, lipid được hấp thu từ thức ăn để biến chúng thành năng lượng cần thiết cho hoạt động tế bào, tăng trưởng, dự trữ năng lượng và duy trì cấu trúc cơ thể.
 - *Vitamin và các nguyên tố vi lượng giữ vai trò xúc tác phản ứng trong cơ thể.*
- Điều này giải thích cho nhu cầu hàng ngày về các chất này là không đáng kể nhưng không thể thiếu được để chuyển đổi và tái tạo không ngừng các tế bào sống (xem chức năng của các vitamin liệt kê trong bảng 32.1.

Bảng 32.1. Chức năng của các vitamin

Vitamin	Chức năng
A	Dạng alcol: phân chia tế bào. Dạng aldehyd: phối hợp opsin thành sắc tố nhạy sáng của tế bào gây ở võng mạc. Dạng acid: có vai trò trong sự sừng hóa.
D	Làm tăng Ca huyết, vôi hóa xương.
E	Tác nhân chống oxy hóa, chống lão hóa.
K	Tạo prothrombin là yếu tố (II) của quá trình đông máu.
B ₁	Coenzym tham gia chuyển hóa glucid, hô hấp tế bào, dẫn truyền thần kinh.
B ₂	Coenzym của FAD, vai trò oxy hóa sinh học, vận chuyển e ⁻ trong chuỗi hô hấp tế bào.
B ₃	Coenzym của NAD, vận chuyển electron, cần thiết cho sự hô hấp của mô.
B ₅	Là thành phần coenzym A, vận chuyển nhóm bicarbonat, tổng hợp triglycerid, phospholipid, cholesterol nên có liên quan đến hoạt tính của vỏ thượng thận.
B ₆	Coenzym cho nhiều phản ứng có liên quan đến acid amin.
B ₈	Coenzym trong phản ứng chuyển carboxyl từ acetylcoenzym A thành acid béo.
B ₉	Có vai trò trong việc tổng hợp purin, acid nucleic cần thiết để tạo máu.
B ₁₂	Cùng với acid tetrahydrofolic trong việc tạo nên ADN, tạo thuận lợi cho sinh tổng hợp methionin.
C	Tạo collagen, chuyển acid folic thành tetrahydrofolic, tạo feritin.

1.5. Kháng vitamin (anti-vitamin)

Là các chất có cấu trúc hóa học tương tự như vitamin nhưng có thể ức chế tác động của vitamin do phá hủy cấu trúc phân tử của vitamin, cạnh tranh ở các phản ứng mà vitamin tham gia xúc tác, làm ngừng chuyển hóa ở một

giai đoạn nhất định. Thí dụ: dẫn xuất dicoumarin là chất đối kháng với vitamin K.

- * Các kháng vitamin thường được dùng trong nghiên cứu
 - Gây bệnh tê phù trên chuột bằng pyriethiamin (kháng vitamin B₁).
 - Gây bệnh Scorbut trên chuột bằng gluco–ascorbic (kháng vitamin C).
- * Các kháng vitamin cũng được dùng trong trị liệu
 - Dùng dicoumarin để chống đông máu (kháng vitamin K).
 - Dùng methotrexat để chống ung thư (kháng acid folic).

1.6. Tình trạng thiếu vitamin

Trong thời gian không được cung cấp từ thức ăn, cơ thể sử dụng phần vitamin dự trữ, lúc này có thể nhận thấy được ở tế bào sự rối loạn có liên quan đến sự vô hoạt của vài enzym.

Các biểu hiện lâm sàng xuất hiện sau một thời gian dài bị thiếu, có thể thấy các biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu dưới dạng suy nhược không giải thích được như: không thích ăn, sụt cân, mất ngủ hoặc bị kích thích mà không đặc trưng cho sự thiếu một vitamin cụ thể nào.

Nghiên cứu ở những người tình nguyện và khoẻ mạnh theo chế độ ăn thiếu vitamin B₁ thì trong 10 ngày đầu cơ thể dùng lượng vitamin dự trữ, sau đó các rối loạn tế bào xuất hiện nhưng đến 6 tháng sau thì mới thấy các dấu hiệu lâm sàng của sự thiếu vitamin.

Bệnh do không có một hoặc nhiều vitamin gọi là avitaminose, bệnh do thiếu vitamin một cách tương đối, kết hợp với nhiều chất khác gọi là hypovitaminose.

Nguyên nhân:

- Mất cân bằng dinh dưỡng.
- Hấp thu bị cản trở.
- Rối loạn hấp thu.

1.7. Tình trạng thừa vitamin

Bệnh do thừa vitamin gọi là hypervitaminose, có thể do ăn uống nhưng ít gặp vì cơ thể có cơ chế tự điều chỉnh trong quá trình hấp thu qua đường tiêu hóa, hoặc do lạm dụng thuốc.

Các vitamin tan trong nước khi thừa thì ít gây độc cho cơ thể. Tuy nhiên, các vitamin tan trong dầu như vitamin A khi thừa gây tăng áp lực hộp sọ, vitamin C có thể gây sỏi thận, B₆ làm rối loạn thần kinh cảm giác, B₁₂ gây thừa Co làm tăng sản tuyến giáp, tăng hồng cầu quá mức.

1.8. Tương tác thuốc

◆ Ảnh hưởng của vitamin đến tác dụng của thuốc

Vitamin D làm tăng Ca huyết nên có thể gây loạn nhịp tim nếu dùng chung với digitalin.

Vitamin D và vitamin K bị tăng chuyển hóa bởi phenytoin và phenobarbital khi dùng lâu dài để chữa bệnh động kinh.

Vitamin K làm giảm tác dụng của thuốc chống đông máu do đối kháng tác dụng.

Vitamin PP có tác dụng giãn mạch ngoại biên nên có thể gây hạ huyết áp thể đứng khi dùng chung với thuốc hạ huyết áp nhóm ức chế adrenergic.

Vitamin B₆ là coenzym vận chuyển nhóm amin và decarboxyl hóa acid amin nên khi phối hợp với levodopa là thuốc trị Parkinson sẽ làm thuốc này mất hoạt tính nhanh.

Vitamin C là acid nên làm giảm nhanh hoạt tính các kháng sinh không bền trong môi trường acid như PNC, ampicillin, erythromycin, làm tăng hấp thu thuốc có bản chất acid và làm tăng thải trừ thuốc có bản chất kiềm (alkaloid) do làm nước tiểu trở nên acid.

◆ Ảnh hưởng của thuốc đến vitamin

Kháng sinh phổ rộng làm mất cân bằng hệ vi khuẩn ruột, giảm lượng vitamin tạo thành ở ruột.

Các ion kim loại hóa trị II và III tạo phức với vitamin A.

Thuốc nhuận tràng theo cơ chế gây kích ứng niêm mạc tiêu hóa như phenolphthalein khi dùng lâu gây biến đổi cấu trúc niêm mạc ruột làm giảm khả năng hấp thu.

Thuốc nhuận tràng dạng dầu (parafin) là một hàng rào ngăn cản sự tiếp xúc của vitamin tan trong nước với niêm mạc ruột, cản trở sự nhũ hóa và hòa tan của vitamin tan trong dầu.

Colchicin chữa Gout, chống viêm gây tổn thương niêm mạc ruột non, ức chế men ở thành ruột làm giảm hấp thu vitamin B₁₂.

Sulfasalazin trị viêm đại tràng ức chế hấp thu folat ở ruột vào máu.

Các chất cường đối giao cảm (cholinergic) làm tăng nhu động ruột khiến cho các vitamin di chuyển quá nhanh khỏi vị trí hấp thu nên làm giảm hấp thu.

Tương tác giữa các vitamin

Vitamin A nhiều gây loãng xương ở cừu mặc dù lượng vitamin D được cung cấp đầy đủ.

Vitamin C cần cho vitamin B₉ chuyển thành dạng hoạt động, thiếu C sẽ gây thiếu B₉. Vitamin B₆ cần thiết cho tổng hợp vitamin B₃ từ tryptophan, thiếu B₆ sẽ làm thiếu B₃.

2. CÁC VITAMIN THÔNG DỤNG

VITAMIN A

Vitamin A là tên chung của một số chất có cấu trúc hóa học và hoạt tính tương tự nhau.

Vitamin A chứa một dạng retinol thích hợp (C₂₀H₃₀O, vitamin A alcol) và có hoạt tính vitamin A tương ứng với không dưới 95% chất ghi trên nhãn.

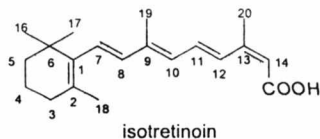
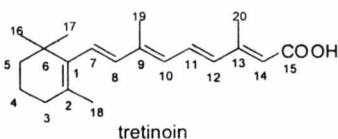
Nó có thể bao gồm *retinol* hay *ester retinol* tạo thành từ các acid béo ăn được chủ yếu là acid acetic hay palmitic.

Retinal là các aldehyd tương ứng với các retinol, 11-cis-retinal phối hợp với opsin (protein) để tạo nên rhodopsin là chất nhạy cảm với ánh sáng của tế bào gây ở võng mạc mắt, giúp nhìn rõ khi cường độ ánh sáng yếu.

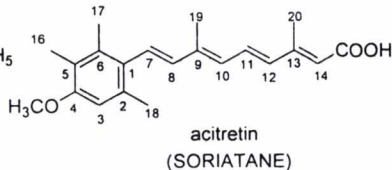
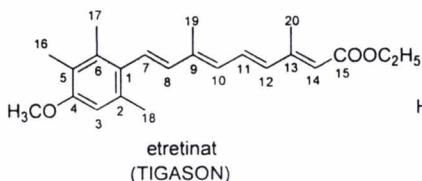
Acid retinoic có hoạt tính hữu hiệu trong các chỉ định trị liệu về da, các chất này dễ dung nạp hơn so với vitamin A, được dùng để chữa rối loạn sừng hóa.

Tretinoin hay acid retinoic: chữa mụn trứng cá

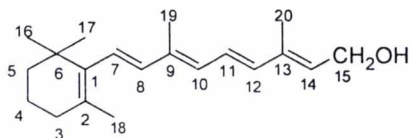
Isotretinoin: là đồng phân 13-cis của acid retinoic trans hoàn toàn được dùng để chữa mụn trứng cá thể nặng như dạng hòn (nodulaire), u nang (kystique) và dạng dễ kháng với các trị liệu khác



Các retinoid thơm (arotinoid): vòng hexenyl của acid retinoic trans hoàn toàn được thay bằng nhân benzen. Các retinoid thơm (arotinoid) được dùng để chữa bệnh vẩy nến (psoriasis), có khả năng gây quái thai nên cần có biện pháp phòng tránh thai khi dùng thuốc.



RETINOL



$C_{20}H_{30}O$

P.t.l: 286,5

Tên khoa học: 9,13-dimethyl-1-(2,16,17-trimethylcyclohex-1-enyl)nona-2',4',6',8'-tetraen-1-ol.

Nguồn gốc

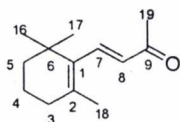
Trong thiên nhiên thường ở dạng este của acid béo trong gan cá, trứng, bơ sữa...

Provitamin A (tiền vitamin A) hay carotenoid thường có ở phần xanh của cây, vỏ quả có màu da cam: cà rốt, cà chua, gấc....

Caroten có các dạng α , β , γ , dạng β -caroten phân hủy thành hai phân tử vitamin A.

Cấu trúc

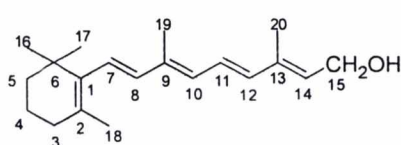
Vitamin A có cấu trúc của diterpen gồm 4 đơn vị isopren ($-C_5H_8$) ghép lại, trong phân tử có 4 liên kết đôi liên hợp ở mạch nhánh và một ở nhân β -ionon.



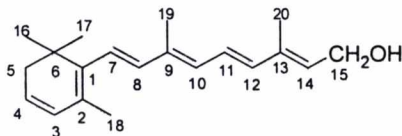
nhân β -ionon

Vitamin A_1 hay retinol có trong gan cá nước mặn.

Vitamin A_2 hay 3-dehydroretinol có trong gan cá sống ở nước lợ, hoạt tính khoảng 1/3 vitamin A_1



vitamin A_1



vitamin A_2

Liên quan cấu trúc - tác dụng

Nhân β -ionon: là phần cần thiết để có tác dụng.

Nhóm methyl ở nhân β -ionon: nếu thay H cho nhóm methyl, thì hoạt tính giảm rõ rệt.

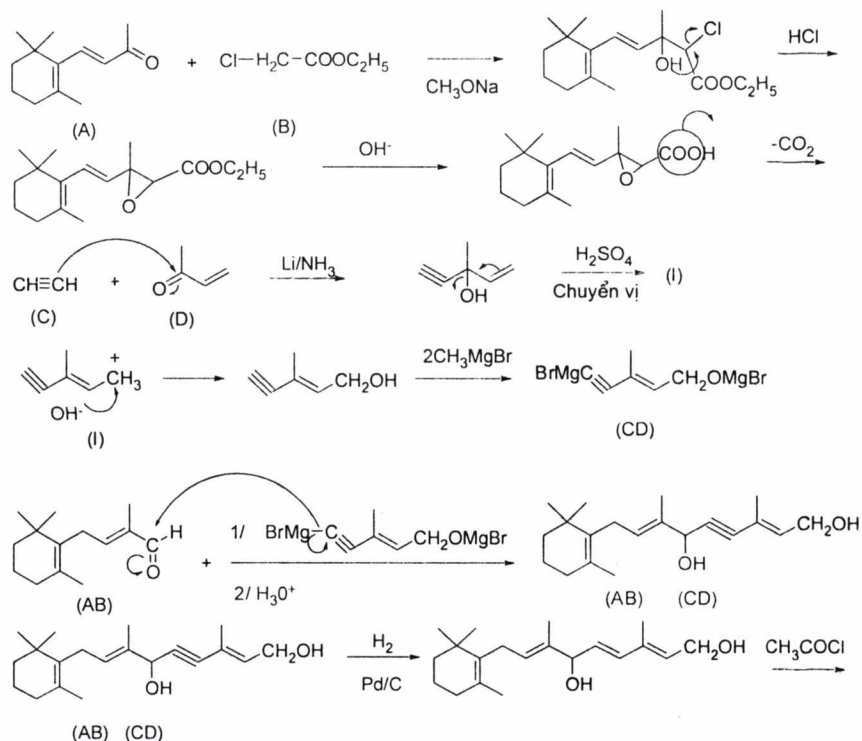
Mạch nhánh:

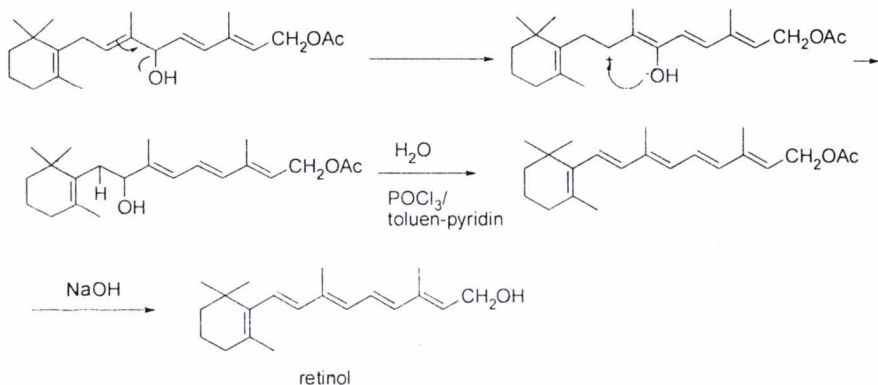
- Số nguyên tử C: phải có ít nhất là 9, gắn vào vị trí 1 của nhân β – ionon. Ở vị trí 9 và 13 mang nhóm $-\text{CH}_3$.
- Các liên kết đôi liên hợp của mạch nhánh cũng liên hợp với liên kết đôi của nhân.
- Sự chuyển dịch các liên kết đôi (vẫn còn liên hợp) làm mất hoạt tính.
- Bỏ các liên kết đôi ở dây nhánh: không còn hoạt tính.
- Chuyển liên kết đôi thành liên kết ba cũng làm mất hoạt tính.

Nhóm alcol bậc nhất: khi oxy hóa đến $-\text{COOH}$ thì phân tử vẫn giữ được hoạt tính.

Điều chế

Tổng hợp theo Isler hay Hoffmann – LaRoche.





Tính chất

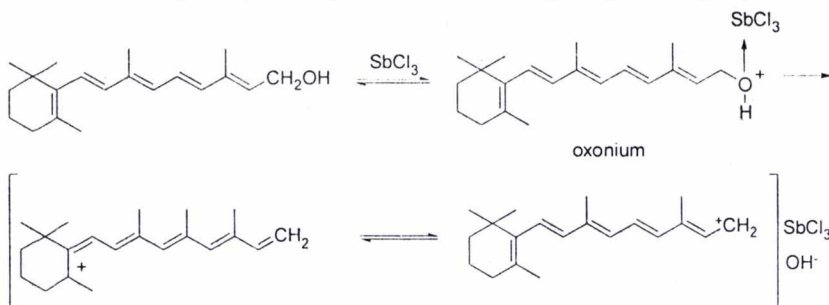
Tính thể màu hơi vàng, thực tế không tan trong nước, dễ tan trong alcol, cloroform, ether, ether dầu hỏa, dầu béo.

– *Nhóm alcol bậc nhất*: có thể được este hóa, este hóa, dưới dạng este thì chế phẩm bền vững hơn. Khi oxy hóa thành aldehyd thì retinal tham gia vào chức năng thị giác hoặc thành acid retinoic tham gia quá trình biệt hóa tế bào.

– *Hệ thống liên kết đôi liên hợp*: làm cho phân tử có khả năng oxy hóa rất lớn và không bền, đặc biệt là khi tiếp xúc với ánh sáng, không khí.

– *Hệ thống liên hợp gần với nhóm alcol bậc nhất*: dễ cho điện tử, vitamin A có thể cho phản ứng cộng với halogenid kim loại, chất ái điện tử để tạo chất có màu.

Phản ứng Carr và Price (1926): retinol trong cloroform phản ứng với stibi clorid (antimoin clorid) trong môi trường cloroform không có vết ethanol tạo sản phẩm có màu xanh. Phản ứng này được dùng để định tính vitamin A theo phương pháp đo quang ở bước sóng 587nm, tuy nhiên định lượng sẽ không đặc trưng vì vitamin D và sản phẩm phân hủy của vitamin A cũng cho phản ứng này.



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ UV, phản ứng tạo màu.

Thử tinh khiết

pH: > 2, peroxyd (phương pháp thể tích).

Định lượng

Phương pháp đo phổ UV.

Chỉ định

Dự phòng và trị liệu chứng thiếu vitamin A do suy dinh dưỡng hoặc hấp thu kém.

Tác dụng phụ

Cấp tính: liều trên 150000 UI ở trẻ em và 1000000 UI ở người lớn có thể gây rối loạn tiêu hóa, mất ngủ, tăng áp lực nội sọ, co giật, khô da, ngứa, rụng tóc. Cần ngưng ngay thuốc và dùng corticoid nếu cần thiết.

Mạn tính: trẻ sơ sinh: liều > 10000 IU/ngày, 1–3 tháng; trẻ em: 10000–30000 IU/ngày, 2–6 tháng, người lớn: 50000–100000 IU/ngày, 6–12 tháng gây ngưng phát triển, xơ gan.

Thận trọng khi dùng

Không dùng quá liều và thời gian chỉ định điều trị.

Phụ nữ có thai: có khả năng gây quái thai ở liều trên 20000 IU/ngày và sử dụng lâu. Việc cung cấp vitamin trong thời kỳ này khoảng 6000 IU/ngày, có thể nhờ thực phẩm.

Phụ nữ cho con bú: nguy cơ ngộ độc cho trẻ khi mẹ dùng liều cao.

Dạng dùng

Viên nang mềm: bổ sung vitamin, chữa khô mắt.

Viên nang cứng, crem, gel: điều trị mụn trứng cá.

Liều dùng

Uống: chữa khô mắt: 25000–50000 IU/ ngày trong 5 ngày; để làm biến mất các triệu chứng thiếu vitamin: 10000–25000 IU/ ngày trong 2–3 tuần. Có thể dùng đến 200000 IU.

Bôi tại chỗ: trong trường hợp vảy nến, mụn trứng cá.

VITAMIN D

Định nghĩa

Vitamin D là tên được dùng để chỉ các chất có cấu trúc tương tự nhau, bao gồm:

– *Tiền vitamin D:* ergosterol; dehydro-7-cholesterol; dihydro-22,23-ergosterol và dehydro-7-stigmasterol

– *Vitamin D*: vitamin D₂ (ergocalciferol); vitamin D₃ (cholecalciferol); vitamin D₄ (dihydroergocalciferol) và vitamin D₅ (sitocalciferol).

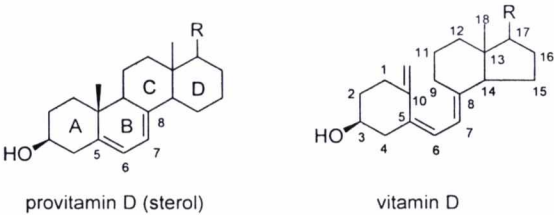
Nguồn gốc

Thực vật: vitamin D₂ hay ergocalciferol được điều chế bằng cách chiếu tia tử ngoại vào ergosterol có nguồn gốc thực vật như men bia, nấm.

Động vật: vitamin D₃ hay cholecalciferol có trong dầu gan cá, ở người chất này được tạo thành bằng cách chiếu tia tử ngoại từ ánh sáng mặt trời chất 7-dehydrocholesterol ở trong da. Sau đó chất này được hydroxyl hóa ở vị trí 25 tại gan rồi hydroxyl hóa một lần nữa ở vị trí 1 tại thận tạo thành 1,25-dihydroxycalciferol là dạng có hoạt tính.

Cấu trúc

Tiền vitamin D có cấu trúc sterol gồm



Bảng 32.2. Cấu trúc của các vitamin D

Tiền vitamin D	Vitamin D	R
Ergosterol	Vitamin D ₂ (ergocalciferol)	
Dehydro –7–cholesterol	Vitamin D ₃ (cholecalciferol)	
Dihydro–22,23–ergosterol	Vitamin D ₄ (dihydroergocalciferol)	
Dehydro–7–stigmasterol	Vitamin D ₅ (sitocalciferol)	

– Nhân cyclopentanoperhydrophenatren: có 17 carbon chia thành 4 vòng A, B, C, D.

– Nhân có thể bão hòa hoặc mang nối đôi ở 5–6 và 7–8, nhóm –OH gắn ở vị trí 3; 2 nhóm metyl (–CH₃) gắn ở vị trí 10 và 13.

– Để sterol trở thành provitamin, nhân B cần có hệ thống nối đôi liên hợp ở 5–6, 7–8.

– Các vitamin D không còn cấu trúc sterol nữa do vòng B mở và có thêm liên kết đôi ở 10–19 nên trở thành hệ thống 3 liên kết đôi liên hợp (trien) ở 5–6, 7–8, 10–19.

– Mạch nhánh ở vị trí carbon 17 là khác nhau.

Liên quan cấu trúc – tác dụng

Nhân sterol: tác dụng của vitamin D₂ và D₃ phụ thuộc vào cấu trúc steroid đặc biệt của nhân:

- Vòng B phải mở.
- Nhóm –OH ở vị trí 3 phải có vị trí β (phía trên mặt phẳng) và tự do.
- Phải có nhóm metylen ở vị trí 10.
- Hệ thống 3 nối đôi liên hợp 5–6, 7–8, 10–19.

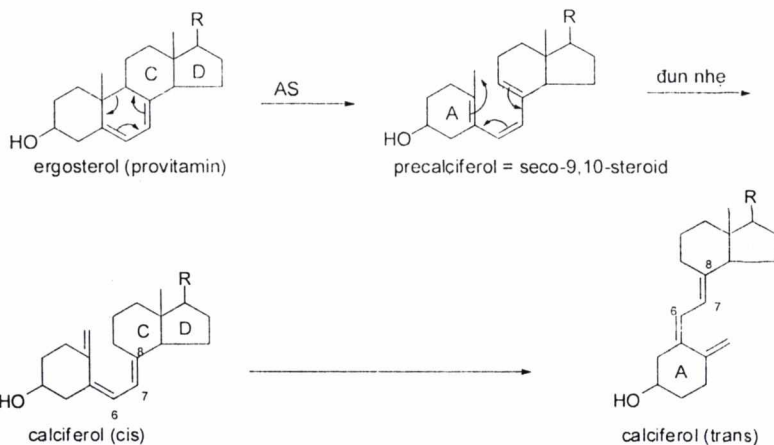
Mạch nhánh – R: ảnh hưởng đến cường độ tác dụng, nếu mạch C ngắn hơn hoặc dài hơn hay mất liên kết đôi đều làm giảm hoạt tính.

Điều chế

Vitamin D₃: chiết từ nguyên liệu thiên nhiên.

Vitamin D₂: bán tổng hợp từ provitamin D₂

Chiếu xạ provitamin D₂ (ergosterol), nhân B mở vòng để tạo ra precalciferol rồi calciferol (ergocalciferol).



Tính chất

Tinh thể hình kim không màu, không tan trong nước, tan trong alcol, acetone, ether, cloroform.

Nhiệt độ nóng chảy chậm: 115–118 °C, tức thời: 120 °C.

Bền trong môi trường kiềm, trung tính ngay khi đun nóng đến 100 °C. Không bền trong môi trường acid, ánh sáng.

- Nhóm –OH ở vị trí 3: có thể tham gia phản ứng este hóa.
- Phản ứng Liebermann do –OH ở vị trí β : tác dụng với acid sulfuric đậm đặc cho màu đỏ, khi có thêm anhydrid acetic trong cloroform thì màu đỏ chuyển dần sang tím rồi xanh lơ.
- Hệ thống liên kết đôi liên hợp: cho phản ứng màu với SbCl_3 trong cloroform tạo sản phẩm có màu hồng, hấp thu ánh sáng UV nên có thể định tính và định lượng.
- Phản ứng đặc trưng của nhân sterol: phản ứng Pesez dùng để phân biệt vitamin D với các sterol khác: hòa trong acid tricloacetic thêm dung dịch furfural:
 - * Calciferol: cho màu hồng.
 - * Vitamin D_2 : cho màu đỏ tím.
 - * Vitamin D_3 : cho màu vàng cam.
 - * Các sterol khác: không phản ứng.

Kiểm nghiệm vitamin D_3

Định tính

Nhiệt độ nóng chảy ($82-87^\circ\text{C}$), phổ IR, sắc ký lớp mỏng.

Thử tinh khiết

Năng suất quay cực, độ hấp thu UV, tạp chất liên quan (7-dehydrocholesterol).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Tác dụng

Vitamin D duy trì hàm lượng ion calci trong máu bằng cách:

Tạo dễ dàng cho sự hấp thu ion calci ở ruột cũng như sự cố định lên mô xương do đó nó là chất phòng ngừa chứng còi xương ở trẻ em.

Chỉ định

Dự phòng thiếu vitamin D: cho người già, phụ nữ có thai, cho con bú, người hấp thu vitamin ở ruột kém, bị nghẽn đường mật, suy tế bào gan, dùng thuốc chống co giật.

Dự phòng còi xương: cho đến 18 tháng tuổi đối với trẻ bú sữa không quá 500 ml/ngày,

không phơi nắng.

Điều trị chứng còi xương, nhuyễn xương, loãng xương.

Tác dụng phụ

Quá liều: biểu hiện là cường calci huyết, calci niệu, tiểu nhiều, mất nước, lo âu, nôn mửa. Cần ngừng ngay các nguồn cung cấp vitamin D và calci, uống nhiều nước để bù mất nước, nếu cần làm hạ calci huyết bằng thuốc lợi tiểu furosemid, corticoid, calcitonin, thẩm phân.

Thận trọng khi dùng

Do thường được phối hợp với calci để chữa bệnh còi xương cho trẻ em nên cần theo dõi calci huyết và niệu định kỳ hàng tuần.

Không dùng liều cao cho những người nằm bất động lâu ngày.

Đối với phụ nữ có thai: liều thường dùng khoảng 400–600 IU, do nếu dùng liều cao hơn có thể gây dị dạng bào thai.

Liều dùng

Dự phòng còi xương

Dùng hàng ngày: 1200–2400 IU cho trẻ sơ sinh và trẻ em; 600–1800 IU cho người lớn; 600 IU cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Dùng định kỳ 6 tháng: 200000 IU cho trẻ em và người lớn.

Người ta có khuynh hướng dùng định kỳ hơn là dùng hàng ngày để tránh tình trạng dùng thuốc quá liều hoặc không dùng thuốc liên tục do quên.

Điều trị chứng còi xương, nhuyễn xương, loãng xương

Liều 4000–8000 IU cho trẻ em trong 3 tuần, liều 4.000–20000 IU cho người lớn đến khi khỏi bệnh.

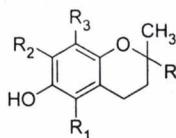
Chế phẩm

- Vitamin D₂ (ergocalciferol).
- Vitamin D₃ (cholecalciferol), phối hợp với vitamin A.
- Alfacalcidol (1 α -OH-D₃): là dạng dùng cho người bị suy thận.
- Calcifediol (25-OH-D₃): là dạng dùng cho người bị suy gan.
- Calcitriol (1,25-(OH)₂-D₃): là dạng dùng cho người bị suy thận, gan.

VITAMIN E

Vitamin E là nhóm (4 chất) dẫn chất của tocol, trong đó dạng α -tocopherol (C₂₉H₅₀O₂), có hoạt tính mạnh nhất.

Cấu trúc chung



Bảng 32.3. Các tocopherol

R ₁ /C ₅	R ₂ /C ₇	R ₃ /C ₈	Tên hợp chất
H	H	H	Tocol
CH ₃	CH ₃	CH ₃	α - tocopherol (trimetyl-5,7,8 tocol) hay vitamin E
CH ₃	H	CH ₃	β - tocopherol (dimetyl-5,8 tocol)
CH ₃	CH ₃	H	γ - tocopherol (dimetyl-5,7 tocol)
CH ₃	H	H	δ - tocopherol (metyl-5 tocol)

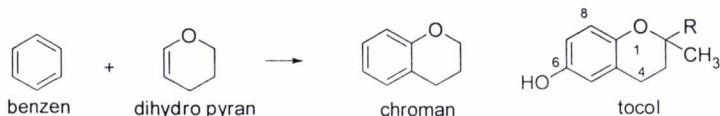
Nguồn gốc

Thực vật: mầm của lúa mì, đậu nành, bắp, xà lách, hạt hướng dương, dầu thực vật...

Động vật: sữa, trứng, thịt bò, lợn, cá...

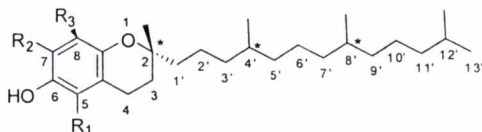
Cấu trúc

Vitamin E dẫn xuất từ nhân chroman. Nhân chroman gắn các nhóm thế tạo thành tocol.



Dây nhánh có 16 carbon dạng terpen.

α -TOCOPHEROL



C₂₉H₅₀O₂

P.t.l: 430

Tên khoa học: (2R)-2,5,7,8-tetrametyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetyl-tridecyl] chroman-6-ol.

Liên quan cấu trúc - tác dụng

* Nhân chroman:

– Thay oxy bằng lưu huỳnh ở nhân pyran tạo thành thiotocopherol là chất không có hoạt tính vitamin nhưng cũng không là chất kháng vitamin.

– Nhóm –OH ở vị trí 6 là không thể thiếu được. Nhóm –OH có thể ở dạng tự do hoặc được este hóa, este acetat có hoạt tính cao hơn gấp 3 lần tocopherol.

– Các nhóm metyl cần thiết cho hoạt tính vitamin; số nhóm metyl càng nhiều thì hoạt tính càng cao:

+ Ba nhóm gắn ở vị trí 5, 7, 8 có hoạt tính mạnh nhất (dạng α).

+ Hai nhóm gắn ở vị trí 5, 7 hoặc 5, 8 vẫn còn hoạt tính (dạng β và γ).

+ Một nhóm gắn ở vị trí 5 thì không còn hoạt tính (dạng δ).

– Thay nhân chroman bằng nhân cumarin hay thiochroman thì tác dụng không đáng kể.

* Dây nhánh:

– Số nguyên tử carbon ở mạch chính

+ từ 5–9 carbon: không có hoạt tính.

+ 13 carbon: hoạt tính mạnh nhất.

+ 17 carbon: hoạt tính giảm đi 10 lần.

+ Thêm một hay hai nhóm isopren: không còn tác dụng.

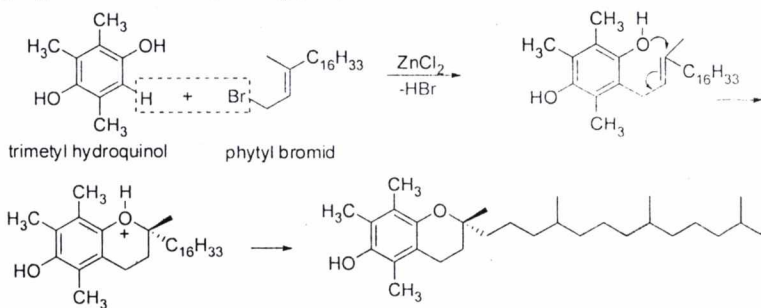
– Dây không phân nhánh, chỉ gồm toàn nhóm $-\text{CH}_2-$ và tận cùng bằng nhóm $-\text{CH}_3$ thì không có hoạt tính.

– Thay dây nhánh bằng vòng hoặc bằng nhóm $-\text{CH}_3$ thì phân tử không có hoạt tính.

Điều chế α – tocopherol

Chiết suất: từ dầu của các hạt đang mọc mầm nhưng khó khăn do hiệu suất thấp.

Tổng hợp: từ 1938 theo phương pháp Karrer



Tính chất của α -tocopherol

Dầu nhờn, màu vàng sáng, không tan trong nước, acid loãng và kiềm loãng, tan trong ether, alcol tuyệt đối, benzen, cloroform.

Bền với acid, kiềm, chịu nhiệt đến 40°C .

Bị tia UV phá hủy, dễ bị oxy hóa mất hoạt tính.

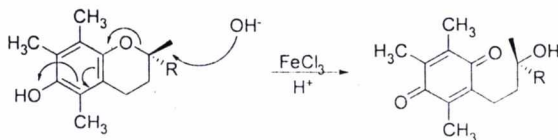
* Nhân chroman: hấp thu UV nên có thể định tính, định lượng dựa vào phổ này.

* Nhóm $-\text{OH}$ ở vị trí 6 :

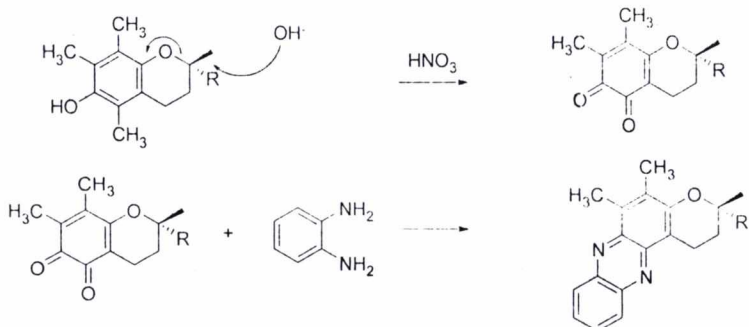
– Có thể este hóa với acid acetic, palmitic (dạng bền nhất).

– Phản ứng oxy hóa

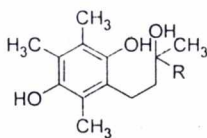
– Phản ứng với FeCl_3/HCl : tạo thành p-benzoquinon hay α -tocopherylquinon (vàng đậm)



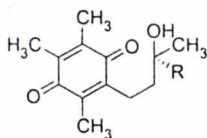
– Phản ứng với HNO_3 : tạo ortho benzoquinon hay tocopherol đỏ, chất này lại phản ứng với o-phenyldiamin thành hợp chất azo.



– Tính khử: vitamin E là chất khử mạnh, bảo vệ tốt các chất dễ bị oxy hóa khác.



vitamin E (red)



vitamin E (ox)

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, năng suất quay cực, phổ hấp thu UV, sắc ký lớp mỏng.

Thử tính khiết

Độ hấp thu UV, pH, kim loại nặng, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí.

Tác dụng

Phòng ngừa được sự oxy hóa các thành phần tế bào, tác động như tác nhân chống oxy hóa, có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ sự nguyên vẹn của màng tế bào đặc biệt là hồng cầu, nếu thiếu vitamin E thì màng hồng cầu dễ bị vỡ.

Chống lão hóa (giảm xơ vữa động mạch, nhìn kém), nhanh liền sẹo các vết thương, bỏng.

Biểu hiện của thiếu vitamin E

Thất điều, yếu cơ, rung giật nhãn cầu, sảy thai.

Thiếu máu hoặc tan hồng cầu ở trẻ sinh non.

Nhu cầu hàng ngày: 12–15 mg cho trẻ em và người lớn; 3–7 mg cho trẻ sơ sinh.

Chỉ định

Điều trị và phòng ngừa chứng thiếu vitamin E do hấp thu qua hệ tiêu hóa kém.

Tác dụng phụ

Khi tiêm có thể bị phản ứng phản vệ do tá dược là dầu thầu dầu.

Liều cao có thể gây rối loạn tiêu hóa và kháng với vitamin K (tăng thời gian đông máu).

Liều dùng

100–500 mg ngày.

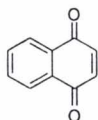
Dạng dùng

Uống: viên nén, capsul 100 mg; 200 mg; 500 mg.

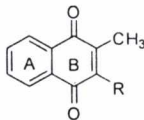
Tiêm: 100 mg/ ống.

VITAMIN K

Các vitamin K có cấu trúc quinon: 2- methyl naphthoquinon-1,4



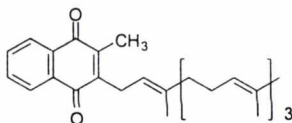
naphthoquinon-1,4



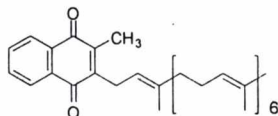
2-metyl naphthoquinon-1,4 (vit K₁)

Vitamin K thiên nhiên

* Nguồn gốc thực vật: vitamin K₁ là phytomenadion hay α -phyloquinon, với R là dây phylyl (C₂₀)

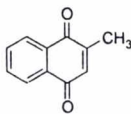


* Nguồn gốc động vật: vitamin K₂ là farnoquinon với R là dây farnesyl C₃₀:

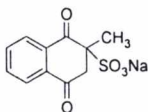


Vitamin K tổng hợp: R là H

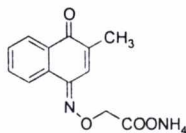
* Menadion (vitamin K₃) và các dẫn chất hòa tan trong nước



menadion



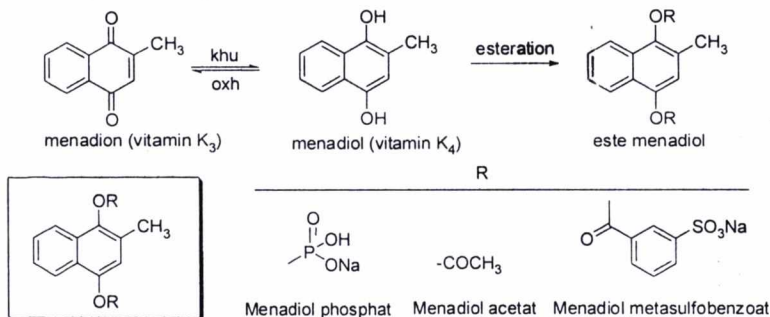
dạng bisulfit



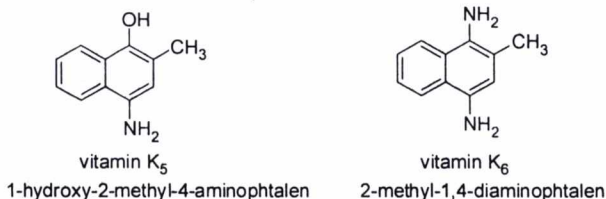
dạng oxim

Menadion tan trong dầu, dạng bisulfít tan trong nước, dạng oxim tan trong nước.

* Menadiol (vitamin K₄) và các dẫn chất ester:



* Các amin tương tự với menadiol



Nguồn gốc

Thực vật: bông cải xanh, xà-lách xon, rau xanh... chứa vitamin K₁.

Động vật: bột cá, gan, sữa, thịt chứa vitamin K₂.

Liên quan cấu trúc – tác dụng

* Nhân menadion:

- Nếu có 3 vòng thì trở thành antraquinon không có tác dụng.
- Nhân A không được thể bất cứ nhóm nào (–OH, –CH₃, –Cl, –Br)
- Nhân B: oxy phải phân cực để tạo hồ biến ceto-enol



- Thay dị tố O bằng S hay N hoặc vòng 5 cạnh: không có hoạt tính.
- Vị trí 2 phải có nhóm –CH₃ thì mới có hoạt tính, nếu thay bằng –H, –Cl, hoặc dây có nhiều carbon thì có hoạt tính kháng vitamin K.

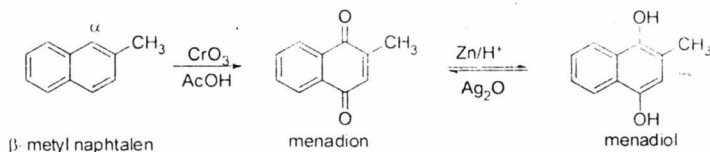
Dây nhánh ở vị trí 3

- Vitamin K₃ không có dây nhánh vẫn có tác dụng.

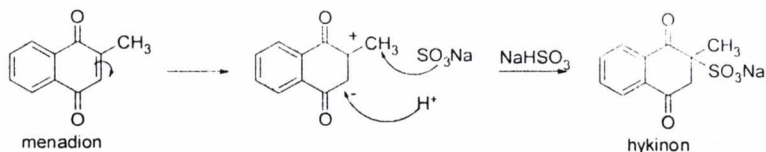
- Dây nhánh dài làm cho vitamin tan trong dầu.
- Dây nhánh phải đủ dài, ít nhất 8 carbon, geranyl ($C_{10}H_{17}$) và farnesyl ($C_{15}H_{33}$) có hoạt tính bằng các vitamin K thiên nhiên, nhưng khi đến $C_{30}H_{61}$ thì hoạt tính kém vitamin K_1 .
- Dây nhánh bão hòa và không gắn nhóm methyl làm cho hoạt tính kém dây phenyl.
- Khi vitamin K_3 mang nhóm $-SO_3Na$ là Vikasol thì tan được trong nước (cũng có tác dụng cầm máu) nên có thể pha dung dịch tiêm dưới da.

Điều chế vitamin K_3 và vitamin K_1

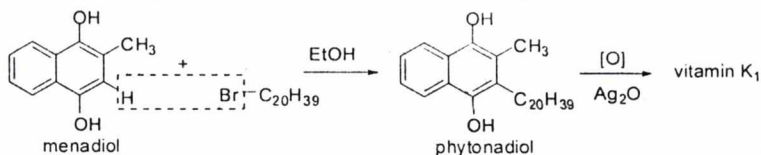
Tổng hợp menadion (vitamin K_3) và menadiol



Từ menadion, kết hợp bisulfit để tạo vitamin K_3 dạng bisulfit



Từ menadiol, gắn mạch nhánh để tạo vitamin K_1 (phytomenadion)



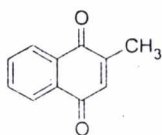
Tính chất

- Vitamin K_1 : dầu lỏng sánh, màu vàng tươi, $d = 0,976$, kết tinh ở -20°C .
- Vitamin K_2 : tinh thể màu vàng tươi, nhiệt độ nóng chảy $53\text{--}54^\circ\text{C}$.
- Vitamin K_3 : bột kết tinh màu vàng sáng, mùi mạnh, vị nóng, nóng chảy ở $105\text{--}107^\circ\text{C}$.

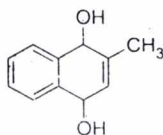
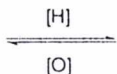
Phản ứng do cấu trúc quinon: phản ứng oxy hóa–khử.

– Phản ứng khử:

Hydrogen có thể khử vitamin K_3 (naphtoquinon) có màu thành vitamin K_1 (naphtohydro–quinol) không màu, trong không khí ẩm thì chất này chuyển lại thành quinon có màu.



vitamin K₃ có màu

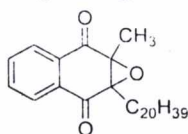
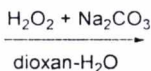
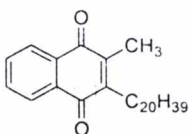
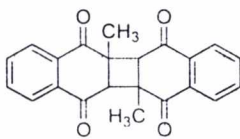
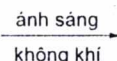
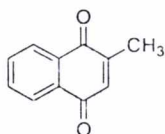


vitamin K₁ không màu

– Phản ứng oxy hóa:

Vitamin K₃ bị oxy hóa dưới ảnh hưởng của ánh sáng, không khí và ngưng tụ thành dimer mất tác dụng cầm máu. Phản ứng xảy ra do liên kết đôi ở giữa hai nhóm ceton nên rất linh động. Do đó cần bảo quản vitamin K tránh ánh sáng và không khí.

Vitamin K₁:



vitamin K₁

oxyl vitamin K₁

Kiểm nghiệm vitamin K₁

Định tính

Phổ UV, sắc ký lớp mỏng, phản ứng tạo màu.

Thử tính khiết

Cảm quan dung dịch, pH, menadion và tạp chất liên quan, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng.

Tác dụng

Vai trò như coenzym trong phản ứng sinh tổng hợp các yếu tố của phức chất prothrombin (yếu tố II, VII, IX và X), đảm bảo nồng độ prothrombin trong máu.

Được động học

Hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa với sự hiện diện của muối mật.

Chuyển hóa chưa được biết rõ, thải trừ dưới dạng không hoạt tính qua mật, nước tiểu.

Thời gian tác động khoảng 6–8 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp và 12 giờ bằng đường uống.

Chỉ định

Điều trị và phòng ngừa xuất huyết do thiếu vitamin K ở trẻ sơ sinh, trẻ sinh non có mẹ dùng thuốc kháng vitamin K, thuốc chống động kinh: phenytoin, cephalosporin có chứa nhóm tetrazonnyl trong cấu trúc như lactamoxef, cefamandol, cefoperazon.

Cung cấp vitamin trong trường hợp hấp thu qua đường tiêu hóa kém do nghẽn mật, viêm gan, thiếu do dùng các thuốc kháng vitamin K, thuốc chống động kinh. Chỉ cần dùng một liều duy nhất là đủ nhưng cũng có thể lặp lại nếu dùng nhiều kháng vitamin K, ngộ độc thuốc diệt chuột có chứa kháng vitamin K.

Tác dụng phụ

Phản ứng phản vệ: dùng đường tiêm bắp có nguy cơ tạo bục máu tại chỗ đối với người đã dùng kháng vitamin K do đó tiêm tĩnh mạch tốt hơn, rất hiếm khi bị cứng da nơi tiêm.

Thận trọng khi dùng

Chỉ dùng đường tĩnh mạch khi đường tiêm bắp bị chống chỉ định (người đã dùng kháng histamin, nhược prothrombin huyết).

Người đã dùng kháng vitamin K nếu muốn dùng vitamin K thì phải cách khoảng 8 ngày.

Dạng dùng

Viên nén, dung dịch uống, dung dịch tiêm bắp, tĩnh mạch

Liều dùng

* Điều trị và phòng ngừa xuất huyết

Uống: 1–2 mg.

Tiêm bắp: 5 mg hoặc 1–2 mg nếu điều trị kéo dài.

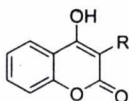
* Cung cấp vitamin

Uống: trẻ em 5–10 mg, người lớn 10–20 mg.

Tiêm: 5–20 mg bằng đường tiêm bắp, có thể tiêm tĩnh mạch chậm nếu bị xuất huyết.

CÁC CHẤT KHÁNG VITAMIN K

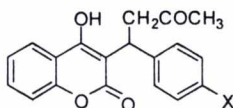
Cấu trúc



Có ít nhất một nhân hydroxy–4 coumarin trong phân tử, tùy theo –R mà có monocoumarin hay dicoumarin.

* Monocoumarin:

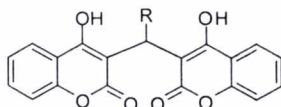
Chỉ có một nhân coumarin, R có cấu trúc benzen, dẫn chất của warfarin.



Bảng 32.4. Các dẫn chất monocoumarin

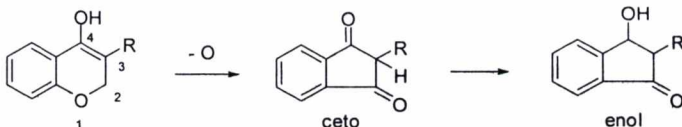
X	Tên quốc tế	Tên biệt dược
- H	warfarin	Coumafen, coumadin (muối Na)
- NO ₂	acenocoumarol	Sintrom
- I	iodowarfarin	Diocoumin
- Cl	coumaclor	Tomorin

* Dicoumarin: gồm hai nhân coumarin đối xứng nhau

**Bảng 32.5. Các dicoumarin**

R	Tên quốc tế	Tên biệt dược
- H	dicoumarol	Anathrombase (muối Li)
- COOC ₂ H ₅	biscoumacetat etyl	Tromexan
- CH ₂ OCH ₃	coumetarol	Dicoumoxyl
- CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃	thioxycoumarin	Thiocoumarthioporan

* Các indan-dion

**Bảng 32.6. Các indan-dion**

R	R ₁	Tên quốc tế	Tên biệt dược
- C ₆ H ₅	-H	phenindion	Pindione
-C ₆ H ₄ Cl	-H	clorindion	Indaliton
-C ₆ H ₄ Br	-H	bromidion	Fluidane
-C ₆ H ₄ F	-H	fluphenindion	Préviscan
-C ₆ H ₄ OCH ₃ P	-H	anisindion	Unidone

Tác dụng

Tác động chống đông máu của các chất kháng vitamin K là do cấu trúc của chúng tương tự như vitamin K do đó có sự tương tranh nên làm giảm sự sinh tổng hợp ở gan, các yếu tố của phức chất prothrombin.

Các chất kháng vitamin K tạo nên những protein bất thường tương ứng với từng yếu tố của phức chất prothrombin: PIVKA (Protein Induced by vitamin K Absence) gồm PIVKA VII, PIVKA IX, PIVKA X, PIVKA II.

Các protein bất thường không có khả năng cố định ion Ca^{++} nên prothrombinase không được hoạt hóa.

Thời gian tác dụng

Tác động xuất hiện nhanh và ngắn: bắt đầu có tác động sau 18–24 giờ, kéo dài đến 48 giờ: monocoumarin, dicoumarin

Tác động trung gian: bắt đầu có tác động sau 36–48 giờ, kéo dài 3–4 ngày: dicoumarin, indan–dion

Tác động xuất hiện trễ và kéo dài: bắt đầu có tác động sau 48–72 giờ, kéo dài 6–10 ngày: monocoumarin, dicoumarin, indan–dion.

Chỉ định

Dự phòng huyết khối, suy tim, sau khi bị nhồi máu cơ tim.

Tác dụng phụ

Xuất huyết do dùng quá liều hoặc do tương tác thuốc.

Dẫn xuất coumarin: nôn, tiêu chảy, dị ứng da, rụng tóc.

Dẫn xuất indan–dion: ngứa da, tiêu chảy, sốt.

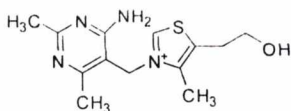
Chống chỉ định

Rối loạn đông máu, xuất huyết do tổn thương, phụ nữ có thai, cho con bú, người bị suy gan thận, xơ gan và viêm gan cấp.

Tương tác thuốc

Thuốc làm giảm tác dụng của vitamin K.

VITAMIN B₁



$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OSCl}_2$

P.t.l: 337,27

Tên khoa học: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl) – 4-methyl-thiazolium hydroclorid.

Tên khác: thiamin

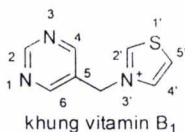
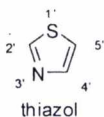
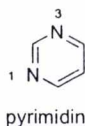
Nguồn gốc

Thực vật: trong men, mầm lúa mì, cám gạo, đậu nành, đậu phộng...

Động vật: trong gan, thận, thịt lợn, lòng đỏ trứng, sữa...

Cấu trúc

Phân tử vitamin B₁ gồm nhân pyrimidin và nhân thiazol nối với nhau bằng cầu metylen ở C₅ của pyrimidin và C₃ của thiazol.



Liên quan cấu trúc – tác dụng

* Nhân pyrimidin:

- Vị trí 2: nhóm $-\text{CH}_3$ hoặc $-\text{C}_2\text{H}_5$ thì có hoạt tính, nhóm butyl cho hoạt tính đối kháng.
- Vị trí 4: nhóm $-\text{NH}_2$ ở dạng tự do là cần thiết, nếu dạng thế (metylamino $-\text{NHCH}_3$) thì gần như hoạt tính bị hủy bỏ, nếu thay NH_2 bằng nhóm $-\text{OH}$ thì có hoạt tính kháng vitamin.
- Nếu đổi ngược lại: 2-metyl, 4-amino (cấu trúc của vitamin) thành 2-amino, 4-metyl thì phân tử không có hoạt tính.

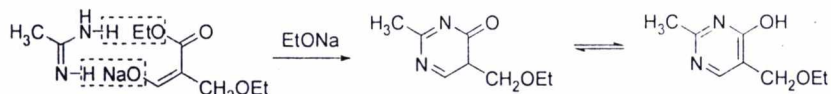
* Nhân thiazol:

- Vị trí 2: carbon phải ở trạng thái tự do, nếu gắn $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$; phân tử sẽ mất hoạt tính.
- Vị trí 4: phải có dây carbon ngắn, khi nhiều hơn 3C thì phân tử mất hoạt tính nhưng không chuyển thành kháng vitamin.
- Vị trí 5: phải là dạng β -hydroxyetyl, alcol bậc I dễ dễ ete hóa hoặc este hóa tạo thành dạng palmitat, stearat... nhưng quan trọng nhất là phosphat hay còn gọi là cocarboxylase là coenzym của nhiều loại enzym xúc tác các quá trình chuyển hóa trong cơ thể. Nếu là dạng α và alcol bậc II thì tạo thành hợp chất không có tác dụng.
- Thay nhân thiazol bằng nhân pyridin thì được pyrithiamin hay pyrianeurin là chất kháng vitamin B₁.
- Hydro hóa nhân thiazol thành thiazolin thì phân tử không có tác dụng.
- Các este dễ bị thủy phân và có tác dụng như thiamin nhưng vững bền và kéo dài hơn.

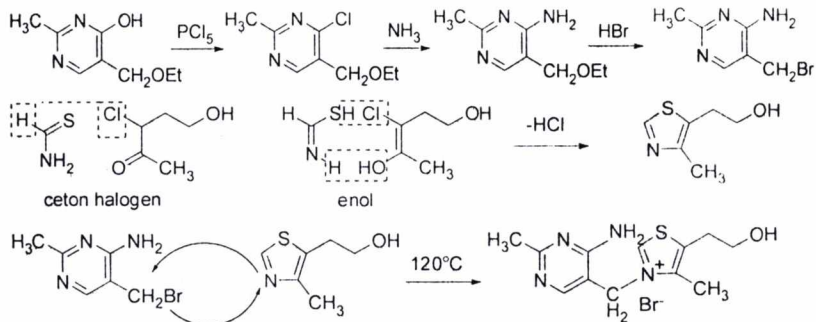
* Cầu nối metylen:

Nếu hai nhân thiazol và pyrimidin nối trực tiếp với nhau không qua nhóm này hay cầu nối gồm 2 nhóm metylen thì phân tử cũng không có tác dụng.

Điều chế



acetamidin α -formyl- β -etoxy propionat etyl (enolat)

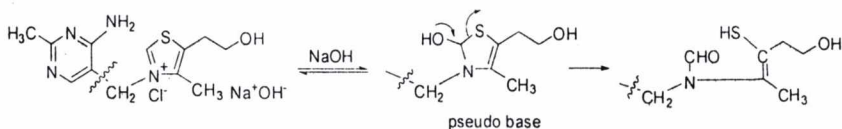


Tính chất

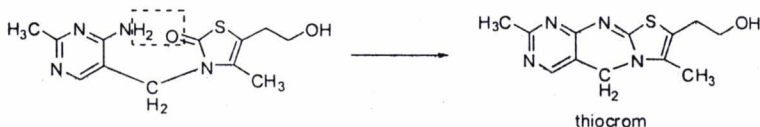
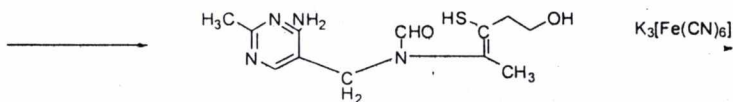
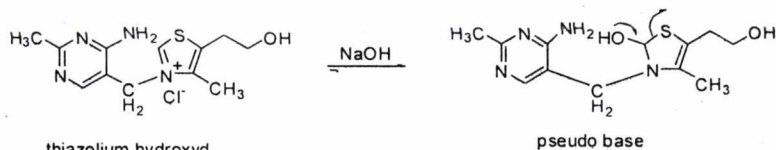
Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng, hơi đắng. Dễ tan trong nước, tan được trong glycerol, khó tan trong alcol, thực tế không tan trong ether.

– Thiamin có tính chất của alcol do mang các nhóm β -hydroxyetyl ở nhân thiazol nên có thể este hóa với acid palmitic, stearic.

– Phản ứng với tác nhân mang tính kiềm: thiamin chuyển thành dạng base với đồng phân pseudo-base rồi mở vòng thiazol không còn hoạt tính.

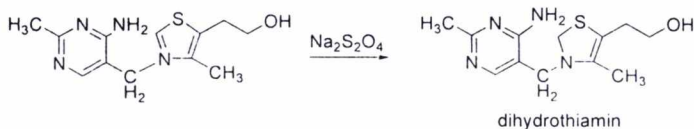


– Oxy hóa trong môi trường kiềm: chuyển sang dạng pseudo-base rồi khử nước và đóng vòng tạo thành thiocrom không còn tác dụng sinh học.



Thiocrom phát huỳnh quang nên phản ứng này được dùng để định tính và định lượng. Tác dụng của chất khử: phản ứng xảy ra được là do nitơ của thiazol trong thiamin ở dạng amoni bậc IV (nhân thiazol có nitơ hóa trị III không cho phản ứng).

Các chất khử có thể chuyển thiamin thành dihydrothiamin không còn tác dụng của vitamin nữa. Điều này giải thích tại sao những thực phẩm đóng hộp và bảo quản bằng chất khử hóa lại giảm tỷ lệ vitamin rất nhanh. Do đó cũng cần thận trọng khi chọn chất bảo quản cho ống tiêm vitamin B₁ là các tác nhân khử hóa tương tự như natri hydrosulfit.



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, phản ứng xác định ion Cl⁻, phản ứng tạo thiocrom.

Thử tính khiết

Độ trong – màu sắc, pH, nitrat, sulfat, kim loại nặng, nước, tro sulfat

Định lượng

Phương pháp môi trường khan.

Tương kỵ lý, hóa học

Thiamin.HCl bền trong dung dịch acid (pH 2,5–4) nhưng không bền trong dung dịch kiềm. Điều này giải thích sự tương kỵ khi thiamin ở dạng dung dịch với các chất có tính kiềm: Na phenobarbital, bicarbonat, amoni bậc IV.

Tác dụng

Vitamin B₁ có vai trò trong sự chuyển hóa glucid, dẫn truyền luồng thần kinh, là coenzym của sự decarboxyl hóa các acid α-cetonic như acid pyruvic và α-cetoglutaric.

Acid pyruvic là chất độc cho tế bào thần kinh và gây ra viêm đa dây thần kinh, vitamin B₁ decarboxyl hóa acid này tạo thành acetaldehyd và CO₂.

Triệu chứng thiếu vitamin B₁

Bệnh béri-béri xảy ra ở người nghiện rượu, ăn ngũ cốc được xay xát quá kỹ nên mất phần lớn vitamin ở cám.

Nhu cầu hàng ngày: 0,3–1 mg ở trẻ em; 1,3–1,5 mg ở người lớn; 1,5–1,8 mg ở phụ nữ có thai và cho con bú.

Chỉ định

Điều trị chứng thiếu vitamin B₁

Viêm đa thần kinh.

Dự phòng chứng thiếu vitamin B₁ do thiếu dinh dưỡng, chế độ ăn, hấp thu kém.

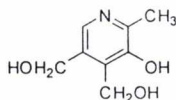
Chống chỉ định

Không dung nạp vitamin B₁ thường xảy ra sốc khi tiêm tĩnh mạch do đó nên tiêm bắp nếu cần, liều 100–500 mg/ngày.

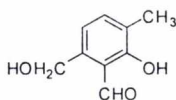
Liều dùng

Dự phòng: 250–500 mg/ngày.

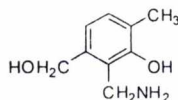
VITAMIN B₆



pyridoxol



pyridoxal



pyridoxamin

C₈H₁₁O₃N. HCl

P.t.l: 205,64

Tên khoa học: dạng pyridoxol = (5-hydroxy-6-methylpyridin-3,4-diyl) dimethanol

Tên khác: pyridoxin

Nguồn gốc

Thực vật: trong mầm ngũ cốc, rau cải xanh, trái cây.

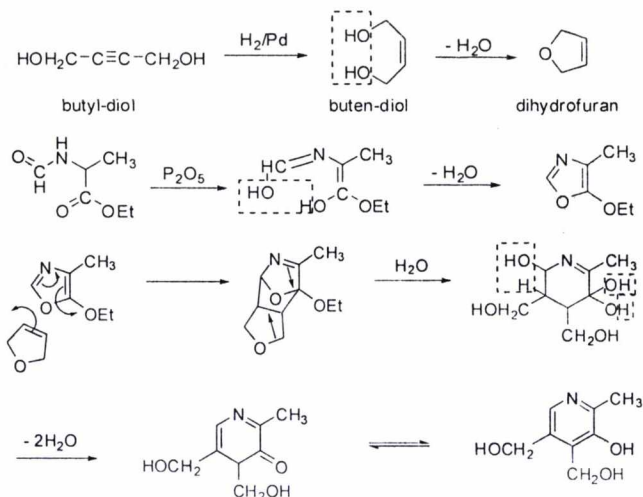
Động vật: thịt, sữa, gan, thận, lòng đỏ trứng.

Cấu trúc

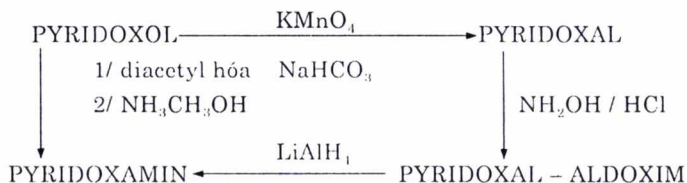
Vitamin B₆ có cấu trúc pyridoxin là dẫn xuất từ pyridin.

Cả ba dạng pyridoxol, pyridoxal và pyridoxamin có tác dụng tương đương.

Điều chế



Tổng hợp các dẫn xuất khác ($R = -\text{CHO}, -\text{CH}_2\text{NH}_2$)



Tính chất

Bột kết tinh trắng. Dễ tan trong nước, tan được trong alcol, thực tế không tan trong ether.

* Nhân pyridin:

Làm cho vitamin có tính base, tính chất này được ứng dụng trong sản xuất nguyên liệu, kiểm nghiệm:

– Có thể tạo muối với các acid: với acid hydrocloric tạo muối hydroclorid dễ tan là dạng được dùng, với acid silico-vonframic, phosphovonframic, sulfuric tạo kết tủa có thể áp dụng để định lượng.

– Có thể định lượng bằng acid trong môi trường khan.

* Nhóm $-\text{OH}$ ở vị trí 3:

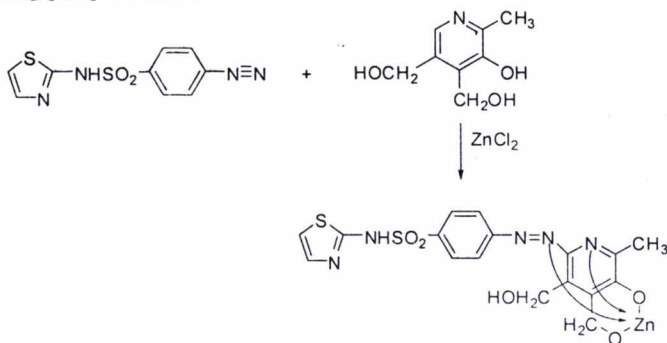
Tác dụng với các muối diazoni tạo phẩm màu azoic, tuy nhiên màu không bền nên chỉ được dùng để định tính, còn nếu muốn định lượng thì phải cho thêm các ion kim loại thích hợp để tạo ra phức chất kim loại có màu vững bền. Thí dụ: tác dụng với muối diazoni của sulfathiazol trong môi trường ethanol-nước, pH 6,5–7 có thêm kẽm clorid:

– pyridoxol cho màu đỏ tím,

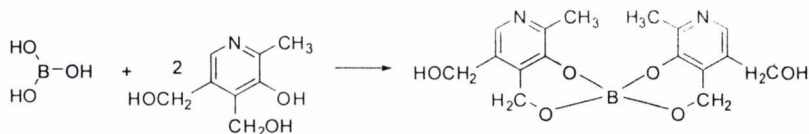
– pyridoxal cho màu vàng da cam,

– pyridoxamin cho màu đỏ vững bền.

Phản ứng này có thể dùng để định tính, phân biệt các pyridoxin, định lượng bằng phương pháp đo màu.

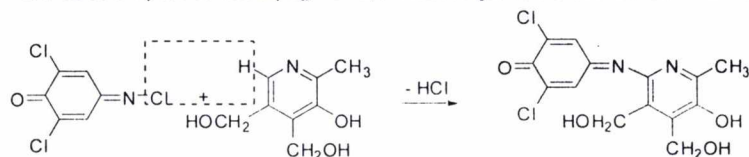


– Do nhóm –OH ở vị trí 3 và nhóm hydroxymetyl ở vị trí 4: chỉ có pyridoxol tạo este vững bền với acid boric, pyridoxal và pyridoxamin thì không. Phản ứng này được dùng để phân biệt pyridoxol với hai chất kia.



– Do nhóm hydroxymetyl ở vị trí 5: este hóa với acid phosphoric tạo ra coenzym của các men chuyển vận nitơ: transaminase.

– Do có H ở vị trí 6: tác dụng với 2,6-dicloroquinon clorimid cho màu xanh.



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, phản ứng của ion clorid, phổ UV, sắc ký lớp mỏng, phản ứng của ion clorid.

Thử tính khiết

pH, tạp chất liên quan, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan

Tương kỵ lý hóa

Khoảng bền vững: pH: 3–4. Tương kỵ với các dung dịch tiêm: kiềm, trung tính.

Tác dụng

Pyridoxol là yếu tố chống đau dây thần kinh đầu chi (anti-acrodynia).

Pyridoxal ảnh hưởng đến da và màng nhầy: chống tăng sừng, tiết bã nhờn.

Pyridoxamin là coenzym trong nhiều phản ứng và có liên quan đến acid amin có lưu huỳnh và có nhóm hydroxyl như decarboxyl hóa, transamin hóa, racemic hóa.

Thiếu vitamin thường kéo theo thiếu máu tiểu hồng cầu, các rối loạn về thần kinh (co giật, viêm da thần kinh).

Nhu cầu hàng ngày: 0,6–1,6 mg ở trẻ em; 2 mg ở người lớn; 2,5 mg ở phụ nữ có thai và cho con bú.

Chỉ định

Điều trị chứng thiếu vitamin nhóm B: người nghiện rượu, suy thận phải thẩm phân.

Tương tác thuốc

– Vitamin ức chế tác động của levodopa cho nên không được phối hợp với thuốc này

– Các chất làm gia tăng nhu cầu về vitamin B₆: I.N.H., dihydralazin, thuốc ngừa thai, cycloserin.

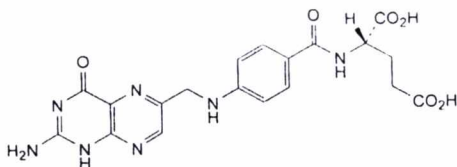
Dạng dùng

Viên nén 250 mg, ống tiêm 250 mg/ 5 ml.

Liều dùng

- Uống: 10–10 mg/ ngày cho trẻ sơ sinh, 600 mg/ngày cho người lớn.
- Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: 100–750 mg/ ngày.

VITAMIN B₉



C₁₉H₁₉O₇N₆

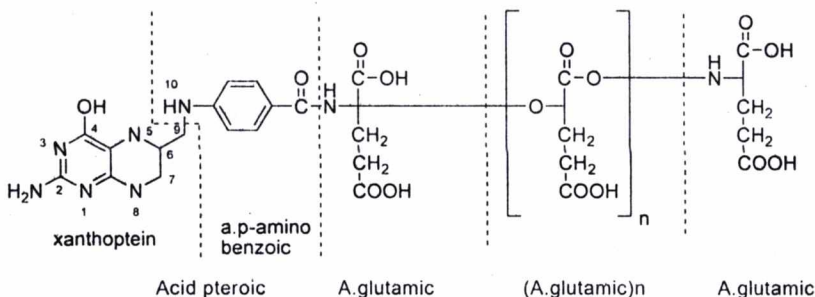
P.t.l: 441,4

Tên khoa học: (2S)-2-[[[4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl) methyl] amino]-benzoyl]amino]pentanedioic acid.

Tên khác: acid folic, hay pteroylglutamic

Liên quan cấu trúc – tác dụng

Acid folic gồm: một phân tử acid pterotic (gồm hai vòng tương ứng với ptein gắn với acid para aminobenzoic) nối với chức amin của acid glutamic bằng liên kết peptid –RCO.NH – R' (xem hình 32.1).



Hình 32.1. Cấu trúc của vitamin B₉

Ở trạng thái thiên nhiên hay trong môi trường sinh học, acid folic hiện diện dưới dạng polyglutamat trong đó acid pterotic liên kết với nhiều phân tử acid glutamic.

Do đó có thể nói rằng acid glutamic là cần thiết cho hoạt tính vitamin.

Trong các polyglutamat thì dạng có 3 acid glutamic (acid pteroyl-triglutamic) và 7 acid glutamic (acid pteroyl-heptaglutamic) là dạng có hoạt tính sinh học nhưng phải được thủy phân trước khi được hấp thu.

Nếu thay acid glutamic bằng acid aspartic (có ít hơn acid glutamic 1 nhóm –CH₂–) thì được antivitamin.

Tính chất

Bột kết tinh vàng nhạt hoặc cam, thực tế không tan trong nước và phần lớn các dung môi hữu cơ. Acid folic tan trong acid loãng và trong các dung dịch kiềm.

Dạng kết tinh bền với nhiệt, không khí trong môi trường trung tính hay kiềm, không bền trong môi trường acid, ánh sáng và tia UV.

Phổ hấp thụ đặc trưng phụ thuộc pH của dung dịch và có cực đại trong vùng UV.

Kiểm nghiệm

Định tính

Năng suất quay cực, phổ UV, sắc ký lớp mỏng

Thử tinh khiết

Amin tự do, nước, tro sulfat

Định lượng

Phương pháp phổ UV

Tác dụng

Acid folic có vai trò như một enzym trong quá trình tổng hợp acid nucleic, purin của hồng cầu.

Chỉ định

Thiếu máu hồng cầu to do thiếu acid folic.

Cung cấp acid folic khi điều trị bằng các thuốc làm giảm acid folic như pyrimethamin, trimethoprim, phenytoin, barbituric, triamteren, sulfasalazin...

Tương tác thuốc

Acid folic làm giảm nồng độ của barbituric và phenytoin trong máu khi dùng đồng thời.

Liều dùng

Người lớn: 5–15 mg/ ngày, trẻ em 5–10 mg/ ngày, trẻ sơ sinh 2,5–5 mg/ ngày.

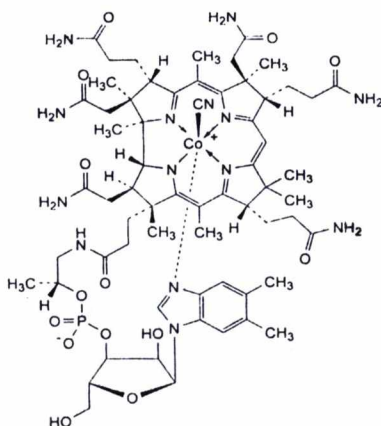
Thận trọng khi dùng

Không được dùng acid folic riêng rẽ khi bị thiếu máu do bị thiếu vitamin B₁₂ hoặc do thiếu cả folic lẫn B₁₂ vì acid folic sẽ làm thiếu hụt trầm trọng vitamin B₁₂ dự trữ trong cơ thể, trong trường hợp này người ta dùng đồng thời acid folic và B₁₂ hoặc cho bệnh nhân dùng B₁₂ trước vài ngày.

VITAMIN B₁₂

Vitamin B₁₂ là tên chung của một số chất có cấu trúc hóa học và hoạt tính tương tự nhau. Dẫn chất thông dụng nhất là cyanocobalamin và hydroxocobalamin.

Cấu trúc (cyanocobalamin)



$C_{63}H_{70}N_{14}O_{14}PCo$

P.t.l: 1357,44

Tên khoa học: cyanocobalamin = α - (5,6-dimethylbenzimidazol-1-yl) cobalamin cyanid.

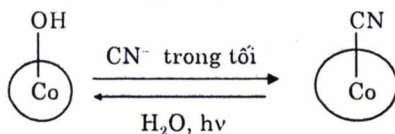
Nguồn gốc

Chỉ có ở động vật trong thịt, sữa, fromage.

Điều chế

Cyanocobalamin: lên men vi khuẩn *Streptomyces griseus* với các chất để hướng quá trình tổng hợp ra vitamin B₁₂ như muối Co, muối phosphat, KCN. Kết tủa vitamin B₁₂ thô rồi tinh chế bằng cách sắc ký.

Hydroxocobalamin: chuyển đổi giữa hydroxocobalamin và cyanocobalamin.



Tính chất

Tinh thể hoặc bột kết tinh màu đỏ đậm, rất dễ hút ẩm, có thể đến 12% khối lượng nếu để tiếp xúc với không khí. Phân hủy ở trên 300 °C. Tan trong nước, ether và alcol, thực tế không tan trong acetone và cloroform.

Do sự hiện diện của Co: vô cơ hóa bằng K₂SO₄ tạo thành CoSO₄ cho màu xanh lơ với amoni cyanat.

Do base dimethyl-5,6-benzimidazol: cho sản phẩm phân hủy là dimethyl ortophenylene diamine, chất này ngưng tụ với acetylacetone tạo màu đỏ tía.

Do hệ thống nối đôi liên hợp, có chứa Co: vitamin B₁₂ hấp thụ mạnh bức xạ UV và khả kiến, có thể áp dụng tính chất này để định tính và định lượng.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ UV, sắc ký lớp mỏng,

Thử tình khiết

Tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy.

Định lượng

Phương pháp phổ UV, đo ở 360 nm.

Tác dụng

Chống thiếu máu: vitamin B₁₂ là yếu tố cần bản cho sự kích thích tạo máu cho nên thiếu vitamin này sẽ dẫn đến thiếu máu.

Tác động lên sự tăng trưởng: là yếu tố tăng trưởng và đồng hóa protein, tổng hợp ADN ở các mô phân chia nhanh (ruột non, mô tạo máu).

Tác động hướng thần kinh: có vai trò trong sự chuyển hóa nơron (không tạo được myelin), nếu thiếu sẽ xuất hiện các rối loạn về thần kinh.

Nhu cầu hàng ngày: trẻ em 1–2 µg, người lớn 3 µg, phụ nữ có thai và cho con bú 4 µg.

Chỉ định – Liều dùng

Trị thiếu máu do thiếu vitamin B₁₂ do không được cung cấp đầy đủ, thiếu máu hồng cầu to, hấp thu kém do thiếu yếu tố nội tại để hấp thu (bệnh thiếu máu Biermer).

Đường tiêm hữu hiệu hơn đường uống 50 lần. Chỉ được tiêm bắp.

Tác dụng phụ

Phản ứng dị ứng: ngứa, đỏ da, mề đay.

Đau nơi tiêm, nước tiểu có màu đỏ do thải qua đường này khi dùng liều cao.

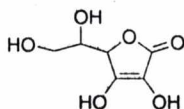
Chống chỉ định

Bị dị ứng với cobalamin, khối u ác tính (do vitamin B₁₂ có ảnh hưởng đến sự phân chia tế bào và phát triển của mô).

Dạng dùng

Viên nén 250 mcg, ống tiêm 1 mg, 10 mg.

VITAMIN C



Tên khoa học: (R)-3,4-dihydroxy-5-((S)-1,2-dihydroxyethyl)furan-2(5H)-one

Tên khác: acid ascorbic

Nguồn gốc

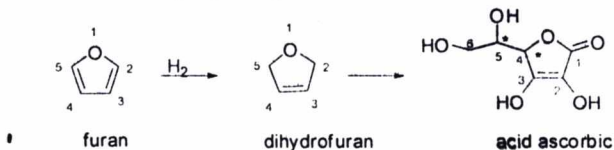
Chủ yếu ở thực vật: trái xanh, xà lách, chanh, cam, chuối, đậu ve, sữa, yaourt...

Liên quan cấu trúc – tác dụng

Cấu trúc:

- * Nhân furan, vòng 5 cạnh có dị tố oxy
- * Cầu oxyd giữa carbon 1 với 4;
- * Nhóm endiol ở vị trí 2 và 3

- * Dây nhánh mang nhóm alcol ở vị trí 5 và alcol bậc I ở vị trí 6
- * Hai carbon bất đối xứng C_4 và C_5



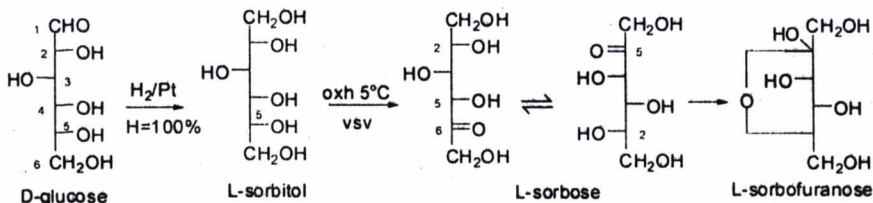
Liên quan cấu trúc–tác dụng:

- * Dạng đồng phân: vitamin C là dạng acid L– ascorbic, dạng D không có hoạt tính.
- * Nhân furan có gắn nhóm thế thì bị giảm hoặc mất tác dụng.
- * Dây nhánh: thay 1 trong 2 nhóm alcol bậc I (vị trí 6) hoặc bậc II (vị trí 5) bằng nhóm methyl, vẫn giữ được hoạt tính.
- * Nhóm dienol cần thiết để có hoạt tính nhưng không phải là quan trọng nhất.

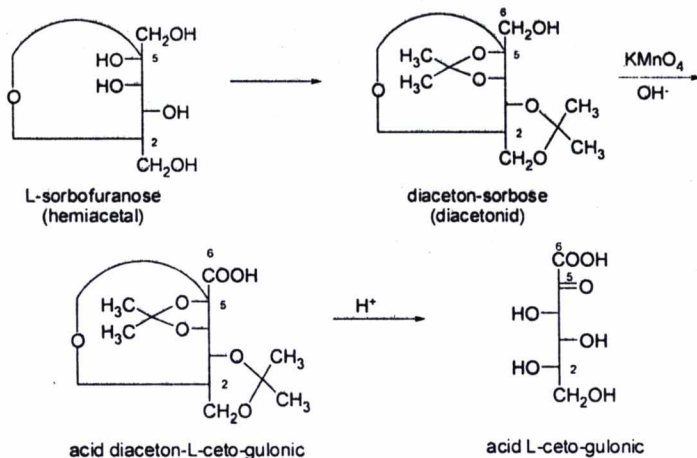
Điều chế

- * Tổng hợp hóa học

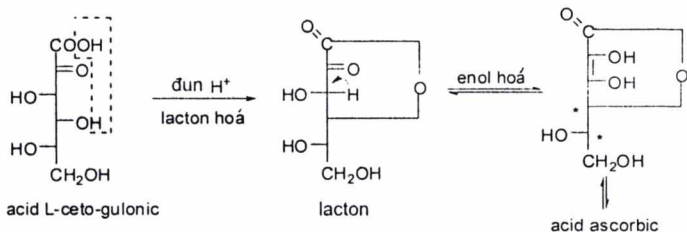
Giai đoạn 1: biến đổi D–glucose thành L–sorbose



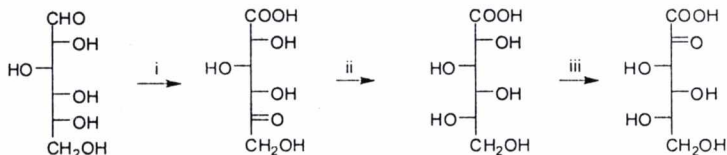
Giai đoạn 2: chuyển L–sorbose thành acid L–cetogulonic



Giai đoạn 3: chuyển thành acid ascorbic



* Tổng hợp bằng phương pháp vi sinh



i: *acetobacter suboxydant*; ii: H_2/Pl ; iii: *P. acetobacter* (hoặc *P. aerobacter*), H^+ .

Tính chất

Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng, màu sẫm dần khi để ngoài không khí ẩm. Dễ tan trong nước, tan trong alcol, thực tế không tan trong ether.

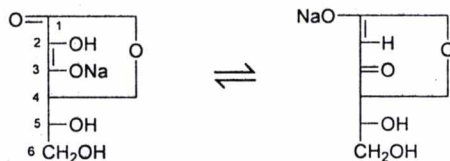
Nhiệt độ nóng chảy là $190^\circ C$ kèm theo sự phân hủy.

* Hấp thu bức xạ UV

Do nhóm endiol liên hợp với nhóm carbonyl nên acid ascorbic có thể được định tính bằng cách đo dung dịch này ở nồng độ 0,001% trong acid hydrocloric 0,01N, cực đại hấp thu ở 243 nm với A (1%, 1cm) từ 545 đến 585 nm.

* Tính acid

Acid ascorbic được xem như acid mạnh mặc dù không chứa nhóm $-COOH$. Kim loại Na có thể thế vào hydro ở vị trí 3 (nhóm endiol) rồi hồ biến.

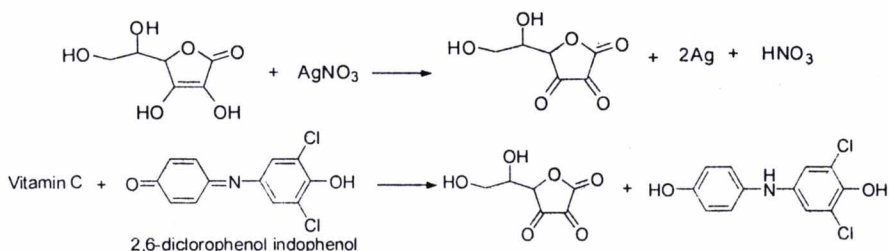


* Tính khử

Oxy hóa-khử thuận nghịch: tính chất này rất quan trọng đối với tác dụng sinh học của acid ascorbic, nó có thể cho 2 nguyên tử hydro để trở thành acid dehydroascorbic, ở dạng này nó có thể nhận lại 2 hydro để trở lại acid ascorbic.

Như vậy acid ascorbic tham gia vận chuyển hydro, tức là tham gia vào các hệ xúc tác quá trình oxy hóa-khử xảy ra trong cơ thể.

Oxy hóa khử không thuận nghịch tạo ra acid 2,3-dicetogulonic, furfurol, CO_2 , nước. Nếu không có chất oxy hóa thì acid ascorbic bền vững. Ở dạng dung dịch, khi có mặt không khí thì acid ascorbic dễ bị oxy hóa. Các tác nhân xúc tác sự oxy hóa là ánh sáng, nhiệt độ, chất kiềm, vết đồng, sắt, các enzym. Acid ascorbic có thể khử thuốc thử Fehling, bạc nitrat, 2,6-diclorophenol indophenol, làm mất màu iod.



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, pH, phổ UV, phản ứng với bạc nitrat.

Thử tinh khiết

Năng suất quay cực, acid oxalic, đồng, kim loại nặng, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp iod.

Tương kỵ lý hóa

Acid ascorbic là chất có tính khử mạnh. Khoảng pH bền vững: 4–5.

Tương kỵ với các dung dịch tiêm: có tính kiềm, dextran, hydrolysate protein.

Tương kỵ với các thuốc khác: aminophyllin, epinephrin, hydrocortison, penicillin, Vit-K.

Tác dụng

Tham gia quá trình oxy hóa khử, tạo collagen, thường được dùng để tăng sức đề kháng của cơ thể khi bị nhiễm khuẩn, sau khi bệnh nặng.

Tác dụng phụ

Khi dùng liều cao > 1000 mg/ngày: tiêu chảy, mất ngủ, đau dạ dày, nguy cơ huyết giải ở người bị suy yếu G₆DP. Gây bệnh scorbut cho trẻ sơ sinh khi mẹ dùng quá nhiều vitamin trong thời kỳ mang thai.

Liều > 5000 mg/ngày: có nguy cơ bị sỏi thận.

Chỉ định – liều dùng

Trị bệnh scorbut: người lớn: 500–1000 mg/ ngày, trẻ em 250–500 mg/ngày, chia làm 3 lần

Dự phòng bệnh scorbut: 10–50 mg/ngày

Tăng sức đề kháng cho cơ thể Người lớn 500–2000 mg/ngày, trẻ em 250–1000 mg/ngày.

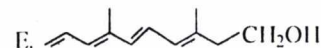
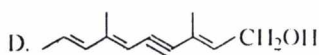
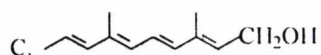
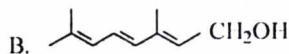
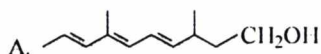
Thận trọng khi dùng

Phụ nữ có thai không dùng quá 1 g/ngày.

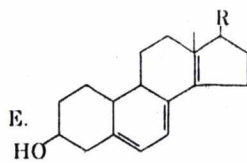
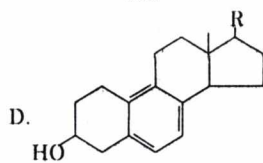
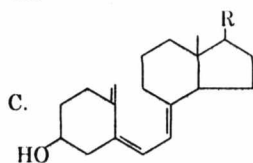
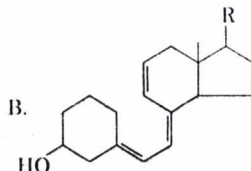
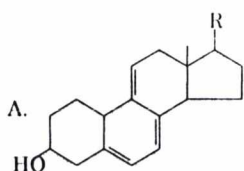
Bệnh sỏi thận, người bị suy yếu G₆DP: không dùng quá 1 g/ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

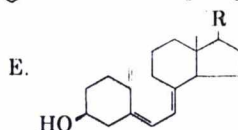
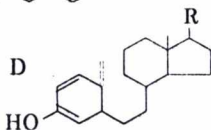
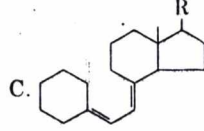
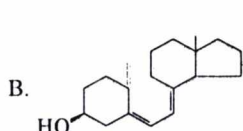
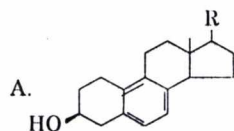
1. Cấu trúc của dây nhánh trong phân tử vitamin A



2. Cấu trúc nào sau đây là của vitamin D



3. Công thức nào sau đây cho hoạt tính vitamin D mạnh nhất:

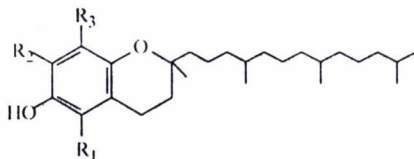


4. Nguyên nhân của chứng thiếu máu tiêu huyết là do thiếu:

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| A. Vitamin A | B. Vitamin E |
| C. Vitamin K | D. Vitamin B ₁₂ |
| E. Vitamin B ₁₂ | |

5. Chọn các nhóm R₁, R₂, R₃ để phân tử có hoạt tính mạnh nhất của vitamin E

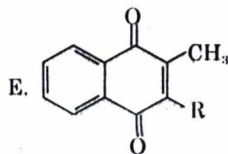
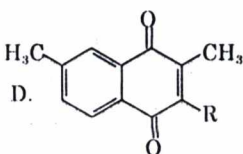
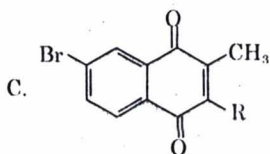
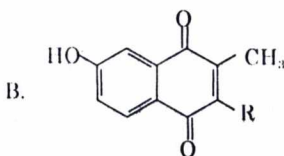
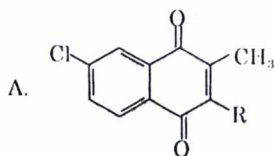
- | | | | |
|----|-----------------|-----------------|-----------------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
| A. | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
| B. | CH ₃ | H | CH ₃ |
| C. | H | CH ₃ | CH ₃ |
| D. | H | H | H |
| E. | CH ₃ | CH ₃ | H |



6. Dạng có hoạt tính mạnh nhất của vitamin E

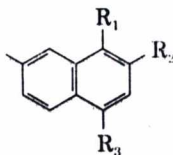
- | | | |
|-----------|-----------|-----------|
| A. Dạng α | B. Dạng β | C. Dạng γ |
| D. Dạng δ | E. Dạng μ | |

7. Cấu trúc nhân menadion của vitamin K



8. Chọn các nhóm R₁, R₂, R₃ để phân tử có hoạt tính vitamin K

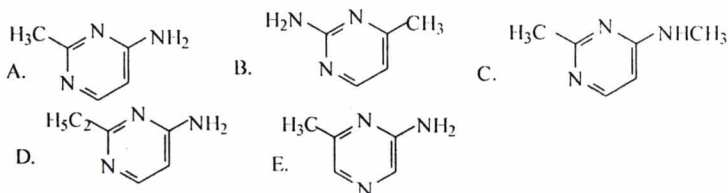
- | | | | |
|----|-----------------|-----------------|-----------------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
| A. | OH | OH | CH ₃ |
| B. | CH ₃ | OH | OH |
| C. | OH | CH ₃ | OH |
| D. | CH ₃ | CH ₃ | OH |
| E. | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |



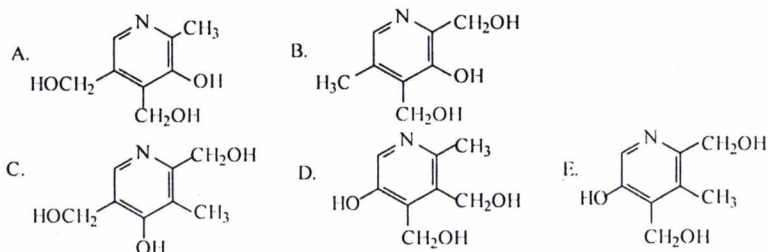
9. Có thể định lượng vitamin B₁ sau khi chuyển thành thiochrom bằng cách:

- | | |
|-------------------|-------------------|
| A. Đo màu | B. Đo quang |
| C. Đo huỳnh quang | D. Đo độ dẫn điện |
| E. Đo độ quay cực | |

10. Cấu trúc của phần nhân pyrimidin trong phân tử vitamin B₁



11. Cấu trúc của vitamin B₆ dạng pyridoxol



12. Dung dịch vitamin B₁₂ được dùng để chuẩn máy:

- A. Đo phổ UV B. Đo phổ IR C. Sắc ký lỏng
D. Sắc ký khí E. Đo huỳnh quang

13. Có thể dùng phản ứng tạo thiocrom để định lượng vitamin B₁ không:

- A. Được, bằng cách đo mật độ quang.
B. Được, bằng cách đo cường độ huỳnh quang.
C. Được, bằng cách đo màu.
D. Không được, vì thiocrom không bền.
E. Không được, vì thiocrom cho màu không rõ.

14. Có thể dùng pyridin để làm dung môi trong định lượng vitamin B₆

A. Được, vì pyridin là dung môi thường được dùng trong chuẩn độ môi trường khan.

- B. Được, vì pyridin cũng làm tăng tính acid của vitamin B₆
C. Được, vì pyridin cũng làm tăng tính kiềm của vitamin B₆
D. Không, vì pyridin độc nên hạn chế sử dụng
E. Không, vì pyridin không làm tăng tính kiềm của vitamin B₆

15. Vitamin A dạng acid được chỉ định trong trường hợp:

- A. Khô mắt, quáng gà B. Da khô, tróc vảy C. Bổ sung vitamin
D. Đục thủy tinh thể E. Mụn trứng cá

KHOÁNG CHẤT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được vai trò của các khoáng chất trong cơ thể.
2. Sử dụng được các khoáng chất an toàn và hợp lý.

1. ĐẠI CƯƠNG

Cũng như vitamin, các khoáng chất là những yếu tố cần thiết cho sức khỏe con người. Các khoáng chất được dùng dưới dạng dược phẩm nhằm bổ sung cho cơ thể khi không được cung cấp đầy đủ bởi thức ăn.

Khoáng chất có nhu cầu lượng > 100 mg/ngày như Ca, Fe, P, Cl,... gọi là khoáng đa lượng. Khoáng chất có nhu cầu < 100 mg/ngày như Se, Zn, Mn,... gọi là khoáng vi lượng hay vi chất dinh dưỡng.

1.1. Nguyên nhân thiếu khoáng chất

- Chế độ ăn: nghèo nàn, người bị suy dinh dưỡng, chế độ ăn không cân đối, ăn kiêng.
- Rối loạn hấp thu ở đường tiêu hóa: tiêu chảy, tắc mật, loét dạ dày – tá tràng.
 - Do nguồn nước và đất của địa phương: vùng núi đá vôi gây thừa calci nhưng lại thiếu iod do chất này bị cản trở hấp thu khi đưa cùng calci. Đất thiếu iod và fluor thấp gây bệnh bướu cổ địa phương, dễ bị sâu răng.
 - Người cao tuổi chức năng hệ tiêu hóa giảm: giảm tiết mật, dịch tụy, cơ chế hấp thu tích cực qua niêm mạc ruột nên thiếu khoáng chất.
 - Nhu cầu cơ thể tăng nhưng không được cung cấp đủ: phụ nữ có thai, cho con bú, bệnh nhân trong thời kỳ mới ốm dậy...
 - Bệnh nhân được nuôi dưỡng nhân tạo hoàn toàn bằng đường tiêm truyền nên các chất dinh dưỡng được đưa vào chỉ đơn thuần là hợp phần cung cấp protid, glucid, lipid có độ tinh khiết cao do đòi hỏi của đường đưa thuốc nên không có khoáng chất. Trong trường hợp này phải đưa vào cả vitamin và khoáng chất.
 - Thiếu do tương tác thuốc: thừa Mo gây thải Cu; thừa Zn gây cản trở hấp thu và sử dụng Cu và Fe.

1.2. Vai trò của khoáng chất

Khoáng chất cung cấp giúp điều chỉnh các rối loạn do thiếu yếu tố xúc tác các phản ứng chuyển hóa, từ đó điều chỉnh thể trạng của cơ thể, chức năng.

1.3. Liều dùng của khoáng chất

Các khoáng chất được dùng không đủ dễ gây ra ngộ độc vì vậy không cần phải theo dõi thật chặt chẽ hàm lượng của chúng trong máu (ngoại trừ Li).

Việc điều trị bằng các nguyên tố vô cơ dạng vết này không thể thay thế được điều trị của chất vô cơ có tác dụng đặc hiệu hướng về cơ quan và chức năng đặc biệt như Li cho các bệnh về tâm thần, kali để tăng kali huyết, Al để trung hòa acid dịch vị... vì các nguyên tố này không cung cấp đủ lượng ion cần thiết để thay thế cho việc trị liệu bằng các chất vô cơ. Do đó việc sử dụng các nguyên tố vi lượng là độc lập với các trị liệu bằng các hợp chất vô cơ.

1.4. Thừa khoáng chất

Hậu quả nghiêm trọng hơn thừa vitamin vì phạm vi điều trị của các chất này hẹp. Thừa Fe gây ngộ độc Fe ở trẻ dưới 5 tuổi khá phổ biến do uống quá liều dẫn đến tử vong.

Thừa iod khi dùng liều trên 6 mg / ngày gây ức chế hoạt động của tuyến giáp, nhược năng giáp trạng. Người mẹ mang thai bổ sung iod không hợp lý gây thừa iod thì hậu quả xảy ra đối với thai nhi: nhược năng giáp, sinh ra trẻ bị đần độn như khi thiếu chất này, phì đại tuyến giáp bẩm sinh.

1.5. Dạng hợp chất/thường được sử dụng

Muối gluconat, hỗn hợp các muối, keo (Au keo trong phối hợp với đồng gluconat – Mn gluconat).

1.6. Dạng chế phẩm thường dùng

Viên nén (nhôm gluconat), viên đặt dưới lưỡi (đồng gluconat), cốm (kali gluconat), dung dịch uống (niken gluconat – coban gluconat), tiêm bắp (đồng gluconat).

1.7. Cơ quan có ái lực với các khoáng chất

Các khoáng chất cũng có sự ưu tiên hướng vào các cơ quan và chức năng khác nhau, cũng cần có sự kết hợp để đạt được kết quả mong muốn.

- Da: S, Se, Zn,
- Tiêu hóa: Ni – Co
- Cơ co giật: K, Ca, Mg
- Hệ thần kinh thực vật: loạn trương lực, co giật: P, Mg, Mn – Co

1.8. Chức năng khoáng chất

- * Các khoáng chất cũng có ưu tiên ảnh hưởng đến các quá trình xảy ra trong cơ thể:
- Chuyển hóa glucid, protein: Cr

- Chống oxy hóa: Cu, Se, Zn
- Cân bằng acid – base: Cl, K, Na
- * Khoáng chất giúp cải thiện các tình trạng của cơ thể
- Suy nhược: Cu – Au – Ag
- Thiếu máu: Co, Cu, Fe
- Nhiễm trùng: Bi, Cu, Cu – Au – Ag, Mn – Cu, Mn – Cu – Co
- Dị ứng: Mn

1.9. Lưu ý khi sử dụng

Các công thức có chứa iod nên tránh dùng cho những đối tượng đã được tiêm dầu iod hoặc bổ sung iod thường xuyên qua thực phẩm (muối iod).

Kẽm trong những chế phẩm dùng điều trị các bệnh tổn thương da (viêm da, trứng cá...) nhờ tác dụng kích thích tổng hợp protein, tăng liền sẹo. Không nên dùng lâu dạng chế phẩm này vì dễ gây thừa kẽm, hậu quả không chỉ là các tác dụng phụ do Zn gây ra mà còn ảnh hưởng đến Cu và Fe: Zn cản trở hấp thu 2 nguyên tố này dẫn đến thiếu máu.

Do phạm vi điều trị của các nguyên tố vi lượng rất hẹp nên phải tuân theo nguyên tắc: chỉ chọn những công thức có khoáng chất khi thực sự có bằng chứng thiếu. Khi cần bổ sung những lượng khoáng chất lớn thì nên dùng dạng đơn độc để tránh thừa các chất khác.

Bảng 33.1. Chức năng và nhu cầu khoáng chất

Chất	Khối lượng trong cơ thể	Vai trò	Nhu cầu/ngày	Nguồn cung cấp	Triệu chứng thiếu
Ca	1000–1500 g 99% ở xương răng.	Tạo xương, răng đồng máu, dẫn truyền thần kinh, hoạt hóa enzym	800–1000 g	Sữa, đậu nành, sữa chua, trái cây tươi	Co cơ, loãng xương, nhuyễn xương, còi xương
Cl	74 g dịch não tủy, dịch vị	Giữ áp suất thẩm thấu, cân bằng acid– base	3–9 g	NaCl	Nôn, co cơ
Cu	75–100 mg tim, gan, não, liên kết protein	Tổng hợp hemoglobin, nor–adrenalin, chuỗi hô hấp	2–3 mg	Gan, hải sản, ngũ cốc toàn phần, rau, cải, củ, quả	Hiếm gặp
F	2 g, chỉ có ở xương, răng	– Ngăn sâu răng – Ngừa loãng xương	1,5–4 mg	Nước, trà, kem đánh răng	
Fe	3,5–4 g, 2/3 hemoglobin (Hb)	Hô hấp (thành phần của Hb, thành phần của enzym vận chuyển e ⁻)	10 mg – 15 mg	Gan, thịt, hải sản, cá, lòng đỏ trứng, rau, cải, củ, quả	Mệt mỏi, da xanh
I	15 –20 mg tuyến giáp	Điều hòa chuyển hóa tế bào	0,15 mg	Cá, dầu gan cá, hải sản,	Đần độn, dễ sảy thai, bướu cổ
K	140 g cation nội bào	Giữ cân bằng ion nội – ngoại bào		Trái cây khô, chuối, rau, cải, củ, quả	Yếu cơ, nôn

Chất	Khối lượng trong cơ thể	Vai trò	Nhu cầu/ngày	Nguồn cung cấp	Triệu chứng thiếu
Mg	Cation nội bào	Giữ cân bằng ion nội – ngoại bào, chống lão hóa	350 mg	Sữa, ngũ cốc nguyên vẹn, rau xanh	Rối loạn thần kinh cơ, yếu cơ, co mạch
Na	100 g cation ngoại bào quan trọng nhất	Duy trì áp suất thẩm thấu của dịch ngoại bào, pH máu, dẫn truyền thần kinh	800–1000 mg	Gia vị, thức ăn có nguồn gốc từ biển	Nôn, tiêu chảy
P	700 g xương, cơ, thần kinh	Dự trữ, vận chuyển năng lượng, hoạt động cơ, thần kinh	800 mg	Sữa, trứng, thịt, cá, gà vịt, ngũ cốc	Còi xương, chậm phát triển
S	Da, tóc, móng	Góp phần tạo hình protein, collagen, lưới xương	13–14 mg	Hải sản, rau, cải, củ, quả, thịt, sữa, lòng đỏ	Dễ bị tổn thương do viêm
Se		Điều hòa miễn dịch, kháng viêm, chống oxy hóa	55µg	Thịt, cá, cá biển, legume, men bia	
Zn	2–3 g cơ, xương	Tham gia chuyển hóa, chống oxy hóa	15 mg	Thịt, cá, hạt, mầm, men, sò	Chậm phát triển, co giật

2. MỘT SỐ KHOÁNG CHẤT THÔNG DỤNG

SẮT (Fe⁺⁺)

Nguồn cung cấp

Thực vật: rau cải xanh

Động vật: gan, thịt, hải sản, cá, lòng đỏ trứng,

Tác dụng

Chiếm 66% là thành phần của hemoglobin để đảm bảo các chức năng hô hấp: vận chuyển oxy từ phổi đến các mô và chiếm khoảng 33% dự trữ ở hệ thống lưới nội mô và gan.

Khoảng 0,2–0,4% tham gia vào thành phần enzym có vai trò chuyển hóa và tổng hợp ribosom, ADN.

Nếu thiếu sắt sẽ dẫn đến bệnh thiếu máu do thiếu sắt.

Sắt được hấp thu ở ruột 10–20% dưới dạng hóa trị II, acid ascorbic tạo thuận lợi cho hấp thu này.

Chỉ định

Chữa thiếu máu do thiếu chất sắt

Dự phòng thiếu máu ở phụ nữ có thai

Liều dùng

Chữa thiếu máu do thiếu chất sắt trong thời gian tối thiểu từ 4 đến 6 tháng.

Người lớn 100–200 mg/ngày, trẻ em 6–10 mg/kg/ngày, trẻ sơ sinh 6–10 mg/kg/ngày chia làm 2 lần lúc đói cho đến khi không còn thiếu sắt nữa.

Dự phòng thiếu máu ở phụ nữ có thai khoảng tuần lễ 24, người mang dụng cụ tử cung, người bị cắt một phần dạ dày: 0,5–1 mg/kg/ngày trong 1 lần.

Dạng dùng – Biệt dược

Bảng 33.2. Dạng bào chế có chứa sắt

Muối chứa ion Fe (II)	Biệt dược	Trình bày
sulfat	Fero–grad lp	Viên nén 105 mg + acid ascorbic 500 mg
	Tardyferon	Viên nén 80 mg + acid ascorbic 30 mg
	Tardyferon B ₉	Viên nén 50 mg + folic 350 µg + ascorbic 30 mg
fumarat	Fumafer	Viên nén 66 mg
	Fumafer poudre orale	Bột pha loãng để uống 33 mg/ liều
gluconat	Tot'hema	Ống uống 50 mg + Mn 1,33 mg + Cu 0,7 mg
ascorbat	Ascofer	Viên nang 33 mg + acid ascorbic 30 mg
clorid	Fer ucb	Ống uống 50 mg + acid ascorbic 100 mg

MAGNESI (Mg⁺⁺)

Nguồn cung cấp

Thực vật: có trong clorophyl, cacao, chocolat, sữa, dừa, ngũ cốc nguyên vẹn.

Động vật: thịt động vật ăn cỏ, hải sản.

Tác dụng

- Tổng hợp các chất có liên kết giàu năng lượng (ATP, GTP, UTP), chất vận chuyển hydro, điện tử (NAD, NADP, FAD), các enzym chuyển hóa glucid (gluco–6–phosphat), chuyển hóa lipid (cholinesterase), chuyển hóa protid (ARN polymerase).
- Duy trì sự phân cực của màng tế bào: sự hiện diện của Mg⁺⁺ và Ca⁺⁺ cho phép K⁺ trở vào và Na⁺ ra khỏi tế bào.
- Là chất đối kháng với Ca⁺⁺: ức chế kênh cation Na⁺ và nhất là Ca⁺⁺
- Thiếu Mg⁺⁺ kéo theo sự thiếu K⁺.
- Hiệp đồng cộng với vitamin B₆, vitamin là chất dẫn (vectơ) cho Mg⁺⁺.

Chỉ định

Phòng sỏi thận do ngăn sự phát triển các tinh thể calci oxalat, tình trạng mất trương lực thuộc về hệ thần kinh thực vật.

Dạng dùng – Biệt dược – Liều dùng

Bảng 33.3. Dạng bào chế có chứa magnesi

Muối Mg ⁺⁺	Biệt dược – dạng thuốc	Liều dùng/ngày (người lớn)
	Ionimag viên nén 100 mg	2–3 viên
	Spasmag viên nang 59 mg	4–6 viên
Lactat	Spasmag ống uống 118 mg	2–3 ống
Sulfat	Solumag gói 190 mg	2–3 gói
Pidolat		
Lactat	Mag 2 injectable dung dịch tiêm 85 mg	1–2 ống tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm
Bromid, clorid	Mag 2 Buvable dd uống 122 mg/ ống	3 ống
	Magnéspasmyl cốm 50 mg/thìa café	3–6 thìa café
	Magnogene dd uống 75 mg/thìa café	2–3 thìa café

FLUOR (F₂)**Nguồn cung cấp**

Thực vật: trà

Động vật: cá biển, thịt, trứng, sữa.

Tác dụng

Là chất ức chế enzym lipase, phosphoryl oxy hóa.

Làm giảm sự hòa tan của men răng trong acid tạo bởi sự chuyển hóa glucid của vi khuẩn trên mảng cao răng.

Kích thích tạo xương do làm tăng khối lượng xương.

Chỉ định

Trị loãng xương.

Phòng sâu răng.

Liều dùng

Trị loãng xương phối hợp với Ca: dạng gói hoặc viên sủi bọt có 13,2 mg F + 500 mg Ca. Uống 2 gói hoặc 2 viên /ngày trong bữa ăn.

Phòng sâu răng: dạng viên nang, 25 mg hoặc dung dịch uống Na fluorid 0,25 mg/ 4 giọt.

Trẻ em > 3 tuổi: 0,5 mg/ngày, (0,25 mg/ngày nếu dùng kem đánh răng có chứa F).

Trẻ em > 6 tuổi: 0,5–1 mg/ngày.

Liều độc của fluor là 4–5 mg ngày, rất gần với liều uống.

Biểu hiện thừa fluor: men răng có đốm màu nâu.

Biệt dược

Bổ sung fluor

Phòng sâu răng.

IOD (I_2)

Nguồn cung cấp

Động vật: cá biển, dầu gan cá, trứng, sữa.

Tác dụng

Tổng hợp thyroxin, điều hòa chuyển hóa tế bào.

Chỉ định

Bệnh bướu cổ

Điều hòa chuyển hóa căn bản của cơ thể, chuyển hóa tế bào.

Dạng dùng – Biệt dược – Liều dùng: iod 24 $\mu\text{g}/2$ ml: dùng trong trường hợp rối loạn tuyến giáp thể nhẹ.

SELEN (Se)

Nguồn cung cấp

Thực vật: ngũ cốc nguyên vẹn, mầm lúa mì, men bia, tỏi, rau cải xanh, nấm, carot.

Động vật: thịt, gan, cật, cá biển, trứng.

Tác dụng

Bảo vệ tế bào chống lại sự oxy hóa, là thành phần chủ yếu của glutathion-peroxydase can thiệp vào sự hô hấp tế bào.

Làm chậm sự lão hóa can thiệp vào sự phân chia tế bào như là chất cho ADN và ARN, nhóm metyl dưới dạng selenomethionin.

Hiệp đồng với vitamin E để bảo vệ lipid của màng tế bào: glutathion-peroxydase khử hydro peroxyd thành lipid hydro peroxyd trong khi vitamin E hạn chế sự sản xuất các gốc tự do và tạo thuận lợi cho tính ổn định của seleni-enzym.

Như chất giải độc do có thể tạo phức với ion kim loại như Ag, Hg, Cd.

Thiếu Se gây ra vữa động mạch, các bệnh về tim mạch như nhồi máu cơ tim, chết hoại mô.

Chỉ định

Dùng để thay đổi thể trạng khi bị nhiễm khuẩn da, cơ.

Tác dụng phụ

Khi quá liều sẽ bị suy nhược, buồn nôn, rụng tóc, hư móng tay, móng chân.

Dạng dùng – Biệt dược – Liều dùng

Na selenit ống tiêm 10 ml có 1 $\mu\text{g}/1$ ml, tiêm tĩnh mạch, người lớn 30–150 $\mu\text{g}/\text{ngày}$.

KẼM (Zn^{2+})

Nguồn cung cấp

Chủ yếu từ động vật: thịt, cá, sò, động vật nhuỷ thể, lòng đỏ trứng.

Tác dụng

Là thành phần của nhiều enzym như thymidine kinase trong tổng hợp protein, can thiệp vào chuyển hóa calci, phospho của cơ thể. chuyển hóa glucid do trong insulin có Zn^{++} , có hoạt tính kích thích miễn dịch.

Zn^{++} trong máu giảm trong trường hợp bị bệnh nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim, điều trị bằng corticoid, éthambutol, thuốc tránh thai, vô sinh nam.

Chỉ định

Trị viêm da đầu chi, mụn trứng cá viêm nang..

Dạng dùng – Biệt dược – Liều dùng

Ống uống kẽm gluconat chứa 15 mg/ ống, viên nang 15 mg/viên, chữa mụn trứng cá 30 mg/ngày uống vào buổi sáng lúc đói trong 3 tháng rồi sau đó giảm còn 15 mg/ngày.

Ống tiêm 10 ml chứa kẽm gluconat 1 mg/ml, cung cấp kẽm, người lớn 3–15 mg/ngày tiêm tĩnh mạch.

TỰ LƯỢNG GIÁ

- Kết hợp nào sau đây cải thiện tình trạng thiếu máu
 - Fe – Se
 - Fe – Mn
 - Fe – Zn
 - Fe – Cu
 - Fe – Mg
- Khoáng chất nào sau đây ảnh hưởng đến sự co giật của cơ:
 - K
 - Ca
 - P
 - A và B đúng
 - B và C đúng
- Khoáng chất có khả năng chống oxy hóa, thường được phối hợp với vitamin C và vitamin E:
 - Mn
 - Mg
 - Se
 - Ni
 - Co
- Da có ái lực với khoáng chất nào sau đây:
 - Lưu huỳnh
 - Selen
 - Kẽm
 - A và C đúng
 - A, B và C đúng
- Chất nào sau đây tạo thuận lợi cho hấp thu của chất sắt:
 - Acid nicotinic
 - Acid folic
 - Acid pantothenic
 - Acid ascorbic
 - Acid glutamic
- Tác dụng của magesi:
 - Tổng hợp các chất có liên kết giàu năng lượng như ATP
 - Tổng hợp các chất vận chuyển hydro, điện tử như NAD, FAD

- C. Tổng hợp các enzym chuyển hóa glucid như glucơ-6-phosphat
 D. Tổng hợp các enzym chuyển hóa lipid như cholinesterase
 E. Tất cả đều đúng
7. Vitamin nào sau đây là chất dẫn (vectơ), hiệp đồng cộng với cho Mg^{++} :
 A. Vitamin B_1 B. Vitamin B_3 C. Vitamin B_6
 D. Vitamin B_9 E. Vitamin C
8. Vai trò của selen:
 A. Bảo vệ tế bào chống lại sự oxy hóa
 B. Hiệp đồng với vitamin E để bảo vệ lipid của màng tế bào
 C. Giải độc do có thể tạo phức với ion kim loại như Ag, Hg, Cd
 D. Làm chậm sự lão hóa
 E. Tất cả đều đúng
9. Khoáng chất nào sau đây có vai trò trong sự chuyển hóa glucid do là thành phần của insulin:
 A. Ca B. P C. Mg D. Fe E. Zn
10. Vai trò của kẽm trong cơ thể:
 A. Là thành phần của nhiều enzym trong tổng hợp protein
 B. Can thiệp vào chuyển hóa calci, phospho
 C. Có hoạt tính kích thích miễn dịch
 D. Có vai trò trong sự chuyển hóa glucid là do thành phần trong insulin
 E. Tất cả đều đúng
11. Vai trò của natri trong cơ thể:
 A. Duy trì áp suất thẩm thấu của dịch ngoại bào
 B. Giữ pH máu ổn định
 C. Dẫn truyền thần kinh
 D. A và B đúng
 E. A, B và C đúng
12. Vai trò của phospho trong cơ thể:
 A. Vận chuyển năng lượng B. Dự trữ năng lượng
 C. Giúp cho hoạt động của cơ D. Giúp cho hoạt động của thần kinh cơ
 E. Tất cả đều đúng

THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ TIÊU HÓA

Bài 34

THUỐC TRỊ LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG

MỤC TIÊU

1. Nhận dạng được công thức các thuốc trị loét dạ dày – tá tràng.
2. Trình bày được liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của thuốc đối kháng tại thụ thể H_2 của histamin.
3. Trình bày được tác dụng, tác dụng phụ chỉ định của các thuốc trung hòa acid dư của dịch vị, thuốc ức chế bơm proton, chất tăng cường yếu tố bảo vệ.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Nguyên nhân loét dạ dày – tá tràng

– Mất cân bằng giữa yếu tố gây loét (HCl, pepsin) và yếu tố chống loét (chất nhầy niêm mạc và sự tái sinh của tế bào biểu mô). Đây là giả thuyết về sinh lý bệnh học được đa số chấp nhận và từ đó đề ra những phương pháp thăm dò, điều trị.

– Nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori*, vi khuẩn làm tổn thương màng nhầy.

1.2. Cơ sở của cách điều trị

Cải thiện cân bằng giữa yếu tố tấn công và bảo vệ bằng cách:

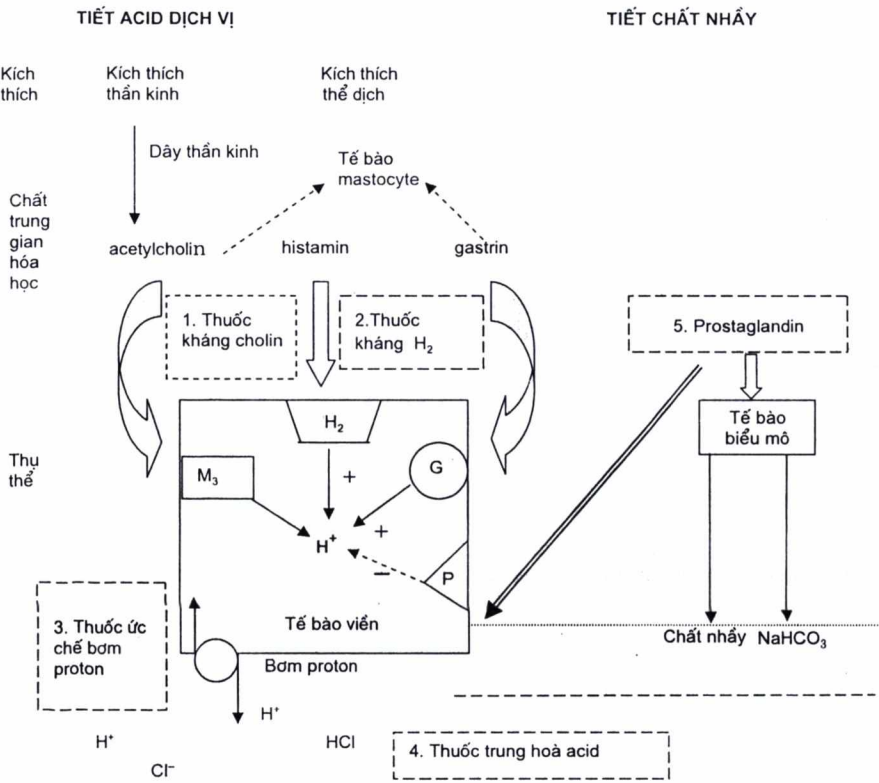
– Hạn chế yếu tố gây loét bằng cách giảm nồng độ ion H^+ : giảm tiết H^+ , trung hòa H^+ .

– Gia tăng sự bảo vệ nhờ vào các chất bảo vệ màng nhầy.

Loại trừ vi khuẩn *Helicobacter pylori*.

1.3. Tác động của các thuốc được dùng trong điều trị

- Làm giảm đau
- Giảm tăng sự lành sẹo
- Phòng ngừa biến chứng
- Giảm khả năng tái phát.



LÒNG DẠ DÀY

- M_3 : linergic
 P : thụ thể prostaglandin
(+) : kích thích tiết H^+
 HCL ---- : thụ thể H_2 của histamin
 G ---- : thụ thể gastrin
(-) ---- : ức chế tiết H^+

Sơ đồ 34.1. Tác dụng của các nhóm thuốc trị loét dạ dày – tá tràng

1.4. Phân loại thuốc trị loét dạ dày – tá tràng

1.4.1. Các thuốc hạn chế yếu tố gây loét

Thuốc kháng tiết acid tác động tổng quát

– Thuốc đối kháng cholin.

Gồm có atropin, và các chất có tác động tương tự như pirenzepin, pipenzolat, hiện nay không dùng do có nhiều tác dụng phụ.

– Thuốc đối kháng tại thụ thể H_2 của histamin.

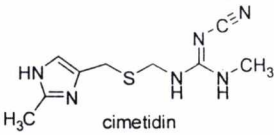
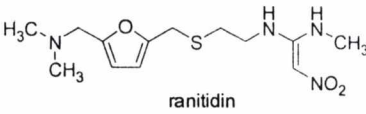
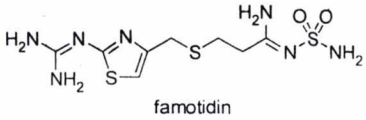
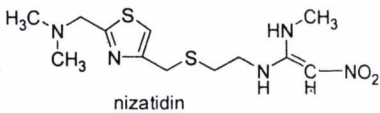
Histamin có tác động trên tế bào viền.

Sự tiết histamin được khởi động bởi dây thần kinh vague (thụ thể M_{10}) và gastrin.

Thuộc về nhóm này gồm có các thuốc ghi trong bảng 34.1.

Tác dụng phụ của nhóm này thường ít gặp khi điều trị, tuy nhiên có thể gặp các triệu chứng như tiêu chảy (1–3%), nhức đầu (2–3%), mệt mỏi (2%), táo bón (1%).

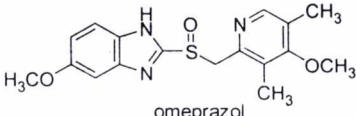
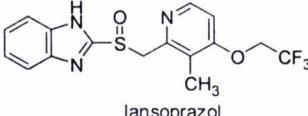
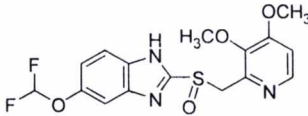
Bảng 34.1. Các thuốc đối kháng tại thụ thể histamin- H_2

Hoạt chất và tác dụng	Công thức
Cimetidin: ở liều điều trị, ức chế cytochrom P450 nên ảnh hưởng đến nhiều thuốc khác khi trị liệu phối hợp với diazepam, warfarin, phenytoin, theophyllin.	 cimetidin
Ranitidin: có ái lực với cytochrom P450 kém cimetidin 4 lần nên nguy cơ tương tác thuốc rất thấp; không làm thay đổi nồng độ của indometacin trong máu khi trị liệu đồng thời.	 ranitidin
Famotidin: thực tế không giao thoa với cytochrom P450	 famotidin
Nizatidin	 nizatidin

* Thuốc ức chế bơm proton: dẫn xuất của benzimidazol

Cấu trúc đa vòng gồm nhân benzimidazol mang cầu nối sulfoxyd với nhân pyridin thế.

Bảng 34.2. Các thuốc ức chế bơm proton

Hoạt chất và cấu tạo	Công thức
Omeprazol: nhân benzimidazol bị thế ở vị trí số 5 bởi nhóm metoxy. Nhân pyridin bị thế bởi metoxy ở vị trí 4', dimetyl ở vị trí 3' và 5'	 omeprazol
Lanzoprazol: nhân pyridin bị thế bởi trifluoetoxý ở vị trí 4', metyl ở vị trí 3'	 lanzoprazol
Pantoprazol: nhân benzy-midazol bị thế ở vị trí số 5 bởi nhóm difluorometoxy. Nhân pyridin bị thế bởi metoxy ở vị trí 3' và 4'	 pantoprazol

Tác dụng phụ: các chất ức chế bơm proton được dung nạp tốt. Có thể xảy ra rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, táo bón, buồn nôn, đau ở vùng thượng vị), chóng mặt, ngứa da không đáng kể. Các triệu chứng này sẽ chấm dứt khi ngưng thuốc. Các bất thường về máu có thể xảy ra: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Thuốc kháng acid dịch vị tác động tại chỗ do trung hòa acid dư của dịch vị

- Các chất này được chia thành 2 nhóm theo thành phần có hoạt tính:
- Phần anionic: Ca carbonat, Na bicarbonat, Mg carbonat, nhôm silicat, Mg trisilicat
 - Phần cationic: Mg⁺⁺, Al⁺⁺⁺

Bảng 34.3. Các thuốc kháng acid

Hoạt chất	Dạ dày		Ruột		Tương tác thuốc
	+ HCl	Tá tràng	Hỗng tràng	Ruột già	
NaHCO ₃	Tạo NaCl hấp thu	Tái hấp thu NaCl nguy cơ nhiễm kiềm.			
CaCO ₃	Tạo CaCl ₂	90% CaCO ₃ không tan. 10% CaCl ₂ tái hấp thu			
Al(OH) ₃	Tạo AlCl ₃	nguy cơ nhiễm kiềm	Xà phòng Al, AIPO ₄		INH, tetra
Mg(OH) ₂	Tạo MgCl ₂		Xà phòng Mg	MgCO ₃ tan	

Các chất này có tính kiềm, không có tác động kháng tiết mà chỉ làm giảm độ acid khi tiếp xúc với HCl. Thường được dùng sau bữa ăn khoảng 1 giờ (vì protein của thức ăn làm giảm khả năng trung hòa acid) hoặc khi có cơn đau, thời gian tác động ngắn 30–60 phút.

Để tránh tương tác với các thuốc khác thì nên dùng cách khoảng 3 giờ.

Natri hydrocarbonat (NaHCO_3): có tác động nhanh, các tác giả gần đây khuyến không nên dùng vì ion này dễ bị tái hấp thu để gây rối loạn chuyển hóa.

Các phản ứng trung hòa xảy ra ở dạ dày sau khi uống làm dịu ngay cơn đau (nên trước đây được sử dụng rất nhiều) nhưng khi ngừng điều trị sẽ làm gia tăng tiết acid do gia tăng sự tạo thành gastrin (hiệu ứng dội ngược).

Nhôm hydroxyd ($\text{Al}(\text{OH})_3$): có tác động chậm, $\text{Al}(\text{OH})_3$ không hấp thu, cation Al^{+++} chỉ tồn tại ở dạng ion trong môi trường acid. Khi đến ruột non các ion này được trung hòa bởi chất do tụy tạng tiết ra, cuối cùng kết hợp với các nhóm base và kết tủa rồi đào thải dưới dạng AlPO_4^- .

Tác dụng phụ: táo bón, mất PO_4^{3-} của cơ thể.

Nhôm phosphat (AlPO_4): dùng lâu không bị mất PO_4^{3-} của cơ thể. Tác dụng phụ:

– Giảm hấp thu các thuốc dùng đồng thời.

– Táo bón.

Trong điều trị, thường phối hợp với $\text{Mg}(\text{OH})_2$ và CaCO_3 .

Magnesi hydroxyd ($\text{Mg}(\text{OH})_2$): có tác động vừa phải, còn có tác dụng nhuận tràng do khả năng thẩm thấu và tác động trên sự tiết cholecystokinin làm tăng vận động hệ tiêu hóa nên được dùng chung hoặc xen kẽ với hợp chất nhôm.

Calci carbonat (CaCO_3): tốc độ trung hòa phụ thuộc vào kích thước các tiểu phân, phóng thích CO_2 nên gây cảm giác căng và ợ hơi.

1.4.2. Các thuốc tăng cường yếu tố bảo vệ

Thuốc làm gia tăng tưới máu dạ dày, tăng tiết chất nhầy và bicarbonat

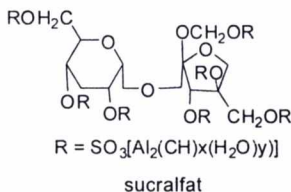
Misoprostol: đây là prostaglandin tương tự như PGE_1 được bán tổng hợp nên bền hơn loại tự nhiên có trong cơ thể. Thuốc có tác dụng kích thích sự tạo ra chất nhầy, ức chế tiết acid nhưng yếu hơn loại đối kháng H_2 . Được dùng để dự phòng loét dạ dày do dùng thuốc AINS. Do gây co thắt cơ trơn nên hạn chế sử dụng cho phụ nữ có thai, thuốc có thể gây tiêu chảy.



Thuốc có tác dụng bảo vệ niêm mạc

Sucralfat: là nhôm saccarose sulfat, có khả năng gây ra sự phóng thích prostaglandin, phân tử chứa nhiều nhóm nhôm hydroxyd. Không kháng acid do trung hòa mà có khả năng tạo hợp chất keo ở pH <4, vì mang nhiều điện tích âm nên tạo được liên kết với protein ở miệng và bờ của vết loét, bảo vệ màng nhầy tránh được tác động tấn công của acid, pepsin, acid mật.

Nên dùng thuốc lúc dạ dày rỗng (trước bữa ăn 1 giờ hoặc vào ban đêm). Hiệu quả tương đương với các thuốc đối kháng tại thụ thể H_2 . Do có Al nên khi dùng thuốc lâu ngày có thể bị táo bón và giảm phospho huyết.



1.4.3. Thuốc trị nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori*

Có nhiều phác đồ điều trị:

- Phối hợp hai kháng sinh với một chất có tác dụng làm lành vết loét: tetracyclin, amoxicilin, metronidazol, bismut subsalicylat ...
- Phối hợp hai kháng sinh với một chất kháng tiết acid: clarythromycin, tinidazol, lansoprazol...

2. MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

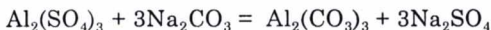
NHÔM HYDROXYD



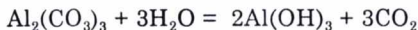
P.t.l: 102,0

Điều chế

Từ phen nhôm với natri carbonat



Nhôm carbonat thủy phân trong dung dịch nước phóng thích khí CO_2



Tính chất

Bột trắng, không vị. Tan trong acid, NaOH và KOH.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phản ứng của ion nhôm.

Thử tính khiết

Tạp chất kiềm, khả năng trung hòa acid, clorid, sulfat, arsenic, kim loại nặng, độ nhiễm vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ Na EDTA.

Tác dụng

Kháng acid do tiếp xúc, làm thay đổi nhanh pH dịch vị (90% hiệu lực xuất hiện sau 10 phút), tác động ngắn từ 30–60 phút.

Gắn lên glycoprotein của màng nhầy nên làm chậm sự tháo sạch dạ dày.

Không kháng tiết acid nên khi ngừng thuốc có thể kéo theo sự tăng tiết acid do tăng tiết gastrin (hiệu ứng dội ngược).

Chỉ định

Tùy theo các cơn đau có thể dùng 4 đến 8 lần mỗi ngày (cách nhau mỗi 2–3 giờ).

Tác dụng phụ

– Giảm hấp thu các thuốc dùng đồng thời do bị hấp phụ (furosemid, indometacin, tetracyclin, digoxin, isoniazid).

– Táo bón.

– Dùng lâu dài có nguy cơ bị mất PO_4^- của cơ thể.

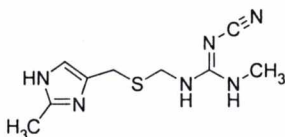
Dạng dùng

Thuốc gói, viên nén

Liều dùng

36–70 mmol mỗi lần.

CIMETIDIN

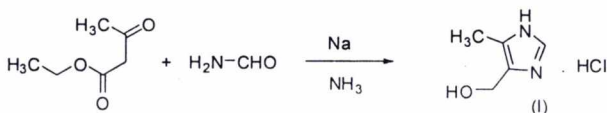


$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{S}$

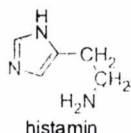
P.t.l: 252,3

Tên khoa học: 2-Cyano-1-metyl-3-[2-[[[(5-metyl-1H-imidazol-4-yl) metyl] sulfanyl]etyl] guanidin.

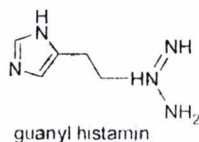
Điều chế



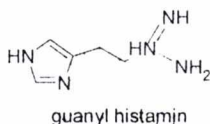




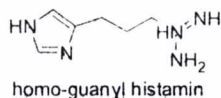
Guanidin



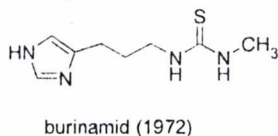
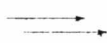
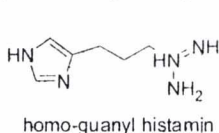
– Kéo dài mạch carbon thì hoạt tính tăng lên: được dẫn xuất homo-guanylhistamin.



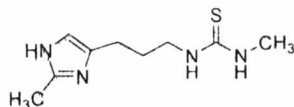
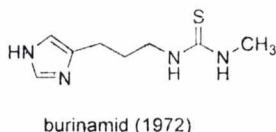
+ CH₂



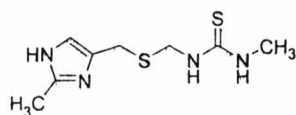
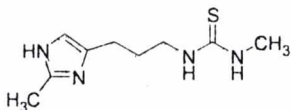
– Thay nhóm guanidin bằng nhóm thioure tạo ra burinamid, chất này có hoạt tính mạnh, nhưng không dùng được bằng đường uống.



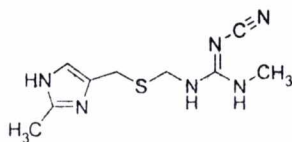
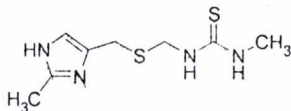
– Thêm nhóm methyl vào vị trí số 5 ở nhân imidazol tạo ra dẫn chất có hoạt tính cao hơn, nhưng vẫn không thể dùng bằng đường uống



– Đưa nguyên tử lưu huỳnh vào mạch carbon làm tăng tính thấm qua màng của phân tử nên có thể uống được



– Tuy nhiên nhóm thioamid ở đây gây ra độc tính trên thận và máu nên người ta thay nhóm này bằng cyanoguanidin để được cimetidin



Tính chất

Bột kết tinh, hút ẩm, tan trong acid.

Khi thủy phân sẽ tạo dẫn chất guanidin – $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$ có tác động trên thụ thể H_2

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ hấp thu IR, điểm chảy, phản ứng màu.

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy, tro sulfat

Định lượng

Phương pháp môi trường khan, dùng dung dịch chuẩn độ HClO_4 , xác định điểm kết thúc bằng điện thế kế.

Tác dụng

Thuốc ức chế sự tiết acid bằng cách tương tranh một cách chọn lọc tại các thụ thể H_2 của histamin ở màng tế bào viêm. Do đó đây chuyển chuyển hóa và sự tiết acid bị ngăn chặn.

Sự ức chế chủ yếu về nồng độ acid chứ không về thể tích. Mức độ ức chế tùy thuộc vào liều được sử dụng.

Đây là chất kháng androgen và ức chế cytochrom P450 nên tương tác với nhiều thuốc khác khi dùng chung.

Chỉ định

Loét dạ dày – tá tràng tiến triển, dự phòng tái phát.

Viêm thực quản do hồi lưu dạ dày – thực quản.

Chống chỉ định

Nhạy cảm với thuốc.

Tương tác thuốc

Ở liều điều trị cimetidin ức chế cytochrom P450 nên ảnh hưởng đến nhiều thuốc khác khi trị liệu phối hợp:

- Cimetidin làm giảm pH acid nên nồng độ ketoconazol trong máu giảm
- Warfarin: thời gian bán hủy của thuốc trong huyết tương kéo dài,
- Benzodiazepin (clordiazepoxid, diazepam, medazepam, medazepam, nordazepam): sự chuyển hóa thuốc ở gan bị chậm lại, $T_{1/2}$ của thuốc trong huyết tương kéo dài, tác động kéo dài.
- Theophyllin, phenytoin, carbamazepin: thời gian bán hủy của thuốc trong huyết tương kéo dài, tác động kéo dài.
- Thuốc chẹn beta (propranolol, labetalol, metoprolol): tăng tiềm lực.

Dạng dùng

Viên nén 200 mg, 400 mg, 800 mg.

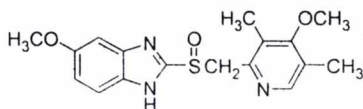
Thuốc tiêm 200 mg/2 ml.

Liều dùng

Người lớn: 800 mg/ ngày vào buổi tối trong 4-8 tuần.

Trẻ em: 20-25 mg/ kg/ ngày chia thành 4-6 lần trong 4-8 tuần.

OMEPRAZOL

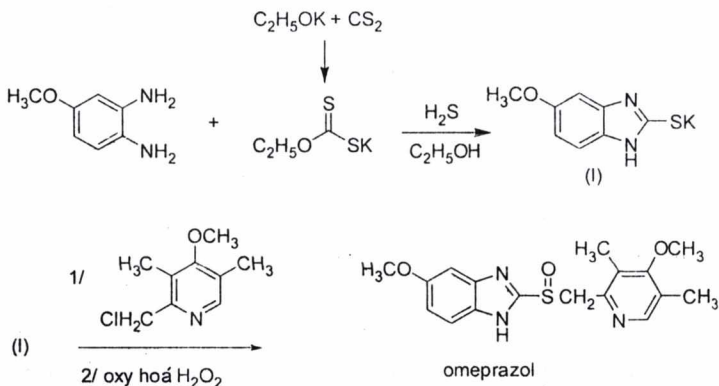


$C_{17}H_{19}N_3O_3S$

P.t.l: 354,4

Tên khoa học: 6-methoxy-2-((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl) methylsulfinyl)-1H-benzo[d]imidazol

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ hấp thu IR,

Phổ hấp thu UV,

Sắc ký lớp mỏng

Thử tính khiết

Dạng dung dịch, độ hấp thụ, tạp chất của omeprazol, chất tương tự, cặn dung môi, giảm khối lượng do sấy, tro sulfat (< 0,1%, 1 g).

Định lượng

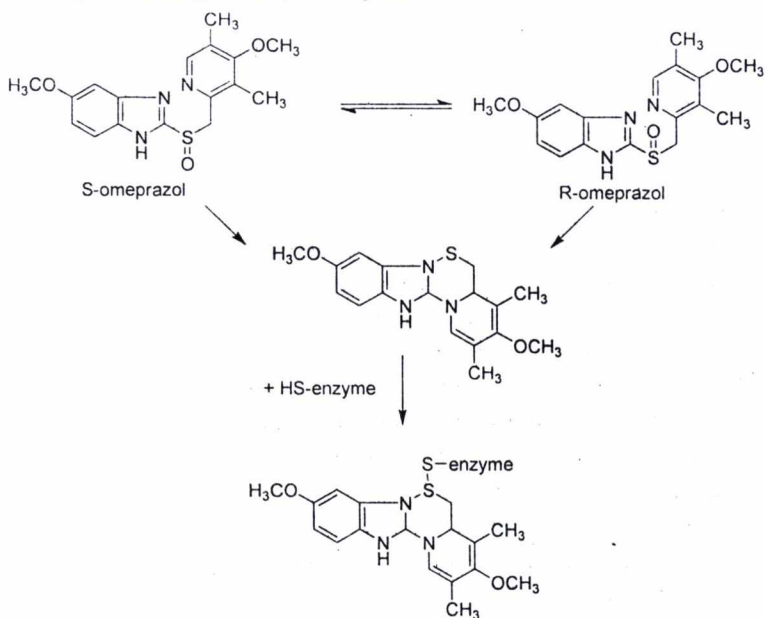
Phương pháp acid – base, dung môi cồn – nước, chuẩn độ bằng NaOH 0,5M, xác định điểm kết thúc bằng điện thế kế.

Tác dụng

Ức chế chọn lọc trên H^+/K^+ ATPase, men này ở tế bào vi khuẩn giúp cho sự vận chuyển ion H^+ được tiết ra từ bên trong tế bào đi ra dạ dày để kết hợp với ion Cl^- tạo nên HCl.

Sự ức chế do tác động vào nhóm $-SH$ của enzym.

Thời gian tác động rất dài (> 24 h) cho phép dùng thuốc 1 lần mỗi ngày nên hữu hiệu hơn loại đối kháng với thụ thể H_2 của histamin.



Chỉ định

Loét dạ dày, loét tá tràng tiến triển. Viêm thực quản do hồi lưu dạ dày– thực quản.

Tác dụng phụ

Hiếm gặp, buồn nôn (4%), đầy hơi (4%), chóng mặt nhức đầu (3,5%), tiêu chảy,

Chống chỉ định

Phụ nữ cho con bú (do chưa có kết quả nghiên cứu).

Dạng dùng

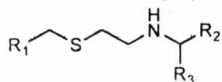
Viên nang kháng tác động của dịch vị 20 mg.

Liều dùng

Người lớn: dùng 1 lần 20 mg/ ngày trong 4–8 tuần.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Cấu trúc chung của các thuốc đối kháng tại thụ thể H_2 như sau:



- Sự hiện diện của S trong mạch carbon có tác dụng:
 - Tăng hoạt tính của phân tử
 - Tăng tính thấm qua màng để có thể uống
 - Làm chậm sự đào thải
 - Làm giảm độc tính trên gan
 - Làm giảm độc tính trên thận
- Nhân nào sau đây là thành phần trong phân tử cimetidin
 - Pyridin
 - Pyrimidin
 - Imidazol
 - Furan
 - Thiazolin
- Cơ chế tác động của cimetidin:
 - Đối kháng tương tranh với histamin tại thụ thể H_1
 - Đối kháng tương tranh với histamin tại thụ thể H_2
 - Ức chế hoạt động của men ATPase H^+/K^+
 - Làm lành vết loét
 - Kích thích tiết chất nhầy
- Sắp xếp theo thứ tự giảm dần về mặt tương tác thuốc của cimetidin (I), ranitidin (II), famotidin (III):
 - $I > II > III$
 - $I > III > II$
 - $II > I > III$
 - $II > III > I$
 - $III > II > I$
- Thuốc trung hòa acid nào sau đây được hấp thu vào máu hơn 20%
 - $NaHCO_3$
 - $CaCO_3$
 - $Al(OH)_3$
 - $AlPO_4$
 - $Mg(OH)_2$
- Omeprazol thuộc nhóm thuốc nào sau đây:
 - Trung hoà acid
 - Kháng histamin H_2
 - Kháng tiết cholin
 - Ức chế bơm proton
 - Tăng tiết chất nhầy

7. Omeprazol có tác động:
 - A. Ngay khi tiếp xúc với niêm mạc dạ dày lúc uống.
 - B. Sau khi được chuyển hóa ở gan thành dạng có hoạt tính.
 - C. Khi liên kết với protein huyết tương.
 - D. Sau khi được phóng thích khỏi protein huyết tương.
 - E. Sau khi được tiết vào vùng ống của tế bào viền.
8. Cơ chế tác động của omeprazol
 - A. Ức chế luồng Na^+
 - B. Ức chế dòng Ca^{2+}
 - C. Ức chế $\text{H}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$
 - D. Gắn vào nhóm $-\text{SH}$
 - E. C và D đúng
9. Misoprostol có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày do:
 - A. Là prostaglandin thiên nhiên nên không gây dị ứng
 - B. Kích thích tạo chất nhầy
 - C. Gây giảm co thắt nên mau lành sẹo
 - D. Trung hòa acid dư
 - E. Gia tăng sự tưới máu
10. Tác dụng phụ của nhôm hydroxyd
 - A. Táo bón
 - B. Mất PO_4^{3-} của cơ thể
 - C. Mất Ca^{2+} của cơ thể
 - D. A và B đúng
 - E. A và C đúng

THUỐC TRỊ HỒI LƯU DẠ DÀY – THỰC QUẢN

MỤC TIÊU

1. Nhận dạng được công thức các thuốc trị hồi lưu dạ dày – thực quản.
2. Trình bày được tác dụng, tác dụng phụ chỉ định của các thuốc trị hồi lưu dạ dày – thực quản.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Hiện tượng hồi lưu dạ dày thực quản

Thực quản có nhiệm vụ đưa thức ăn xuống dạ dày.

Ở nơi tiếp giáp thực quản và dạ dày có cơ vòng dưới thực quản, cơ vòng tâm vị, nhiệm vụ của cơ vòng này là ngăn ngừa sự trào ngược từ dạ dày vào thực quản, mà chất chứa trong dạ dày thường rất acid và chứa nhiều men tiêu hóa protein.

Hồi lưu là một hiện tượng sinh lý bình thường sau khi ăn, nó chỉ trở thành bệnh lý khi có sự lặp lại, kéo dài gây ra loét thực quản.

Đây không phải là bệnh do sự tiết acid mà do rối loạn về vận động của thực quản và tâm vị.

1.2. Phân loại thuốc

Kích thích chức năng vận động thực quản – dạ dày

* Kích thích nhu động thực quản, tăng trương lực cơ vòng dưới thực quản, tăng vận động thực quản – dạ dày – tá tràng và thúc đẩy sự tháo sạch dạ dày. Kích thích sự phóng thích acetylcholin nhưng không tác động trực tiếp lên thụ thể muscarinic hay nicotinic nên không làm tăng tiết dịch vị, không đối kháng với thụ thể dopaminergic cũng như không kháng với cholinesterase.

Nhóm này có: Cisaprid (cấu trúc benzamid)

* Đối kháng với thụ thể dopaminergic ngoại biên. Các chất này có cấu trúc tương tự như các thuốc an thần, điều này giải thích ái lực của chúng trên thụ thể dopaminergic nhất là ở ngoại biên nhưng do qua hàng rào máu – não ít, nên chỉ có tác động chống hồi lưu.

Nhóm này có:

- Metoclopramid (cấu trúc benzamid).
- Domperidon (cấu trúc butyrophenol).

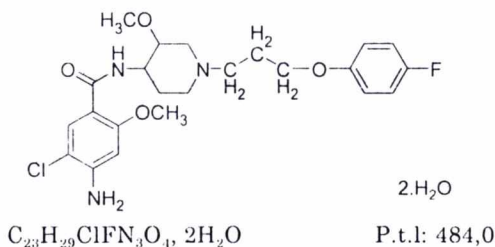
Nhóm kháng acid

Alginate: là các polysaccarid, trung tính, không được cơ thể hấp thu do kích thước lớn mà kết tủa thành gel nhầy dưới tác dụng của acid, do nhẹ nên phồng lên phía trên mặt các chất chứa trong dạ dày.

Hàng rào sinh lý này khi xảy ra hồi lưu sẽ bị trào lên trước tiên, do là gel trung tính nên bảo vệ được niêm mạc thực quản tránh tác động kích ứng và ăn mòn của acid dạ dày và các men tiêu hóa.

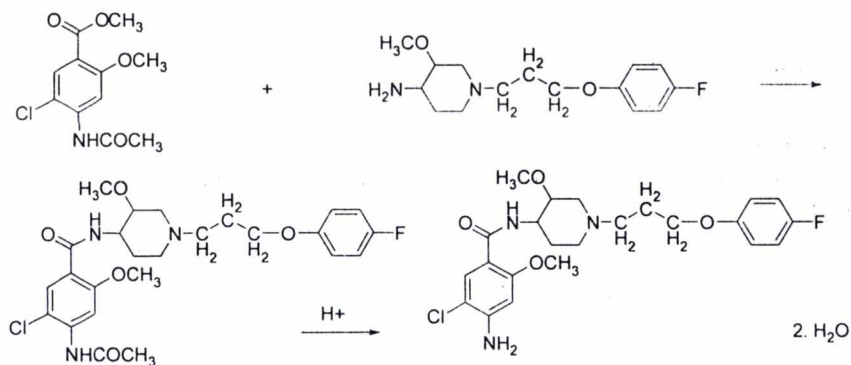
2. MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

CISAPRID DIHYDRAT



Tên khoa học: 4-amino-5-cloro-N-[(3RS,4SR)-1]-[3-(4-fluorophenoxy) propyl]-3-metoxi benzamid.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR

Thử tinh khiết

Năng suất quay cực, chất tương tự, độ ẩm, tro sulfat

Định lượng

Môi trường khan (acid acetic băng với methyl ethyl ceton), dùng dung dịch chuẩn độ bằng acid perchloric 0,1 M, phát hiện điểm kết thúc bằng phương pháp điện thế.

Tác dụng

Gia tăng sự phóng thích acetylcholin thể hiện bởi sự gia tăng làn sóng ngoại biên và sự co thắt của cơ vòng dưới thực quản. Kích thích chức năng vận động dạ dày-tá tràng bằng cách làm dễ dàng sự tháo sạch dạ dày.

Chỉ định

Hội lưu dạ dày-thực quản, viêm thực quản do hồi lưu dạ dày-thực quản.

Tác dụng phụ

Rối loạn tiêu hóa (5%), nên giảm liều khi bị tiêu chảy. Nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ.

Chống chỉ định

Xuất huyết, nghẽn hoặc thủng ở hệ tiêu hóa.

Tương tác thuốc

Có thể bị xoắn đỉnh khi phối hợp với các thuốc làm chậm sự chuyển hóa của cisaprid: fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, macrolid ngoại trừ spiramycin.

Phối hợp thận trọng với thuốc kháng cholinergic, benzodiazepin, rượu do đối kháng tác động trên sự vận động dạ dày.

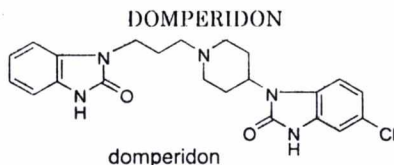
Dạng dùng

Viên nén, hỗn dịch uống

Liều dùng

Người lớn: Uống 5–10 mg, 3–4 lần/ngày, có thể trước bữa ăn 15 phút và trước khi đi ngủ.

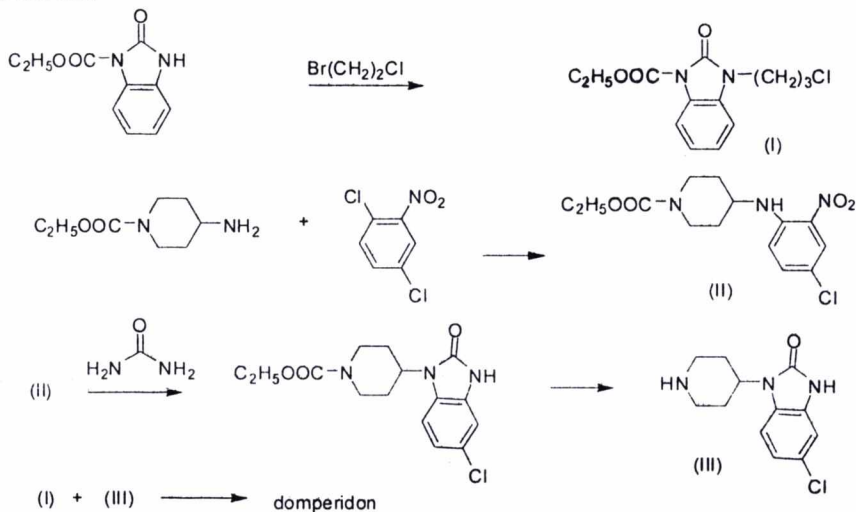
Trẻ em: 0,2 mg/ kg, 3–4 lần/ngày, có thể trước bữa ăn 15 phút và trước khi đi ngủ.



P.t.l: 425,9

Tên khoa học: 5-cloro-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)propyl] piperidin -4-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Nhiệt độ nóng chảy, phổ IR, sắc ký lớp mỏng, phản ứng màu với thuốc thử.

Thử tinh khiết

Màu sắc và dạng dung dịch, chất tương tự, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Môi trường khan

Tác dụng

Domperidon qua hàng rào máu-não yếu nên tác động chủ yếu trên các thụ thể ngoại biên dopaminergic của ống tiêu hóa, tác động đối kháng với dopamin.

Thay đổi chức năng vận động dạ dày-ruột trong sự trớ (ợ), hồi lưu thực quản-dạ dày, viêm thực quản do hồi lưu, chậm tiêu, trướng bụng.

Chỉ định - Liều dùng

Ợ nóng, hồi lưu thực quản-dạ dày, viêm thực quản do hồi lưu, chậm tiêu, sinh hơi, nôn.

Người lớn: 10–20 mg mỗi 8 giờ.

Trẻ em và trẻ sơ sinh: 0,75 mg/kg/ngày

Tác dụng phụ

Rối loạn ngoài tháp nhưng hiếm (1 phần triệu).

Chống chỉ định

Xuất huyết, nghẽn hoặc thủng dạ dày-ruột.

Tương tác thuốc

Kháng cholinergic do đối kháng tác động trên sự vận động dạ dày.

Dạng thuốc

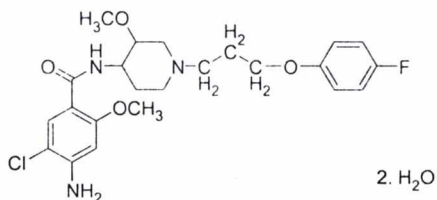
Viên nén 10 mg, hỗn dịch uống 200 ml (1 mg/ml) với muổng lượng 2,5 ml.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1–3. Lựa chọn câu tương ứng

Thuốc	Cơ chế
1. Cisaprid	A. Gel nhảy nên bảo vệ niêm mạc
2. Domperidon	B. Làm dễ dàng sự tháo sạch dạ dày
3. Alginat	C. Kích thích chức năng vận động thực quản – dạ dày

4. Chất có công thức sau đây được chỉ định trong trường hợp:



- A. Hồi lưu dạ dày – thực quản.
B. Viêm thực quản do hồi lưu dạ dày – thực quản.
C. Giảm nhu động ruột
D. A và B đúng
E. A và C đúng
5. Do cisaprid làm tăng nhu động nên:
- A. Chống chỉ định trong trường hợp xuất huyết tiêu hóa
B. Chống chỉ định trong trường hợp thủng ở hệ tiêu hóa
C. Chống chỉ định trong trường hợp nghẽn ở hệ tiêu hóa
D. Cần giảm liều khi bị tiêu chảy
E. Tất cả đều đúng
6. Chất nào sau đây có cấu trúc tương tự như các thuốc an thần, nhưng do qua hàng rào máu – não ít nên ái lực trên thụ thể dopaminergic ở ngoại biên cao, có tác động chống hồi lưu.
- A. Cisaprid
B. Domperidon
C. Metoclopramid
D. A và B đúng
E. B và C đúng
7. Chất nào sau đây kích thích sự phóng thích acetylcholin nhưng không tác động trực tiếp lên thụ thể muscarinic hay nicotinic nên không làm tăng tiết dịch vị mà chỉ kích thích nhu động ống tiêu hóa:
- A. Cisaprid
B. Domperidon
C. Metoclopramid
D. A và B đúng
E. B và C đúng

THUỐC CHỐNG NÔN – GÂY NÔN

MỤC TIÊU

1. Nhận dạng được công thức các thuốc chống nôn – gây nôn.
2. Trình bày được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định của các thuốc chống nôn – gây nôn.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Phản xạ nôn

Nôn là sự tháo sạch dạ dày theo chiều ngược: môn vị đóng trong khi tâm vị và thực quản giãn ra, như vậy khi có sự co cơ hoành thì các chất chứa trong dạ dày sẽ qua miệng để trào ra ngoài.

Nôn là một phản ứng tốt của cơ thể nhằm đẩy các chất không thích hợp với cơ thể ra ngoài nhất là khi ngộ độc. Tuy nhiên, nôn cũng gây ra cảm giác khó chịu do đó tùy theo trường hợp mà sử dụng thuốc gây nôn hoặc thuốc chống nôn.

Nôn là một cung phản xạ có trung tâm ở hành não.

1.1.1. Đường truyền vào

Sự kích thích trực tiếp

- Từ các giác quan như mắt, mũi, lưỡi,
- Từ đau mút cảm giác trong màng nhầy ống tiêu hóa.
- Trạng thái tâm lý như khi đi tàu xe, có thai, tưởng tượng, sự sợ hãi, xúc động.

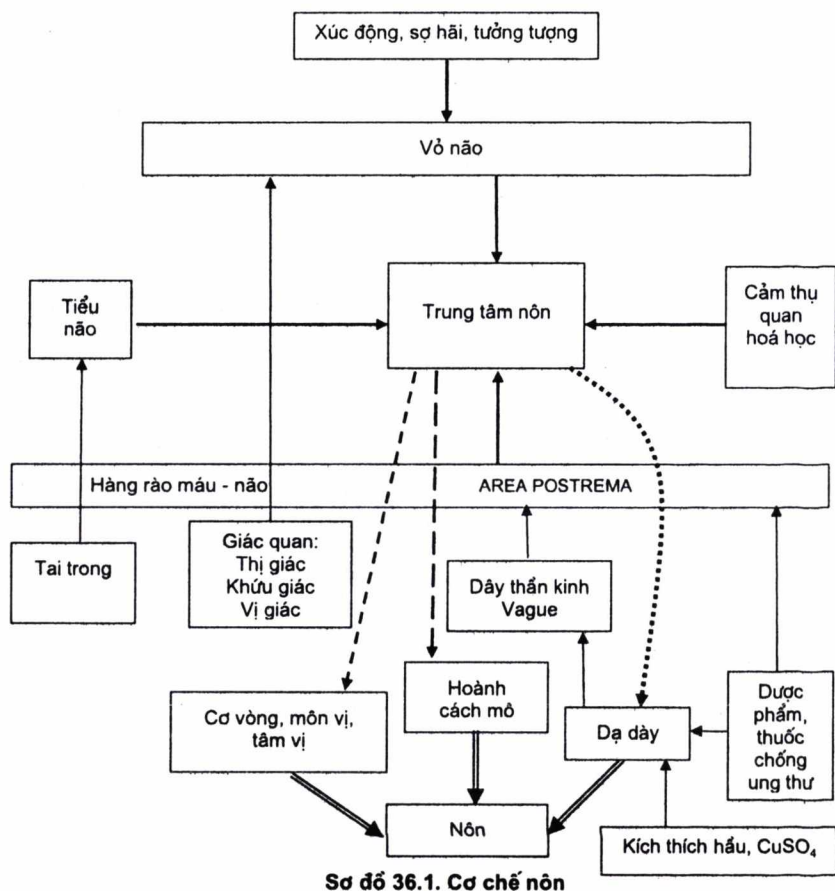
Các kích thích được truyền đến vỏ não rồi từ vỏ não đến trung tâm nôn.

Sự kích thích gián tiếp vì trung tâm nôn nằm sau hàng rào máu

Não chỉ bị kích thích thông qua sự kích thích cơ quan cảm thụ hóa học (chemo-receptive trigger zone, CTZ): cơ quan này bị kích thích bởi các chất hóa học như được phẩm, nhất là các thuốc chống ung thư, bromocriptin, L-dopa, digoxin....

1.1.2. Đường truyền ra

Khi kích thích vượt quá ngưỡng, trung tâm nôn cho tín hiệu phát động sự nôn và được truyền ra theo nhiều đường: dây thần kinh cơ hoành, hoành cách mô.



Biểu hiện ban đầu là trương lực dạ dày giảm, nhu động chậm lại trong khi trương lực tá tràng-hỗng tràng tăng lên, cơ vòng môn vị mở ra, cơ hoành co thắt nên đẩy các chất ra ngoài.

1.1.3. Các chất trung gian hóa học có liên quan đến phản xạ nôn

- Dopamin có thụ thể D_2 làm giảm tính vận động của dạ dày.
- Serotonin hay 5-hydroxytryptamin có thụ thể $5-HT_3$ trên đường truyền vào thông qua cảm thụ quan hóa học.
- Histamin cũng có thụ thể H_1 nằm trên đường truyền vào.
- Acetylcholin có thụ thể M , ảnh hưởng đến đường truyền vào trung tâm nôn.

Vì vậy, các thuốc chống nôn ức chế đường truyền vào thông qua việc ức chế các chất trung gian hóa học này.

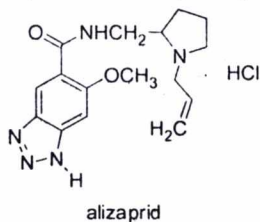
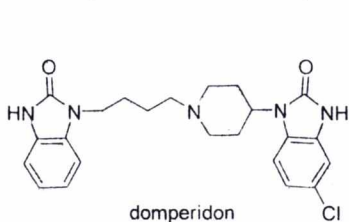
1.2. Phân loại thuốc chống nôn

1.2.1. Thuốc chống nôn đối kháng với thụ thể D_2 của dopamin

– Có cấu trúc butyrophenol: domperidon, Xem phần thuốc trị hồi lưu dạ dày– thực quản.

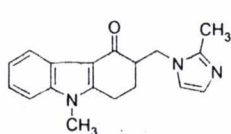
– Có cấu trúc benzamid: alizaprid, metoclopramid: Xem phần thuốc trị hồi lưu dạ dày – thực quản.

– Có cấu trúc phenothiazin: metopimazin tác động mạnh trên trung ương.

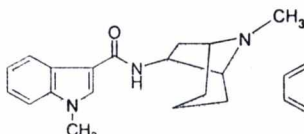


1.2.2. Thuốc chống nôn kháng thụ thể $5-HT_3$ của serotonin

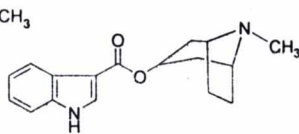
Các hợp chất setron chỉ được dùng trong bệnh viện để chữa tác động gây nôn do thuốc chống ung thư.



Ondansetron



Granisetron



Tropisetron

1.2.3. Thuốc chống nôn đối kháng với thụ thể H_1 của histamin

Tác dụng làm dịu thần kinh, thời gian xuất hiện tác động khoảng 1 giờ và tác động kéo dài từ 6 đến 8 giờ. Nhóm này gồm có:

– Dimenhydrinat.

– Diphenhydramin.

1.2.4. Thuốc chống nôn do kích thích chức năng vận động thực quản – dạ dày

Thuốc không tác động trực tiếp lên thụ thể muscarinic hay nicotinic nên không làm tăng tiết dịch vị, không kháng với cholinesterase.

Thuốc làm tăng áp suất của cơ vòng dưới thực quản nên nhanh chóng đẩy các chất xuống dạ dày: cisaprid.

1.2.5. Thuốc chống nôn kháng acetylcholin

Đối kháng với thụ thể M_1 của acetylcholin tạo dễ dàng cho vận động thực quản– dạ dày– tá tràng mà không kích thích thụ thể M_3 nên không gây tăng tiết acid.

Ức chế dẫn truyền kích thích đến trung tâm gây nôn.

Scopolamin dạng băng dán, hoạt chất được hấp thu qua da, thời gian xuất hiện tác động khoảng 6 đến 8 giờ và tác động kéo dài khoảng 72 giờ.

Lưu ý

Do thuốc chống nôn là thuốc ức chế thần kinh nên:

- Không dùng chung với thuốc ngủ, mê, tê, thức uống có rượu.
- Không dùng cho người lái xe.
- Thận trọng với phụ nữ có thai, cho con bú.

1.2.6. Thuốc chống nôn do gây tê ở ngọn thần kinh cảm giác tại dạ dày

Nhóm này gồm có: natri citrat, procain, benzodiazepin.

1.3. Thuốc gây nôn

1.3.1. Thuốc gây nôn do kích thích thụ thể của dopamin

Apomorphin: là chất tổng hợp dẫn xuất của morphin, hoàn toàn không có tác động giảm đau nhưng có tác động kích thích thụ thể của dopamin rất mạnh nhất là ở trung tâm nôn, nên dùng làm thuốc gây nôn.

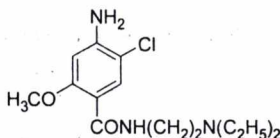
1.3.2. Cao lỏng ipeca cuanha

1.3.3. Thuốc gây nôn do tác động kích thích ngoại biên

Đồng sulfat, kẽm sulfat. Khi kích thích cơ học các đầu mút thần kinh dưới lưỡi, họng, dạ dày hoặc dùng các chất như CuSO_4 0,3 g%, ZnSO_4 0,3–1% thì sẽ kích thích luồng thần kinh truyền đến trung tâm gây nôn.

2. MỘT SỐ THUỐC CHỐNG NÔN – GÂY NÔN THÔNG DỤNG

METOCLOPRAMID



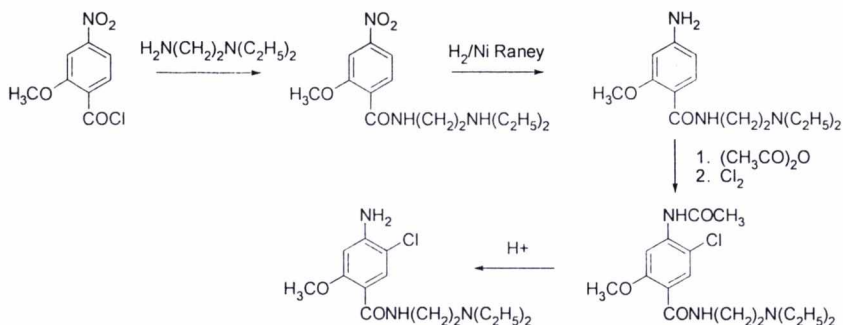
$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$

P.t.l: 299,8

Tên khoa học: 4-amino-5-cloro-N-[2-(diethylamino) etyl]2-metoxybenzamid.

Điều chế

Từ 2-metoxi-4 nitrobenzoylclorid theo sơ đồ sau



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, điểm chảy, chất tương tự

Thử tính khiết

Màu sắc và dạng của dung dịch, tạp chất liên quan, kim loại nặng, nước, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp acid-base.

Tác dụng

Tác động đối kháng với dopamin, kích thích vận động của thực quản- dạ dày - tá tràng nên chống lại hồi lưu, tác động lên thần kinh yếu.

Chỉ định

Chống nôn, hồi lưu dạ dày-thực quản, viêm thực quản do hồi lưu.

Tác dụng phụ

Buồn ngủ, rối loạn nội tiết như tăng prolactin huyết, methemoglobin huyết thuận nghịch ở trẻ sơ sinh.

Tương tác thuốc

Tránh dùng chung với thuốc kháng cholinergic do đối kháng về tác động trên vận động của ống tiêu hóa.

Dạng dùng

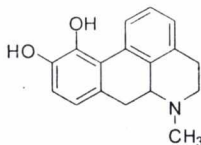
Viên nén 10 mg, dung dịch uống 200 ml (1 mg/ml).

Liều dùng

Người lớn: 5–10 mg × 3 lần/ ngày,

Trẻ em: 0,3–0,4 mg/ kg/ ngày chia thành 3 lần.

APOMORPHIN

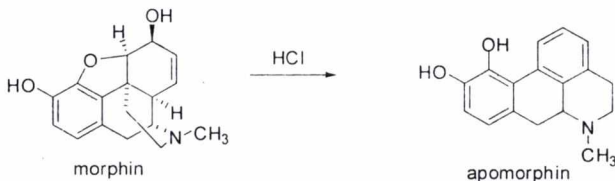


$C_{17}H_{17}NO_2$

P.t.l: 267.32

Tên khoa học: 6-methyl-5,6,6a,7-tetrahydro-4H-dibenzo[de,g]quinoline-10,11-diol

Điều chế



Tác dụng

Apomorphin có một phần cấu trúc phân tử tương tự như dopamin, có tác động kích thích thụ thể của dopamin D_1 rất mạnh nhất là ở trung tâm nôn, với thụ thể D_2 thì yếu hơn, thời gian tác động ngắn khoảng 45–90 phút.

Khi dùng thường gặp nguy cơ bị suy hô hấp, chất đối kháng để giải độc trong trường hợp này là naloxon.

Dạng dùng

Thuốc tiêm dưới da nồng độ 1%, 1 ml tương đương 10 mg apomorphin, có chứa sulfit.

Liều dùng

Người lớn 5 mg, tối đa 10 mg

Trẻ em 0,05–0,1 mg/ kg

CAO LÔNG IPECA CUANHA

Hoạt chất emetin có tác động kém apomorphin nên có thể dùng cho trẻ em dưới 30 tháng.

Lưu ý

- Chỉ dùng để sơ cứu khi ngộ độc qua đường tiêu hóa.
- Không dùng khi bệnh nhân bị hôn mê do phản xạ bảo vệ đường hô hấp kém.
- Không dùng khi bệnh nhân bị nhiễm chất độc ăn da

Dạng dùng

Siro 15 ml có 20 g

Liều dùng

Người lớn 20 g

Trẻ em 1 g/ kg, không dùng quá 20 g.

Trẻ em dưới 30 tháng: 10 g

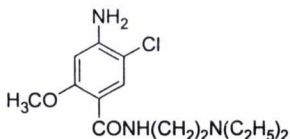
Trẻ em dưới 12 tháng không nên dùng.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1-5. Lựa chọn câu tương ứng

Thuốc	Cơ chế
1. Metoclopramid	A. Đối kháng với serotonin
2. Diphenhydramin	B. Đối kháng với dopamin
3. Scopolamin dạng dán	C. Đối kháng với histamin
4. Ondansetron	D. Đối kháng với acetylcholin
5. Na citrat	E. Gây tê ở ngọn thần kinh cảm giác tại dạ dày

6. Hãy cho biết tác dụng của chất có công thức sau đây:



- A. Gây nôn B. Chống nôn C. Ức chế bơm proton
D. Giảm nhu động ruột E. Giảm tiết acid dịch vị
7. Chất được dùng để giải độc apomorphin là
- A. Naloxon B. Carbenoxolol C. Allopurinol
D. Barbituric E. Strychnin

THUỐC LỢI MẬT – THUỐC THÔNG MẬT

MỤC TIÊU

1. Nhận dạng được công thức phân tử các thuốc lợi mật – thông mật.
2. Trình bày được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định của các thuốc lợi mật – thông mật.

1 ĐẠI CƯƠNG

1.1. Sơ lược về chức năng gan, mật

Các tế bào gan tiết ra mật, mật được bài tiết đổ vào các vi ống dẫn mật (giữa lớp đôi tế bào của các dây tế bào gan) rồi chảy vào các ống dẫn mật tận cùng trong vách các tiểu thùy gan. Các ống dẫn mật ngày càng lớn và cuối cùng đến các ống mật gan để đổ vào ống mật chủ rồi đi thẳng vào tá tràng hay đi vào túi mật. Khi ăn, mật được phóng thích từ túi mật vào tá tràng.

Mật là chất lỏng có tính kiềm nhẹ, chứa cholesterol, các sắc tố, acid mật và muối mật. Muối mật là chất diện hoạt, nhũ hóa các chất béo trong thức ăn để giúp men lipase tiêu hóa chúng.

1.2. Thuốc lợi mật (choleretique)

Thuốc lợi mật là thuốc làm cho tế bào gan tăng tiết mật.

Thuốc lợi mật kích thích tạo mật nhiều hơn nhưng loãng hơn do hút nước vào ống mật,

Tác dụng phụ: đau bụng, tiêu chảy.

Chỉ định: chứng khó tiêu do gan.

Chống chỉ định: nghẽn đường mật.

Phân loại

Vô cơ

- NaSO_4
- MgSO_4
- Một số nước khoáng.

Thực vật

- Artichaut
- Boldo
- Nghệ

Sinh học

- Tất cả những dẫn xuất natri của acid mật như natri dehydrocholat.

Tổng hợp

- Dẫn xuất của ceton: cyclovalon
- Dẫn xuất của lưu huỳnh: anetholtrithion, viên nén 25 mg. Người lớn 3 viên/ngày.
- Dẫn xuất của acid ethylenic: acid cinametic, viên nén 25 mg. Người lớn 2–3 viên/ngày.

1.3. Thuốc thông mật (cholagogue)

Thuốc thông mật gây ra sự co thắt túi mật, tháo sạch túi mật và các đường khác ngoài gan, kích thích sự tiết cholecystokinin hay còn gọi là pancreatozinin ở tá tràng gây co thắt và gia tăng tiết enzym tiêu hóa của tụy.

Tác dụng phụ: đau bụng, tiêu chảy

Phân loại

Triglycerit thiên nhiên

- Acid oleic: capsul 92 mg. Người lớn 2 capsul $\times$ 2 lần/ngày.

Dẫn xuất hydroxyl (alcol, phenol)

- Mannitol, gói 5 g. Người lớn 5–20 g/ngày, trẻ em 2,5–10 g/ngày.
- Sorbitol, gói 5 g. Người lớn: 5–15 g/ngày, trẻ em: 2,5–5 g/ngày.

1.4. Thuốc làm tan sỏi mật

Mật chứa khoảng 90% nước, phần còn lại là lipid mật gồm 3 thành phần: muối mật, leucithin và cholesterol

Muối mật là dạng liên hợp của acid mật với glyocol (2/3) hoặc taurin (1/3).

Các acid mật gồm có hai dạng sơ cấp và thứ cấp. Acid mật sơ cấp gồm acid cholic và chémdésoxycholic được gan tổng hợp từ cholesterol, sau đó được liên hợp trong gan với glyocol và taurin để thành muối mật sơ cấp là glyocholat, glyochénat, taurocholat, taurochénat. Ở hồi tràng (iléon) các chất này được hệ vi khuẩn ruột chuyển hóa thành acid mật thứ cấp là desoxycholic, lithocholic rồi hấp thu và tham gia vào chu kỳ gan–ruột.

Tác động sinh lý của các acid mật

Các acid mật cảm ứng sự tiết mật, điều hòa sự tiết cholesterol.

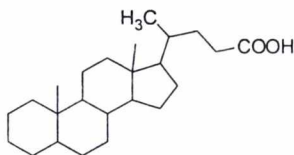
Muối mật có tác dụng nhũ tương hóa các vitamin tan trong dầu và hòa tan lipid vào nước để lipase của tụy tiêu hóa rồi hấp thu.

Khi mật có tỷ lệ các thành phần là muối mật 64%, leucithin 29%, cholesterol 8% thì cholesterol không kết tủa nghĩa là không có nguy cơ có sỏi mật nhưng khi nồng độ cholesterol tăng hoặc muối mật giảm, khi nước hoặc một số chất khác cần thiết cho sự hòa tan của cholesterol bị hấp thu quá mức thì cholesterol có thể kết tủa thành sỏi mật.

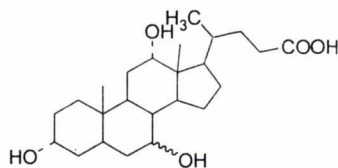
Các acid mật tái lập cân bằng giữa các thành phần của mật để cholesterol không kết tủa thành sỏi, các acid cũng hòa tan từ từ các sỏi đã hình thành trong 70% trường hợp.

Acid ursodesoxycholic (ursodiol), acid chenodesoxycholic (chenodiol)

Hai chất này là dẫn xuất của acid cholanolic, acid ursodesoxycholic là đồng phân của acid chenodesoxycholic.



acid cholanolic



acid chenodesoxycholic

Acid chenodesoxycholic: hydroxyl ở vị trí 7 α

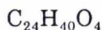
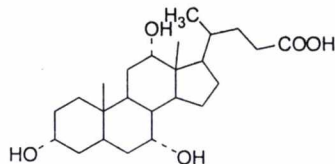
Acid ursodesoxycholic: hydroxyl ở vị trí 7 β

Thời gian dùng thuốc từ 6 đến 9 tháng đối với acid ursodesoxycholic và 9 đến 18 tháng với acid chenodesoxycholic.

Tác dụng phụ: tiêu chảy.

2. MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

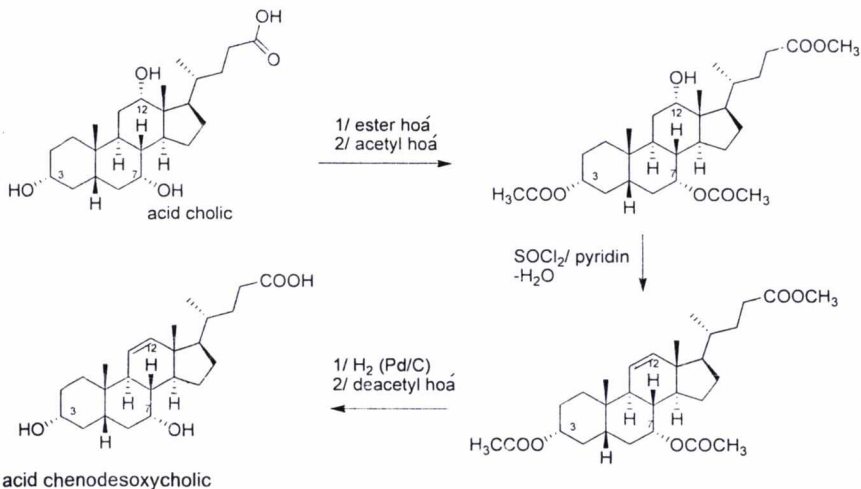
ACID CHENODESOXYCHOLIC



P.t.l: 392,6

Tên khoa học: 3 α ,7 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, sắc ký lớp mỏng, phản ứng màu với formaldehyd.

Thử tinh khiết

Năng suất quay cực, chất tương tự, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp acid-base.

Tác dụng

Ursodesoxycholic ức chế sự sinh tổng hợp cholesterol, tạo thuận lợi cho sự hòa tan của cholesterol trong mật tại túi mật.

Chỉ định

Làm tan rã sỏi mật do làm thay đổi thành phần của mật, tránh sự kết tủa của cholesterol.

Tương tác thuốc

Chống chỉ định phối hợp với colestyramin do cố định các acid mật, các chất độc với gan như dantrolen, fibrat, IMAO, ketoconazol...

Dạng dùng

Acid chenodesoxycholic: viên nén 250 mg

Acid ursodesoxycholic: viên nang 200 mg

Liều dùng

Acid chenodesoxycholic là 14–16 mg/ kg / ngày

Acid ursodesoxycholic là 8–10 mg/ kg/ ngày.

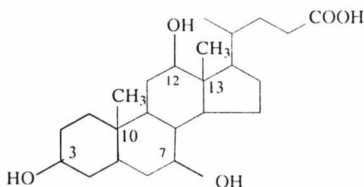
Khi dùng chất này để điều trị cần có những điều kiện sau: túi mật vẫn hoạt động, đường kính của sỏi < 10–15mm.

Tỷ lệ khỏi bệnh từ 40–60% nếu sỏi < 15mm, 70–80% nếu sỏi < 5mm.

Tỷ lệ tái nhiễm từ 10–15% trường hợp mỗi năm.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Để có tác động thì nhóm thế tại carbon nào trong công thức của acid ursodesoxycholic phải có vị trí β



- A. C₃, C₁₀, C₁₃ B. C₇, C₁₀, C₁₃ C. C₁₀, C₁₂, C₁₃
D. C₁₀, C₁₃ E. C₁₂, C₁₃
2. Muối mật có vai trò trong sự tiêu hóa chất béo do:
- A. Tạo muối với acid béo
B. Có chứa men thủy phân chất béo
C. Nhũ tương hóa chất béo
D. Nghiền nhỏ chất béo thành các tiểu phân
E. Giúp sự hấp thu monoglycerid qua màng ruột
3. Chất nào sau đây có tác dụng làm tan sỏi mật
- A. Acid cholic B. Acid glycocholic C. Acid glycocholic
D. Acid taurocholic E. Acid chenodesoxycholic
4. Acid ursodesoxycholic làm tan sỏi mật do :
- A. Tạo thuận lợi cho sự hòa tan của cholesterol trong mật
B. Ức chế sự sinh tổng hợp cholesterol
C. Gây co thắt và tháo sạch túi mật
D. A và B đúng
E. A, B và C đúng

THUỐC TRỊ TIÊU CHẢY

MỤC TIÊU

1. Nhận dạng được công thức phân tử các thuốc trị tiêu chảy.
2. Trình bày được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định của các thuốc trị tiêu chảy.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Nguyên nhân và xử lý bệnh tiêu chảy

Nhiễm vi khuẩn, virus

Vi khuẩn hoặc virus xâm nhập vào thành ruột phát động sự viêm cùng với gia tăng tiết dịch vào ruột. Hệ thống cơ ở ruột phản ứng lại bằng cách gia tăng nhu động.

Nhiễm vi khuẩn: bệnh sốt thương hàn; viêm ruột cấp tính hay thứ cấp do *Salmonella*, *Staphylococcus*, vi khuẩn ruột (thường xảy ra ở trẻ em). Các vi khuẩn tiết ra chất độc, chất độc này ức chế khả năng hấp thu nước và NaCl của ruột. Nhiễm độc tố vi khuẩn: ngộ độc thức ăn thường xảy ra cho nhiều người cùng một lúc khi dùng các thức ăn như thịt, cá, sữa, nấm, đồ hộp... không được chế biến, bảo quản tốt. Các vi khuẩn phóng thích độc tố gây tiêu chảy: *Salmonella*, *Staphylococ*, đặc biệt là *Botulis*.

Nhiễm khuẩn: điều trị bằng kháng sinh, sulfamid kháng khuẩn đường ruột

Nhiễm virus: chỉ có thể điều trị triệu chứng.

Nhiễm ký sinh trùng

Amib ruột, Giardia là các ký sinh trùng thường gặp trong các trường hợp nhiễm khuẩn ruột do ký sinh trùng có thể gây tiêu chảy.

Điều trị nguyên nhân bằng: các thuốc diệt ký sinh trùng.

Do dùng thuốc

Dùng kháng sinh uống phổ rộng

Colchicin trong điều trị Gout, khi ngừng thuốc sẽ hết.

Ung thư đường tiêu hóa

Ung thư dạ dày, tụy, ruột,... thường xảy ra ở những người trên 50 tuổi và không có nguyên nhân rõ ràng, có thể chẩn đoán bằng cách siêu âm, chụp X quang.

Rối loạn chức năng tiêu hóa

Là nguyên nhân cuối cùng sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác.

1.2. Nguyên tắc điều trị

- Ngăn chặn sự mất nước và chất điện giải.
- Giảm số lần đi cầu.

1.3. Các thuốc trị tiêu chảy

Là những thuốc có tác động thuận túy trên triệu chứng, cho nên khi dùng thuốc vẫn phải chẩn đoán và điều trị nguyên nhân.

1.3.1. Dung dịch bù nước

Gồm có các muối khoáng natri clorid (NaCl), natri citrat, kali clorid (KCl), glucose. Bù nước là cách quan trọng nhất để trị tiêu chảy khi không phải là dạng dịch tả (cholera).

1.3.2. Thuốc giảm nhu động ruột

Cao thuốc phiện (opiat): làm giảm nhu động ruột và giảm tiết dịch ruột. Sự kích thích các thụ thể opiat ở đám rối thần kinh nơi thành ruột sẽ ức chế hoạt động đẩy tới các chất chứa trong ruột và làm gia tăng hoạt động dao động.

Thường được chỉ định trong trường hợp tiêu chảy kèm theo co thắt và đau bụng nhiều. Dùng liều cao có thể gây táo bón, quen thuốc, co thắt phế quản và suy hô hấp.

Trước đây người ta dùng cồn thuốc phiện nhưng do những tác động trung tâm như suy hô hấp, gây nghiện nên ngày nay không còn sử dụng, thay vào đó có khuynh hướng sử dụng các chất có tác động ngoại biên.

Loperamid: cấu trúc piperidin, tác động mạnh hơn morphin và đi vào não rất ít. Có thể dùng riêng hoặc phối hợp với trimethoprim, bactrim, fluoroquinolol.

Diphenoxylat: cấu trúc piperidin, là chuyển hóa chất có hoạt tính mạnh hơn morphin.

1.3.3. Chất kháng tiết dịch ruột

Acetorphan, racecadotril là tiền chất của acetorphan.

Đây là các chất ức chế enkephalinase.

Enkephaline nội sinh có ở não và thành ruột, có vai trò trong sự điều tiết vận động, sự trao đổi nước và chất điện giải qua màng ruột.

Enkephalinase là enzym phân hủy enkephalin nội sinh.

Thuốc ức chế enkephalinase nên chống lại sự tiết dịch ruột quá mức bởi các độc tố, viêm... nên làm giảm sự mất nước.

1.3.4. Sản phẩm từ vi khuẩn

Vi khuẩn ruột có thể tổng hợp một số ít acid amin, các vitamin nhóm B và ức chế sự phát triển của *Candida albicans* cũng như các mầm bệnh khác đặc biệt là các mầm phức tạp trong bệnh tiêu chảy do dùng kháng sinh.

Sản phẩm là vi khuẩn không gây bệnh được dùng để cung cấp bổ sung cho vi khuẩn ruột bị mất khi tiêu chảy, gồm có:

- *Saccharomyces boulardii*
- *Lactobacillus acidophilus*

1.3.5. Chất hấp phụ

Pectin, lactoprotein metyl, attapulgit, kaolin.

Các chất này làm tăng độ nhớt của phân, hấp phụ các độc tố của vi khuẩn, thường được dùng trong trường hợp tiêu chảy mạn.

1.3.6. Chất che chở niêm mạc ruột

Diosmectit

Khi vào ruột, thuốc tạo thành lớp gel trên niêm mạc ruột, có sự tương tác giữa thuốc với glycoprotein của chất nhầy làm tăng sức chịu đựng của lớp gel nên bảo vệ được niêm mạc.

1.3.7. Kháng khuẩn đường ruột

Thường dùng các kháng sinh hấp thu vào máu rất ít để có nồng độ trong ruột cao.

- Hydroxyquinolein: tiliquinol + tilbroquinol
- Nitrofurantoin: nifuroxazid
- Sulfamid: sulfaguanidin
- Aminoglycosid: neomycin
- Polypeptid: colistin
- Dẫn chất salicylic: acid 5-aminosalicylic

Bảng 38.1. Tóm tắt các thuốc dùng trị tiêu chảy

Tác dụng	Hoạt chất	Dạng thuốc	Liều dùng
Bù nước và khoáng	NaCl, KCl, Na citrat, Glucose	Gói pha với nước thành 1 lít	Không có liều tối đa
Giảm nhu động ruột	Loperamid	Viên nang cứng 2 mg	<i>Người lớn:</i> 4 mg rồi 2 mg x 1–3 lần/ngày, tối đa 0,2 mg/kg/ngày <i>Trẻ em >8 tuổi:</i> 2 mg x 1–2 lần/ngày, tối đa 0,2 mg/kg/ngày

	Diphenoxylat	Viên nén 2,5 mg	Người lớn: 5 mg, rồi 2,5 mg x 1–3 lần/ngày, tối đa 0,2 mg/kg/ngày. Trẻ em > 30 tháng: 0,5 mg/kg/ngày
Kháng tiết dịch ruột	Acethorphan	Viên nang 100 mg	Người lớn: 100 mg x 3 lần/ ngày. Dùng tối đa 7 ngày
Cung cấp vi sinh vật ruột	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Viên nang cứng	Người lớn: 2–4 viên/ngày Trẻ em: 1–3 viên/ngày Sơ sinh: 1–2 viên/ngày
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Viên nang, gói	Người lớn, trẻ em: 2–6 viên (1–3 gói)/ ngày Sơ sinh: 1–2 gói/ngày
Hấp phụ độc chất và vi khuẩn độc hại	Pectin, Cellulose	Bột 120 g pha với nước khi uống	Người lớn: 15–20 g/100 ml/ ngày Trẻ em: 10–20 g/ngày Sơ sinh: 4–8 g/ ngày
	Lactoprotein methyl	Cốm pha với nước khi uống	Người lớn: 2–6 g/ngày Trẻ em: 1,5–2 g/ngày Sơ sinh: 0,5–1 g/ ngày
Kháng sinh kháng khuẩn	Hydroxyquinolein + tiliquinol + tibroquinol	Viên nang cứng 100 mg, 200 mg	Người lớn: 4–6 viên/ngày Trẻ em: 3–4 viên/ngày, 10 ngày
	Nifuroxazid	Viên nang cứng 200 mg	Người lớn: 800 mg/ngày chia làm 4 lần, 5–7 ngày
	Sulfaguanidin + nhôm salicylat	Viên nén 50 mg	Người lớn: 8 –12 viên/ngày Trẻ em > 30 tháng: 1 viên/5 kg/ ngày chia 2–3 lần, 5–7 ngày
Kháng sinh kháng khuẩn (tt)	Neomycin	Viên nén 250 mg	Người lớn: 1–2 g/ngày Trẻ em: 25–50 mg/kg/ngày chia làm 4 lần, trong 4 ngày
	Colistin	Viên nén 1,5 M.U.I.	Người lớn: 150 000 U.I/kg/ngày Trẻ em: 250 000 U.I/ngày chia làm 3–4 lần, tối đa 7 ngày
Kháng viêm ruột	Acid 5–aminosalicylic (mesalazin)	Viên nén 500 mg	Viêm đại tràng xuất huyết Người lớn: – Tấn công 4–8 tuần: 2–4 g /ngày chia làm 3–4 lần, – Duy trì: 0,75–1,5 g/ngày chia làm 3 lần, dùng trong bữa ăn

2. MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

ORESOL

Thành phần một gói

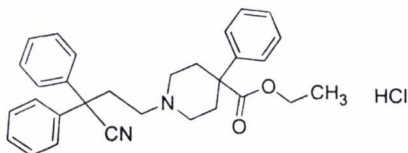
- Glucose	20 g	
- NaCl		3,5 g
- Na citrat	2,5 g	
- KCl	1,5 g	

Cách sử dụng

Pha với nước uống để được 1 lít, uống càng nhiều càng tốt, không có liều tối đa.

Sự hấp thu glucose kéo theo sự hấp thu dễ dàng của các ion và nước. Bằng cách này tuy không làm giảm được số lần đi đại tiện nhưng có thể phục hồi sự mất nước và các chất điện giải.

DIPHENOXYLAT HYDROCLORID

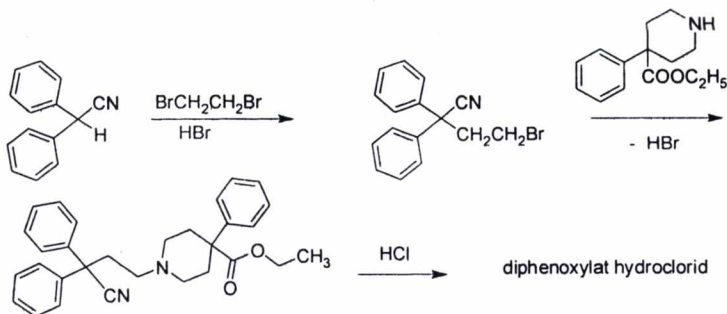


$C_{30}H_{33}ClN_2O_2$

P.t.l: 489,1

Tên khoa học: 1-(3-cyano-3,3'-diphenylpropyl)-4-phenylpiperidin-4-carboxylat ethyl

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ hấp thu IR, phản ứng của Cl^- .

Thủ tinh khiết

Dạng dung dịch, chất tương tự, giảm khối lượng do sấy, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ acid-base, dùng điện thế kế xác định điểm tương đương.

Tác dụng phụ

Khô miệng, buồn ngủ, liều cao gây táo bón, nôn mửa, nhức đầu, ngứa, mày đay (hiếm).

Quá liều: suy hô hấp nặng với triệu chứng của atropin rồi hôn mê.

Điều trị quá liều bằng naloxon và kèm theo thông khí.

Thận trọng khi dùng

Không dùng cho trẻ dưới 30 tháng, phụ nữ có thai hoặc cho con bú, lý cấp tính phân có máu và sốt cao, tiêu chảy do dùng kháng sinh (có khả năng viêm ruột màng giả). Do có atropin nên có thể gây glaucom cấp.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: rượu vì nguy cơ gây ngủ.

Dạng dùng

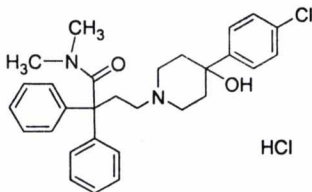
Viên nén 2,5 mg

Liều dùng

Người lớn: lần đầu tiên 5 mg rồi sau đó 2,5 mg × 1 đến 3 lần/ngày. Tối đa 0,2 mg/kg/ngày

Trẻ em trên 30 tháng: 2,5 mg × 1 đến 3 lần/ngày.

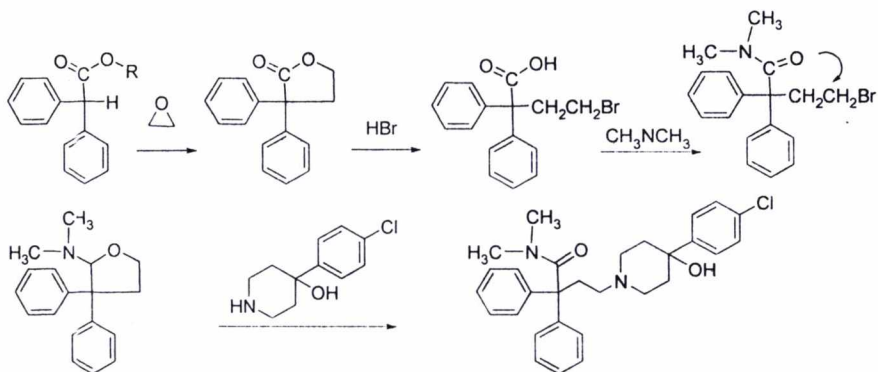
LOPERAMID HYDRO CLORID



P.t.l: 531,5

Tên khoa học: 4-[4-(4-clorophenyl)4-hydroxypiperidin-1-yl]-N,N-dimetyl-2,2-diphenyl butanamid hydroclorid.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ hấp thụ IR, phản ứng của Cl^- , sắc ký lớp mỏng.

Thử tinh khiết

Dạng dung dịch, chất tương tự, giảm khối lượng do sấy, tro sulfat

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ acid-base, xác định điểm tương đương bằng điện thế kế.

Chỉ định

Được đề nghị để dự phòng tiêu chảy do sử dụng kháng sinh, kết hợp với chất bù nước.

Do không có tác động trên hệ thần kinh trung ương ở liều điều trị, qua sữa mẹ không đáng kể nên được phép dùng cho phụ nữ đang ở thời kỳ cho con bú.

Tác dụng phụ

Táo bón, ngứa.

Quá liều có thể gây tắc liệt ruột và suy hệ thần kinh trung ương có thể chữa bằng ralexon.

Thận trọng khi dùng

Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi, bị lý cấp tính phân có máu và sốt cao, tiêu chảy do kháng sinh (có khả năng viêm ruột màng giả).

Thận trọng đối với người bị suy gan.

Phụ nữ vào 3 tháng đầu của thai kỳ chỉ dùng khi cần thiết.

Dạng dùng

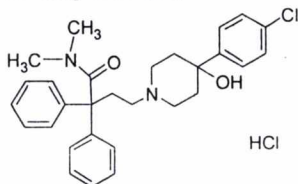
Viên rang cứng 2 mg; Dung dịch uống: chai 90 ml, ống 0,2 mg/ml

Liều dùng

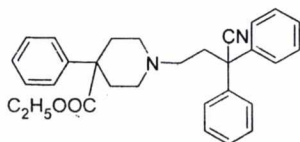
- Người lớn: lần đầu tiên 4 mg rồi sau đó 2 mg $\times$ 1–3 lần/ngày, tối đa 0,2 mg/kg/ngày.
- Trẻ em > 8 tuổi: lần đầu tiên 2 mg, sau đó 2 mg $\times$ 1–2 lần/ngày, tối đa 0,2 mg/kg/ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Cho biết tác dụng của chất có công thức sau:



- A. Trị táo bón B. Trị tiêu chảy C. Trị sỏi mật
D. Trị bệnh não – gan E. Trị hồi lưu dạ dày – thực quản.
2. Cho biết tác dụng của chất có công thức sau:



- A. Trị táo bón B. Trị tiêu chảy C. Trị sỏi mật
D. Trị bệnh não – gan E. Trị hồi lưu dạ dày – thực quản.
3. Thuốc nào được ưu tiên chỉ định khi bị tiêu chảy do nhiễm khuẩn
- A. Bù nước B. Cung cấp vi sinh vật C. Hấp phụ độc tố
D. Che chở niêm mạc ruột E. Làm giảm nhu động ruột
4. Thành phần công thức của DIASED gồm:
- A. Diphenoxylat + atropin
B. Loperamid + atropin
C. Diphenoxylat + acetylcholin
D. Loperamid + acetylcholin
E. Cao Opium + atropin

5-9. Lựa chọn tương ứng trong các câu

Thuốc	Cơ chế tác động
5. Loperamid	A. Bù nước
6. Oresol	B. Làm giảm nhu động ruột
7. Diphenoxylat	C. Kháng tiết dịch ruột
8. Acetorphan	D. Che chở niêm mạc ruột
9. Diosmectit	

10. Pectin, cellulose thủy phân là thuốc chữa tiêu chảy theo cơ chế:

- A. Bù nước và khoáng chất
- B. Làm giảm nhu động ruột
- C. Kháng tiết dịch ruột
- D. Cung cấp vi sinh vật ruột
- E. Hấp phụ độc chất và vi khuẩn độc hại

11. Oresol

- A. Có glucose để tạo sự hấp thu nước và các ion dễ dàng
- B. Không có liều tối đa
- C. Không giảm được số lần đi đại tiện
- D. Phục hồi được sự mất nước
- E. Tất cả đều đúng

12. *Lactobacillus acidophilus* được dùng khi bị tiêu chảy nhằm mục đích:

- A. Ức chế sự phát triển của *Candida albicans*
- B. Ức chế sự phát triển của các mầm phức tạp do dùng kháng sinh.
- C. Cung cấp bổ sung vi khuẩn không gây bệnh cho ruột bị mất khi tiêu chảy
- D. A và C đúng
- E. Tất cả đều đúng

THUỐC TRỊ TÁO BÓN

MỤC TIÊU

1. Nhận dạng được công thức các thuốc nhuận tràng.
2. Trình bày được tác dụng, tác dụng phụ, chỉ định của các thuốc nhuận tràng.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Nguyên nhân gây táo bón

Táo bón không phải là bệnh mà là một triệu chứng có thể là hậu quả của nhiều bệnh.

Nguyên nhân của táo bón:

- Do bẩm sinh.
- Do tư thế bất động lâu ngày.
- Do rối loạn hormon và chuyển hóa: có thai, thiếu năng giáp trạng, cường pho giáp trạng, cường calci huyết, nhược kali huyết.
- Do tổn thương về thần kinh: lo âu.
- Do tổn thương ruột và trực tràng: chức năng đồ đầy và tổng xuất của trực tràng.
- Do dùng thuốc: opiate, kháng cholinergic, chống trầm cảm.

1.2. Thuốc nhuận tràng, thuốc xổ

Thuốc nhuận tràng, thuốc xổ được dùng để trị táo bón do làm gia tăng và dễ dàng sự bài xuất phân bằng cách gia tăng tác động tại chỗ nhu động ruột và/hoặc làm mềm chất chứa trong ruột. Các thuốc này được phân biệt với nhau do cường độ tác dụng và liều dùng.

Tác động của thuốc nhuận tràng êm dịu hơn thuốc xổ vì cho phân có dạng như bình thường còn thuốc xổ thì đôi khi làm tiêu chảy.

Trường hợp sử dụng:

Rối loạn sự vận chuyển ở ruột già do dùng thuốc (opiate), bất động lâu ngày, tuổi già.

Cần gia tăng sự tổng xuất chất độc, chuẩn bị cho nội soi, X quang chẩn đoán hoặc phẫu thuật.

1.3. Phân loại thuốc

Có thể phân loại theo nhiều cách

1.3.1. Theo bản chất của thuốc

- Chất xơ
- Muối: magnesi sulfat, natri sulfat
- Đường: sorbitol,
- Dầu: dầu parafin, dầu thầu dầu.

1.3.2. Theo cấu trúc

- Các polysaccarid như pectin, gôm, glycoprotein có trong rau quả, ngũ cốc nguyên vẹn, là những sợi không tan trong nước gồm những chuỗi carbon không bị tấn công bởi các men tiêu hóa, không được hấp thu liên kết với nước và các ion trong ruột nên phồng lên.
- Sợi thức ăn: cám lúa mì
- Cám có acid phytic nên tạo tủa với ion Zn và Ca trong ruột dưới dạng phytat do đó không nên phối hợp với thuốc có Zn và Ca.
- Chất nhầy: agar-agar
- Gôm: nhựa thơm
- Hạt lạnh

Tác dụng phụ của nhóm là do sợi làm tăng khối lượng phân cũng tạo điều kiện cho vi khuẩn phát triển dễ dàng nên có thể tạo một số chất làm sinh hơi ở ruột, đau bụng ở người viêm ruột do đó nên tránh dùng trong trường hợp khó tiêu, viêm ruột cấp, viêm trực tràng xuất huyết.

1.3.3. Theo cơ chế tác động

- Gia tăng khối lượng phân: chất xơ, chất nhầy.
- Thẩm thấu: do giữ nước tại ruột nên làm mềm phân, gồm magnesi sulfat, natri sulfat, sorbitol.

◆ Thuốc nhuận tràng thẩm thấu dạng muối

Các muối chứa Na, Mg có tác động nhuận tràng là do khả năng giữ nước lại trong ruột.

Thường được dùng để chuẩn bị cho phẫu thuật ống tiêu hóa, nội soi ruột, ngộ độc, loại trừ ký sinh trùng ở ruột kèm theo thuốc diệt giun sán.

- Các muối chứa natri: natri citrat, natri laurylsulfoacetat, natri tartrat, natri sulfat tác dụng rất mạnh, không nên dùng cho người suy thận, suy tim
- Thuốc muối magnesi hydrat hóa: nhũ tương hóa với dầu parafin có tác dụng nhuận tràng. Chất này kích thích tiết cholecystokinin làm tăng nhu động ruột. Không nên dùng thuốc này cho người suy thận.

◆ Thuốc nhuận tràng thẩm thấu dạng đường

Các loại đường polyol do có cấu trúc phức tạp nên không được cơ thể hấp thu qua ruột.

* Lactulose hay fructose–galactose.

– Ngoài được chỉ định chính làm thuốc nhuận tràng, lactulose còn được dùng trong bệnh não gan mạn (encéphalopathie hépatique chronique) do làm giảm sự hấp thu amoniac vào máu.

* Lactitol hay sorbitol–galactos

Tác dụng tương tự lactulose.

Dạng thuốc gói: 10 g/gói. Người lớn: 10–30 g/ngày, trẻ em: 0,25 g/kg/ngày, trẻ sơ sinh: 2,5 g/ngày. Dùng 1 lần vào buổi tối.

* Sorbitol

Có thể dùng bằng cách uống hoặc qua đường trực tràng.

Được dùng chung với natri sulfonat polystyren trong trường hợp tăng kali huyết, với than hoạt trong trường hợp ngộ độc thuốc để tránh táo bón do các chất này gây ra.

Liều dùng từ 5–15 g/ngày.

* Polyetylenglycol 4000 hay macrogol 4000

– Thuốc hút nước nên làm mềm phân.

– Không dùng cho bệnh nhân bị nghẽn ruột.

– Người lớn: 1–2 gói/ngày. Gói chứa 10 g macrogol 4000.

◆ Thuốc nhuận tràng kích thích

Gia tăng nhu động ruột: dầu thầu dầu, anthraquinon.

Bảng 39.1. Thuốc nhuận tràng kích thích

Dạng thuốc	Tác dụng	Công thức
Dầu parafin hay dầu vaselin: lọ 250 g	Không được hấp thu, chỉ có tác dụng làm mềm và giúp cho phân được di chuyển dễ dàng. Ngăn cản sự hấp thu các vitamin tan trong dầu khi dùng lâu dài. Có nguy cơ hít vào khí quản do vô ý nên cẩn thận trọng ở người bệnh liệt giường, trẻ em, người bị nuốt khó. Người lớn: 1–2 thìa café/ngày. Trẻ em: 0,5 thìa café/ ngày.	

Dạng thuốc	Tác dụng	Công thức
Phenolphthalein: Viên nén để ngậm 250 mg	Tác dụng phụ: nhược kali huyết, rối loạn nhịp tim, mày đay, có khi làm tăng aldosteron thứ cấp và nhuyễn xương nên hiện giờ không còn được dùng nữa. Người lớn: $\frac{1}{4}$ – 1 viên/ngày, có tác dụng sau 6–8 giờ	 Cấu trúc diphenylmetan
Bisacodyl: Viên nén 5 mg Thuốc đạn 10 mg	Khi tiếp xúc trực tiếp với ruột thì gây tăng tiết dịch. Người lớn: uống là 1–2 viên/ngày hoặc 1 viên thuốc đạn/ ngày vào buổi tối.	 Cấu trúc diphenylmetan
Na picosulfat: Viên nén để ngậm 5 mg	Người lớn: 1–2 viên/ ngày vào buổi tối.	 Cấu trúc diphenylmetan
Antraquinon: Glucosid thiên nhiên: Bourdain, lô hội (aloe), là muống trâu (séné)	Dạng thiên nhiên Phân tử glycosid antraquinon có 2 nhóm hydroxyl mà 1 nhóm liên kết với đường (gluco, ramno). Cần được vi khuẩn ruột thủy phân mới có tác dụng, tác động yếu hơn dạng tổng hợp nhưng không bị tổn thương ruột. Người lớn: 1–2 viên/ ngày vào buổi tối	

Dạng thuốc	Tác dụng	Công thức
Dầu thầu dầu (ricin) là triglycerid của acid ricinoleic.	Trong ruột non được các enzym thủy phân thành glycerol và acid ricinoleic có hoạt tính. Màng nhầy tá tràng phóng thích vào máu hormon ruột là cholecystokinin kích thích nhu động ruột. Được dùng để ngăn cản hấp thu chất độc trong trường hợp ngộ độc (ngoại trừ chất độc thân dầu). Liều 15–30 ml/ngày, có tác dụng sau 3 giờ.	$ \begin{array}{c} \text{acid ricinoleic } \text{O} - \text{H} \\ \text{acid ricinoleic } \text{O} - \text{H} \\ \text{acid ricinoleic } \text{O} - \text{H} \end{array} \quad \text{ricin oil} $ ↓ vk ruột acid ricinoleic

◆ Thuốc nhuận tràng dùng qua đường trực tràng

Phân tán khối phân ở trực tràng: gelatin, glycerin.

Bảng 39.2. Thuốc nhuận tràng dùng qua đường trực tràng

Dạng thuốc	Tác dụng
<i>Dạng thuốc đạn</i> Natri bicarbonat + kali bitartrat	Nhuận tràng do tạo hơi. Người lớn: 1 viên thuốc đạn / ngày Trẻ em: 1 viên thuốc đạn / ngày
<i>Dạng thụt rửa</i> Sorbitol; Gelatin + glycerin	làm nhờn hoặc làm lỏng phân gây phản xạ bài xuất phân sau khi dùng 5–20 phút.

Thận trọng khi dùng

- Có thể viêm hậu môn khi dùng lâu
- Không nên dùng cho bệnh nhân bị viêm ruột già xuất huyết.

Lạm dụng thuốc nhuận tràng

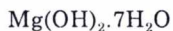
Đối với người có tổng trạng tốt thì thuốc nhuận tràng là lưu ý thứ hai sau việc chỉ định chế độ ăn nhiều chất xơ, uống nhiều, hoạt động thể lực hợp lý. Khi phải dùng thuốc thì nên dùng liều hữu hiệu nhưng thấp nhất, càng ít dùng càng tốt và ngưng thuốc ngay khi cần thiết. Nếu bị táo bón do sử dụng được phẩm thì nên thay đổi thuốc điều trị.

Sau khi tổng xuất toàn bộ chất chứa trong ruột thì phải cần nhiều ngày để có lại việc đi đại tiện bình thường, trong những ngày này bệnh nhân lại nghĩ rằng mình bị táo bón nên lại dùng thuốc, sau một thời gian như thế thì sự vận chuyển qua ruột bị rối loạn hoàn toàn và bệnh nhân sẽ phải lệ thuộc vào việc dùng thuốc.

Có thể gây ra tiêu chảy, rối loạn chức năng hệ tiêu hóa, mất kali nên suy nhược. Mất cân bằng kali có ảnh hưởng đến thần kinh cơ và cơ tim.

2. MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

MAGNESI SULFAT



P.t.l: 246,5

Điều chế

Từ acid sulfuric loãng với magne carbonat



Dung dịch được cô để kết tinh. Tinh chế sản phẩm bằng cách tái kết tinh trong nước.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phản ứng của ion Mg^{++} , SO_4^{--}

Thử tinh khiết

Dạng dung dịch, giới hạn acid–kiềm, clorid, arsenic, kim loại nặng, sắt, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Phương pháp complexon.

Tác dụng

Ion SO_4^{2-} không được hấp thu nên giữ lại các cation để có sự cân bằng điện tích.

Ion Mg^{2+} còn có thể kích thích màng nhầy tá tràng tiết ra cholecystokinin hay pancreatozymin làm tăng nhu động ruột.

Thuốc này còn được gọi là thuốc xổ muối, gây ra sự bài xuất phân lỏng sau khi uống 1–3 giờ nên có thể dùng để tháo sạch ruột khi bị ngộ độc.

Chỉ định

Táo bón, thời gian dùng thuốc không quá 8–10 ngày.

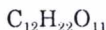
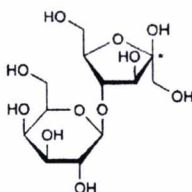
Chống chỉ định

Không nên dùng MgSO_4 cho người suy thận do có nguy cơ ngộ độc Mg.

Liều dùng

Người lớn: 2 thìa cà phê/ngày vào buổi tối.

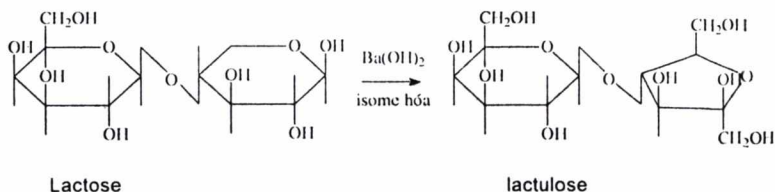
LACTULOSE



P.t.l: 342,3

Tên khoa học: 4-O-(β -D-galactopyranosyl)-D-arabino-hex-2-ulofuranose.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Sắc ký lớp mỏng, phản ứng tạo tủa với Cu tartrat, phản ứng màu với amoniac, năng suất quay cực.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu của dung dịch, pH, năng suất quay cực, chất tương tự là galactose, lactose, epilactose, tagatose và fructose, methanol, bor, chì, hàm lượng nước, tro sulfat, nhiễm vi khuẩn

Định lượng

Sắc ký lỏng.

Tác dụng

Là disaccarid tổng hợp không bị thủy phân bởi các men tiêu hóa, có tác động như thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

Tác động kéo dài 24–48 giờ, dễ dung nạp ngay cả ở phụ nữ có thai và trẻ con. Không tái hấp thu ở ống tiêu hóa mà chuyển dạng ở ruột già thành acid lactic, acetic, thải qua phân.

Khi vào ống tiêu hóa được thủy phân bởi hệ vi khuẩn ruột tạo thành acid lactic và acid acetic, kích thích nhu động ruột.

Chỉ định

Trị táo bón ngay cả cho phụ nữ có thai và trẻ con. Có tác động sau 30 phút đến 3 giờ.

Chống chỉ định

Chế độ ăn kiêng lactose, viêm ruột.

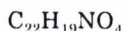
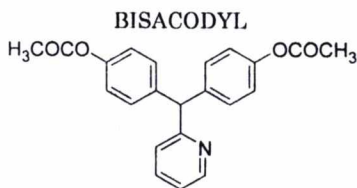
Dạng dùng

Thuốc bột 10 g; Dung dịch uống 200 ml, 10 g/thìa canh.

Liều dùng

– Người lớn: 10–30 g/ ngày.

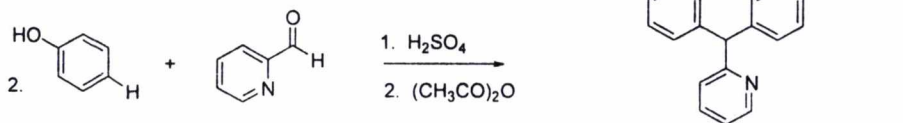
– Trẻ em: 0,25 mg/kg/ngày. Trẻ sơ sinh: 2,5–3 g/ngày vào buổi tối.



Ptl: 361,4

Tên khoa học: diacetat 4,4'-(pyridin-2-ylmetylen)diphenyl

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ hấp thu IR, điểm chảy, phổ hấp thu UV, sắc ký lớp mỏng.

Thử tinh khiết

Giới hạn acid-base, chất tương tự, giảm khối lượng do sấy, tro sulfat

Định lượng

Phương pháp môi trường khan.

Tác dụng

Gia tăng nhu động ruột và sự bài tiết nước, các chất điện giải.

Chỉ định

Táo bón, dùng không quá 8-10 ngày.

Chống chỉ định

Phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em dưới 15 tuổi, đau bụng không rõ nguyên nhân.

Tương tác thuốc

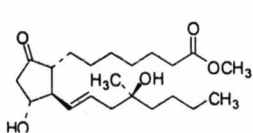
Không phối hợp với các thuốc gây xoắn dính.

Dạng dùng - liều dùng

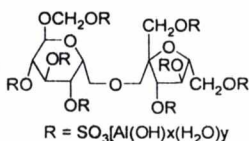
Viên nén 5 mg. Người lớn: 1-2 viên/ngày vào buổi tối

TỰ LƯỢNG GIÁ

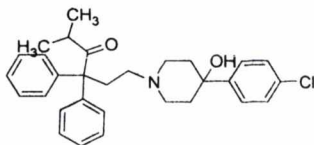
- Chất nào sau đây kích thích tiết hormon cholecystokinin làm tăng nhu động ruột:
 - $MgSO_4$
 - Dầu thầu dầu
 - Dầu olive
 - Acid oleic
 - Tất cả đều đúng
 - Các hợp chất polyol được dùng làm thuốc nhuận tràng do:
 - Cung cấp chất xơ
 - Có tính thẩm thấu
 - Do kích thích ruột non
 - Do kích thích ruột già
 - Do làm trơn lòng ruột
 - $MgSO_4$ có tác dụng nhuận tràng do:
 - Kích ứng ruột
 - Làm trơn thành ruột
 - Thẩm thấu
 - Làm sinh hơi ở ruột
 - Tạo điều kiện cho vi khuẩn ruột phát triển
 - Bisacodyl có tác dụng nhuận tràng do:
 - Kích ứng ruột
 - Làm trơn thành ruột
 - Thẩm thấu
 - Làm sinh hơi ở ruột
 - Tạo điều kiện cho vi khuẩn ruột phát triển
- Cho các công thức như sau:



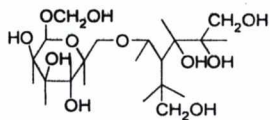
I



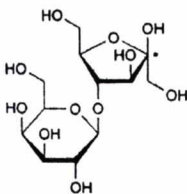
II



III



IV



V

- Công thức I là của
 - Sucralfat
 - Lactulose
 - Lactitol
 - Misoprostol
 - Loperamid
- Công thức II là của
 - Sucralfat
 - Lactulose
 - Lactitol
 - Misoprostol
 - Loperamid

7. Công thức III là của

A. Sucralfat	B. Lactulose	C. Lactitol
D. Misoprostol	E. Loperamid	
8. Công thức IV là của

A. Sucralfat	B. Lactulose	C. Lactitol
D. Misoprostol	E. Loperamid	
9. Công thức V là của

A. Sucralfat	B. Lactulose	C. Lactitol
D. Misoprostol	E. Loperamid	
10. Dầu vaselin ít được dùng làm thuốc nhuận tràng do:
 - A. Mùi vị khó chịu
 - B. Dễ bị hít vào khí quản
 - C. Ngăn cản hấp thu vitamin tan trong dầu
 - D. A và C đúng
 - E. A, B và C đúng
11. Phenolphthalein hiện nay không còn được dùng làm thuốc nhuận tẩy vì:
 - A. Gây nhược kali huyết
 - B. Gây rối loạn nhịp tim
 - C. Làm tăng aldosteron thứ cấp
 - D. Làm nhuyễn xương
 - E. Tất cả đều đúng
12. Lô hội là thuốc nhuận tràng theo cơ chế:

A. Thấm thấu dạng muối	B. Thấm thấu dạng đường	C. Chất xơ
D. Kích thích ruột non	E. Kích thích ruột già	
13. Dầu thầu dầu là thuốc nhuận tràng theo cơ chế:

A. Thấm thấu dạng muối	B. Thấm thấu dạng đường	C. Chất xơ
D. Kích thích ruột non	E. Kích thích ruột già	
14. Thuốc nhuận tràng dùng qua đường trực tràng được dùng khi:
 - A. Chế độ ăn bị thiếu chất xơ
 - B. Muốn kích thích nhu động ruột non
 - C. Muốn có sự hút nước vào ruột
 - D. Muốn kích thích nhu động ruột già
 - E. Muốn tạo hơi, làm nhờn để phân tán khối

THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Bài 40

THUỐC GÂY Mê

MỤC TIÊU

1. Phân loại được các nhóm thuốc gây mê.
2. Trình bày được công dụng một số thuốc gây mê đang sử dụng tại bệnh viện.
3. Trình bày được công thức, tính chất lý hóa của một số thuốc mê.
4. Hướng dẫn sử dụng được thuốc mê tại bệnh viện.

1. ĐẠI CƯƠNG

Gây mê là công việc đầu tiên và cần thiết đối với các ca phẫu thuật trung bình và lớn. Con mê giúp các bệnh nhân không đau đớn khi mổ, các cơ vận động bị giãn hoàn toàn, bệnh nhân mất khả năng vận động, chống đối tự nhiên.

Thuốc mê thể hiện tác động trên toàn bộ cơ thể, bệnh nhân ở trong tình trạng mất hết ý thức cảm nhận và bất lực hoàn toàn. Các thuốc mê ức chế trên thần kinh trung ương theo thứ tự: vỏ não – dưới vỏ não – tủy sống. Quá trình ức chế thần kinh trung ương nhanh chậm khác nhau ở từng người bệnh, tùy thuộc vào hai yếu tố:

- Mức độ nhạy cảm của neuron thần kinh với thuốc mê.
- Liều lượng thuốc mê sử dụng.

Có thể diễn đạt trạng thái bệnh nhân khi vào cơn mê: an thần, suy giảm ý thức, giảm tuần hoàn và hô hấp, giãn cơ vận động, mất dần phản xạ, vô cảm tạm thời.

Tiêu chuẩn một thuốc mê lý tưởng

- Khởi mê nhanh, nhẹ nhàng, hồi phục nhanh.

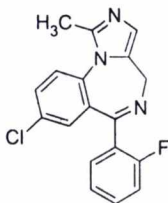
- Dễ điều chỉnh liều lượng.
- Tác dụng giãn cơ vận động hoàn toàn.
- Không ảnh hưởng đến tuần hoàn và hô hấp.
- Không độc, không gây tác dụng phụ.
- Không cháy nổ, giá thành hạ.

Trên thực tế không có loại thuốc mê nào đáp ứng được tất cả các yêu cầu trên. Do vậy, để hạn chế nhược điểm của các thuốc mê người ta thường sử dụng phối hợp các thuốc mê hay thuốc tiền mê trong phẫu thuật.

2. CÁC THUỐC GÂY MÊ CHÍNH

2.1. Thuốc mê dùng đường tiêm

MIDAZOLAM

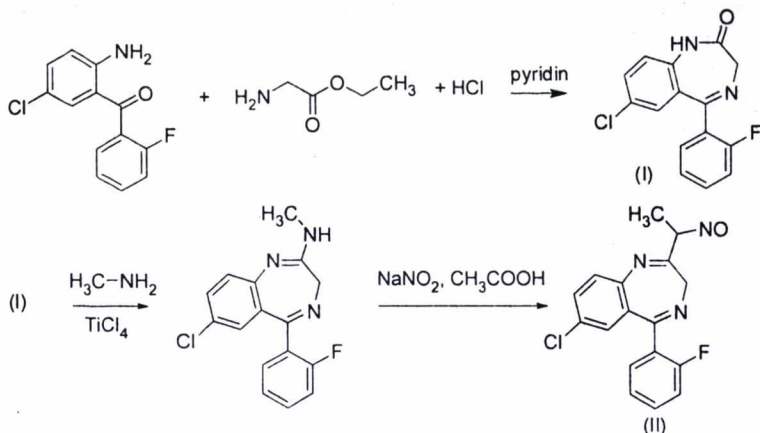


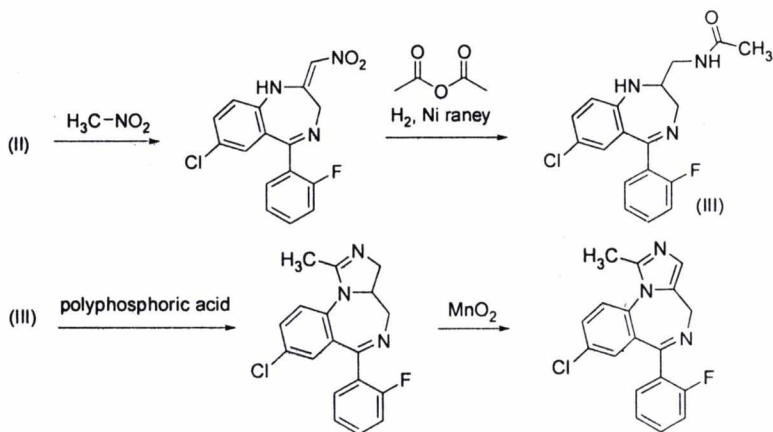
$C_{18}H_{13}ClFN_3$

P.t.l: 325,77

Tên khoa học: 8-cloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazol[1,5-a][1,4] benzodiazepin

Điều chế





Tính chất

Bột tinh thể trắng hay vàng nhạt, thực tế không tan trong nước, tan trong acetone, methanol và ethanol.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Nhiệt độ nóng chảy: 161–164 °C
- Sắc ký lớp mỏng, so sánh vết chuẩn, phát hiện ở 254nm.
- Quang phổ hấp thụ hồng ngoại so sánh với phổ của chất chuẩn
- Vô cơ hóa bằng Na_2CO_3 khan, hòa tan tro với HNO_3 loãng, dịch lọc dùng định tính ion Cl^- , dịch lọc thêm thuốc thử mới pha là hỗn hợp alizarin và zirconyl nitrat. So sánh màu với mẫu trắng trong cùng điều kiện, màu của mẫu thử phải là màu vàng, mẫu trắng là màu đỏ.
- Định tính Cl^- với dịch lọc trên.

Thử tính khiết

Cảm quan dung dịch, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan với HClO_4 .

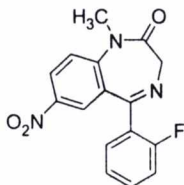
Chỉ định

Thường sử dụng dạng tiêm ở người lớn và đặt trực tràng ở trẻ em.

- Dùng như thuốc mê và tiền mê ở người lớn: liều khởi đầu 0,15–0,30 mg/kg, tiêm tĩnh mạch 15–30 giây trước phẫu thuật, sau 3 phút tiêm tiếp $\frac{1}{2}$ liều ban đầu. Để duy trì mê, sử dụng $\frac{1}{2}$ liều ban đầu. Liều này giảm 20–30% trên người cao tuổi.

- Thuốc ngủ: trong các trường hợp thăm khám như nội soi, đặt catheter tim, sinh thiết.
- Tiền mê ở trẻ em: đường trực tràng 15 phút trước khi phẫu thuật 0,30–0,40 mg/kg.

FLUNITRAZEPAM



$C_{21}H_{23}FN_3O_3$

P.t.l: 313,29

Tên khoa học: 5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Tính chất

Bột tinh thể trắng hay hơi vàng, thực tế không tan trong nước, tan chậm trong ethanol và ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Nhiệt độ nóng chảy: 168 –172 °C
- Quang phổ hấp thụ hồng ngoại (so sánh phổ chuẩn chất đối chiếu).
- Sắc ký lớp mỏng so sánh chất đối chiếu, phát hiện ở 254 nm
- Hoà tan trong MeOH, đun nóng, thêm NaOH loãng, xuất hiện tủa vàng đậm.
- Vô cơ hóa 5 mg chế phẩm bằng MgO nặng, hòa tan tro với nước và 0,05 ml dung dịch phenolphthalein và 1 ml dung dịch HCl loãng, dung dịch sẽ không có màu, lọc, dịch lọc thêm thuốc thử mới điều chế là hỗn hợp alizarin và zirconyl nitrat. So sánh màu với mẫu trắng trong cùng điều kiện sau 5 phút, màu của mẫu thử sẽ chuyển từ đỏ sang vàng.

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan với $HClO_4$.

Tác dụng và chỉ định

Thường bảo quản trong alcol benzylic và ethanol.

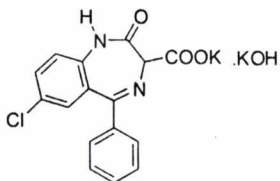
Tiền mê: thường sử dụng dạng tiêm bắp 0,015–0,030 mg/kg.

Thuốc mê: 0,015–0,030 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm.

Giảm liều trên các bệnh nhân suy gan, thận và cao tuổi.

KALI CLORAZEPAT

Dạng bột đông khô, dung môi hòa tan là dung dịch kali dihydrogenphosphat.



dikali clorazepat

$C_{16}H_{11}ClK_2N_2O_4$

P.t.l: 408,73

Tên khoa học: 7-cloro-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine-3-carboxylic acid monopotassium, kết hợp với kali hydroxid.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay vàng sáng, tan trong nước và tan chậm trong ethanol

Kiểm nghiệm

Định tính

– Hòa tan 10 mg chế phẩm với dd 0,3 g/l K_2CO_3 (dd A). Quét phổ hấp thu ở bước sóng từ 280–350 nm. DD A sẽ có phổ hấp thu cực đại ở 315 nm, độ hấp thu cực đại sẽ ở khoảng 49–56. Pha loãng 10 ml dd A thành 100 ml với dd 0,3 g/l K_2CO_3 (dd B). Quét phổ hấp thu dd B ở bước sóng từ 220–280 nm. DD B sẽ hấp thu cực đại ở 230 nm, độ hấp thu cực đại sẽ ở khoảng 800–870.

– Quang phổ hấp thu hồng ngoại.

– Định tính ion kali sau khi vô cơ hóa.

Thử tính khiết

Cảm quan của dung dịch, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan trong methylen clorid, định lượng bằng $HClO_4$, xác định 2 điểm nhảy thế bằng điện cực. Tỷ số thể tích của $HClO_4$ lần sau và lần đầu phải trong khoảng 1,48–1,52. Kết quả xác định trên điểm tương đương lần thứ hai.

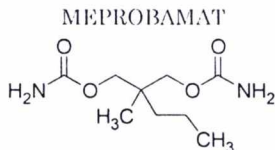
Chỉ định

Tiền dược: trong vài thăm khám chức năng 20–50 mg, tĩnh mạch (15–30 phút trước khi khám) hay IM ($\frac{1}{2}$ –1 giờ trước khi khám)..

Tiền mê: nếu phẫu thuật kéo dài < 1 giờ 50–100 mg, tĩnh mạch 10 phút trước khi dùng thuốc mê. Nếu phẫu thuật > 1 giờ 100 mg, tĩnh mạch 10 phút trước khi dùng thuốc mê.

Uốn ván (tetanos) lành tính: 500 mg/ngày, tiêm truyền tĩnh mạch.

Uống ván nặng có kèm mỡ khí quản: 0,5–2,0 g/ngày, tiêm truyền tĩnh mạch.
 Người suy thận, gan và lớn tuổi: ½ liều người lớn.



$C_9H_{18}N_2O_4$

P.t.l: 218,25

Tên khoa học: 2-methyl-2-propyl-1,3-propane-diol dicarbamate, carbamic acid 2-methyl-2-propyltrimethylen.

Tính chất

Tinh thể hay bột vô định hình trắng, tan chậm trong nước và ether, tan trong ethanol.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Nhiệt độ nóng chảy: 104–108 °C

– Quang phổ hấp thụ hồng ngoại

Thử tinh khiết

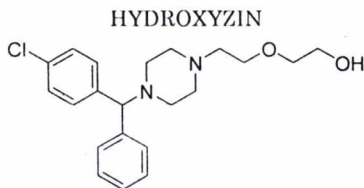
Cảm quan của dung dịch, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, kim loại nặng.

Định lượng

Phương pháp Kjeldahl.

Chỉ định

Dạng viên 400 mg hay tiêm 400 mg/5 ml. Tiêm 1 ống trước ½–1 giờ khi thăm khám chức năng, phẫu thuật nhỏ.



$C_{21}H_{27}ClN_2O_2$

P.t.l: 374,91

Tên khoa học:

2-[2-[4-[(4-clorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]ethanol

Tính chất

Thường sử dụng dạng muối hydroclorid, bột tinh thể trắng, tan trong nước và ethanol, tan chậm trong acetone, không tan trong ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Quang phổ hấp thụ hồng ngoại so sánh với phổ của chất chuẩn
- Sắc ký lớp mỏng
- Tác dụng với acid picric, tạo dẫn chất có điểm chảy xác định
- Định tính Cl^-

Thử tinh khiết

Cảm quan của dung dịch, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

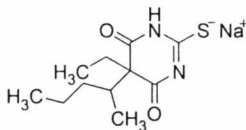
Định lượng

Phương pháp môi trường khan với HClO_4 .

Chỉ định

Tính giải lo âu yếu hơn các dẫn chất benzodiazepin, thường được sử dụng do có ưu điểm giảm đau, chống nôn, kháng tiết, giãn phế quản, kháng dị ứng. Thường sử dụng chung với nhóm benzodiazepin.

NATRI THIOPENTAL



$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$

P.t.l: 264,32

Tên khoa học: 5-Ethyl-5-methylbutyl-thio-2-barbituric acid natri.

Tên khác: Thiopenton natri.

Điều chế

Tương tự các barbituric nhưng thay bằng thiourea $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng nhạt, hoặc màu vàng nhạt ánh xanh, hút nước mạnh, có mùi khó chịu. Dung dịch nước có pH kiềm và dễ lâu bị phân hủy, kết tủa. Khí CO_2 cũng làm kết tủa dung dịch. Do vậy chỉ khi sử dụng mới pha.

Tan trong nước và cồn, không tan trong dung môi hữu cơ.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Hòa tan 5 mg chất thử vào methanol, thêm 0,1 ml dung dịch hỗn hợp gồm $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ 10% và CaCl_2 10%. Trộn lẫn, vừa lắc vừa thêm 0,1 ml NaOH 2 M. Xuất hiện màu xanh tím và tủa xanh tím.
- Dung dịch 10%, thêm HCl 2 M đến khi xuất hiện kết tủa. Lắc với ether, gạn

riêng lớp ether, rửa với 10 ml nước, làm khan bằng Na sulfat khan. Lọc, bốc hơi đuổi ether. Làm khô cần ở 100–105 °C. Đo điểm nóng chảy của cần và so sánh với hỗn hợp bằng nhau của cần và thiopental chuẩn. Độ chảy của hỗn hợp và của cần không chênh lệch nhau quá 2 °C (khoảng 160 °C).

– Phổ IR của cần phải tương ứng như phổ của thiopental đối chiếu dạng acid.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc dung dịch chế phẩm trong nước, các tạp có liên quan (bằng SKLM), tạp clorid.

Định lượng

– Phần Na: bằng HCl 0,1 M, chỉ thị đỏ methyl.

– Phần acid: bằng môi trường khan dimethylformamid với lithi methoxid 0,1 M, chỉ thị xanh thymol trong methanol.

Chỉ định

Gây mê, không có tác dụng giảm đau.

Dùng độc lập cho phẫu thuật ngắn (15 phút), tác dụng nhanh sau 15–30 giây.

Dùng hiệp đồng với các thuốc mê hiệu lực thấp như N₂O.

Tác dụng phụ

Giảm hoạt động tim và phế quản, co thắt thanh, phế quản, buồn ngủ kéo dài.

Chống chỉ định

Trên các bệnh nhân mẫn cảm với barbituric, hen phế quản.

Liều dùng: thường dùng dạng tiêm tĩnh mạch

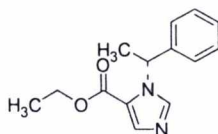
Người lớn: khởi mê 3–5 mg/kg; duy trì mê: tiêm liều tăng dần cho đến tổng liều trung bình là 0,75–1 g (cho gây mê 40–60 phút).

Trẻ em: liều 4–5 mg/kg. Tổng liều trung bình là 0,1–0,5 g.

Bảo quản

Tránh ánh sáng – Độ bền B.

ETOMIDAT



C₁₄H₁₆N₂O₂

P.t.l: 244,99

Tên khoa học: (+)-1-(α-methyl benzyl) imidazol-5-carboxylat ethyl.

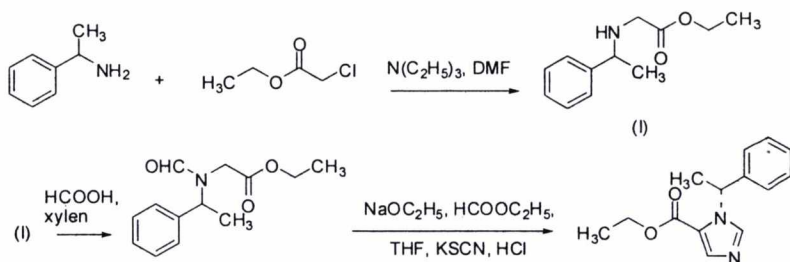
Tính chất

Bột kết tinh hoặc vô định hình, trắng hay trắng ngà.

Độ chảy: 67 °C

Đễ tan trong các dung môi hữu cơ: cloroform, methanol, acetone, propylen glycol.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

UV_{max} (trong isopropanol): 240 nm.

[α]_D²⁰ = +66° (trong ethanol).

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan với HClO₄ 0,1 N chỉ thị naphthobenzoin

Tác dụng dược lý

Là thuốc ngủ không barbituric, không có tác dụng giảm đau.

Dùng độc lập có tác dụng gây mê trong các ca phẫu thuật ngắn như nong, nạo, mổ cổ tử cung.

Dùng phối hợp làm tăng hiệu lực của các thuốc mê khí hay bay hơi.

Etomidat có thể gây ra các phản ứng kích thích, do vậy khi sử dụng làm thuốc mê thường dùng trước một liều tiền mê nhóm benzodiazepin hay nhóm morphin hay tiêm đồng thời với thuốc giãn cơ thuộc nhóm tác động nhanh như succinylcholin.

Ít tác động đến tim mạch và hô hấp, có thể gây đau chỗ tiêm.

Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi và thận trọng trên phụ nữ mang thai.

Liều dùng

Khởi mê: 0,25–0,4 mg/kg trong 30–60 giây.

Duy trì mê: 0,25–1,8 mg/kg/giờ hoặc truyền tĩnh mạch 0,1 mg/kg/phút trong 5 phút cho phẫu thuật 1 giờ, truyền tĩnh mạch chậm 0,01 mg/kg/phút trong suốt thời gian phẫu thuật.

Dạng dùng

Ống tiêm 2 mg/ml, ống 10 ml hay 125 mg/ml dùng cho dung dịch tiêm truyền



$C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$

P.t.l: 274,2

Tên khoa học: ($\pm$)-2-(2-clorophenyl)-2-(methylamino) cyclohexanon hydroclorid

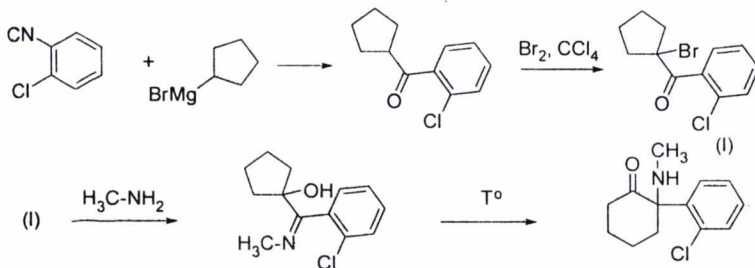
Tính chất

Tinh thể (kết tinh trong pentan-ether)

Độ chảy: 92–93 °C. Dạng thường dùng là hydroclorid: 262–263 °C. Tan trong nước (20 mg/100 ml).

LD₅₀: 224 ± 4 mg/kg (tiêm phúc mạc)

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thu hồng ngoại, định tính Cl⁻

Thử tinh khiết

Cảm quan của dung dịch, pH, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, kim loại nặng, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp acid-base, xác định điểm tương đương bằng điện cực.

Chỉ định

Gây mê trong các phẫu thuật ngắn, các phẫu thuật sản khoa.

Làm thuốc khởi mê trong các phẫu thuật dài, phối hợp các thuốc mê có hiệu lực kém như N₂O.

- Liều khởi mê: tiêm tĩnh mạch 1–4,5 mg/kg trong 60 giây hoặc bắp tay 6,5–13 mg/kg
 - Duy trì mê: ½ liều khởi mê, nhắc lại nếu cần thiết.
- Nếu dùng đường tiêm truyền tĩnh mạch hoà tan 500 mg ketamin trong 500 ml dung dịch tiêm truyền NaCl hay glucose đẳng trương.
- Liều khởi mê: truyền 2–5 mg/kg hoặc 120–150 giọt/phút.
 - Duy trì mê: tùy thuộc vào từng bệnh nhân, căn cứ vào các dấu hiệu tỉnh hay mê.

Tác dụng phụ

Các tác dụng phụ hiếm hơn: hạ huyết áp, loạn nhịp.

Suy hô hấp vừa phải và tạm thời nhất là sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh và liều cao, khó thở.

Bệnh nhân có thể bị chứng song thị (diplopie), rung giật nhãn cầu (nystagmus), phản ứng đỏ và đau nơi tiêm, ban dạng sởi (hiếm).

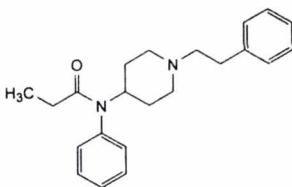
Mê sảng, ảo giác, rối loạn chức năng thần kinh vận động.

Chống chỉ định

Chống chỉ định tuyệt đối trên các bệnh nhân mắc cảm với ketamin, tương đối trên các bệnh nhân cao huyết áp động mạch, các bệnh nhân có tiền sử tai biến mạch máu não hay suy tim nặng.

Có thể gây nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, thường xảy ra ở giai đoạn đầu khởi mê, sau đó khoảng 15 phút sẽ trở lại bình thường.

FENTANYL



$C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

P.t.l: 336,48

Tên khoa học: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamid, thường dùng dạng muối citrat.

Điều chế

Xem chương thuốc giảm đau gây nghiện

Tính chất

Bột trắng hay hơi trắng, thực tế không tan trong nước, tan trong nước, methanol, khó tan trong ethanol. Chảy và bị phân hủy ở 152 °C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ hồng ngoại so sánh với phổ của chất chuẩn

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Hòa tan 0,3 g trong 50 ml trong hỗn hợp acid acetic băng và methyl ethyl ceton (1:7). Định lượng bằng HClO_4 0,1 N chỉ thị naphthobenzoin.

Chỉ định

Sử dụng giảm đau thần kinh, gây mê, gây mê–giảm đau ở liều cao, giảm đau sau mổ.

Khi sử dụng trong sản khoa phải thắt chặt cuống rốn trước để phòng tai biến suy hô hấp ở trẻ sơ sinh. Không sử dụng được cho phụ nữ có thai.

Liều dùng

Đường tiêm bắp: trước phẫu thuật 30 – 60 phút 50 – 100 μg .

Đường tiêm tĩnh mạch: liều khởi mê 20 – 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, tiêm tĩnh mạch chậm. Liều duy trì 5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, lặp lại nếu cần thiết hoặc tiêm truyền liên tục 0,3–0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$.

Gây mê ở trẻ em: khởi mê liều 1–3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, tiêm tĩnh mạch trực tiếp. Duy trì mê: tiêm mỗi lần 1–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, lặp lại nếu cần thiết.

Giảm đau sau mổ: 50–100 μg .

Dạng thuốc dán qua da: dùng cho các cơn đau mạn tính như ung thư

2.2. Các thuốc mê dùng bằng đường hô hấp

Các chất gây mê bay hơi, thông thường kèm thêm tác dụng giảm đau, dùng gây mê bằng đường hít và sự hấp thụ cũng như thải trừ chủ yếu là sự thông khí.

Nồng độ thuốc trong phế nang phản ánh chính xác nồng độ thuốc trong não, do vậy phải chỉnh liều lượng thật chính xác khi gây mê.

Để đánh giá hiệu lực gây mê của các thuốc này, người ta thường dùng khái niệm nồng độ phế nang tối thiểu CAM (concentration alvéolaire minimale), đó là nồng độ mà 50% bệnh nhân không nhúc nhích khi rạch đường dao mổ đầu tiên.

Các thuốc này thường được sử dụng chủ yếu để duy trì mê, sự khởi mê thường dùng với các thuốc dùng đường tiêm tĩnh mạch. Halothan và sevofluran không gây kích ứng khí quản, có thể dùng như thuốc khởi mê được.

Khi sử dụng các thuốc này phải thông khí phòng thật tốt.

2.2.1. Các thuốc mê dẫn chất halogen bay hơi

Các thuốc này thường được sử dụng chủ yếu để duy trì mê, sự khởi mê thường dùng với các thuốc dùng đường tiêm tĩnh mạch. Halothan và sevofluran không gây kích ứng khí quản, có thể dùng như thuốc khởi mê được.

Khi sử dụng các thuốc này phải thông khí phòng thật tốt.

Liên quan cấu trúc và tác động dược lực: tác dụng gây mê của các dẫn chất halogen thay đổi nhiều, tùy thuộc vào các yếu tố sau:

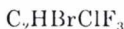
– *Bản chất của halogen gắn vào hợp chất hữu cơ* :

- * Với F và Cl làm tăng khả năng gây mê (thí dụ halothan, cloroform).
- * Với Br làm tăng khả năng trị ho và an thần (thí dụ bromoform).
- * Với I làm tăng khả năng sát khuẩn (thí dụ iodoform).
- * Số lượng halogen gắn vào: nhiều halogen làm tăng tác dụng nhưng cũng tăng độc tính, thí dụ: $\text{CH}_3\text{Cl} \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CCl}_4$ khả năng gây mê tăng dần nhưng độc tính cũng tăng theo.

– *Vị trí gắn của halogen*

- * Dạng trans ít độc hơn dạng cis.

HALOTHAN



P.t.l: 197,4

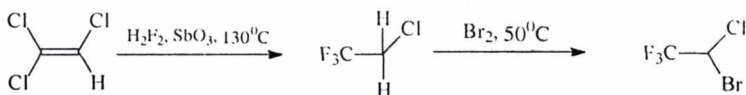
Tên khoa học: (RS)-2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroethan và 0,01% (kl/kl) thymol.

Tên khác: Narcotan, Fluothane.

Tính chất

Chất lỏng, trong suốt, không màu, linh động, nặng, không cháy nổ. Khó tan trong nước, hòa tan trong ethanol, ether, trichloroethylen.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Chưng cất và phổ IR.

Thử tinh khiết

Giới hạn acid kiềm, tỷ trọng (1,872–1,877), chưng cất (49,0–51,0 °C với 95% phải qua hết trong khoảng cách 1 °C), tạp có liên quan, bromid và clorid, Br_2 và Cl_2 , thymol.

Chỉ định

Khởi mê: người lớn dùng hỗn hợp với N_2O và oxy, nồng độ 2–3%. Nếu chỉ dùng với oxy hay không khí liều 4–5%. Trẻ em sử dụng nồng độ 1,5–2%.

Duy trì mê: cho người lớn và trẻ em liều 0,5–1%.

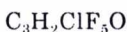
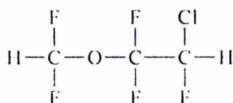
Tác dụng phụ - Chống chỉ định

Có thể gây loạn nhịp tim, hiếm khi gặp viêm gan hoại tử (ở người lớn tuổi hay sử dụng lặp lại halothan). Chống chỉ định ở các bệnh nhân có tiền sử sốt hay vàng da không rõ nguyên nhân, sau khi sử dụng halothan dưới 3 tháng.

Thận trọng

Do tác động làm giãn tử cung, nên giảm liều trong các phẫu thuật sản khoa, kiểm soát chặt chẽ sự thông khí phổi ở các bệnh nhân phẫu thuật thần kinh. Nên phối hợp với thuốc tiền mê như atropin.

ENFLURAN



P.t.l: 199,52

Tên khoa học: 2-cloro-1-(difluoromethoxy)-1,1,2-trifluoroethan

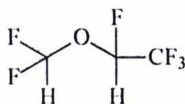
Chỉ định

Khởi mê: dùng chung với oxy hay hỗn hợp oxy và N_2O , bắt đầu với nồng độ 0,5%. Sau đó tăng dần lên mỗi lần 0,5% mỗi 2 hay 3 nhịp thở cho đến khi đạt nồng độ tối đa 4%.

Duy trì mê: 0,5–2%.

Tỉnh giấc: khi chấm dứt phẫu thuật, đưa nồng độ về 0,5%. Ngưng khi bắt đầu đóng da.

DESFLURAN



P.t.l: 168,04

Tên khoa học: 2-(difluoromethoxy)-1,1,1,2-tetrafluoroethan

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với chất chuẩn

Thử tính khiết

Tạp chất liên quan, giới hạn cần không bay hơi, giới hạn Sb, giới hạn ion F.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí

Chỉ định

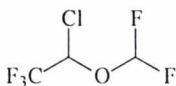
Tác dụng gây mê yếu hơn các dẫn chất trên.

Khởi mê: 4–11%.

Duy trì mê: 2,5–8,5% trong oxy. Trong hỗn hợp oxy và N_2O 2 – 6%. Trẻ em chỉ sử dụng duy trì mê trong hỗn hợp oxy và N_2O 2 – 6%.

Với các bệnh nhân suy gan, thận: sử dụng chung với oxy và N_2O nồng độ 1– 4%.

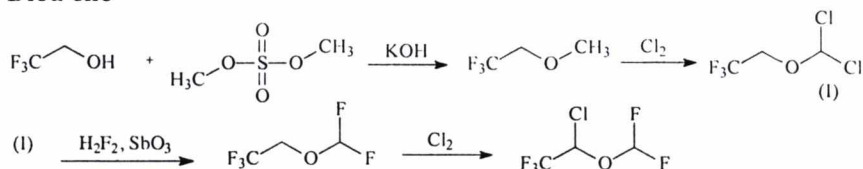
ISOFLURAN



P.t.l: 184,49

Tên khoa học: 2-cloro-2-(difluoromethoxy)-1,1,1-trifluoroethane

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn

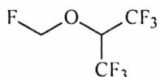
Thử tinh khiết

Giới hạn acid–kiềm, tạp chất liên quan bằng phương pháp sắc ký khí, giới hạn clorid, fluorid, tạp chất không bay hơi.

Chỉ định

Tác dụng gây mê mạnh. Chỉ sử dụng trên người lớn ở nồng độ dưới 1,15% (trong oxy) và trong hỗn hợp oxy– N_2O 50% với nồng độ dưới 0,65%.

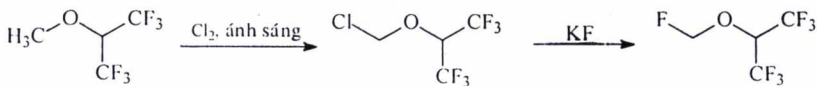
SEVOFLURAN



P.t.l: 200,05

Tên khoa học: 1,1,1,3,3,3- hexafluoro-2-2(fluoromethoxy)propane

Điều chế



Chỉ định

Khởi mê: nồng độ 5–7%.

Duy trì mê: 0,5–3%.

Trên các bệnh nhân suy gan thận liều 0,4–2,3% kết hợp với oxy và N_2O .

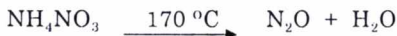
2.2.2. Các thuốc gây mê qua đường hô hấp khác (không chứa halogen)

NITROGEN PROTOXYD



Tên khác: khí cười (laughing gas).

Điều chế



Sau đó nén khí N_2O thành lỏng và chứa trong các bình kim loại.

Tính chất

Khí không màu, không mùi, khối lượng riêng 1,53. 1 lít ở 0°C , 760 mmHg nặng 1,97 g. Ở 20°C , một thể tích khí tan trong 1,4 thể tích nước. Dễ tan trong cồn ethylic, ether, dầu béo.

Kiểm nghiệm

Định tính

Lắc với pyrogallol/ OH^- khí không bị hấp phụ và dung dịch không màu chuyển thành màu nâu (phân biệt với oxy).

Bảng quang phổ IR so sánh với phổ của chất chuẩn.

Thử tính khiết

Các tạp chất quan trọng N_2O là: $\text{CO}_2 < 300$ ppm, $\text{CO} < 5$ ppm, NO và $\text{NO}_2 < 2$ ppm.

Định lượng

Bằng phương pháp sắc ký khí.

Chỉ định

Là thuốc mê yếu, có tác dụng giảm đau, giãn cơ vận động yếu. Thường dùng phối hợp với các thuốc mê khác như halothan, isofluran, enfluran hay thiopental Na. Khi gây mê bệnh nhân có triệu chứng như bị bệnh hysteri (cười).

N_2O còn dùng trong các phẫu thuật răng do khả năng hồi phục nhanh, trong sản khoa do có tác dụng giảm đau. Thường sử dụng chung với oxy (60% + 40% O_2).

N_2O được đào thải khá nhanh sau 1–2 phút khi ngưng sử dụng.

Bảo quản

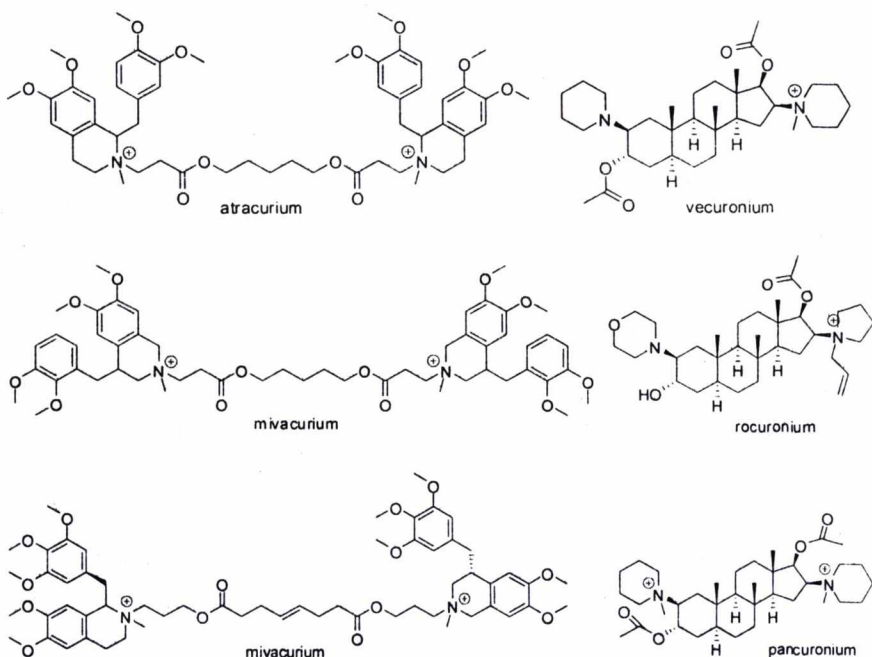
Trong bình thép sơn xanh.

2.2.3. Nhóm gây mê có tác dụng giãn cơ kiểu cura (xem chương thuốc giãn cơ)

Đó là các chất phong bế thần kinh cơ thường dùng làm thuốc tiền mê khi thông khí quản và duy trì mê trong các phẫu thuật cần có sự giãn cơ, đồng thời thuốc cũng chẹn sự dẫn truyền thần kinh cơ. Thuốc giãn cơ kiểu này chia làm hai loại theo cách tác động:

Nhóm khử cực: đại diện là suxamethonium iodid thường sử dụng để làm giãn cơ ngoại biên hoàn toàn và liệt cơ trong các phẫu thuật tai mũi họng, dạ dày, mắt, sản khoa.

Nhóm không khử cực: thường hỗ trợ cho các thuốc gây mê, làm thuận tiện hơn trong thủ thuật thông khí quản và giãn cơ trong các phẫu thuật. Gồm các thuốc: atracurium; cisatracurium; mivacurium; pancuronium; rocuronium; vecuronium.



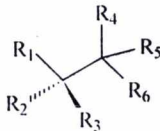
TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu đúng nhất trong các câu sau:

1. Bản chất các halogen gắn vào thuốc mê

- A. Br có tác dụng gây mê mạnh nhất
- B. Cl có tác dụng gây mê yếu nhất
- C. Iod chỉ có tác dụng sát trùng
- D. F có tác dụng gây mê mạnh nhất
- E. Br còn có tác dụng sát khuẩn

Cho công thức của thuốc mê sau



2. Công thức của halothan là :

- A. $R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=R_5=R_6=F$
- B. $R_1=Cl$, $R_2=Br$, $R_3=H$, $R_4=R_5=R_6=F$
- C. $R_1=H$, $R_2=Br$, $R_3=Cl$, $R_4=Cl$, $R_5=R_6=F$
- D. $R_1=H$, $R_2=Br$, $R_3=Cl$, $R_4=R_5=R_6=F$
- E. $R_1=Cl$, $R_2=R_3=H$, $R_4=R_5=R_6=Br$

3. Tính chất nào sau đây là không đúng với halothan

- A. Là chất lỏng bay hơi nhanh
- B. Có thể gây hoại tử gan
- C. Gây cháy nổ nguy hiểm
- D. Gây giãn tử cung
- E. Ngày nay vẫn còn sử dụng

4. Các thuốc gây mê bay hơi có thể định lượng bằng phương pháp

- A. Acid kiềm
- B. Môi trường khan
- C. Sắc ký lỏng hiệu năng cao
- D. Sắc ký khí
- E. Chuẩn độ điện thế

5. Các phát biểu nào là sai với fentanyl

- A. Là dẫn chất của morphin
- B. Chỉ dùng đường tiêm
- C. Có tác dụng giảm đau > 100 lần morphin
- D. Gây nghiện
- E. Có cấu trúc xương sống giảm đau

THUỐC KÍCH THÍCH THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cấu trúc của một số thuốc kích thích thần kinh trung ương: nhóm xanthin, phenylisopropylamin, strychnin.
2. Phân tích được những đặc tính liên quan đến kiểm nghiệm các thuốc strychnin sulfat, cafein và amphetamin.
3. Trình bày được chỉ định, độc tính và tác dụng phụ của chúng.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa thuốc kích thích thần kinh trung ương

Khi thần kinh trung ương bị ức chế, nhiều cơ năng hoạt động của cơ thể bị suy giảm, như cảm giác, vận động, tiêu hóa, tuần hoàn, hô hấp, trao đổi chất...

Thuốc kích thích thần kinh trung ương là các chất có tác dụng gây sự hưng phấn, hồi phục lại các chức năng đã suy giảm do hệ thần kinh trung ương bị ức chế.

Thuốc kích thích thần kinh trung ương có thể chia thành nhiều nhóm. Danh từ chất kích thích (stimulant) dùng để gọi cho các chất có tác động kích thích trên thần kinh trung ương, các tác động này biểu thị chủ yếu về hoạt động thần kinh vận động. Danh từ các chất hồi sức (analeptic) dùng để gọi các chất có tác động chủ yếu trên các khu trung tâm tự động, liên quan đến hô hấp và tuần hoàn.

Ranh giới giữa tác động kích thích và tác động hồi sức không rõ ràng, thí dụ cafein được xếp vào nhóm hồi sức, nhưng ở liều cao có tác dụng kích thích.

Các thuốc kích thích thần kinh trung ương có thể có ảnh hưởng đến nhiều bộ phận, nhiều vùng khác nhau của hệ thần kinh trung ương, tuy nhiên, ở liều lượng thích hợp mỗi nhóm thuốc thường có tác dụng ưu tiên trên một vùng nhất định, thí dụ tác dụng ưu tiên trên não, trên hành não, hoặc ưu tiên trên tủy sống.

1.2. Phân loại thuốc kích thích thần kinh trung ương

Dựa vào tác dụng dược lý chọn lọc của các thuốc kích thích thần kinh trung ương, có thể chia thành các nhóm sau:

◆ Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên hành não

Nhóm này có tác dụng kích thích trung tâm hô hấp, và tuần hoàn, bao gồm: niketamid, camphor và các dẫn chất camphor, pentylentetrazol (*xem chương thuốc kích thích hệ hô hấp*)

◆ Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên vỏ não

Thuốc có tác dụng chống mệt mỏi, ngủ gà, gồm có: cafein, ephedrin,...

◆ Thuốc kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên tủy sống

Thuốc có tác dụng tăng phản xạ, hoạt động thần kinh cơ: strychnin

◆ Thuốc kích thích tâm thần kinh (trí tuệ và hành vi)

Thuốc có tác dụng làm tăng vận động và hoạt động trí tuệ, gồm có: amphetamin, dextro-amphetamin, fenfluramin,...

◆ Các thuốc chống trầm cảm

Thuốc có tác dụng tăng lượng catecholamin (đặc biệt là nor-adrenalin) ở khe sinap giao cảm trung ương (*xem chương các thuốc chống trầm cảm*).

1.3. Chỉ định thuốc kích thích thần kinh trung ương

Do có tác dụng kích thích thần kinh trung ương, các thuốc này được chỉ định trong các trường hợp:

- Giải độc thuốc ngủ, thuốc gây ức chế thần kinh trung ương: pentylentetrazol, doxapram,...
- Hỗ trợ hô hấp và tuần hoàn trong trường hợp hồi sức cấp cứu: cafein, niketamid, camphor và dẫn chất natri camphorsulfonat tan trong nước,...
- Chống ngủ gà: cafein, amphetamin,...
- Chống suy nhược cơ: strychnin,...

Ngoài ra một số thuốc kích thích thần kinh trung ương bị lạm dụng như là những chất ma túy, gây ảo giác, sáng khoái: cocain, amphetamin, methamphetamin,...

Một số thuốc khác dùng trị béo phì do ức chế trung tâm thèm ăn như: fenfluramin, dextro-amphetamin,...

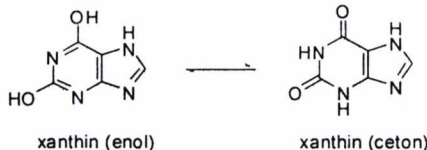
2. MỘT SỐ NHÓM THUỐC THÔNG DỤNG

2.1. Thuốc kích thích thần kinh trung ương trên vỏ não và hành não

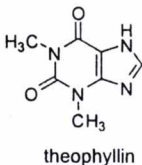
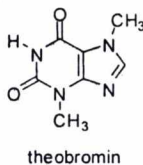
ALKALOID XANTHIN – CAFEIN

Cấu trúc

Các alkaloid xanthin có khung chính purin, được tạo thành từ sự ngưng tụ hai vòng pyrimidin và imidazol. Xanthin tồn tại dưới hai dạng đồng phân enol và ceton, dạng enol biểu hiện tính acid của các dẫn chất.



Nhóm xanthin này có ba chất chính: cafein (1,3,7-trimethyl xanthin), theophyllin (1,3-dimethyl xanthin) và theobromin (3,7-dimethyl xanthin).



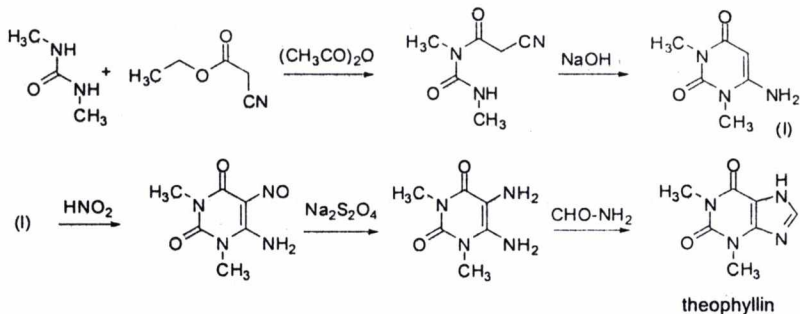
Nguồn gốc và điều chế

* Chiết xuất

Cafein, theophyllin có trong lá trà, hạt cafe (1–3% cafein). Theobromin có trong quả cacao (3%). Có thể thu được các chất trên từ nguồn nguyên liệu thiên nhiên bằng phương pháp chiết xuất với nước hoặc dung môi hữu cơ (cloroform, benzen,...), hoặc bán tổng hợp (nhân xanthin) hoặc tổng hợp toàn phần (từ acid uric, dẫn xuất urea...).

* Tổng hợp toàn phần theophyllin và cafein từ dimethylurea

Tổng hợp theophyllin



Tổng hợp cafein:



Tính chất chung

Lý tính

Bột kết tinh trắng, không màu, không mùi, vị đắng. Dễ thăng hoa.

Độ tan: ít tan trong nước lạnh, tan trong nước sôi (cafein tan nhiều nhất trong ba chất), tan trong cồn, cloroform, ít tan trong ether, benzen.

Nhiệt độ nóng chảy:

– Cafein: ở 234–237 °C,

– Theobromin: 342–343 °C,

– Theophyllin: 270–274 °C.

Hóa tính

Theobromin và theophyllin là những chất *lưỡng tính*, có khả năng tạo muối với các acid và kiềm. Cafein không còn H linh động, chỉ có tính kiềm yếu. Tính chất này được dùng để phân biệt cafein với theophyllin và theobromin.

Theophyllin và theobromin phản ứng với muối kim loại trong môi trường kiềm, cafein không cho phản ứng này. Trong môi trường kiềm, cafein không bền chuyển thành caffeidin không có tác dụng dược lý nhưng có độc tính có thể gây ung thư ở người. Caffeidin có thể bị nitroso hóa trong cơ thể tạo dẫn chất mononitroso caffeidin, một chất gây ung thư mạnh.

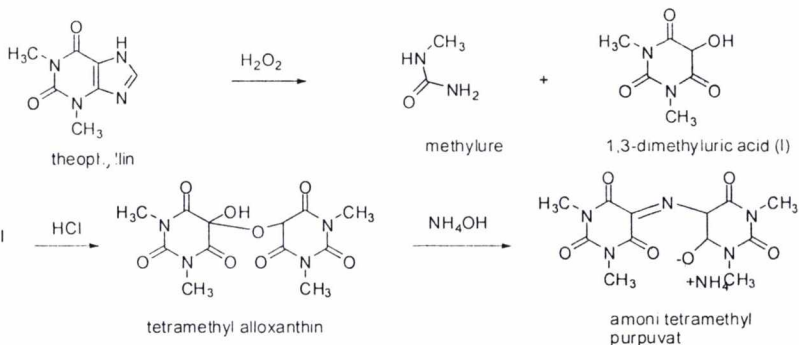


Bảng 40.1. Tóm tắt các phản ứng định tính của các xanthin

Chất	AgNO ₃	CoCl ₂
Theophyllin	Tủa tinh thể trắng ở nhiệt độ thường	Tủa trắng ánh hồng
Theobromin	Tạo khối keo gelatin khi đun nóng	Tủa xanh lá cây
Cafein	Không phản ứng	Không phản ứng

Các xanthin cho phản ứng chung với các thuốc thử chung của alkaloid. Ngoại lệ, cafein không cho phản ứng với thuốc thử Mayer (potassium mercuric iodid).

Các xanthin cho phản ứng đặc trưng Murexide (*phản ứng chung của nhân purin*): khi đun nóng các chế phẩm với các chất oxy hóa (brom, H₂O₂/HCl, HNO₃), thêm vài giọt ammoniac thu được muối ammonium purpuric màu đỏ tía:



$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$,

P.t.l: 193,2

Tên khoa học: 1,3,7-trimethyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dion

Tên khác: 1,3,7-trimethylxanthin

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phản ứng Murexid: đun nóng chế phẩm với nước brom (hay chất oxy hóa $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$ hoặc acid HNO_3), thêm vài giọt amoniac vào sẵn sẽ xuất hiện màu đỏ tía.

– Phản ứng với thuốc thử chung alkaloid:

+ Cafein cho các phản ứng chung của alkaloid (ngoại trừ thuốc thử Mayer).

+ Cafein không cho phản ứng với CoCl_2 trong môi trường kiềm

Thử tính khiết

– Tìm alkaloid lạ: không được cho tủa với thuốc thử Mayer (tạp chất xanthin khác)

– Tìm giới hạn theophyllin và theobromin: dung dịch chất thử không được có phản ứng acid với thymolphthalein (màu xanh xuất hiện khi thêm không quá 0,1 ml dung dịch NaOH 0,05 N).

Định lượng

Phương pháp đo iod: định lượng cafein bằng iod chuẩn trong môi trường acid: cho dung dịch cafein tác dụng với một lượng thừa dung dịch iod trong môi trường acid (có KI), tạo thành tủa periodid. Lọc loại bỏ tủa, định lượng iod thừa bằng dung dịch natri thiosulfat, dùng chỉ thị hồ tinh bột.

Tính chất

Amphetamin được sử dụng dưới dạng hữu triền hoặc dạng racemic:

** dl Amphetamin*

Chất lỏng linh động, hằng, vị đắng, bay hơi chậm ở nhiệt độ phòng

Tỷ trọng 0,913

Điểm sôi ở 760mmHg: 200–203 °C.

Tan nhẹ trong nước, tan trong alcol, ether, dễ tan trong acid.

** dl Amphetamin sulfat*

– Tinh thể, vị đắng nhẹ tiếp theo là cảm giác tê lưỡi.

– Điểm nóng chảy trên 300 °C (kèm sự phân hủy)

** d Amphetamin sulfat (Dextro amphetamin sulfat)*

Tinh thể hình đĩa hoặc hình que

Năng suất quay cực: + 21,8°

Điểm chảy trên 300 °C

Tan được trong nước, khó tan trong alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR

– Chế phẩm phải đạt yêu cầu của thử nghiệm năng suất quay cực

– Amphetamin tác dụng với benzoyl clorid/NaOH tạo tủa là dẫn chất benzoyl, có điểm chảy trong khoảng 131–135 °C.

Định lượng

Phương pháp định lượng môi trường khan với dung môi acid acetic băng, dung dịch chuẩn độ acid percloric, điểm tương đương được phát hiện bằng cách đo thế.

Tác dụng

Do trong cấu trúc không chứa nhóm OH alcol và phenol so với ephedrin, tính thân dầu của amphetamin tăng lên nên dễ dàng đi vào thần kinh trung ương.

Tác động kích thích thần kinh trung ương gây ra đỡ mệt mỏi, hết buồn ngủ, tăng trí nhớ và tăng khả năng tổng hợp.

Tác động gây chán ăn do làm suy nhược trung khu cảm giác đói.

Chỉ định

– Trị bệnh hay buồn ngủ hoặc gia tăng khả năng cố gắng về thể chất hoặc tinh thần.

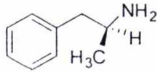
– Trị hôn mê do ngộ độc barbituric (tiêm bắp hoặc tĩnh mạch).

Chú ý

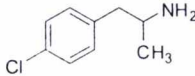
– Lạm dụng amphetamin sẽ đưa đến suy kiệt vì cơ thể luôn ở trạng thái kích thích.

– Có sự dung nạp và lệ thuộc với amphetamin.

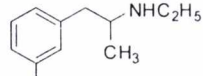
◆ Liên quan cấu trúc và tác dụng của các chất có tác dụng giống amphetamin



S(+)-amphetamin



p-chloroamphetamin



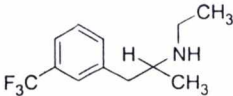
fenfluramin

Liên quan giữa cấu trúc các dẫn chất nhóm phenylisopropylamin và tác động giống amphetamin của chúng được tóm tắt trong (Bảng 41.2) sau:

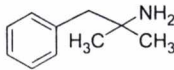
Bảng 41.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của các phenylisopropylamin

Cấu trúc	Vị trí	Tác động giống amphetamin
	A: Amin cuối mạch	N-methyl > NH ₂ > NHR > NR ₁ R ₂
	B: Carbon bất đối	S(+) > () > R(-)
	C: Nhóm α-methyl	Có ảnh hưởng quan trọng đến tác động Thay bằng H làm giảm tác động
	D: Tại vị trí	-OH: giảm hiệu quả = O: duy trì tác động và hiệu quả
	E: Thế trên nhân thơm	Không thế trên nhân thơm ưu thế hơn

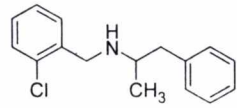
◆ Dẫn chất của amphetamin có tác dụng gây chán ăn



fenfluramin



phentermin

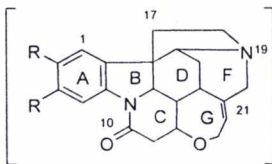


clobenzorex

Các chất này được dùng trong điều trị thừa cân, do cơ chế gây chán ăn. Tuy vậy, cần thay đổi chế độ dinh dưỡng hợp lý, tập thể dục đều đặn hơn là dùng thuốc.

2.2. Chất kích thích thần kinh tử sống

STRYCHNIN SULFAT



H₂SO₄ · 5H₂O

Bruxin R = OCH₃

Strychnin R = H

(C₂₁H₂₂O₂N₂)₂ · H₂SO₄ · 5H₂O

P.t.l: 857,0

Năm 1818, Pelletier và Caventou lần đầu tiên, đã chiết được strychnin và brucin từ hạt *Strychnos nux vomica* –Loganiaceae

Điều chế

Chiết alkaloid base từ hạt *Strychnos* sp. bằng dung môi hữu cơ (như dầu hỏa), sau khi đã kiềm hóa bột dược liệu bằng nước vôi. Chuyển sang dạng muối sulfat bằng acid sulfuric loãng. Thường dùng các dạng muối: strychnin sulfat (Pháp, Việt Nam); strychnin nitrat (Nga, Mỹ), hoặc strychnin hydroclorid (Hungari, Trung Quốc)

Năm 1954, Woodward đã tổng hợp toàn phần strychnin, chủ yếu chứng minh cấu trúc.

Tính chất

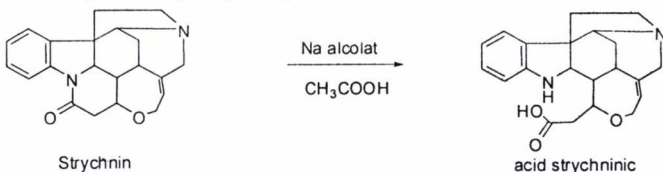
Strychnin sulfat là những tinh thể hình kim, không màu hoặc bột kết tinh trắng, không mùi, vị rất đắng (dung dịch 1/500000 vẫn còn vị đắng).

Nhiệt độ nóng chảy (dạng khan) khoảng 200°C kèm theo sự phân hủy.

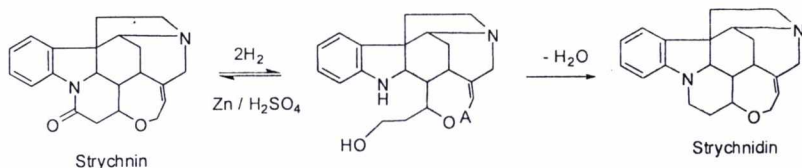
Tan trong nước, alcol, ít tan trong cloroform, không tan trong ether.

Hóa tính

- * Tính kiềm: do N19, có thể tạo muối với các acid.
- * Nhân thơm: phản ứng thế trên nhân thơm với HNO_3 20% tạo dẫn chất nitro có màu vàng; với clor tạo dẫn chất mono, di hoặc triclo-strychnin tựa trắng.
- * Nhân indol: đun sôi dung dịch strychnin với dung dịch vanilin 1% trong glycerin, khi có mặt acid sulfuric, tạo màu tím hồng.
- * Phản ứng hydrogen hóa có xúc tác: strychnin chuyển thành dihydrostrychnin, do bão hòa liên kết đôi 21 ở vòng G (vòng 7 cạnh).
- * Phản ứng với thuốc thử đặc hiệu của alkaloid:
 - Với thuốc thử Otto (kalibicromat / acid sulfuric đđ.): tạo màu tím, chuyển sang xanh, sau đó mất màu.
 - Với acid HNO_3 đđ không cho màu đỏ (phản ứng phân biệt với brucin).
- * Chức lactam: phản ứng xà phòng hóa

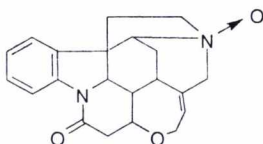


– Khử hóa



* Phản ứng ở N₁₉

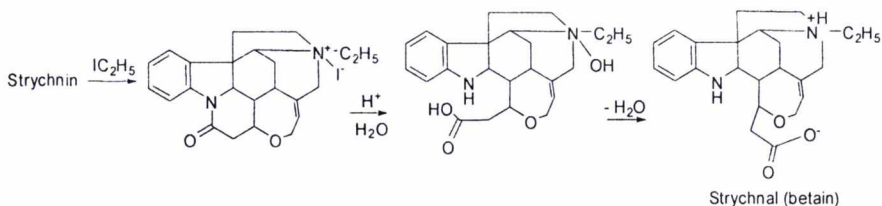
Tạo genostrychnin (alkaloid N-oxyd): để phản ứng này xảy ra, alkaloid phải có N trong vòng no, có mang nhóm thế trên N (amin III vòng no).



genostrychnin

* Tạo strychnal:

Chuyển strychnin thành strychnal (giảm độc 10 lần)



Strychnal (betain)

Tác dụng

Kích thích thần kinh trung ương, nhưng có tác dụng chọn lọc trên tuỷ sống. Kích thích phản xạ, tăng hoạt động cơ, kích thích sự trao đổi chất trong cơ thể, kích thích tiêu hóa, tăng tiết dịch tiêu hóa làm ăn ngon.

Liều điều trị: làm tăng dinh dưỡng cơ, trị tê liệt, đái dầm.

Liều cao: kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch ở hành não, dùng trong trường hợp các trung tâm này bị ức chế.

Liều độc: gây kích thích mạnh tuỷ sống làm tăng phản xạ và gây co giật mạnh kiểu tetani. Kiểu co giật do strychnin xảy ra có tính phản xạ, khi bị tác động bởi các tác nhân bên ngoài như tiếng động, ánh sáng. Do vậy khi bị ngộ độc strychnin phải để bệnh nhân trong buồng tối, tránh tiếng động và dùng thuốc chống co giật, thuốc ngủ,...

Chỉ định

Trị suy nhược và viêm nhiều dây thần kinh, đau thần kinh, mệt mỏi, đái dầm.

Mệt mỏi, mới ốm dậy, kém ăn

Liều dùng

Uống 1 mg/lần, 5 mg/24 giờ, tối đa: 6 mg/lần; 18 mg/24 giờ

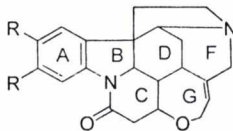
Tiêm dưới da 1 mg/lần, 3 mg/24 giờ, tối đa: 2 mg/lần; 10 mg/24 giờ.

Bảo quản

Bảng A, tránh ánh sáng

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Cấu trúc đúng của cafein:
 - A. 1,3-Dimethylxanthin
 - B. 1,7-Dimethylxanthin
 - C. 1,5-Dimethylxanthin
 - D. 1,3,5-Trimethylxanthin
 - E. 1,3,7-Trimethylxanthin
2. Phương pháp được áp dụng định lượng cafein nguyên liệu:
 - A. Phương pháp môi trường khan
 - B. Phương pháp chuẩn độ iod
 - C. Tạo kết tủa với TT Mayer, sấy, cân
 - D. Đo quang (thuốc thử Mayer)
 - E. Phương pháp sắc lý lỏng hiệu năng cao (HPLC)
3. Phát biểu nào sau đây đúng với tác dụng dược lý (xếp theo chiều giảm dần) của các dẫn chất xanthin:
 - A. Lợi tiểu: cafein > theobromin > theophyllin
 - B. Giãn phế quản: theophyllin > theobromin > cafein
 - C. Kích thích TKTW: cafein > theophyllin > theobromin
 - D. A và B đúng
 - E. B và C đúng
4. Đánh số cấu trúc strychnin



5. Tác dụng dược lý của strychnin
 - A. Liều điều trị: làm tăng cường kiện và dinh dưỡng cơ, trị tê liệt, đái dầm.
 - B. Liều cao hơn: kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch ở hành não.
 - C. Liều độc: gây co giật mạnh kiểu tetani
 - D. A và B đúng
 - E. A, B và C đều đúng
6. Tóm tắt liên quan cấu trúc các phenylisopropylamin và tác dụng giống amphetamin của chúng.
7. Viết cơ chế phản ứng định tính amphetamin với benzoyl clorid.
8. Viết cơ chế phản ứng định lượng amphetamin trong môi trường khan.
9. Phương pháp khác để định lượng amphetamin.

THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM

MỤC TIÊU

1. Các nhóm thuốc chống trầm cảm chính và cơ chế tác động của các nhóm thuốc.
2. Một số thuốc chống trầm cảm thường dùng.
3. Hướng dẫn sử dụng các thuốc chống trầm cảm: chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ, tương tác thuốc.

1. ĐẠI CƯƠNG

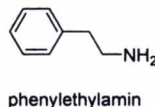
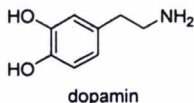
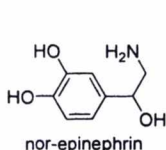
1.1. Giới thiệu sơ lược về bệnh trầm cảm

Là một trong những bệnh tâm thần phổ biến nhất. Có khoảng 5–6% dân số đang bị trầm cảm và khoảng 10% người có nguy cơ mắc bệnh. Triệu chứng thường không rõ rệt, khó phát hiện có thể là những biểu hiện suy nhược tính khí, giảm hứng thú trong hoạt động chán ăn, mệt mỏi mất ngủ, giảm tính tập trung, giảm khả năng tình dục thậm trí có thể có ý định tự tử...

Nguyên nhân của bệnh trầm cảm

Thuyết amin

Từ những năm 50 người ta đã dùng reserpin trong điều trị các bệnh tâm thần phân liệt kích động. Sau đó người ta tìm ra cơ chế tác động của reserpin là phá hủy các hạt dự trữ ở tận cùng thần kinh làm cho các amin dẫn truyền thần kinh như serotonin, norepinephrin tạo ra không có chỗ để dự trữ và bị phân hủy nhanh chóng: dẫn tới hủy tác động dẫn truyền thần kinh.



Ở liều cao reserpin gây ra trầm cảm. Từ cơ chế tác động của reserpin hiện nay người ta giải thích nguyên nhân của trầm cảm.

– Thiệu hụt nor-adrenalin tại các synap thần kinh trung ương.

- Thiếu hụt serotonin
 - Thiếu hụt dopamin: nhiều người bị Parkinson (thiếu dopamin) bị trầm cảm.
 - Thiếu hụt phenylethylamin chất tiền thân của các catecholamin. Trong nước tiểu người bị trầm cảm, lượng phenylethylamin giảm.
- Tất cả các thuốc chống trầm cảm đều nhằm duy trì các amin dẫn truyền thần kinh.

1.2. Các nhóm thuốc chống trầm cảm

- Nhóm thuốc chống trầm cảm 3 vòng
- Các thuốc chống trầm cảm chọn lọc serotonin
- Các thuốc ức chế monoaminoxidase (IMAO)
- Các thuốc không thuộc các nhóm trên: nefazodon, bupropion

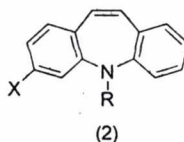
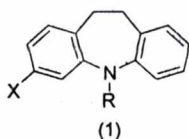
1.3. Nhóm thuốc chống trầm cảm 3 vòng

Cấu trúc

Nhóm thuốc 3 vòng hiện nay vẫn chiếm một số lượng lớn nhất trong các thuốc chống trầm cảm. Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng lại có thể chia thành nhiều nhóm nhỏ.

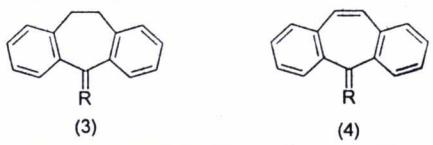
- Dẫn chất dibenzoazepin và dihydrodibenzoazepin
- Dẫn chất dibenzocycloheptadien và dibenzocycloheptatrien
- Dẫn chất dibenzoxepin và dibenzothiepin
- Dẫn chất dibenzooxazepin và benzodiazepin

♦ Dẫn chất dibenzoazepin (1) và dihydrodibenzoazepin (2)



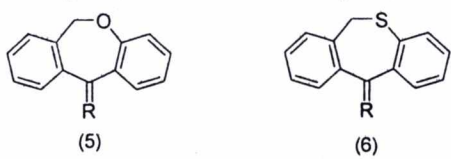
	X	R
Imipramin (1)	H	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$
Desipramin (1)	H	$-(CH_2)_3-NHCH_3$
Clomipramin (1)	Cl	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$
Trimipramin (1)	H	$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-NH(CH_3)_2 \\ \\ H \end{array} $
Opipamol (2)	H	$ -(CH_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-(CH_2)_3-OH $

◆ Dẫn chất dibenzocycloheptadien và (3) dibenzocycloheptatrien (4)



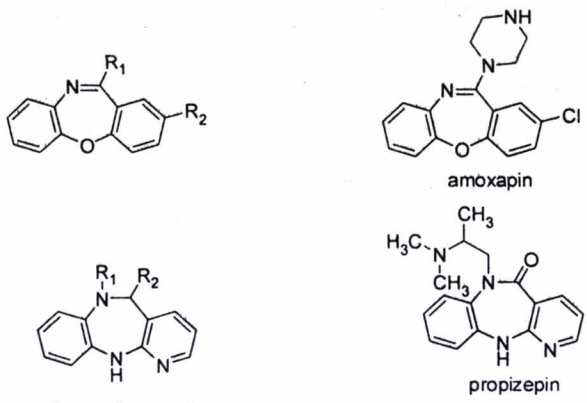
Thuốc	R
Nortriptylin (3)	$=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CH}_3$
Amitriptylin (3)	$=\text{N}-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Noxiptylin (3)	$=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Cyproheptadin (3)	
Protriptylin	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CH}_3$

◆ Dẫn chất dibenzoxepin (5) và dibenzothiepin (6)



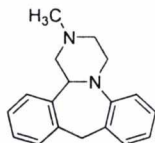
Thuốc	R
Doxepin (5)	$=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Dothiepin (6)	$=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

◆ Dẫn chất dibenzooxazepin và benzodiazepin

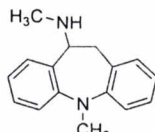


◆ Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng mới

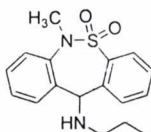
Được tìm ra vào những năm 80 và được sử dụng phổ biến ở Mỹ. Các thuốc này cũng không khác lắm với các thuốc thuộc thể hệ trước:



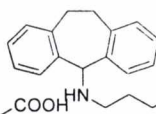
mianserin



metapramin



tianeptin



amineptin

Tác dụng

* Hệ thần kinh trung ương

Khi dùng với liều điều trị imipramin trên người bình thường có thể gây ngủ, giảm đau đầu và hơi hạ huyết áp cùng tác dụng anticholinergic (khô miệng, mờ mắt). Đối tượng cảm thấy mệt mỏi, khó tập trung suy nghĩ, bồn chồn.

Ngược lại nếu dùng thuốc trên những bệnh nhân trầm cảm tâm trạng phấn khởi sẽ tạo ra. Sau 2–3 tuần dùng thuốc tác dụng trị liệu mới rõ rệt.

* Tác dụng trên amin não

Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng làm tăng tác dụng của các amin nhờ ức chế quá trình vận chuyển và thu hồi vào tận cùng thần kinh. Imipramin và những chất cùng nhóm với amin bậc 3 cản trở sự thu serotonin và norepinephrin, ít có hiệu quả trên sự thu hồi dopamin.

* Tác dụng trên hệ thần kinh tự động

Hiệu quả chính của thuốc chống trầm cảm 3 vòng trên chức năng của hệ thần kinh tự động là ức chế sự vận chuyển norepinephrin vào tận cùng thần kinh adrenergic và kháng muscarinic, cholinergic, α_1 -adrenergic. Mờ mắt khô miệng, táo bón, bí tiểu xuất hiện ngay trong liều điều trị là do tác dụng kháng cholinergic. Amitriptylin gây những tai biến cao trong khi desipramin ít hơn.

* Tác dụng trên hệ tim mạch

Ở liều điều trị các thuốc chống trầm cảm 3 vòng có tác dụng trên hệ tim mạch. Trên người biểu hiện thông thường là hạ huyết áp thể đứng do ức chế thụ thể adrenergic. Quá liều có thể nguy hiểm tính mạng.

Chỉ định

Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng được dùng trị trầm cảm người lớn.

Một số thuốc chống trầm cảm có tác dụng rộng trong nhiều bệnh tâm thần khác. Những ứng dụng hiện nay là trị chứng dai dẳng trẻ em và người già, cơ chế không rõ ràng. Với liều 25 mg trước khi ngủ của imipramin là an toàn và hiệu quả.

Tác dụng phụ

– Các tác dụng phụ của các thuốc chống trầm cảm 3 vòng tương đối phổ biến (5%). Hầu hết các phản ứng phụ là tác dụng kháng muscarinic và nhiễm độc

não. Tác động độc tim và hạ huyết áp thể đứng cũng nghiêm trọng. Hiệu quả kháng muscarinic bao gồm khô miệng, có vị kim loại, đau thượng vị, táo bón chóng mặt, mạch nhanh, hồi hộp, mờ mắt và bí tiểu. Một điều trái ngược là tăng tiết nước bọt cũng thường gặp nhưng cơ chế chưa biết.

- Đặc biệt thận trọng cho những bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt.
- Yếu và mệt mỏi có thể là tác dụng phụ của thuốc.
- Một tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm là chuyển tiếp từ trầm cảm sang hưng cảm hay hỗn hợp trầm cảm và hưng cảm.
- Các thuốc 3 vòng làm tăng nguy cơ động kinh.
- Giảm điều tiết là tác dụng phụ về thị giác của thuốc 3 vòng.
- Làm nặng thêm glaucom.
- Các rối loạn tim mạch cũng là vấn đề cần quan tâm.
- Trẻ em đặc biệt nhạy cảm với tác dụng độc trên tim và động kinh khi dùng liều cao thuốc 3 vòng. Trẻ em có thể chết sau những tai biến hay quá liều chỉ vài trăm mg thuốc.
- Tăng trọng lượng cơ thể thường gặp với hầu hết các thuốc chống trầm cảm trừ bupropion.
- Sự chậm trễ khoái cảm tình dục có thể gặp với thuốc 3 vòng.
- Sự an toàn cho phụ nữ có thai hay trẻ nhỏ là không ổn định.
- Táo bón cũng thường xảy ra.
- Các triệu chứng khác: nôn, buồn nôn, tiêu chảy.

Chống chỉ định

Không dùng cho những bệnh nhân sau:

Suy giảm nhu động đường tiêu hóa.

Bệnh nhân glaucom góc đóng, bí tiểu, phì đại tiền liệt tuyến.

Bệnh nhân đang dùng kính sát tròng (contact lens).

Bệnh nhân nghiện rượu hay đang uống rượu.

Bệnh nhân có tiền sử động kinh vì có thể làm giảm ngưỡng co giật.

Bệnh nhân Parkinson vì làm xấu những triệu chứng của bệnh.

Dùng hết sức thận trọng nhất là đối với trẻ em mắc bệnh tim.

Thuốc có thể làm trầm trọng hơn bệnh tâm thần phân liệt.

Bệnh nhân hen suyễn.

Bệnh nhân mãn cảm.

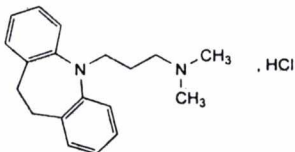
Bệnh nhân bị bệnh gan.

Bệnh nhân cường giáp hay đang dùng nội tiết tố tuyến giáp.

2. CÁC THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM CHÍNH

2.1. Nhóm thuốc chống trầm cảm 3 vòng

IMIPRAMIN HYDROCLORID



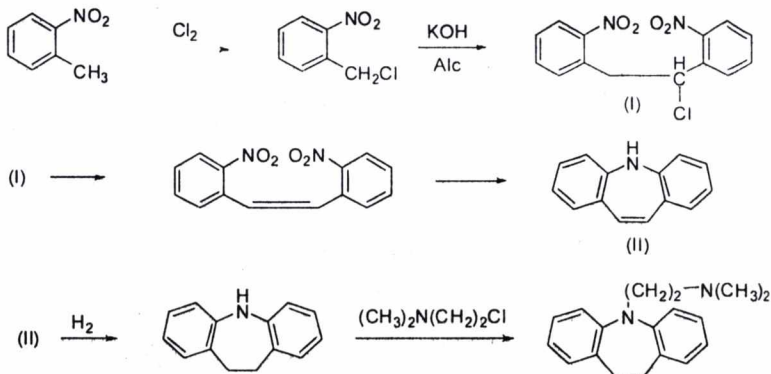
$C_{19}H_{21}N_2 \cdot HCl$

P.t.l: 316,9

Tên khoa học:

5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin hydro clorid.

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, dễ tan trong nước cồn aceton. Không tan trong ether, benzen

Nhiệt độ nóng chảy: 170–174 °C

UV: 251nm và một vai phụ ở 270 nm

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phản ứng với acid picric.
- Phổ UV (HCl 0,01M) cho cực đại ở 251nm và một vai ở 270 nm.
- IR.
- Hòa chế phẩm trong HNO_3 cho màu xanh.

- Hòa chế phẩm trong quinhidron/methanol không cho màu đỏ trong vòng 15 phút.

- Phản ứng của clorid.

Thử tinh khiết

Độ trong

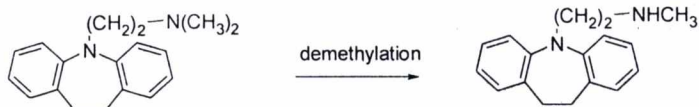
pH (dung dịch trong nước có pH = 5), tạp chất liên quan (sắc ký), kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Hoà tan chế phẩm trong cloroform và thêm dung dịch thủy ngân acetat. Chuẩn độ với acid pecloric 0,1M, dùng metanil vàng làm chỉ thị.

Tác dụng

Imipramin là thuốc chống trầm cảm 3 vòng dibenzoazepin. Imipramin gây ức chế thu hồi chất dẫn truyền thần kinh ở màng tế bào thần kinh. Điều này làm tăng lượng chất dẫn truyền thần kinh tự do tại synap. Imipramin là một amin bậc 3, ức chế thu hồi serotonin hơn amin bậc 2. Imipramin bị chuyển hóa thành amin bậc 2 (desipramin).



Chỉ định

Trị trầm cảm, trị đau đầu trẻ em và người già.

Tác dụng phụ (*Xem phần đại cương*)

Mất ngủ hạ ngưỡng động kinh.

Khô miệng, mờ mắt, mệt mỏi, khó tập trung và suy nghĩ, bồn chồn.

Imipramin làm kéo dài thời gian QT và PR nên đôi khi cũng dùng trị loạn nhịp.

Chống chỉ định và tương tác thuốc (*Xem phần đại cương*)

Dạng dùng

Viên nén 10, 25, 50 mg.

Dung dịch tiêm 25 mg trong 2 ml.

Liều dùng

Chống trầm cảm: 18– 65 tuổi bắt đầu với 25 mg và tăng đến 200 mg/ngày.

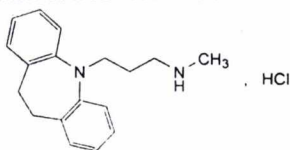
Trên 65 tuổi 25 mg/ngày uống vào lúc ngủ.

Trẻ em 1,5 mg/kg/ngày.

Tiêm bắp 20 –30 mg/ngày.

Trị đau đầu: Trên 6 tuổi 10 –25 mg.

DESIPRAMIN HYDROCHLORID



$C_{18}H_{22}N_2 \cdot HCl$

P.t.l: 302,8

Tên khoa học:

10,11-dihydro-5-(3-methylaminopropyl)-5H-dibenz[b,f]azepin- hydroclorid.

Chỉ định

Trị trầm cảm, bị ám ảnh, hoảng sợ.

Trị chứng thiếu tập trung hay giảm vận động.

Trị bệnh thần kinh (bệnh thần kinh do đái tháo đường).

Trị dai dẳng.

Dạng dùng

Viên nén. 10, 25, 50, 75. 100, 150 mg desipramin hydroclorid.

Liều dùng

* Trị trầm cảm

Người lớn 18 –65 tuổi 50 –75 mg/ngày chia nhiều lần và có thể tăng tới 200 mg/ngày. Liều tối đa 3000 mg/ngày.

> 65 tuổi 20 mg/ngày.

Trẻ em 6 –12 tuổi : 1–3 mg/kg/ngày tối đa 5 mg/ngày.

* Trị ám ảnh, hoảng sợ

Người lớn: 25 mg/lần $\times$ 3 lần ngày có thể tăng đến 200 mg/ngày tối đa 300 mg/ngày.

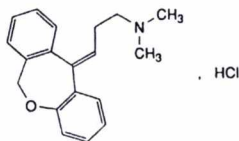
* Trị chứng thiếu tập trung hay giảm vận động

Người lớn: 25 mg/lần $\times$ 3 lần ngày, có thể tăng đến 200 mg/ngày tối đa 300 mg/ngày.

* Trị bệnh thần kinh (bệnh thần kinh do đái tháo đường)

Người lớn: 75 –150 mg/ngày.

DOXEPIN HYDROCLORID



$C_{19}H_{21}NO \cdot HCl$

P.t.l: 315,8

Tên khoa học: (*E*)-3-(dibenzo[*b,e*]oxepin-11(6*H*)-yliden)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin hydroclorid.

Chỉ định

Chống trầm cảm.

Mất ngủ.

Phòng đau nửa đầu.

Trị ngứa, eczema.

Liều dùng

* *Chống trầm cảm:*

Người lớn trên 18 tuổi và dưới 65 tuổi: 50–75 mg/ ngày chia 3 lần.

Trên 65 tuổi: 25–50 mg/ngày. Tối đa 150 mg/ngày.

Trẻ em trên 12 tuổi: 25–50 mg/ngày có thể tăng đến 100 mg/ngày.

Trẻ em dưới 12 tuổi: không có chỉ định chính xác.

* *Mất ngủ:*

Người lớn: 10–50 mg/ngày trước khi ngủ.

* *Phòng đau nửa đầu:*

Người lớn: 10–150 mg/ngày.

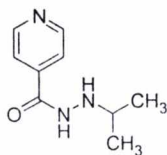
* *Trị ngứa, eczema:*

Người lớn: dùng ngoài dạng kem 5%, 3 lần ngày mỗi lần cách nhau khoảng 3–4 giờ, trong 8 ngày. Trẻ em chưa có thông báo về tính an toàn và hiệu quả.

2.2. Thuốc ức chế monoamin oxydase

Lịch sử

Vào năm 1951, isoniazid và các dẫn chấtisopropyl, iproniazid, có tác dụng chống lao tốt và người ta thấy rằng iproniazid có tác dụng làm phần kích ở bệnh nhân lao.



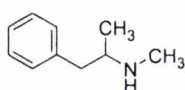
iproniazid

Năm 1952, Zeller và cộng sự thấy rằng iproniazid trái ngược với isoniazid, lại ức chế enzyme MAO. Những nghiên cứu sau này của Kline và Crane cho thấy iproniazid đã được dùng làm thuốc trị trầm cảm. IMAO đã đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của tâm thần học hiện đại.

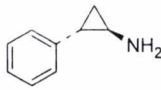
Những thuốc IMAO đầu tiên được dùng trong điều trị trầm cảm có cấu trúc

hydrazin và có độc tính cao với gan. Isocarboxazid là dẫn chất hydrazid, chất này có thể phải chuyển thành hydrazin tương ứng cho tác dụng ức chế MAO kéo dài. Sau này nhiều hợp chất không liên quan tới hydrazin đã được tìm thấy và có tác dụng ức chế MAO mạnh.

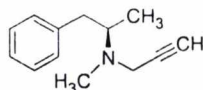
Một vài chất có cấu trúc liên quan tới amphetamin được tổng hợp để kích thích thần kinh trung ương. Sự đóng vòng của mạch nhánh amphetamin dẫn tới tạo thành tranlylcypromin. Selegilin và một vài IMAO là dẫn chất của propargylamin chứa mạch acetylenic.



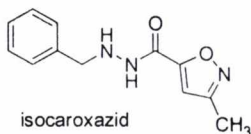
amphetamin



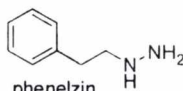
tranlylcypromin



selegilin



isocaroxazid



phenelzin

Tác dụng

Tác dụng dược lý của các thuốc IMAO gần giống như tác dụng của các thuốc 3 vòng vì làm kéo dài tác dụng của các amin thần kinh. Tuy nhiên do cơ chế khác nên cũng có thể có những khác biệt:

- Hệ thần kinh trung ương: các IMAO có thể có tác dụng kích thích thần kinh trung ương.
- Tác dụng trên amin não: các IMAO làm tăng hoạt lực của monoamin bằng cách làm giảm sự chuyển hóa bởi MAO. MAO rất quan trọng trong điều hòa chuyển hóa catecholamin và serotonin ở thần kinh hay tế bào đích.
- Khi sử dụng IMAO chung với các amin như tyramin (có trong phomat) hay serotonin (có trong chuối) thì có thể làm tăng các amin thần kinh (do các amin này không kịp chuyển hóa) dẫn đến tăng hoạt tính giao cảm dẫn đến tăng huyết áp kịch phát).

Khi sử dụng IMAO (không dùng chung với các amin) có thể dẫn đến hạ huyết áp do hai cơ chế:

- Dưới tác dụng của IMAO lượng nor-adrenalin ở đầu tận cùng dây giao cảm tăng sẽ dẫn đến tác dụng điều hòa ngược là ức chế hoạt tính của tyrosin hydroxylase làm giảm tổng hợp nor-adrenalin.
- Ở gan MAO có tác dụng khử amin của tyramin. Khi MAO bị ức chế tyramin không bị khử sẽ vào máu tập trung ở nút dây thần kinh giao cảm. Ở đó tyramin bị dopamin oxydase oxy hóa thành octopamin một chất dẫn truyền thần kinh giả cạnh tranh với nor-adrenalin và không có tác dụng tăng huyết áp.

Selegilin gần đây được dùng trong điều trị Parkinson, có tác dụng duy trì dopamin. Cần chú ý các IMAO không chỉ ức chế MAO mà còn ức chế những enzym khác và chúng ảnh hưởng đến chuyển hóa ở gan đối với nhiều thuốc.

Chỉ định

IMAO có hiệu quả trong chứng sợ hãi.

Các thuốc này cũng có hiệu quả trong kiểm soát stress gây ra bởi những lo lắng, giật mình, hồi ức đau khổ của những sự kiện gây chấn thương và rối loạn giấc ngủ.

Có thể dùng trị hạ huyết áp thể đứng khi phối hợp với tyramin.

Tác dụng phụ

Phản ứng độc khi quá liều IMAO xuất hiện sau vài giờ.

Hậu quả của quá liều là kích động, ảo giác tăng hay giảm phản xạ và co giật.

Ngộ độc IMAO phức tạp và nguy hiểm hơn các thuốc khác trị bệnh tâm thần, nguy hiểm nhất là tác dụng lên hệ thống gan, não, và tim. Độc tính gan dường như không liên quan tới liều hay thời gian điều trị và tai biến khi dùng IMAO thường thấp. Tuy nhiên khi ngộ độc xảy ra thì thường nặng vì các hợp chất hydrazin gây phá hủy tế bào gan. Cần phải ngừng thuốc IMAO.

Sự kích thích thần kinh quá mức dẫn đến co giật, mất ngủ, tăng tiết mồ hôi, kích động ảo giác nhầm lẫn.

Hạ huyết áp thể đứng cũng là độc tính của IMAO.

Chống chỉ định

Không nên dùng cho bệnh nhân đang dùng kính áp tròng (contact lens)

Không dùng cho bệnh nhân nghiện rượu hay đang uống rượu, bia.

Không dùng cho bệnh nhân có tiền sử động kinh vì có thể làm giảm ngưỡng co giật.

Dùng hết sức thận trọng nhất là đối với trẻ em mắc bệnh tim.

Thuốc có thể làm trầm trọng hơn bệnh tâm thần phân liệt.

Không dùng cho bệnh nhân hen suyễn.

Ngừng thuốc vài ngày trước khi phẫu thuật vì thuốc có thể làm tăng huyết áp.

Không dùng cho bệnh nhân mẫn cảm.

Không dùng cho bệnh nhân bị bệnh gan.

Không dùng cho bệnh nhân cường giáp hay đang dùng nội tiết tố tuyến giáp.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú trừ khi thật cần thiết, vì đã thấy những ảnh hưởng trên trẻ sơ sinh làm chậm lớn, có những triệu chứng bất thường.

Tương tác thuốc

Barbituric và cabamazepin kích thích hệ enzym ở gan làm tăng chuyển hóa thuốc.

Dùng thận trọng với người uống rượu vì làm tăng trầm cảm.

Làm giảm sinh khả dụng của levodopa vì làm giảm hoạt động đường tiêu hóa.

Làm tăng tác dụng của các thuốc cường giao cảm.

Không dùng với các thuốc chứa opiat vì tăng sự hoảng sợ.

Tác dụng của các amin giao cảm được tăng bởi sự làm chậm phân hủy các amin giao cảm ngoại sinh như tyramin và tăng dự trữ catecholamin ở cuối thần kinh.

Tăng huyết áp cũng thấy khi dùng chung IMAO với các amin giao cảm, methyldopa, dopamin. Khi muốn chuyển từ một IMAO sang IMAO khác hay sang thuốc 3 vòng cần một thời gian 2 tuần.

Các thuốc tác dụng block α -adrenergic (phentolamin 2–5 mg, tiêm tĩnh mạch) hay chẹn Ca^{++} , như nifedipin được dùng trị cơn cao huyết áp do dùng IMAO với các amin giao cảm.

IMAO cũng cản trở sự oxy hóa các thuốc khác. Chúng kéo dài hiệu quả của các thuốc ức chế thần kinh trung ương như các thuốc mê, giảm đau, kháng histamin, alcol, thuốc kháng cholinergic, thuốc trị Parkinson, các thuốc trầm cảm khác đặc biệt imipramin và amitriptylin.

Một số thuốc gây tê chứa các amin giao cảm như ephedrin cũng dùng cẩn thận. Nói chung chỉ dùng các thuốc này sau khi ngừng IMAO 14 ngày.

Cafein cũng có thể gây tăng huyết áp và loạn nhịp khi dùng chung với IMAO.

Tình trạng chậm nhịp tim có thể gặp khi dùng IMAO với thuốc chẹn beta.

Dùng reserpin, guanethidin ở bệnh nhân dùng IMAO có thể dẫn đến tăng huyết áp do tăng giải phóng catecholamin. Vì thế nên ngừng một nhóm thuốc trên ít nhất 2 tuần khi muốn dùng nhóm kia.

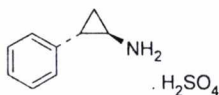
Tranlylcypromin kích thích tiết insulin nên cần theo dõi đường huyết.

Meperidin không được dùng khi đang dùng IMAO vì có thể gây kích động, đổ mồ hôi, tăng huyết áp, hôn mê, suy tim. Nên tránh dùng chung ít nhất 3 tuần.

Các thuốc chứa opi khác cũng tương tự.

Khi dùng chung với tryptophan có thể gây: kích động, bồn chồn, mất ngủ, thiếu tập trung, đau đầu, tiêu chảy...

TRANLYCYPROMIN SULFAT



$(C_9H_{11}N)_2 \cdot H_2SO_4$

P.t.l: 364,5

Tên khoa học: (1RS, 2SR) 2- phenylcyclopropylamin sulfat.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng không mùi hay có mùi nhẹ tan trong nước hơi tan trong alcol, ether, không tan trong cloroform.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, gốc sulfat

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan (sắc ký khí), giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan (HClO_4).

Tác dụng

Tranlylcypromin gắn thuận nghịch trên monoamine oxidase (MAO). Trong khi phenelzin và isocarboxazid ức chế MAO bằng dự gắn không thuận nghịch. Sự hủy tác dụng của MAO dẫn đến làm tăng nồng độ các chất dẫn truyền thần kinh như epinephrin, nor–epinephrin, và dopamin trên hệ thần kinh trung ương cũng như thần kinh thực vật.

Chỉ định

Chống trầm cảm

Chống hạ huyết áp thể đứng phối hợp với tyramin.

Tác dụng phụ

Không có bằng chứng về sự làm tăng huyết áp của tranlylcypromin hơn các thuốc khác trong nhóm. Tuy nhiên không dùng tranlylcypromin cho bệnh nhân quá 60 tuổi hay có bệnh tim, cao huyết áp hay có nguy cơ đột quỵ.

Loạn nhịp, đau đầu, nôn, buồn nôn, sốt, đau thắt ngực.

Hạ huyết áp thể đứng cũng thường gặp nhất là khi bắt đầu dùng thuốc.

Phù ngoại biên như chân hay tay.

Tác dụng kháng cholinergic cũng có thể gặp như: ngủ gà, táo bón, mờ mắt, lặn, giãn đồng tử, bí tiểu.

Rối loạn chức năng sinh dục, chức năng gan.

Biếng ăn.

Các triệu chứng khác có thể gặp: run, múa giật, co rút chân tay, mệt mỏi, mất ngủ....

Các tác dụng phụ trên máu: thiếu bạch cầu, thiếu bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Khi ngừng thuốc đột ngột có thể gây những tác dụng phụ: bồn chồn, lo lắng, trầm cảm, nhăm lặn, tiêu chảy, ảo giác, yếu cơ.

Chống chỉ định

Người nghiện rượu đặc biệt những người dùng bia

Các thực phẩm chứa nhiều tyramin như trứng gà, đậu nành, phomat... nên tránh dùng khi:

+ Các bệnh nhân có bệnh về tim mạch vì thuốc có thể làm tăng huyết áp.

+ Không dùng cho bệnh nhân suy gan thận.

+ Những người có tiền sử động kinh.

+ Những người hen suyễn.

Đái tháo đường vì có thể làm thay đổi nhu cầu insulin hay các thuốc hạ đường huyết.

Cường giáp vì ở những bệnh nhân này nhạy cảm với các amin sinh học.

Parkinson vì thuốc có thể gây run, co thắt cơ.

Tương tác thuốc

Tranlylcypromin kích thích tiết insulin nên cần theo dõi đường huyết khi đang dùng các thuốc hạ đường huyết với tranlylcypromin.

Dạng dùng

Viên nén chứa tranlylcypromin sulfat tương đương 10 mg tranlylcypromin

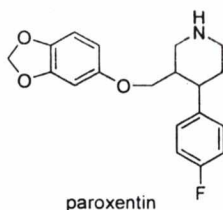
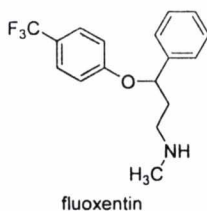
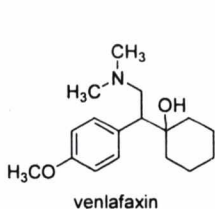
Liều dùng

Trị trầm cảm: uống 10–30 mg uống sáng và chiều trong 2 tuần. Nếu thấy tác dụng kém thì có thể tăng thêm mỗi ngày 10 mg.

Trị hạ huyết áp thể đứng (phối hợp với tyramin): 40–60 mg/ngày tăng thức ăn chứa tyramin.

Các thuốc chống trầm cảm chọn lọc serotonin

Fluoxetin chất điển hình của những chất ức chế sự bất hoạt thần kinh bởi hoạt tính thu hồi serotonin. Các chất khác bao gồm trazodon, nefazodon và bupropion, là những chất không điển hình.



Tác dụng

* Tác dụng chống trầm cảm

Các thuốc chọn lọc serotonin là những thuốc tương đối mới nên những nghiên cứu về tác dụng của nhóm này chưa thật đầy đủ. Hơn nữa tuy gọi là thuốc chọn lọc serotonin nhưng các thuốc trong nhóm này không chỉ dừng lại ở việc ức chế thu hồi serotonin mà vẫn có thể ức chế thu hồi các amin khác nên tác dụng dược lý không khác các nhóm thuốc chống trầm cảm khác nhiều.

Giống các thuốc 3 vòng, hiệu quả chống trầm cảm của nhóm này là ức chế sự thu hồi cả serotonin và nor-epinephrin ức chế yếu thu hồi dopamin, nhưng

không giống các thuốc 3 vòng nó không có hoạt tính trên hệ histaminergic, muscarinic, hay adrenergic receptor. Ngoài ra các thuốc nhóm này ít có tác dụng anticholinergic, gây ngủ và những tác dụng phụ trên tim mạch như thường gặp ở các thuốc chống trầm cảm.

** Tác dụng trên amin não*

Fluoxetin và các thuốc ức chế vận chuyển serotonin có hiệu quả chọn lọc trên thu hồi indoleamin, serotonin, và tác dụng trực tiếp trên hệ cholinergic và các receptor dẫn truyền

** Tác dụng trên hệ tim mạch*

Ít nguy cơ hạ huyết áp và khá an toàn khi quá liều.

Venlafaxin có thể hơi tăng huyết áp.

Chỉ định

Chuyên dùng để trị trầm cảm tương tự như các thuốc nhóm khác.

Tác dụng phụ

Các thuốc chọn lọc serotonin có nguy cơ cao gây buồn nôn đau đầu, rối loạn tình dục, giảm tinh dịch, mờ mắt, chảy mồ hôi, mất ngủ....

Chống chỉ định

Không nên dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú chỉ dùng khi thật cần thiết.

Suy gan, suy thận.

Thận trọng trong các trường hợp sau

Người huyết áp cao.

Người có tiền sử tâm thần, động kinh.

Không dùng cho những người gầy yếu vì có thể làm giảm thể trọng.

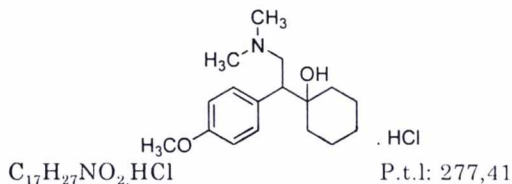
Tương tác thuốc

Các thuốc chọn lọc serotonin ức chế enzym cytochrom P450, CYP2D6, CYP3A4 là những enzym chuyển hóa thuốc 3 vòng làm tăng nồng độ những thuốc này.

Loạn nhịp khi dùng chung thuốc 3 vòng và cocain.

Với ethanol làm tăng trầm cảm.

VENLAFAXIN HYDROCLORID



Tên khoa học:

(±)-1-[2-(Dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol hydroclorid

Tác dụng

Venlafaxin là thuốc chống trầm cảm có cấu trúc đặc biệt không liên quan tới các nhóm chống trầm cảm khác. Venlafaxin có hiệu quả trong điều trị cho bệnh nhân u sầu một dạng của trầm cảm. Không dùng cho bệnh nhân đã dùng IMAO trước đó.

Chỉ định

Chống trầm cảm.

Venlafaxin có thể làm giảm thể trọng nên không dùng cho những người gầy yếu.

Dạng dùng

Viên nén 25 mg, 37,5 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg venlafaxin hydroclorid.

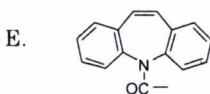
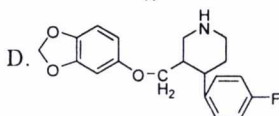
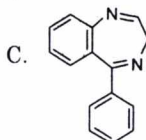
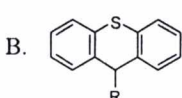
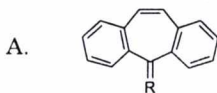
Viên nang 37,5 mg, 75 mg, 150 mg venlafaxin hydroclorid.

Liều dùng

75 mg/ngày chia 2–3 lần, tối đa 375 mg/ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

- Tác dụng của các thuốc chống trầm cảm ba vòng
 - Kéo dài tác dụng các chất dẫn truyền thần kinh.
 - Cạnh tranh với các chất dẫn truyền thần kinh.
 - Giảm tác dụng chất dẫn truyền thần kinh.
 - Tăng sự nhạy cảm của các receptor với các chất dẫn truyền thần kinh.
 - Kích thích thần kinh trung ương.
- Tác dụng chống trầm cảm thường xuất hiện tối đa sau.
 - 1–2 giờ
 - 1–2 ngày
 - 1–2 tuần
 - 1–2 tháng
 - Tất cả trên đều đúng vì thời gian tác dụng của thuốc tùy vào từng thuốc
- Cấu trúc nào thuộc thuốc chống trầm cảm 3 vòng



4. Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng có tác dụng:
 - A. Kích thích cholinergic
 - B. Kháng cholinergic
 - C. Kích thích thần kinh trung ương
 - D. Kích thích adrenergic
 - E. Không tác dụng trên thần kinh thực vật
5. Sản phẩm chuyển hóa nào của các thuốc chống trầm cảm 3 vòng vẫn còn tác dụng:
 - A. Acetyl hóa
 - B. Oxy hóa
 - C. Khử hóa
 - D. Demethyl hóa
 - E. Thủy phân
6. Định lượng tranlycypromin bằng phương pháp:
 - A. Iod
 - B. Môi trường khan
 - C. Oxy hóa
 - D. Đo quang
 - E. IR
7. Tránh dùng các thuốc IMAO với các thực phẩm giàu:
 - A. Tryptophan
 - B. Serin
 - C. Tyramin
 - D. Methionin
 - E. Chất béo
8. Venlafaxin có thể gây:
 - A. Giữ nước
 - B. Giảm cân
 - C. Béo phì
 - D. Tăng đường huyết
 - E. Ho
9. Các thuốc chọn lọc serotonin có ưu thế hơn các thuốc chống trầm cảm nhóm khác:
 - A. Rẻ
 - B. Hấp thu nhanh
 - C. Tác động kéo dài
 - D. Ít tác dụng phụ
 - E. Đào thải nhanh
10. Desipramin là:
 - A. Sản phẩm oxy hóa imipramin
 - B. Sản phẩm khử hóa imipramin
 - C. Sản phẩm thủy phân imipramin
 - D. Sản phẩm demethyl hoá imipramin
 - E. Sản phẩm liên hợp protein của imipramin

THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

MỤC TIÊU

1. Sơ lược về bệnh động kinh.
2. Các nhóm thuốc chống động kinh.
3. Cơ chế tác động của các nhóm thuốc.
4. Một số thuốc chống động kinh.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Sơ lược về động kinh

Cách đây hơn một thế kỷ, John Hughlings Jackson, cha đẻ của thuyết động kinh hiện đại đã đề xuất rằng động kinh gây ra bởi "sự phóng lực thỉnh thoảng, bất thành hình, quá mức, nhanh chóng của tế bào chất xám".

Nguyên nhân của động kinh rất khác nhau và bao gồm nhiều yếu tố. Cơ động kinh là biểu hiện rối loạn sinh lý thần kinh và bất kỳ những nguyên nhân nào ảnh hưởng tới hoạt động tế bào thần kinh đều có thể gây ra cơn động kinh.

Theo quy định của hiệp hội quốc tế chống động kinh được chia thành nhóm:

- Động kinh cục bộ
- Động kinh toàn bộ
 - Động kinh cơn lớn
 - Động kinh cơn nhỏ
 - Động kinh không xác định được
 - Động kinh đặc biệt

1.2. Phân loại các thuốc chữa động kinh

- ◆ Dựa vào tác dụng trị liệu

Bảng 42.1. Phân loại thuốc dựa theo tác dụng trị liệu

Loại động kinh	Thuốc ưu tiên	Có thể thay thế	Có thể dùng
Thuốc chống động kinh cục bộ	Carbamazepin Phenytoin	Phenobarbital Acid valproic Primidon	Clorazepat Clonazepam
Thuốc chống động kinh toàn bộ	Carbamazepin Acid valproic Phenytoin	Phenobarbital Primidon	Clonazepam
Thuốc chống động kinh cơn nhỏ	Acid valproic Ethosuximid	Clonazepam	Acetazolamid

◆ **Dựa vào cơ chế tác động**

Chẹn kênh Na^+ : acid valproic, phenytoin, carbamazepin.

Chẹn kênh Ca^{++} : ethosuximid, acid valproic.

Tác dụng lên kênh GABA: phenobarbital, benzodiazepin.

Tác dụng lên kênh glutamat: phenobarbital.

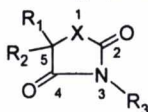
◆ **Dựa vào hiệu lực thuốc**

Đầu hạng: phenobarbital, phenytoin, acid valproic, carbamazepin.

thứ hạng: ethosuximid, benzodiazepin, primidon.

◆ **Dựa vào cấu trúc**

Các thuốc có cấu trúc barbituric và tương tự barbituric



$\text{X} = \text{C}-\text{N}-$

Barbituric

$\text{X} = \text{C}-\text{N}-, \text{C}_2-\text{H}$

Desoxybarbituric

$\text{X} = \text{O}$

Oxazolidindion

$\text{X} = -\text{N}-$

Hydantoin

$\text{X} = -\text{C}-$

Succinimid

Các nhóm có cấu trúc khác

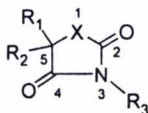
Benzodiazepin

Carbamazepin

Acid valproic

2. CÁC NHÓM THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

2.1. Các dẫn chất hydantoin



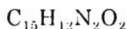
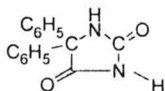
Lịch sử

Phenytoin đã được Biltz tìm ra (1908), nhưng tác dụng chống động kinh chỉ được phát hiện vào năm 1938 (Merritt và Putnam). Phenytoin là kết quả nghiên cứu tìm những chất tương tự phenobarbital nhưng không gây ngủ có tác dụng chống động kinh do shock điện trên động vật thử nghiệm. Từ chất này nhóm thuốc chống động kinh không gây ngủ ra đời.

Liên quan cấu trúc và tác dụng dược lực

Thế phenyl ở vị trí cho tác dụng chống động kinh còn thế alkyl cho tác dụng gây ngủ một tác dụng không có ở phenytoin. Carbon vị trí 5 bất đối nhưng không thấy tác dụng kháng nhau giữa các đồng phân.

PHENYTOIN



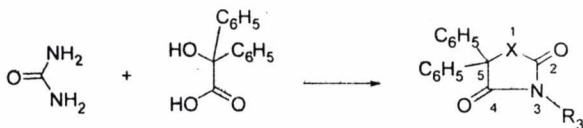
P.t.l: 252,3

Tên khoa học: 5,5-diphenylimidazolidin-2,4- dion

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần trắng không tan trong nước hơi tan trong alcol, rất ít tan trong methylen clorid. Tan trong hydroxyd kiềm.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

IR, sắc ký lớp mỏng

Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1 ml nước và 0,05 ml amoniac. Đun nóng tới bắt đầu sôi thêm 0,05 ml của dung dịch 50 g/L đồng sulfat và lắc. Tủa hồng tạo thành.

Thử tinh khiết

Màu sắc và độ trong, giới hạn acid kiềm, tạp chất liên quan, kim loại nặng, tro sulfat.

Giảm khối lượng do sấy khô

Định lượng

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 50 ml dimethylformamid. Chuẩn độ với natri methoxid 0,1M. Xác định điểm kết thúc bằng đo thế.

Tác dụng

Phenytoin là thuốc chuyên dùng để trị động kinh đặc biệt dùng phòng cơn động kinh mạn tính với những triệu chứng phức tạp. Có thể dùng một mình hay phối hợp với phenobarbital hoặc các thuốc chống động kinh khác. Phenytoin cũng dùng phòng cơn co giật khi phẫu thuật nhưng không dùng cho cơn vắng ý thức. Phenytoin cũng được dùng điều trị bệnh thần kinh do đái tháo đường loạn nhịp mặc dù hiệu quả còn là câu hỏi. Phenytoin được FDA cho dùng 1939. Fosphenytoin một dạng phân liều mới của phenytoin đã được cho dùng 1996.

Phenytoin ít gây ngủ hơn phenobarbital. Ở liều độc phenytoin gây kích thích và có thể gây co giật. Phenytoin cũng có tác dụng chống loạn nhịp yếu. Tác dụng chống loạn nhịp cũng thông qua kênh Na^+ ở sợi Purkinje.

Phenytoin dùng dạng uống dưới dạng acid hay muối natri. Khi dùng phenytoin dạng hỗn dịch uống cần chú ý rằng thức ăn có thể làm giảm sinh khả dụng thuốc.

Chỉ định

Các thể động kinh trừ động kinh cơn nhỏ

Đau dây thần kinh vô căn

Tác dụng phụ

Nôn, buồn nôn, chóng mặt rối loạn thị giác, mất điều hòa vận động. các triệu chứng thường do quá liều hay rối loạn chuyển hóa gan.

Biến chứng máu: giảm tiểu cầu, bạch cầu hạt, thiếu hồng cầu to

Da: có thể gây phát ban, chứng rậm lông

Vàng da, úm mặt

Tăng glucose huyết

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hydantoin

Dạng dùng

Viên nén 100 mg

Viên nang. 30, 100 mg

Viên cho trẻ em 50 mg

Lọ hỗn dịch 240 ml có 125 mg/5 ml.

Tiêm ống 5 ml chứa 250 mg phenytoin natri
Thuốc tiêm truyền đậm đặc 50 ml chứa 750 mg

Tương tác thuốc

Phenylbutazon, sulfamid, benzodiazepin, thuốc chống đông cạnh tranh với phenytoin trên sự gắn protein làm tăng nồng độ thuốc tự do

Liều dùng

* Trị động kinh

10–15 mg/kg (tiêm IV)

Uống 4–7 mg/kg

* Trị các biến chứng thần kinh do đái tháo đường

300 mg/ngày

* Phòng đau nửa đầu

200–300 mg/ngày

* Trị loạn nhịp

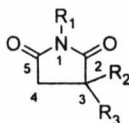
50–100 mg (tiêm IV)

Các hydantoin khác:

Mephetoin độc hơn phenytoin

Ethotoin ít độc

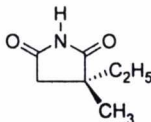
2.2. Dẫn chất succinimid



Các dẫn chất succinimid là kết quả quá trình nghiên cứu một cách có hệ thống các chất trị động kinh. Ethosuximid là chất đầu tiên thuộc nhóm này.

Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng dược lực của succinimid tương tự các thuốc chống động kinh khác. Methsuximid và phensuximid có nhóm thế phenyl có tác dụng tối đa chống động kinh do shock điện. Ethosuximid, với nhóm thế alkyl có hoạt tính mạnh nhất chống động kinh do pentylenetetrazol.

ETHOSUXIMID

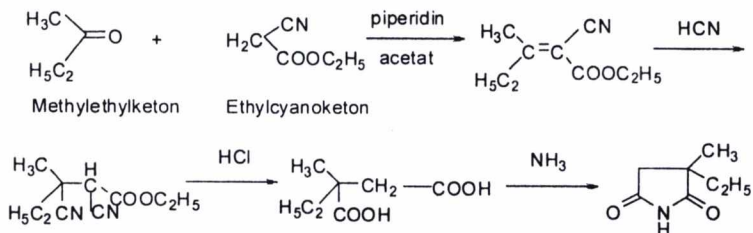


$C_7H_{11}NO_2$

P.t.l: 141,2

Tên khoa học: (RS)-3-ethyl-3-methylpyrrolidin-2,5-dion.

Điều chế



Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng hay rắn như sáp. Dễ tan trong nước, ethanol, ether, dichloromethan.

Nhiệt độ nóng chảy: 45–50 °C.

UV: 248nm

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR

– Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 3 ml methanol. Thêm 0,05 ml của dung dịch cobalt clorid 100 g/l và 0,05 ml của dung dịch calci clorid 100 g/l và thêm 0,1 ml dung dịch natri hydroxyd loãng. Màu tím hồng xuất hiện và không có tủa.

– 10 mg chế phẩm thêm 10 mg resorcinol và 0,2 ml acid sulfuric. Đun nóng ở 140°C trong 5 phút và làm lạnh. Thêm 5 ml nước và 2 ml amoniac đậm đặc. Màu nâu xuất hiện. Thêm 100 ml nước. Huỳnh quang xanh xuất hiện.

Thử tinh khiết

Độ trong của dung dịch, cyanid, tạp chất liên quan (sắc ký khí), nước, tro sulfat

Định lượng

20 ml Dung dịch dimethylformamid thêm 0,2 ml dung dịch thymolphthalein 5 g/l trong dimethylformamid và chuẩn độ bằng dung dịch tetrabutylammonium hydroxyd 0,1M cho tới khi xuất hiện màu xanh. Thêm 0,12 g chế phẩm và chuẩn độ với dung dịch tetrabutylammonium hydroxyd 0,1M cho tới khi màu xanh xuất hiện trở lại.

Tác dụng

Ethosuximid là thuốc chống động kinh dẫn chất succinimid. Thuốc chọn lọc trên động kinh cơn nhỏ vắng ý thức. Ethosuximid nói chung ít hiệu quả trên những cơn động kinh phức tạp. Thuốc cũng được chọn dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu. Ethosuximid được FDA cho sử dụng từ 1960.

Ethosuximid ít có tác dụng trong co giật kiểu uốn ván

Chỉ định

Ethosuximid kiểm soát các cơn động kinh nhỏ (vấn ý thức rung giật cơ, cơn mất trương lực).

Tác dụng phụ

Chán ăn, buồn nôn, nôn đau thượng vị hay đau bụng, tiêu chảy, gầy ốm có thể thấy ở vài người trong thời gian đầu điều trị.

Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, tăng bạch cầu ưa acid.

Cáu giận, ngủ lịm, mệt nhọc, mất điều hòa vận động nổi mề đay, phát ban, hội chứng Stevens–Johnson, lupus ban đỏ rải rác.

Tương tác thuốc

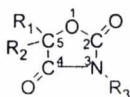
Carbamazepin làm giảm còn valproic làm tăng nồng độ ethosuximid

Liều dùng

Trẻ em (3–6 tuổi): 250 mg/ngày

Trẻ em lớn và người lớn 500 mg/ngày chia 2 lần/ngày. Tăng dần 250 mg/tuần

2.3. Dẫn chất oxazolidindion

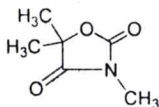


Là chất duy nhất của nhóm này và đã được sử dụng từ lâu nhưng hiện nay trimethadion vẫn được coi như là thuốc có hiệu quả trong điều trị cơn vắng ý thức.

Trimetadion được tìm ra bởi Perlstein. Nó là thuốc đầu tiên chỉ ra rằng thuốc có thể chọn lọc trên những dạng động kinh khác nhau và tạo cơ sở cho việc tìm ra cơ chế sinh lý bệnh của cơn vắng ý thức mà trước đó không giải thích được.

Nhóm alkyl ở vị trí 5 đóng vai trò quan trọng trong tác dụng chống động kinh do pentylenetetrazol trên động vật và trong điều trị cơn vắng ý thức, tương tự succinimid.

TRIMETHADION



P.T.L: 143,14

Tên khoa học: 3,5,5-Trimethyl-2,4-oxazolidindion.

Tác dụng

Được sử dụng để chống động kinh từ năm 1946.

Chỉ định

Tác động trên động kinh nhỏ.

Tác dụng phụ: tác dụng phụ chủ yếu của trimethadion là gây ngủ và quáng gà.

Trẻ em ít nhạy cảm hơn so với người lớn.

Dị ứng, viêm gan thận

Dạng dùng

Viên 150, 300 mg;

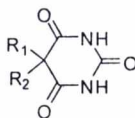
Thuốc nước: 40 mg/ml

Liều dùng

Người lớn: 300–600 mg × 3–4 lần/ngày

Trẻ em: 0,3–0,9 g/ngày

2.4. Nhóm barbituric



Dại cương

Nhóm barbituric là một nhóm thuốc lớn gồm nhiều dẫn chất được sử dụng làm thuốc an thần gây ngủ (xem phần thuốc an thần gây ngủ).

Một số chất trong nhóm này mà điển hình là phenobarbital được sử dụng trị động kinh. Phenobarbital là chất đầu tiên được sử dụng trị động kinh (1912).

Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng dược lý

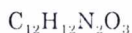
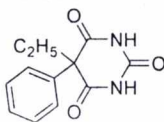
Tác dụng chống động kinh tối đa khi nhóm thế ở vị trí 5 là một nhóm phenyl như ở phenobarbital.

Dẫn chất 5,5–diphenyl tác dụng kém hơn phenobarbital nhưng tránh được tác dụng gây ngủ.

Ngược lại, acid 5,5–dibenzyl barbituric gây co giật.

Các barbiturat chống động kinh

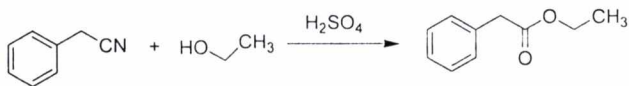
PHENOBARBITAL



P.L.: 232,2

Tên khoa học: 5-ethyl-5-phenyl-1H, 3H, 5H- pyrimidin-2,4,6-trion.

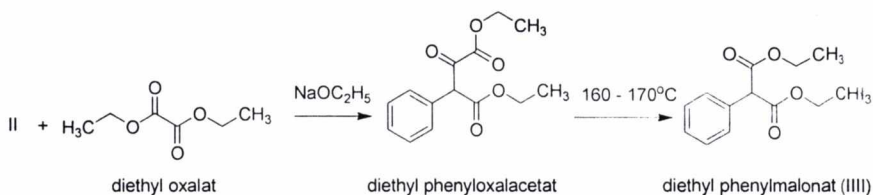
Điều chế



benzyl cyanid (I)

ethanol

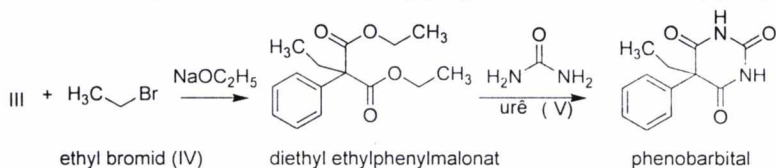
Acid phenylacetic ethyl ester (II)



diethyl oxalat

diethyl phenyloxalacetat

diethyl phenylmalonat (III)



ethyl bromid (IV)

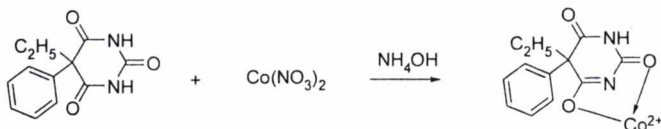
diethyl ethylphenylmalonat

phenobarbital

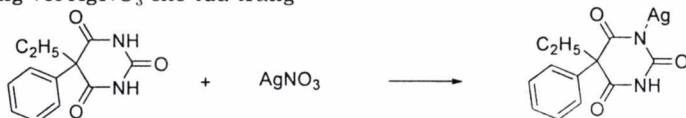
Tính chất

Tinh thể không màu, không mùi, vị đắng, tan trong alcol, ether, cloroform, khó tan trong nước.

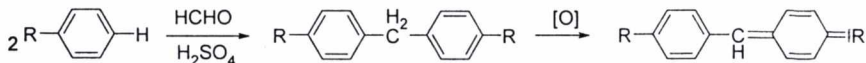
* Cho phản ứng với cobal nitrat trong amoniac cho màu tím



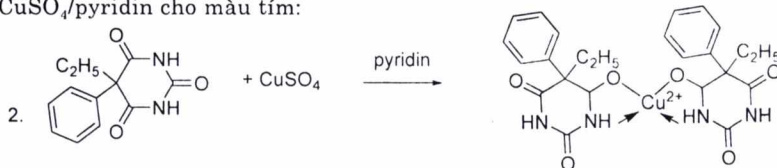
* Phản ứng với AgNO_3 cho tủa trắng



* Với formaldehyd trong H_2SO_4 cho màu nâu đỏ: (phản ứng phân biệt)



Với CuSO_4 /pyridin cho màu tím:



Kiểm nghiệm

Định tính

Các phản ứng màu, phổ IR

Thử tinh khiết

Các tạp chất liên quan, giới hạn acid, độ trong và màu sắc

Định lượng

Phương pháp acid-base

Tác dụng

Có tác dụng an thần và gây ngủ mạnh hơn barbitat. Ngoài ra còn có tác dụng chống co giật dùng cho bệnh động kinh. Được dùng lần đầu tiên từ năm 1912.

Chỉ định

Chống động kinh, làm êm dịu gây ngủ

Tác dụng phụ

Buồn ngủ thường gặp nhất nhưng sự nhạy cảm sẽ thay đổi trong khi dùng thuốc lâu dài.

Chứng giật cầu mắt và mất điều hòa cũng có thể gặp.

Đôi khi gây kích động tăng nhạy cảm ở trẻ em, gây xúc động, rối loạn ở người già.

Chứng tinh hồng nhiệt hay phát ban, dị ứng gặp ở 1– 2% bệnh nhân.

Giảm prothrombin huyết thấy ở trẻ em mới sinh do người mẹ dùng phenobarbital khi mang thai. vitamin K có tác dụng phòng và trị tác dụng phụ trên.

Chống chỉ định

Suy hô hấp, mất cảm thuốc.

Phụ nữ có thai vì có thể gây dị dạng thai nhi. Phụ nữ cho con bú.

Trẻ sơ sinh có thể gây xuất huyết.

Lưu ý: không ngừng thuốc đột ngột có thể dẫn tới cơn co giật.

Tương tác thuốc

Rượu làm tăng tác dụng của phenobarbital.

Rifampicin và cyclosporin làm giảm tác dụng phenobarbital.

Phenobarbital làm giảm tác dụng chống loạn nhịp của quinidin.

Phenobarbital làm giảm tác dụng của theophyllin và những chất có cấu trúc tương tự.

Làm giảm nồng độ của carbamazepin trong huyết tương.

Tăng tác dụng các thuốc chống trầm cảm.

Dạng dùng

Viên: 0,05 g; 0,1 g.

Liều dùng

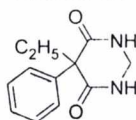
Uống: 2–3 mg/kg/ngày

Tiêm dưới da hay tiêm bắp: 200–400 mg/ngày.

Bảo quản: bằng B

Dẫn chất DEOXYBARBITURIC

PRIMIDON



$C_{12}H_{14}N_2O_2$

P.t.l: 218,3

Tên khoa học: 5-ethyl-2,3-dihydro-5-phenyl-4,6(1*H*,5*H*)-pyrimidin.

Tác dụng

Primidon là dẫn chất của phenobarbital.

Tác dụng của primidon yếu hơn phenobarbital.

Chỉ định

Primidon chống những cơn động kinh đơn giản và phức tạp nhưng không có tác dụng trong cơn vắng ý thức. Đôi khi được dùng trong múa giật ở người trẻ. Không dùng phối hợp với phenobarbital.

Tác dụng phụ

Buồn ngủ, chóng mặt, hoa mắt, buồn nôn, nôn, mất điều hòa, chứng nhìn đôi, giật cầu mắt. Bệnh nhân có thể bị say thuốc.

Tác dụng phụ nguy hiểm ít gặp nhưng có thể là thiếu bạch cầu, nghẽn mạch, nổi ban.

Tương tác thuốc

Phenytoin làm tăng chuyển hóa primidon thành phenobarbital.

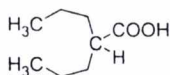
Liều dùng

750–1500 mg, chia 2–3 lần/ngày.

Trẻ em dưới 8 tuổi: 10–25 mg/kg.

2.5. Các thuốc chống động kinh khác

ACID VALPROIC



$C_8H_{16}O_2$

P.t.l: 144,2

$C_8H_{15}O_2Na$ (dạng muối)

P.t.l: 166,2

Tên khoa học: acid 2-propylpentanoic; natri 2-propylpentanoat (dạng muối)

Tính chất

Chất lỏng không màu hơi vàng hơi nhớt.

Rất ít tan trong nước, hỗn hòa với alcol và methylen clorid. Hòa tan trong hydroxyd kiềm loãng.

Dạng muối natri là bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR

Tỷ trọng: 1,422–1,425

Thử tinh khiết

Độ trong, tạp chất liên quan (phương pháp sắc ký khí), kim loại nặng, tro sulfat.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g trong 25 ml alcol thêm 2 ml nước. Chuẩn độ với natri hydroxyd 0,1M. Xác định điểm tương đương bằng chuẩn độ thế. 1 ml natrihydroxyd 0,1M tương đương 14,42 mg $C_8H_{16}O_2$.

Tác dụng

Acid valproic gián tiếp kéo dài sự phục hồi hoạt tính kênh Na^+ từ dạng bất hoạt. Acidvalproic không làm thay đổi đáp ứng với GABA nhưng nó làm tăng lượng GABA có thể là do phục hồi GABA từ não khi uống thuốc.

Chỉ định

Động kinh toàn bộ nguyên phát: cơn lớn, cơn nhỏ, cơn giật cơ.

Động kinh cục bộ, động kinh phức hợp.

Co giật do nóng sốt ở trẻ em, chứng máy cơ ở trẻ em.

Chống chỉ định

Viêm gan cấp tính hay mạn tính hay có tiền sử viêm gan trong gia đình.

Mẫn cảm với acid valproic.

Tác dụng phụ

Lo lắng, nôn, buồn nôn (16%), rụng tóc, run.

Kinh nguyệt không đều. Lú lẫn, sưng sờ, co giật.

Tăng amoniac huyết, giảm tiểu cầu.

Viêm gan, suy gan, gây quái thai.

Tương tác thuốc

Thận trọng khi phối hợp với các thuốc kháng động kinh khác (barbituric, phenytoin, progabid) các thuốc an thần, gây ngủ, thuốc chống trầm cảm.

Dạng dùng

Viên nang 150 mg, 300 mg, 500 mg.

Dung dịch uống 300 mg/ml, dung dịch uống 200 mg/ml.

Siro 50 mg/ml.

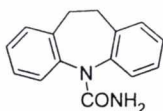
Dạng muối natri valproat viên 200 mg và 400 mg.

Bột pha tiêm tĩnh mạch 400 mg.

Liều dùng

Uống 15 mg/kg/ngày và tăng dần mỗi tuần 5–10 mg/kg/ngày tới liều tối 60 mg/kg.

CARBAMAZEPIN



$C_{15}H_{12}N_2O$

P.t.l: 236,27

Tên khoa học: 5-*H*-dibenz[*b,f*] azepin-5-carboxamid

Chỉ định

Tác dụng trên động kinh lớn và nhỏ.

Tác dụng phụ

Ngộ độc cấp: hôn mê, co giật.

Ngộ độc mạn: buồn ngủ chóng mặt, loạn thị, buồn nôn ói mửa.

Tương tác thuốc

Không kết hợp với IMAO, rượu, thuốc tránh thai, một số macrolid.

Thận trọng khi phối hợp với chống trầm cảm, kháng vitamin K, INH, thuốc ngủ, thuốc ho morphin, quinidin, theophyllin, verapamil, diltiazem, phenytoin, phenobarbital, primidon.

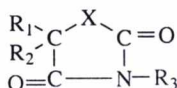
Dạng dùng-liều dùng

Viên 200 mg, hỗn dịch uống 2%

Người lớn: 200 mg/ngày

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Cấu trúc các thuốc chống động kinh tương tự barbituric



- A. $X = C-N-$ Hydantoin
 B. $X = C-N-, C_2-H$ Desoxybarbituric
 C. $X = O$ Succinimid
 D. $X = -N-$ Oxazolidindion
 E. $X = -C-$ Barbituric
2. Nơi tác dụng của các thuốc chống động kinh:
- A. Barbituric – kênh Ca^{++} B. Ethosuximid – kênh Na^+
 C. Phenytoin – Kênh Ca^{++} D. Carbamazepin– kênh glutamat
 E. Acid valproic– Kênh Ca^{++}
3. Tác dụng chống động kinh tối đa khi:
- A. R là mạch thẳng no 2–3 C B. R là phenyl C. R là dị vòng
 D. mạch thẳng không no E. Mạch chứa S
4. Thuốc ưu tiên chống động kinh
- A. Ethosuximid – chống động kinh cục bộ
 B. Acid valproic– chống động kinh cục bộ
 C. Phenytoin – chống động kinh toàn bộ
 D. Carbamazepin– chống động kinh cơn nhỏ
 E. Benzodiazepin– chống động kinh cơn nhỏ
5. Các thuốc thử cho phenobarbital
- A. Fehling A và B B. $Co(NO_3)_2$, amoniac
 C. Thuốc thử nesle D. $NaNO_2$, $AgNO_3$
 E. Formaldehyd và HCl
6. Phenobarbital tác dụng chống động kinh theo cơ chế:
- A. Chẹn kênh Na^+ B. Chẹn kênh K^+
 C. Chẹn kênh Ca^{++} D. Chẹn kênh beta
 E. Chẹn kênh glutamat

THUỐC GIẢM ĐAU GÂY NGỦ

MỤC TIÊU

1. Trình bày được liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của nhóm thuốc giảm đau gây ngủ (giảm đau gây nghiện).
2. Trình bày được tác dụng, công dụng, tính chất lý hóa của các thuốc.
3. Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc thông dụng trong nhóm này.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Tổng quan về cảm giác đau

Khái niệm về cảm giác đau

Đau là một trong những lý do thông thường nhất khiến người ta phải đi khám bệnh. Đó là một triệu chứng cơ năng thể hiện sự đau đớn ở một cơ quan nào đó và thường giúp thầy thuốc phát hiện được nhiều loại bệnh tật.

Cường độ đáp ứng đau thay đổi theo từng người, tùy theo hoàn cảnh (không thấy đau nhất thời trong lúc bị thương trong chiến tranh), tình trạng tâm lý (không thấy đau từ tư tưởng được giải thoát, cảm giác đau hơn khi phải chịu đựng cơn đau cho là bất công).

Đó là kết quả từ sự quá mức của kích thích nhận cảm giác đau hoặc sự mất khả năng điều tiết, kiểm soát, ngăn chặn.

Cấu tạo các đường dẫn truyền cảm giác

Các đường dẫn truyền thần kinh cảm giác đau được cấu tạo bởi các neuron nằm ở các hạch của rễ sau, bắt đầu từ các thụ cảm ngoại biên của da, cơ xương khớp hay nội tạng. Các neuron này cấu tạo bởi hai loại sợi, dẫn truyền các tín hiệu đau về sừng sau tủy sống bằng hai con đường riêng biệt:

Các sợi dày và nhanh (A_{α}), có tốc độ dẫn truyền 70–100 m/giây, sợi này có nhiều myelin, đảm nhận sự dẫn truyền tín hiệu nhanh về sừng sau của tủy sống.

Các sợi mảnh và chậm (A_{δ} và C), có tốc độ dẫn truyền 0,5–2 m/giây, cấu tạo không có hay có ít myelin, đảm nhận vai trò dẫn các tín hiệu đau chậm về sừng sau của tủy sống.

Tại sừng sau của tủy sống này đường dẫn truyền tiếp tục có sự phân chia:

– 3/4 các sợi tận cùng tại tủy gai ở trong sừng sau và tiếp nối với neuron thứ hai thông qua một synap với chất dẫn truyền thần kinh là chất P (substance P). Neuron thứ 2 này bắt chéo tại tủy gai và chạy lên trên trong cột trước phía bên đối diện và đi trực tiếp lên vùng đồi thị trong não. Tiếp theo là neuron thứ 3 (neuron đồi thị-vỏ não). Đây là đường dẫn truyền chậm tủy gai – đồi thị. Đường này dẫn truyền 90% xung động đau và tất cả các xung động thô về nhiệt và xúc giác.

– 1/4 các sợi còn lại đi lên trực tiếp trong các sợi sau cùng bên để lên tới nhân thon và nhân chêm ở hành não, tại đây chúng tiếp nối với neuron thứ 2. Neuron thứ 2 này bắt chéo ngay để gặp nhóm kia của các sợi đã bắt chéo từ tủy gai và cùng đi lên đồi thị trong não. Neuron thứ 3 cũng là neuron đồi thị – vỏ não. Đây là đường dẫn truyền nhanh tủy gai–hành não–đồi thị, đường này dẫn truyền 10% xung động đau và cảm giác xúc giác tinh tế, cảm giác sâu.

Các cơ quan trong cơ thể như da, cơ, xương, khớp, và các tạng dưới tác dụng của các tác nhân kích thích như: cơ học (chèn ép, xoắn vặn, đụng giập...), nhiệt học (nóng, lạnh...), hóa học (H_2O_2 , ong đốt, côn trùng đốt...) sẽ làm tổn thương các mô gây phóng thích các enzym proteolytic và sinh ra các chất gây đau như bradykinin, serotonin, prostaglandin, substance P, H^+ , K^+ , leucotrien... Chính các chất này tác động lên các thụ cảm cảm giác dẫn đến sự biến đổi năng lượng hóa lý, nhiệt thành một loạt thể năng hoạt động (tức là có sự khử cực tại các đầu dây thần kinh) tạo ra các xung động thần kinh và được dẫn truyền bởi các dây thần kinh và neuron như đã trình bày ở trên đến tủy gai hay hành não, sau đó đi lên qua đồi thị đến vỏ não. Khi đến điểm tận cùng ở vỏ não thì cảm giác đau mới xuất hiện (chính các chất này cũng là các tác nhân gây viêm và làm mất thăng bằng tại trung tâm điều hòa nhiệt độ ở đồi thị nên thông thường đa số các thuốc kháng viêm NSAIDs đều có tính giảm đau và hạ nhiệt kèm theo tùy theo mức độ ít hay nhiều do cấu trúc hóa học của chúng).

Kiểm soát đau

Các tín hiệu đau trong quá trình dẫn truyền thần kinh lên đến hệ thần kinh trung ương có thể được can thiệp và điều tiết bằng các cơ chế kiểm soát sự dẫn truyền này ở các tầng khác nhau bằng nhiều cơ chế tự kiểm soát của cơ thể cũng như các loại thuốc và bằng nhiều phương pháp.

*** Kiểm soát đau ở tầng ngoại biên**

Cơ chế ức chế tiền synap

– Serotonin kích thích các interneuron ở tủy sống làm tiết ra các enkephalin đi

tới các thụ thể tại synap và làm ngưng sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh tại synap là chất C. Điều này làm neuron tiếp nhận ở sừng sau tủy sống nhận ít đi xung động đau và dẫn truyền các xung động đau này ít đi về não.

Một số dược phẩm tác động lên giai đoạn tiền synap này bằng cách ngăn chặn sự thành lập các chất gây đau, gây viêm như prostaglandin. Đó là đa số các chất thuộc nhóm NSAIDs.

*** Kiểm soát đau ở tầng tủy sống**

Cơ chế kiểm soát của

- Khi tác nhân kích thích với cường độ nhẹ, yếu sẽ kích thích các sợi thần kinh A_α (sợi dày và nhanh) đến tủy sống kích hoạt các tế bào interneuron làm một điện trường âm được tạo ra từ sừng sau của tủy sống làm ức chế dẫn truyền cảm giác đau.

- Ngược lại khi tác nhân kích thích có cường độ lớn, sẽ gây kích thích các dây A_β và C (dây mảnh và chậm) đến tủy sống làm ức chế các tế bào interneuron tạo nên một điện trường dương làm “mở cửa” tạo điều kiện thuận lợi cho dẫn truyền cảm giác đau.

- Các thuốc giảm đau ở tầng tủy sống này là các thuốc gây tê.

*** Kiểm soát đau ở tầng trên tủy sống**

Tầng trên tủy sống là hệ thống chống đau tự động của cơ thể. Hệ thống giảm đau này rất phức tạp, bao gồm 3 thành phần chủ yếu sau:

- Vùng chất xám quanh cống não: tiết ra enkephalin.

- Nhân Raphe Magnus: nằm ở phần dưới của cầu não và phần trên của tủy sống, cũng có nhiều sợi thần kinh tiết ra enkephalin.

Khi kích thích điện lên 2 vùng này có thể tiêu hủy toàn bộ xung động đau dù là mạnh đi lên từ rễ sau của tủy sống, do đó làm vô cảm hoàn toàn cơn đau.

Phức hợp chống đau ở vùng sừng sau của tủy sống: các sợi thần kinh xuất phát từ nhân Raphe Magnus và tận cùng ở sừng sau của tủy sống tiết rất nhiều serotonin, chính chất này tham gia vào cơ chế ức chế tiền synap như ở phần trên.

*** Kiểm soát đau ở tầng trung ương**

Hiện nay người ta đã tìm ra được 12 chất opioid nội sinh trong cơ thể con người, trong đó có bốn chất quan trọng nhất là :

- Endorphin: tìm thấy ở vùng dưới đồi và tuyến não thùy.

- Met-Enkephalin và Leu-Enkephalin: tìm thấy ở hệ thống chống đau.

- Dynorphin: tìm thấy trong mô thần kinh của não, giảm đau mạnh gấp 200 lần morphin.

Các chất này được giải phóng thường xuyên và đặc biệt khi có sự kích thích, đến các receptor của morphin hiện diện rất nhiều trong hệ thống chống đau và tác động trực tiếp lên phần sừng sau của tủy sống.

Nhờ vào tác dụng ngăn chặn của các chất opioid nội sinh này mà có sự giảm đi của các thông điệp đau trước khi được tiếp nhận ở vỏ não.

Điều trị đau

Theo khuyến cáo của WHO (Tổ chức Y tế Thế giới), đau được chia làm ba mức và việc điều trị đau cũng theo 3 cấp độ này

– *Mức 1:* chiếm đa số các trường hợp, chỉ dùng các thuốc giảm đau thông thường như paracetamol, floctafenin, các NSAIDs....

– *Mức 2:* thường gặp trong các trường hợp tiểu phẫu, đau do gãy xương... các thuốc thường sử dụng là NSAIDs hoặc aspirin, paracetamol có thêm codein hay dextropropoxyphen.

– *Mức 3:* là các cơn đau do ung thư giai đoạn cuối, đau sau phẫu thuật nội tạng, đau do bỏng nặng..., các cơn đau này được chỉ định dùng các thuốc giảm đau gây nghiện như morphin và các dẫn chất bán tổng hợp của morphin.

1.2. Phân loại các thuốc giảm đau

Thuốc giảm đau thuần túy

Floctafenin (*xem chi tiết chương thuốc kháng viêm không steroid*).

Thuốc hạ nhiệt giảm đau và kháng viêm không steroid

Giảm đau, hạ nhiệt: paracetamol, thuốc này dù đã có mặt trên thị trường hơn 40 năm nhưng hiện nay người ta chưa biết rõ ràng cơ chế tác động. Thuốc không có tác dụng kháng viêm.

Thuốc hạ nhiệt, giảm đau và kháng viêm không steroid: tùy theo từng chất mà các tác dụng trên mạnh hay yếu, các thuốc này có cùng cơ chế tác động là ức chế prostaglandin thông qua ức chế men cyclooxygenase 1 và 2 (COX-1 và COX-2) (*xem chi tiết chương thuốc kháng viêm không steroid*).

Các thuốc giảm đau gây ngủ

Gồm có nhóm morphin và các dẫn chất bán tổng hợp.

1.3. Các thuốc giảm đau gây ngủ

Đặc điểm chung của các thuốc này là giảm đau khá mạnh, gây sảng khoái, an thần, gây ngủ, ức chế trung tâm hô hấp, ức chế trung tâm ho, gây co đồng tử, dễ gây táo bón, tăng trương lực cơ, gây nôn và buồn nôn và một bất tiện lớn nhất của nhóm thuốc này là gây nghiện.

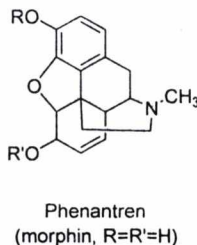
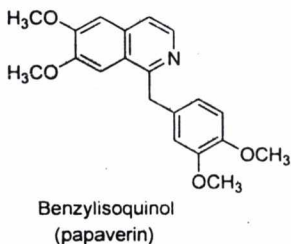
1.3.1. Morphin

Được khám phá từ thế kỷ 19, đến năm 1929 nhiều dẫn chất của morphin đã được Small, Eddy bán tổng hợp. Năm 1938 meperidin được tổng hợp dựa trên cấu trúc morphin do Eisleb, Schaumann. Năm 1946, Grewe đã thành công trong việc tổng hợp hàng loạt các dẫn chất dựa trên cấu trúc nhân morphinan.

Morphin được chiết xuất từ nhựa khô của quả cây thuốc phiện *Papaver somniferum*. Nhựa cây này chứa rất nhiều alkaloid dưới dạng muối meconat và sulfat trong đó morphin, codein, noscarpin (narcotin), papaverin là các chất sử dụng trị liệu nhiều nhất. Opium (nhựa thuốc phiện) cũng được sử dụng làm thuốc giảm đau nhưng kém hơn morphin vì hấp thu kém nhưng lại gây táo bón rất mạnh nên thường dùng chống tiêu chảy (thuốc paregoric).

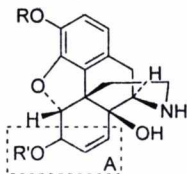


1.3.2. Dẫn chất nhân phenantren và benzylisoquinolin



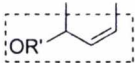
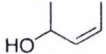
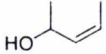
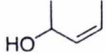
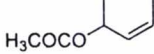
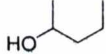
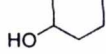
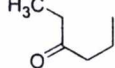
Về mặt dược lý, tác động của hai nhóm chất trên là tương tự nhau. Các chất nhân phenanthren tác động chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương và các chất thuộc nhóm benzyloquinolin tác động chống co thắt cơ trơn mạnh hơn.

1.3.3. Các dẫn chất tổng hợp từ morphin

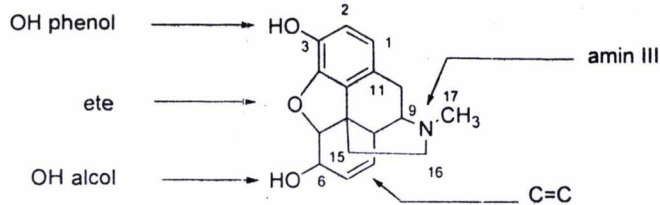


Cấu trúc chung của các dẫn chất tổng hợp từ morphin

Bảng 44.1. Cấu trúc và chỉ định của các dẫn chất morphin

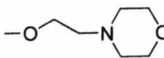
	R	A = 	Chỉ định
Morphin	H		Giảm đau
Codein	CH ₃		Giảm đau, ức chế phản xạ ho
Ethylmorphin Dionin	C ₂ H ₅		Gây tê, chống xung huyết trong nhân khoa
Diacetyl morphin Heroin	CH ₃ CO		Giảm đau (Đã bị cấm)
Hydromorphon (Dihydromorphinon)	H		Giảm đau
Dilaudid Hydrocodone (Dihydrocodeinon)	CH ₃		Giảm đau, ức chế phản xạ ho
Dicodid Oxymorphon	H		Giảm đau
Oxycodon (Dihydro- hydroxycodeinon)	CH ₃		Giảm đau, ức chế phản xạ ho
Dihydrocodein	CH ₃		Ức chế phản xạ ho
Dihydromorphon	H		Giảm đau
Methyldihydro- morphinon	H		Giảm đau

1.3.4. Các chất biến đổi có liên quan đến cấu trúc của morphin



Các vị trí trong cấu trúc của morphin có thể biến đổi

Bảng 44.2. Liên quan cấu trúc và tác dụng giảm đau

Các nhóm chức	Nhóm thay thế	Tác dụng giảm đau (morphin hay các chất khác = 100)
OH phenol	- OCH ₃ (codein)	15
	- OC ₂ H ₅ (ethylmorphin)	10
	 (pholcodin)	1
OH alcool	- OCH ₃ (heterocodein)	500
	- OC ₂ H ₅	240
	- OCOCH ₃	420
	- O (keton)	
	(morphin → morphinon)	37
	(dihydromorphin → dihydromorphinon)	600 (dihydromorphin so với dihydromorphinon)
	- H	
	(dihydromorphin → dihydrodesoxymorphin-D)	1000 (dihydromorphin so với dihydrodesoxymorphin-D)
Cấu ether	- =C(OH)CH ₂ -	
=C-O-CH=	(dihydrodesoxymorphin -D → tetrahydrodesoxymorphin)	13 (dihydrodesoxymorphin-D so với tetrahydrodesoxymorphin)
Nối đôi -CH=CH-	- -CH ₂ CH ₂ -	
	(morphin → dihydromorphin)	120
	- -CH ₂ CH ₂ -	
	(codein → dihydrocodein)	115 (codein so với dihydrocodein)
N (bậc III)	- vN-H (nor-morphin)	5
	- vN-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	1400
	- vN-R (R = propyl, isobutyl, allyl, methallyl)	đối kháng morphin (morphin antagonism)
	- vN ⁺ (CH ₃) ₂	1 (+ giãn cơ kiểu cura mạnh)
	- Mở vòng N bậc 3	Giảm mạnh tác dụng
Thế trong nhân	- NH ₂ (C-2)	Giảm tác dụng
	- Cl / Br (C-1)	50
	- OH (C-14 / dihydromorphinon)	250 (dihydromorphinon so với oxymorphon)
	- OH (C-14 / dihydrocodeinon)	530 (dihydrocodeinon so với oxycodon)
	- CH ₃ (C-6)	280
	- CH ₃ (C-6 / dihydromorphin)	33 (dihydromorphin so với 6-methyldihydromorphin)
	- CH ₃ (C-6 / dihydrodesoxymorphin-D)	490 (dihydrodesoxymorphin-D so với 6-methyldihydrodesoxymorphin)
	- = CH ₂ (C-6 / dihydrodesoxymorphin-D)	600 (dihydrodesoxymorphin-D so với methylenedihydrodesoxymorphin)

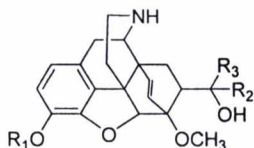
Mặc dù vẫn còn gây nghiện nhưng các hợp chất nghiên cứu đã cải thiện đáng kể các tác dụng phụ khác của morphin như nôn mửa và ảnh hưởng đến tâm thần.

Các hợp chất cùng loại morphin cũng có tác dụng giảm đau khá mạnh nhất là các chất đã được bão hoà nối đôi và methyl hóa ở OH vị trí 6 như chất 6-methyldihydromorphin và sản phẩm dehydrat hóa của nó là 6-methyl- Δ^6 -desoxymorphin hay methyl-desorphin có hoạt tính rất mạnh.

Cũng như vậy, các chất morphinon, 6-methylmorphin và 6-methyl-7-hydroxy, 6-methylen-dihydrodesoxymorphin. Thử nghiệm trên chuột cho thấy tác dụng giảm đau của các chất sau cùng mạnh gấp 82 lần morphin.

Liên quan giữa cấu trúc và tác động của các dẫn chất 14-hydroxymorphin đã dẫn đến việc tổng hợp hàng loạt các chất này. Tương tự các dẫn chất của dihydrodesoxy hay ester của các dẫn chất của 14-hydroxycodein cho thấy tác dụng rất mạnh, trên chuột chất 14-cinnamyloxycodeinon mạnh gấp 177 lần morphin.

Năm 1963, Bentley và Hardy đã tổng hợp thêm hàng loạt chất mới có tác dụng giảm đau rất mạnh gấp hàng ngàn lần morphin từ cấu trúc của thebain



Trong đó:

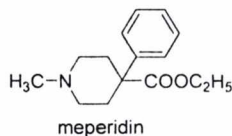
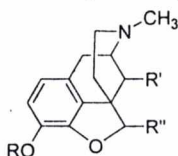
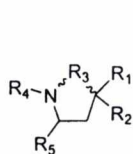
$R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = \text{isoamyl}$

$R_1 = COCH_3, R_2 = CH_3, R_3 = n-C_3H_7$

Các chất N-cyclopropylmethyl có hoạt tính đối kháng morphin mạnh. Khi thay thế nhóm N-methyl bằng các dây alkyl dài hơn hoạt tính giảm đau sẽ giảm nhiều nhưng tác động đối kháng (antagonist) cũng mạnh lên nhiều như trường hợp của nalorphin. Các chất này thường được sử dụng nhiều trong điều trị cắt cơn nghiện của morphin.

Năm 1938 Eisleb và Schaumann tổng hợp được một dẫn chất của piperidin là meperidin với ý định làm thuốc chống co thắt nhưng khi thử nghiệm được lý lại thấy có hiện tượng dựng đuôi giống như phản ứng Straub là phản ứng thường thấy của morphin và các dẫn chất, meperidin sau đó được thử nghiệm giảm đau và cho thấy có tác dụng gấp 5 lần morphin trên thú thử nghiệm. Khám phá này đã làm bùng nổ các nghiên cứu tổng hợp các chất giảm đau khác vốn dĩ đã bị ngưng cho đến 1938.

1.3.5. Các chất có cấu trúc liên quan meperidin



(R_5 = H trừ trường hợp duy nhất với trimeperidin là CH_3)

Bảng 44.3. So sánh tác dụng giảm đau các chất có cấu trúc liên quan meperidin

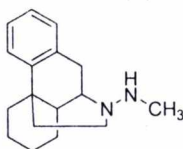
R_1	R_2	R_3	R_4	Tên	Giảm đau
$-\text{C}_6\text{H}_5$	COOC_2H_5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3$	Meperidin	1
$-\text{C}_6\text{H}_4m\text{-OH}$	COOC_2H_5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3$	Bemidon	1,5
$-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{COOCH}(\text{CH}_3)$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3$	Properidin	1,5
$-\text{C}_6\text{H}_5$	COC_2H_5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3$		0,5
$-\text{C}_6\text{H}_4m\text{-OH}$	COC_2H_5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3$	Ketobemidon	6,2
$-\text{C}_6\text{H}_5$	OCOC_2H_5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3$		5
$-\text{C}_6\text{H}_5$	OCOC_2H_5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$	$-\text{CH}_3$	Alphaprodin	5
$-\text{C}_6\text{H}_5$	OCOC_2H_5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$	$-\text{CH}_3$ ($R_5=\text{CH}_3$)	Bêtaprodin	14
$-\text{C}_6\text{H}_5$	COOC_2H_5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Pheneridin	2,6
$-\text{C}_6\text{H}_5$	COOC_2H_5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$	Anileridin	3,5
$-\text{C}_6\text{H}_5$	COOC_2H_5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH-C}_6\text{H}_5$	Piminodin	55
$-\text{C}_6\text{H}_5$	OCOC_2H_5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOC}_2\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_5$		1.880
$-\text{C}_6\text{H}_5$	COOC_2H_5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ $ $ CN	Diphenoxylat	0
$-\text{C}_6\text{H}_4p\text{-Cl}$	OH	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ $ $ $\text{O}=\text{CN}(\text{CH}_3)_2$	Loperamid	0

R_1	R_2	R_3	R_4	Tên	Giảm đau
$-C_6H_5$	$COOC_2H_5$	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	$-CH_3$	Ethoheptazin	1
$-C_6H_5$	$OCOC_2H_5$	$\begin{array}{c} -CH- \\ \\ CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	Prodilidin	0,3
$-H$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -N-CC_2H_5 \\ \\ C_6H_5 \end{array}$	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2CH_2-C_6H_5$	Fentanyl	940
$-COOCH_3$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -N-CC_2H_5 \\ \\ C_6H_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -CH_2CH- \end{array}$	$-CH_2CH_2-C_6H_5$ (R 34995)	Lofentanyl	8400

Trong số các chất đã nghiên cứu này, có nhiều chất đã rút khỏi thị trường hay không được sử dụng do tính gây nghiện quá mạnh dù tác dụng giảm đau rất tốt, có thể gấp hàng trăm lần morphin. Một trong các chất đó là fentanyl chất này mạnh gấp 50 lần morphin trên người và có ít tác dụng phụ. Fentanyl có thời gian tác dụng rất ngắn nên có thể dùng gây mê như một thuốc tiền mê. Dạng *cis*-($-$)-3-methyl với một nhóm ester ở vị trí 4 là lofentanyl có tác dụng giảm đau gấp 8.400 lần nhưng do hoạt tính quá mạnh nên cũng không được sử dụng do tỷ lệ tử vong quá cao.

Khi mở vòng nơ của morphin để thành lập morphimethin, tác dụng giảm đau giảm rất nhiều gần như không còn nữa. Methadon là chất đầu tiên được nghiên cứu cho thấy có tác dụng giảm đau yếu và có cả tính chống co thắt. Phòng thí nghiệm của công ty Hoechst ở Đức đã nghiên cứu tổng hợp rất nhiều các chất có cấu trúc tương tự methadon trong thể chiến thứ II. Các nghiên cứu của Eddy, Touchberry và Liebermann đã phân tích rất rõ sự liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của methadon và nhiều hợp chất mới có tác dụng giảm đau tuy yếu nhưng ít gây nghiện hơn đã được khám phá.

Năm 1946, Grewe đã tổng hợp hợp chất có bốn vòng và đặt tên là morphan và sau đó biến đổi thành N-methylmorphan.



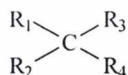
N-methylmorphan

N-methylmorphinan khác với nhân morphin không có cầu nối ether ở vị trí C₄ và C₅ và cũng có tác dụng giảm đau mạnh. Điều này chứng tỏ cầu nối ether không phải chủ yếu có tác dụng trong phân tử morphin. Dẫn chất 3-hydroxy N-methylmorphinan (racemorphinan) có tác dụng giảm đau tốt và kéo dài thời gian hơn morphin đã được đưa ra thị trường đầu tiên dưới dạng muối hydrobromid và racemic (*dl*) và sau đó là dạng *levo* dưới dạng muối tartrat (levorphanol) trong khi dạng *dextro* lại có tác dụng giảm ho rất mạnh (dextromethorphan).

Các dẫn chất ether và acyl hóa của 3-hydroxyl cũng có tác dụng tốt trong khi các chất 2 và 4-hydroxyl isomer lại không có tác dụng giảm đau. Ngược lại dẫn chất N-ethyl lại hoàn toàn không giảm đau, hợp chất N-allyl levallorphan lại là chất đối kháng morphin.

1.3.6. Các hợp chất có liên quan đến cấu trúc methadon

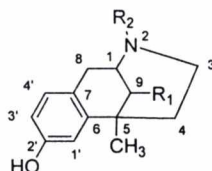
Các hợp chất có liên quan đến cấu trúc methadon có công thức chung sau (xem bảng 44.4):



Các chất này tuy không có cầu ether và các nhóm thế ngoại vi khác của phân tử morphin nhưng tác động giảm đau vẫn không bị ảnh hưởng.

Tiếp tục nghiên cứu May và cộng sự đã tổng hợp hàng loạt dẫn chất của benzomorphin:

Dẫn chất trimethyl ($R_1 = R_2 = CH_3$) mạnh hơn dẫn chất dimethyl 3 lần ($R_1 = H$, $R_2 = CH_3$). Nhóm thế N-phenethyl ($R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2CH_2C_6H_5$) mạnh gấp 20 lần nhóm N-methyl, dạng đồng phân *levo* của chất này giảm đau mạnh hơn 20 lần so với morphin trên chuột.



Đã có nhiều nghiên cứu tác dụng loại giảm đau đối kháng morphin. Trong số đó hợp chất pentazocin ($R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2CH = C(CH_3)_2$) và cyclazocin ($R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2$ -cyclopropyl) được chú ý nhiều nhất. Pentazocin có tác dụng giảm đau bằng $\frac{1}{4}$ morphin nhưng có ít tác dụng phụ và rất ít gây nghiện (= propoxyphen) đã được sử dụng dạng viên và dạng tiêm. Cyclazocin là chất đối kháng morphin mạnh, giảm đau gấp 10 lần morphin, được sử dụng trong điều trị giảm đau và cai nghiện heroin nhưng không có mặt trên thị trường do tác dụng phụ gây ảo giác quá mạnh.

Bảng 44.4. Tóm tắt cấu trúc và tác dụng giảm đau của các chất liên quan đến methadon

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Tên	Dạng	Tác dụng
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-COO-alkyl	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂			0,17
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-COC ₂ H ₅	-CH₂CHN(CH₃)₂ CH₃	Methadon	(±).HCl	1,0
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-COC ₂ H ₅	-CH₂CHN(CH₃)₂ CH₃	Levanon	(-) Bitartrat	1,9
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-COC ₂ H ₅	-CHCH₂N(CH₃)₂ CH₃	Isomethadon	(±).HCl	0,65
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-COC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	Nor-methadon	HCl	0,44
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-COC ₂ H ₅	-CH₂CHN CH₃	Dipanon	(±).HCl	0,80
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-COC ₂ H ₅	-CH₂CH₂N	Hexalgon	HBr	0,50
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-COC ₂ H ₅	-CH₂CHN CH₃	Phenadoxon	(±).HCl	1,4
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CHC₂H₅ O-C(=O)CH₃	-CH₂CHN(CH₃)₂ CH₃	Alphacetyl methadon	(±).HCl	1,3
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-CHC₂H₅ O-C(=O)CH₃	-CH₂CHN(CH₃)₂ CH₃	Bêtacetyl methadon	α(±).HCl	2,3
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-COC ₂ H ₅	-CH₂CH₂N	Dioxaphetyl butyrat	HCl	0,25
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-C(=O)N	-CHCH₂N CH₃	Racemoramid	(+) Base	3,6
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-C(=O)N	-CHCH₂N CH₃	Dextro moramid	(+) Base	13
C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	-OCOC ₂ H ₅	-CHCH₂N(CH₃)₂ CH₃	Propoxyphen	(+).HCl	0,21

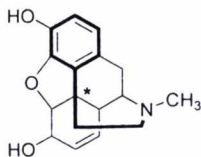
Với các kết quả nghiên cứu trên, khi thay thế nhóm N-methyl trong morphin bằng một nhóm alkyl lớn hơn thì tác dụng giảm đau sẽ yếu hơn nhưng tác động đối kháng morphin tăng lên và các chất này gọi chung là *narcotic antagonists*. Tác động đảo ngược này tăng dần từ ethyl đến propyl, allyl và tối đa khi là cyclopropylmethyl. N-allylnormorphin (nalorphin) là chất đầu tiên được đưa vào sử dụng trị liệu nhưng do tác dụng phụ quá nhiều nên đã được rút khỏi thị trường, chỉ còn levallorphan với nhóm thế allyl tương tự levorphanol, naloxon (N-allylnoroxymorphon) và naltrexon (N-cyclopropyl noroxymorphon) còn đang sử dụng. Các chất này là đối kháng thật sự với narcotic, dùng để phòng ngừa, giảm bớt hay loại bỏ tác dụng phụ của các thuốc giảm đau nhóm narcotic. Tuy vậy các chất này vẫn còn tác dụng phụ như ức chế hô hấp, tuần hoàn, buồn ngủ, hưng phấn, đau nhức và tăng đường huyết. Cơ chế chung là cạnh tranh với các narcotic và khóa các receptor μ của các thuốc này. N-cyclopropylmethyl là chất giảm đau mạnh nhưng lại gây độc thần kinh nên đã không sử dụng làm thuốc giảm đau. Một trong số các chất đó là buprenorphin đầu tiên được sử dụng tại châu Âu và Mỹ làm thuốc giảm đau và ngày nay được sử dụng làm thuốc cai nghiện và cũng được cơ quan trị liệu Hoa Kỳ (office based opioid treatment = OBOT) khuyến cáo các bác sĩ tư nhân chính thức đưa vào sử dụng.

Ngày nay rất nhiều công trình nghiên cứu đang được tiến hành nhằm tìm ra các chất đối kháng narcotic hiệu quả hơn để điều trị cai nghiện heroin. Các thuốc này cần là giảm tác dụng khoái cảm của heroin, bằng cách đó có thể phục hồi và dứt bỏ ma túy của người nghiện. Các dẫn chất cyclopropyl của naloxon, naltrexon đã được đưa vào sử dụng nhằm mục đích này. Với liều 100–150 mg dùng đường uống 3 lần một tuần có thể giảm tối đa liều heroin sử dụng. Thuốc có tác dụng kéo dài đang được nghiên cứu.

1.4. Liên quan giữa cấu trúc và tác động dược lực

Qua rất nhiều nghiên cứu về các chất giảm đau gây nghiện của Ủy ban quốc gia Hoa Kỳ (United Nations Commission on Narcotics), năm 1955 Braenden và cộng sự đã kết luận các chất giảm đau tương tự morphin phải có các nhóm chức sau đây trong phân tử:

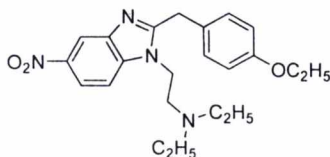
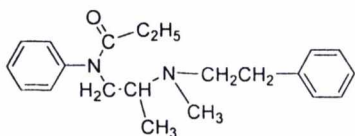
- N bậc 3 với các nhóm thế trên N phải nhỏ (CH_3 , C_2H_5).
- Nguyên tử C trung tâm không nối với hydrogen.
- Một nhóm phenyl nối với C trung tâm.
- Một chuỗi 2 C nối giữa C trung tâm và N bậc 3 sẽ có tác dụng mạnh nhất.



Xương sống giảm đau của nhân morphin

Lý thuyết C trung tâm đã bền vững trong vài thập niên, đã có nhiều áp dụng trong nghiên cứu tổng hợp và bán tổng hợp các dẫn chất dựa trên “xương sống giảm đau này”. Tuy vậy, có nhiều trường hợp ngoại lệ đã được công bố, khởi đầu là nghiên cứu của Eddy trên normorphin trên người cho thấy chất này có tác dụng giảm đau bằng $\frac{1}{4}$ morphin khi dùng đường tiêm bắp nhưng mạnh hơn morphin khi tiêm vào túi màng nhện. Để giải thích điều này, Beckett và cộng sự đã nhận định có phản ứng N-dealkyl hóa tại não của morphin, tuy vậy lý thuyết này cho đến nay vẫn chưa được chứng minh rõ ràng nhưng cũng thấy nhóm thế nhỏ trên N bậc 3 là không cần thiết.

Ngoại lệ thứ 2 được nhận thấy với các chất tổng hợp với cấu trúc tương tự như methadon, trong đó nguyên tử C trung tâm được thay bằng N bậc 3 như diampromid và etonitazen.

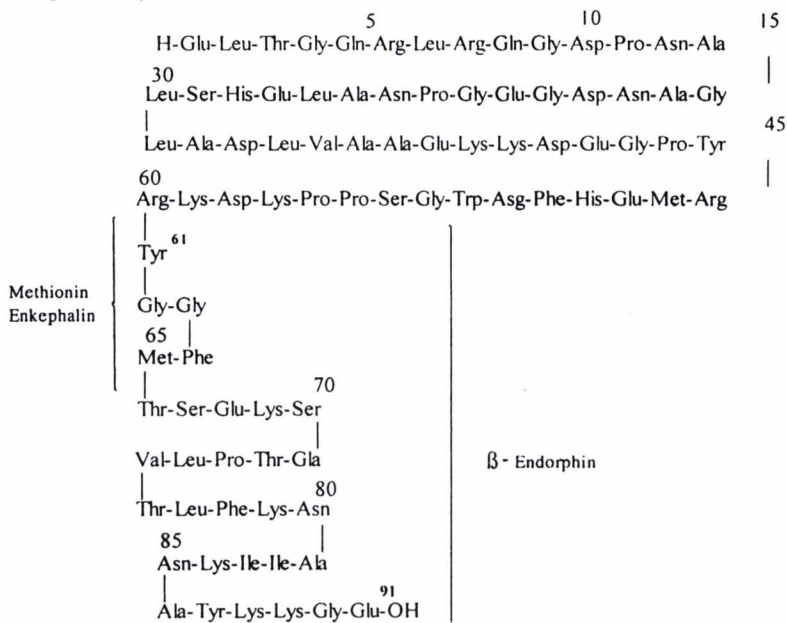


Diampromid có cấu trúc anilid và có hoạt tính giảm đau tương tự như morphin, cũng gây nghiện mạnh (không đưa ra thị trường). Chất có cấu trúc tương tự là fentanyl đã được sử dụng trong phẫu thuật (mạnh 50–100 lần morphin) và đau do ung thư (thuốc dán ngoài da).

Từ các nhận định trên, nhiều nhà nghiên cứu đưa ra lý thuyết receptor của các chất narcotic mà ngày nay còn đang tranh cãi vì thực tế có rất nhiều chất hoàn toàn không có cấu trúc xương sống giảm đau hay có cấu trúc hóa học gần với cấu trúc các chất đã biết.

Hughes khi nghiên cứu các chế phẩm trên ruột lợn, hồng tràng chuột đã là người đầu tiên khám phá vai trò của các chất nội sinh có tác dụng như morphin từ não của lợn và có các tính chất như là các opiat và gọi đó là các endogen hay endorphin (morphin nội sinh có tác dụng làm giảm đau của cơ thể tự tiết ra). Chất này có tên là enkephalin bao gồm hai pentapeptid nối nhau là *methonin* hay *metenkephalin* và *leucin* hay *leukenkephalin*. Hai chất này được tìm thấy ở hầu hết các động vật và ở người và về cấu trúc là một phần mảnh của hormon tuyến yên là 91-amino β -lipotropin. Từ vị trí 61–65

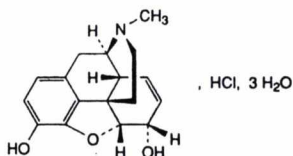
là metenkephalin, từ 61–76 là α -endorphin và chất có lẽ quan trọng nhất là β -endorphin ở vị trí từ 61–91.



2. MỘT SỐ THUỐC GIẢM ĐAU THÔNG DỤNG

2.1. Morphin và dẫn chất

MORPHIN HYDROCLORID



$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

P.t.l: 375,8

Tên khoa học: 4,5 α -epoxy-17-methylmorphin-7-en-3,6 α -diol hydroclorid

Điều chế

Bằng phương pháp chiết suất phần trên mặt đất của cây thuốc phiện *Papaver somniferum* họ *Papaveraceae* với dung môi là nước hay nước acid. Sau đó tách lấy morphin bằng ammoniac và tinh chế.

Tính chất

Tính chất vật lý

Morphin hydroclorid trihydrat ở dạng kết tinh hình kim hay bột tinh thể trắng, vị đắng. Mất nước kết tinh ở 100 °C và trở nên vàng nhạt, bị sẫm màu dưới tác động của ánh sáng và không khí. Thăng hoa trong không khí khô.

Nhiệt độ nóng chảy : 200 °C (kèm phân hủy), $[\alpha]_D^{25} = -113,5^\circ$

Một gam chế phẩm hoà tan trong 17,5 ml nước, 0,5 ml nước sôi, 52 ml alcol, 6 ml alcol ở 60 °C, tan chậm trong glycerol, thực tế không tan trong cloroform và ete.

Dung dịch 2% trong nước có pH khoảng 5.

Tính chất hóa học

– Cho tủa với các thuốc thử alkaloid:

Thuốc thử Dragendorff: tủa màu đỏ cam

Thuốc thử Froehde (amonimolybdat/ H_2SO_4): tím chuyển sang xanh

Thuốc thử Marquis (Formol/ H_2SO_4 dd): đỏ tía chuyển sang tím

– Với kiềm và carbonat kiềm:

Trong dung dịch kiềm mạnh morphin sẽ hoà tan do có nhóm OH phenol nhưng với các dung dịch carbonat kiềm sẽ tủa morphin base

– Phản ứng tạo ester và ether:

Methyl hóa morphin $\longrightarrow$ methylmorphin (codein)

Ethyl hóa morphin $\longrightarrow$ codethylin (dionin)

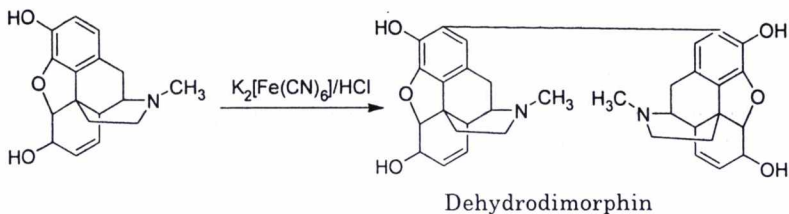
Diacetyl hóa morphin $\longrightarrow$ diacetylmorphin (heroin)

– Phản ứng khử oxy (do OH phenol):

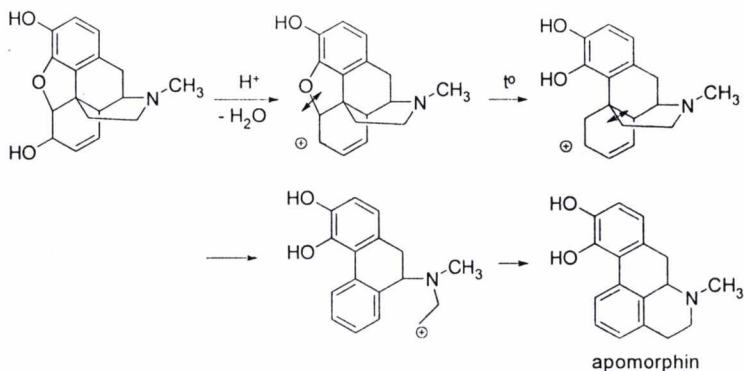
Khử $FeCl_3 \longrightarrow$ pseudomorphin (màu xanh tím)

Khử KIO_3/H^+ giải phóng iod

Khử kaliferricyanid/ H^+ $\longrightarrow$ ferrocyanid (phản ứng tạo xanh phổ)

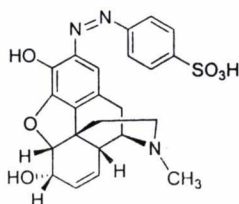


– Phản ứng khử nước (tạo apomorphin)



– Phản ứng tạo sản phẩm azo hóa do nhóm OH phenol

Phản ứng này dùng định lượng và định tính morphin. Thuốc thử thường dùng là acid sulfanilic azo hóa. Sự kết hợp với thuốc thử xảy ra ở vị trí *ortho* của nhóm OH phenol. Morphin dihydroclorid cho sản phẩm azoic có màu đỏ da cam trong môi trường kiềm.



Sản phẩm azo hóa của morphin

– Phản ứng định tính của Cl^- :

Với AgNO_3 trong môi trường acid nitric cho tủa lớn nhớt màu trắng.

Kiểm nghiệm

Định tính

Với thuốc thử Frohde cho màu tím chuyển sang xanh.

Với thuốc thử Marquis cho màu đỏ tía chuyển sang tím

Đun nóng với acid vô cơ đậm đặc (HCl , HNO_3 , H_2SO_4 , H_3PO_4) thêm HNO_3 dd morphin sẽ cho màu đỏ máu. Phản ứng do apomorphin tạo màu đỏ máu với HNO_3 dd.

Với kaliferri cyanid/ H_2SO_4 và sự có mặt của FeCl_3 , morphin bị oxy hóa tạo oxydimorphin (dehydrodimorphin) và sẽ tạo mảnh xanh Phổ. Codein không cho phản ứng này do không có nhóm OH phenol.

Dung dịch morphin hydroclorid cho phản ứng với dd H_2O_2 và amoniac loãng có thêm đồng sulfat sẽ xuất hiện màu đỏ.

Phản ứng định tính Cl^- .

Dung dịch 0,01% trong nước sẽ có hấp thu cực đại ở 285 nm và $A(1\%, 1\text{cm}) = 41$.

DD 0,01% trong kiềm loãng sẽ có hấp thu cực đại ở 298nm và $A(1\%, 1\text{cm}) = 70$.

Thử tính khiết

Tạp chất chính: codein, pseudomorphin (2,2'-bimorphin), morphin *N*-oxyd (genomorphin) và acid meconic.

Meconat

Các tạp chất liên quan: xác định bằng SKLM với chất đối chiếu chuẩn là codein phosphat.

Định lượng

– Phương pháp môi trường khan: với HClO_4 0,1 N/acid acetic bằng chỉ thị tím tinh thể.

– Phương pháp bạc kế: Volhard, Mohr định lượng HCl tổ hợp.

– Phương pháp trung hoà: chiết morphin dạng morphinat với NaOH loãng (do có nhóm OH phenol, các chất khác không tan loại bằng CHCl_3). Rửa lại bằng $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Hoà cần trong H_2SO_4 0,1 N dư. Định lượng acid thừa bằng NaOH 0,1 N chỉ thị đỏ methyl.

– Phương pháp so màu: tạo 2-nitrosomorphin/kiềm cho màu đỏ nâu bền, đo quang ở bước sóng 450 nm.

– Phương pháp quang phổ tử ngoại: trong dd nước đo ở bước sóng 285 nm.

Tác dụng dược lý

Thuốc giảm đau mạnh do ức chế trung tâm đau ở thần kinh trung ương (chọn lọc trên trung tâm đau). Ở liều cao một số trung tâm khác cũng bị ức chế gây suy hô hấp, suy tuần hoàn, có thể tử vong.

Chuyển hóa chính của morphin ở gan (liên hợp glucuronic), chất chuyển hóa chính là morphin-6-glucuronid (M6 g), morphin-3-glucuronic (M3 g) hay *N*-demethyl hóa (normorphin) trong đó M6 g có tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin 4-6 lần khi tiêm (chiếm 5% lượng chất chuyển hóa). Dùng uống chất này cũng tích lũy nên gây giảm đau mạnh.

Chỉ định

Morphin được chỉ định trong các trường hợp đau do ung thư, hậu phẫu, sỏi thận, sỏi mật, chấn thương, bỏng nặng.

Tác dụng phụ

Gây táo bón do làm liệt nhu động ruột và giảm tiết dịch tiêu hóa. Do vậy, nên dùng thêm thuốc nhuận tràng khi sử dụng dài ngày trong trường hợp đau do ung thư. Gây nôn do kích thích trung tâm nôn ở não, có thể dùng thêm thuốc chống nôn.

Chống chỉ định

Trẻ em < 5 tuổi (do tác dụng ức chế hô hấp mạnh dù ở liều nhỏ do qua hàng rào máu não nhiều hơn người lớn).

Thận trọng trên bệnh nhân suy thận và người lớn tuổi, suy gan trầm trọng, bệnh nhân bị tâm phế mạn.

Liều lượng và cách dùng

Liều tối đa 20 mg /lần, tối đa 50 mg/24 giờ. Liều giảm đau có hiệu lực là 5–200 mg tùy bệnh nhân. Liều khởi đầu 5–10 mg/lần cách quãng 4 giờ. Người trên 60 tuổi và xơ gan cần chỉnh liều nhỏ hơn và khoảng cách dùng thuốc xa hơn. Nên sử dụng đường uống và trực tràng trước, nếu không dung nạp được hay thất bại mới dùng đường tiêm.

Đường uống: sirop, dung dịch morphin 10 mg/10 ml. Các dạng uống trị tiêu chảy chứa cao thuốc phiện đã bị cấm trên toàn thế giới.

Viên: morphin sulfat phóng thích chậm 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg. Không giới hạn liều trong các trường hợp đau do ung thư.

Đường trực tràng

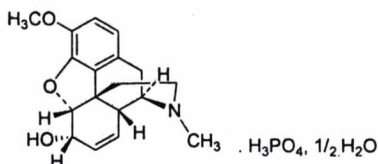
Đường tiêm: tiêm dưới da hay tĩnh mạch.

Các chế phẩm giảm đau gây ngủ ít gây ức chế hô hấp hay gây nghiện trên các bệnh nhân đau do ung thư. Do vậy có thể dùng liều cao hơn và liều duy trì nhằm để phòng các cơn đau. Liều dùng căn cứ vào đáp ứng của bệnh nhân và có thể dùng liều cao hơn liều bình thường, không có giới hạn tối đa.

Bảo quản

Tránh ánh sáng, bảo A nghiện

CODEIN PHOSPHAT



Codein phosphat khan (C₁₈H₂₁NO₃·H₃PO₄) P.t.l: 397,4

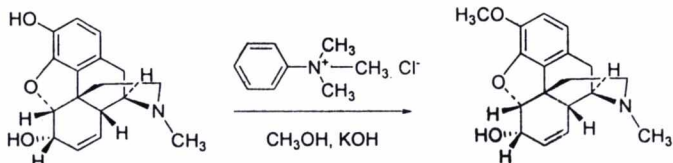
Codein phosphat hemihydrat (C₁₈H₂₁NO₃·H₃PO₄ · 1/2 H₂O) P.t.l: 406,4

Codein phosphat sesquihydrat (C₁₈H₂₁NO₃·H₃PO₄ · 1/2 H₂O) P.t.l: 424,4

Điều chế

Thiên nhiên: chiết từ nhựa cây thuốc phiện (0,3%)

Bán tổng hợp từ morphin với sự có mặt của trimethylphenylamonium clorid



Tính chất

Tính chất vật lý

Tinh thể nhỏ không màu hoặc bột kết tinh trắng không mùi.

Dễ tan trong nước, khó tan trong cồn, gần như không tan trong cloroform, thực tế không tan trong ether ethylic.

Tính chất hóa học

- Codein không có các phản ứng của nhóm OH phenol (khác với morphin)
- Không phản ứng tạo màu với FeCl_3
- Tủa codein base dưới tác dụng của kiềm mạnh (không tủa được bằng amoniac)
- Không phản ứng tạo xanh phổ
- Codein cho các phản ứng của alkaloid
- Cho phản ứng phosphat.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Đun cách thủy dd chế phẩm với H_2SO_4 và FeCl_3 sẽ xuất hiện màu xanh lam. Thêm vài giọt HNO_3 sẽ chuyển thành màu đỏ.
- Tách codein base bằng kiềm mạnh (NaOH), rửa tủa, sấy khô. Đo phổ IR so sánh chất chuẩn đối chiếu hay so sánh phổ trong dược điển.
- Đo phổ UV dd nước codein phosphat hấp thụ cực đại ở 284 nm.
- Codein cho màu xanh với TT Marquis ($\text{formol}/\text{H}_2\text{SO}_4$)
- DD nước cho tủa vàng với dd AgNO_3 , tủa tan trong dd amoniac dd

Thử tinh khiết

- Giới hạn morphin: không quá 0,0025% thử với NaNO_3/HCl có mặt amoniac.
- Alkaloid lạ: phương pháp SKLM.
- pH: dd codein phosphat 4% trong nước phải có pH 4–5

Định lượng

Môi trường khan với acid percloric 0,1 N trong môi trường acid acetic băng

Chỉ định

Giảm đau mạnh nhưng kém morphin.

Tác dụng giảm đau mạnh và kéo dài hơn khi kết hợp paracetamol hay aspirin theo tỷ lệ 30 mg / 500 mg.

Dị ứng do ức chế trung tâm hô hấp.

Liều dùng

Dạng viên 10–100 mg / 24 giờ. Liều tối đa 50 mg /lần, 200 mg/24 giờ.

Ở liều điều trị codein ít khi gây nghiện nhưng có thể có sự lạm dụng ở các bệnh nhân nghiện ma túy, do vậy codein ngày nay chủ yếu dùng điều trị giảm đau cấp 2 (phối hợp thuốc giảm đau khác) không dùng để trị ho nữa và có khuynh hướng thay thế bằng thuốc trị ho khác như dextromethorphan.

Thận trọng

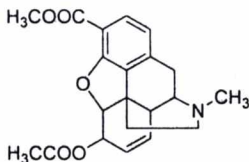
Người lớn tuổi, hen suyễn, suy hô hấp nặng.

Không dùng chung với rượu và các thuốc an thần.

Bảo quản: kín, tránh ánh sáng, độ B

2.2. Dẫn chất acetyl hóa OH phenol và OH alcool

HEROIN

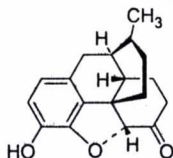


Tên khác: Diacetylmorphin

Thường sử dụng dạng muối hydroclorid có tác dụng giảm đau mạnh gấp 2–3 lần morphin nhưng khả năng gây nghiện rất mạnh và nhanh nên đã bị cấm ở nhiều nước kể cả Việt Nam, chỉ còn lưu hành ở một vài quốc gia châu Âu cho các bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối. Do khả năng tan trong nước rất mạnh nên hấp thu rất nhanh, heroin có tính khả dụng lớn hơn morphin và thời gian tác động cũng lâu hơn.

2.3. Các dẫn chất hydrogen hóa $\Delta 7-8$, OH alcool $\rightarrow$ ceton

HYDROMORPHON



Hydromorphon (dihydromorphinon)

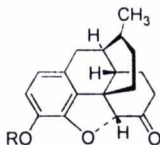
$C_{17}H_{19}NO_3$, HCl

P.t.l: 321.8

Được điều chế bằng cách hydrogen hóa morphin dưới xúc tác của Pt hay Pd và

dehydrogen hóa có mặt của acid. Đây là hợp chất được nghiên cứu ở Đức năm 1926, có tác dụng giảm đau mạnh gấp 5 lần morphin và khả năng gây nghiện tương đương. Dạng thường sử dụng là muối hydroclorid với nhiều dạng chế phẩm uống, tiêm, đặt trực tràng, sirop. Liều dùng = 1/15 của morphin (1–8 mg).

HYDROCODON



Hydrocodon (dihydrocodeinon)

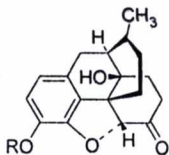
Tên khoa học: 4,5a-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one.

Điều chế từ codein hay thủy phân dihydrothebain, thường sử dụng dạng muối bitartrat. Tác dụng giảm đau của hydrocodon ở giữa morphin và codein (15 mg dihydrocodon tương đương với 10 mg morphin). Tác động gây nghiện tuy lớn hơn codein nhưng tương đối ít. Các tác dụng phụ khác cũng ít hơn morphin nên thường sử dụng trị ho.

Có rất nhiều dạng chế phẩm trị ho như viên, tiêm. Hydrocodon cũng được phối hợp với nhựa trao đổi ion để cho sản phẩm phóng thích chậm có tác dụng trong 10–12 giờ. Thuốc này cũng thường được phối hợp với paracetamol trị cảm ho và với homatropin trị ho.

Dù được sử dụng rộng rãi nhưng hydrocodon vẫn được quản lý theo quy chế thuốc narcotic.

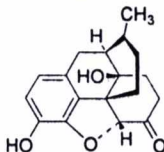
2.4. Các dẫn chất hydrogen hóa $\Delta 7-8$, thêm OH ở C_{14}



R = H; oxymorphon
R = CH₃; oxycodon

Khung chính của các dẫn chất hydrogen hóa $\Delta 7-8$, thêm OH ở C_{14}

OXYMORPHON



$C_{18}H_{20}O_4$

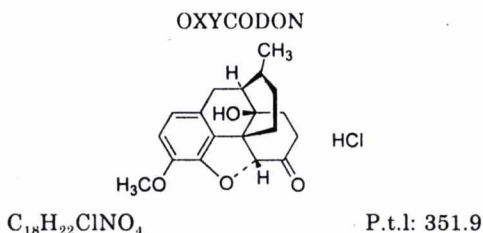
P.t.l: 300.35

Tên khác: 14-hydroxy dihydromorphinon

Được điều chế từ dẫn chất của codein năm 1959, thường sử dụng dạng muối hydroclorid. Tác dụng giảm đau gấp 8–10 lần morphin và thời gian tác dụng kéo dài hơn, ít tác dụng phụ hơn nhưng khả năng gây nghiện rất cao.

Oxymorphon được sử dụng trong các trường hợp đau do ung thư, sau phẫu thuật và các loại đau đáp ứng với morphin. Không dùng trong các trường hợp đau vừa và nhẹ (thay bằng codein hay d–propoxyphen).

Dạng thường sử dụng là viên (uống), tiêm, đặt trực tràng.



Tên khoa học:

4,5a-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-on hydroclorid.

Tên khác: 14-hydroxycodeinon

Điều chế

Bằng sự khử hóa có xúc tác hydroxycodeinon với H_2O_2 /acid acetic hoặc từ sự oxy hóa của thebain. Thường sử dụng dạng muối hydroclorid, dung dịch trong nước rất bền.

Chỉ định

Mặc dù khả năng gây nghiện cũng tương đương với morphin nhưng vẫn được lưu hành ở Hoa Kỳ dưới nhiều dạng chế phẩm kết hợp với paracetamol hay aspirin.

Oxycodon được sử dụng điều trị đau nhức, an thần, trị ho.

Liều dùng

Liều trị ho 3–5 mg, trị đau nhức 5–10 mg và trong những cơn đau dữ dội có thể tiêm dưới da 20 mg.

Trên thị trường có dạng viên giải phóng hoạt chất chậm 10–160 mg dùng cho các cơn đau mạn tính.

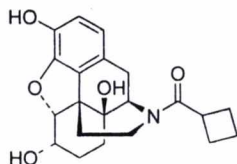
2.5. Các dẫn chất do thay đổi nhóm N-CH₃

Tạo ra các chất đối kháng hay vừa đối kháng vừa giảm đau (agonist–antagonist).

Các chất này không mang nhóm thế CH₃ trên N bậc 3 và gọi chung là nor.

Nhóm này còn có normorphin nhưng ngày nay không còn sử dụng nữa.

NALBUPHIN



$C_{21}H_{25}NO_5$

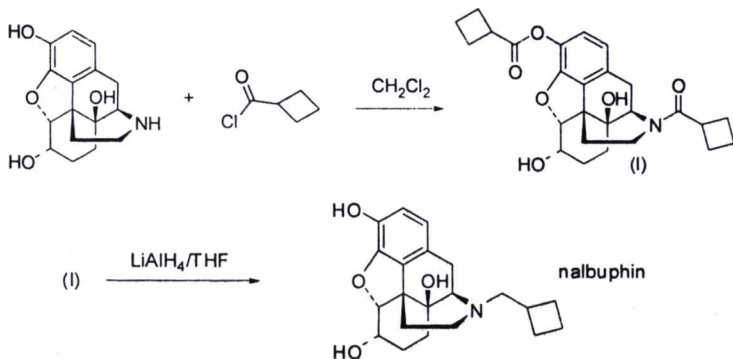
P.t.l: 371,43

Tên khoa học:

N-cyclobutylmethyl-14-hydroxy-N-nordihydromorphinon hydroclorid

Tên khác: N-cyclobutylmethylnoroxymorphon

Điều chế



Tác dụng và chỉ định

Thường sử dụng dạng muối hydroclorid.

Nalbuphine, được tổng hợp năm 1979 là chất giảm đau mạnh có tác động chủ vận – đối kháng opiat (agonist-antagonist), ít gần như không gây lệ thuộc thuốc.

Nalbuphine có tác dụng giảm đau yếu hơn oxymorphone nhưng tác động nhanh hơn và kéo dài đến 6 giờ. Do tác động lệ thuộc thuốc yếu hơn cả codein và d-propoxyphen nên nalbuphine dạng tiêm không phải quản lý như thuốc narcotic khác.

Tác dụng phụ

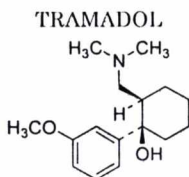
An thần do ức chế thần kinh trung ương. Cần thận trọng khi vận hành máy móc hay lái xe.

Dạng dùng và liều dùng

Dạng thuốc tiêm (10 và 20 mg / ml) dùng tiêm bắp, tĩnh mạch hay dưới da. Liều thông thường là 10 mg mỗi 3-6 giờ, liều tối đa là 160 mg mỗi ngày.

2.6. Các chất bán tổng hợp và tổng hợp không nhân morphinan

Các chất này được bán tổng hợp và tổng hợp dựa vào nghiên cứu sự liên quan giữa cơ chế tác động và cấu trúc của morphin. Ngoài ra còn một số chất không theo quy tắc xương sống giảm đau của morphin nhưng vẫn có tác dụng tương tự.

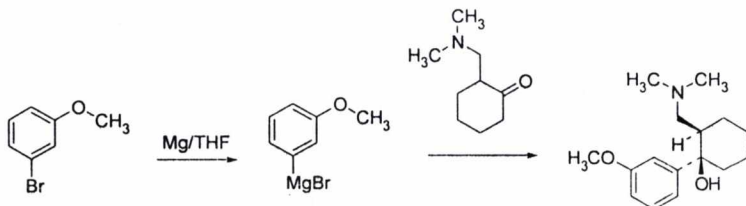


P.t.l: 263,38

Tên khoa học:

(cis)±-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol

Điều chế



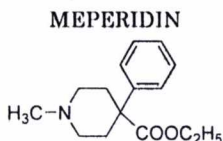
Tác dụng và chỉ định

Đây là chất có cấu trúc như một mảnh của codein. Chất này có các tính chất giảm đau giống như các opiat nhưng không bị đối kháng bởi naloxon. Tác động chính là do trong cơ thể bị chuyển hóa mất nhóm *O*-methyl.

Tramadol có tác động giảm đau mạnh và ít có các tác dụng phụ như các opiat khác.

Dạng dùng và liều dùng

Thường sử dụng dạng hydroclorid dạng viên nén liều 50–100 mg mỗi 4–6 giờ để điều trị các cơn đau vừa và nặng. Tramadol cũng thường phối hợp với aspirin và paracetamol để trị các cơn đau cấp và ngắn hạn.



Tác dụng và chỉ định

Thường sử dụng dạng muối hydroclorid. Là chất bột mịn hay bột kết tinh trắng không mùi, tan nhiều trong nước, alcohol. Bền vững trong không khí ở nhiệt độ thường, dung dịch nước bền ngay cả khi đun sôi.

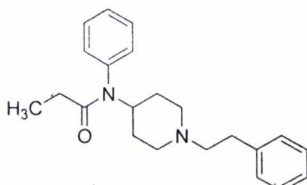
Meperidin đầu tiên được tổng hợp nhằm làm thuốc chống co thắt do có tác động giống như papaverin ức chế trực tiếp cơ trơn nhưng sau đó được dùng để điều trị đau do tác động giảm đau của nó giữa codein và morphin.

Meperidin được chỉ định trong tất cả các cơn đau nhưng đặc biệt trong các cơn đau do co thắt ruột, tử cung, bàng quang, phế quản. Trong sản khoa cũng thường hay dùng phối hợp với barbiturat hay các chất an thần khác trong lúc sinh đẻ.

Meperidin cũng gây nghiện nhưng nhẹ hơn morphin, do vậy được dùng thay thế morphin trong các trường hợp cai nghiện.

Dạng bào chế: viên, dạng lỏng, tiêm.

FENTANYL



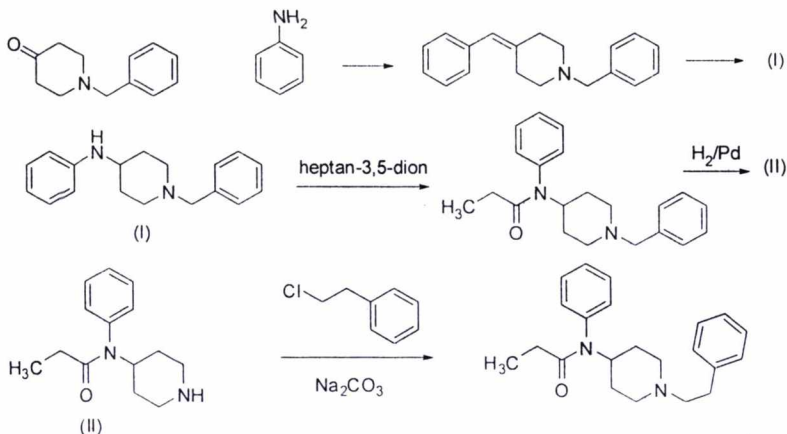
$C_{22}H_{28}N_2O$

P.L.I: 336,48

Tên khoa học: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamid

Thường dùng dạng muối citrat.

Điều chế



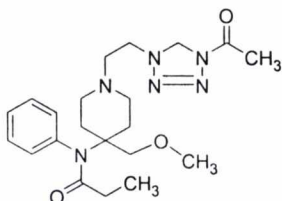
Đây là dẫn chất anilid có tác dụng mạnh gấp 50 lần morphin trên người có tác dụng cực nhanh (4 phút) nhưng rất ngắn.

Tác dụng phụ giống như các thuốc opiat khác, đặc biệt ức chế hô hấp và chậm nhịp tim.

Fentanyl được sử dụng hỗ trợ gây mê khi phẫu thuật (có thể phối hợp với droperidol) và dùng ngoài dạng thuốc dán để điều trị đau mạn tính.

Fentanyl gây nghiện rất mạnh.

ALFENTANYL



$C_{21}H_{32}N_6O_3$

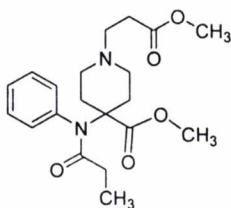
P.t.l: 416,53

Tên khoa học: N-[1-[2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl) ethyl]-4-(methoxy-methyl)-4-piperidiny]-N-phenylpropanamid. Thường dùng dạng muối hydroclorid.

Tác dụng và chỉ định

Công dụng tương tự như fentanyl, dạng thuốc sử dụng tiêm 0,5 mg/ml.

REMIFENTANYL



$C_{20}H_{28}N_2O_5$

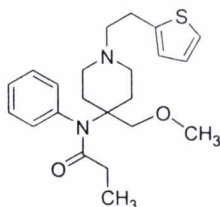
P.t.l: 376,45

Tên khoa học: 4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxopropyl) phenylamino] piperidine-propanoic acid methyl ester. Thường dùng dạng muối hydroclorid.

Tác dụng và chỉ định

Công dụng tương tự như fentanyl, dạng thuốc sử dụng tiêm 1 mg/ml.

SUFENTANYL



$C_{22}H_{30}N_2O_2S$

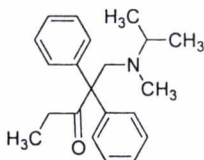
P.t.l: 386,56

Tên khoa học: N-[4-(methoxymethyl)-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidinyl]-N-Phenylpropanonamid. Thường dùng dạng muối citrat.

Tác dụng và chỉ định

Công dụng tương tự như fentanyl, dạng thuốc sử dụng tiêm 0,05 mg/ml.

METHADON



$C_{21}H_{27}NO$

P.t.l: 309,45

Tên khoa học: 6-(dimethylamino)-4,4-diphenyl-3-heptanon.

Thường dùng dạng muối hydroclorid, dạng tác dụng mạnh là (-).

Tác dụng và chỉ định

Dung dịch nước rất bền có thể đun sôi tiết trùng. Do là muối của amin nên methadon tương kỵ với các chất kiềm và muối của các kim loại nặng.

Methadon có thể gây kích ứng khi tiêm dưới da.

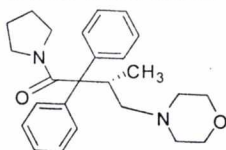
Methadon có độc tính cao gấp 3-10 lần morphin nhưng hoạt tính chống đau gấp 2 morphin và gấp 10 lần meperidin. Methadon cũng gây nghiện mạnh.

Methadon sử dụng điều trị đau do nhiều nguyên nhân và rất hiệu quả với các đau do co thắt ở đường tiết niệu, bàng quang và cắt các phản xạ ho rất mạnh.

Dạng đồng phân *levo* (levanon) không có tác dụng phụ gây sảng khoái và các ảo giác như nhóm morphin nên thường sử dụng phối hợp trong điều trị cai nghiện được FDA chấp thuận dùng liều cao để phong bế các tác dụng của heroin.

Bảo quản: băng A nghiện

DEXTROMORAMID



$C_{35}H_{32}N_2O_2$

P.t.l: 392,54

Tên khoa học: (S)-1-[3-methyl-4-(4-morpholinyl)-1-oxo-2,2-diphenylbutyl]pyrrolidin. Thường sử dụng dạng muối tartrat.

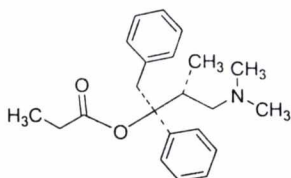
Tác dụng và chỉ định

Giảm đau mạnh hơn morphin, ít tác dụng phụ trên tâm thần nhưng vẫn gây nghiện khi dùng lâu dài. Dextromoramid chỉ định trong các trường hợp đau nặng như ung thư giai đoạn cuối.

Dạng chế phẩm: viên 5 mg, toa được 10 mg, tiêm bắp 5–10 mg/ml

Không dùng cho người < 16 tuổi.

PROPOXYPHEN



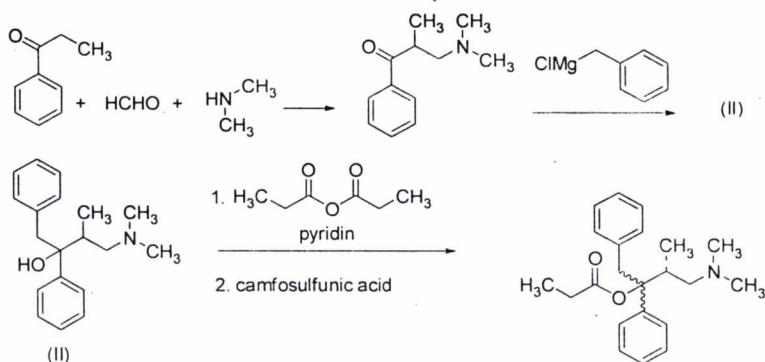
$C_{22}H_{29}NO_2$

P.t.l: 375,94

Tên khoa học: [S-(R*, S*)]—[2-(dimethylamino)-1-methylethyl]—phenylbenzen-ethanol propanoat (ester).

Tên khác: Dextropropoxyphen, -D-Propoxyphen

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, dễ tan trong nước, tan tự do trong alcol.

Độ chảy: 165 °C

Kiểm nghiệm

Định tính

– Năng suất quay cực: +52 đến +57°

– Quang phổ UV: trong dung dịch HCl 0,1 N cho 3 đỉnh hấp thụ cực đại là 252, 257, 263 nm và 2 vai ở 240, 246 nm. Tỷ số của độ hấp thụ giữa 2 đỉnh 257 và 252 nm là 1,22–1,28.

– Phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn.

– Định tính phản ứng của Cl⁻

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, giới hạn acid–kiềm, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, hàm lượng nước, tro sulfat, kim loại nặng.

Định lượng

Phương pháp định lượng môi trường khan với HClO₄ 0,1 N trong acid acetic băng

Tác dụng và chỉ định

Thường sử dụng hai dạng muối là hydroclorid và napsylat được đưa vào sử dụng từ năm 1957. Dạng đồng phân sử dụng điều trị đau là –(+) propoxyphen trong khi dạng –(–) tức là *levo*–propoxyphen lại có tác dụng giảm ho nhiều hơn.

Propoxyphen có tác dụng giảm đau bằng với codein nhưng có ít tác dụng phụ hơn nhiều, không có tác dụng trị tiêu chảy, ho, hạ nhiệt như phần lớn các chất khác.

Có thể dùng propoxyphen để cai morphin được nhưng có thể có sự lệ thuộc thuốc ở mức độ thấp. Không có tác dụng tốt trên những cơn đau sâu và không hơn aspirin trên những cơn đau nhẹ và thường hay sử dụng khi đau răng khi aspirin không hiệu quả. Propoxyphen có thể gây ngứa khi dùng liều cao và gây lệ thuộc. Do vậy, thuốc này vẫn chịu sự quản lý như các narcotic khác.

Thông thường hay kết hợp với aspirin hay với paracetamol.



P.t.l: 257,38

Tên khoa học: 17-methylmorphinan–3–ol

Tác dụng và chỉ định

Levorphanol được sử dụng nhiều ở châu Âu dưới dạng muối tartrat, hoạt tính giảm đau mạnh hơn morphin gấp 6–8 lần và có các tính chất khác tương tự morphin kể cả gây nghiện.

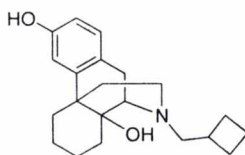
Naloxon là anti-dot của levorphanol khi quá liều.

Sử dụng: điều trị đau nặng do nhiều nguyên nhân khác nhau như ung thư, chấn thương nặng, phẫu thuật, sỏi thận và sỏi mật.

Dạng dùng: viên 2 mg

Bảo quản: bảng A, thuốc nghiện

BUTORPHANOL



$C_{21}H_{29}NO_2$

P.t.l: 327,47

Tên khoa học: 17-(cyclobutylmethyl)morphinan-3,14-diol.

Thường sử dụng dạng muối tartrat.

Tác dụng và chỉ định

Hoạt tính và thời gian tác dụng tương đương với morphin nhưng có ưu điểm hơn là ức chế hô hấp và lệ thuộc thuốc ở mức rất thấp.

Butorphanol cũng được dùng bất hợp pháp như là doping trong các cuộc đua ngựa.

Dạng tiêm trên thị trường không phải quản lý theo quy chế thuốc nghiện.

Butorphanol có các tác dụng làm thay đổi huyết động như pentazocin do làm tăng áp suất động mạch và trên công năng của tim nên sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân nhạy cảm với morphin trong điều trị bệnh nhồi máu cơ tim hay các bệnh tim khác.

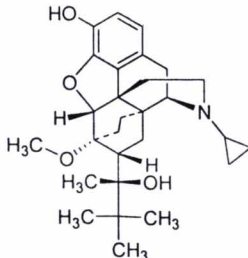
Tác dụng phụ

Các tác động không mong muốn khác thường gặp là an thần, ít gặp hơn là nôn, buồn ngủ, nhức đầu, chóng mặt.

Dạng dùng

Tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp liều 1–2 mg mỗi 3–4 giờ, liều duy nhất tối đa 4 mg. Ngoài ra còn có dạng phun mũi.

BUPRENORPHIN



$C_{29}H_{41}NO_4$

P.t.l: 467,65

Tên khoa học: [5,7(S)]-17-(cyclopropylmethyl)-(1,1-dimethylethyl)-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-methoxy-methyl-6,14-ethenomorphinan-7-methanol.

Tác dụng và chỉ định

Buprenorphin tác động rất nhanh và kéo dài. Chất này vừa có tác động giống morphin và kháng morphin (agonist-antagonist), mạnh hơn morphin đến 30 lần.

Sử dụng điều trị đau vừa và nặng trong các trường hợp đau do ung thư, phẫu thuật, đau do nhồi máu cơ tim, do phồng nặng, chấn thương... dạng tiêm bắp hay tĩnh mạch liều 0,3 mg mỗi 6 giờ, ngoài ra còn có dạng ngậm dưới lưỡi viên 0,2 mg.

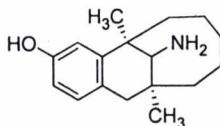
Khả năng gây nghiện yếu hơn morphin nên thường được dùng đơn trị hay kết hợp với naloxon trong việc cai nghiện.

Tác dụng phụ

Buồn ngủ, buồn nôn, chóng mặt, vã mồ hôi.

Bảo quản: bảng A nghiện

DEZOCIN



$C_{16}H_{23}NO$

P.t.l: 245,37

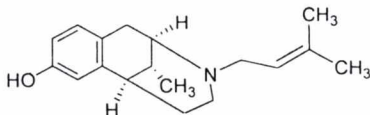
Tên khoa học: [5R-(5,11,13S*)]-13-amino-5,6,7,8,9,10,11,12-octahydro-5-methyl-5,11-methanobenzocyclodecen-3-ol

Tác dụng và chỉ định

Là thuốc giảm đau tổng hợp có tác dụng chủ vận-đối kháng (agonist-antagonist) với cấu trúc hoàn toàn lạ so với các cấu trúc thường gặp trong nhóm

thuốc này. Tác dụng giảm đau và thời gian tác dụng giống như morphin. Dezocin ít gây nghiện, dùng điều trị đau vừa và nặng dạng tiêm bắp hay tĩnh mạch liều 5–20 mg mỗi 3–6 giờ.

PENTAZOCIN



$C_{19}H_{27}NO$

P.t.l: 285,43

Tên khoa học: (2,6,11*R**)–1,2,3,4,5,6–hexahydro–6,11–dimethyl–3–(3–butyl–2–butenyl)–2,6–methano–3–benzazocin–8–ol.

Tác dụng và chỉ định

Thường dùng dạng uống 50 mg (hydroclorid) hay dạng tiêm (lactat) 30 mg có hiệu quả tương đương với 10 mg morphin.

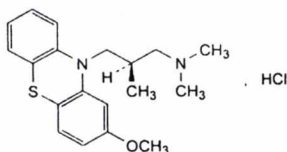
Tác dụng của pentazocin là đồng phân (–). Đó cũng là chất agonist–antagonist, với liều cao pentazocin có thể loại bỏ các triệu chứng do nhóm narcotic gây ra. Tuy vậy, pentazocin vẫn còn gây ức chế hô hấp và gây lệ thuộc nên vẫn còn được sử dụng dưới sự kiểm soát.

Levallorphan không thể dùng để chữa ngộ độc pentazocin nhưng naloxon có thể trung hòa các triệu chứng gây ra bởi thuốc này. Khi ngộ độc dùng chất giải độc methylphenidat.

Dạng tiêm 30 mg/ml trong dd đệm pH 4–5 (không dùng chung với barbiturat), dạng uống viên 50 mg (dùng chung với naloxon để tránh lệ thuộc thuốc).

Pentazocin cũng được dùng chung với aspirin và acetaminophen.

METHOTRIMEPAZIN



Tên khoa học:

(–)-10–[3–(dimethylamino)–2–methylpropyl]–2–methoxyphenothiazin.

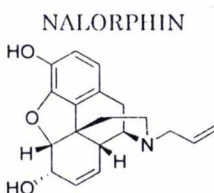
Thường dùng dưới dạng muối hydroclorid.

Tác dụng và chỉ định

Là dẫn chất của phenothiazin có cấu trúc tương tự như clopromazin có tác dụng giảm đau rất mạnh với liều 10–20 mg tiêm bắp tương đương với 10 mg morphin.

Methotrimeprazin không gây lệ thuộc thuốc và không gây ức chế hô hấp. Phần lớn các tác dụng phụ giống như của nhóm thuốc phenothiazin là an thần, hạ huyết áp tư thế đứng. Tác dụng phụ an thần và gây ngất xỉu nên sử dụng hạn chế trên các bệnh nhân không di chuyển được (nằm tại chỗ). Sử dụng thận trọng khi kết hợp các thuốc điều trị cao huyết áp, atropin và các thuốc an thần.

2.7. Các chất có tác dụng đối kháng morphin



P.t.l: 311,38

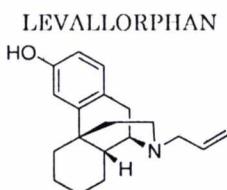
Tên khoa học:

(5,6)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(2-propenyl)morphinan-3,6-diol

Tên khác: N-allylmorphin

Tác dụng và chỉ định

Nalorphin có tác động đối kháng với morphin, meperidin, levorphanol, methadon và có tác dụng đối kháng nhẹ với các barbiturat và các thuốc mê khác. Tuy vậy nalorphin vẫn có tác dụng giảm đau rất mạnh nhưng có quá nhiều tác động không mong muốn trên tâm thần nên đã được rút khỏi thị trường một số nước.



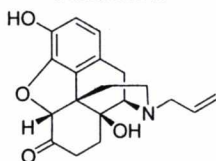
P.t.l: 283,42

Tên khoa học: 17-(2-propenyl)morphinan-3-ol

Tác dụng và chỉ định

Levallorphan có tác dụng giống như nalorphin nhưng mạnh hơn gấp 5 lần. Thông thường sử dụng dưới dạng muối tartrat và kết hợp với meperidin hay alphaprodin và levorphanol để phòng ngừa ức chế hô hấp của các thuốc này.

NALOXON



$C_{19}H_{21}NO_4$

P.t.l: 363,84

Tên khoa học:

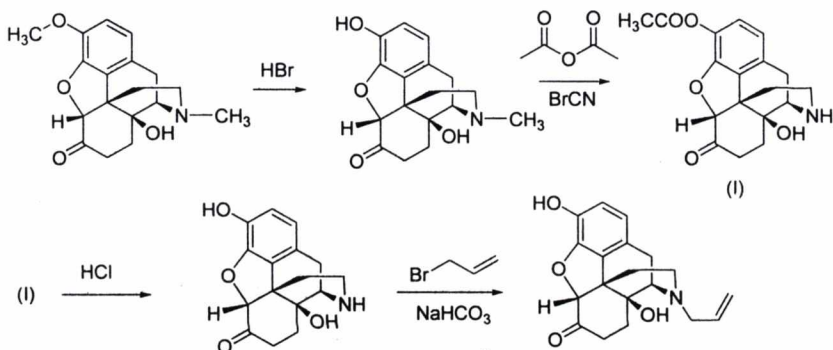
(5)-4,5-diepoxy-3,14-dihydroxy-17-(2-propenyl)morphinan-6-on.

Tên khác: N-allyl-14-hydroxynordihydromorphinon

Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan tự do trong nước, tan trong alcol, thực tế không tan trong toluen.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

- Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn
- Sắc ký lớp mỏng so sánh với chất chuẩn. Thuốc thử phát hiện: kali ferricyanid trong dung dịch $FeCl_3$
- Định tính Cl^-

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, giới hạn acid-kiềm, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, hàm lượng nước, tro sulfat.

Định lượng

Chuẩn độ acid-base, phát hiện điểm kết thúc bằng phương pháp điện thế.

Tác dụng và chỉ định

Là chất dùng để đối kháng khi dùng quá liều các narcotic.

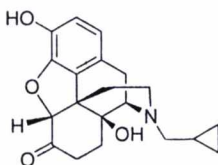
Naloxon gần như không có tác dụng giảm đau cũng như tất cả các tác động khác của nhóm narcotic.

Tác động đối kháng trên morphin mạnh gấp 7 lần nalorphin và gần như không có tác động dược lý khi dùng trong thời gian dài.

Thời gian tác dụng kéo dài khoảng 4 giờ.

Khi dùng lượng tương đương với heroin, người nghiện không còn thấy bất cứ tác dụng nào của heroin nữa.

NALTREXON



$C_{20}H_{23}NO_4$

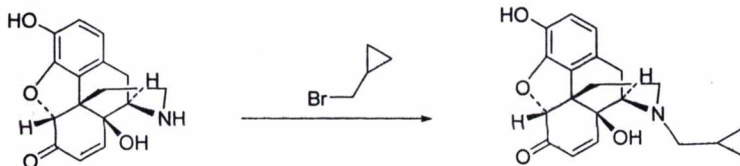
P.t.l: 341,41

Tên khoa học:

(5)-17-(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-on.

Tên khác: N-cyclopropylmethylnoroxymorphon

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần trắng. Năng suất quay cực: -197 đến -195

Kiểm nghiệm

Định tính

– Quang phổ hấp thụ IR: hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml nước. Kiểm hóa bằng dung dịch ammoniac loãng, chiết bằng CH_2Cl_2 , bay hơi đến khô, dùng cân này do IR.

– Phản ứng định tính ion Cl^- .

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, giới hạn acid-kiềm, năng suất quay cực, tạp chất liên quan, hàm lượng nước, ethanol.

Định lượng

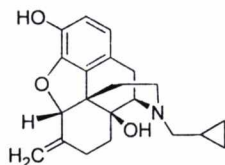
Chuẩn độ điện thế với NaOH 0,1 N

Tác dụng và chỉ định

Naltrexon tương tự như naloxon dùng để cai nghiện. Dùng uống liều 50 mg mỗi ngày hay 100 mg 3 lần mỗi tuần đủ để bảo vệ bệnh nhân không còn chịu các tác dụng của heroin nữa. Tất cả các thông số về dược động học, lâm sàng... được nghiên cứu rất chi tiết vì đây là thuốc hứa hẹn được sử dụng cai nghiện rất tốt.

Naltrexon với liều 50 mg dùng uống cũng loại bỏ được cảm giác thèm rượu trên các bệnh nhân nghiện rượu.

NALMEFEN



$C_{21}H_{25}NO_3$

P.t.l: 339,44

Tên khoa học:

(5)-17-(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-methylenmorphinan-3,14-diol.

Tương tự như naltrexon, nalmefen là chất đối kháng opioid mạnh, có tác dụng kéo dài hơn naltrexon và được sử dụng với cùng công dụng cai nghiện. Nalmefen thường sử dụng dạng muối hydroclorid tiêm liều 0,1 và 1 mg/ml tiêm.

Ngoài ra còn rất nhiều chất đối kháng với opioid đang được nghiên cứu như diprenorphin, oxilorphan. Người ta hy vọng nếu thành công sẽ có thêm rất nhiều chất mới.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Câu trả lời nào sau đây là sai với fentanyl

- A. Là dẫn chất của morphin
- B. Chỉ dùng đường tiêm
- C. Tác dụng giảm đau > 50 lần morphin
- D. Gây nghiện
- E. Có cấu trúc xương sống giảm đau

Cấu trúc xương sống giảm đau của các chất tương tự morphin cần phải có

2. A. N bậc II với các nhóm thế trên N phải nhỏ
 B. N bậc III với các nhóm thế trên N phải lớn
 C. N bậc II với các nhóm thế trên N phải lớn
 D. N bậc III với các nhóm thế trên N phải nhỏ
 E. Không cần thiết phải có N bậc II
3. A. Nguyên tử trung tâm C* phải là carbon bậc II
 B. Nguyên tử trung tâm C* phải là carbon bậc III
 C. Nguyên tử trung tâm C* phải là carbon bậc I
 D. Nguyên tử trung tâm C* phải là carbon không nối với H
 E. Nguyên tử trung tâm C* phải là carbon bậc I
4. Tác dụng giảm đau sẽ mạnh nhất khi
 A. Có nhóm benzyl nối với C* và chuỗi 2 C nối C* và N
 B. Có nhóm phenyl nối với C* và chuỗi 2 C nối C* và N
 C. Có nhóm HO-phenyl nối với C* và chuỗi 2 C nối C* và N
 D. Có nhóm phenyl nối với C* và chuỗi 3 C nối C* và N
 E. Có nhóm HO-benzyl nối với C* và chuỗi 2 C nối C* và N
5. Methyl hóa morphin sẽ tạo dẫn chất
 A. Codein B. Dionin C. Heroin
 D. Dicodid E. Nalorphin
6. Vẽ cấu trúc của xương sống giảm đau của morphin
7. Cơ chế tác động của các chất đối kháng morphin. Công dụng của các chất này?
8. Kể tên các dạng muối thường sử dụng của morphin
9. Kể tên dạng muối thường sử dụng của codein
10. Đề nghị các phương pháp định lượng morphin hydroclorid

THUỐC AN THẦN – GÂY NGỦ

MỤC TIÊU

1. Nhận diện được cấu trúc của benzodiazepin, carbamat, imidazopyridin, barbituric.
2. Trình bày được sự liên quan giữa cấu trúc và tác dụng an thần – gây ngủ của các dẫn chất thuộc nhóm benzodiazepin và barbituric.
3. Phân tích được những đặc tính liên quan đến kiểm nghiệm các thuốc diazepam, zolpidem, alprazolam, phenobarbital...
4. Trình bày được chỉ định điều trị của các thuốc trên.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Giới thiệu tổng quát

Sự lo âu, bồn chồn có thể được xác định như là trạng thái cảm xúc thể hiện sự e dè, sợ hãi. Trong một số ít trường hợp, cảm xúc lo âu đôi khi có ý nghĩa tốt, hữu ích (thí dụ, lo âu trước một kỳ thi có tác dụng làm cho sinh viên biết xếp đặt một kế hoạch ôn tập chu đáo hơn). Nhưng thực tế, đa số các trường hợp lo âu căng thẳng sẽ có thể gây nhiều tác hại. Sự lo âu, căng thẳng được xem như là một bệnh lý. Các chất dẫn truyền thần kinh, các chất điều hòa chức năng thần kinh (thí dụ adenosin), các chất neuropeptid (thí dụ cholecystokinin, corticotropin-releasing factor và neuropeptid Y) được cho là có liên quan đến bệnh lý lo âu, căng thẳng. Hiện nay, chứng cứ mạnh mẽ nhất thể hiện trong các tài liệu là có sự liên quan của các chất dẫn truyền thần kinh như GABA (γ -aminobutyric acid), norepinephrin và serotonin đối với bệnh lý lo âu, căng thẳng thần kinh.

Định nghĩa: thuốc an thần và giải lo âu là các thuốc giảm kích thích thần kinh trung ương, giảm quá trình hưng phấn vỏ não.

* Thuốc an thần mạnh (major tranquilizers)

Nhóm này còn được gọi là thuốc liệt thần, an thần chủ yếu. Thuốc gây trạng thái thờ ơ lãnh đạm, cải thiện được triệu chứng của bệnh thần kinh phân liệt, dùng trong khoa tâm thần, trị loạn thần.

*** Thuốc an thần nhẹ (minor tranquilizers)**

Thuốc này còn gọi là an thần thứ yếu, giải lo âu, có tác dụng giảm kích thích, giảm xúc cảm, mất cảm giác lo âu, hồi hộp và căng thẳng tinh thần.

Thuốc an thần và gây ngủ là những thuốc có tác dụng khắc phục chứng mất ngủ, lo lắng, căng thẳng tạm thời hay mạn tính do rối loạn thần kinh trung ương. Nhóm này còn gọi là nhóm thuốc ức chế thần kinh trung ương.

*** Thuốc ngủ**

Thuốc có tác dụng ức chế thần kinh trung ương tạo trạng thái buồn ngủ, đưa dần đến giấc ngủ gần như giấc ngủ sinh lý. Khi dùng liều thấp, thuốc có tác dụng an thần kinh, liều cao hơn có thể tạo trạng thái mê. Liều rất cao có thể gây tử vong do ức chế hô hấp mạnh.

Về phương diện hóa học, thuốc ức chế thần kinh trung ương gồm các dẫn chất có cấu trúc khác nhau, phổ biến hiện nay là các benzodiazepin, kể đến các barbituric. Một số ít là dẫn chất có cấu trúc piperidindion, carbamat, aldehyd...

Thuốc an thần – gây ngủ và thuốc giải lo âu khó phân định. Thông thường với liều nhỏ, đa số các thuốc có tác dụng an thần, liều cao hơn gây ngủ. Khi quá liều gây ngộ độc thuốc có thể tử vong do ức chế hô hấp mạnh.

Trong lâm sàng, việc sử dụng thuốc an thần – gây ngủ khá là phổ biến. Các trường hợp bị mất ngủ có nguyên nhân bị căng thẳng xảy ra trong thời hạn ngắn thường đáp ứng tốt khi điều trị với thuốc an thần – gây ngủ.

Các thuốc ngủ sử dụng hiện nay tác dụng khá hiệu quả, tuy vậy nhu cầu về loại thuốc ngủ mới, an toàn và hiệu quả hơn vẫn đang được mong đợi. Thuốc ngủ lý tưởng nên bao gồm các đặc điểm sau: (1) ức chế trong thời gian ngắn trạng thái ý thức thuận lợi cho việc tạo ra giấc ngủ mà không có tác dụng kéo dài (gây ngủ, lơ mơ sau khi tỉnh giấc), (2) không có tác dụng phụ suy giảm hô hấp (kể cả khi ở liều cao) và (3) không gây nghiện, quen thuốc.

*** Phức hợp thụ thể GABA – Benzodiazepin**

GABA là chất dẫn truyền thần kinh ức chế chủ yếu trong hệ thần kinh trung ương. Hiện nay đã xác định được hai nhóm thụ thể GABA_A và GABA_B, trong đó vai trò của thụ thể GABA_B chưa được biết rõ hết.

Phức hợp thụ thể GABA_A chứa một số vị trí kết hợp riêng biệt đối với các thuốc tác động trên hệ thần kinh.

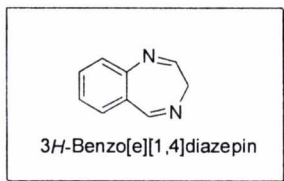
Benzodiazepin, chất phổ biến nhất trong nhóm thuốc điều trị lo âu, tương tác với các vị trí kết hợp (tiểu thể) trong phức hợp thụ thể GABA_A. Trước khi phát hiện thụ thể GABA_A, vị trí để tương tác giữa benzodiazepin kết dính được gọi tên là thụ thể benzodiazepin (BZR).

Các chất đồng vận kết dính với thụ thể GABA_A (BZR) và gia tăng tác động của GABA (an thần, chống co giật). Đối ngược lại, các chất đối vận, khi kết hợp thụ thể GABA_A sẽ kích thích tác động ngược lại (tăng sự lo âu, khởi đầu co giật).

1.2. Các nhóm thuốc an thần – giải lo âu

1.2.1. Benzodiazepin

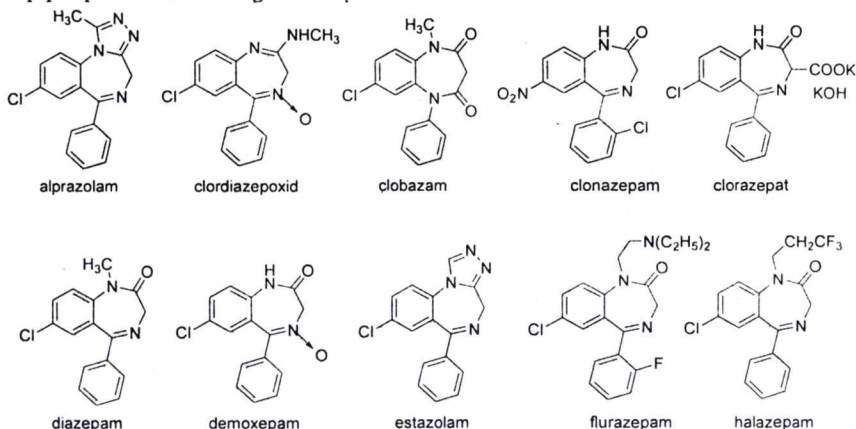
Cấu trúc

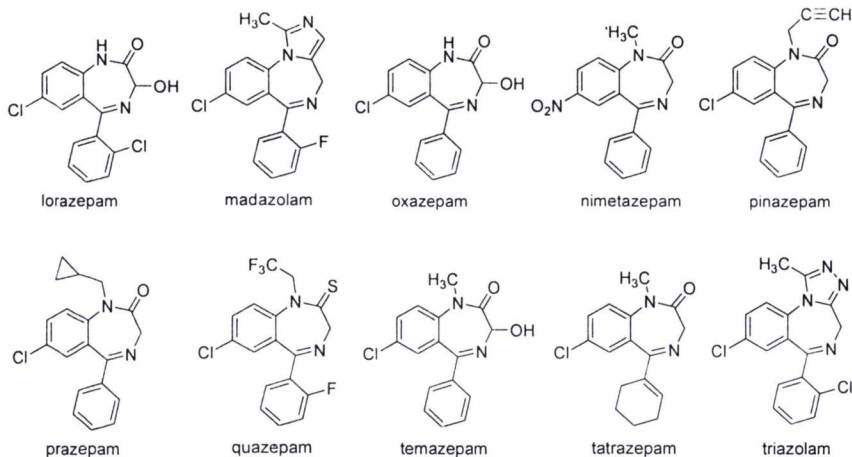


Đây là nhóm thuốc đầu tiên dùng điều trị chứng lo âu. Clodiazepoxid là chất đầu tiên của nhóm này được sử dụng trong lâm sàng từ 1960. Ưu điểm về tính hiệu quả và an toàn trong sử dụng, khiến cho thuốc này trở nên ưu thế hơn các nhóm khác thí dụ barbiturat.

Ngày càng nhiều dẫn chất benzodiazepin mới được phát hiện, và các chất mới này có nhiều ưu điểm nổi trội so với chất cũ. Các tiêu chí để lựa chọn thuốc tốt nhất bao gồm: (1) là tốc độ và mức độ hấp thu, (2) là có hay không sự tạo thành chất chuyển hóa có tác dụng, và (3) là mức độ thân dầu (lipophilicity) của thuốc. Thí dụ: một chất hấp thu nhanh, phân bố mạnh trong lớp lipid, và không có chất chuyển hóa có tác dụng, sẽ là thuốc có hiệu quả cao khi dùng gây ngủ, nhưng sẽ kém hiệu quả nếu dùng điều trị chứng lo âu mạn tính. Ngược lại, một thuốc hấp thu chậm, chất chuyển hóa có tác dụng và tính thân dầu yếu sẽ thích hợp để điều trị chứng lo âu hơn là làm thuốc ngủ.

Đến nay đã có hàng nghìn dẫn chất benzodiazepin được tổng hợp và sàng lọc tác dụng dược lý. Trong số đó, có khoảng vài chục dẫn chất benzodiazepin được cấp phép lưu hành trong điều trị.



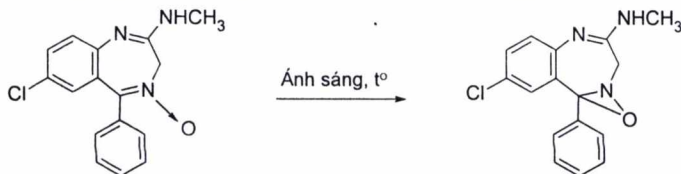


Cấu trúc một số dẫn chất benzodiazepin có trên thị trường

Tính chất lý hóa

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng. Dạng base tan trong dung môi hữu cơ (alcol, cloroform...) không tan, hoặc thực tế không tan trong nước.

Tất cả đều có hấp thụ cực đại ở vùng tử ngoại (đặc điểm định tính của benzodiazepin). Nhạy cảm với ánh sáng hoặc nhiệt, đặc biệt clodiazepoxid.



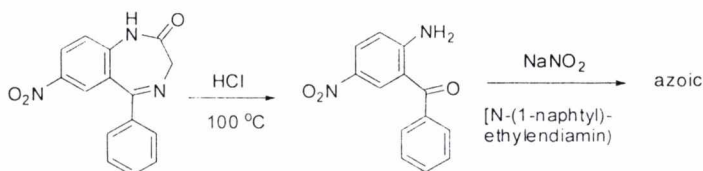
* Tính kiềm:

Do có 2 N trong nhân, các benzodiazepin thể hiện tính kiềm, trong số đó clodiazepoxid có tính kiềm khá mạnh (do có thêm nhóm NH-CH₃). Do vậy có thể phản ứng tạo muối với acid (HCl) và được ứng dụng để định lượng trong môi trường khan (HClO₄, CH₃COOH khan, chỉ thị lục malachit).

* Phản ứng phân hủy vòng diazepin:

Dưới tác dụng của HCl ở 100 °C, vòng diazepin bị phá vỡ tạo ra orthoamino-benzophenon:

Nếu dẫn chất không thế ở N-1 (thí dụ: clodiazepoxid, nitrazepam, oxazepam...), chất tạo thành có nhóm amin bậc nhất, có thể định tính bằng phản ứng diazo hóa, sau kết hợp với amin [N-(1-naphtyl)etylendiamin] tạo các dẫn chất phẩm màu azoic.

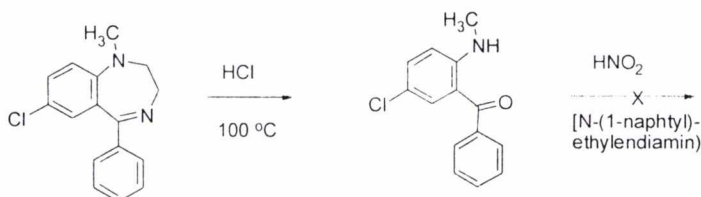


– Clodiazepoxid: đỏ carmin

– Nitrazepam: màu đỏ

– Oxazepam: đỏ tím

Ngược lại, các chất có nhóm thế alkyl (thí dụ: nhóm thế $-\text{CH}_3$ ở N_1 của diazepam, medazepam...), bị phân hủy tạo N-methylaminobenzophenon không cho phản ứng tạo phẩm màu azoic.



Tác dụng

Benzodiazepin có tác động tăng cường tác động của GABA (acid γ -aminobutyric), chất dẫn truyền thần kinh ức chế. Chất này khi kết hợp với phức hợp thụ thể GABA_A – kênh Cl, làm kênh này được mở ra, dẫn đến sự tăng phân cực màng tế bào. Kết quả tạo sự giảm áp trên hệ thần kinh trung ương – tác dụng an thần, hoặc gây ngủ.

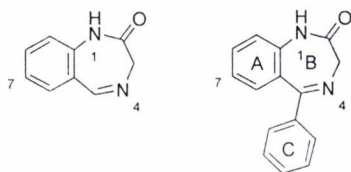
Bình thường một protein nội sinh chiếm giữ các receptor này làm cho GABA không gắn được vào receptor GABA_A , khi đó kênh Cl bị khép lại.

Do có ái lực mạnh hơn protein nội sinh, benzodiazepin sẽ chiếm chỗ protein nội sinh tạo điều kiện cho GABA gắn được vào receptor của nó và làm mở kênh Cl.

Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Liên quan cấu trúc và tác dụng an thần – giải lo âu của 5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2-on được mô tả trong các tài liệu nghiên cứu của Sternbach.

Tóm tắt như sau:



Vòng A (nhân benzen)

Vòng benzen hay dị vòng thơm

Vòng thơm benzen, khi được thế bằng nhóm hút điện tử ở vị trí 7 làm tăng hoạt tính, ngược lại sự thế vào các vị trí khác (6, 8, 9) nói chung làm giảm tác dụng an thần – giải lo âu. Các dẫn xuất 1,4-diazepin khác, vòng A thay bằng nhân thơm dị vòng, nói chung có tác dụng yếu hơn nếu so với dẫn chất có vòng A là phenyl.

Vòng B

Nhóm nhận điện tử (thí dụ nhóm carbonyl) khi gắn vào vị trí 2 của vòng B là cần thiết để thuốc kết hợp với thụ thể. Các electron của nhóm carbonyl phải ở cùng chung mặt phẳng của vòng A, và tốt nhất là 2 nhóm nhận điện tử phải cùng ở trong một mặt phẳng không gian mới có tác dụng.

Sự thay thế nguyên tố sulfur (S) cho oxygen (O) ở vị trí số 2 (thí dụ quazepam) có thể tạo ra sự tương tác chuyên biệt hơn với thụ thể sub-benzodiazepin, nhưng vẫn giữ nguyên tác dụng giải lo âu.

Một sự thay thế tại nhóm methylen ở vị trí số 3 hoặc N imin của vòng B, làm mất tác dụng đồng vận (agonist), nhưng không tạo được tác dụng đối vận (antagonist), thí dụ trường hợp của clobazam.

Các dẫn chất thế với nhóm 3-hydroxy có nhiều tiềm năng hơn và cho tác động nhanh hơn so với các dẫn chất không có nhóm thế hydroxy ở vị trí này.

Ester hóa nhóm 3-hydroxy có thể làm giảm tác dụng.

Mặc dù độ dài dây nhánh của N-alkyl không ảnh hưởng nhiều đến tương tác giữa thuốc và thụ thể, nhưng các nhóm cồng kềnh không gian (*tert*-butyl) làm giảm đáng kể tác dụng.

In vitro, các dẫn chất không có nối đôi ở vị trí 4,5 hoặc nitơ ở vị trí 4, khả năng kết hợp với thụ thể vẫn không bị giảm, nhưng *in vivo* tác dụng giải lo âu giảm đáng kể nếu cấu trúc C=N biến đổi thành C-N. Một số dẫn chất có cấu trúc C-N có thể bị tác động của quá trình oxy hóa để biến ngược lại nhóm C=N.

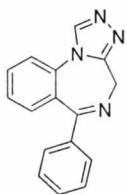
Vòng C (5-Phenyl)

Vòng phenyl (C) không cần thiết cho sự kết hợp với thụ thể benzodiazepin, tuy vậy vòng thơm này đóng góp phần quan trọng tạo ra tính chất thân dầu (kỵ nước) của dẫn chất, hoặc cho các tương tác không gian với thụ thể. Nhóm này nếu ở cùng mặt phẳng với vòng A sẽ có thể có ảnh hưởng nhiều đến tác dụng dược lý.

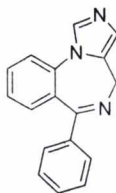
Sự thay nhóm thế ở vị trí 4' (*para* của vòng C) không tạo ra hiệu quả nào cho tính chất đồng vận, nhưng nếu thay thế ở vị trí 2' (*ortho*) cũng không làm giảm đi tính chất đồng vận. Điều này cho thấy ảnh hưởng về không gian quan trọng hơn là ảnh hưởng về diện tích.

Ngưng tụ nối 1,2 của vòng B với một vòng "giàu điện tử" (nghĩa là có khả năng nhận proton), thí dụ vòng s-triazol hoặc imidazol cũng tạo được hiệu quả được lý tương tự, do các chất này có ái lực tốt với các thụ thể benzodiazepin.

Các chất s-triazolo-benzodiazepin (triazolam, alprazolam và estazolam) và imidazo-benzodiazepin (midazolam) được sử dụng rất phổ biến trong lâm sàng.



s-Triazolo[4,3a][1,4]benzodiazepin

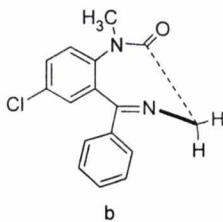
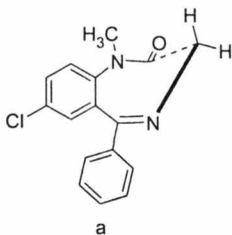


Imidazo[1,5a][1,4]benzodiazepin

Hóa lập thể

Hầu hết các dẫn chất benzodiazepin dùng trong lâm sàng đều không chứa C bất đối trong cấu trúc, tuy vậy, vòng B có 7 cạnh có thể tạo ra một hoặc hai cấu trúc dạng thuyền (a và b, các ảnh đối xứng qua gương), trong đó cấu dạng a có hoạt tính mạnh hơn.

Các dẫn chất thế 3-hydroxy (lorazepam, oxazepam) sử dụng hiện thời là hỗn hợp racemic.



Chỉ định

Nhóm benzodiazepin gồm các chất có tác dụng thay đổi từ an thần, giải lo âu, thư giãn cơ đến gây ngủ, chỉ định các thuốc này cũng rất khác nhau như: an thần và giải lo âu, gây ngủ, thư giãn cơ, chống co giật.

* An thần nhẹ (tác dụng trấn an thần kinh, nhất là giải lo âu):

Oxazepam, lorazepam (tác dụng ngắn hạn).

Clodiazepoxid, diazepam, lorazepam ngoài dạng viên uống, còn có bột pha tiêm dùng khi cần tác dụng nhanh (nguy hiểm).

Các thuốc an thần dùng liều cao cũng có hiện tượng gây ngủ.

* Gây ngủ:

– Nitrazepam, flunitrazepam: có tác dụng kéo dài.

– Loprazolam, lormetazepam, temazepam, triazolam: tác dụng ngắn hạn.

Các chất này tạo giấc ngủ dễ dàng, sâu rộng, yên tĩnh, tỉnh táo khi thức dậy.

* Chống co giật: clonazepam, diazepam, tetrazepam

* Trị động kinh: diazepam

* Thư giãn cơ: tetrazepam

Tác dụng phụ

Độc tính thấp, ít tai biến

Liều cao: đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, suy hô hấp, hạ huyết áp (dạng tiêm)

Thận trọng

– Người bị tâm thần, trầm cảm, có khuynh hướng tự tử.

– Người có bệnh đường hô hấp, nhược cơ.

– Phụ nữ có thai, nuôi con bú, dị ứng benzodiazepin.

– Giảm liều ở người già, người suy nhược (lú lẫn, ngủ lịm, kiệt sức)

– Nhận định chung: nhóm benzodiazepin có nhiều ưu điểm:

+ Tác dụng chọn lọc và an toàn

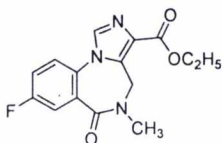
+ Ít tác dụng trên hô hấp

+ Ít tương tác khi phối hợp thuốc

+ Mức độ quen thuốc ít hơn các thuốc khác.

1.2.2. Chất đối vận benzodiazepin

Một thành công có ý nghĩa trong lĩnh vực benzodiazepin receptor đã xảy ra vào năm 1981 với việc tìm được dẫn chất RO-15-1788 (flumazenil). Chất này kết hợp mạnh với BZR và phong bế tác dụng dược lý của các benzodiazepin truyền thống cả *in vitro* và *in vivo*. Sự kết hợp này làm thay đổi cấu dạng của BZR, gây bất lợi cho tương tác kết hợp của GABA trên thụ thể của nó, và kết quả cho tác dụng đối vận (benzodiazepin antagonists).

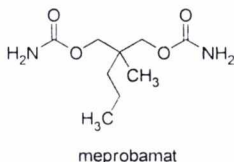
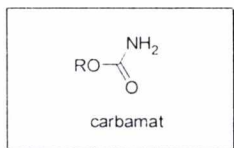


Flumazenil

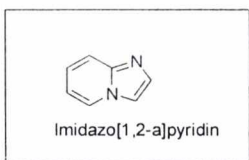
1.2.3. Nhóm dẫn chất Non-benzodiazepin

Nhóm dẫn chất tuy có cấu trúc khác với benzodiazepin, nhưng tương tác được với BZR gây tác dụng tương tự benzodiazepin. Dựa vào cấu trúc hóa học, chia thành các nhóm sau:

- Carbamat
- Imidazopyridin
- Phenothiazin
- * Dẫn chất carbamat

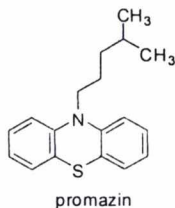
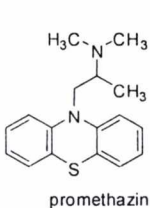
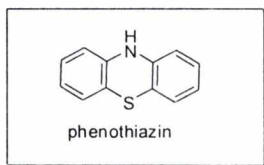


- * Dẫn chất imidazopyridin

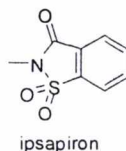
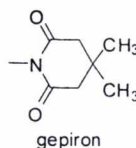
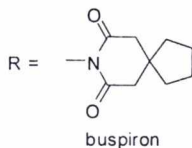
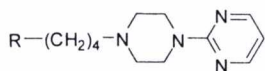


- * Dẫn chất phenothiazin

Thuốc tiêu biểu: doxylamin, hydroxyzin, promazin, prometazin,... (xem chương 15 bài 51 Thuốc kháng-H₁)



1.2.4. Dẫn chất pyrimidinylbutylpiperazin



Nhóm hợp chất này tuy có tác động giải lo âu, nhưng không cùng cơ chế tác động kiểu benzodiazepin, các chất này được biết đến như là những ligand tốt nhất tương tác với thụ thể 5-HT ở não.

Buspiron (BUSPAR) đang được cho phép sử dụng ở Mỹ. Chất này cũng có tác động trên thụ thể dopamin, do vậy có thể gây ra một sự phức tạp do sự tương tác với 5-HT receptor.

Tất cả các chất trên đều có tác dụng an thần, giải lo. Những tác dụng này chỉ xảy ra sau nhiều ngày sử dụng thuốc.

1.3. Phân loại các nhóm thuốc ngủ

Thuốc gây ngủ không có được một cấu trúc đặc trưng chung cho tác dụng dược lý đặc biệt này. Thay vào đó, có rất nhiều chất với các cấu trúc khác nhau được sử dụng làm thuốc gây ngủ. Phân loại dựa vào cấu trúc hóa học như sau:

- Dẫn chất benzodiazepin,
- Imidazopyridin và cyclopyrrolon
- Pyrazolopirimidin
- Barbituric
- Cloral hydrat
- Alcol acetylenic bậc 4
- Ureid
- Piperidindion

1.3.1. Benzodiazepin

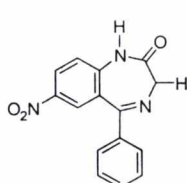
Cấu trúc

Benzodiazepin được dùng nhiều vì ít gây quen thuốc, và ít gây các tác dụng phụ không mong muốn. Benzodiazepin ngày nay, được chỉ định an thần – giải lo âu, gây ngủ, gây mê, chống co giật và thư giãn cơ. Việc sử dụng benzodiazepin làm thuốc ngủ căn cứ chủ yếu trên tính chất dược động học đặc biệt của chúng:

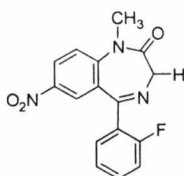
- (1): do dung nạp ngày càng tăng của benzodiazepin đối với hệ thần kinh trung ương làm giảm hiệu quả nhanh chóng trên thần kinh trung ương trước khi bị loại bỏ khỏi cơ thể;
- (2): sự tái phân bố benzodiazepin từ thần kinh trung ương đến mô xảy ra rất nhanh;
- (3): chất chuyển hóa cũng có tác dụng ức chế thần kinh trung ương như các chất mẹ.

Các chất benzodiazepin được sử dụng phổ biến làm thuốc ngủ gồm có:

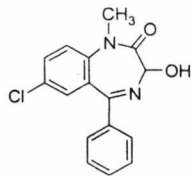
* Dẫn chất 1,4-benzodiazepin: nitrazepam, flunitrazepam, temazepam, quazepam,...



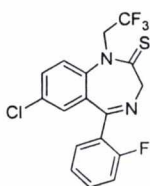
nitrazepam



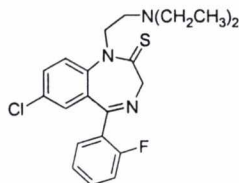
flunitrazepam



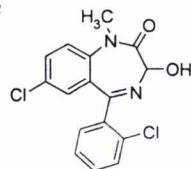
temazepam



quazepam

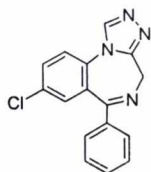


flurazepam

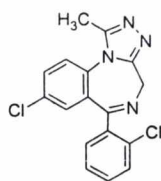


lormetazepam

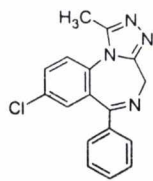
* Dẫn chất triazolo-1,4-benzodiazepin: estazolam, triazolam, alprazolam,...



estazolam



triazolam



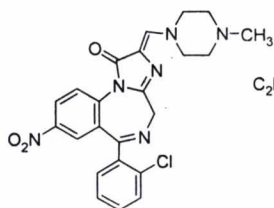
alprazolam

* Dẫn chất imidazo-1,4-benzodiazepin: loprazolam

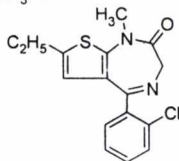
* Dẫn chất 1,4-thienodiazepin: clotiazepam

* Dẫn chất 1,5-benzodiazepin: clobazam

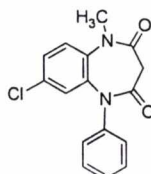
* Dẫn chất 2,3-benzodiazepin



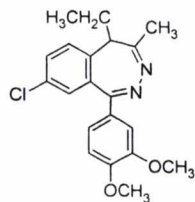
loprazolam



clotiazepam



clobazam



tofisopam

Cơ chế tác động

Các nghiên cứu ban đầu cho rằng có sự liên quan giữa benzodiazepin và GABA tạo ra tác dụng dược lý của thuốc.

Các benzodiazepin có khả năng kết hợp vào vị trí receptor GABA_A, liên quan đến sự điều hòa đóng-mở kênh clor, và do đó tất cả các benzodiazepin có ảnh hưởng đến các giai đoạn ngủ tự nhiên.

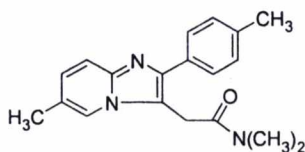
Chỉ định của benzodiazepin gây ngủ

- Chống mất ngủ.
- Giảm trạng thái căng thẳng của thần kinh.
- Tăng tác dụng của thuốc giảm đau, thuốc mê.
- Chống ngộ độc do thuốc kích thích thần kinh trung ương.

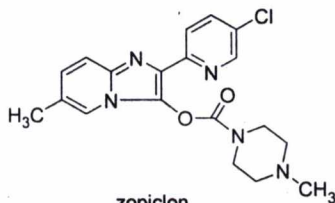
Mặc dù có một số bất lợi khi sử dụng benzodiazepin làm thuốc ngủ, chúng vẫn tỏ ra ưu điểm nhiều hơn khi so với các thuốc ngủ cấu trúc khác. Ưu điểm nổi trội của nhóm này là tính an toàn tương đối của chúng. Tai biến gây chết người khi quá liều benzodiazepin hiếm khi xảy ra. Hơn nữa, chúng không gây ra tác động cảm ứng men gan ở người, do vậy xu hướng tương tác với các thuốc khác khi dùng chung ít hơn so với các nhóm thuốc ngủ khác (thí dụ barbiturat).

1.3.2. Dẫn chất imidazopyridin và cyclopyrrolon

Zolpidem và zopiclon không có cấu trúc của benzodiazepin, nhưng là các thuốc ngủ được sử dụng nhiều ở Mỹ và các nước châu Âu.



zolpidem



zopiclon

Zolpidem (phân loại thuộc nhóm imidazopyridin) kết hợp mạnh tại receptor GABA₁ phía trên receptor GABA₂, trong khi đó, zopiclon (phân loại thuộc nhóm cyclopyrrolon) kết hợp ở các vị trí khác trong phức hợp thụ thể GABA_A.

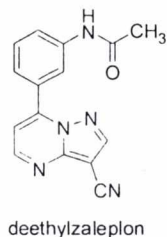
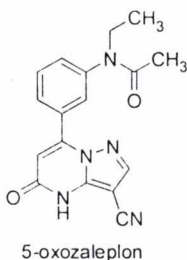
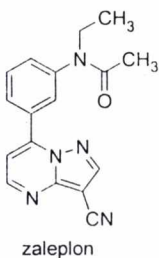
Các chất này thể hiện một số khác biệt so với benzodiazepin trên vài thử nghiệm dược lý mặc dù trên lâm sàng không có khác biệt nào. Chúng có đặc điểm giảm khả năng gây ra sự lệ thuộc vào thể chất sau khi dùng liều cao ở thú vật.

Zolpidem (STINOX): viên nén 10 mg. Gây ngủ nhanh, dùng 1 viên trước khi ngủ.

Zopiclon (IMOVANE): trị chứng mất ngủ và khó ngủ ở người lớn, tăng thời gian và cải thiện chất lượng giấc ngủ.

1.3.3. Pyrazolopyrimidin

Zaleplon, và các dẫn chất pyrazolopyrimidin, là một thuốc an thần và gây ngủ có cấu trúc không liên quan đến benzodiazepin và các thuốc an thần – gây ngủ khác. Dược lực học và dược động học của nó tương tự zolpidem.



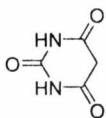
1.3.4. Các barbituric

Các barbituric có những đặc tính dược lý học khác với benzodiazepin. Các chất này ức chế thần kinh trung ương do tác động trên trục não – tủy sống và ức chế hoạt động thần kinh, cũng như cơ xương, cơ trơn, và cơ tim. Tùy thuộc vào từng chất, liều dùng, và đường dùng, các barbiturat thể hiện khả năng ức chế trên thần kinh trung ương với nhiều mức độ khác nhau: an thần, gây ngủ, chống co giật hoặc gây mê.

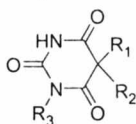
Hiện nay, barbituric sử dụng cho mục đích an thần, gây ngủ ở mức độ hạn chế, do độc tính cao của chúng (đặc biệt khi so sánh với các benzodiazepin).

Độc tính đáng kể nhất là ức chế mạnh trên thần kinh trung ương, tác động gây cảm ứng enzym chuyển hóa các thuốc khác ở gan. Ngoài ra các barbituric còn gây ra sự quen thuốc và nghiện.

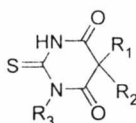
Tác động gây mê và chống co giật là chỉ định khác còn được sử dụng với mức độ phổ biến hơn của nhóm dẫn chất này.



acid barbituric



barbiturat



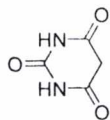
thiobarbiturat

Cấu trúc

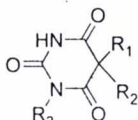
Acid barbituric không có tác dụng an thần gây ngủ, nhưng sự thay thế thích hợp tạo các dẫn chất barbituric đem lại các tác dụng dược lý quan trọng của chúng:

- Khi ít nhất một nguyên tố hydrogen trên nitơ được thay bằng một gốc alkyl thích hợp sẽ tạo thành được nhiều dẫn chất barbiturat cho tác dụng an thần gây ngủ mạnh.
- Khi một nguyên tử oxygen thay bằng S, tạo thành dẫn chất thiobarbital, với các dẫn chất chính: pentiobarbital, thiobarbital,...

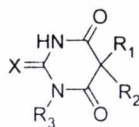
Các dẫn chất barbituric có tác dụng gây ngủ thường dùng trong điều trị như: barbital, phenobarbital, mephobarbital, butobarbital, amobarbital, heptobarbital, vinylbarbital, allobarbital, secobarbital, pentobarbital, hexobarbital,...



acid barbituric



barbiturat



thiobarbiturat

R_1, R_2 : alkyl (thẳng, no, chưa no, aryl, vòng...); R_3 : methyl, H; X: O hoặc S
Thường dạng enol có H linh động, tạo muối tan trong nước với các chất kiềm

Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Nhóm thế R_1 & R_2

- Nhóm thế R_1 và R_2 phải là các chuỗi hydrocarbon:
- Mạch từ 1–5 C: có tác dụng tăng hoạt rĩnh
- Mạch = 5 C: tác dụng gây ngủ giảm (có thể gây co giật)
- Mạch chưa no: hoạt tính tăng
- Gốc phenyl: mất tác động gây ngủ
- Nhóm thế R_1 hoặc R_2 là phenyl: tăng tác động chống co giật

Nhóm thế R_3

- Nhóm $-\text{CH}_3$: gây ngủ mạnh

Nhóm thế trên Nito

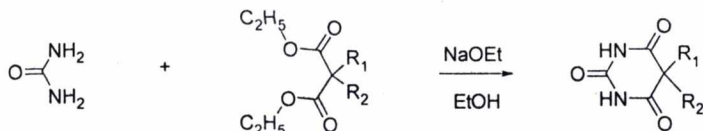
- Nếu thế trên cả 2 N bằng nhóm methyl gây co giật, không dùng trị liệu

Nguyên tố X

- Thay thế nguyên tố O bằng S: tác động mạnh và cực ngắn, dùng gây tê.

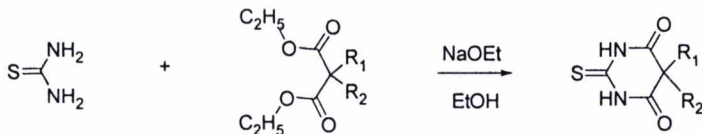
Điều chế

* Dẫn chất barbituric



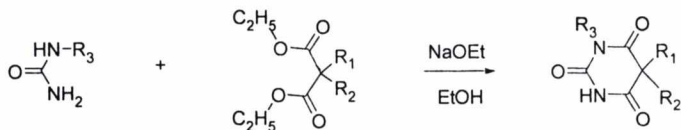
* Dẫn chất thiobarbituric

Tương tự như điều chế các dẫn chất barbituric nhưng thay ure bằng thioure



* Dẫn chất barbiturat có nhóm thế trên N dị vòng

Dùng ure thế trên N_1 , ngưng tụ với ester của acid malonic, hoặc thực hiện phản ứng thế amin với các dẫn chất halo-ankyl, nhưng thường không chọn lọc sản phẩm.



Tính chất lý hóa

Tinh thể không màu, hay bột tinh thể trắng.

Dạng acid bền vững ngoài không khí. Dạng muối (Na, K) dễ bị phân hủy (do carbonic) tạo barbituric acid.

Dạng acid ít tan hoặc không tan trong acid, dễ tan trong môi trường kiềm, tan trong dung môi hữu cơ (cloroform, ethyl acetat), thăng hoa. Dạng muối dễ tan trong nước, dùng pha tiêm. Dạng muối dễ hút nước, thường đóng ống dạng bột, pha trước khi dùng.

Dung dịch dễ bị phân hủy bởi nhiệt, do vậy dung dịch chỉ dùng trong thời gian ngắn. Hầu hết không mùi, riêng thiobarbituric có mùi khó chịu đặc trưng.

Phản ứng chung

- Nhóm chức diimid dễ bị thủy phân
- Nung trong kiềm: phản ứng phân hủy kèm theo giải phóng amoniac
- Tính acid: tạo muối với kiềm mạnh, tan trong nước
- Phản ứng với kim loại màu (Cu^{2+} , Ag^+ , Co^+) tạo tủa có màu
- Với dung dịch CuSO_4 tạo tủa màu tím hoa cà

Chú ý: trong cùng điều kiện:

- Thiobarbiturat tạo tủa màu lục
- Hydantoin tạo tủa màu xanh
- Dẫn chất carbamat không cho màu
- Với dung dịch AgNO_3 trong Na_2CO_3 tạo tủa trắng bạc barbituric
- Với dung dịch muối cobalt / amoniac, ethanol hay methanol tuyệt đối tạo phức màu tím không bền (phản ứng PARRI)

* Phản ứng phân biệt của các barbituric

- Xác định nhóm thế riêng biệt bằng các phản ứng đặc trưng:

Thí dụ phenobarbital cho phản ứng của phenyl: nitro hóa ($\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) tạo sản phẩm màu vàng cam hoặc brom hóa (nước brom) tạo tủa vàng; với pentobarbital: xác định S bằng phản ứng oxy hóa (H_2O_2 hay Br_2) tạo gốc sulfat, gốc này tạo tủa với thuốc thử BaCl_2 .

- Phản ứng vi tinh thể của Deniges: mỗi barbituric ở dạng acid vừa mới kết tinh có hình thể đặc biệt khi soi dưới kính hiển vi.

Kiểm nghiệm

Định tính

Các phản ứng màu xem phần tính chất hóa lý.

Ngoài ra còn dùng các phương pháp IR, UV để định tính.

Định lượng

- Phương pháp đo acid.
- Phương pháp môi trường khan.
- Phương pháp đo bạc.
- Phương pháp đo brom.

Tác dụng

* Gây ngủ, an thần

Dùng cho các trường hợp mất ngủ đầu giấc, mất ngủ cuối giấc, mất ngủ hoàn toàn.

Các thuốc thông dụng: barbital, pentobarbital, butobarbital,...

* Chống co giật trong động kinh

Metharbital, phenobarbital chống động kinh ở liều gây ngủ

Mephobarbital chống động kinh ở liều không gây ngủ,...

Các thuốc secobarbital, amobarbital dùng trong chống co giật cấp.

* Giảm đau

Thuốc thông dụng: butobarbital

* Gây mê

Các thuốc có tác dụng cực ngắn được dùng trong gây mê.

Tiền mê: pentobarbital.

Khởi mê và gây mê ngắn hạn (tiêm tĩnh mạch): methohexital, thiamylal, thiopental (dạng muối natri).

Độc tính

Độc tính cấp

Liều 5–10 lần liều gây ngủ: gây mất phản xạ, hạ huyết áp, hôn mê, ngạt thở.

Độc tính mạn

Gây quen thuốc, nghiện thuốc ở các bệnh nhân sử dụng lâu dài.

Thận trọng: người già, người bệnh gan, thận nặng, không dùng các barbiturat, do các thuốc này thải trừ chậm (thí dụ phenobarbital).

Phenobarbital không dùng cho các chỉ định thông thường, chỉ dùng mỗi trường hợp động kinh.

Ngộ độc barbiturat xảy ra khi dùng quá liều điều trị, với các triệu chứng ngủ li bì bất thường, suy hô hấp và tuần hoàn. Trường hợp nặng có thể tử vong do liệt hô hấp.

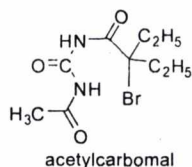
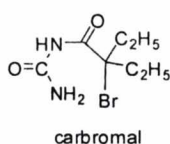
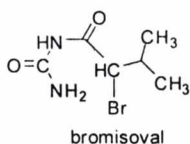
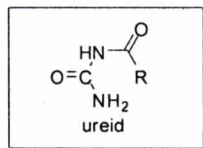
Điều trị ngộ độc barbiturat, trước đây dùng strychnin để trị triệu chứng, ngày nay dùng chất đối vận là flumazenil.

Bảng 45.1. Chỉ định của các barbituric

Thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	X	Chỉ định
<i>Thuốc tác động kéo dài</i>					
Barbital	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	O	An thần, ngủ
Phenobarbital	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	H	O	Ngủ, giãn cơ
Mephobarbital	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	CH ₃	O	Ngủ, giãn cơ
Butobarbital	-C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	H	O	An thần, ngủ, giảm đau
<i>Thuốc tác động trung bình (sau 30 phút và kéo dài 6–8 giờ)</i>					
Amobarbital	C ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	H	O	Ngủ, giãn cơ
Heptabarbital	C ₂ H ₅	cyclohexenyl	H	O	Ngủ, giãn cơ
Vinylbarbital	CH=CH ₂	-CH(CH ₃)C ₃ H ₇)	H	O	Ngủ, giãn cơ
Allobarbital	CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂	H	O	Ngủ, giãn cơ
<i>Tác dụng ngắn (sau 10 phút và kéo dài 2–4 giờ)</i>					
Secobarbital	CH ₂ CH=CH ₂	-CH(CH ₃)-(C ₃ H ₇)	H	O	An thần, ngủ, giãn cơ
Phenobarbital	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-(C ₃ H ₇)	H	O	Ngủ, giãn cơ
Hexobarbital	-CH ₃	cyclohexenyl	CH ₃	O	
<i>Tác động cực ngắn: tác dụng ngay, kéo dài 30 phút – 1 giờ (thuốc mê)</i>					
Pentobarbital	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)(C ₃ H ₇)	H	S	An thần, ngủ
Thiobarbital	CH ₂ CH=CH ₂	-Cyclohexen-1	H	S	An thần, ngủ
Thiamilal	-CHCH=CH ₂	-CH(CH ₃)(C ₃ H ₇)	H	S	An thần, ngủ
Methohexital	CHCH=CH ₂	-CH(CH ₃)C-C(C ₂ H ₅)	H	O	An thần, ngủ

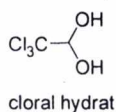
1.3.5. Nhóm dẫn chất Ureid vòng mở

Các chất tiêu biểu: bromisoval, carbromal, acetylcarbomal



1.3.6. Dẫn chất aldehyd

Cloral hydrat



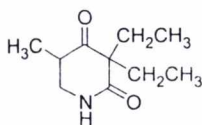
Vào những thập niên 50 và 60, cloral hydrat được sử dụng làm thuốc ngủ khá phổ biến, do ảnh hưởng không đáng kể đến giấc ngủ thời kỳ REM. Hiện nay còn tiếp tục được chỉ định an thần cho trẻ em.

Cloral hydrat gây ngủ, giảm đau, chống co giật (do ngộ độc thuốc), chất chuyển hóa của tricloethanol cũng gây ngủ như cloral hydrat.

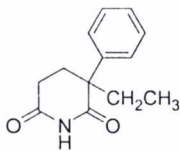
Giấc ngủ do cloral hydrat xảy ra ngay sau 1 giờ sử dụng thuốc và kéo dài trong 4–8 giờ. Tuy nhiên sau 2 tuần dùng thuốc, hiệu quả gây ngủ có thể giảm.

Cloral hydrat không có tác động giảm đau, hoặc gây mê và không có ảnh hưởng lên hệ hô hấp khi dùng liều điều trị.

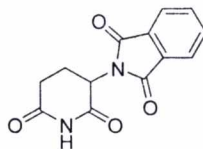
1.3.7. Dẫn chất piperidindion



methypylon



glutethimid



thalidomid

Sau những thành công của nhóm barbiturat, các nhà nghiên cứu quan tâm rất nhiều đến các dẫn chất amid nội (lactam).

Methypylon, thalidomid và glutethimid được đưa vào sử dụng như là thuốc an thần từ những năm giữa thập niên 50. Đến nay, còn đại diện duy nhất là glutethimid còn được sử dụng.

Tác dụng an thần, gây ngủ như các barbiturat trung bình. Glutethimid là một trong những chất có tác động tốt nhất trong số các chất non-barbiturat, có cấu trúc khá giống với barbiturat. Glutethimid an toàn hơn so với các barbiturat khi dùng liều 500 mg để gây ngủ, do chất này không gây ảnh hưởng đến hệ hô hấp và huyết áp.

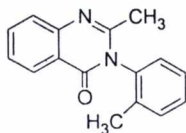
Thuốc này hấp thu không đều qua ống tiêu hóa, làm cho giấc ngủ đến nhanh chậm thất thường tùy người.

Thalidomid do gây tác dụng quái thai, nên đã rút khỏi thị trường.

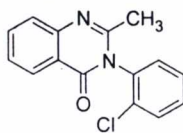
1.3.7. Dẫn chất qualon hoặc quinazolon

Methaqualon (TERAFLON): gây ngủ (100–200 mg), liều cao gây ảo giác hoặc loạn thần.

Mecloqualon: tác dụng như methaqualon, có gây nghiện



methaqualon



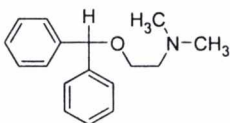
mecloqualon

1.3.8. Chất kháng histamin và kháng cholinergic

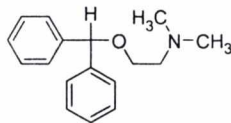
Một số chất kháng histamin H_1 , có thể xâm nhập qua hàng rào máu não, được sử dụng làm thuốc gây ngủ.

Chất kháng histamin chủ yếu dùng cho mục đích này là diphenhydramin và doxylamin. Chúng thuộc nhóm kháng histamin có cấu trúc ethanolamin (xem chương thuốc kháng histamin).

Các thuốc ngủ này không quản lý theo quy chế thuốc kê đơn.

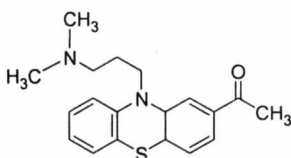


diphenhydramin

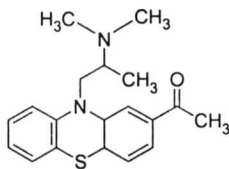


doxylamin

Một số dẫn chất kháng histamin H_1 nhóm phenothiazin còn dùng gây ngủ, chống nôn, an thần, giải lo (khi các thuốc khác không có hiệu lực).



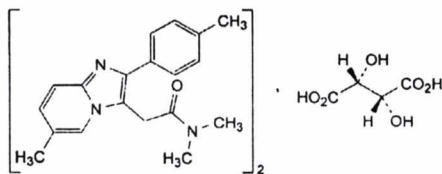
ACE-promazin



ACE-prometazin

2. MỘT SỐ THUỐC AN THẦN - GÂY NGỦ THÔNG DỤNG

ZOLPIDEM TARTRAT

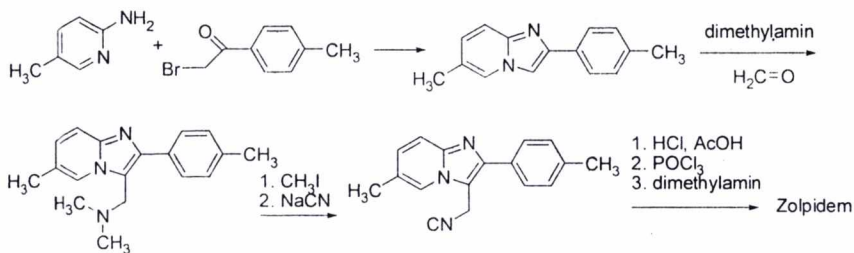


$C_{42}H_{48}N_6O_8$

P.t.l: 764,9

Tên khoa học: bis [N,N-dimethyl-2-(6-methylphenyl) imidazo [1,2,a] pyridin-3-yl]aceta-mid](2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioat. Được dùng sử dụng dưới dạng muối tartrat.

Điều chế



Xử lý với acid tartric thu được muối tartrat được dùng.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng, nóng chảy ở 196°C . Tan ít trong nước, rất khó tan trong methanol, thực tế không tan trong dicloromethan.

Tác dụng

Thuốc có tác dụng gần với nhóm benzodiazepin, gắn chọn lọc trên receptor BZ_1 , nên tác dụng chống co giật và gây giãn cơ yếu.

Zolpidem có tính chọn lọc gây ngủ (ít có tác dụng giãn cơ và chống co giật) và có hiệu quả giảm đau mạnh hơn. Do đó, thuốc được dùng làm thuốc ngủ.

Dạng dùng

Viên nén 5 mg, 10 mg.

Chỉ định

Zolpidem được dùng để điều trị mất ngủ. Thuốc giúp bệnh nhân ngủ nhanh hơn và ngủ được lâu hơn.

Nói chung thuốc ngủ không được kê đơn quá 10 ngày và thường dùng cách quãng khi cần thiết để tránh nghiện, giảm hiệu quả và phụ thuộc.

Tác dụng phụ

Tác dụng phụ hay gặp nhất của zolpidem là lơ mơ, ngầy ngật, buồn nôn, nhức đầu. Những tác dụng phụ khác bao gồm lú lẫn, mất ngủ, hưng phấn, mất thăng bằng và thay đổi thị lực.

Tương tác thuốc

Rượu có tác dụng bổ sung cho zolpidem và do đó không dùng hai chất này cùng nhau. Cần thận trọng khi dùng zolpidem ở những bệnh nhân bị bệnh hô hấp vì thuốc gây ức chế hô hấp.

Zolpidem ít tương tác với các thuốc khác. Tuy nhiên, cần thận trọng khi phối hợp thuốc với các thuốc an thần khác.

Dùng zolpidem liều cao gây triệu chứng cai (chuột rút, đổ mồ hôi, run và co giật) khi ngừng thuốc đột ngột.

Zolpidem có thể gây hành vi bất thường với lú lẫn và mất ngủ, cần ngừng thuốc nếu những triệu chứng này xuất hiện.

Liều dùng

Nên uống zolpidem vào lúc đi ngủ, không cùng đồ ăn để gây ngủ nhanh.

Zolpidem được chuyển hóa ở gan và cần giảm liều ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan (viêm gan).

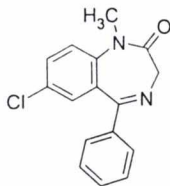
Nên dùng liều thấp ở người già vì khả năng chuyển hóa thuốc giảm.

Người lớn < 65 tuổi: 10 mg/lần trước khi đi ngủ.

Người lớn > 65 tuổi uống 5 mg/lần. Không quá 10 mg/ngày.

Bảo quản: thuốc kê đơn

DIAZEPAM

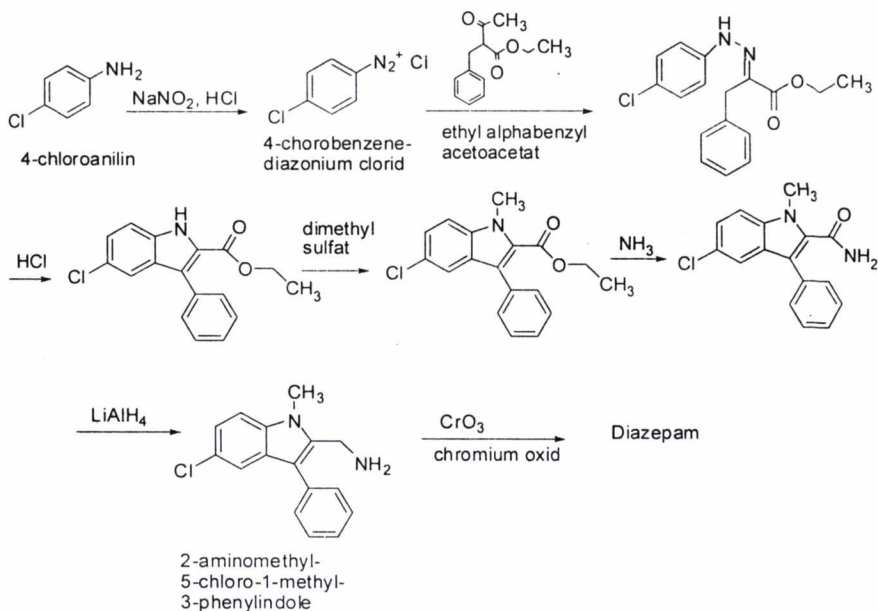


$C_{16}H_{13}ClN_2O$

P.t.l: 284.7

Tên khoa học: 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh màu trắng ánh vàng nhạt, không mùi. Dễ tan trong các dung môi hữu cơ, khó tan trong nước. Nóng chảy ở 131–135 °C.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Dung dịch pha trong acid sulfuric đậm đặc cho huỳnh quang xanh – lục – vàng khi soi dưới đèn UV 365 nm.

– Hấp thu UV: dung dịch diazepam pha trong H₂SO₄ 0,5%/ methanol, có 3 cực đại hấp thu ở 242, 258 và 366 nm.

Định lượng

Phương pháp acid base trong môi trường khan acid acetic, chất chuẩn độ acid perchloric.

Tác dụng và chỉ định

Diazepam là thuốc thuộc nhóm benzodiazepin, có tác dụng an thần gây ức chế hệ thần kinh trung ương tùy theo liều.

Nhóm thuốc này được dùng điều trị lo âu, mất ngủ, động kinh và co thắt cơ.

Diazepam được dùng để làm giảm triệu chứng của rối loạn lo âu, hồi hộp.

Diazepam cũng được dùng điều trị hồi hộp, run, sáng, co giật và ảo giác do cai rượu.

Điều trị giảm co thắt cơ trong một số bệnh thần kinh. Dùng dập tắt cơn co giật và có thể phối hợp với một số thuốc khác để điều trị co giật tái diễn nặng.

Chống chỉ định

Các benzodiazepin như diazepam có thể gây ra những vấn đề ở thai nhi, không nên dùng trong thời gian có thai (3 tháng đầu).

Không dùng cho bệnh nhân nhược cơ, glaucoma góc hẹp, trẻ < 6 tuổi.

Thận trọng cho phụ nữ có thai và đang nuôi con bú, người lái tàu xe.

Tác dụng phụ

Những tác dụng phụ hay gặp nhất của diazepam là ngủ gà, mệt mỏi và lão đảo.

Diazepam hiếm khi có phản ứng ngược gây hưng phấn, co thắt cơ, mất ngủ và cầu gắt.

Lú lẫn, trầm cảm, rối loạn ngôn ngữ và nhìn đôi cũng là những tác dụng phụ hiếm gặp của diazepam.

Tương tác thuốc

Bệnh nhân đang dùng diazepam cần tránh rượu.

Diazepam có thể dẫn đến nghiện (phụ thuộc), đặc biệt khi dùng liều cao kéo dài.

Vì khả năng gây nghiện của diazepam, bệnh nhân không bao giờ được tự ý tăng liều.

Ở bệnh nhân nghiện diazepam, ngừng thuốc đột ngột có thể dẫn đến các triệu chứng cai (mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, nôn, kém minh mẫn, ra mồ hôi, lo âu và mệt mỏi). Co giật có thể xảy ra ở những ca có hội chứng cai nặng. Do đó bệnh nhân dùng diazepam trong thời gian dài nên giảm liều từ từ dưới sự theo dõi

của thầy thuốc hơn là bỏ thuốc đột ngột. Cimetidin có thể kéo dài thời gian tác dụng của diazepam và cần giảm liều khi dùng đồng thời hai thuốc này.

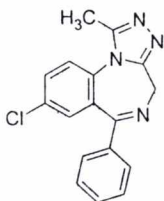
Liều dùng

An thần gây ngủ: người lớn 5–15 mg/ngày, người già giảm 2,5–7,5 mg/ngày

Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, trong bao bì kín.

ALPRAZOLAM



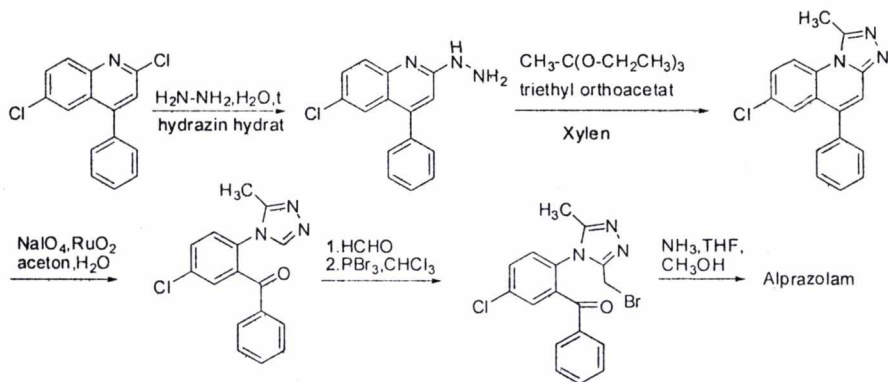
$C_{17}H_{13}ClN_4$

P.t.t: 308.8

Tác dụng

Alprazolam là thuốc thuộc nhóm benzodiazepin. Benzodiazepin là những thuốc an thần gây ức chế hệ thần kinh trung ương tùy thuộc liều. Các thuốc này được dùng điều trị chứng lo hãi, mất ngủ và co thắt cơ.

Điều chế



Chỉ định

Alprazolam được dùng điều trị các rối loạn lo hãi và cơn hoảng loạn.

Các rối loạn lo âu đặc trưng bởi cảm giác lo âu và sợ hãi vô nguyên do, gây ra các triệu chứng căng thẳng, đau nhức, run, thở gấp, cảm giác ngột ngạt, hồi hộp, đổ mồ hôi, bàn tay lạnh và ẩm, kém minh mẫn, bốc hỏa, giật mình hoảng hốt, mất tập trung và mất ngủ.

Alprazolam được chuyển hóa ở gan và bài xuất chủ yếu qua thận.

Cần giảm liều alprazolam ở bệnh nhân có bất thường ở thận.

Tác dụng phụ

Những tác dụng phụ hay gặp nhất của alprazolam khi dùng liều thấp là thờ ơ dẫn hoặc thiếu minh mẫn. Tác dụng phụ của liều cao hơn (dùng điều trị cơn hoảng loạn) bao gồm mệt mỏi, rối loạn trí nhớ, rối loạn ngôn ngữ, táo bón, thay đổi sự thèm ăn dẫn đến thay đổi trọng lượng.

Chống chỉ định

Các benzodiazepin như alprazolam có thể gây dị tật thai nhi không nên dùng ở phụ nữ có thai (3 tháng đầu).

Thận trọng khi dùng cho bà mẹ đang cho con bú, người vận hành máy móc, lái tàu xe.

Tương tác thuốc

Không nên dùng alprazolam cùng với ketoconazol hoặc itraconazol.

Bệnh nhân đang uống các benzodiazepin nên tránh dùng rượu.

Alprazolam có thể dẫn đến nghiện (phụ thuộc), đặc biệt khi dùng liều cao kéo dài. Do khả năng gây nghiện của alprazolam, bệnh nhân không bao giờ được tự ý tăng liều.

Ở bệnh nhân đã nghiện alprazolam, ngừng thuốc đột ngột có thể dẫn đến các triệu chứng cai thuốc (mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, nôn, thờ ơ, đổ mồ hôi, lo âu và mệt mỏi).

Có giât có thể xảy ra ở những trường hợp có hội chứng cai nặng hơn. Do đó, bệnh nhân dùng alprazolam trong thời gian dài cần giảm liều từ từ dưới sự theo dõi của bác sĩ hơn là ngừng thuốc đột ngột.

Dạng dùng

Viên nén 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg.

Bảo quản: bằng B hướng thân (thuốc kê đơn)

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Định nghĩa thuốc an thần và gây ngủ là những thuốc:
 - A. Có tác dụng khắc phục chứng mất ngủ,
 - B. Giảm lo lắng, căng thẳng tạm thời hay mạn tính do rối loạn thần kinh trung ương.
 - C. Khi dùng liều cao có thể ức chế hô hấp dẫn đến tử vong.
 - D. Tất cả các ý trên đều đúng
 - E. A và B đúng

2. Đặc điểm chung giữa 2 nhóm thuốc: nhóm an thần và giải lo và nhóm gây ngủ:
- Cả hai nhóm đều có tác dụng ức chế thần kinh trung ương.
 - Cả hai đều gây nghiện
 - Tất cả đều gây ức chế mạnh hô hấp ở liều điều trị
 - Liều thấp có tác dụng an thần giải lo, liều cao hơn gây ngủ
 - A và D đều đúng
- 3 – 5. Phân loại dựa vào cấu trúc các thuốc an thần giải lo:
(đánh dấu A: các dẫn chất carbamat, B: các dẫn chất benzodiazepin, C: các dẫn chất kháng histamin H₁, D: các dẫn chất imidazopyridin)
- | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| ☐ Meprobamat | ☐ Doxylamin | ☐ Hydroxyzin | ☐ Promazin |
| ☐ Alpidem | ☐ Feprobamat | ☐ Prometazin | ☐ Prazepam |
| ☐ Diazepam | ☐ Bromazepam | ☐ Difebarbamat | ☐ Oxazepam |
6. Liên quan cấu trúc – tác dụng an thần gây ngủ của benzodiazepin. Các yếu tố làm tăng tác dụng của thuốc.
7. Các phản ứng hoá học của benzodiazepin có thể ứng dụng trong định tính và định lượng
8. Các tác dụng phụ của benzodiazepin
9. Liên quan cấu trúc tác dụng gây ngủ, chống động kinh barbitrat
10. Độc tính của barbiturat

THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN SỰ DẪN TRUYỀN THẦN KINH

Bài 46

THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ CHOLINERGIC

MỤC TIÊU

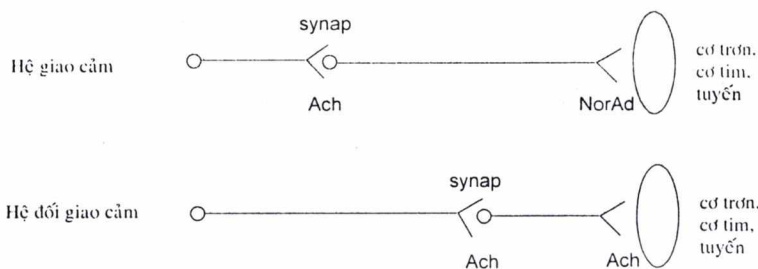
- 1. Phân loại được thuốc tác động lên hệ cholinergic theo cấu trúc hóa học.*
- 2. Trình bày được phương pháp tổng hợp, tính chất lý hóa, tác dụng, công dụng của các thuốc chính tác dụng trên hệ cholinergic.*

1. GIỚI THIỆU VỀ HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

Hệ thần kinh thực vật còn được gọi là thần kinh tự trị, hay hệ thần kinh dinh dưỡng, chuyên điều khiển các hoạt động ngoài ý muốn, có vai trò chi phối hầu hết các hoạt động của sự sống, đáp ứng nhanh chóng và liên tục trước những rối loạn đe dọa sự hằng định của nội môi. Hệ thần kinh thực vật gồm hệ trực giao cảm (còn gọi là giao cảm hay adrenergic) và đối giao cảm (còn gọi là phó giao cảm hay cholinergic), phân bố tại các cơ trơn và các tuyến.

Sự dẫn truyền thần kinh thực vật nhờ các chất trung gian hóa học:

- Chất trung gian hóa học ở nơi tiếp hợp hạch ngoại biên kể cả trực và đối giao cảm là acetylcholin (Ach).
- Chất trung gian hóa học ở tận cùng sợi hậu hạch trực giao cảm là noradrenalin (NorAd).
- Chất trung gian hóa học ở tận cùng sợi hậu hạch đối giao cảm là acetylcholin.



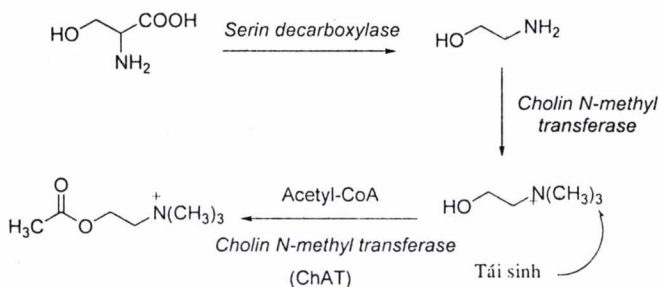
Các chất trung gian hóa học được tổng hợp ngay tại tế bào thần kinh, sau đó được lưu trữ dưới thể phức hợp trong các hạt đặc biệt nằm ở ngọn thần kinh để tránh sự phân hủy. Dưới tác dụng của luồng xung động thần kinh, các hạt sẽ phóng thích các chất trung gian hóa học, có hoạt tính đến tác động trên các receptor gây các đáp ứng đặc hiệu. Sau đó, những chất trung gian hóa học này được thu hồi lại vào chính các hạt vừa phóng thích chúng, hoặc bị chuyển hóa nhanh chóng bởi các men phân hủy.

2. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ CHOLINERGIC

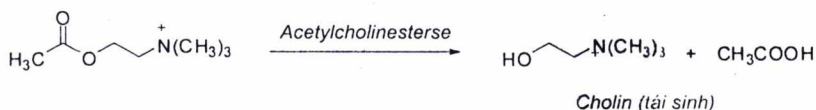
2.1. Đại cương về hệ cholinergic

2.1.1. Sinh tổng hợp và chuyển hóa acetylcholin

Acetylcholin được sinh tổng hợp trong các neuron cholinergic bằng sự chuyển nhóm acetyl từ acetyl coenzym A đến cholin. Enzym xúc tác phản ứng này (cholin acetyltransferase) cũng được sản sinh trong neuron cholinergic. Một số cholin được sinh tổng hợp từ serin, nhưng đa số cholin dùng để tạo acetylcholin được lấy từ sự tái sinh tiếp sau sự thủy phân acetylcholin trong không gian synap.



Các acetylcholin tự do (không kết hợp với thụ thể) bị thủy phân bởi acetylcholinesterase. Sự thủy phân này là cơ chế sinh lý của sự kết thúc tác động của acetylcholin.



2.1.2. Thụ thể acetylcholin

Thụ thể acetylcholin được phân chia thành hai nhóm chính (muscarinic và nicotinic), dựa trên sự đáp ứng chọn lọc của chúng trên hai alkaloid: muscarin và nicotin.

– *Thụ thể loại muscarin*: tìm thấy ở ngoại vi tại những vị trí sau synap đối giao cảm trên những tuyến và cơ trơn (không có ở cơ vân); những hạch tự trị cũng chứa thụ thể muscarinic. Tương tác giữa chất chủ vận cholinergic với thụ thể muscarinic dẫn đến những đáp ứng được lý được xác định rõ tùy thuộc vào mô và cơ quan mà ở đó các receptor được định vị. Những đáp ứng này bao gồm sự co thắt cơ trơn, sự giãn mạch của hệ mạch máu, gia tăng sự tiết của các tuyến ngoại tiết, sự thu hẹp đồng tử, và sự giảm nhịp tim và lực co thắt của tim.

– *Thụ thể loại nicotin ngoại biên*: được tìm thấy sau synap trên màng sợi cơ vân và ở tất cả các hạch tự trị (giao cảm cũng như đối giao cảm). Trên bản vận động cơ xương, tác động loại nicotin làm khử cực và gây co thắt cơ xương.

2.2. Các chất tác động giống acetylcholin (Acetylcholine mimetics) – Chất chủ vận muscarinic

2.2.1. Acetylcholin và các chất tương đồng

Acetylcholin, chất dẫn truyền hóa học thiên nhiên, là chất chủ vận muscarinic (và nicotinic) đầu tiên. Tuy nhiên chất này ít dùng để điều trị do bởi tính chất sinh hóa và hóa học gắn liền với nhóm amoni bậc 4 và nhóm ester.

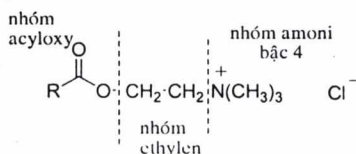
– Acetylcholin bên ở dạng kết tinh rắn, nhưng bị thủy phân nhanh chóng trong dung dịch nước. Sự thủy phân này gia tăng dưới sự hiện diện của acid hoặc base. Do đó nó không thể dùng uống vì bị phân hủy trong dạ dày ruột; ngay cả khi dùng bằng đường tiêm, tác dụng của acetylcholin rất ngắn do bị thủy phân bởi esterase trong mô và huyết thanh.

– Nhóm amoni bậc 4 mang lại tính tan tốt trong nước nhưng muối amoni bậc 4 hấp thu kém qua màng lipid.

– Tác động của acetylcholin thì không chọn lọc, chất này tác động như nhau trên thụ thể muscarinic và nicotinic.

– Nghiên cứu quan hệ cấu trúc – hoạt tính (SAR) đã giúp thiết kế hầu hết tất cả các chất chủ vận muscarinic sử dụng trong điều trị hiện tại.

Quan hệ cấu trúc-hoạt tính

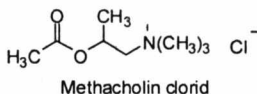


Sự biến đổi nhóm amoni bậc 4

- Chỉ những hợp chất có điện tích dương trên nguyên tử ở vị trí N mới có tác dụng muscarinic đáng kể.
- Những hợp chất trong đó ba nhóm methyl thế trên N được thay thế bằng những nhóm alkyl lớn hơn không có hoạt tính chủ vận cholinergic.
- Khi ba nhóm methyl được thay bằng ba nhóm ethyl sẽ thu được những chất đối vận cholinergic.

Sự biến đổi trên cầu ethylen

- Không nên có nhiều hơn 5 nguyên tử giữa N và nguyên tử H tận cùng để có được cường độ muscarinic tối đa.
- Khi đưa một nhóm methyl vào carbon có được acetyl methylcholin (methacholin). Methacholin có tác dụng loại muscarin hầu như tương đương với acetylcholin; chất này chọn lọc hơn trên receptor muscarinic. Methacholin được dùng bằng đường hít để chẩn đoán bệnh suyễn. Sự co thắt phế quản sẽ được làm giảm bởi những chất giãn phế quản.



Sự biến đổi trên nhóm acyloxy

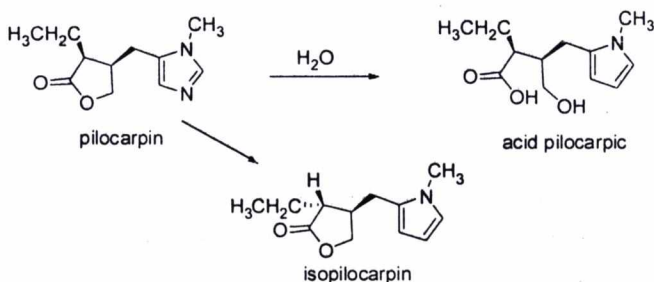
- Cholin ester của những acid có phân tử lượng cao hơn acid acetic có hoạt tính đối vận cholinergic.
- Tác dụng ngắn hạn của acetylcholin là do sự thủy phân nhanh chóng của nó, vì vậy một trong những cách có được những tác nhân muscarinic tốt hơn là thay thế nhóm chức acetyloxy bằng những nhóm đề kháng với sự thủy phân. Điều này dẫn đến sự tạo ester của acid carbamic với cholin (carbachol), đây là một chất chủ vận cholinergic mạnh có tác dụng muscarinic lẫn nicotinic. Carbachol ít bị thủy phân trong hệ dạ dày ruột và bởi acetylcholinesterase hơn là acetylcholin và có thể dùng bằng đường uống. Tuy nhiên do sự hấp thu thất thường và có tác động nicotinic đáng kể nên công dụng của nó bị giới hạn chỉ để điều trị glaucôm.

– Tương tự ester carbamat của acetyl methylcholin (bethanechol) được tổng hợp. Đây là chất chủ vận muscarinic mạnh, hiệu quả khi dùng uống. Khi điều trị chất này hầu như không có hoạt tính nicotinic. Chất này được dùng trong trường hợp bí tiểu và cứng bụng sau phẫu thuật.



2.2.2. Pilocarpin

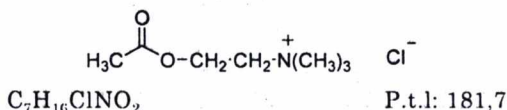
Pilocarpin hydroclorid là muối của alkaloid có được từ *Pilocarpus jaborandi*, là chất chủ vận cholinergic có cấu trúc khác hẳn acetylcholin.



Vì pilocarpin là một lacton, trong dung dịch chất này bị thủy phân cho ra acid pilocarpic không hoạt tính sinh học. Ngoài ra sự epime hóa xúc tác tại C3 trong lacton chuyển pilocarpin thành isopilocarpin, một đồng phân lập thể không hoạt tính của pilocarpin. Tuy nhiên điều này không là vấn đề trầm trọng nếu thuốc được bảo quản thích hợp.

2.2.3. Một số thuốc thông dụng

ACETYLCHOLIN CLORID



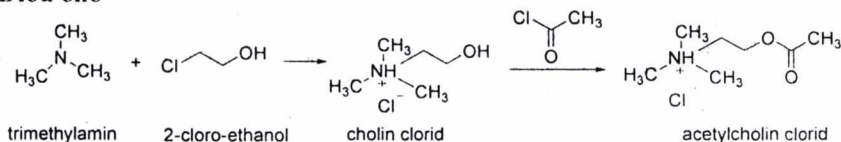
Tên khoa học: (2-Acetoxyethyl)trimethylammonium clorid

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể trắng hoặc trắng nhạt. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong alcol, không tan trong ether.

Bị phân hủy trong nước nóng và trong kiềm.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR; Phản ứng của ion Cl^- ; Điểm chảy: 149–152 °C

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt yêu cầu về: độ acid, giảm khối lượng sau khi sấy khô, cân sau khi nung, tạp chất hữu cơ dễ bay hơi, hàm lượng ion clorid.

Định lượng

Thủy phân chế phẩm bằng một lượng thừa chính xác NaOH 0,1N. Chuẩn độ lượng kiềm thừa bằng H_2SO_4 0,1N.

Tác dụng

Acetylcholin là chất dẫn truyền hóa học nội sinh với một phạm vi tác động rộng rãi trong cơ thể. Ít khi dùng điều trị vì kém bền vững và tác động kém chọn lọc.

Chỉ định

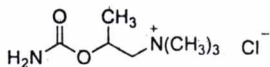
Dung dịch nhỏ mắt acetylcholin clorid 1% được điều chế trước khi sử dụng dùng trong phẫu thuật lấy thủy tinh thể bị đục và các trường hợp phẫu thuật khác cần co đồng tử nhanh.

Tác dụng phụ

Tương đối ít tác dụng phụ do bị thủy phân nhanh bởi cholinesterase trong cơ thể.

Acetylcholin có thể gây buồn nôn, nôn mửa, hạ huyết áp và co thắt phế quản.

BETHANECHOL CLORID



$\text{C}_7\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$

P.t.l: 196,7

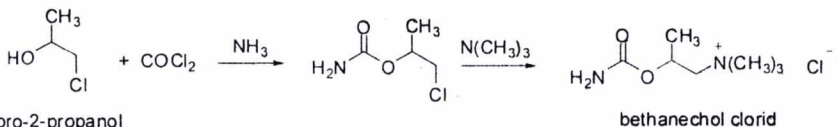
Tên khoa học: 2-Carbamoyloxypropyl)trimethylammonium clorid

Tính chất

Bột kết tinh trắng, hoặc tinh thể trắng hay không màu, thường có mùi amin nhẹ. Háo ẩm. Dễ tan trong nước và alcol; không tan trong cloroform và ether.

pH dung dịch 1% trong nước: 5,5 – 6,5.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR
- Phản ứng màu với dung dịch cobalt clorid và kaliferrocyanid: cho màu xanh lục tươi.
- Phản ứng với dung dịch I_2 cho tủa màu nâu, sau đó chuyển sang xanh oliu tối.
- Phản ứng của Cl^- .

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt yêu cầu về các tiêu chuẩn: pH, giảm khối lượng sau khi sấy khô, cặn sau khi nung, kim loại nặng, tạp chất hữu cơ dễ bay hơi, giới hạn Cl^- .

Định lượng

Phương pháp HPLC

Tác dụng

Chất cường đối giao cảm, thể hiện chủ yếu tác động kiểu muscarin của acetylcholin. Bethanechol không bị bất hoạt bởi cholinesterse nên tác động kéo dài hơn acetylcholin.

Chỉ định

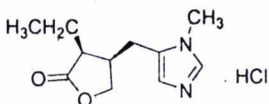
Chất này ít có hoạt tính nicotinic, được sử dụng trong điều trị trong trường hợp bí tiểu, trường hợp mất trương lực tiêu hóa, trường bụng sau phẫu thuật, phình ruột bẩm sinh, bệnh trào ngược dạ dày – thực quản.

Liều dùng

Bethanechol được sử dụng bằng cách tiêm dưới da với liều thông thường 5–15 mg; hoặc đường uống với liều từ 10–50 mg; khoảng 4 lần mỗi ngày, nhưng liều phải được điều chỉnh theo từng trường hợp.

Chú ý: không được tiêm bắp và tĩnh mạch để tránh những tác động muscarin trầm trọng.

PILOCARPIN HYDROCLORID



$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$

P.t.l: 244,7

Tên khoa học: (3*S*,4*R*)-3-ethyldihydro-4-[(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl]furan-2(3*H*)-on

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, háo ẩm. Rất tan trong nước và alcol. Dung dịch 5% trong nước có pH 3,5-4,5.

Điều chế

Chiết xuất từ lá *Pilocarpus jaborandi*

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR; Phản ứng của ion Cl⁻
- Điểm chảy: 199-205 °C
- Năng suất quay cực: +88,5 đến +91,5.

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt yêu cầu về giảm khối lượng do sấy khô, các tạp chất thông thường và giới hạn các alkaloid khác.

Định lượng

Phương pháp định lượng môi trường khan với dung môi acid acetic băng, dung dịch chuẩn độ acid percloric, chỉ thị tím tinh thể.

Tác dụng

Pilocarpin là chất cường đối giao cảm amin bậc ba tác dụng trực tiếp. Chất này có tác dụng muscarinic của acetylcholin.

Chỉ định

Pilocarpin được dùng chủ yếu trong điều trị glaucom (dung dịch nhỏ mắt 0,5-4%), điều trị khô mắt (đường uống 5 mg, bốn lần mỗi ngày), hoặc khô miệng (sau khi xạ trị vùng đầu và cổ) (uống 5 mg, ba lần mỗi ngày).

2.3. Thuốc kháng acetyl cholinesterase

2.3.1. Đại cương

Chất kháng cholinesterase

Những hợp chất ức chế hay bất hoạt sự thủy phân bình thường acetylcholin trong cơ thể bởi acetylcholinesterase trong mô thần kinh và hoặc bởi butyrylcholinesterase (pseudo-cholinesterase, cholinesterase) trong huyết tương được gọi là kháng cholinesterase.

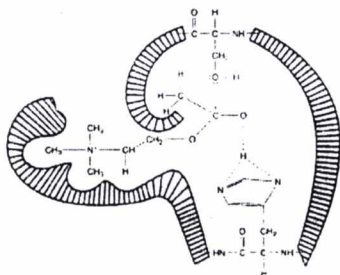
Sự ức chế acetylcholinesterase làm gia tăng nồng độ acetylcholin trong synap và đưa đến những đáp ứng kiểu muscarin hoặc nicotin.

Các chất ức chế hay kháng cholinesterase thường được dùng trong lâm sàng để:

- Cải thiện cường độ của cơ trong trường hợp yếu cơ trầm trọng.
- Giảm áp lực nội nhãn trong trường hợp glaucom bằng cách kích thích sự co thất cơ mi mắt và cơ vòng mỏng mắt. Điều này làm thuận lợi sự thoát dịch thể ở kênh Schlemm.
- Điều trị triệu chứng bệnh Alzheimer và những bệnh tương tự liên quan đến nhận thức, những tình trạng được đặc trưng hóa bởi sự thiếu hụt cholinergic ở vỏ, đáy não trước.
- Chúng còn được dùng để diệt côn trùng và là chất độc trong chiến tranh.

Cơ chế của sự thủy phân acetylcholin bởi acetylcholinesterase

Sussman và cộng sự đã chỉ ra rằng vị trí xúc tác của acetylcholinesterase được định vị tại đáy của một rãnh hẹp và sâu được bao quanh bởi 14 acid amin thơm. Hơn nữa những tác giả này cũng đã đưa ra bằng chứng cho thấy phần amino bậc 4 của của acetylcholin không phản ứng với vị trí anion trên acetylcholinesterase, mà nó gắn kết tốt hơn trên electron của tryptophan trong enzym.



Hình 46.1. Vùng xúc tác của acetylcholinesterase

Hình 46.1 trên đây là sự miêu tả đơn giản vùng xúc tác của cholinesterase với những điểm chính như sau:

- Trung tâm “aromatic” của tryptophan giữ chặt đầu amoni bậc 4 của chất nền.
 - Phần alcol bậc nhất của serin ở phía trên tham dự vào phản ứng chuyển ester với cholin đưa đến sự acetyl hóa enzym này; và một vòng imidazol (thành phần của histidin ở phía dưới) tham gia và làm thuận lợi sự chuyển nhóm acetyl.
- Phần serin acetyl hóa cực kỳ linh động và nhanh chóng trải qua sự tách thủy phân ngẫu nhiên để phóng thích anion acetat và tái tạo lại bề mặt xúc tác hoạt động.

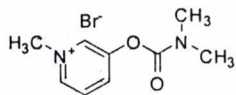
Như vậy, nếu enzym cholinesterase này được acyl hóa bởi một nhóm chức (thí dụ carbamyl hay phosphat) bền hơn đối với sự thủy phân so với nhóm este carboxylat, enzym sẽ trở nên bất hoạt trong thời gian dài hơn. Đây là nguyên tắc dẫn đến việc khám phá và thiết kế hai nhóm thuốc: kháng acetylcholinesterase thuận nghịch và không thuận nghịch.

2.3.2. Thuốc kháng cholinesterase thuận nghịch

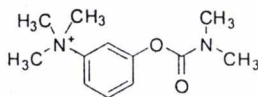
Chất ức chế acetylcholinesterase thuận nghịch là những chất:

- Hoặc là chất nền và phản ứng với acetylcholinesterase để tạo một enzym acyl hóa, bền hơn enzym acetyl hóa nhưng vẫn có khả năng thủy phân để tái tạo lại enzym.
- Hoặc là những chất có khả năng kết hợp với acetylcholinesterase với ái lực lớn hơn acetylcholin nhưng không phản ứng với enzym như là chất nền

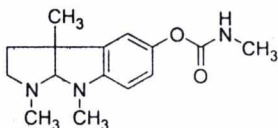
Các aryl carbamat và các chất tương đồng



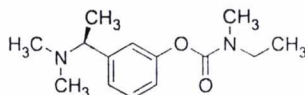
pyridostigmin



neostigmin



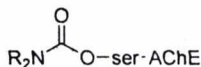
physostigmin



rivastigmin

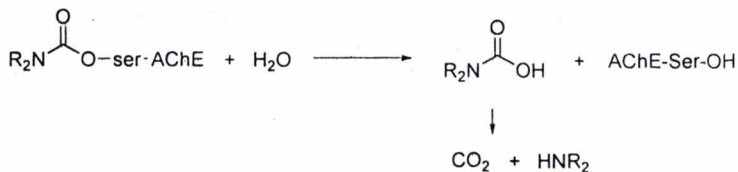
Khi các aryl carbamat kết hợp với vị trí xúc tác của acetylcholinesterase, sự thủy phân carbamat sẽ xảy ra, gây ra sự ester hóa serin của enzym bởi acid carbamic, có nghĩa là enzym bị carbamyl hóa. Tốc độ của sự carbamyl hóa này diễn ra theo thứ tự sau:

carbamic acid ester > methylcarbamic acid ester > dimethylcarbamic acid ester.



Acetylcholinesterase (AChE)
carbamyl hóa

Sự tái tạo lại AChE hoạt tính từ sự thủy phân AChE carbamyl hóa thì chậm hơn nhiều so với sự thủy phân AChE acetyl hóa.

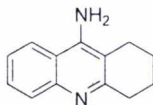


So với alkyl carbamat, aryl carbamat có ái lực AChE tốt hơn và vì vậy carbamyl hóa AChE hiệu quả hơn.

Trong các aryl carbamat trên đây, rivastigmin là chất kháng AChE chọn lọc trung ương. Gần đây chất này được chấp thuận sử dụng trong điều trị bệnh Alzheimer. Rivastigmin có thời gian bán hủy là 2 giờ, nhưng có thể ức chế AChE đến 10 giờ. Do bởi sự phân ly chậm enzym carbamyl hóa, chất này được xem như là chất kháng AChE giả không thuận nghịch.

◆ Các chất kháng AChE thuận nghịch khác

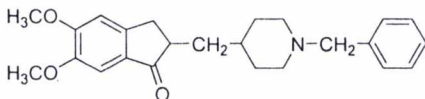
Tacrin



Tacrin

Tacrin là một aminoacridin được tổng hợp năm 1930, là thuốc đầu tiên được chấp thuận cho dùng để điều trị bệnh Alzheimer. Khoảng 20% bệnh nhân điều trị với tacrin có cải thiện nhưng công dụng của chất này bị hạn chế do độc tính trên gan.

Donepezil

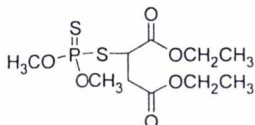


Donepezil

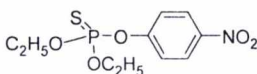
Đây là chất ức chế AChE không tương tranh, thuận nghịch, tác động trung ương; được chấp thuận gần đây để điều trị bệnh Alzheimer và chứng mất trí. Chất này chọn lọc trên acetylcholinesterase từ 570 –1250 lần so với butylcholinesterase, thể hiện ái lực lớn hơn trên AChE não hơn là ở ngoại biên.

So với tacrin, donezepin thể hiện ái lực trên AChE não tốt hơn, thời gian bán thải dài hơn và ít hoặc không có khả năng gây độc tính trên gan.

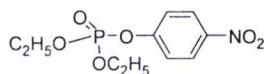
2.3.3. Chất kháng acetylcholinesterase không thuận nghịch (các phospho hữu cơ)



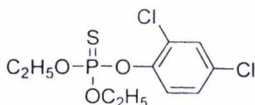
Malathion



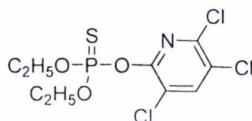
Parathion



Paraoxon



Diclofenthion

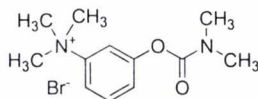


Triclofenthion

Nhóm này bao gồm các phospho hữu cơ, dẫn chất của acid phosphoric, pyrophosphoric, và phosphonic, ức chế hiệu quả AChE. Những chất này có cơ chế tác động giống như các chất ức chế loại carbamat. Tuy nhiên tốc độ thủy phân enzym phosphoryl hóa thì chậm hơn nhiều (tốc độ được đo bằng giờ) so với enzym carbamyl hóa. Vì vậy chúng được xem là những chất ức chế AChE không thuận nghịch.

2.3.4. Một số thuốc thông dụng

NEOSTIGMIN BROMID



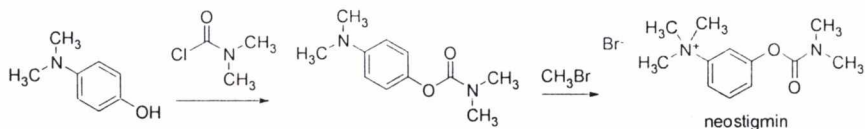
$C_{12}H_{19}N_2O_2Br$

P.t.l: 303,2

Tên khoa học:

3-[[[(dimethylamino)carbonyl]oxy]-*N,N,N*-trimethylbenzenaminium bromid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, hút ẩm. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong alcol.

Điểm chảy 171–176 °C (kèm sự phân hủy)

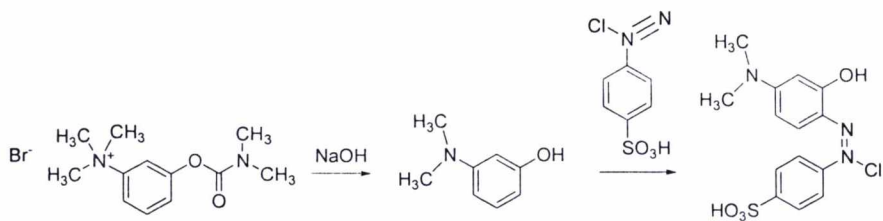
Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR, phổ UV
- Phản ứng của bromid.
- Phản ứng màu: xà phòng hóa neostigmin với NaOH tạo ra *m*-dimethylaminophenol, chất này phản ứng với muối diazoni của acid sulfanilic cho phẩm màu azoic có màu đỏ.

Thử tính khiết

Chế phẩm phải đạt về: giảm khối lượng do sấy khô, cân sau khi nung, giới hạn SO_4^{2-} .



Định lượng

Phương pháp định lượng môi trường khan trong dung môi acid acetic bằng, dung dịch chuẩn độ acid perchloric, chỉ thị tím tinh thể.

Tác dụng

Kháng cholinesterase thuận nghịch

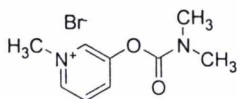
Chỉ định

Dùng để điều trị nhược cơ: uống 75–300 mg neostigmin bromid/ngày (chia làm nhiều lần); ở những bệnh nhân không uống được, neostigmin metylsulfat có thể được cho bằng đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da nhiều lần trong ngày, với liều tổng cộng 5–20 mg.

Neostigmin còn được dùng để trị các trường hợp mất trương lực ruột (tắc ruột, liệt ruột) và bí tiểu sau phẫu thuật, liều từ 15–30 mg dạng bromid dùng uống; hoặc 500 microgram dạng metylsulfat dùng bằng đường tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

Ngoài ra chất này còn dùng để giải độc các chất làm mềm cơ (tubocurarin), các chất liệt đối giao cảm (atropin).

PYRIDOSTIGMIN BROMID

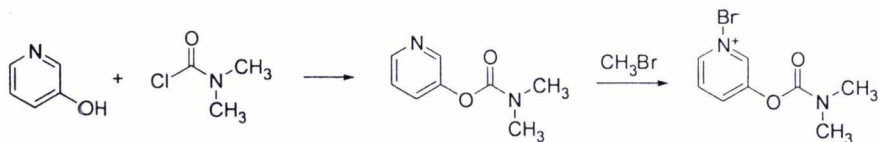


$C_9H_{13}N_2O_2Br$

P.t.l: 261,1

Tên khoa học: 3-[[[(dimethylamino)carbonyl]oxy]-1-methylpyridinium bromid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh dễ bị chảy rữa, màu trắng hoặc hơi trắng. Rất dễ tan trong nước và trong alcol, gần như không tan trong ether.

Điểm chảy: 154–157 °C

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, phổ UV

Phản ứng của bromid.

Đun nóng chế phẩm trong NaOH 1N, khí sinh ra làm chuyển màu giấy quỳ từ đỏ sang xanh.

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt yêu cầu về: giảm khối lượng do sấy khô, cấn sau khi nung, các tạp chất thông thường, tạp chất hữu cơ dễ bay hơi.

Định lượng

Phép định lượng môi trường khan trong dung môi acid acetic băng, dung dịch chuẩn độ acid perchloric, chỉ thị đỏ quinaldin.

Tác dụng

Chất kháng acetylcholinesterase thuận nghịch với tác dụng tương tự neostigmin nhưng bắt đầu chậm hơn và thời gian tác động dài hơn.

Chỉ định

Dùng chủ yếu trong điều trị nhược cơ, liều tổng cộng hàng ngày 0,3 –1,2 g dùng uống, được chia thành nhiều lần trong ngày.

Còn được dùng trong các trường hợp mất trương lực ruột và bàng quang sau phẫu thuật. Liều 60 –240 mg/ngày, dùng uống.

2.4. Chất đối vận acetylcholin

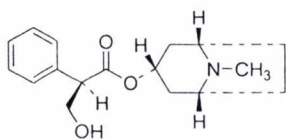
2.4.1. Chất đối vận muscarinic

Chất đối vận muscarinic là những hợp chất có ái lực kết hợp cao với những thụ thể muscarinic nhưng không gây đáp ứng. Các chất này còn được gọi là kháng cholinergic, kháng muscarinic, chống co thắt hoặc liệt đối giao cảm. Chúng tác động như những chất đối kháng tương tranh thuận nghịch với acetylcholin và có tác động được lý trái ngược với chất chủ vận muscarinic.

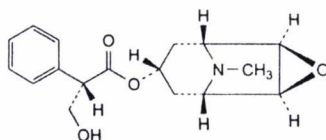
Sự đáp ứng của chất đối kháng muscarinic bao gồm: giảm sự co thắt cơ trơn dạ dày ruột và hệ tiết niệu, giãn đồng tử, giảm sự tiết dịch ở dạ dày và giảm sự tiết nước bọt. Những hợp chất này thường được dùng trong điều trị co thắt cơ trơn,

trong việc khám mắt và trong điều trị loét dạ dày. Gây giãn đồng tử nên chúng bị chống chỉ định ở những bệnh nhân glaucom.

♦ Atropin và scopolamin



Atropin



Scopolamin

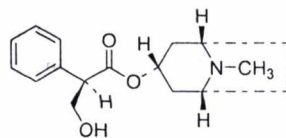
Atropin (pKa 9,8), một alkaloid chiết từ *Atropa belladonna* (Solanaceae) là chất kháng cholinergic được biết đến đầu tiên. Atropin là (+) hyoscyamin, ester acid tropic của tropin. Alkaloid thiên nhiên là (-) hyoscyamin.

Hyoscin (pKa 7,6), một alkaloid belladonna khác, tương tự atropin về mặt hóa học và dược lý nhưng khác về tính chất phân bố và hấp thu.

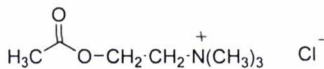
♦ Chất đối vận cholinergic tổng hợp

Quan hệ cấu trúc – hoạt tính

Atropin, tác nhân kháng cholinergic điển hình, đã cung cấp mô hình cấu trúc dẫn đến việc thiết kế các chất đối vận muscarinic tổng hợp. Trong cấu trúc của atropin có một phần tương tự acetylcholin.



Atropin

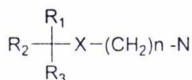


Acetylcholin

Cả atropin và acetylcholin đều là ester của amino alcol. Một trong những khác nhau về cấu trúc quan trọng giữa chúng là kích thước của phần acyl của phân tử.

Nghiên cứu quan hệ cấu trúc–hoạt tính (SAR) cổ điển cho thấy đa số những hợp chất mạnh nhất là những hợp chất có hai nhóm thể vòng béo trên carbon alpha so với carbonyl ester.

SAR của các chất đối vận muscarinic được tóm tắt như sau:



– Nhóm thế R_1 và R_2 là những vòng carbocyclic hay heterocyclic cho cường độ đối vận tối đa. Hai vòng ở R_1 và R_2 có thể giống nhau, nhưng những hợp chất mạnh thường có những vòng khác nhau. Nói chung một vòng thơm, còn vòng khác thì bão hòa hoặc chỉ có một nối đôi. R_1 và R_2 có thể kết hợp thành một hệ ba vòng thơm như trong propanthelin. Kích thước của những nhóm thế này bị giới hạn thí dụ nhóm thế là vòng naphthalen ở R_1 và R_2 cho những hợp chất không hoạt tính do sự cản trở không gian của những hợp chất này đối với thụ thể muscarinic.

– Nhóm thế R_3 có thể là một nguyên tử hydrogen, một nhóm hydroxyl hay hydroxymethyl, một nhóm carboxamid hay là thành phần của một trong những hệ vòng tại R_1 và R_2 . Khi R_3 hoặc là hydroxyl hoặc là hydroxyl methyl, chất đối vận thường mạnh hơn so với cùng một hợp chất mà không có nhóm thế này. Nhóm hydroxyl được giả định là gia tăng cường độ kết hợp do sự tham gia vào tương tác liên kết hydrogen tại thụ thể.

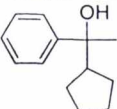
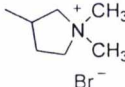
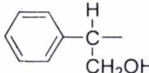
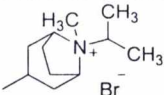
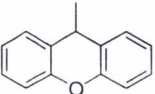
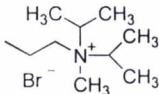
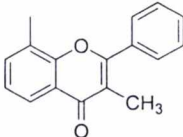
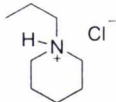
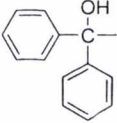
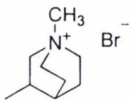
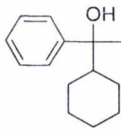
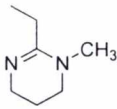
– Nhóm thế X trong đa số những tác nhân kháng cholinergic mạnh nhất là một ester, nhưng một nhóm chức ester thì không cần thiết tuyệt đối cho hoạt tính đối vận muscarinic. Nhóm thế này có thể là một oxygen ether hay có thể vắng mặt hoàn toàn.

– Nhóm thế N là một amoni bậc 4 trong hầu hết những tác nhân kháng cholinergic mạnh. Tuy vậy điều này không phải là một điều luôn cần thiết, bởi vì nhóm amin bậc 3 cũng có hoạt tính đối vận được giả định bằng cách kết hợp với thụ thể ở dạng cation (dạng acid liên hợp). Những nhóm thế alkyl thường là methyl, ethyl, propyl và isopropyl.

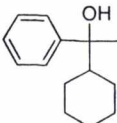
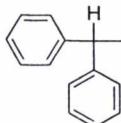
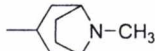
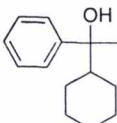
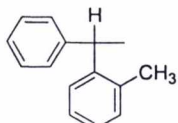
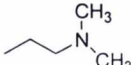
– Khoảng cách giữa carbon thế trong vòng và nitrogen amin thì thường không cố định, có thể từ 2–4 carbon. Những tác nhân kháng cholinergic mạnh nhất thường có hai đơn vị methylen trong chuỗi này.

Các chất đối vận muscarinic phải tương tranh với chất chủ vận trên một thụ thể chung. Khả năng của chúng thực hiện được điều này hiệu quả là nhờ những nhóm lớn R_1 và R_2 gia tăng sự kết hợp với thụ thể. Những chất đối vận thì lớn hơn chất chủ vận, điều này đưa ra giả thuyết là các nhóm R_1 và R_2 kết hợp bên ngoài vị trí kết hợp của acetylcholin. Người ta giả định rằng vùng xung quanh vị trí kết hợp của acetylcholin có bản chất kỵ nước (hydrophobic). Điều này giải thích cho dữ kiện là ở các chất đối vận cholinergic mạnh, nhóm R_1 và R_2 phải kỵ nước (thường là phenyl, cyclohexyl, hay cyclopentyl).

Bảng 45.1. Esters amino alcol kháng cholinergic với cấu trúc chung RCOOR'

R	R'	R	R'
			
Glycopyrrolat		Ipratropium	
			
Propanthelin		Flavoxate	
			
Clidinium		Oxyphencylimin	

Bảng 45.2. Amino alcol và amino ether kháng cholinergic

Amino alcol kháng cholinergic cấu trúc R-CH ₂ -CH ₂ -R'		Amino ether kháng cholinergic cấu trúc R-O-R'	
R	R'	R	R'
			
Procyclidin		Benztropin	
			
Trihexylphenidyl		Orphenadrin	

Dược động học

Tất cả những hợp chất trên đều hiệu quả khi dùng uống hoặc dùng tiêm. Những tác nhân kháng cholinergic có nhóm chức amoni bậc 4 nói chung không hấp thu tốt qua hệ dạ dày ruột do đặc tính ion của chúng. Những thuốc này chủ yếu hữu ích trong điều trị loét và những tình trạng khác trong đó còn có một sự giảm tiết và giảm nhu động dạ dày, ruột. Những chất đối vận cholinergic có nitrogen bậc 3 được hấp thu tốt hơn nhiều và được phân bố theo tất cả các đường sử dụng và đặc biệt hữu ích trong trường hợp còn có một sự phân bố hệ thống các chất kháng cholinergic. Dẫn chất amino ether và dẫn chất amino alcol qua dễ dàng hàng rào máu não. Điều này có lợi điểm đặc biệt trong điều trị bệnh Parkinson và những bệnh khác còn tác động kháng cholinergic trung tâm.

Tất cả những thuốc này thể hiện tính chọn lọc rõ ràng đối với những thụ thể muscarinic, tuy vậy một số chất có nhóm amoni bậc 4 thể hiện hoạt tính đối vận nicotinic ở liều cao.

2.4.2. Chất đối vận nicotinic – Các tác nhân ức chế thần kinh cơ

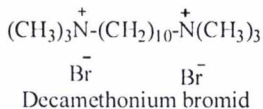
Chất đối vận nicotinic là những hợp chất hóa học mà nó kết hợp với những thụ thể nicotinic cholinergic nhưng không gây đáp ứng. Tất cả những chất đối vận nicotinic hữu ích trong điều trị là những chất đối kháng tương tranh, có nghĩa là tác động thuận nghịch với acetylcholin; thông thường được sử dụng lâm sàng như những chất chẹn thần kinh cơ (không nên nhầm lẫn với những hợp chất làm giãn cơ xương gây ra bởi tác động trên hệ thần kinh trung ương).

Các chất chẹn thần kinh cơ thường được dùng như một thuốc bổ sung vào sự gây mê tổng quát. Những chất này tạo sự giãn cơ xương, làm thuận lợi cho tiến trình phẫu thuật như phẫu thuật bụng. Hơn nữa chúng làm giảm nhu cầu chiều sâu đối với sự gây mê tổng quát, điều này làm giảm nguy cơ chung của quá trình phẫu thuật và làm rút ngắn thời gian phục hồi hậu phẫu. Chất ức chế thần kinh cơ cũng được dùng trong trường hợp sửa khớp bị trật và xếp lại chỗ xương gãy.

Phản ứng phụ có hại đối với da số (không phải là tất cả) những tác nhân ức chế thần kinh cơ có thể gồm tụt huyết áp, co thắt phế quản và các rối loạn về tim.

◆ Tác nhân ức chế thần kinh cơ khử cực

Decamethonium bromid



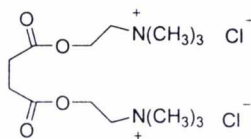
Một trong những tác nhân chẹn thần kinh cơ đầu tiên được tổng hợp là decamethonium. Nghiên cứu quan hệ cấu trúc–hoạt tính cho thấy sự chẹn thần

kinh cơ tối đa xảy ra với 10–12 nhóm methylen không thể. Hoạt tính giảm khi số carbon hoặc giảm hoặc tăng.

Hexamethonium, hợp chất với 6 nhóm methylen, là một chất đối vận nicotinic tại hạch tự trị (tác nhân chẹn hạch).

Tất cả những hợp chất trong nhóm này (nhóm amonium bis quaternaire) có hoạt tính ức chế thần kinh cơ, cũng gây ra sự khử cực màng sau khớp.

Succinylcholin (Anectin)



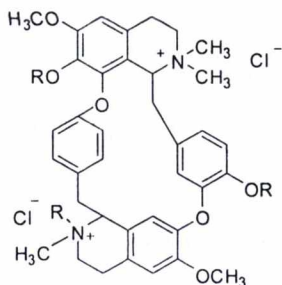
Succinylcholin clorid

Succinylcholin bị thủy phân nhanh chóng và mất hoạt tính trong dung dịch nước hay bởi esterase huyết tương. Tính không bền hóa học này phải được quan tâm khi điều chế dung dịch tiêm. Tuy vậy nhờ tính chất hóa học này succinylcholin có thời gian tác động ngắn, thường được dùng cho trường hợp cần có sự khử cực thần kinh cơ nhanh và sự chẹn nhanh, thí dụ như được sử dụng để gây ra sự giãn cơ trong tiến trình nội soi và đặt nội khí quản.

♦ Tác nhân ức chế thần kinh cơ không khử cực

d-Tubocurarin và Metocurarin (Metubin iodid)

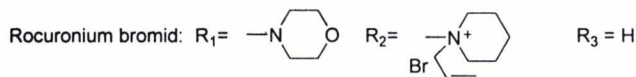
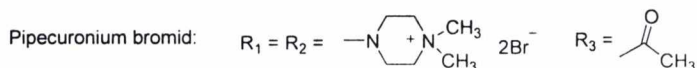
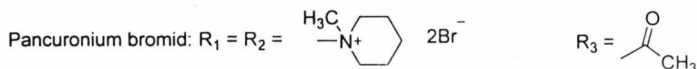
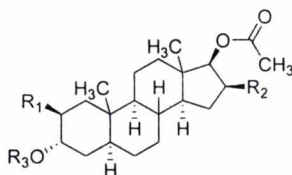
d-Tubocurarin được dùng qua đường tĩnh mạch và có thời gian tác động tương đối dài. Đây là chất cảm ứng phóng thích histamin mạnh nhất của tất cả những tác nhân chẹn thần kinh cơ không khử cực.



d-Tubocurarin (R=H)
Metocurarin iodid (R=CH₃)

Phản ứng của *d-tubocurarin* với methyl iodid cho metocurarin iodid, trong đó hai nhóm hydroxyphenol của tubocurarin được thay đổi thành methyl ether và amin bậc 3 trở thành bậc 4. Tác nhân này 4 lần mạnh hơn tubocurarin trong hoạt tính ức chế thần kinh cơ.

Tác nhân ức chế thần kinh cơ steroid



– Pancuronium: có tác động dài, hoạt tính hơn tubocurarin. Chất này có thể gây ra sự gia tăng nhịp tim và huyết áp, không nên dùng ở những bệnh nhân có bệnh mạch vành.

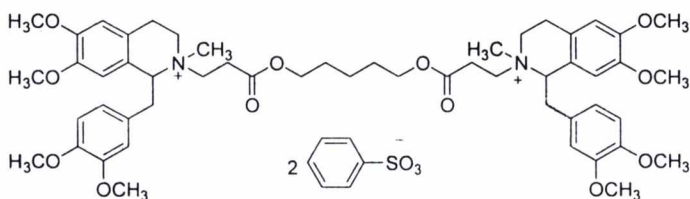
– Vecuronium: việc loại nhóm methyl khỏi nhóm piperidin bậc 4 ở vị trí số 3 của pancuronium cho vecuronium, một tác nhân tác động trung gian. Vecuronium có lợi điểm là không cảm ứng phóng thích histamin ở liều bình thường và không thể hiện tác động lên tim mạch đáng kể.

– Pipecuronium bromid: tác nhân chẹn thần kinh cơ tác động dài, thể hiện tác động lên tim mạch tối thiểu. Chất này có thể được dùng ở những bệnh nhân có bệnh mạch vành, nhưng sự chẹn thần kinh cơ bị kéo dài ở những bệnh nhân suy thận.

– Rocuronium bromid: tác động trung gian với một thời gian tác động tương tự vecuronium và atracurium, nhưng với một sự tấn công nhanh chóng hơn. Chất này dường như không gây ra sự phóng thích histamin đáng kể.

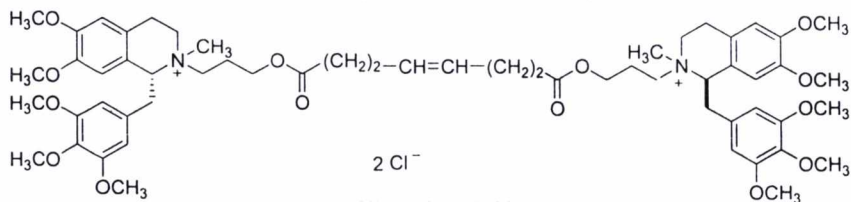
Tác nhân chẹn thần kinh cơ dẫn chất tetrahydroisoquinolin

– *Atracurium besylat*: chất chẹn thần kinh cơ không khử cực trong đó nhóm amoni bậc 4 được định vị ở hai vòng tetrahydroisoquinolin thế, tách rời bởi một diester béo. Chất này có thời gian tác động hơi dài hơn succinylcholin. Sự kết thúc tác động của atracurium độc lập với sự thải ở thận. Atracurium besylat hữu ích với bệnh nhân bị bệnh ở gan và thận.



Atracurium besylate

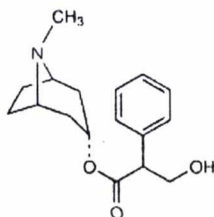
– *Mivacurium clorid*: tác nhân chẹn thần kinh cơ tác động ngắn



Mivacurium clorid

2.4.3. Một số chất thông dụng

ATROPIN



$C_{17}H_{23}NO_3$

P.t.l: 289,4

Tên khoa học: (1*R*,3*R*,5*S*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl(2*RS*)-3-hydroxy-phenylpropanoat

Điều chế

Atropin có được từ sự racemic hóa xúc tác base (–) hyoscyamin, được chiết từ nhiều loài Solanaceae như *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*...

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu. Rất ít tan trong nước, dễ tan trong alcol và methylen clorid.

Thường được sử dụng dưới dạng atropin sulfat, atropin methobromid, atropin methonitrat.

Kiểm nghiệm

Định tính

Điểm chảy: 115–119 °C

Phổ IR; sắc ký lớp mỏng

Phản ứng màu: atropin được đun trong acid nitric bốc khói, bay hơi đến khô. Cẩn cho màu tím khi tiếp xúc với KOH/methanol.

Năng suất quay cực: – 0,70 đến + 0,05

Thử tinh khiết

Xác định các tạp chất liên quan như (apoatropin, noratropin, hyoscin) bằng sắc ký lỏng.

Định lượng

Chuẩn độ đo thể môi trường khan với dung dịch chuẩn độ là acid percloric.

Tác dụng

Chất đối vận muscarinic gây giảm co thắt cơ trơn, giảm tiết ở các tuyến ngoại tiết, giãn đồng tử, tăng nhịp tim ở liều cao.

Chỉ định

Chống những cơn đau do co thắt cơ trơn: viêm loét dạ dày, tá tràng, viêm tuyến tụy, ruột, mật, thận, co thắt môn vị, bàng quang, niệu đạo.

Làm giãn đồng tử để soi đáy mắt.

Điều trị bệnh tim đập chậm.

Tiền mê: làm giảm tiết dịch và giảm co thắt phế quản, hầu họng khi gây mê bằng đường hô hấp. Đối kháng trầm cảm hô hấp của morphin và các barbiturat.

Chữa ngộ độc các chất cholinergic: do nấm độc, thuốc trừ sâu phospho hữu cơ.

Tác dụng phụ và độc tính

Khô miệng, rối loạn thị giác (mờ mắt), bí tiểu, mệt. Phải giảm liều hoặc ngưng thuốc.

Ngộ độc: suy hô hấp, hôn mê, chết do liệt hô hấp. Trẻ em có thể chết ở liều 2 mg. Giải độc bằng các thuốc kháng cholinesterase (physostigmin, neostigmin) hoặc các thuốc cường cholinergic (pilocarpin).

Chống chỉ định

Tăng nhãn áp, glaucom, phì đại tuyến tiền liệt, rối loạn tiểu tiện, nhịp tim nhanh.

Dạng dùng

Dung dịch tiêm: 0,25 mg và 0,5 mg /1 ml.

Viên atropin sulfat: 0,25 mg; 0,5 mg.

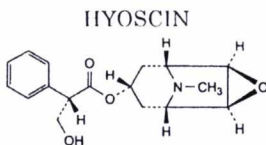
Dung dịch nhỏ mắt: 0,3%, 0,5%, 1%.

Liều dùng

Người lớn: uống 0,25 mg/lần; 2 mg/24 giờ. Tiêm dưới da: 1 mg/lần; 2 mg/24 giờ. Trường hợp giải độc nấm hay phospho hữu cơ có thể dùng từ 1–10 mg/24 giờ hoặc hơn nữa tùy mức độ nhiễm độc.

Nhỏ mắt (dung dịch): 1–2 giọt/lần; 2–4 lần/ngày (tránh nhỏ đi nhỏ lại nhiều lần).

Bảo quản: bảng A



$C_{17}H_{21}NO_4$

P.t.l: 303,4

Tên khoa học: (–)-(1S,3S,5R,6R,7S,8S)–6,7–Epoxy–3[(S)–tropoyloxy] tropan

Tên khác: scopolamin

Điều chế

Scopolamin được tìm thấy trong nhiều cây họ Solanaceae như: *Scopolia atropoides*, *Datura metel* L., *Hyoscyamus niger*...

Trong công nghiệp scopolamin được chiết xuất từ dịch chứa tinh chế còn lại sau khi đã tách atropin hoặc hyoscyamin.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu. Tan trong nước, dễ tan trong ethanol.

Điểm chảy: 66–70 °C

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR

Độ quay cực riêng: –33 đến –39 (1 g chế phẩm khan /25 ml acid HCl loãng)

Thử tinh khiết

Xác định tạp chất liên quan bằng sắc ký lỏng.

Định lượng

Chuẩn độ đo thể môi trường khan với dung dịch chuẩn độ là acid perchloric.

Tác dụng

Kháng cholinergic như atropin, làm giãn đồng tử mạnh và ngắn hơn.

Tác dụng ức chế thần kinh trung ương mạnh hơn atropin: an thần mạnh, gây ngủ ở liều cao, chống nôn do giảm các triệu chứng chóng mặt, mất thăng bằng của hội chứng tiền đình. Tăng cường tác dụng của thuốc mê, thuốc ngủ, thuốc giảm đau.

Sử dụng dưới dạng hyoscin butylbromid, hyoscin hydrobromid, hyoscin methobromid...

Chỉ định

Tiền mê: phối hợp với morphin gây ngủ và giảm đau.

An thần: điều trị bệnh Parkinson và vài dạng tâm thần phân liệt.

Chống nôn (say sóng, say tàu xe), phối hợp với thuốc kháng histamin.

Giãn đồng tử: dung dịch 25%.

Chống chỉ định

Như atropin

Dạng dùng

Viên nang 0,25 mg; ống tiêm 0,125 mg; 0,5 mg/ml

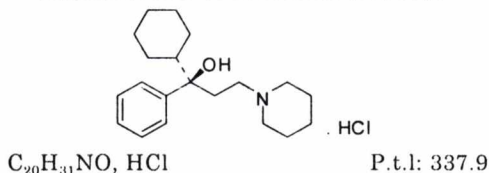
Liều dùng

Uống 1 mg/lần; 3 mg/24 giờ

Tiêm dưới da: 0,5 mg/lần; 1,5 mg / 24h

Bảo quản: bảng A

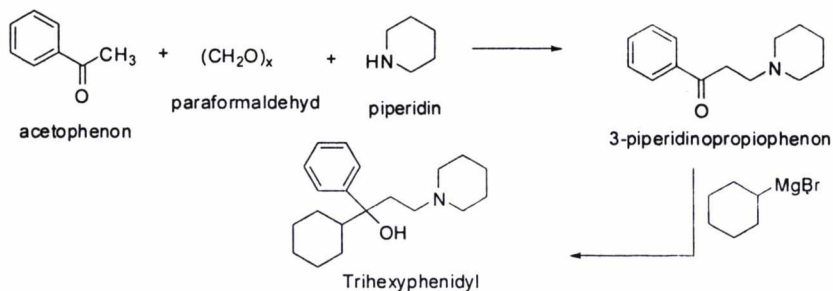
TRIHXYPHENIDYL HYDROCHLORID



Tên khoa học:

(1*RS*)-1-Cyclohexyl-1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol hydrochlorid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng. Tan nhẹ trong nước, tan tương đối trong alcol và trong methylen clorid.

Điểm chảy: khoảng 250 °C (kèm phân hủy).

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR; sắc ký lớp mỏng; phản ứng của ion clorid.

Thử tinh khiết

Năng suất quay cực: -0.10 đến $+0.10$

Xác định tạp chất liên quan bằng sắc ký lỏng.

Định lượng

Chuẩn độ đo thể với dung dịch chuẩn độ là NaOH 0,1M

Tác dụng

Trihexyphenidyl hydroclorid là một chất kháng muscarinic amin bậc 3 với tác động tương tự tác động của atropin. Chất này cũng có tác động chống co thắt trực tiếp trên cơ trơn.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng bệnh Parkinson; làm giảm triệu chứng ngoại tháp gây ra bởi những thuốc như phenothiazin.

Tác dụng phụ

Tương tự atropin sulfat. Ở một vài bệnh nhân bị xơ vữa động mạch hay có tiền sử dị ứng, thuốc có thể gây ra những rối loạn tâm thần, kích thích hoặc buồn nôn, nôn mửa.

Dạng dùng

Dạng viên nén, cồn ngọt (elixir), viên nang phóng thích kéo dài.

Liều dùng

Trong bệnh Parkinson, trihexyphenidyl được dùng ở những liều phân chia 3-4 lần hàng ngày trước hoặc trong bữa ăn. Liều khởi đầu thông thường là 1 mg /ngày được tăng dần dần trong 3-5 ngày lên 2 mg, đến 6 mg, đến 10 mg hàng ngày tùy theo sự đáp ứng.

Liều thông thường điều trị những triệu chứng ngoại tháp gây ra do thuốc 5-15 mg/ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Các chất kích thích cholinergic được ứng dụng để điều trị:
A. Bệnh Alzheimer
B. Glaucom
C. Nhược cơ
D. Tất cả đều đúng
2. Acetylcholin ít sử dụng làm thuốc do:
A. Không bền
B. Không chọn lọc
C. Độc tính cao
D. A và B đúng
3. Pilocarpin là:
A. Chất chủ vận muscarinic
B. Chất kháng cholinesterase
C. Chất chủ vận nicotinic
D. Chất tương đồng của acetylcholin
4. Pilocarpin bị đồng phân hóa cho:
A. Acid pilocarpic có tác dụng muscarinic
B. Acid pilocarpic không tác dụng
C. Isopilocarpin có tác dụng muscarinic
D. Isopilocarpin không tác dụng
5. Donepezil:
A. Chất ức chế tương tranh thuận nghịch AchE
B. Chất ức chế không tương tranh thuận nghịch AchE
C. Chất ức chế tương tranh AchE
D. Chất ức chế thuận nghịch AchE
6. Atropin là:
A. ($\pm$) Hyoscin
B. ($\pm$) Hyoscyamin
C. (-) Hyoscyamin
D. (+) Hyoscin
7. Decamethonium bromid là:
A. Chất ức chế thần kinh cơ khử cực
B. Chất ức chế thần kinh cơ không khử cực
C. Chất đối vận muscarinic
D. Chất chủ vận nicotinic
8. Succinylcholin được dùng trong trường hợp:
A. Cần có sự khử cực thần kinh cơ kéo dài
B. Cần có sự khử cực thần kinh cơ nhanh
C. Cần có sự co cơ kéo dài
D. Cần có sự co cơ nhanh
9. Chất cảm ứng phóng thích histamin mạnh nhất:
A. *d*-Tubocurarin
B. Metocurarin
C. Vecuronium
D. Pipecuronium
10. Atracurium Besylat có cấu trúc:
A. Steroid
B. Isoquinolin
C. Dihydroisoquinolin
D. Tetrahydroisoquinolin

THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ ADRENERGIC

MỤC TIÊU

1. Phân loại được thuốc tác động lên hệ adrenergic theo cấu trúc hóa học.
2. Trình bày được phương pháp tổng hợp, tính chất lý hóa, tác dụng, công dụng của các thuốc chính tác dụng trên hệ adrenergic.

1. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ ADRENERGIC (THUỐC CƯỜNG GIAO CẢM)

1.1. Đại cương

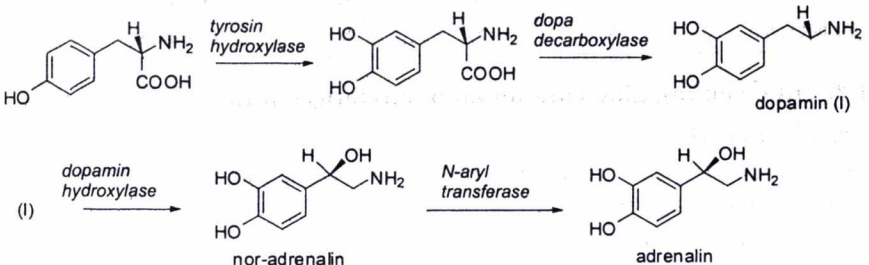
Định nghĩa

Thuốc cường giao cảm là những dược phẩm làm phát sinh ở các cơ quan hiệu ứng những hiệu lực giống như khi kích thích dây thần kinh trực giao cảm, bao gồm:

- *Thuốc cường giao cảm trực tiếp*: tác động bằng cách phối hợp với các nơi tiếp thu tại các cơ quan ngoại biên.
- *Thuốc cường giao cảm gián tiếp*: tác động bằng cách làm phóng thích noradrenalin từ các túi dự trữ tại tận cùng của dây hậu hạch trực giao cảm.
- *Thuốc cường giao cảm vừa trực tiếp, vừa gián tiếp*.

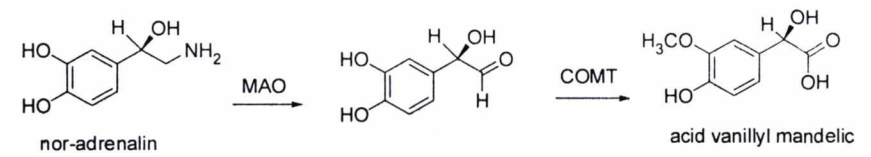
Sinh tổng hợp noradrenalin và adrenalin (các catecholamin)

Các catecholamin được sinh tổng hợp từ tyrosin dưới tác dụng của một số enzym trong các neuron hậu hạch giao cảm, các tế bào ưa crom ở tủy thượng thận, và một số neuron của thần kinh trung ương theo sơ đồ sau:



Sự chuyển hóa nor-adrenalin

Các catecholamin bị thoái hóa bởi COMT (Catechol-*O*-Methyl Transferase) ở tuần hoàn, và bởi MAO (Monoamin Oxidase) tại bào tương.



Thụ thể (receptor) hệ adrenergic

Các thụ thể adrenergic tiếp thu chất trung gian hóa học nor-adrenalin. Chúng được phân loại thành thụ thể α-adrenergic (α₁, α₂) và β-adrenergic (β₁, β₂).

Khi nor-adrenalin phối hợp với thụ thể α hoặc β sẽ phát sinh các hiệu lực khác nhau ở cơ quan hiệu ứng.

Bảng 47.1. Sự đáp ứng của một số cơ quan trước kích thích adrenergic

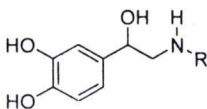
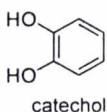
Cơ quan	Thụ thể α ₁	Thụ thể β ₁	Thụ thể β ₂	Đáp ứng
Tim		X		Gia tăng lưu lượng, tăng hoạt động (tim đập nhanh)
Mạch máu (sợi cơ trơn)	X		X	Co thắt Giãn
Mạch vành (động mạch)	X		X	Co thắt Giãn nở
Phế quản (cơ trơn)			X	Giãn
Cơ tiêu hóa	X			Giãn
		X		Co thắt
Tử cung	X			Co thắt
		X	X	Giãn
Sự tiết insulin	X	X	X	Giảm
Sự tiết renin	X	X	X	Gia tăng

1.2. Thuốc cường giao cảm nhóm phenylethylamin

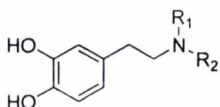
1.2.1. Phân loại

Dựa vào cấu trúc hóa học có thể phân loại các thuốc cường giao cảm phenylethylamin thành các nhóm phụ sau:

Catecholamin: nor-epinephrin, epinephrin, isoprenalin, dopamin, dobutamin



R=H : Norepinephrin
R=CH₃: Epinephrin
R=CH(CH₃)₃: Isoprenalin

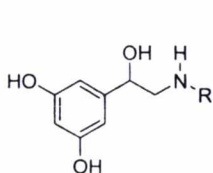


R₁ = R₂ = H: Dopamin

R₁ = CH₃; R₂ = -(CH₂)₃C₆H₄OH : Dobutamin

Các chất tương đồng catecholamin

* Các dẫn chất 3',5'diphenol: orciprenalin, terbutalin, fenoterol



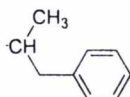
R

-CH(CH₃)₂

Orciprenalin

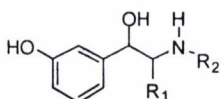
-C(CH₃)₃

Terbutalin



Fenoterol

* Dẫn chất meta phenolic: phenylephrin, metaraminol



R₁

R₂

H

CH₃

Phenylephrin

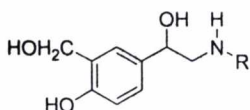
CH₃

H

Metaraminol

* Dẫn chất para phenolic: salbutamol, salmefamol, salmeterol

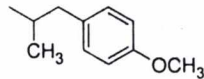
R



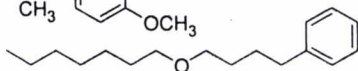
Salbutamol

-C(CH₃)₃

Salmefamol



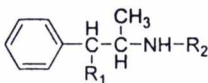
Salmeterol



* Dẫn chất không chứa OH phenol:

- Ephedrin, pseudoephedrin, phenylpropanolamin

- Amphetamin



Ephredrin; pseudoephredrin

R₁

R₂

OH

CH₃

Phenylpropanolamin

OH

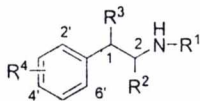
H

Amphetamin

H

H

1.2.2. Quan hệ cấu trúc – hoạt tính



– Nhóm amin béo bậc một hoặc bậc hai cách vòng benzen hai nguyên tử carbon là tối thiểu cần thiết cho hoạt tính chủ vận adrenergic. Amin bậc ba, bậc bốn ít có hoạt tính.

– Đa số những tác nhân trong nhóm này có nhóm hydroxyl ở C-1 (tức vị trí β) đối với nhóm amin như trong epinephrin và nor-epinephrin.

– Bản chất của những nhóm thế khác xác định tính chọn lọc thụ thể và thời gian tác động:

Nhóm thế trên nitrogen amino:

– R^1 tăng kích thước dẫn đến giảm hoạt tính trên thụ thể α và tăng hoạt tính trên thụ thể β .

– Hoạt tính ở cả thụ thể α lẫn β sẽ tối đa khi R^1 là methyl như trong epinephrin, nhưng hoạt tính trên α giảm rõ ràng khi R^1 lớn hơn methyl và hầu như không đáng kể khi R^1 là isopropyl, lúc ấy chỉ còn lại hoạt tính trên thụ thể β .

– Khi R^1 là tert-butyl, tính chọn lọc trên thụ thể β gia tăng (terbutalin, salbutamol).

Nhóm thế R^2 :

Nhóm thế R^2 thường là những nhóm alkyl nhỏ (methyl hoặc ethyl). Những nhóm thế như thế làm chậm sự chuyển hóa bởi MAO nhưng nói chung có tác dụng không đáng kể trên thời gian tác động của các catecholamin bởi vì chúng vẫn còn là chất nền của COMT. Sự kháng lại tác động của MAO thì quan trọng hơn ở những phenylethylamin noncatechol.

Nhóm thế R^3 :

Trong nhóm phenylethylamin, nhóm hydroxyl ở R^3 có cấu dạng tuyệt đối R thì cần thiết để có được hoạt tính chủ vận tối đa trực tiếp trên thụ thể α lẫn β .

Nhóm thế R^4 trên vòng thơm:

– Vòng benzen thế 3',4'-hydroxy hiện diện trong norepinephrin làm cho tác nhân này có hoạt tính tốt trên cả hai thụ thể α và β , nhưng những hợp chất có chứa catechol như thế có sinh khả dụng đường uống kém và thời gian tác động ngắn, ngay cả khi sử dụng bằng đường tiêm, bởi vì chúng bị chuyển hóa nhanh chóng bởi COMT. Những hợp chất với những nhóm thế R^4 khác duy trì hoạt tính tốt và dễ kháng tốt hơn đối với sự chuyển hóa bởi COMT. Thí dụ như những hợp chất 3',5'-dihydroxy không là chất nền ưu tiên của COMT và thêm vào đó chúng lại có tác động chọn lọc trên thụ thể β_2 . Do vậy, terbutalin là một chất giãn phế quản tốt dùng đường uống ít có tính chất kích thích tim mạch như trong isoprenalin.

– Những nhóm thế R^1 khác cũng có thể làm tăng hoạt tính đường uống và cung cấp hoạt tính chọn lọc trên β_2 , thí dụ như trong cấu trúc của albuterol, nhóm thế 3'-hydroxymethyl, 4'-hydroxy cũng không là chất nền đối với COMT. Gần đây một chất chủ vận chọn lọc trên β_2 với thời gian tác động kéo dài (12h), đó là salmeterol; trong cấu trúc của chất này nhóm thế R^1 tương tự albuterol và có nhóm thế R^1 thân dầu và dài bất thường trên nitơ.

– Nếu R^1 chỉ là nhóm 3'-OH (dẫn chất meta phenolic), hoạt tính trên thụ thể α bị giảm và hoạt tính trên thụ thể β hầu như bị loại trừ, đó là trường hợp của phenylephrin và metaraminol, đây là hai chất chủ vận α adrenergic.

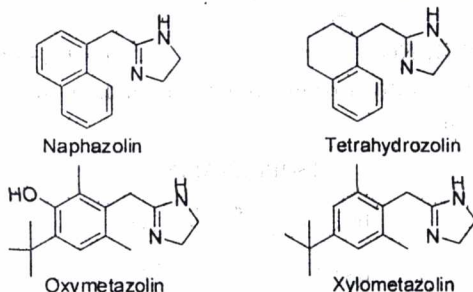
– Khi vòng phenyl không có nhóm thế ($R^1 = H$), các phenylethylamin có cả tác động trực tiếp lẫn gián tiếp thí dụ như ephedrin.

– Những phenylethylamin khác, không chứa nhóm thế ở vòng phenyl và đồng thời không chứa nhóm hydroxyl ở nhánh bên thì trở nên thân dầu đủ để vượt qua hàng rào máu não để gây ra tác động kích thích thần kinh trung ương (amphetamin).

1.3. Thuốc cường giao cảm nhóm imidazolin

1.3.1. Nhóm imidazolin

Naphazolin, oxymetazolin, tetrahydrozolin và xylometazolin là những chất chủ vận chọn lọc trên thụ thể α và do vậy chúng có tác động co mạch.



Về mặt cấu trúc những tác nhân này có chứa một cầu carbon giữa C2 của vòng imidazolin và nhóm thế phenyl, do đó khung tổng quát của phenylethylamin có được trong cấu trúc này. Nhóm thế thân dầu trên vị trí ortho của vòng phenyl so với cầu methylen gần như là cần thiết cho hoạt tính chủ vận của cả hai loại thụ thể. Nhóm thế thân dầu kích thước lớn gắn với vòng phenyl ở vị trí meta hay para cung cấp tính chọn lọc trên thụ thể α_1 , bằng cách giảm ái lực trên thụ thể α_2 .

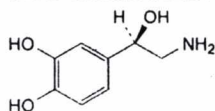
1.3.2. Nhóm aminoimidazolin

Gồm các thuốc: clonidin, apraclonidin, brimonidin: xem trong chương “Thuốc tim mạch”



1.4. Một số thuốc cường giao cảm thông dụng

NOR-ADRENALIN

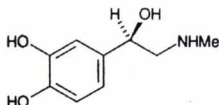


P.t.l: 169,18

Tên khoa học: 2-amino-1-(3,4-dihydroxyphenyl) ethanol.

Tên khác: nor-epinephrin, arterenol, levarterenol

ADRENALIN

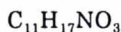
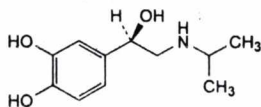


P.t.l: 183,2

Tên khoa học: 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino) ethanol

Tên khác: epinephrin

ISOPRENALIN



P.t.l: 211,2

Tên khoa học: 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(isopropylamino) ethanol

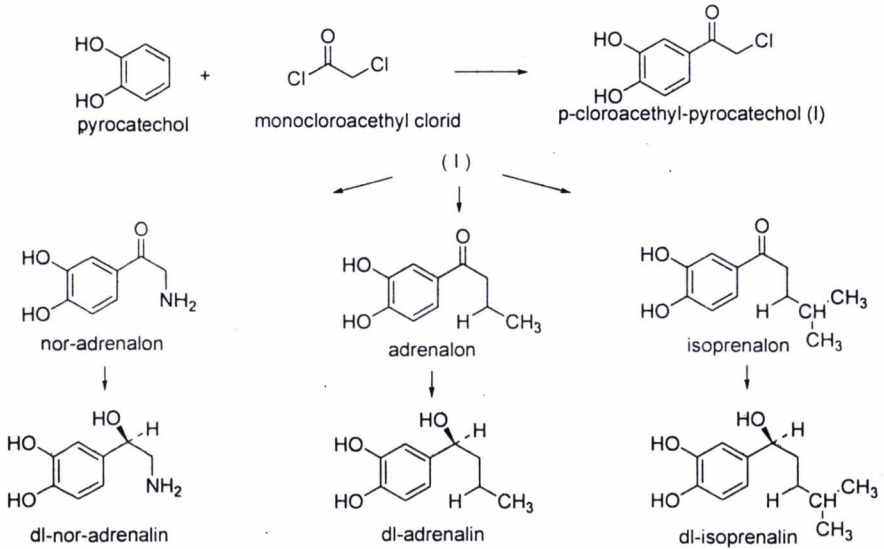
Tên khác: isoproterenol

Điều chế

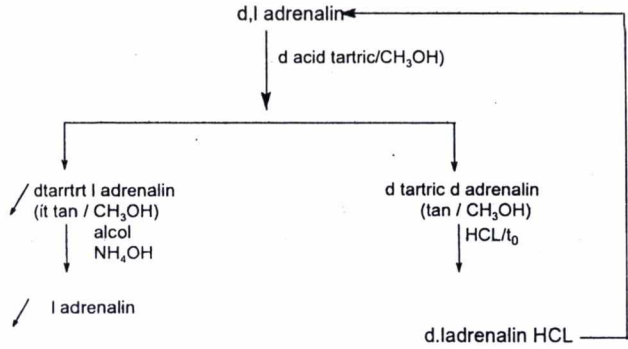
Chiết xuất: trước đây noradrenalin được chiết xuất từ lá lách và dây thần kinh nhưng năng suất rất thấp; hiện nay chất này được điều chế bằng phương pháp tổng hợp.

Adrenalin có thể được chiết xuất từ nang thượng thận nhưng giá thành cao nên ngày nay cũng ít sử dụng phương pháp này.

Tổng hợp hóa học: cả 3 chất trên được tổng hợp dựa theo sơ đồ tổng quát dưới đây, trong đó sản phẩm tạo thành sau phản ứng hóa học là hỗn hợp racemic. Hỗn hợp này sau đó được phân tách bằng phương pháp kết tinh phân đoạn với acid tarttric thu được dạng tả triển có tác dụng sinh học, hỗn hợp racemic còn lại sẽ được tiếp tục kết tinh phân đoạn tách riêng cho đến cuối cùng.



Phân ly tiêu triển



Tính chất

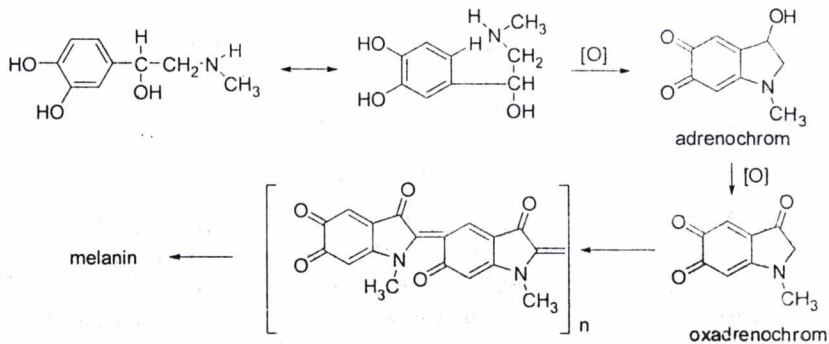
Catecholamin base: bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng, ít tan trong nước và alcol.

Catecholamin dạng muối (muối tartrat, clohydrat...): dễ tan trong nước.

* *Tính base*: do nhóm amino hoặc ankylamino nên dung dịch có tính kiềm; phản ứng với acid cho muối tan trong nước; cho tủa dưới tác dụng của acid phosphotungstic hoặc phosphomolybdic.

* *Tính chất hóa học do nhóm diphenol*: tính khử mạnh.

Các catecholamin rất dễ bị oxy hóa. Ở trạng thái rắn trong chân không khô, chúng dần dần có màu hồng rồi nâu, sự chuyển màu sẽ đến mau hơn nếu có hiện diện vết kim loại, không khí ẩm và ánh sáng. Ở dạng dung dịch, các catecholamin sẽ bị oxy hóa dưới sự hiện diện của oxygen, đặc biệt trong dung dịch kiềm và trung tính. Dung dịch acid có thể bền hơn nếu có sự hiện diện một chất có tính khử để bảo vệ, thí dụ muối sulfite.



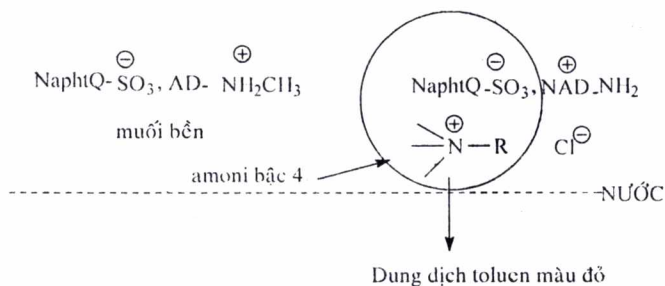
* *Các phản ứng khác, dùng định tính catecholamin*

– Các catecholamin có thể bị oxy hóa bởi dung dịch Fehling, dung dịch $\text{AgNO}_3/\text{NH}_4\text{OH}$.

– Phản ứng Vulpian: trong dung dịch nước bão hòa hoặc trong dung dịch acid, các catecholamin phản ứng với FeCl_3 cho màu xanh lục, thêm NH_4OH sẽ chuyển màu đỏ.

– Phản ứng với iod ở pH 3,5: dung dịch catecholamin được đệm ở pH 3,5, thêm vào dung dịch iod 0,1N, sau 5 phút tiếp xúc, thêm vào một lượng thừa $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, adrenalin và isoprenalin cho màu đỏ (nâu) hoặc tím; nor-adrenalin không cho phản ứng.

– Phản ứng phân biệt adrenalin và nor-adrenalin: dựa trên tính bền hơn của muối adrenalin naphthoquinon sulfonat so với muối nor-adrenalin naphthoquinon sulfonat. Nếu có sự hiện diện của noradrenalin, nor-adrenalin naphthoquinon sulfonat sẽ phản ứng trước tiên với muối amoni bậc 4 cho một chất màu, tan trong toluen và có thể phát hiện được.



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, phổ UV

Phản ứng màu.

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt yêu cầu: giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, độ quay cực riêng.

Giới hạn adrenalin trong noradrenalin; giới hạn noradrenalin trong adrenalin

Giới hạn adrenalon trong adrenalin; noradrenalon trong nor-adrenalin

Định lượng

Phương pháp quang phổ UV.

Phương pháp định lượng môi trường khan: dung môi acid acetic băng, dung dịch chuẩn độ HClO₄.

Tác dụng – Chỉ định

* Noradrenalin

Sử dụng ở dạng tả triển. Noradrenalin là chất cường giao cảm (CGC) trực tiếp, tác động chủ yếu trên thụ thể α; nó cũng kích thích thụ thể β₁, nhưng tác động rất yếu trên β₂. Tác động chính của noradrenalin liên quan đến tính chất chủ vận α của nó. Noradrenalin gây co mạch ngoại biên, làm tăng huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương.

Noradrenalin được dùng nâng huyết áp trong các trường hợp shock (do nhiễm độc, nhiễm khuẩn, dị ứng): chỉ dùng dạng truyền nhỏ giọt tĩnh mạch từ 1–4 mg pha loãng trong 250–500 ml dung dịch glucose đẳng trương.

Không được tiêm bắp hoặc dưới da do làm co mạch kéo dài dễ gây hoại tử nơi tiêm.

Bảo quản: băng A

* Adrenalin

Sử dụng ở dạng tả triển. Adrenalin là chất CGC trực tiếp tác động trên thụ thể α và β (mặc dù ưu thế hơn trên β , đặc biệt ở liều thấp).

Trên tim, adrenalin làm tim đập nhanh, mạnh, nên làm tăng huyết áp tối đa.

Adrenalin gây co mạch ở một số vùng (mạch da, mạch tạng–receptor α), nhưng lại gây giãn mạch ở vùng khác (mạch cơ vân, mạch phổi–receptor β) do đó huyết áp tối thiểu không thay đổi hoặc có khi giảm nhẹ, huyết áp trung bình không tăng hoặc tăng nhẹ.

Adrenalin được dùng cấp cứu trong trường hợp shock (tăng huyết áp tạm thời bằng cách tiêm tĩnh mạch theo phương pháp tăng bơm tiêm với liều rất nhỏ 1/10 mg).

Cấp cứu khi ngừng tim đột ngột: tiêm adrenalin trực tiếp vào tim.

Dùng chống chảy máu bên ngoài (đắp tại chỗ dung dịch adrenalin HCl 1%).

Tăng thời gian gây tê của thuốc tê tại chỗ khi dùng phối hợp.

Liều trung bình tiêm dưới da 0,1– 0,5 ml dung dịch 0,1% adrenalin HCl.

Bảo quản: bảng A

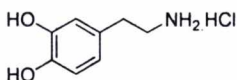
* Isoprenalin

Chất CGC trực tiếp trên thụ thể β , làm tăng nhịp tim, sức co bóp của tim và cung lượng tim, gây giãn mạch, hạ huyết áp, làm giãn khí quản nhanh và mạnh (gấp 10 lần adrenalin), đồng thời làm giảm tiết dịch đường hô hấp.

Dùng để hạ cơn suyễn rất tốt: dùng đặt dưới lưỡi viên 10 mg, 2–3 lần/ngày, không uống trực tiếp vì bị chuyển hóa nhanh, hoặc dùng dạng phun mù.

Điều trị chứng tim đập chậm thường xuyên, ngừng nhĩ thất hoàn toàn, loạn nhịp do nhồi máu cơ tim: truyền tĩnh mạch chậm isoprenalin hydroclorid dưới sự theo dõi ECG. Tốc độ truyền 0,5 –10 microgam / phút tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

DOPAMIN HYDROCLORID

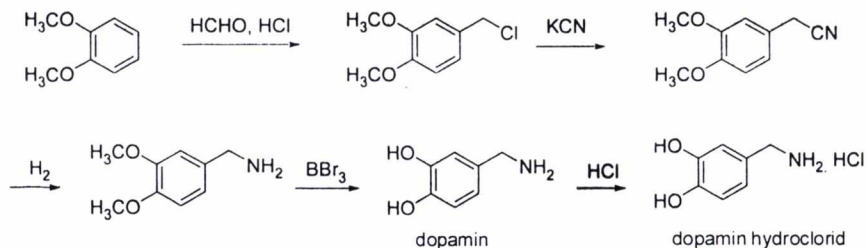


$C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$

P.t.l: 189,64

Tên khoa học: 4–(2–Aminoethyl) pyrocatechol hydroclorid

Điều chế



Tính chất

Tinh thể hình hoa thị (kết tinh từ nước), phân hủy ở 241°C .

Dễ tan trong nước, tan trong methanol, ethanol nóng; không tan trong ether, cloroform, benzen, toluen; tan trong dung dịch hydroxyd kiềm.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR, phổ UV
- Phản ứng của ion Cl^-
- Phản ứng màu: cho màu xanh lá với FeCl_3 , màu chuyển sang tím xanh sau khi thêm hexamethylentetramin.

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt yêu cầu về: độ trong và màu sắc; tính acid-base; kim loại nặng; giảm khối lượng sau khi sấy khô; tro sulfat; tạp chất liên quan (bằng sắc ký lớp mỏng).

Định lượng

Phương pháp định lượng môi trường khan với dung dịch chuẩn độ là acid perchloric, điểm tương đương được xác định bằng phương pháp đo thế.

Tác dụng – chỉ định

Dopamin là tiền chất của nor-adrenalin, chất trung gian hóa học của hệ trục giao cảm.

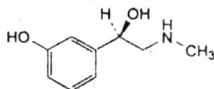
Trên hệ tim mạch, tác dụng của dopamin phụ thuộc vào liều:

- Liều thấp 1–2 $\mu\text{g/kg/phút}$, được gọi là “liều thận” chủ yếu làm giãn mạch thận, mạch tạng và mạch vành. Liều này được chỉ định trong shock suy tim hoặc giảm thể tích máu.
- Liều trung bình 5–20 $\mu\text{g/kg/phút}$, dopamin kích thích thụ thể β_1 làm tăng co bóp cơ tim.
- Liều cao $>20 \mu\text{g/kg/phút}$ dopamin kích thích các thụ thể α gây co cả động mạch và tĩnh mạch.

Dopamin được chỉ định trong các trường hợp trụy tim mạch, sốc do tim, sốc nhiễm khuẩn.

Truyền tĩnh mạch trong dung dịch glucose 5% hoặc NaCl 0.9% bắt đầu bằng liều thấp và trung bình 2–10 µg/kg/phút sau đó nâng liều lên ≥ 20 µg/kg/phút.

PHENYLEPHRIN

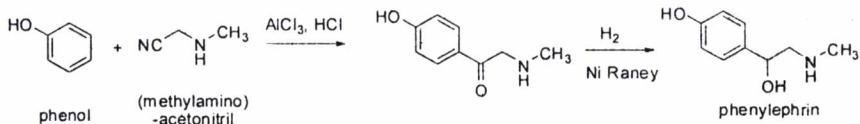


P.t.l: 167.2

Tên khoa học: (1*R*)-1-(3-Hydroxyphenyl)-2-methylaminoethanol

Tên khác: synephrin

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan nhẹ trong nước, tan tương đối trong methanol, tan nhẹ trong ethanol. Hoà tan trong acid vô cơ loãng và dung dịch kiềm loãng. Điểm chảy khoảng 174 °C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR; Sắc ký lớp mỏng

Phản ứng màu: dung dịch chế phẩm trong HCl 1M cho màu tím với thuốc thử CuSO_4

Thử tính khiết

Chế phẩm phải đạt yêu cầu về: độ trong và màu sắc dung dịch, độ quay cực riêng, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, tạp chất liên quan.

Định lượng

Định lượng môi trường khan (dung môi acid acetic băng, dung dịch chuẩn độ acid perchloric, điểm tương đương xác định bằng phương pháp đo thế)

Tác dụng – chỉ định

Chất cường trực giao cảm tác động trực tiếp trên thụ thể α , tác động kích thích thần kinh trung ương không đáng kể ở liều thường dùng.

Sử dụng tại chỗ (dung dịch nhỏ mũi 0,25–1% phenylephrin HCl) hoặc đường

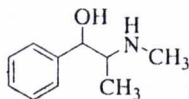
uống (liều 20 mg mỗi 4 giờ) để giảm triệu chứng nghẹt mũi; phenylephrin là thành phần trong những bào chế phẩm trị triệu chứng cảm, ho.

Dung dịch nhỏ mắt 2,5%–10% phenylephrin HCl để làm giãn đồng tử.

Dung dịch nhỏ mắt 0,12% dùng để giảm xung huyết kết mạc.

Tiêm truyền chậm vào tĩnh mạch để nâng huyết áp trong trường hợp gây tê tủy sống.

EPHEDRIN VÀ PSEUDOEPHEDRIN



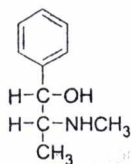
$C_{10}H_{15}NO$

P.t.l: 165,2

Tên khoa học: 1-phenyl-1-hydroxy-2-methylaminopropan

Cấu trúc

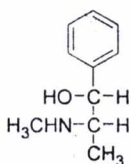
Ephedrin có 2 carbon bất đối nên có 4 đồng phân quang học, ngoài ra ephedrin không chứa OH thơm, chỉ còn chứa nhóm OH-acol mạch nhánh.



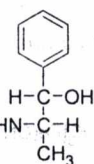
(+)

Cis-ephedrin (erythro ephedrin)

Ephedrin



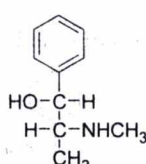
(-)



(-)

Trans-ephedrin (threo ephedrin)

Pseudoephedrin



(+)

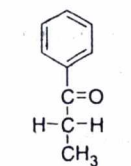
Dạng sử dụng: *l*-ephedrin, *dl*-ephedrin, *d*-pseudoephedrin

Điều chế

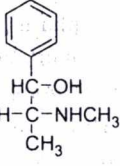
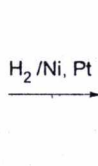
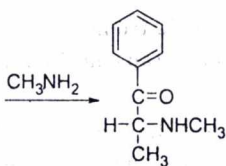
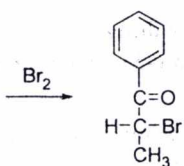
Chiết xuất: từ cây Ma Hoàng (*Ephedra sinica* Gnetaceae)

Tổng hợp hóa học

Phương pháp Fournneau với nguyên liệu là propiophenon



propiophenon



Ephedrin

Tính chất

Tính chất vật lý

dl-ephedrin: tinh thể tan trong nước, alcol, ether, cloroform, dầu.

dl-ephedrin. HCl: tinh thể tan trong nước, không tan trong ether.

l-ephedrin : chất rắn giống sáp, tan trong nước với tỷ lệ 1 g/20 ml nước.

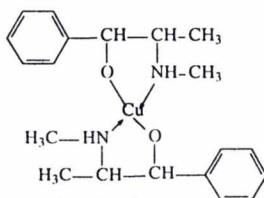
l-ephedrin. HCl : tinh thể, dễ tan trong nước.

d-pseudoephedrin: viên hình thoi kết tinh từ ether, tan tương đối trong nước

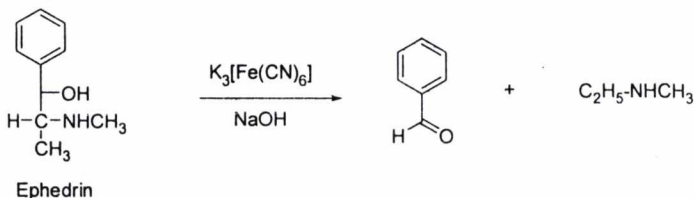
d-pseudoephedrin. HCl: tinh thể hình kim, tan trong nước, alcol, cloroform.

Tính chất hóa học

Phản ứng tạo phức với CuSO_4 , phức tạo thành có màu tím đỏ tan trong ether.



Phản ứng tạo benzaldehyd có mùi hạnh nhân



Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR
- Phản ứng màu
- Sắc ký lớp mỏng

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt yêu cầu về: độ trong và màu sắc dung dịch, năng suất quay cực riêng, tạp chất thông thường, tạp chất liên quan (sắc ký lớp mỏng).

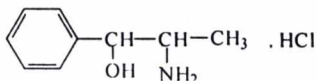
Định lượng

- Định lượng trong môi trường khan với dung dịch chuẩn độ là acid percloric, chỉ thị là dung dịch bão hòa methyl da cam trong aceton.
- Định lượng bằng phương pháp trung hòa trực tiếp bằng HCl 0,1N, chỉ thị đỏ methyl.

Tác dụng – chỉ định

- Ephedrin là chất cường trực giao cảm vừa tác động trực tiếp trên thụ thể α và β , vừa gián tiếp bằng cách làm phóng thích ở đầu dây thần kinh trực giao cảm với kết quả là:
- Co mạch và tăng huyết áp: chỉ định trong các trường hợp xung huyết mũi, dị ứng tai, mũi, họng.
- Giãn phế quản: dùng để hạ cơn suyễn.
- Kích thích thần kinh trung ương: liều cao gây mất ngủ, bồn chồn. Ephedrin được dùng kèm trong kỹ thuật gây tê tủy sống (làm tăng huyết áp và kích thích hô hấp).
- Trị ngộ độc morphin và barbituric (tăng huyết áp và kích thích thần kinh trung ương).
- Do tác động trên thụ thể α , adrenergic kiểm soát cơ vòng bàng quang, nên đôi khi ephedrin được dùng để điều trị chứng bài niệu không kiểm soát ở người già và trẻ em.
- Pseudo-ephedrin có tác động co mạch và giãn phế quản bằng ephedrin, nhưng tác dụng kích thích thần kinh trung ương yếu hơn ephedrin. Pseudo-ephedrin sử dụng bằng đường uống để giảm triệu chứng nghẹt mũi. Chất này thường được phối hợp với các hoạt chất khác trong những bào chế phẩm dùng giảm ho và giảm triệu chứng cảm.

PHENYLPROPANOLAMIN HYDROCLORID

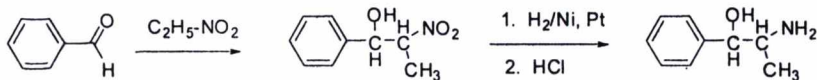


$C_9H_{13}NO \cdot HCl$

P.t.l: 187,67

Tên khoa học: ($\pm$) nor-ephedrin hydroclorid.

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước và alcol, không tan trong ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ UV, phổ IR, sắc ký lớp mỏng

Hoà tan trong nước, thêm dung dịch natri carbonat bão hòa, phenylpropanolamin sẽ kết tủa, điểm chảy 101–104 °C.

Dung dịch phenylpropanolamin HCl phản ứng với CuSO_4 tạo phức màu tím.

Phản ứng định tính ion Cl^- .

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt yêu cầu về: độ trong và màu sắc dung dịch, tạp chất liên quan, giới hạn acid–kiềm, giới hạn phenylpropanonamin (độ hấp thu ở bước sóng thích hợp), kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp định lượng môi trường khan với dung dịch chuẩn độ là acid perchloric, chỉ thị tím tinh thể.

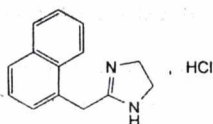
Tác dụng – chỉ định

Phenylpropanolamin có nhiều tính chất dược lý giống ephedrin. Tuy nhiên việc vắng mặt nhóm *N*-methyl làm cho chất này không có tác động trên thụ thể β_2 , bớt di tính thân dầu và vì vậy chất này không khuếch tán vào thần kinh trung ương tốt như ephedrin.

Phenylpropanolamin có tác dụng co mạch, là thành phần của nhiều chế phẩm điều trị nghẹt mũi; cũng được dùng điều trị các trường hợp đi tiểu không kiểm soát được; đôi khi chất này bị lạm dụng dùng như thuốc gây chán ăn.

Chú ý: khi sử dụng thuốc này có thể gây nguy cơ kích phát cao huyết áp.

NAPHAZOLIN HYDROCLORID

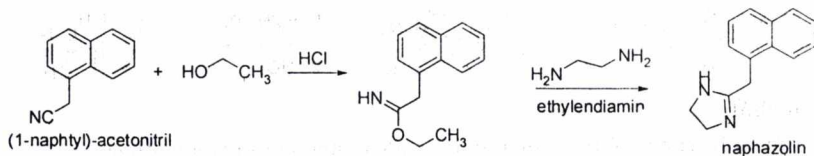


$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$

P.t.l: 246.7

Tên khoa học: 2-(1-Naphthylmethyl)-2-imidazolin hydroclorid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi.

Dễ tan trong nước và alcol, tan rất ít trong cloroform; thực tế không tan trong ether. pH: 5,0 –6,6 (dung dịch 1% trong nước). Được bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Điểm chảy: khoảng 259 °C, kèm theo sự phân hủy.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ UV, phổ IR.

Phản ứng của ion Cl^-

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt giới hạn về: độ trong và màu sắc dung dịch, giới hạn acid-kiềm, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, tạp chất liên quan.

Định lượng

Định lượng phần acid HCl kết hợp bằng NaOH.

Tác dụng – chỉ định

Naphazolin là chất cường trực giao cảm, hoạt tính chủ yếu trên thụ thể α . Khi tiếp xúc với màng nhầy, do tác động co mạch nhanh và kéo dài chất này làm giảm sự phồng và xung huyết.

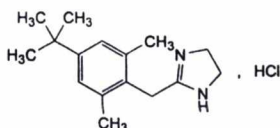
Naphazolin hydroclorid được dùng để điều trị triệu chứng trường hợp nghẹt mũi (dung dịch nhỏ mũi 0,05 – 0,1%).

Trẻ em ≥ 7 tuổi có thể sử dụng bào chế phẩm chứa 0,05% naphazolin hydroclorid.

Dung dịch naphazolin hydroclorid 0,1% được dùng nhỏ mắt như là một chất làm giảm xung huyết kết mạc.

Naphazolin còn được dùng chung với thuốc tê để kéo dài tác dụng của thuốc tê.

XYLOMETAZOLIN HYDROCLORID

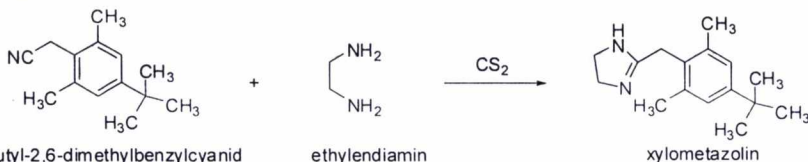


$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{HCl}$

P.t.l: 280.8

Tên khoa học: 2-(4-*tert*-Butyl-2,6-dimethylbenzyl)-2-imidazolin hydroclorid

Điều chế



4-*tert*-butyl-2,6-dimethylbenzylcyanid

ethylenediamin

xylometazolin

Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi.

Độ tan: xylometazolin HCl/nước (1/25). Dễ tan trong cồn; tan tương đối trong cloroform; thực tế không tan trong ether và benzen.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR

Sắc ký lớp mỏng

Tạo màu tím với thuốc thử natri nitroprussid trong môi trường kiềm.

Phản ứng của ion Cl^-

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt yêu cầu về: độ trong và màu sắc dung dịch, giới hạn acid-kiềm, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, tạp chất liên quan.

Định lượng

Định lượng môi trường khan trong acid acetic băng, dung dịch chuẩn độ là acid perchloric.

Tác dụng – chỉ định

Xylometazolin là chất cường trực giao cảm trực tiếp tác dụng chủ yếu trên thụ thể α . Tác dụng tương tự naphazolin, nhưng tác động xuất hiện nhanh 5–10 phút sau khi dùng và kéo dài đến 10 giờ.

Sử dụng dung dịch 0,1% xylometazolin hydroclorid để nhỏ mũi hoặc phun vào mũi để giảm triệu chứng nghẹt mũi.

Dung dịch nhỏ mũi 0,05% xylometazolin hydroclorid có thể dùng ở trẻ em dưới 12 tuổi; tuy nhiên không được chỉ định cho trẻ dưới ba tháng tuổi.

Tương tự naphazolin, dung dịch 1% xylometazolin hydroclorid có thể dùng nhỏ mắt để giảm xung huyết kết mạc.

2. THUỐC ỨC CHẾ HỆ ADRENERGIC (THUỐC LIỆT GIAO CẢM)

Xem chương “Thuốc tim mạch”.

TỰ LƯỢNG GIÁ

- Adrenalin được sử dụng ở dạng
 - Hữu triển
 - Tả triển
 - Racemic
 - Tất cả đều đúng
- Phát hiện sự vắng mặt adrenalin trong noradrenalin bằng:
 - Phản ứng Vulpian
 - Phản ứng với dung dịch iod ở pH = 3,5

- C. Phản ứng với thuốc thử Fehling
D. Phản ứng với acid silicotungstic.
3. Trong các catecholamin, nhóm thế trên nitơ kích thước càng nhỏ sẽ:
A. Hướng tác động trên thụ thể α
B. Hướng tác động trên thụ thể β
C. Hướng tác động trên thụ thể α, β
D. Làm giảm hoạt tính cường trực giao cảm
4. Với liều trung bình 5–20 $\mu\text{g/kg/phút}$, dopamin làm:
A. Co mạch tăng huyết áp
B. Kích thích thụ thể β_1 tăng co bóp cơ tim
C. Co mạch giảm huyết áp
D. Kích thích thụ thể β_1 giảm co bóp cơ tim
5. Terbutalin là chất dùng để trị hen suyễn do tác động:
A. Kích thích chọn lọc β_2 adrenergic
B. Kích thích chọn lọc β_1 adrenergic
C. Kích thích chọn lọc α_1 adrenergic
D. Kích thích chọn lọc α_2 adrenergic.
6. Metaraminol là dẫn chất:
A. Meta phenolic
B. Pyrocatechol
C. Diphenol
D. A và C đều đúng
7. Phản ứng phân biệt metaraminol và phenylephrin:
A. Phản ứng với FeCl_3
B. Phản ứng với thuốc thử Fehling
C. Phản ứng với β naphthoquinon–4 natri sulfonat
D. Phản ứng với nước Br_2 .
8. Salbutamol là dẫn chất
A. Meta phenolic
B. Pyrocatechol
C. Monophenol
D. Paraphenolic
9. Ephedrin được sử dụng dưới dạng:
A. l-Ephedrin
B. dl-Ephedrin
C. d-Pseudoephedrin
D. Tất cả đều đúng
10. Phenylpropanolamin:
A. Khuếch tán vào thần kinh trung ương tốt như ephedrin.
B. Không có tác động trên thụ thể β_2
C. Tính chất dược lý khác hẳn ephedrin
D. Tất cả đều sai.

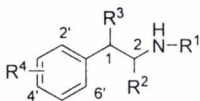
11. Naphazolin:

- A. Thuốc cường giao cảm nhóm imidazolin
- B. Chất chủ vận chọn lọc trên thụ thể α
- C. Có tác dụng co mạch
- D. Tất cả đều đúng

12. Ephedrin có thể được định lượng bằng:

- A. Phương pháp môi trường khan với dung dịch chuẩn độ là acid percloric
- B. Phương pháp trung hòa trực tiếp bằng acid HCl
- C. Cả A và B đều đúng
- D. Cả A và B đều sai

13. Quan hệ cấu trúc – hoạt tính của các dẫn chất phenylethylamin:



- A. R^1 tăng kích thước sẽ dẫn đến giảm hoạt tính trên thụ thể α .
- B. Hoạt tính ở cả thụ thể α lẫn β sẽ tối đa khi R^1 là methyl
- C. Khi R^1 là tert-butyl, tính chọn lọc trên thụ thể β gia tăng
- D. Tất cả A, B, C đều đúng

14. Salmeterol:

- A. Là chất chủ vận chọn lọc trên β_2
- B. Có thời gian tác động kéo dài
- C. Có nhóm thế R^1 thân dầu và dài bất thường trên nitơ
- D. Tất cả A, B, C đều đúng

THUỐC GÂY TÊ

MỤC TIÊU

1. Trình bày ưu nhược điểm của thuốc gây tê so với gây mê.
2. Phân loại được thuốc gây tê theo cấu trúc hóa học.
3. Trình bày được liên quan cấu trúc và tác động của thuốc gây tê.
4. Trình bày được phương pháp tổng hợp, tính chất lý hóa, tác dụng, công dụng của các thuốc gây tê thông dụng: procain, lidocain, bupivacain.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Thuốc tê là các thuốc làm giảm hoặc biến mất tạm thời các kích thích hoặc/và sự dẫn truyền của các sợi thần kinh mà không làm mất ý thức.

Thuốc gây tê bao gồm thuốc gây tê tại chỗ hoặc gây tê cục bộ (gây tê vùng, khu vực), những dạng thuốc có thể bôi tại chỗ hoặc tiêm vào những vị trí đặc biệt của cơ thể nhằm ngăn chặn quá trình dẫn truyền thần kinh dùng cho giảm đau hoặc trong khi tiến hành phẫu thuật hoặc trong xử lý y tế khác.

Các trường hợp cần dùng đến thuốc gây tê:

- Quá trình sinh thiết trên da hoặc mô
- Sinh đẻ
- Phẫu thuật trên bàn tay, cánh tay, bàn chân hoặc chân
- Phẫu thuật mắt
- Các phẫu thuật liên quan đến đường tiêu hóa hoặc cơ quan sinh dục
- Phẫu thuật lồng ngực hoặc bụng thường được tiến hành với thuốc gây mê hơn là dùng thuốc gây tê.

Gây tê tại chỗ hoặc cục bộ có nhiều thuận lợi hơn là gây mê, giúp bệnh nhân có thể tránh khỏi một số tác dụng phụ không mong muốn của thuốc mê, kéo dài tác dụng giảm đau, giảm sự mất máu, và duy trì sự tỉnh táo.

Gây tê vùng thường ảnh hưởng rộng hơn so với gây tê tại chỗ. Gây tê vùng thường dùng dạng tiêm. Gây tê tại chỗ dùng dạng bôi trực tiếp, hoặc tiêm vào da, hoặc cơ nơi có cơn đau xảy ra.

1.2. Các phương pháp gây tê

Gây tê vùng

Gây tê vùng gồm gây tê tủy sống, gây tê ngoài màng cứng, và phong bế thần kinh.

* *Gây tê tủy sống*

Dùng dạng thuốc tiêm và một lượng nhỏ thuốc gây tê tại chỗ tiêm trực tiếp vào dịch não tủy bao quanh tủy sống (vùng dưới màng nhện). Biện pháp này có thể gây hạ huyết áp, nhưng có thể kiểm soát được.

* *Gây tê ngoài màng cứng*

Tiêm một lượng lớn thuốc gây tê tại chỗ vào khoảng trống bao quanh túi dịch tủy sống (vùng ngoài màng cứng), không vào dịch tủy sống. Tác động giảm đau xuất hiện tuy chậm nhưng ít gây tác dụng phụ hạ huyết áp. Và tác động ức chế sự dẫn truyền xung động thần kinh kéo dài hơn, có thể kéo dài đến vài ngày.

* *Phong bế thần kinh*

Tiêm thuốc gây tê vào vùng quanh dây thần kinh chi phối một vùng của cơ thể, nhằm ngăn chặn xung động từ tế bào thần kinh ngoại biên đến não bộ.

Thuốc gây tê có thể dùng chung với thuốc khác, thí dụ như epinephrin (adrenalin), thuốc này giảm sự chảy máu, và với natri bicarbonat để giảm tính acid của thuốc nhằm làm cho thuốc thể hiện tác động sớm hơn.

Ngoài ra, dùng thuốc tê, có thể giúp bệnh nhân giữ được sự bình tĩnh và sự thoải mái hoặc dễ ngủ hơn.

Gây tê tại chỗ

* *Gây tê tại chỗ bằng dạng tiêm*

Gây tê và giảm đau ở vài bộ phận trong cơ thể khi bệnh nhân được phẫu thuật, chữa răng, hoặc các châm sóc y tế khác, bao gồm các thuốc sau:

– Procain

– Lidocain (dalcaïn, dilocain, nervocain, xylocain,...)

– Tetracain (protocain)

* *Gây tê trong nha khoa*

Một vài thuốc gây tê tại chỗ dùng giảm đau răng miệng hoặc cổ họng: tetracain, lidocain

* *Gây tê trong nhãn khoa*

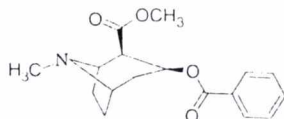
Một số thuốc gây tê được bào chế đặc biệt dùng cho mắt, bao gồm các thuốc: propacain, tetracain.

1.3. Liên quan cấu trúc – tác dụng gây tê

Cấu trúc của cocain

Cocain là metyl benzoyl ergonin, là thuốc tê được dùng đầu tiên, có nguồn gốc thiên nhiên chiết từ lá coca.

Do chất này có độc tính và gây lệ thuộc thuốc nên người ta đã nghiên cứu liên quan giữa cấu trúc – tác động để tổng hợp nên các chất thay thế ít độc hơn.



Do chất này có độc tính và gây lệ thuộc thuốc nên người ta đã nghiên cứu liên quan giữa cấu trúc – tác động để tổng hợp nên các chất thay thế ít độc hơn.

Đến 1905 người ta tổng hợp được procain và chất này trở thành thuốc gây tê hàng đầu trong gần 50 năm. Ngày nay các thuốc gây tê thông dụng nhất là procain, lidocain, bupivacain, tetracain.

Thuốc gây tê điển hình: benzocain, lidocain, dibucain, pramoxin, butamben, và teracain, có tác dụng gây tê, giảm đau và giảm ngứa. Các thuốc này được bào chế dưới dạng bột, kem, mỡ phun mũi, lotion và gel... bôi trực tiếp tại nơi cần tác dụng.

– *Nhóm carboxyl metyl* ($-COOCH_3$) không ảnh hưởng đến tác dụng gây tê vì tropacocain vẫn có tác dụng gây tê.

– *Nhóm benzoyl* ($-OCO-C_6H_5$) rất quan trọng, khi loại đi thì mất gần hết tác dụng gây tê, đây là phần thân dầu trong phân tử.

– *Nhóm amin* ($-HN-CH_3$) là phần thân nước trong phân tử.

– *Nhân tropan* không cần thiết cho tác dụng gây tê. Năm 1898, Merling đã tổng hợp một số dẫn chất piperidin và đã chứng minh rằng các chất này vẫn có tác dụng gây tê như eucaïin B, chất đã từng được dùng làm thuốc gây tê tại chỗ.

Liên quan cấu trúc – tác động – tính chất lý hóa của các thuốc gây tê tổng hợp

Theo Courtney và Strichartz, 1987, cấu trúc chung của các thuốc tê gồm có:

*** Phần thân dầu**

Phần này là nhân thơm hoặc dị vòng, vừa làm tăng cường độ vừa kéo dài tác động gây tê do ảnh hưởng trực tiếp đến tính thấm vào sợi thần kinh. Liên kết giữa thuốc gây tê ở phần thân dầu và nơi gây ra tác động làm tăng sự phân phối của thuốc do các thụ thể của chất này nằm trong kênh Na^+ .

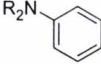
*** Phần thân nước**

Phần này có thể là dị vòng nhưng thường là amin bậc III, cũng có thể là bậc I, II. Khi là amin bậc IV thì không còn tác động nữa. Phần này làm tăng độc tính của thuốc tê nên khoảng an toàn điều trị của các thuốc gây tê thân nước hẹp hơn loại thân dầu.

*** Chuỗi trung gian**

Phần này ở giữa hai phần thân dầu và thân nước có liên quan đến tác dụng dược lý, có thể mang nhóm ether, ester, amid... Chuỗi này ảnh hưởng đến độc tính, chuyển hóa và thời gian tác dụng của thuốc:

- Este (procain) bị thủy phân nhanh ở gan và máu bởi AChE nên có tác dụng ngắn.
- Amid (lidocain) khó bị thủy phân nên tác dụng lâu hơn.

Phần thân dầu	Phần trung gian	Phần thân nước
		
		
		
DỊ VÒNG		DỊ VÒNG

Tiêu chuẩn của một thuốc gây tê tốt

- Có hiệu quả gây tê
- Thời gian bắt đầu có đáp ứng tê càng ngắn càng tốt
- Mức độ gây tê phải đủ sâu
- Có khả năng tương hợp với thuốc co mạch
- Không gây kích ứng tại chỗ
- Độc tính toàn thân thấp

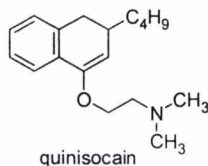
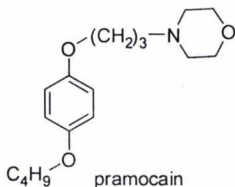
1.4. Phân loại thuốc gây tê

◆ Phân loại theo nguồn gốc

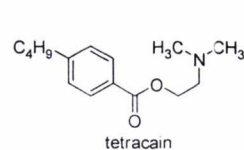
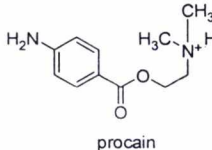
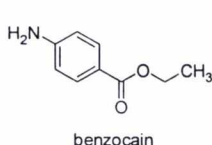
- Thiên nhiên: cocain
- Tổng hợp: procain, lidocain...

◆ Phân loại theo cấu trúc hóa học

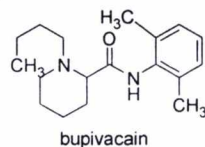
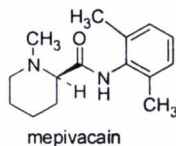
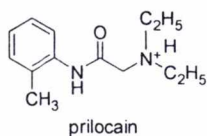
* Dẫn chất ether: pramocain, quinisocain,...



* Dẫn chất este: amilocain, benzocain, procain, tetracain,...



* Dẫn chất amid: prilocain, lidocain, mepivacain, bupivacain,...



Phân loại theo đường dùng

* Gây tê do tiếp xúc hay gây tê bề mặt: dạng crem, gel, phun mù, viên ngậm.

Thuốc được đặt trên bề mặt của mô cần gây tê như da, kết mạc, niêm mạc tiêu hóa, phế quản, trực tràng, niệu-sinh dục:

– Gây tê ở da để giảm đau, giảm ngứa: quinisocain, pramocain

– Gây tê niêm mạc: cocain, tetracain, lidocain

– Gây tê giác mạc: cocain, tetracain

* Gây tê do tiêm ngấm (infiltration): thuốc được tiêm trong da (intradermique) hoặc trong niêm mạc (intramuqueuse) đi qua mô để ức chế các đầu mút thần kinh cảm giác. Có thể phối hợp với các thuốc gây co mạch như adrenalin, noradrenalin, phenylephrin để kéo dài tác động và giảm sự khuếch tán của thuốc gây tê vào cơ thể: lidocain, bupivacain, mepivacain, procain.

* Gây tê tại chỗ (loco-régional): thuốc được tiêm vào tĩnh mạch của một chi mà ở đó sự tuần hoàn đã bị gián đoạn nhờ bao khí tạo áp suất cao.

* Gây tê dẫn truyền (conduction): tiêm thuốc vào cạnh đường dẫn truyền của thần kinh, gây tê được một vùng rộng lớn hơn. Thí dụ: đưa thuốc tê vào dịch não tủy để gây tê tủy sống: tetracain, lidocain, procain, mepivacain, bupivacain, prilocain.

* Gây tê phong bế: phong bế hạch hoặc thần kinh giao cảm.

– Gây tê đám rối thần kinh: lidocain, mepivacain, bupivacain.

– Gây tê ngoài màng cứng: lidocain, mepivacain, bupivacain.

Một thuốc có thể dùng theo nhiều đường như tetracain gây tê bề mặt và tủy sống, lidocain gây tê theo đường tiêm, bề mặt... nên cách phân loại này không đầy đủ.

1.4. Cơ chế tác động

Sự dẫn truyền thông tin trong sợi thần kinh được xảy ra dưới dạng điện thế, điện thế màng thay đổi rất nhanh trong thời gian dưới 1 milli giây (ms).

Sự khử cực xảy ra do một luồng ion Na^+ đi nhanh vào bên trong của sợi trục qua kênh protein ngấm trong màng ở trạng thái mở (kênh Na^+). Để ion Na^+ đi nhanh vào thì cần có một chênh lệch (gradient) về nồng độ Na^+ ($[\text{Na}^+]_{\text{ngoài}} \approx 150\text{mM}$; $[\text{Na}^+]_{\text{trong}} \approx 7\text{mM}$).

* Thuốc gây tê ở dạng cation lưỡng cực dễ tích tụ ở mặt phân chia trong màng phospholipid bên trong do gắn vào receptor của kênh Na^+ làm giảm tính thấm

của màng tế bào với Na^+ (gây ra sự chẹn kênh Na^+) và tế bào không khử cực được, sự truyền kích thích bị chẹn lại.

* Các thuốc gây tê không tích diện cũng qua được màng tế bào và gây tác động do liên kết ở vùng không phân cực ở màng lipid xung quanh kênh.

* Tính tan trong dầu của thuốc gây tê ảnh hưởng trực tiếp lên sự xâm nhập của thuốc vào sợi thần kinh và sự gắn lên protein.

1.5. Tác dụng

Các triệu chứng thay đổi theo nồng độ của thuốc trong huyết tương

** Trên hệ thần kinh trung ương*

Nồng độ thấp ($< 4 \mu\text{g/ml}$): choáng, buồn ngủ, mất định hướng, chóng co giật, giảm đau.

Nồng độ cao hơn ($4,5-7 \mu\text{g/ml}$): kích thích, run rẩy, co giật, nói lắp, CO_2 trong máu tăng.

Nồng độ cao ($> 7 \mu\text{g/ml}$): ngừng thở, hôn mê, tử vong.

** Trên hệ tim mạch:*

Nồng độ từ $2-5 \mu\text{g/ml}$: có tác động chống loạn nhịp và co mạch.

Nồng độ từ $5-10 \mu\text{g/ml}$: làm tim đập nhanh, giảm tính co cơ tim, giãn mạch.

** Trên hệ hô hấp:*

Kích thích ở liều thấp, suy nhược ở liều cao.

** Trên thần kinh-cơ:*

Sự truyền bị cản trở nên các tác động làm nhược cơ cũng như tác động của các chất cura rõ nét hơn.

1.6. Chỉ định

** Trong y tế*

Điều trị các chứng đau ở miệng và yết hầu (dùng dạng viên ngậm, phun)

Điều trị đau khớp, gân.

Điều trị ngứa ở da, phỏng.

Giảm phản xạ ho khi đặt ống thông nội khí quản hoặc chụp hình phế quản.

** Trong phẫu thuật*

Dự phòng đau gây bởi các can thiệp nhỏ.

** Nha khoa*

Phẫu thuật, chữa răng, gây tê nước.

** Nhân khoa*

Soi đáy mắt, thăm khám và các can thiệp nhỏ ở mắt.

1.7. Tác dụng phụ

** Phản ứng dị ứng:* khoảng 1%.

Có thể bị ngất do đó có thể dùng thuốc giải lo âu.

Phản ứng phản vệ: biểu hiện của loại amid với các biểu hiện đỏ da, mề đay. Điều trị bằng adrenalin 0,5 mg tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da hoặc dùng corticoid.

* **Hoại tử:** nếu bị tiêm sai kỹ thuật đối với loại thuốc **gây tê tiêm ngấm**.

* **Nhiễm trùng:** thuốc gây tê cần vô trùng một cách **ng nghiêm** ngặt đặc biệt là đối với loại eter do PAB (tạo thành khi chuyển hóa thuốc **trong cơ thể**) sẽ được vi khuẩn dùng để đồng hóa thành yếu tố tăng trưởng.

1.8. Chống chỉ định

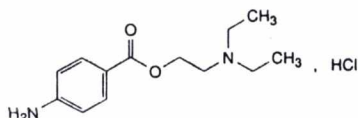
Rối loạn dẫn truyền cơ tim, có dị ứng (tìm nhóm thuốc khác).

1.9. Độc tính cấp và quá liều

Khi dùng nhiều lần loại thuốc gây tê tiêm ngấm hoặc tiêm tĩnh mạch hay đắp lên niêm mạc các dung dịch mà không kiểm soát được thì nồng độ của thuốc trong máu sẽ cao. Khi đó xuất hiện các hậu quả về thần kinh trung ương như bị kích thích, chóng mặt, run rẩy, rồi co giật, mất ý thức, hôn mê, ngừng hô hấp và những hậu quả về tim mạch như hạ huyết áp và ngừng tim do giảm tính kích thích và dẫn truyền.

2. MỘT SỐ THUỐC GÂY TÊ THÔNG DỤNG

PROCAIN HYDROCLORID

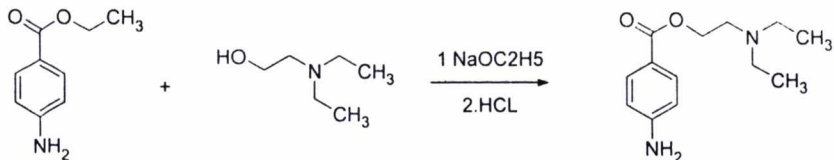


$C_{13}H_{21}N_2O_2Cl$

P.t.l: 272,8

Tên khoa học: 2-(diethylamino)ethyl 4-aminobenzoat hydroclorid.

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, rất dễ tan trong nước, tan trong alcol, thực tế không tan trong ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

Định tính thứ nhất: điểm chảy (154–158 °C), IR, phản ứng của ion clorid

Định tính thứ hai: điểm chảy, phản ứng tạo màu, phản ứng làm mất màu dung dịch KMnO_4 , phản ứng của clorid, phản ứng của nhóm amin bậc I.

Thử tính khiết

Độ trong và màu sắc, pH (5,0–6,5), các tạp chất liên quan, kim loại nặng (< 5 ppm), giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp định lượng trên nhóm amin bậc I bằng natri nitrit.

Nhược điểm

Do làm giãn mạch nên thuốc khuếch tán nhanh và mau hết tác dụng. Cần phối hợp với adrenalin để kéo dài thời gian gây tê.

Do có cấu trúc amin thơm bậc I nên gây dị ứng.

Do cấu trúc para aminobenzoic nên đối kháng với sulfamid, không nên phối hợp. Cấu trúc này khi gặp men esterase ở gan và huyết tương sẽ phân hủy tạo anilin gây độc cho cơ thể, tùy sống không có men này.

Chỉ định

Procain không được dùng để gây tê bề mặt do bị vô hoạt nhanh hơn sự xâm nhập của nó qua da hoặc màng nhầy.

Gây tê tiêm ngấm: dung dịch 0,25–5%, thường dùng 1–2%.

Gây tê tủy sống: dung dịch 5%; 10%; mỗi lần không quá 0,5 g.

Tác dụng phụ

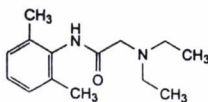
Chủ yếu là dị ứng da, huyết áp giảm, sốt, viêm đỏ ngoài da, hiếm khi bị sốc hay trụy tim mạch. Khắc phục bằng cách dùng dung dịch loãng và tiêm chậm.

Chống chỉ định

Người đang cơn dị ứng (hen, cảm), mẫn cảm với thuốc.

Người đang điều trị bằng sulfamid.

LIDOCAIN

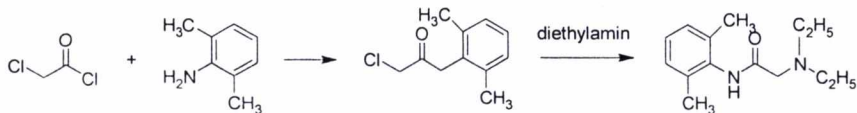


$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$

P.t.l: 234,3

Tên khoa học: 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid.

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh, trắng hoặc hơi trắng. Thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong alcol và methylen clorid, dễ tan trong ether. Sự có mặt của hai nhóm methyl ở vị trí *ortho* so với nhóm amid tạo sự cản trở về không gian, giúp bảo vệ nhóm amid không bị thủy phân. Do đó lidocain clohydrat rất bền khi pha thành dung dịch và có thể tiệt khuẩn trên 100 °C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Điểm chảy (66–70 °C), phổ IR đối chiếu với chất chuẩn.

Phản ứng tạo màu xanh lá, phản ứng tạo kết tủa xanh lam với cobalt nitrat.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc, tạp 2,6–dimetylanilin, clorid, sulfat, kim loại nặng, hàm lượng nước, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan (acid acetic, acid perchloric)

Chỉ định

Gây tê bề mặt, nồng độ 2–4%. Liều tối đa khi không thêm adrenalin là 200 mg, khi thêm adrenalin là 500 mg. Khi phối hợp với adrenalin, liều lidocain cao hơn do được co mạch (bởi adrenalin) thuốc chậm hấp thu nên giảm độc tính. Liều tối đa của adrenalin là 500 mcg, tỷ lệ phối hợp là 1/80000–1/200000.

Gây tê tiêm ngấm: dung dịch 0,25–0,5%.

Gây tê dẫn truyền: dung dịch 0,5–1%.

Gây tê tủy sống: dung dịch 5%.

Khoa tim mạch dùng để đề phòng và chống loạn nhịp tim trong trường hợp cấp tính nhồi máu cơ tim, phẫu thuật và thăm dò tim.

Tác dụng phụ

Chủ yếu liên quan đến thần kinh trung ương như ngủ gà, chóng mặt, mất phương hướng, co giật, ảo giác... Nguyên nhân có thể do các sản phẩm chuyển hóa của lidocain ở gan là monoethylglycin xylidid và glycin xylidid là những chất độc với thần kinh.

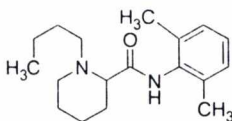
Có thể dùng diazepam để phòng co giật trước khi gây tê.

Chống chỉ định

Dị ứng, mất cảm.

Suy tim cấp không kèm theo loạn nhịp. Suy gan, nhược cơ nặng.

BUPIVACAINE

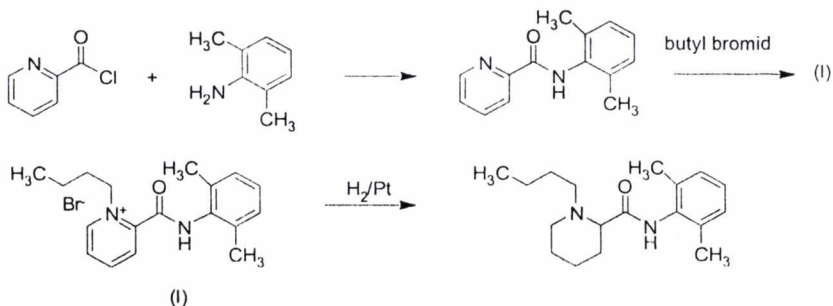


$C_{18}H_{28}N_2O \cdot H_2O$

P.t.l: 306,4

Tên khoa học: (2*RS*)-1-Butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidin-2-carboxamid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, phản ứng của ion clorid

Thử tính khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, tính acid hoặc kiềm, các tạp chất liên quan (sắc ký lỏng), 2,6-dimethylanilin, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Hoà tan chế phẩm vào hỗn hợp cồn – nước, thêm HCl, chuẩn độ bằng NaOH trong cồn và vẽ đường cong điện thế. Đo thể tích dung dịch NaOH trong cồn đã dùng ở giữa hai điểm uốn.

Tác dụng chỉ định

Thời gian khởi tê chậm, tác dụng gây tê lâu, cường độ mạnh gấp 16 lần procain.

Dùng để gây tê từng vùng, gây tê tủy sống.

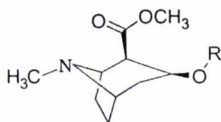
Độc tính

Độc tính trên tim mạch hơn so với lidocain, gây loạn nhịp thất nặng, ức chế cơ tim do gắn mạnh vào kênh Na^+ của cơ tim và ức chế trung tâm vận mạch.

TỰ LƯỢNG GIÁ

- Thuốc gây tê có thể dùng chung với thuốc khác, thí dụ như epinephrin (adrenalin) nhằm mục đích
 - Giảm sự chảy máu
 - Kéo dài tác động gây tê
 - Tăng tác dụng gây tê
 - Làm thuốc gây tê xuất hiện sớm hơn
 - Phòng tai biến khi sử dụng
- Thuốc gây tê có thể dùng chung với thuốc khác, thí dụ với sodium bicarbonat để
 - Giảm tính acid của thuốc nhằm làm cho thuốc thể hiện tác động sớm hơn.
 - Kéo dài tác động gây tê
 - Tăng tác dụng gây tê
 - Làm thuốc gây tê xuất hiện sớm hơn
 - Phòng tai biến khi sử dụng
- Ưu điểm của gây tê khu vực và gây tê tại chỗ so với gây mê
 - Giúp bệnh nhân có thể tránh khỏi một số tác dụng phụ
 - Kéo dài tác dụng giảm đau
 - Giảm sự mất máu,
 - Duy trì sự tỉnh táo.
 - Tất cả đều đúng
- Các phương pháp có thể áp dụng trong gây tê khu vực (vùng)
 - Gây tê cục bộ gồm gây tê tủy sống,
 - Gây tê ngoài màng cứng,
 - Phong bế thần kinh.
 - A và C đúng
 - A, B và C đều đúng

5. Cấu trúc của cocain đúng với R là:



- A. R = Salicyl B. R = Benzyloxy C. R = Benzoyl
D. R = Nicotinyl E. Acetyl
6. Phân tích vai trò và sự ảnh hưởng của các nhóm chức trong phân tử cocain:
- A. *Nhóm carboxyl methyl* ($-COOCH_3$) ảnh hưởng đến tác dụng gây tê
B. *Nhóm benzoyl* ($-OCO-C_6H_5$) rất quan trọng (phần thân dầu)
C. *Nhóm amin* ($=N-CH_3$) là phần thân nước trong phân tử.
D. *Nhân tropan* rất cần thiết
E. B và C đúng

THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ MIỄN DỊCH

Bài 49

THUỐC KHÁNG VIÊM KHÔNG STEROID (NSAID)

MỤC TIÊU

1. *Quá trình viêm, cơ chế gây viêm.*
2. *Phân loại các thuốc giảm đau, hạ nhiệt và kháng viêm.*
3. *Cơ chế kháng viêm, tác dụng phụ và chống chỉ định.*
4. *Phương pháp điều chế một số thuốc điển hình.*
5. *Tính chất vật lý, hóa học của một số thuốc trong nhóm.*
6. *Phương pháp kiểm nghiệm một số thuốc điển hình.*
7. *Chỉ định, cách sử dụng một số thuốc kháng viêm thông dụng.*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Phản ứng gây viêm

1.1.1. Vai trò phản ứng viêm

Viêm là một quá trình tổng hợp chuỗi các phản ứng xảy ra tại một vùng nào đó trong cơ thể khi bị kích thích bởi các tác nhân gây viêm (vi khuẩn, virus, vi nấm, các tác nhân lý hóa khác...). Quá trình này nhằm loại bỏ các tác nhân gây bệnh hoặc để sửa chữa lại các tế bào, tổ chức bị chấn thương. Dấu hiệu chung của quá trình viêm là sưng, nóng, đỏ, đau và suy giảm chức năng hoạt động của vùng bị tổn thương do viêm.

Một cách tổng quát, viêm là phản ứng có lợi, bảo vệ cơ thể. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, viêm gây ra các bất tiện cho người bệnh, như gây đau đớn, thoái biến

khớp, sụn, suy giảm chức năng hoạt động cơ quan, tổ chức bị viêm... và trong đa số các trường hợp viêm mạn tính rất khó điều trị.

1.1.2. Cơ chế gây viêm và vai trò của cyclooxygenase

Quá trình viêm được khởi đầu từ sự phóng thích acid arachidonic từ màng phospholipid của tế bào bị kích thích dưới xúc tác của phospholipase A_2 . Acid này tiếp tục chuyển hóa theo các hướng khác nhau, xúc tác bởi các enzym đặc hiệu (lipooxygenase hoặc cyclooxygenase), tạo các chất trung gian hóa học tương ứng (leucotrien, prostaglandin). Quá trình này xảy ra lần lượt theo các giai đoạn: giãn mạch, tập trung các tế bào máu, sửa chữa.

Giai đoạn giãn mạch và tập trung sửa chữa gọi là giai đoạn đáp ứng viêm. Trong giai đoạn này các tế bào miễn dịch như bạch cầu, lympho, đại thực bào được hoạt hóa tập trung nhanh vào ổ viêm để tiêu diệt các tác nhân gây bệnh bằng cách thực bào hay trung hòa độc tố. Tiếp đến giai đoạn sửa chữa, loại bỏ tế bào bị tổn thương và thay thế tế bào mới.

Trong một số trường hợp, phản ứng viêm cấp chuyển sang viêm mạn. Khi đó mô tiết ra các interleukin 1, 2, 3 và các chất khác, sinh tổng hợp prostaglandin, hoạt hóa các tế bào phóng thích các gốc tự do, gây viêm, đau, tổn thương xương, sụn.

Trong quá trình viêm, có sự tham gia của các enzym cyclooxygenase, gọi tắt COX. Có hai dạng đồng phân cyclooxygenase (COX) đó là COX-1 và COX-2. COX-1 còn được gọi là enzym bảo vệ, chúng thường hiện diện tại các cơ quan, như thành niêm mạc dạ dày, thận, thành mạch. Trong khi đó, COX-2, còn gọi là enzym gây viêm, chúng chỉ xuất hiện tại mô, tổ chức khi bị tổn thương (xem Sơ đồ 49.1).

1.2. Thuốc kháng viêm, giảm đau và hạ nhiệt

Thuốc kháng viêm, hạ nhiệt và giảm đau (NSAID) là các thuốc có tác động ức chế cyclooxygenase, hoặc lipooxygenase, các enzym xúc tác cho quá trình sinh tổng hợp các chất trung gian gây viêm như prostaglandin, leukotrien, do vậy ngăn chặn quá trình viêm và giảm đau do viêm.

Tác dụng hạ nhiệt là do khả năng ức chế trung tâm điều hòa nhiệt ở vùng dưới đồi, gây giãn mạch ngoại biên, tăng cường sự tỏa nhiệt và bài tiết mồ hôi.

Tác dụng giảm đau của các chất này chỉ ở mức nhẹ như đau đầu, đau nhức răng, đau cơ, khớp... (không có tác dụng giảm đau nội tạng), không gây nghiện.

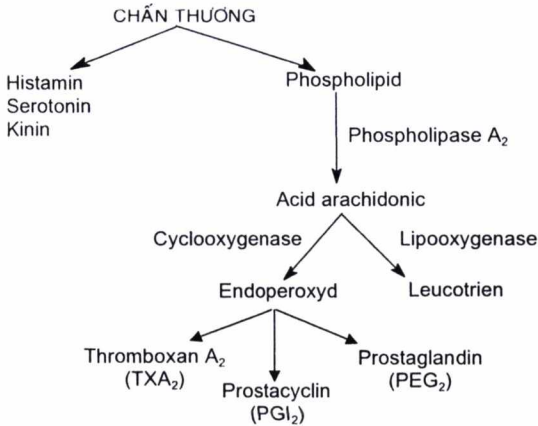
Một số thuốc kháng viêm tác động ức chế chủ yếu cyclooxygenase-1 (COX-1) sẽ làm giảm đi lượng các prostaglandin có tính chất bảo vệ (PGI_2) nên thường gây ra các tác dụng phụ trên các cơ quan như loét dạ dày, suy thận.

Các thuốc kháng chuyên biệt cyclooxygenase -2 (COX-2) chỉ ức chế sự tổng hợp các chất gây viêm (PGE_2), do vậy giảm đáng kể các tác dụng phụ trên dạ dày so

với các thuốc kháng COX-1. Tuy nhiên, gần đây (2005), nguy cơ gây các tai biến chết người liên quan đến tim mạch, do sử dụng thuốc kháng viêm ức chế chuyên biệt COX-2, đã được phát hiện và vài thuốc thuộc nhóm này như rofecoxib, valdecoxib đã rút ra khỏi thị trường.

1.2.1. Cơ chế tác động kháng viêm, giảm đau và hạ nhiệt

Nhóm thuốc NSAID bao gồm những thuốc có tác động giải nhiệt, giảm đau, kháng viêm hoặc những thuốc chỉ có tác động giảm đau, kháng viêm. Tất cả những thuốc này có đặc điểm chung về mặt cấu trúc là chúng đều có chứa nhóm acid hoặc bản thân chúng mang tính acid và về tác dụng chúng đều là những chất ức chế sinh tổng hợp prostaglandin thông qua ức chế cyclooxygenase, enzym xúc tác cho phản ứng chuyển hóa acid arachidonic tạo thành các chất trung gian gây viêm, sốt và đau đó là các prostaglandin.



Sơ đồ 49.1. Cơ chế gây viêm và vai trò cyclooxygenase trong quá trình viêm

1.2.2. Phân loại thuốc giảm đau, hạ nhiệt và kháng viêm không steroid

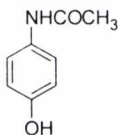
◆ Dẫn chất anilin

Nhóm này, gồm những dẫn xuất của anilin, đây là nhóm thuốc được sử dụng chủ yếu để làm giảm nhiệt độ đang tăng trong những trường hợp sốt do nhiều nguyên nhân khác nhau và để điều trị những cơn đau từ nhẹ đến trung bình như đau đầu, đau răng, đau cơ....

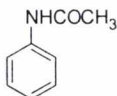
Tác dụng giảm đau của những thuốc trong nhóm này tuy không mạnh bằng morphin và dẫn chất của morphin nhưng có ưu điểm là không gây nghiện.

Trong nhóm này trước đây người ta sử dụng acetanilid (antifebrin) và phenacetin, nhưng vì có độc tính cao trên máu và thận nên ngày nay những chất này không còn được sử dụng nữa; trong khi đó một chuyển hóa chất có hoạt tính của

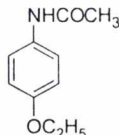
phenacetin được đưa vào sử dụng ngày càng phổ biến đó là acetaminophen (paracetamol).



paracetamol



acetanilid

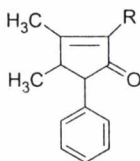


phenacetin

Paracetamol có tác dụng giảm đau hạ nhiệt tương tự aspirin, nhưng không có tác động ngưng tập tiểu cầu và kháng viêm nên chỉ được sử dụng như thuốc giảm đau hạ nhiệt, thay cho aspirin trong trường hợp bệnh nhân chống chỉ định với aspirin. Một số tài liệu phân loại nhóm này như là thuốc giảm đau và hạ nhiệt thông thường.

◆ Dẫn chất pyrazolon

Đây là nhóm thuốc có tác dụng hạ nhiệt giảm đau tương tự acetaminophen, nhưng do độc tính cao nên ngày nay ít sử dụng. Trong các thuốc đã từng được đưa vào sử dụng như antipyrin, pyramidon, sulfamipyrin, noramidopyrin... chỉ có noramidopyrin hiện còn được sử dụng với ít nhiều thận trọng.



R = H:	Antipyrin
R = -N(CH ₃) ₂ :	Pyramidon
R = -NH-CH ₂ -SO ₃ Na:	Sulfamipyrin
R = -N(CH ₃)(CH ₂ -SO ₃ Na):	Noramidopyrin

◆ Dẫn chất acid salicylic

Nhóm này gồm các chất chính sau: natri salicylat (1), methyl salicylat (2), salicylamid (3), acid acetylsalicylic (4), salsalat (5) và diflunisal (6)...

Methyl salicylat: chỉ dùng ngoài do độc tính cao, có tác dụng kháng viêm, giảm đau...

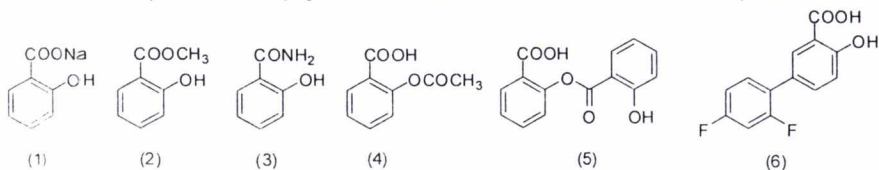
Acid acetylsalicylic (aspirin): là thuốc sử dụng phổ biến nhất của nhóm này.

Phân nửa tác động của acid salicylic là của anion salicylat, sự giảm tính acid có thể duy trì tác dụng giảm đau, nhưng mất tính kháng viêm (thí dụ salicylamid).

Sự thay thế trên nhóm OH hoặc COOH có ảnh hưởng đến tác động và độc tính.

Sự thay halogen trên nhân thơm gia tăng tác động và độc tính.

Nhóm OH ở vị trí *meta* hoặc *para* so với nhóm --COOH sẽ làm mất hoạt tính.



Diflunisal: tác dụng tương tự aspirin, không tác dụng trên sự kết tập tiểu cầu, tác dụng giảm đau kéo dài trong những bệnh về khớp.

♦ Dẫn chất aryl-acetic và heteroaryl-acetic

Dẫn chất arylacetic: nhóm này gồm có: aceclofenac, diclofenac, bromfenac...



Diclofenac là một trong số các NSAID được sử dụng nhiều nhất. Chất này có đặc tính về cấu trúc của cả acid arylalkanoic lẫn acid anthranilic; có tác dụng giải nhiệt, giảm đau, kháng viêm. Dạng muối kali của diclofenac do có khả năng phân bố tốt đến cơ trơn tử cung, nên được sử dụng nhiều cho các thuốc giảm đau bụng kinh. Dạng muối diethylamin của diclofenac là thành phần chính của các gel dùng ngoài.

Trong các thử nghiệm về hoạt tính, diclofenac có tác động giảm đau 6 lần hơn so với indomethacin và 40 lần hơn so với aspirin.

Diclofenac là NSAID duy nhất có 3 cơ chế tác động: ức chế cyclooxygenase, ức chế lipooxygenase, ức chế sự phóng thích acid arachidonic đồng thời kích thích sự tái hấp thu acid này.

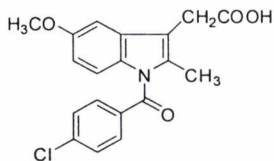
Quan hệ cấu trúc – hoạt tính: dường như 2 nhóm *o*-cloro đóng vai trò quan trọng trong tác động của diclofenac.

Dẫn chất heteroarylacetic: nhóm này gồm: indomethacin, sulindac, etodolac, zomepirac, fentazac, tolmetin,...

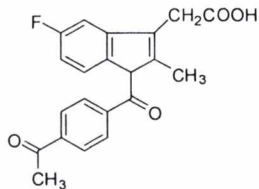
Indomethacin là một trong các NSAID mạnh nhất, hoạt tính gấp khoảng 25 lần so với phenylbutazon, có tác dụng hạ nhiệt mạnh hơn aspirin và acetaminophen, tác động giảm đau mạnh hơn 10 lần so với aspirin. Tuy vậy ngày nay ít được sử dụng do có nhiều tác dụng phụ.

Sulindac ức chế hệ cyclooxygenase khoảng 8 lần hiệu quả hơn so với aspirin. Hoạt tính kháng viêm và hạ nhiệt chỉ bằng phân nửa so với indomethacin nhưng hoạt

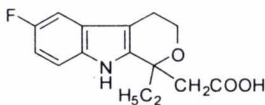
tính giảm đau thì tương đương. Sự thay thế vòng indol bằng hệ vòng inden làm cho chất này ít có tác dụng phụ trên thần kinh trung ương và trên dạ dày hơn.



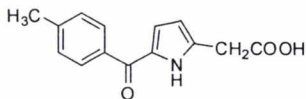
indomethacin



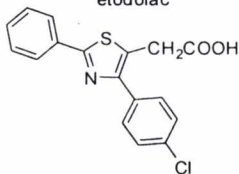
sulindac



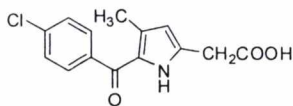
etodolac



tolmetin



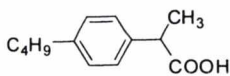
fentiazac



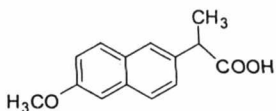
zomepirac

◆ Dẫn chất acid aryl propionic

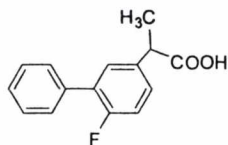
Nhóm này gồm các đại diện: ibuprofen, naproxen, phenopropfen, ketoprofen...



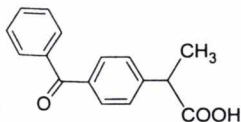
ibuprofen



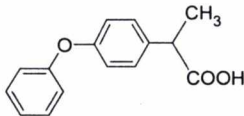
naproxen



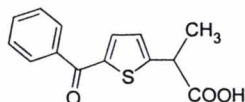
flurbiprofen



ketoprofen



fenpropfen



thiaprofenic

Ibuprofen: trong các thử nghiệm về hoạt tính kháng viêm và ức chế sinh tổng hợp prostaglandin, ibuprofen mạnh hơn aspirin nhưng kém hơn indomethacin. Chất này gây kích ứng dạ dày trung bình.

Naproxen: tác động ức chế sinh tổng hợp prostaglandin 12 lần mạnh hơn aspirin,

10 lần mạnh hơn phenylbutazon, 3–4 lần mạnh hơn ibuprofen, nhưng kém hơn 300 lần so với indomethacin.

Flurbiprofen: dạng muối natri flurbiprofen (Ocufen) là NSAID đầu tiên dùng tại chỗ được sử dụng trong nhãn khoa để ức chế tình trạng thu hẹp đồng tử khi phẫu thuật, gây ra do bởi prostaglandin tăng trong phẫu thuật đục thủy tinh thể.

Ketoprofen: không giống như nhiều NSAID khác, ngoài việc ức chế sinh tổng hợp prostaglandin, chất này còn ức chế sự sinh tổng hợp leucotrien và ức chế sự di chuyển của bạch cầu trong những khớp bị viêm.

♦ Dẫn chất của acid antranilic

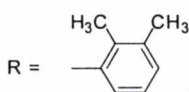
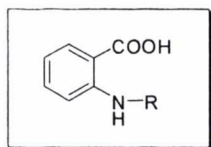
Về tính chất giảm đau và kháng viêm, nhóm này ít có lợi thế so với nhóm salicylat nên đã hạn chế sự quan tâm trong việc nghiên cứu phát triển chúng.

Liên quan cấu trúc – tác dụng: sự thay thế trên vòng acid anthranilic nói chung làm giảm hoạt tính, trong khi sự thay thế trên vòng N-aryl có thể dẫn đến kết quả ngược lại.

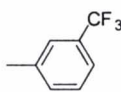
♦ Dẫn chất acid fenamic

Gồm các dẫn chất: acid mefenamic, acid flufenamic và acid meclofenamic.

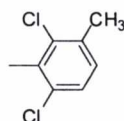
Acid meclofenamic: được sử dụng dưới dạng muối natri, chỉ định điều trị ngắn hoặc dài hạn các trường hợp viêm khớp, giảm đau bụng kinh hoặc điều trị trường hợp mất máu nhiều tự phát do kinh nguyệt.



acid mefenamic

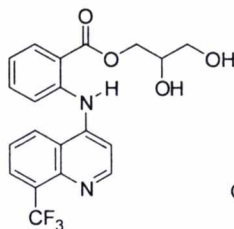
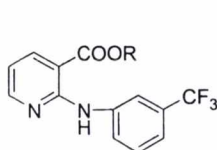


acid flufenamic

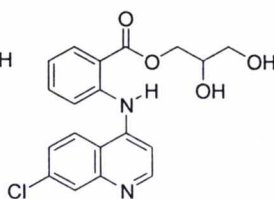


acid meclofenamic

Dẫn chất có quan hệ hàng với acid fenamic: gồm có acid niflumic và morniflumic, glafenin và floctafenin



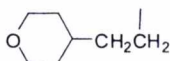
floctafenin



glafenin

acid niflumic: R = H

acid morniflumic: R =



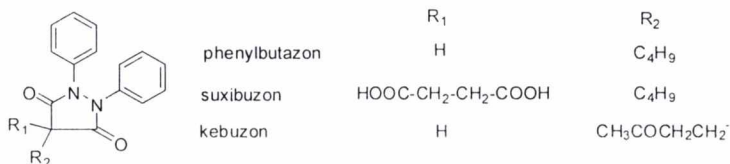
Acid niflumic và morniflumic: dùng trong điều trị viêm khớp.

Floctafenin: chỉ có tác động giảm đau, không có tác động hạ sốt và kháng viêm. Thuốc này có ưu điểm không gây quen thuốc, không ảnh hưởng đến công thức máu của người thiếu G₆PD.

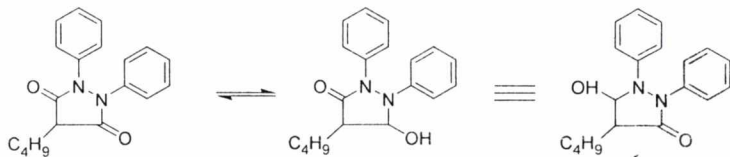
Glafein: chỉ có tác động giảm đau, độc tính cao. Trước đây dùng làm thuốc giảm đau trong chấn thương, sản khoa, đau răng... hiện nay đã rút khỏi thị trường do tác dụng phụ gây shock nặng trên bệnh nhân quá mẫn.

♦ Dẫn chất của pyrazolidin

Thuộc về nhóm này gồm có các dẫn chất pyrazolidin-3,5-dion: phenylbutazon, suxibuzon, kebuson, trong đó phenylbutazol là được sử dụng phổ biến nhất.



Phenylbutazon (4-*n*-butyl-1,2-diphenyl-pyrazolidin-3,5-dion)

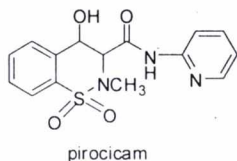


Liên quan cấu trúc – tác dụng

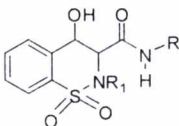
- Hoạt tính dược lý của 3,5-pyrazolidindion liên quan chặt chẽ đến tính acid của chúng (tính acid này gần với acid carboxylic).
- Sự giảm hoặc loại trừ tính acid bằng cách loại trừ hydro mang tính acid ở vị trí số 4 (thí dụ dẫn chất 4,4-dialkyl) sẽ làm mất hoạt tính kháng viêm.
- Một nhóm alkyl đơn độc tại vị trí 4 làm gia tăng hoạt tính kháng viêm. Các chất tương đồng mang nhóm propyl và allyl cũng có hoạt tính kháng viêm.
- Dẫn chất γ -hydroxy-*n*-butyl (chất chuyển hóa của phenylbutazon) có hoạt tính tăng đào thải acid uric rõ rệt, nhưng ít có tác động kháng viêm.

♦ Dẫn chất oxicam

Nhóm này gồm các chất: oxicam, piroxicam, tenoxicam, meloxicam



Liên quan cấu trúc – tác dụng



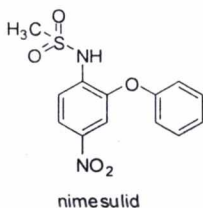
- Hoạt tính tối ưu khi $R_1 = \text{CH}_3$.
- $R =$ một nhân thơm hay dị vòng thơm mới có hoạt tính, nhóm thế alkyl càng kénh làm giảm hoạt tính.
- Oxicam là những hợp chất acid với $\text{pK}_a = 4\text{--}6$.
- Carboxamid sơ cấp có hoạt tính mạnh hơn carboxamid thứ cấp.

Piroxicam: được chỉ định điều trị cấp tính và dài hạn triệu chứng viêm khớp và viêm xương khớp. Thuốc này được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 3–5 giờ.

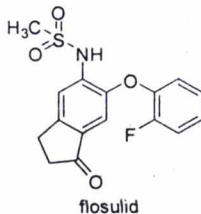
Meloxicam: là chất ức chế chọn lọc tương đối trên COX-2, được chỉ định trong các chứng viêm xương khớp.

♦ Nhóm sulfonamid

Đây là nhóm NSAID có tác động chọn lọc trên COX-2. Nimesulid là thành viên đầu tiên của nhóm này, kháng viêm rất tốt. Flosulid cũng có tính chất tương tự.



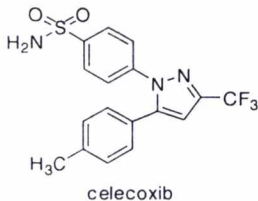
nimesulid



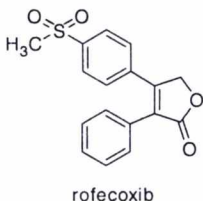
flosulid

♦ Nhóm vicinal diaryl heterocycl

Đây là nhóm có tác động ức chế chọn lọc COX-2; trong vài năm qua nhiều hợp chất thuộc nhóm này đã phát triển thành các thuốc kháng viêm mới, ít tác dụng phụ trên dạ dày, tá tràng.



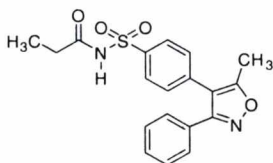
celecoxib



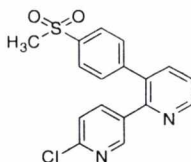
rofecoxib



valdecoxib



parecoxib



etoricoxib

Các dẫn chất đầu tiên thuộc nhóm này đã được đưa vào sử dụng là celecoxib và rofecoxib và valdecoxib. Tuy vậy đã có những cảnh báo tác dụng phụ trầm trọng trên tim mạch (nhồi máu cơ tim và đột quỵ), nên cả rofecoxib, valdecoxib đã rút khỏi thị trường. Celecoxib đang còn sử dụng, với khuyến cáo liều thấp và trong thời gian ngắn.

Những chất này được chống chỉ định đối với phụ nữ trong suốt thời kỳ mang thai và ở những bệnh nhân loét dạ dày, tá tràng. Không dùng cho bệnh nhân có các tiền sử bệnh về tim mạch, đặc biệt bệnh nhân đã được phẫu thuật bắc cầu mạch vành.

1.2.3. Tác động chọn lọc trên cyclooxygenase

Tùy thuộc vào mức độ tác động chọn lọc trên cyclooxygenase, chia các thuốc kháng viêm thành 3 nhóm. Nhóm 1, tác động trên COX-1 và COX-2 với tỷ lệ tương tự nhau; nhóm 2, tác động ưu thế hơn trên COX-2, với tỷ lệ ức chế COX-2/ COX-1 từ 5 – 50; nhóm 3, tác dụng ức chế chủ yếu trên COX-2, với tỷ lệ COX-2/COX-1 > 50.

Bảng 49.1. Các nhóm kháng viêm và tác dụng chọn lọc trên cyclooxygenase

Nhóm	Mức độ ức chế chuyên biệt trên COX-1 và COX-2	Thuốc
Nhóm 1	Ức chế cả COX-1 lẫn COX-2 với tỷ lệ tương đương	aspirin, indomethacin, diclofenac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, acid mefenamic, naproxen, piroxicam, sulindac.
Nhóm 2	Ức chế COX-2 với tỷ lệ từ 5–50 lần hơn so với COX-1	celecoxib, etodolac, meloxicam, nimesulid
Nhóm 3	NSAID ức chế COX-2 với tỷ lệ > 50 lần hơn so với COX-1	rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, lumiracoxib.

1.2.4. Chỉ định

Các NSAID được chỉ định trong các trường hợp viêm khớp mạn tính, thấp khớp thoái hóa, hư khớp, viêm xương khớp, viêm gân.

Các chỉ định khác: các tình trạng viêm ngoài khớp như bệnh gout, đau đầu, đau cơ, đau bụng kinh, các hội chứng sốt, chống kết tập tiểu cầu...

1.2.5. Tác dụng phụ

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, viêm loét và xuất huyết

Gây các bệnh về thận như protein niệu, hoại tử nhú thận, viêm thận kẽ...

Dị ứng: nổi mẩn đỏ ngoài da, ngứa ngáy.

Thần kinh: chóng mặt, ù tai (nhất là trường hợp dẫn chất indol)

Nguy cơ trên bào thai: làm biến đổi tuần hoàn tim phổi ở bào thai. Có thể kéo dài thời gian mang thai.

Nguy cơ trên sự nhiễm trùng: làm nặng thêm nhiễm trùng tiềm ẩn do làm suy yếu hệ thống phòng vệ của cơ thể.

1.2.6. Chống chỉ định

Loét dạ dày, tá tràng.

Dị ứng với một trong các NSAID.

Suy tế bào gan nặng.

Suy thận nặng.

Phụ nữ mang thai (ba tháng đầu và ba tháng cuối) và cho con bú.

1.2.7. Tương tác thuốc

Với những thuốc băng rịt dạ dày: những thuốc này làm ảnh hưởng đến sự hấp thu của các NSAID, nên tốt nhất là phải sử dụng cách quãng.

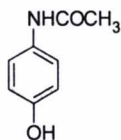
Với các thuốc chống đông dùng uống, thuốc đái tháo đường dùng uống, methotrexat: NSAID sẽ làm tăng nồng độ các chất này do khả năng liên kết mạnh với các protein huyết tương.

1.2.8. Dạng dùng

Các thuốc kháng viêm không steroid thường được sử dụng ở dạng viên bao tan ở ruột, tọá được, kem bôi ngoài da, thuốc dán, và dạng thuốc tiêm.

2. MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

PARACETAMOL



paracetamol



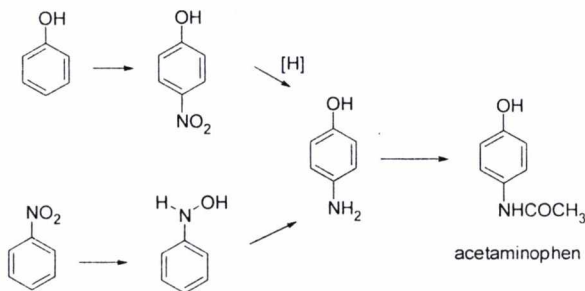
P.t.l: 151,16

Tên khoa học: *N*-acetyl para aminophenol

Tên khác: acetaminophen

Điều chế

Có nhiều phương pháp để tổng hợp acetaminophen, một trong những phương pháp thường được sử dụng là khử hóa nitrobenzen thành phenylhydroxylamin, sau đó chuyển vị thành *p*-amino phenol (PAP); acetyl hóa PAP bằng anhydrid acetic, sản phẩm thô được tinh chế bằng cách kết tinh lại trong hỗn hợp methanol–nước.



Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng có ánh hồng, không mùi, vị đắng nhẹ.

Điểm chảy: 168–173 °C

Độ tan: 1 g tan trong 70 ml nước, 20 ml nước sôi, 10 ml alcol, 40 ml glycerin, 50 ml cloroform. pH dung dịch bão hòa 5,5–6,5.

Kiểm nghiệm

Định tính

Xác định phổ IR, phổ UV so sánh với phổ chất chuẩn

Phản ứng với FeCl₃ cho màu tím xanh.

Thủy phân acetaminophen bằng HCl đậm đặc thu được PAP; chất này cho các phản ứng sau:

– Với dung dịch K₂Cr₂O₇: màu tím xuất hiện chậm và không chuyển sang đỏ (phản ứng phân biệt với phenacetin).

– Với NaNO₂ và β naphthol cho tủa đỏ của phẩm màu azoic.

Acetaminophen cho màu tím với thuốc thử Liebermann

Định lượng

Có thể định lượng paracetamol bằng một trong các phương pháp sau đây:

– Chuẩn độ bằng phép đo nitrit

– Chuẩn độ bằng phép đo brom

- Chuẩn độ bằng dung dịch amoni ceri sulfat với chỉ thị FeSO_4 .
- Phương pháp quang phổ: trong dung môi là hỗn hợp methanol và nước, xác định độ hấp thụ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử acetaminophen ở λ_{max} 244nm.
- Phương pháp so màu: sản phẩm thủy phân của acetaminophen (PAP) phản ứng với thuốc thử natrinetroprussid màu xanh lá cây tan được trong nước, cường độ màu của hợp chất này tương đối ổn định và bền vững.

Chỉ định

Acetaminophen ngày càng được sử dụng làm thuốc hạ nhiệt giảm đau do:

- So với các dẫn chất salicylat, acetaminophen ít gây dị ứng, không kích ứng dạ dày, tá tràng, không ảnh hưởng trên sự đông máu, có thể sử dụng cho trẻ em, phụ nữ mang thai và cho con bú.
- So với các thuốc hạ nhiệt giảm đau dẫn chất của pyrazolon, acetaminophen không độc đối với máu.

Độc tính

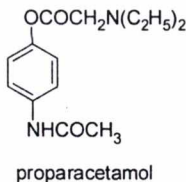
Khi dùng liều vượt quá 150 mg/kg/lần ở người lớn, một lượng lớn acetaminophen bị chuyển thành *N*-acetyl *p*-benzoquinonimin, chất này sẽ phản ứng với nhóm –SH của protein gây hoại tử tế bào gan.

Giải độc gan do quá liều acetaminophen bằng *N*-acetyl cystein.

Dạng dùng

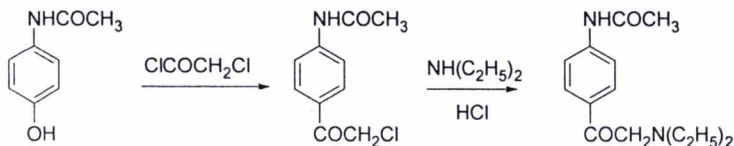
Viên nén, viên nang, viên sủi bọt, tủa được, dạng gói bột, thuốc giọt.

Dạng thuốc tiêm dùng tiền chất paracetamol, đó là propacetamol.HCl.

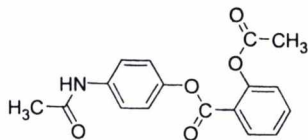


Propacetamol dạng base là chất lỏng dầu không tan trong nước. *Propacetamol HCl* tan được trong nước, dùng pha thuốc tiêm.

Propacetamol được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau:



Salipran là sản phẩm ester hóa giữa acetaminophen và aspirin, được sử dụng ở dạng thuốc bột. Chế phẩm này bền trong môi trường dạ dày, được hấp thu chậm ở ống ruột, sau đó thủy phân trong máu để phóng thích aspirin và acetaminophen. Tốc độ thải trừ rất chậm.

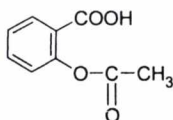


Slipran

Có nhiều dạng bào chế phối hợp giữa paracetamol với các hoạt chất khác để tăng tác động giảm đau, thí dụ:

- Phối hợp acetaminophen và codein,
- Phối hợp acetaminophen và dextropropoxyphen,
- Phối hợp acetaminophen và ibuprofen: giảm đau.

ACID ACETYL SALICYLIC



$C_9H_8O_4$

P.t.l: 180,2

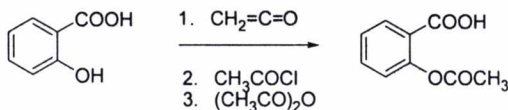
Tên khoa học: acid 2 acetoxy benzoic

Tên khác: aspirin

Điều chế

Năm 1853, Charles F. Gehardt, thực hiện phản ứng acetyl hóa các salicylat thu được acid acetyl salicylic. Năm 1897, Felix Hoffmann sử dụng lần đầu tiên aspirin trong điều trị.

Quá trình acetyl hóa acid salicylic có thể thực hiện với các tác nhân thích hợp là keten, acetyl clorid hoặc anhydrid acetic. Trong công nghiệp thường sử dụng anhydrid acetic với xúc tác H_2SO_4 đậm đặc.



Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng, không mùi nhưng trong không khí ẩm bị phân hủy nên có mùi của acid acetic; bền trong không khí khô.

Điểm chảy: 135 °C (đun nóng nhanh)

Độ tan: 1 gam tan trong 300 ml nước ở 25 °C, 100 ml nước ở 37 °C, 5 ml alcol, 17 ml cloroform, 10–15 ml ethe.

Ấm, nhiệt độ, môi trường kiềm làm aspirin dễ dàng bị thủy phân.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR

– Phản ứng tạo phức với FeCl_3 sau khi thủy phân aspirin.

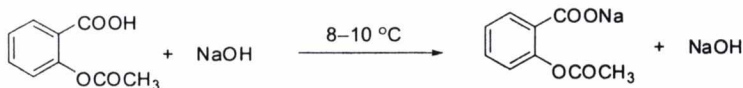
– Thủy phân aspirin bằng NaOH, acid hóa bằng acid sulfuric đậm đặc, tủa thu được rửa sạch, sấy khô, điểm chảy phải nằm trong khoảng 158 – 16 °C.

– Đun một ít aspirin với Ca(OH)_2 , khói sinh ra cho tiếp xúc với giấy lọc tẩm 2-nitro benzaldehyd sẽ xuất hiện màu xanh lá cây hơi vàng hoặc màu xanh lá cây hơi xanh dương. Làm ẩm tờ giấy lọc với HCl loãng, màu sẽ chuyển thành xanh dương.

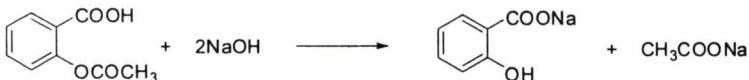
Định lượng

Aspirin có thể được định lượng dựa trên hai nguyên tắc sau:

Trung hòa nhóm $-\text{COOH}$ trong phân tử aspirin ở nhiệt độ 8 – 10 °C bằng NaOH với chỉ thị phenolphthalein.



– Tác dụng của NaOH với nhóm $-\text{COOH}$ và gốc ester của aspirin.



Chỉ định

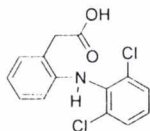
Aspirin có tác dụng hạ nhiệt, giảm đau, kháng viêm; là thuốc đứng đầu danh sách các thuốc kháng viêm không steroid.

Đặc biệt, aspirin có tác dụng chống kết tập tiểu cầu, do đó nếu sử dụng hàng ngày liều nhỏ có thể chống thiếu máu tim cục bộ, phòng ngừa được chứng nhồi máu cơ tim, đột quỵ hay tai biến mạch máu não.

Dạng dùng

Viên nén, viên bao tan ở ruột, viên đệm sủi bọt, gói bột, thuốc tiêm (lysine acetylsalicylat)

DICLOFENAC

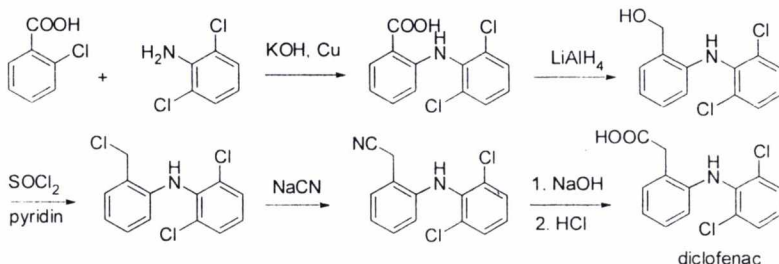


P.t.l: 324,16

Tên khoa học: acid 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino] benzen acetic

Diclofenac được sử dụng ở dạng muối natri, đây là NSAID sử dụng nhiều nhất.

Điều chế



Tính chất

Diclofenac natri, dạng bột tinh thể hắc ẩm nhẹ, không mùi, màu trắng hơi vàng nhạt, hơi tan trong nước. không tan trong ether.

Nóng chảy ở 280 °C.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Dung dịch trong methanol, khi thêm acid nitric đậm đặc sẽ tạo màu đỏ nâu.
- Dung dịch ethanol, phản ứng với hỗn hợp các thuốc thử kali feri cyanid và FeCl_3 , tiếp theo thêm acid HCl , dung dịch sẽ có màu xanh và kết tủa xuất hiện.
- Phổ IR, đo điểm chảy và tiến hành sắc ký lớp mỏng.

Định lượng

- Định lượng dạng acid bằng thuốc thử KOH 0,1 N trong methanol, dùng chỉ thị phenolphthalein trong môi trường chloroform.
- Dạng muối, định lượng môi trường khan, dùng acid acetic khan, chuẩn độ với acid percloric. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp đo điện thế.

Chỉ định

Dùng giảm đau, kháng viêm trong các trường hợp đau do viêm, đau khớp, đau thắt lưng, đau do viêm dây thần kinh, đau bụng kinh.

Chống chỉ định và tác dụng phụ

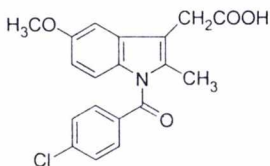
Xem phần đại cương

Liều dùng

Liều tấn công 50 mg/lần $\times$ 3 lần/ngày.

Liều duy trì 25 mg/lần $\times$ 3 lần/ngày.

INDOMETHACIN

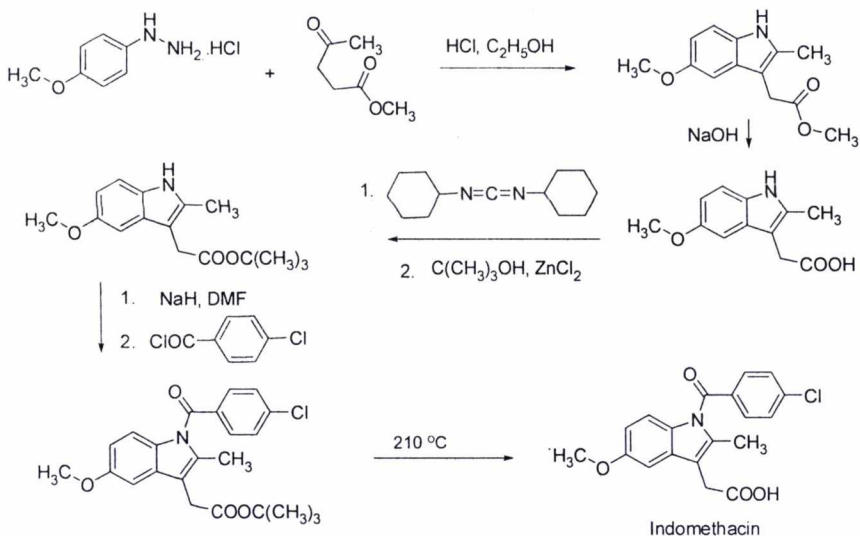


$C_{19}H_{16}ClNO_4$

P.t.l: 357.79

Tên khoa học: acid 1-(p-clobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-acetic.

Điều chế



Tính chất

Bột tinh thể nâu vàng, không mùi, có vị đắng, nhạy cảm với ánh sáng. Tan

trong nước; mặc dù tan trong kiềm nhưng dung dịch kiềm không bền do nhóm clorobenzoyl dễ bị thủy phân.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR

Điểm chảy: 158 °C –162 °C

Phản ứng màu: tạo phức hồng tím với FeCl_3 sau khi phản ứng với hydroxylamin.

Phản ứng với para amino benzaldehyd cho tủa màu xanh.

Kiểm tinh khiết

Tạp chất liên quan (acid 4-clorobenzoic).

Định lượng

Trung hoà bằng NaOH, chỉ thị phenolphthalein.

Tác dụng

Indomethacin là một trong các NSAID mạnh nhất, hoạt tính gấp khoảng 25 lần so với phenylbutazon, có tác dụng hạ nhiệt mạnh hơn aspirin và acetaminophen, tác động giảm đau mạnh hơn 10 lần so với aspirin.

Tác dụng phụ

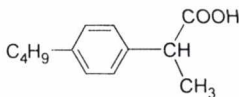
Trên dạ dày ruột: buồn nôn, khó tiêu, tiêu chảy.

Trên thần kinh trung ương: nhức đầu, ngầy ngật, chóng mặt.

Trên tai: gây ù tai.

Ngày nay indomethacin ít được sử dụng do tác dụng phụ trên.

IBUPROFEN

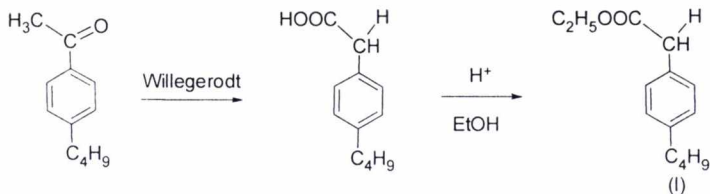


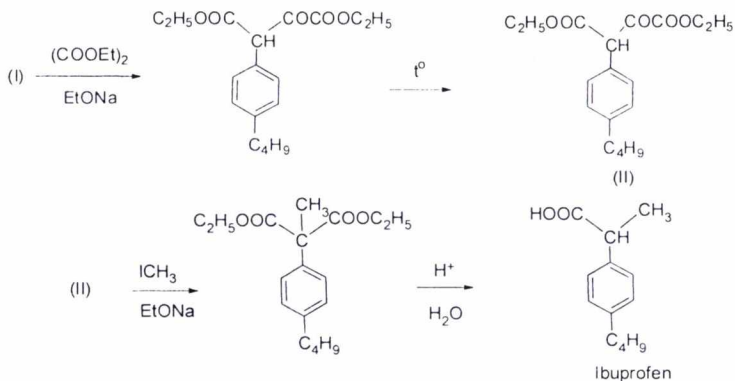
$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$

P.t.l: 206,3

Tên khoa học: acid 2-(p-isobutylphenyl)propionic acid.

Điều chế





Tính chất

Tinh thể không màu, tan rất ít trong nước, tan trong đa số dung môi hữu cơ. Tan trong các dung dịch kiềm và carbonat. Điểm chảy: 75–78 °C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, UV; sắc ký lớp mỏng đối chiếu chất chuẩn; nhiệt độ nóng chảy.

Định lượng

Phương pháp acid–base, dung dịch chuẩn độ NaOH 0,1N, chỉ thị phenolphthalein.

Liên quan cấu trúc – tác dụng

Việc đưa nhóm α -methyl vào phần acid alkanolic của nhiều dẫn chất acid acetic làm gia tăng tác động kháng viêm và làm giảm di nhiều tác dụng phụ.

Trung tâm bất đối trong acid arylpropionic (không có trong dẫn chất acid acetic) đóng vai trò quan trọng trong hoạt tính *in vivo* lẫn *in vitro* của những tác nhân này.

Mặc dù các chế phẩm trên thị trường là hỗn hợp racemic, nhưng đồng phân (+) của ibuprofen tác động mạnh hơn đồng phân (–).

Ibuprofen có thể dùng phối hợp với paracetamol. Sự phối hợp này sẽ làm tăng tác dụng giảm đau.

Tác dụng dược lực

Trong các thử nghiệm về hoạt tính kháng viêm và ức chế sinh tổng hợp prostaglandin, ibuprofen mạnh hơn aspirin nhưng kém hơn indomethacin.

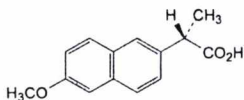
Ibuprofen gây kích ứng dạ dày mức độ trung bình.

Chỉ định – Tác dụng phụ – Chống chỉ định: xem phần đại cương

Liều dùng

Người lớn: 200 mg/lần × 3 lần/ngày.

NAPROXEN

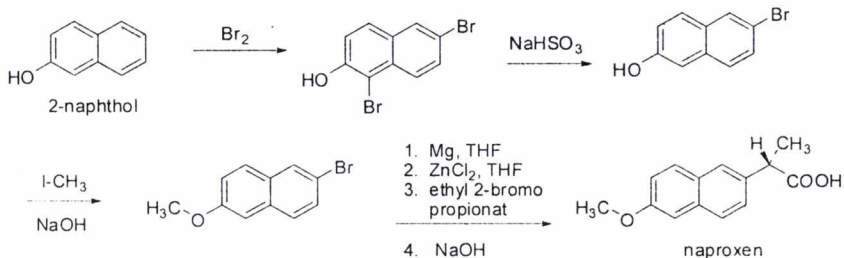


$C_{11}H_{14}O_3$

P.t.l: 230,3

Tên khoa học: acid (+)-2-(6-methoxy-2-naphtyl)propionic.

Điều chế



Liên quan cấu trúc – tác dụng

- Sự thay thế ở vị trí 6 của khung naphtyl dẫn đến tác dụng kháng viêm tối đa.
- Các nhóm thế thân dầu như –Cl, –CH₃S, –CHF₂O và nhất là nhóm –OCH₃ tạo những dẫn chất có hoạt tính mạnh. Các nhóm thế lớn hơn sẽ làm hoạt tính kém đi.
- Sự thay thế nhóm carboxyl bằng những nhóm chức có khả năng được chuyển hóa thành chức carboxyl như –COOCH₃, –CHO hoặc –CH₂OH vẫn giữ được hoạt tính.
- Đồng phân X (+) có hoạt tính mạnh hơn đồng phân (–). Naproxen là NSAID arylalkanoic duy nhất chỉ sử dụng dạng đồng phân quang học có hoạt tính.

Kiểm nghiệm

Định tính

Độ quay cực riêng: + 59 đến + 62

Điểm chảy: 154 °C –158 °C.

Phổ IR

Thử tính khiết

Tạp chất liên quan: phương pháp sắc ký lỏng

Định lượng

Phương pháp trung hòa bằng NaOH, chỉ thị phenolphthalein.

Chỉ định

Bệnh xương khớp như viêm cột sống cứng khớp, viêm đa khớp dạng thấp, đau bụng kinh, nhức đầu, gout cấp...

Tác dụng phụ

Gây rối loạn tiêu hóa, có thể xuất huyết tiêu hóa gây loét dạ dày-tá tràng.

Nhức đầu choáng váng, cầu gắt, ù tai, trầm cảm.

Quá mẫn, có thể gây co thắt phế quản ở bệnh nhân hen phế quản.

Suy thận cấp...

Chống chỉ định

Loét đường tiêu hóa.

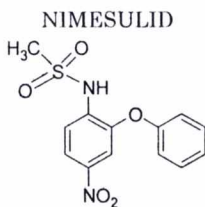
Bệnh nhân nhạy cảm với aspirin hoặc với các NSAID khác

Liều dùng

Viêm cột sống cứng khớp, viêm đa khớp dạng thấp: 0,5 – 1 g/ngày chia 2 lần

Trẻ em 10 mg/kg/ngày chia 2 lần.

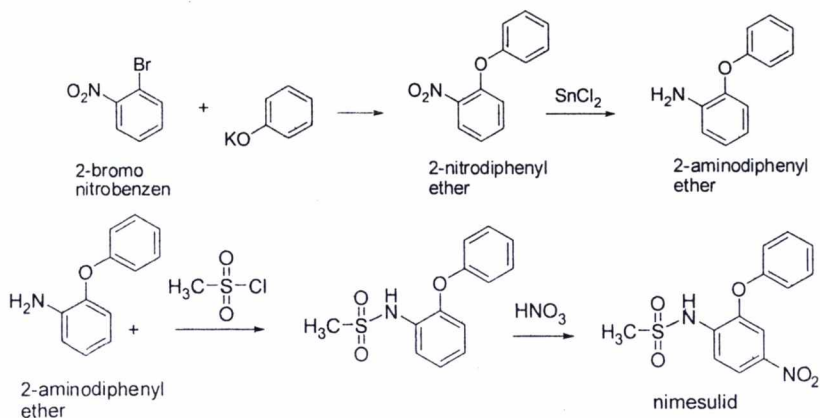
Gout cấp khởi đầu 750 mg, sau đó 250 mg mỗi 8 giờ.



P.t.l: 308,3

Tên khoa học: N-(4-Nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamid.

Điều chế



Tính chất

Nimesulid là một acid yếu. Tan được trong các dung dịch kiềm. Khi đun nóng trong kiềm mạnh sẽ giải phóng amin thơm. Chế phẩm sau khi khử hóa nhóm nitro thành amin thơm tự do, tiếp tục tham gia phản ứng diazoic hóa tạo dẫn chất azoic có màu đỏ.

Kiểm định

Định tính

Dùng phổ IR, UV và phản ứng tạo dẫn chất diazoic sau khi khử hóa.

Định lượng

Chuẩn độ bằng NaOH trong hỗn hợp nước – aceton. Điểm tương đương được xác định bằng phương pháp đo thế.

Tác dụng

Nimesulid khác với các thuốc NSAID trước đây ở cấu trúc hóa học của nó không có nhiều nhóm carboxyl nhưng có một nửa cấu tạo của sulfonanilid. Hoạt tính kháng viêm, giảm đau, hạ nhiệt của nimesulid vượt trội hơn nhiều so với indomethacin, ibuprofen, và paracetamol.

Nimesulid thể hiện những hiệu quả trị liệu tốt do có nhiều cơ chế tác dụng khác nhau. Các cơ chế tác dụng đề nghị bao gồm:

- Ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2).
- Ức chế các chất trung gian nonprostaglandin gây viêm (histamin, bradykinin, các gốc tự do, các nhóm hoạt hóa tiểu cầu và các cytokin...).
- Ngăn ngừa tổn thương sụn khớp bởi ức chế sự tổng hợp metalloprotease.
- Điều chỉnh chức năng điều nhiệt vùng dưới đồi bị kích thích bởi interleukin trở lại trạng thái bình thường, làm hạ nhiệt.

Chỉ định

Người lớn: thuốc được chỉ định điều trị ở rất nhiều trường hợp đau do viêm xương khớp, đau do ung thư, viêm tĩnh mạch huyết khối, đau bụng kinh. Đau, viêm sốt sau phẫu thuật, chấn thương trong thể thao, bệnh tai mũi họng, nhiễm trùng đường hô hấp.

Trẻ em: được chỉ định để hạ sốt do các hội chứng viêm kết hợp với các nhiễm trùng cơ quan hô hấp trên (nguồn gốc virus hoặc vi khuẩn) và để giảm đau trong nhiều nguyên nhân như đau sau phẫu thuật, do chấn thương cơ xương, đau do chấn thương mô mềm thứ cấp.

Chống chỉ định

Loét dạ dày-tá tràng đang tiến triển, suy gan từ vừa đến nặng, thai kỳ và phụ nữ cho con bú.

Liều dùng

Người lớn 100 mg/lần $\times$ 2 lần/ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

- Thuốc kháng viêm có liên quan đến sự ức chế enzyme COX-1 và COX-2 là:
A. Các NSAID B. Glucocorticoid C. Các chất enzym
D. Tất cả các ý trên E. A và B đúng
- Độc tính của paracetamol
A. Độc trên máu B. Độc trên gan C. Suy hô hấp
D. Suy tim E. Tất cả các ý trên
- Dẫn chất pyrazolon gồm các dẫn chất sau:
A. Antipyrin B. Pyramidon C. Noramidopyrin
D. Tất cả các thuốc trên E. A và C đúng
- Thuốc dùng phòng chống kết tập tiểu cầu ngăn ngừa tai biến đột quỵ
A. Aspirin B. Diclofenac C. Paracetamol
D. Indomethacin E. Meloxicam
- Tác dụng phụ nguy hiểm có thể gặp trong quá trình sử dụng thuốc NSAIDs:
A. Loét dạ dày, tá tràng
B. Các bệnh về thận
C. Nguy cơ trên bào thai (biến đổi tuần hoàn tim phổi thai nhi)
D. Suy yếu hệ thống phòng vệ
E. Tất cả các ý trên
- Chống chỉ định của NSAIDs:
A. Loét dạ dày, tá tràng.
B. Dị ứng với một trong các NSAID.
C. Suy tế bào gan nặng, suy thận nặng.
D. Phụ nữ mang thai (ba tháng đầu và ba tháng cuối) và cho con bú.
E. Tất cả các ý trên.
- Nêu nhóm chức quan trọng ảnh hưởng đến tác động trong cấu trúc của các oxicam.
- Nêu nhóm chức quan trọng ảnh hưởng đến tác động trong cấu trúc của các coxib.
- 9-10. Kể ba phương pháp chuẩn độ thể tích có thể sử dụng để định lượng acetaminophen.

THUỐC TRỊ BỆNH GOUT

MỤC TIÊU

1. Trình bày được nguyên nhân gây ra bệnh gout.
2. Nêu được tên, cơ chế, các thuốc dùng để trị bệnh gout.
3. Trình bày được cấu trúc, tính chất, kiểm nghiệm colchicin và allopurinol.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Sơ lược bệnh gout

Gout là một dạng viêm khớp với sự tích tụ của các tinh thể natri urat hình kim ở tại các khớp và dịch bao khớp. Gout có một đặc điểm là có mức độ cao của acid uric trong máu và nước tiểu.

Gout chia làm hai dạng cấp tính và mạn tính.

Cơn viêm cấp của gout cũng có bốn đặc trưng cơ bản của một phản ứng viêm là sưng, nóng, đỏ, đau, đặc biệt là đau dữ dội. Nếu không điều trị thì cơn gout cấp cũng có thể tự khỏi nhưng sẽ lại tái diễn và thời gian giữa các cơn bộc phát sẽ ngày càng ngắn đi, các cơn đau sẽ ngày càng trầm trọng và kéo dài hơn.

Dạng gout mạn tính với biểu hiện bị viêm ở nhiều khớp, biến dạng khớp, teo cơ và cứng khớp, nổi các nốt u ở quanh các khớp ngón chân, ngón tay, gối.

1.2. Nguyên nhân

Nguyên nhân gây nên bệnh gout là do sự rối loạn chuyển hóa acid uric làm tăng lượng acid uric trong máu.

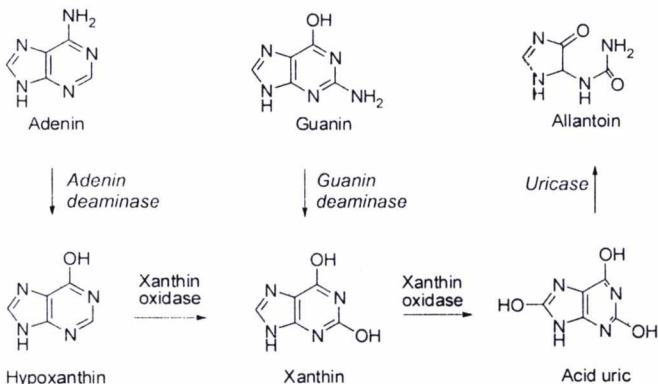
Acid uric tạo thành ở giai đoạn cuối trong quá trình chuyển hóa các base purin (adenin và guanin).

Trong huyết tương, ở pH sinh lý, có đến 98% acid uric hiện diện dưới dạng natri urat. Acid uric không bị phân hủy ở người và được thải trừ 80% qua thận và 20% qua ruột, và một phần rất nhỏ qua mồ hôi (<1%). pH nước tiểu ảnh hưởng rất lớn đến sự hoà tan acid uric, do vậy pH càng cao càng thuận lợi cho việc thải acid uric qua đường niệu và ngược lại.

Sự gia tăng nồng độ của acid uric huyết có thể là do sự tăng sinh tổng hợp acid uric, giảm thải trừ acid uric hoặc có thể do cả hai yếu tố.

Do đó, hai yếu tố chính làm acid uric tăng là tăng sản xuất acid uric (như chế

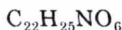
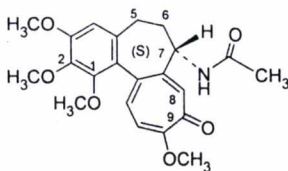
độ an giàu purin, hiện tượng tăng phá hủy tế bào trong bệnh ác tính hay chấn thương, thuốc độc tế bào dùng trị ung thư...); giảm bài xuất acid uric (yếu thận, một số thuốc như aspirin, vitamin C, thuốc lợi tiểu, cyclosporin, rượu...).



Sơ đồ 49.1. Quá trình hình thành và chuyển hóa acid uric từ các base purin

2. MỘT SỐ THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT

COLCHICIN



P.t.l: 399,43

Tên khoa học: (S)-N-(5,6,7,9-tetrahydro-1,2,3,10-tetramethoxy-9-oxobenzoheptalen-7-yl) acetamid

Điều chế

Colchicin là một alkaloid có được từ nhiều loài *Colchicum*.

Để điều chế colchicin có thể chiết xuất từ *Colchicum autumnale* L Liliaceae: chiết xuất thân hoặc hạt bằng alcol; sau khi cất loại alcol, cần được pha loãng với nước để rửa chất béo và nhựa, lọc loại rửa. Dịch lọc được xử lý với một ít carbonat chì, lọc lại lần nữa, bay hơi đến còn một lượng nhỏ và colchicin được ly trích với cloroform.

Tính chất

Tính chất vật lý

Bột kết tinh vàng nhạt, chuyển màu đen khi tiếp xúc với ánh sáng.

Độ tan: colchicin rất tan trong nước, nhưng ở dung dịch đậm đặc, nó tái kết tinh nhanh chóng dưới dạng sesquihydrat; tan trong ethanol và methylen clorid, ít tan trong ether ethylic.

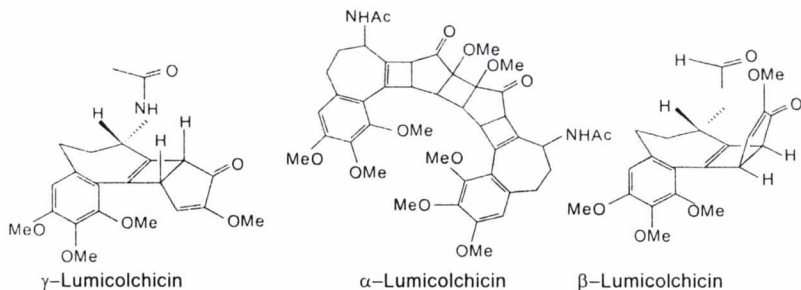
Điểm chảy: 142–150 °C.

Tinh thể kết tinh lại từ ethyl acetat có dạng hình kim chảy ở 157 °C.

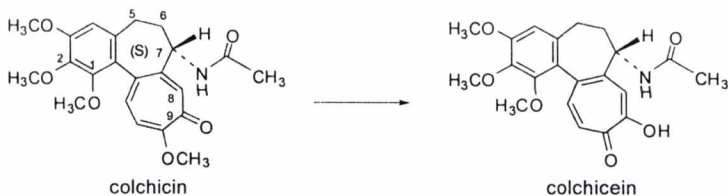
α_D : -121° (c = 0,9 trong cloroform)

Tính chất hóa học

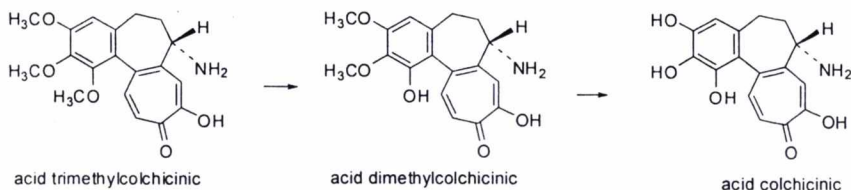
– Phản ứng quang hóa: dưới ảnh hưởng tia UV, colchicin bị chuyển thành 3 dẫn chất với tỷ lệ thay đổi: 2 đồng phân quang học β và γ -lumicolchicin và 1 dime α -lumicolchicin.



– Thủy phân bằng acid: dưới tác động của acid HCl loãng, colchicin bị chuyển thành colchicein, điểm gãy đầu tiên ete methylic ở vị trí 10.



– Dưới tác động của acid HCl ở 150°C trong 6 giờ, colchicein chịu sự thủy phân tiếp theo chức amid, sau đó là sự demethyl hóa nhóm methoxy của nhân benzen.



– Sự thủy phân bằng kiềm ($\text{pH} > 13$), colchicin chủ yếu bị chuyển thành colchicein. Ngược lại trong dung dịch trung tính hoặc kiềm nhẹ ($\text{pH} = 8$), không có sự thủy phân sau 2 tháng bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR, phổ IR

– Phản ứng màu:

– Hòa tan vài mg colchicin trong nước, thêm acid HCl, cách thủy 5 phút, thêm vài giọt dung dịch acid FeCl_3 sẽ xuất hiện màu xanh (có sự thủy phân colchicin thành colchicein).

Hòa tan colchicin trong ethanol, thêm vài giọt FeCl_3 dung dịch xuất hiện màu đỏ.

Thử tinh khiết

Đo năng suất quay cực.

Tìm colchicein (phản ứng màu).

Tìm những chất có liên quan bằng sắc ký lớp mỏng.

Hàm lượng dung môi dư (cloroform và ethyl acetat), xác định bằng sắc ký khí.

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ: định lượng base yếu trong môi trường khan với dung môi là anhydrid acetic, dung dịch chuẩn độ là acid perchloric, điểm tương đương xác định bằng phép đo thế.

Phương pháp quang phổ: colchicin có thể được định lượng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao trong dung dịch nước – methanol, phát hiện ở bước sóng 254nm.

Tác động dược lực

Colchicin có tác động kháng viêm yếu, được chứng minh ở thú. Trong pha khởi đầu của cơn gout, tác động của nó đặc biệt mạnh. Colchicin tác động trên bạch cầu da nhân làm giảm khả năng xuyên mạch, khả năng thực bào và nhất là khả năng phóng thích enzym lysosom trước khi thực bào. Tác động đặc biệt này, khác với tác động của các thuốc NSAID, chủ yếu trên bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và bạch cầu hạt, làm ngăn chặn chu kỳ viêm do tích tụ các tinh thể acid uric và urat natri.

Chỉ định

Cơn gout cấp tính: công hiệu đặc biệt trong 95% trường hợp.

Phòng ngừa cơn gout cấp tính ở những người bị gout mạn tính.

Bệnh khớp vi tinh thể giả gout (do lắng đọng trong khớp hydroxyapatit, hoặc những vi tinh thể pyrophosphat natri).

Các chứng bao gồm những biểu hiện về viêm khác và nhất là viêm màng ngoài tim.

Tác dụng phụ

Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, hiếm khi nôn mửa. Đây là những dấu hiệu báo trước sự quá liều. Giảm liều hoặc dừng điều trị, các triệu chứng trên biến mất.

Các nguy cơ về máu: giảm bạch cầu, bạch cầu hạt.

Chứng vô tinh trùng (có thể phục hồi khi dừng điều trị).

Nổi mào da, phát ban dạng sởi.

Chống chỉ định

Tuyệt đối: phụ nữ mang thai.

Tương đối: suy gan nặng, suy thận nặng, suy tim, rối loạn tiêu hóa.

Dạng dùng

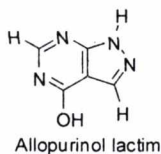
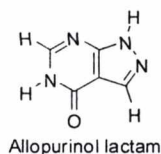
Colchicin được dùng chủ yếu bằng đường uống (viên 1 mg) hoặc phối hợp 1 mg colchicin với 50 mg tiemonium iodid, 15 mg phenobarbital và 12,5 mg bột opium (Colchimax).

Liều dùng

Khởi đầu điều trị cơn gout cấp tính với liều tấn công 3 hoặc 4 mg ngày đầu tiên (1 mg cách khoảng 2 giờ); hai ngày tiếp theo liều giảm còn 2 mg, tiếp theo 1 mg trong 10 ngày.

Bảo quản: bảng A

ALLOPURINOL



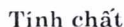
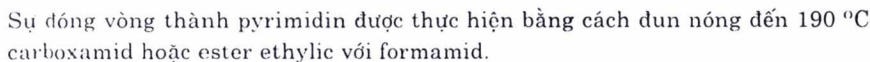
P.t.l: 136,1

Tên khoa học: 4-hydroxy-pyrazolo [3, 4-*d*]pyrimidin

Điều chế

Quá trình tổng hợp allopurinol được thực hiện qua hai giai đoạn:

Sự tạo thành vòng pyrazol từ malonitril bằng phản ứng ngưng tụ malonitril với orthoformiat ethyl tạo ethoxymethylenmalonitril, chất này dưới sự hiện diện của hydrazin hydrat tạo 3-amino-2H-pyrazol-4-carbonitril. Sự thủy phân sản phẩm cuối cùng bằng acid sulfuric thu được carboxamid tương ứng.



Allopurinol ở dạng bột kết tinh trắng.

Rất ít tan trong nước và alcol, thực tế không tan trong ether, tan trong dung dịch hydroxid kiềm loãng.

Điểm chảy: trên 350 °C.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ tử ngoại: cho hấp thụ tối đa ở khoảng 250–260 nm tùy theo dung môi sử dụng.
- Phổ hồng ngoại của allopurinol (viên KBr) cho các dãy đặc trưng: 3060 cm^{-1} : CH; 1700 cm^{-1} : C=O lactam; 1590 cm^{-1} : C=C và C=N của khung dị vòng.
- Phản ứng tạo thành tủa trắng bằng cách thêm nitrat bạc vào dung dịch allopurinol trong kiềm, tủa này không tan trong dung dịch amoniac (tạo muối bạc không tan).
- Phản ứng tạo thành tủa bông vàng bằng cách thêm dung dịch kiềm tetraiodomercurat kali vào dung dịch kiềm allopurinol.

Thử tình khiết

Ngoài việc kiểm các ion thông thường, các chuyên luận còn kiểm những chất liên quan, đặc biệt là chất 5-aminopyrazol-4-carboxamid bằng sắc ký lớp mỏng.

Định lương

Định lượng môi trường khan chức acid bằng tetrabutylammonium hydroxid 0,1 M.

điểm tương đương được xác định bằng cách đo thể; hoặc bằng methylat natri 0,1 M với chỉ thị xanh thymol.

Phương pháp quang phổ hấp thụ UV: hàm lượng allopurinol được xác định ở 250 nm bằng cách so với mẫu chuẩn.

Tác dụng được lực

Vào cơ thể, allopurinol được chuyển hóa chủ yếu thành oxypurinol, cả hai chất này có cấu trúc tương đồng với base purin, ngăn chặn sự tạo thành acid uric bằng cách ức chế tương tranh men xanthin oxydase.

Chỉ định

Chứng tăng acid uric huyết nguyên phát và thứ phát.

Chứng tăng acid uric huyết do dùng thuốc như sau xạ trị, sau khi dùng thuốc lợi tiểu, thuốc kìm hãm sự phát triển của tế bào.

Bệnh gout với các cơn thường xảy ra, do gia tăng sinh tổng hợp acid uric.

Tác dụng phụ

Tiêu hóa: đau thượng vị, buồn nôn, tiêu chảy.

Các biểu hiện trên da: có thể xuất hiện bất kỳ lúc nào trong suốt quá trình điều trị các triệu chứng phát ban ngứa ngáy, eczema. Khi xuất hiện những triệu chứng này phải ngừng ngay việc điều trị.

Thần kinh: suy nhược, đau đầu, chóng mặt, khó ngủ có thể xuất hiện lúc bắt đầu điều trị.

Các rối loạn về máu: có thể gây giảm bạch cầu, phục hồi khi dùng điều trị.

Chống chỉ định

Tuyệt đối: dị ứng với allopurinol, phụ nữ mang thai và cho con bú.

Tương đối: kết hợp với vidarabin, kết hợp với penicillin nhóm A (ampicillin và các chất tương đồng).

Thận trọng

Không bao giờ bắt đầu việc điều trị bằng allopurinol đối với cơn gout cấp tính.

Ở những bệnh nhân gout, colchichin (1 mg/24h) phải được kết hợp một cách có hệ thống để để tránh khỏi phát cơn gout cấp tính.

Trong tất cả các trường hợp, allopurinol phải được sử dụng sau bữa ăn.

Dạng dùng

Viên nang 100 mg hoặc viên nén 100 mg, 200 mg, 300 mg.

Bảo quản: bảng A

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Các thuốc dùng trong quá trình trị cơn gout cấp gồm có:
 - A. Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID).
 - B. Thuốc kháng viêm nhóm steroid.
 - C. Colchicin
 - D. Tất cả các thuốc trên
 - E. B và C đúng
2. Các thuốc dùng trong giai đoạn phòng tái phát gout:
 - A. Colchicin liều thấp
 - B. Thuốc ức chế sinh tổng hợp acid uric do ức chế xanthin oxydase
 - C. Thuốc tăng đào thải acid uric qua thận (probenecid, sulfinpyrazon).
 - D. Tất cả các thuốc trên
 - E. B và C đúng
3. Chế độ ăn giúp ích cho việc kiểm soát nồng độ acid uric huyết:
 - A. Chế độ ăn ít protein,
 - B. Giảm thức ăn có nhiều purin (gan, phủ tạng, hải sản, đậu, măng tây,...),
 - C. Không uống rượu bia, uống đủ nước hằng ngày (>2 l/ngày)
 - D. Tất cả các ý trên
 - E. B và C đúng
4. Nguồn gốc colchicin
 - A. Chiết xuất từ hạt cây *Colchicum autumnale* L, *Liliaceae*
 - B. Chiết xuất từ thân cây *Colchicum autumnale* L, *Liliaceae*
 - C. BTH từ hoạt chất chiết xuất từ thân cây *Colchicum autumnale* L, *Liliaceae*
 - D. Tất cả các ý trên
 - E. A và B đúng
5. Tính bền vững của colchicin trong dung dịch
 - A. Bền với mọi tác nhân có thể thủy phân như acid, kiềm
 - B. Bị thủy phân trong môi trường kiềm mạnh
 - C. Bị thủy phân trong môi trường acid loãng
 - D. Bền trong môi trường trung tính hoặc kiềm yếu
 - E. A, B và C đúng

THUỐC KHÁNG HISTAMIN H_1

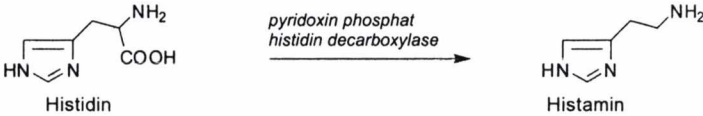
MỤC TIÊU

1. Trình bày được liên quan giữa cấu trúc và tác động dược lý, tính chất lý hóa và phương pháp kiểm nghiệm của các thuốc kháng histamin H_1 .
2. Trình bày được tác dụng, tác dụng phụ của các thuốc kháng H_1 .
3. Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc kháng H_1 an toàn và hợp lý.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Histamin H_1

Histamin được tạo thành từ histidin dưới tác dụng của men histidin decarboxylase và pyridoxin phosphat



Histamin ở trong các mô của cơ thể thường kết hợp với protein không có hoạt tính. Khi có phản ứng kháng nguyên kháng thể mới phóng thích histamin dạng tự do. Chất này khi gắn vào các thụ thể chuyên biệt của H_1 , H_2 , H_3 sẽ tạo các hoạt tính sinh học của histamin.

Các kháng nguyên có thể là: thức ăn (thường là các protein lạ), dược phẩm (penicillin, aspirin...), phẩm màu, len, lông thú, nọc ong, phấn hoa...

Histamin thường gây ra các tác động sau:

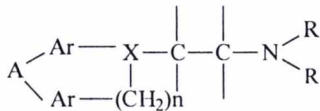
- Co cơ trơn khí phế quản, hệ tiêu hóa.
- Giảm huyết áp, giãn thành mao quản, tăng tính thấm của mao quản.
- Tăng bài tiết nước bọt, nước mắt, H^+ của dạ dày.
- Các thuốc kháng H_1 làm giãn cơ trơn phế quản nhưng không ngăn sự tiết H^+ ở dạ dày.
- Các thuốc kháng H_2 làm giảm bài tiết H^+ trong dịch vị gây ra bởi gastrin, các thuốc cường cholinergic, các thuốc kích thích phế vị... (xem chương Thuốc trị bệnh dạ dày).

1.2. Thuốc kháng histamin H₁

Thuốc kháng histamin có đặc tính làm mất đi hay ức chế tác dụng của histamin theo cơ chế đối kháng tương tranh thuận nghịch tại các receptor chuyên biệt.

Các thuốc này được sử dụng điều trị các bệnh dị ứng (sổ mũi, mề đay...), say tàu xe, một vài hợp chất cũng được sử dụng do tác động của nó đối với hệ thần kinh trung ương như an thần, kích thích ăn ngon, trị Parkinson...

Liên quan cấu trúc và tác động dược lực



Cấu trúc chung của các thuốc kháng H₁

– A : –CH₂–, –NH₂, –O–, –CH₂O– hay không có

n = 0 hay 1

– Ar: nhân thơm hay dị vòng

– R: gốc alkyl (thường là methyl)

– X: O (ethanolamin), C (alkylamin), N (ethylenđiamin, piperazin, piperidin)

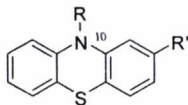
Để có tác dụng kháng histamin:

– N cuối mạch là amin III (dimethylamin > diethylamin)

– Mạch C dài > 2 hay phân nhánh : hoạt lực sẽ giảm

– Thế Br hay Cl, F vào vị trí para của nhân thơm : hoạt lực tăng (F > Br > Cl > H)

Thí dụ : các hợp chất phenothiazin



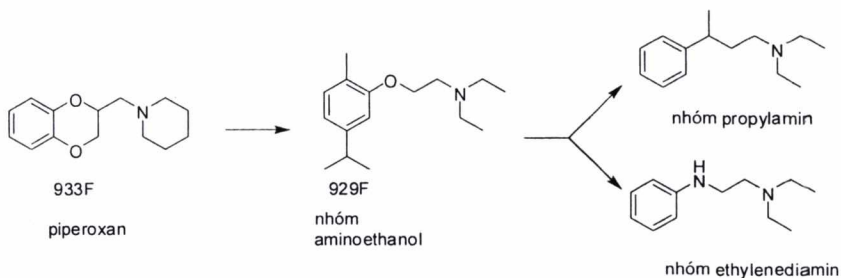
R = –CH₂–CH₂–N(CH₃)₂ : kháng histamin

R = –CH₂–CH₂–N(C₂H₅)₂ : anti-parkinson

R = –(CH₂)₂–CH₂–N(CH₃)₂ : an thần mạnh

2. CÁC THUỐC KHÁNG HISTAMIN H₁ THÔNG DỤNG

Các thuốc kháng H₁ cổ điển được tìm ra năm 1937 bởi Bovet, Fourneau và Staub với khởi đầu là chất piperoxan (933F) và các hợp chất 929F, 1571F thuộc nhóm ethylenđiamin.



2.1. Nhóm ethylenediamin

Khởi đầu từ nghiên cứu hợp chất phenbenamin người ta đã tìm ra nhóm các hợp chất ethylenediamin, sau đó là các dẫn chất nhóm cyclizin và phenothiazin.

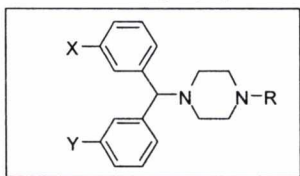
Các thuốc kháng H_1 thuộc nhóm này gồm có

- Phenbenamin, antazolin, histapyrrođin, mepiramin.
- Tripelenamin, cloropyramin, methapyrilen, thenyldiamin.

Trên thực tế, nhóm này hiện nay ít được sử dụng làm thuốc.

2.2. Nhóm cyclizin

Nhóm này có rất nhiều dẫn chất mà công dụng khác nhau rất nhiều



Cấu trúc chung của nhóm cyclizin

Tác dụng antihistamin H_1

	X	Y	R
Cyclizin	H	H	$CH_3 \cdot HCl$
Clocyclizin	Cl	H	CH_3
Bucclizin	Cl	H	$-CH_2-C_6H_4-C(CH_3)_3 \cdot 2HCl$
Clocinizin	Cl	H	$-CH_2CH=CH-C_6H_5$
Cetirizin	Cl	H	$CH_2CH_2OCH_2COOH \cdot 2HCl$

Điều trị chóng mặt, giãn mạch ốc tiền đình

	X	Y	R
Cinnarizin	H	H	$-CH_2CH=CHC_6H_5$
Flunarizin	F	F	$-CH_2CH=CHC_6H_5 \cdot 2HCl$

Chống say tàu xe

	X	Y	R
Meclozin	Cl	H	$CH_2-C_6H_4-CH_3 \cdot 2HCl$

X Y R

An thần kinh

Hydroxyzin

Cl

H

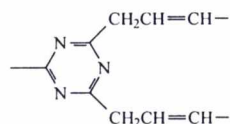
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \cdot 2\text{HCl}$

Giãn mạch, tăng oxy cho động mạch

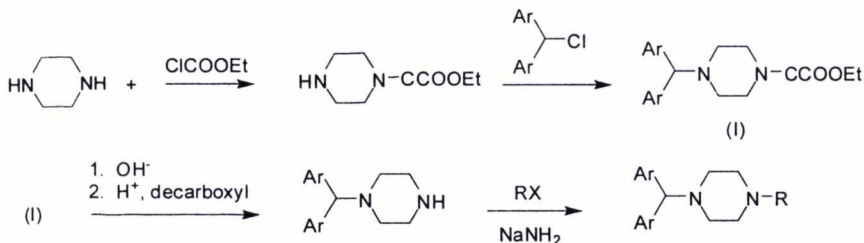
Almitrin

F

F



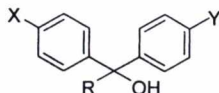
Điều chế



2.3. Nhóm aminoethanol

2.3.1. Thuốc kháng histamin H_1 nhóm aminoethanol thế hệ 1

♦ Dẫn chất ether của benzhydrol



Tác dụng antihistamin

Diphenhydramin HCl (Diacetylphenylat)

X

Y

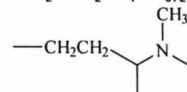
R

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Clemastin

H

H



Dimenhydrinat

H

H

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Tác dụng anti-parkinson, chống trầm cảm

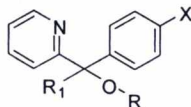
Orphenadrin

CH_3

H

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

♦ Dẫn chất của phenyl (2-pyridyl)-methanol



X R₁ R

Tác dụng antihistamin

Carbinoxamin

Cl

H

-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂

Tác dụng kích thích ăn ngon

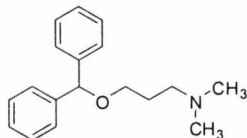
Doxylamin

H

CH₃

-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂

DIPHENHYDRAMIN HYDROCLORID

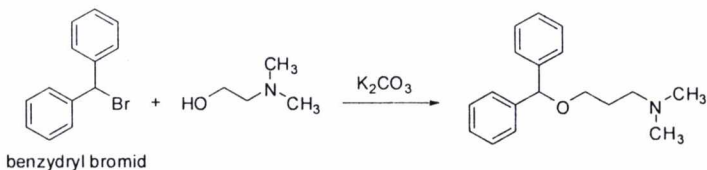


C₁₇H₂₁NO.HCl

P.t.l: 291,8

Tên khoa học: (RS)-2-(diphenylmethoxy-N,N-dimethylethylamin hydroclorid

Điều chế



Tính chất

Bột tinh thể trắng, không mùi. Dễ tan trong nước, CHCl₃, không tan trong ether.

pH dung dịch 5% = 4,6. Nhiệt độ nóng chảy: 168 –172 °C

Kiểm nghiệm

Định tính

UV_{max} (0,05% trong EtOH): 253, 258, 264 nm

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với chất chuẩn

Sắc ký lớp mỏng

Thử nghiệm Cl⁻

Thử tính khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, giới hạn acid–kiềm, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Môi trường khan với HClO₄ 0,1 N chỉ thị tím tinh thể

Tác dụng và chỉ định

Viêm mũi dị ứng theo mùa, say tàu xe, Parkinson

Người lớn: 25 – 30 mg × 3 – 4 lần/ngày

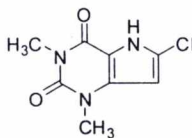
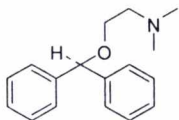
Trẻ em: 12,5 mg × 3 – 4 lần/ngày

Chống chỉ định

Có thai, người già > 60 tuổi,

Người bị viêm loét đường tiêu hóa.

DIMENHYDRINAT



$C_{17}H_{21}NO$ và $C_7H_7ClN_4O_2$

P.t.l: 470

Gồm 53 – 55,5% diphenhydramin và 44–46,5% 8-clorotheophyllin.

Tính chất

Tinh thể trắng không mùi, tan trong nước, dễ tan trong $CHCl_3$, EtOH, hơi tan trong ether

pH dd 2% = 7,4–7,6.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Nhiệt độ nóng chảy: 102–106 °C

– Quang phổ hấp thụ IR so sánh với chất chuẩn

– Tác dụng acid picric, do nhiệt độ nóng chảy dẫn chất ở 130–134 °C

– DD 10% trong hỗn hợp cồn nước (1:2) + HCl, làm lạnh sẽ cho tủa hơi đỏ. Lọc lấy tinh thể cho tác dụng với $KClO_3/HCl$ cho cần hơi đỏ, hơ trên NH_3 sẽ cho màu đỏ tím.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, pH, theophyllin và các tạp chất liên quan đến diphenhydramin, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, kim loại nặng.

Định lượng

– Phần dimenhydrinat: bằng môi trường khan với $HClO_4$ 0,1N

– Phần 8-clorotheophyllin: phương pháp Charpentier–Volhar

Tác dụng và chỉ định

Chống nôn và chóng mặt, say tàu xe

Người lớn: 50–100 mg trước ½ giờ đi xe, lặp lại sau 3–4 giờ

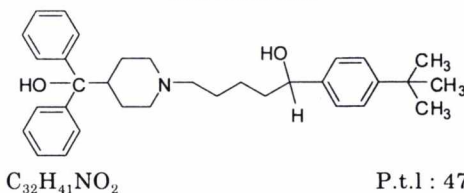
Trẻ em < 8 tuổi ¼ viên, từ 8–14 tuổi ½ viên.

Chống chỉ định

Glaucom, phì đại tuyến tiền liệt

2.3.2. Thuốc kháng histamin H_1 nhóm aminoethanol thế hệ 2

TERFENADIN



Tên khoa học: (RS)-1-14[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-hydroxydiphenyl) - methyl]-piperidin-1-yl) butan-1-ol.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan trong nước, trong dd HCl loãng, methanol, dễ tan trong $CHCl_3$.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Nhiệt độ nóng chảy 146–152 °C
- UV_{max} (MeOH): 259 nm. Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn
- Sắc ký lớp mỏng: silicagel GF₂₅₄, hệ dung môi MeOH : $CHCl_3$ (10:90)

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat

Định lượng

Môi trường khan, chuẩn độ bằng $HClO_4$ 0,1N

Tác dụng và chỉ định

Kháng histamin không gây ngủ, trị viêm mũi, dị ứng ngoài da, mề đay

Chống chỉ định

Mẫn cảm, suy gan nặng

Tác dụng phụ

Nhức đầu, buồn nôn...

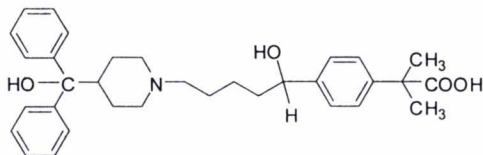
Tương tác thuốc

Gây xoắn đỉnh khi dùng chung với kháng sinh nhóm macrolid, ketoconazol. Do tương tác này mà hiện nay terfenadin đã bị FDA rút khỏi thị trường Mỹ năm 2004.

Liều dùng

Viên nén 60 và 120 mg. Trên 12 tuổi 60 mg $\times$ 2 lần/ngày. Từ 6 –12 tuổi 30 mg $\times$ 2 lần/ngày. Dưới 6 tuổi 2 mg/kg $\times$ 2lần/ngày.

FEXOFENADIN



$C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$

P.t.l : 538,13

Tên khoa học: (±)-4-[1-hydroxy-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl] butyl] α-α-dimethylbenzen acetic acid hydroclorid

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay trắng ngà. Khó tan trong nước, $CHCl_3$. Tan trong MeOH.

Kiểm nghiệm

Định tính

Nhiệt độ nóng chảy 142–143 °C

UV_{max} (MeOH): 259 nm

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn.

Sắc ký lớp mỏng: silicagel GF₂₅₄, hệ dung môi MeOH : $CHCl_3$ (10:90)

Định lượng

Môi trường khan, chuẩn độ bằng $HClO_4$ 0,1 N

Tác dụng và chỉ định

Là chất chuyển hóa có tác dụng của terfenadin nên tác dụng nhanh hơn terfenadin và ít gây tương tác thuốc do không ảnh hưởng đến hệ cyt.P₄₅₀ (không gây hội chứng xoắn đỉnh với kháng sinh nhóm macrolid hay ketoconazol). Kháng histamin tương tự như terfenadin, không gây ngủ (do cấu trúc thân nước hơn), trị viêm mũi dị ứng, dị ứng ngoài da, mề đay

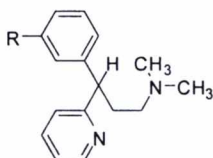
Liều dùng

Người lớn và trẻ em > 12 tuổi : 60 mg × 2 lần/ngày. Không dùng ở trẻ em < 12 tuổi

Thận trọng

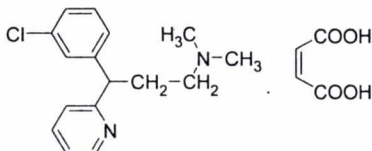
Khi có thai và cho con bú

2.3.3. Nhóm propylamin



Tên thuốc	R
Pheniramin (maleat)	H
Dexclopheniramin (maleat)	Cl
Clopheniramin (maleat)	Cl
Brompheniramin (maleat)	Br

CLOPHENIRAMIN MALEAT

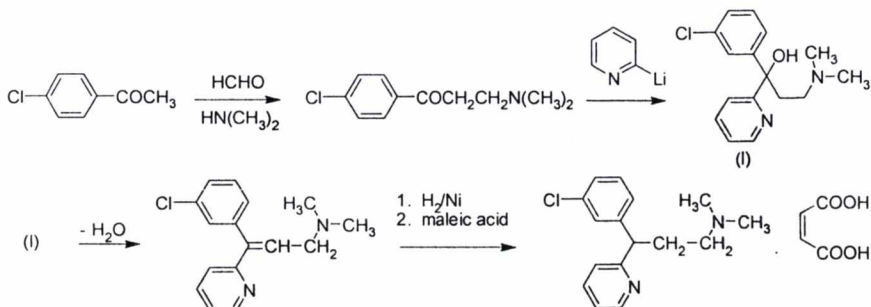


$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

P.t.l: 390,9

Tên khoa học: (RS)-3-(4-chlorophenyl)-N,N-dimethyl-3-pyrid-2-yl) propanamin hydrogen (Z) butendioat

Điều chế



Tính chất

Bột tinh thể trắng, dễ tan trong nước, pH của dd 2% = 5. Tan trong $CHCl_3$, EtOH. Ít tan trong benzen, ether. Dạng đồng phân dextrogyre (dexclopheniramin) có tác dụng mạnh hơn nên thường sử dụng trong các trường hợp dị ứng nặng.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Nhiệt độ nóng chảy: 132–135 °C
- Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn
- UV max ở 265 nm

Tạo tinh thể picrat, xác định nhiệt độ nóng chảy (196–200 °C).

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, tạp chất liên quan, năng suất quay cực, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, kim loại nặng.

Định lượng

Môi trường khan với HClO_4 0,1 N trong acid acetic băng.

Tác dụng và chỉ định

Kháng histamin mạnh. Trị sổ mũi, dị ứng, mày đay, dị ứng thức ăn

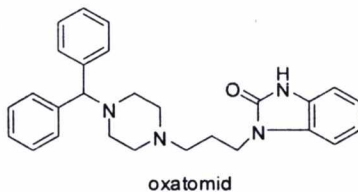
Người lớn 4–16 mg/24 giờ, trẻ em 0,3 mg/kg/24 giờ (viên nén hay sirop)

Tiêm phòng ngừa phản ứng dị ứng truyền máu, huyết thanh, sốc phản vệ 10–20 mg/lần, tối đa 40 mg/ngày

Tác dụng phụ

Buồn ngủ, thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc

2.3.4. Dẫn chất benzimidazol



Astemizol thường dùng dưới dạng base, viên nén hay hỗn dịch uống.

Oxatomid thường có dạng viên nén 30 mg và hỗn dịch uống, liều 30 mg $\times$ 2 lần/ngày.

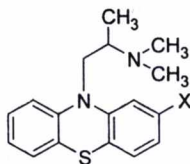
Do các chất trên có quá nhiều tương tác thuốc (gây xoắn đỉnh khi dùng chung với kháng sinh nhóm macrolid) nên đã bị rút khỏi thị trường năm 2004.

2.3.5. Dẫn chất phenothiazin

Nhóm này gồm:

- Các phenothiazin dimethylamino–ethyl
- Các phenothiazin dimethylamino–propyl
- Các dẫn chất phenothiazin khác

◆ Các phenothiazin dimethylamino–ethyl



Thuốc

Promethazin

Thiazinamium (mesylat)

Dimetotiazin

Aceprometazin

X

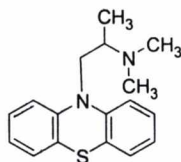
H

H

SO_2NH_2

COCH_3

PROMETHAZIN HYDROCLORID



$C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$

P.t.l: 320,9

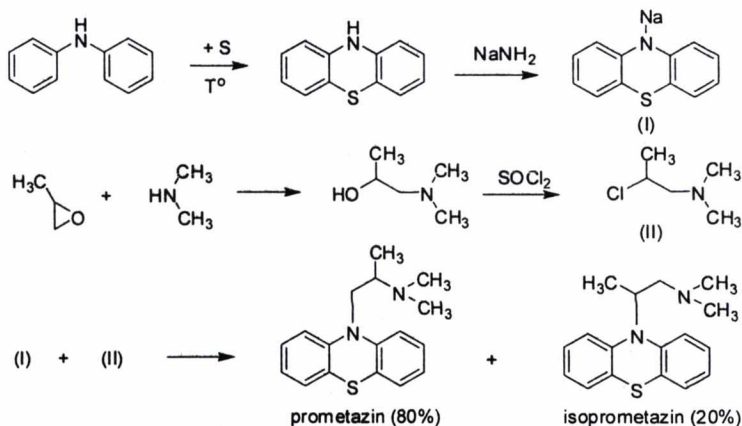
Tên khoa học: (2RS)-N,N-dimethyl-1-(10H-(phenothiazin-10-yl) propan-2-amin hydroclorid

Tính chất

Bột tinh thể trắng hay hơi vàng, không mùi, vị đắng tê lưỡi, để ngoài không khí dễ biến thành màu hồng. Dễ tan trong nước, alcool, $CHCl_3$, không tan trong ether.

pH dd 10% = 4,5, nóng chảy 222 °C (phân hủy)

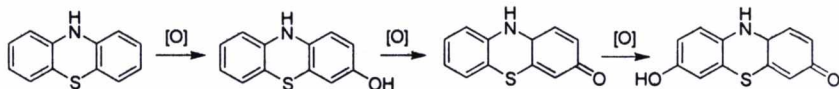
Điều chế



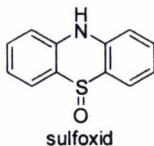
Kiểm nghiệm

Định tính

- Sắc ký lớp mỏng
- Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn
- Nhân phenothiazin
- Với HNO_3 tạo dd đỏ $\rightarrow$ cam $\rightarrow$ vàng. Đun sôi sẽ có tủa đỏ cam



- Với KMnO_4 : nhân phenothiazin sẽ bị phá hủy
- Với H_2O_2 : tạo sulfoxid



- Promethazin base + acid picric tạo tủa có nhiệt độ nóng chảy xác định

Thử tinh khiết

pH, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, kim loại nặng.

Định lượng

- Phương pháp acid–base với NaOH 0,1 N chỉ thị phenolphthalein
- Môi trường khan với HClO_4 0,1 N chỉ thị tím tinh thể

Tác dụng và chỉ định

Kháng cholin, chống nôn, an thần, kháng histamin.

Các bệnh dị ứng như ngứa, mày đay, sổ mũi, viêm khớp dị ứng, biến chứng do mẫn cảm với penicillin, streptomycin, ho gà, mất ngủ ở người già.

Chất tiền mê, an thần trong sản khoa, say tàu xe, buồn nôn.

Dị ứng da trẻ nhỏ, rỉ dịch niêm mạc, viêm phế quản và co giật ở trẻ.

Liều dùng

Người lớn: 1 viên 25 mg $\times$ 3 – 4 lần/ngày

Trẻ em dùng dạng sirop 1 mg/1 ml liều = 1/2 hay 1/4 so với người lớn

Tiền mê, cấp cứu: ống tiêm 50 mg/2 ml tiêm bắp hay tĩnh mạch chậm 0,15 – 0,3 mg/kg thể trọng

Dùng ngoài trị ngứa, gây tê nhẹ dạng kem hay thuốc mỡ.

Chống chỉ định

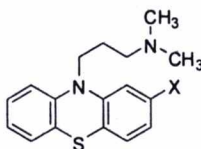
Nhạy cảm, ngộ độc thuốc ngủ hay thuốc mê, đang dùng IMAO, trẻ sơ sinh, có thai, cho con bú, tiêm dưới da.

Tác dụng phụ

Buồn ngủ, nặng đầu, hạ huyết áp tư thế, táo bón, khô miệng.

Bảo quản: chai màu, tránh ánh sáng

♦ Các phenothiazin nhóm dimethylamino-propyl



Thuốc

Acepromazin

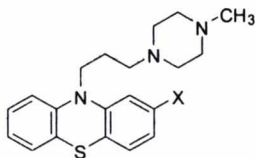
Alimemazin

Oxomemazin

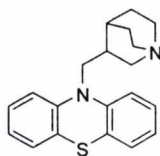
X COCH_3

H

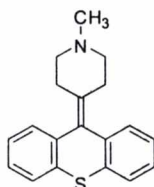
H (9–dioxo)

*** Các dẫn chất phenothiazin khác**

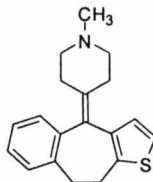
Triethylperazin



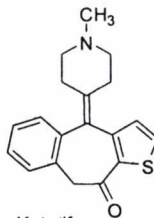
Mequitazin

2.3.6. Các antihistamin nhóm tricyclic

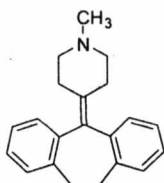
Pimethixen



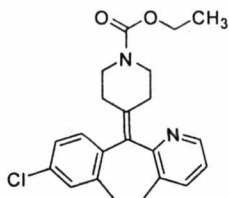
Pizotifen



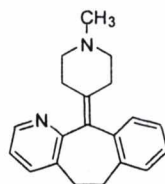
Ketotifen



Ciproheptadin



Loratadin



Azatadin

*** Pimethixen**

Tác dụng kháng histamin H_1 , kháng serotonin, chống co giật. Dùng trị ho do suyễn.

*** Pizotifen**

Dùng dạng muối maleat, kháng histamin H_1 , kháng serotonin. Dùng trị đau nửa đầu.

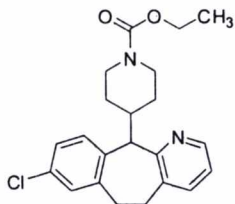
*** Ketotifen**

Dùng dạng muối fumarat, kháng histamin H_1 , chống phản vệ. Dùng ngừa bệnh hen phế quản dị ứng.

* Cyproheptadin

Kháng histamin H_1 , kháng serotonin. Dùng trị dị ứng cấp hay mạn tính, giúp ăn ngon.

LORATADIN VÀ DESLORATADIN

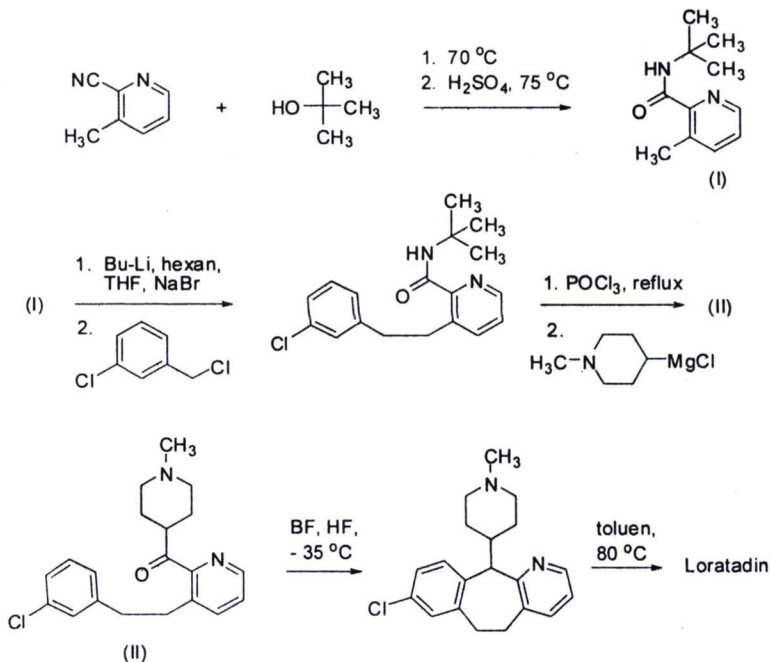


$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

P.t.l: 382,89

Tên khoa học: 4-(8-cloro-5,6-dihydro-11-*H*-benzo[5,6-cyclohepta-1,2,6-pyridin-yliden)-1-piperidin carboxylic acid ethyl ester

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, nóng chảy ở 134–136 °C.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Quang phổ $UV_{\max}$ ở 254nm
- Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn.

Thử tinh khiết

Giảm khối lượng do sấy khô, cần sau khi nung, kim loại nặng.

Định lượng

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC–UV 254nm) hay UV

Tác dụng và chỉ định

Tác động kháng histamin H_1 mạnh và kéo dài ($T_{1/2}$ khoảng 20 giờ), hoạt tính chọn lọc mạnh trên thụ thể H_1 ngoại biên. Dùng trong các trường hợp viêm mũi dị ứng, ngứa mắt, mày đay mạn tính, các dị ứng ngoài da khác. Dạng đồng phân desloratadin có tác dụng mạnh hơn nên liều chỉ còn 5 mg/ngày.

Liều dùng

Người lớn và trẻ em > 12 tuổi 10 mg/ngày

Trẻ 2–12 tuổi: dùng dạng sirop 5 mg/ngày (1 mg/ml) khi cân nặng < 30kg và 10 mg/ngày nếu > 30kg.

Trên thị trường có dạng phối hợp với pseudoephedrin sulfat (5 mg loratadin và 120 mg pseudoephedrin sulfat) dạng viên có tác động lặp lại (repeat tablet).

Thận trọng khi trẻ < 2 tuổi, phụ nữ có thai, cho con bú và dùng chung với các thuốc ketoconazol, erythromycin, cimetidin.

Tác dụng phụ

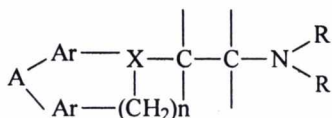
Mệt mỏi, nhức đầu, khô miệng, rối loạn tiêu hóa, đôi khi buồn ngủ, nhịp tim nhanh.

TỰ LƯỢNG GIÁ

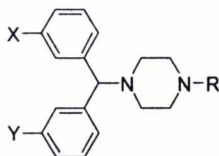
1. Histamin chỉ có tác dụng khi

- | | |
|-------------------------------|------------------------|
| A. Ở dạng kết hợp với protein | B. Gắn với thụ thể |
| C. Dạng tự do | D. Có mặt kháng nguyên |
| E. Có mặt pyridoxin phosphat | |

Cấu trúc chung của thuốc kháng histamin



2. Để có tác dụng kháng histamin
- N cuối mạch là N bậc I
 - N cuối mạch là N bậc II
 - N cuối mạch là N bậc III
 - Mạch C dài hơn 2 carbon
 - R phải là dây alken
3. Để tăng tác dụng kháng histamin
- Ar phải là nhân thơm hay dị vòng
 - Mạch C phải dưới 2 carbon
 - Thế halogen vào vị trí para của nhân thơm
 - Câu A và B đúng
 - Câu B và C đúng
- Cho cấu trúc



4. Công thức cấu tạo trên là thuộc nhóm
- Aminoethanol
 - Propylamin
 - Benzimidazol
 - Phenithiazin
 - Cyclizin
5. Công thức cấu tạo của cetirizin là
- $X = Y = H, R = -CH_2CH=CHC_6H_5$
 - $X = Cl, Y = H, R = CH_3$
 - $X = Cl, Y = H, R = -CH_2CH_2OCH_2COOH$
 - $X = Y = Cl, R = CH_3$
 - $X = Cl, Y = Cl, R = -CH_2CH_2OCH_2COOH$
6. Terfenadin và fexofenadin là hai thuốc có cấu trúc thuộc nhóm
- Aminoethanol
 - Propylamin
 - Benzimidazol
 - Phenothiazin
 - Cyclizin
7. Fexofenadin ít gây buồn ngủ hơn terfenadin là do
- Có cấu trúc thân dầu hơn
 - Có cấu trúc thân nước hơn
 - Không qua được hàng rào máu não
 - Bị chuyển hóa ở gan
 - Do đào thải nhanh hơn

8. Loratadin là thuốc kháng H₁ có cấu trúc

- A. Aminoethanol
C. Tricyclic
E. Phenothiazin
- B. Cyclizin
D. Benzimidazol

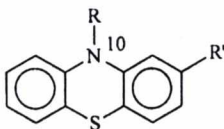
9. Phát biểu nào sau đây là không đúng với fexofenadin

- A. Dùng chung với nhóm macrolid được
- B. Chuyển hóa hoàn toàn ở gan
- C. Dùng chung với ketoconazol được
- D. Không gây buồn ngủ
- E. Là dẫn chất của terfenadin

10. Phát biểu nào không đúng với loratadin

- A. Có $T_{1/2}$ dài B. Có $T_{1/2}$ rất ngắn
C. Thuộc nhóm tricyclic
D. Có thể kết hợp pseudoephedrin
E. Có tính kháng histamin mạnh

11. Cấu trúc sau đây là của nhóm nào :



12. Để có tác dụng kháng histamin, R phải là

- A. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ B. $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
C. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ D. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
E. $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$

13. Để có tác dụng an thần, R phải là :

- A. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ B. $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
C. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ D. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
E. $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_7)_2$

14. Để có tác dụng anti-parkinson, R phải là

- A. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ B. $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
C. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ D. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
E. $-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

15. Chọn thuốc kháng histamin an toàn nhất cho phụ nữ có thai

- A. Clopheniramin
C. Fexofenadin
E. Ciunarizin
- B. Loratadin
D. Cetirizin

THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ HÔ HẤP

Bài 52

THUỐC KÍCH THÍCH HÔ HẤP

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cách phân loại các thuốc: kích thích hô hấp cơ chế tác động.
2. Trình bày được nguồn gốc, phương pháp điều chế, tính chất lý hóa học, kiểm nghiệm của một số thuốc kích thích hô hấp: niketamid, camphor và dẫn chất camphor.
3. Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định, tương tác các thuốc kích thích hô hấp.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Quá trình hô hấp

Năng lượng cơ thể sống tiêu thụ được lấy từ thức ăn, tồn trữ dưới dạng liên kết với ATP (adenosin triphosphat) trước khi được tế bào sử dụng. Các tế bào sử dụng ATP để hoạt động và thực hiện các phản ứng hóa học. Bình thường, sau khi được sử dụng, thực phẩm được tiêu hóa và chuyển hóa thành các chất đơn giản bao gồm glucose. Năng lượng từ glucose được sử dụng để tổng hợp ATP thông qua quá trình gọi là hô hấp tế bào.

Oxygen cần thiết cho quá trình hô hấp tế bào, do thu nhận nguyên tử hydrogen, thành phần chính của glucose. Trong quá trình này, nước và carbonic được tạo thành.

Vai trò của hệ thống hô hấp là cung cấp oxygen cho quá trình hô hấp tế bào và loại bỏ carbonic, sản phẩm thải ra trong quá trình hô hấp tế bào.

1.2. Cơ chế điều hòa quá trình hô hấp

Trung tâm hô hấp ở hành tủy điều hòa các giai đoạn chức năng của quá trình hô hấp để thích ứng với nhu cầu cơ thể. Trung tâm này được kích thích bởi các yếu tố nồng độ H^+ , và CO_2 trong máu. Khi nồng độ H^+ và CO_2 trong máu tăng cao, vùng hít vào bị kích thích, gây thay đổi về tần số và biên độ hô hấp.

Quá trình hô hấp còn được điều hòa một cách chủ động thông qua các trung tâm ở não: cuống não điều hòa hô hấp tự động và phần vỏ não kiểm soát hô hấp tự ý. Một số thuốc có tác dụng phục hồi chức năng của các trung tâm não có thể làm kích thích quá trình hô hấp.

Ngoài ra, hoạt động hô hấp còn được điều hòa nhờ vào sự kích thích các thụ thể hóa học trung ương phân bố ở hành tủy và các thụ thể hóa học ngoại biên phân bố ở thân động mạch cảnh (carotid body), xoang động mạch cảnh (carotid sinus).

Một số kích thích xuất phát ở cơ quan cảm giác da, mũi, miệng, cổ, lan truyền đến não, sau đó gây kích thích hoạt động hô hấp. Khí amoniac tác động theo cơ chế này.

Phế quản thay đổi đường kính, tăng lên hay giảm xuống tùy vào nhu cầu hô hấp của cơ thể. Quá trình này được điều chỉnh bởi cơ trơn dưới sự kiểm soát của hệ thần kinh. Hệ thần kinh phó giao cảm kích thích cơ trơn co thắt lại, làm giảm đường kính của đường hô hấp. Điều này gây nên nguy cơ khi cơ thể đang trong trạng thái thư giãn hoặc sự thở bị hụt hơi. Khi phế quản co hẹp, đưa đến giảm sút quá trình trao đổi không khí ở phổi.

1.3. Thuốc kích thích hô hấp

Hiện nay chưa có một cấu trúc đặc trưng nào thể hiện tác động chuyên biệt kích thích quá trình hô hấp. Trên thực tế có rất nhiều chất với cấu tạo rất khác nhau nhưng có cùng tác dụng kích thích quá trình hô hấp. Các chất này, đôi khi tác động trên nhiều thụ thể hóa học "trung ương" phân bố ở trung tâm như hành não, vỏ não hoặc các thụ thể trung ương phân bố ngoại biên như xoang động mạch cảnh. Tác động trên xảy ra tùy thuộc vào liều sử dụng. Một số ít tác động trên các thụ thể ngoại biên, sau đó dẫn truyền xung động về thụ thể trung ương.

Dựa vào nơi thuốc tác động, có thể chia thành các nhóm như sau:

♦ Thuốc tác động kích thích trực tiếp lên trung tâm hô hấp hành não

- Atropin sulfat,
- Cafein
- Doxapram (liều cao)
- Niketamid (liều cao)
- Pentylenetetrazol (liều cao)
- Picrotoxin (liều cao)

◆ **Thuốc tác động trên các trung tâm não (cuồng não)**

- Camphor
- Pentylenetetrazol (liều thấp)
- Picrotoxin (liều thấp)

◆ **Thuốc tác dụng trên xoang động mạch cảnh**

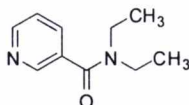
- Niketamid (liều thấp)
- Doxapram (liều thấp)

◆ **Thuốc tác động kích thích cơ quan cảm giác ngoại biên**

- Amoniac
- Khí NO₂

2. MỘT SỐ THUỐC KÍCH THÍCH HÔ HẤP

NIKETHAMID



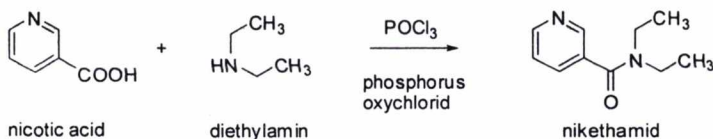
C₁₀H₁₄N₂O

P.t.l: 193,2

Tên khoa học: N,W-diethyl-3-pyridin carboxamid

Tên khác: Diethylamid nicotinic

Điều chế



Tính chất

Chất lỏng sánh như dầu, màu hơi vàng.

Dễ tan trong nước và trong hầu hết các dung môi hữu cơ.

Kiểm định

Định tính

- Phổ IR, UV so sánh chất chuẩn.
- Phản ứng phân hủy trong kiểm cho mùi đặc trưng, khí tạo thành làm xanh giấy quỳ đỏ.
- Phản ứng nhân pyridin: tác dụng với cyanogen bromid + anilin: tạo màu vàng.

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt các chỉ tiêu sau: pH; chỉ số khúc xạ; kim loại nặng; nước; giảm khối lượng do sấy khô; tro sulfat; tạp chất liên quan.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan, dùng acid acetic băng làm dung môi, chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1N

Tác dụng

Có tác dụng kích thích trực tiếp trung tâm hô hấp và kích thích các thụ thể hóa học ở xoang động mạch cổ, làm tăng nhịp tim và kích thích hô hấp.

Chỉ định

Thuốc được dùng trợ tim và kích thích hô hấp khi hô hấp và tuần hoàn bị ức chế.

Uống: dung dịch 25%: 10–30 giọt/lần $\times$ 2–3 lần/ngày; Viên ngậm: có 0,125 g coramin trong 1,5 g chế phẩm, ngày 4–6 viên.

Tiêm: tiêm bắp thịt hoặc tĩnh mạch chậm: 1 ml / lần $\times$ 1–3 lần/ngày

Lưu ý:

Không dùng cho trẻ em dưới 15 tuổi

Người bị huyết áp cao, động kinh, người bệnh bị mạch nhanh.

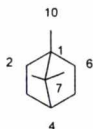
Phụ nữ có thai.

Liều cao kích thích vỏ não, tủy sống gây co giật.

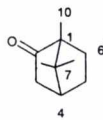
CAMPHOR

Cấu trúc

Nhóm này gồm các chất có cấu trúc monoterpen vòng đôi (đa vòng) hay các ceton vòng.



camphan



camphor

Tên khoa học: 1,7,7-trimethyl bicyclo (2,2,1)–heptan–2–one; 2–camphanon

Nguồn gốc và điều chế

Camphor được dụng có nguồn gốc từ thiên nhiên hoặc tổng hợp.

◆ Chiết xuất từ nguyên liệu trong tự nhiên

Camphor có trong gỗ của các loại cây Long não, được chiết xuất bằng phương pháp cất lôi cuốn theo hơi nước và kết tinh lại. Camphor thiên nhiên tồn tại

- *Laurus camphora* L. Lauraceae
- *Cinnamomu camphor* L. Lauraceae
- *Ocinum canum* Sims. Lauraceae

Từ các nguyên liệu thích hợp, quá trình tổng hợp thu được *dl*, camphor hoặc *l*-camphor. Camphor tổng hợp được điều chế từ bornyl acetat (tinh dầu cây *Abies sibirica*, hoặc tinh dầu *Epica*). Từ pinen trong nhựa thông hoặc từ camphen.



 bornyl acetat borneol camphor



CC1(C)CCC2(C1)CC2 (pinen) $\xrightarrow[155 - 161\text{ }^{\circ}\text{C}]{\text{cắt}}$ nhựa thông khô $\xrightarrow[-5\text{ }^{\circ}\text{C}]{\text{HCl}}$ $\left[\text{Cl} \text{---} \text{C}(\text{CH}_3) \text{---} \text{C}_4\text{H}_7 \right]$ $\rightarrow$ (I)

(I) $\xrightarrow[180\text{ }^{\circ}\text{C}]{\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{CaO}}$ CC1(C)CCC2(C1)C=C2 (camphen) $\xrightarrow{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{SO}_4}$ CC1(C)CCC2(C1)C(=O)C2 (dl-camphor)

Bột tinh thể trắng hoặc phấn, khối kết tinh không màu. Dễ nghiền mịn với một ít ethanol, hydroxylamin hay ether. Mùi thơm mạnh, đặc trưng; vị lúc đầu nóng sau mát lạnh và dễ chịu; dễ thăng hoa ngay ở nhiệt độ thường. Đun nóng cẩn thận, chế phẩm thăng hoa hoàn toàn và không bị carbon hóa; cháy tạo khói đen và ngọn lửa sáng.

421

Năng suất quay cực:

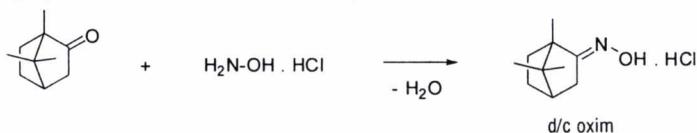
- *d*-camphor từ + 39° đến + 44°
- *l*-camphor từ -39° đến -44°
- *dl*-camphor từ -1,5° đến +1,5°

Nhiệt độ nóng chảy:

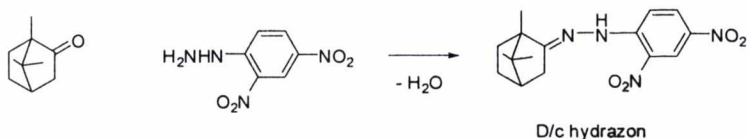
- *d*-camphor chảy ở 174 °C đến 181°C.
- *dl*-camphor chảy ở 172 °C đến 180 °C.

Tạo hỗn hợp chảy lỏng với phenol, menthol, thymol, salol, naphthol, resorcin, pyrocatechol, pyrogallol, acid salicylic, phenylsalicylat, cloralhydrat, antipyrin...

Phản ứng tạo oxim (do nhóm keto) với hydroxylamin hydroclorid.



Phản ứng tạo hydrazon với thuốc thử 2,4-dinitro phenyl hydrazyl (tủa màu vàng)



Tác dụng

Dùng trong có tác động kích thích hành não, đặc biệt trung khu hô hấp và vận mạch. Liều cao hơn ($> 2 \text{ g/người trưởng thành}$) có thể tác động lên vỏ não gây co giật.

Dùng ngoài như chất kích thích da, xua đuổi muỗi và côn trùng.

Ngoài ra camphor còn được sử dụng làm chất bảo quản trong dược phẩm và mỹ phẩm.

Chỉ định

Dùng ngoài: sát trùng nhẹ – giãn mạch, kích thích da, giảm đau, chống ngứa.

Dùng trong: kích thích hô hấp, kích thích tuần hoàn trong trường hợp bị trụy, do tác dụng vào trung tâm hô hấp và vận mạch ở hành não. Dùng dung dịch tiêm trong dầu 10%.

Độc tính

Uống: khi dùng liều cao qua đường uống, biểu hiện ngộ độc xảy ra với các triệu chứng: cảm giác nóng bỏng dạ dày, buồn nôn, ói mửa, giãn đồng tử, rối loạn thị lực.

Ngoài ra còn có nhức đầu, chóng mặt, kích động, co giật tiếp theo sau là ức chế thần kinh trung ương.

Do hít qua phổi: (nồng độ > 2 ppm) kích thích mũi và họng. Hô hấp bị ức chế và có thể bị ngừng thở.

Chế phẩm

Dùng ngoài: dạng lotion (0,1–3%) trị ngứa, xua muỗi.

Trong nha khoa: phối hợp với p-clorophenol 35% và camphor (65%) dùng sát trùng tủy răng.

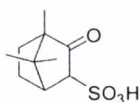
Dạng dung dịch tiêm pha trong dầu lạc trung tính dùng tiêm dưới da, tiêm bắp có tác dụng tăng tuần hoàn và hô hấp.

Bảo quản

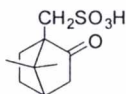
Trong chai lọ nút kín, để nơi khô mát, lưu ý tương kỵ chảy lỏng.

NATRI CAMPHORSULFONAT

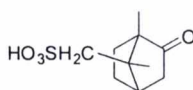
Cấu trúc



Acid α -camphosphosulfonic



Acid β -camphosphosulfonic



Acid π -camphosphosulfonic

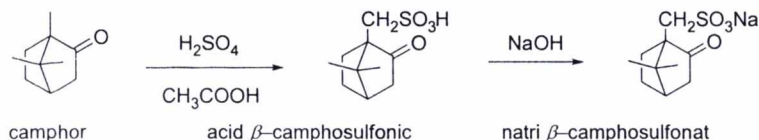
Sulfonic hóa camphor thiên nhiên (*d*-camphor), tùy thuộc vào tác nhân sulfonic hóa, sẽ thu được các dẫn xuất khác nhau của camphosphosulfonic acid:

- Với acid H_2SO_4 đđ hoặc clohydrin sulfuric đđ (sulfonylclorid, acid clorosulfonic) tạo thành acid π -camphosphosulfonic;
- Với hỗn hợp gồm acid H_2SO_4 đđ và acid acetic tạo thành acid β -camphosphosulfonic;
- Với metyl clorosulfonat tạo thành acid α -camphosphosulfonic.

Trong 3 dẫn xuất trên, chỉ có acid β -camphosphosulfonic được sử dụng làm thuốc cho người. Tác dụng tương tự camphor, nhưng dễ tạo muối tan trong nước với kim loại kiềm (natri, kali, amoni) hoặc được chất mang tính kiềm (ethylendiamin, spartein, procain). Dạng thông dụng là muối natri β -camphosphosulfonat

Điều chế

Điều chế β -camphosphosulfonat natri



Tính chất

Bột kết tinh trắng, mùi long não nhẹ, hơi đắng. Dễ bị hút ẩm, vón cục, đổi màu vàng.

Rất dễ tan trong nước, tan trong cồn, ít tan trong ether, benzen, cyclohexan, không tan trong carbon tetraclohid.

Độ chảy: 283 °C đến 286 °C

Năng suất quay cực:

Từ +17,25° đến +19,25° (natri camphosulfonat điều chế từ camphor thiên nhiên).

Từ -1,5° đến +1,5° (natri camphosulfonat điều chế từ camphor tổng hợp, racemic).

Chỉ định

Giống như camphor thiên nhiên

Dạng dùng

Do tính tan tốt trong nước natri camphorsulfonat được pha chế ở dạng tiêm, sirop.

Bảo quản

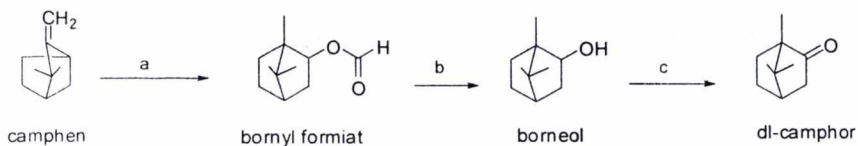
Đựng trong chai lọ kín, tránh ánh sáng

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu sau

- Tác động của niketamid:
 - Liều thấp kích thích thụ thể hóa học trên động mạch cảnh: kích thích hô hấp.
 - Liều cao kích thích trung tâm hô hấp hành não.
 - Liều rất cao kích thích thần kinh trung ương gây co giật.
 - Cả 3 tác động nêu trên.
 - A và B đúng.
- Chống chỉ định và thận trọng của niketamid.
 - Không dùng cho trẻ em dưới 15 tuổi
 - Người bị huyết áp cao, động kinh, người bệnh bị mạch nhanh.
 - Phụ nữ có thai.
 - Liều cao kích thích vỏ não, tủy sống gây co giật.
 - Tất cả các trường hợp trên đều đúng
- Phân loại thuốc kích thích hô hấp dựa theo vị trí tác động (nêu tên các thuốc trong mỗi nhóm)

4. Thêm vào sơ đồ điều chế camphor các thuốc thử thích hợp mỗi giai đoạn phản ứng



5. Giải thích phản ứng định tính nicotinamid bằng thuốc thử cyanobromid.
6. Trình bày quy trình điều chế niketamid từ 2 nguồn nguyên liệu khác là acid nicotinic và quinolin.
7. Thuốc thử thích hợp dùng để điều chế β -camphorsulfonat đi từ camphor thiên nhiên.

THUỐC THAY ĐỔI BÀI TIẾT DỊCH PHẾ QUẢN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cách phân loại thuốc thay đổi tiết dịch phế quản theo tác dụng dược lý.
2. Trình bày được nguồn gốc, phương pháp điều chế, tính chất lý hóa học, kiểm nghiệm của một số thuốc long đờm, điều hòa tiết đờm: *N*-acetyl cystein, bromhexin hydroclorid, ambroxol hydrobromid, guaifenesin, terpin hydrat.
3. Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định, tương tác thuốc, dạng dùng, liều lượng, cách sử dụng, bảo quản một số thuốc long đờm, điều hòa tiết đờm.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Cơ chế điều hòa tiết đờm

Thuốc long đờm là các thuốc có khả năng làm giảm và làm lỏng chất nhầy. Các thuốc nhóm long đờm tác động lên đường hô hấp theo hai cách:

◆ Làm tiêu chất nhầy và điều hòa sự tiết chất nhầy

Các thuốc thuộc nhóm này có khả năng cắt đứt cầu disulfid (S-S) của các sợi mucopoly-saccharid làm cho các “nút nhầy” bị cắt nhỏ ra, giảm tỷ trọng do đó giảm độ nhớt, đồng thời dễ dàng di chuyển ra khỏi đường hô hấp. Ngoài ra, các chất này còn điều hòa sự tiết đờm nhầy của phế quản.

– Nhóm thuốc tiêu đờm gồm có *N*-acetylcystein và các chất có nguồn gốc enzym như amylase, alpha-chymotrypsin,...

– Nhóm thuốc điều hòa tiết đờm gồm có carbocystein, bromhexin, ambroxol,...

◆ Làm lỏng dịch tiết

Các chất này có tác dụng làm tăng bài tiết dịch nhầy, bảo vệ niêm mạc chống lại các tác nhân kích thích (chất nhầy), làm tan và lỏng được các tác nhân này và giúp loại dễ dàng chúng ra khỏi đường hô hấp.

Thuộc về cơ chế này có hai nhóm tác động ở những đích khác nhau.

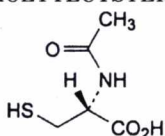
– Một nhóm tác động kích thích các receptor từ niêm mạc dạ dày để gây phản

xạ phổ giao cảm, làm tăng bài tiết dịch hô hấp. Nhóm này, gồm có các thuốc: natri iodid, kali iodid, natri benzoat, amoni acetat, amoni clorid, amoni carbonat, Ipeca...

– Nhóm còn lại kích thích trực tiếp các tế bào xuất tiết, gồm các chất tinh dầu bay hơi như: terpin hydrat, guaiacol, guaifenesin, eucalyptol,...

2. THUỐC LONG ĐỜM - ĐIỀU HÒA TIẾT ĐỜM THÔNG DỤNG

ACETYL-CYSTEIN

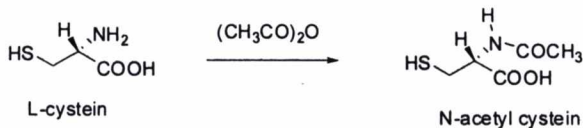


P.t.l: 163,2

Tên khoa học: N-acetyl-L-cystein.

Điều chế

Acetyl hóa trực tiếp L-cystein bằng anhydrid acetic, sử dụng lượng anhydrid vừa đủ



Tính chất

Bột kết tinh màu trắng, có mùi acid acetic nhẹ và vị đặc trưng, bền trong ánh sáng thường, không hút ẩm, bị oxy hóa trong không khí ẩm, bền với nhiệt độ, có thể chịu được ở khoảng 120 °C, nóng chảy trong khoảng 104–110 °C.

Dung dịch 1% có pH từ 2–2,75.

Tan trong nước, alcol, không tan trong ether, cloroform.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR (phương pháp KBr)

Điểm chảy: 104–110 °C

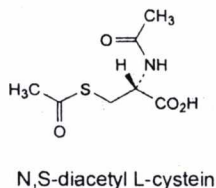
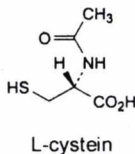
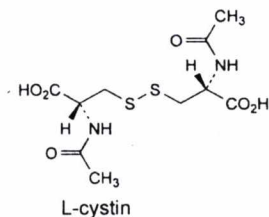
Năng suất quay cực: 21–25°

Phản ứng với natri nitroprussiat trong amoni hydroxyd: tạo màu tím sậm.

Thử tính khiết

Chế phẩm phải đạt các chỉ tiêu sau đây: pH; năng suất quay cực; kim loại nặng,

kẽm, tro sulfat, các tạp chất liên quan (L-cystin, L-cystein và NS-diacetyl L-cystein):



Định lượng

Phương pháp chuẩn độ iod, dùng chỉ thị hồ tinh bột.

Tác dụng

Nhóm sulfhydryl trong phân tử “mở” cầu disulfid chất nhầy (glycoprotein) làm giảm độ nhớt của chất nhầy.

Hoạt tính tiêu nhầy của acetylcystein tốt nhất ở pH từ 6–9.

Chỉ định

Dùng giảm độ nhớt của dịch phế quản và giúp dễ dàng lưu thông các dịch hô hấp.

Điều trị hỗ trợ các rối loạn về tiết dịch trong bệnh phế quản – phổi: viêm phế quản cấp tính và mạn tính, viêm phế quản dạng hen, giãn phế quản, hen phế quản, viêm thanh quản, viêm xoang cấp và mạn, viêm tai giữa tiết dịch.

Giải độc, phòng ngừa độc tính trên gan khi ngộ độc cấp paracetamol.

Ngoài ra còn dùng trong các dung dịch nhỏ mắt, điều trị viêm kết mạc khô và dùng thực tháo ruột khi ruột bị tắc.

Tác dụng phụ

Hiếm gặp như rối loạn tiêu hóa (đau dạ dày, nôn, tiêu chảy).

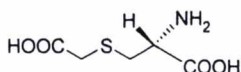
Tương tác thuốc

Các kháng sinh bao gồm tất cả các beta-lactamin, không nên pha chế chung trong dung dịch acetylcystein vì làm kháng sinh mất hoạt tính.

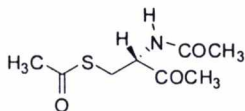
Thận trọng cho người loét dạ dày, phụ nữ có thai.

Các thuốc khác có cấu trúc tương tự cystein

S-Carboxymethylcystein

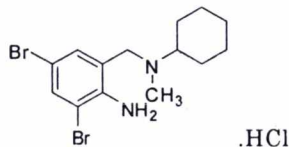


N,S-Diacetylcysteinat metyl



Các chất này có nhóm thiol bị thế, không còn tác dụng mở cầu disulfid của chất nhầy như *N*-acetylcystein, chúng tác động trên chất nhầy bằng cách hoạt hóa sialyltransferase để tạo sialomucin (khi viêm sialomucin bị giảm), chất này trung hòa kinin và do vậy có tính kháng viêm.

BROMHEXIN. HCL

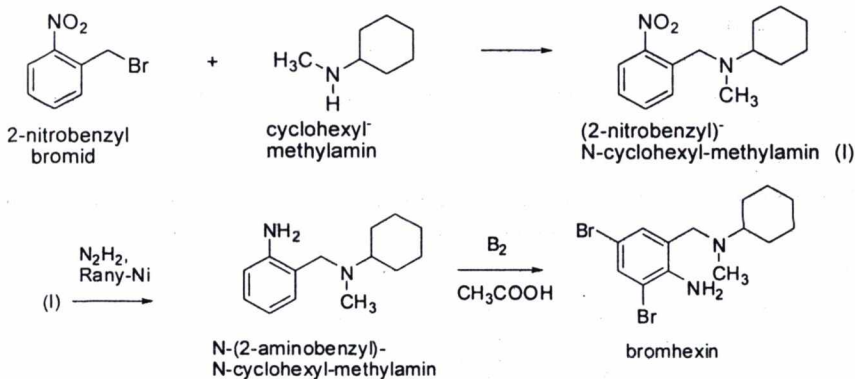


$C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$;

P.t.l: 410,83

Tên khoa học: 2-amino-3,5-dibromo-N-cyclohexyl-N-methylbenzen hydrobromid

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, rất kém tan trong nước, tan kém trong alcol.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR

– Phản ứng màu: hòa tan chế phẩm trong acid sulfuric loãng, thêm methylen clorid và cloramin, lắc: lớp methylen clorid có màu vàng nâu.

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt các chỉ tiêu sau: độ trong; tro sulfat; giảm trọng lượng do sấy khô; tạp chất liên quan.

Định lượng

Phương pháp acid–kiềm thừa trừ.

Tác dụng

Phân giải muco–polysaccharid, làm loãng đờm.

Bromhexin còn có tác dụng tăng cường việc vận chuyển chất nhầy bằng cách giảm thiểu độ nhầy dính của chất nhầy, kích hoạt biểu mô có lông rung.

Chỉ định

Dùng trị ho nhiều đờm, nếu có viêm nhiễm cần phối hợp với kháng sinh.

Chống chỉ định

Không sử dụng cho bệnh nhân nhạy cảm với bromhexin

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân loét dạ dày.

Phụ nữ mang thai (dù chưa có bằng chứng nào về tác hại với bào thai, nhưng thận trọng không dùng cho 3 tháng đầu của thai kỳ), phụ nữ đang nuôi con bú.

Tác dụng phụ

Thỉnh thoảng khó chịu nhẹ ở đường tiêu hóa.

Phản ứng dị ứng chủ yếu phát ban da hiếm gặp, dùng bằng đường tiêm có khả năng dị ứng nặng hơn.

Tương tác thuốc

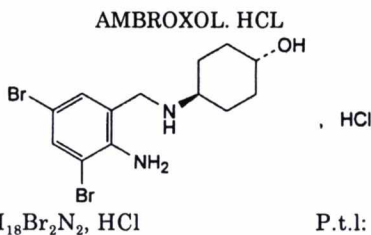
Dùng chung với các thuốc kháng sinh như amoxycillin, cefuroxim, erythromycin, doxycyclin,... dẫn đến gia tăng nồng độ các kháng sinh này trong nhu mô phổi.

Liều dùng

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 8 mg × 3 lần/ngày.

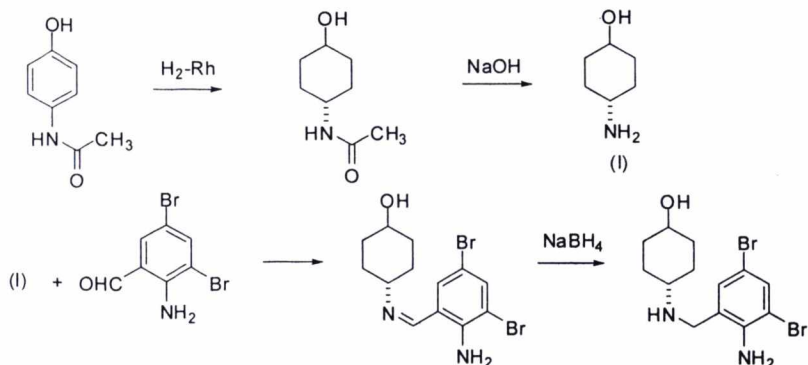
Trẻ em từ 6–12 tuổi, dùng nửa liều người lớn.

Trẻ em dưới 6 tuổi, 4 mg × 2 lần/ngày.



Tên khoa học: 4–[[[2-amino-3,5-dibromophenyl]–methyl]amin]cyclohexanol.

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc ánh vàng.

Kém tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR

– Sắc ký lớp mỏng so sánh với chất đối chiếu

Thử tính khiết

Chế phẩm phải đạt các chỉ tiêu: độ trong; kim loại nặng; tro sulfat; giảm trọng lượng do sấy khô; tạp chất liên quan.

Định lượng

Phương pháp acid–base thừa trừ.

Hòa tan chế phẩm trong môi trường ethanol với lượng chính xác acid HCl, chuẩn độ acid thừa bằng dung dịch chuẩn NaOH 0,1 N.

Tác dụng

Long đờm tương tự bromhexin

Chỉ định

Dùng trong các bệnh phế quản phổi cấp và mạn tính liên quan đến sự tiết chất nhầy bất thường, sự vận chuyển chất nhầy bị suy giảm.

Tác dụng phụ

Rối loạn tiêu hóa nhẹ (ợ hơi, khó tiêu, buồn nôn...), hiếm gặp nổi mẩn ở da.

Thận trọng

Không dùng cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu, đang nuôi con bú.

Tương tác thuốc

Tương tác có lợi khi dùng chung với kháng sinh do làm tăng nồng độ một số kháng sinh như amoxcillin, cefuroxim, erythromycin, doxycyclin... trong mô phổi.

Liều dùng

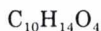
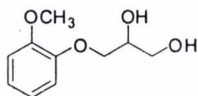
Người lớn: uống 30 mg/lần $\times$ 3–4 lần/ngày.

Trẻ em: đến 2 tuổi: 7,5 mg/lần $\times$ 2 lần/ngày (dạng siro cho trẻ em)

Từ 2–5 tuổi: 7,5 mg/lần $\times$ 3 lần/ngày

Trên 5 tuổi 15 mg/lần $\times$ 2–3 lần/ngày.

GUAIFENESIN



P.t.l: 198,2

Tên khoa học: (R, S)–3–(2-methoxyphenoxy)–propan–1,2–diol.

Tên khác: Glyceryl guaiacolat.

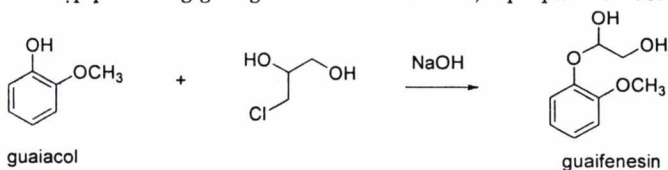
Tính chất

Bột kết tinh trắng đến xám nhạt, vị đắng, có mùi đặc trưng, bền với ánh sáng và nhiệt, không hút ẩm, nóng chảy khoảng 78–82 °C.

Tan trong nước, alcol, cloroform, glycerin, propylen glycol, không tan trong ether dầu hỏa.

Điều chế

Dun nóng hỗn hợp phản ứng gồm guaiacol và 3–cloro–1,2–propanđiol trong kiềm.



Kiểm nghiệm

Định tính

– Điểm chảy: 79 – 83 °C

– Phổ IR

– Sắc ký lớp mỏng đối chiếu chất chuẩn

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt các chỉ tiêu: giới hạn acid–kiềm, clorid và clorhydrin, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy khô, tạp chất liên quan.

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ acid-base

Đun sôi chế phẩm (m g) trong hỗn hợp acid acetic và pyridin (1–7). Sau khi làm nguội và pha loãng với nước, chuẩn độ bằng dung dịch NaOH 0,1 M (nml), dùng chỉ thị phenolphtalein. Thực hiện đồng thời mẫu trắng (mml). Tính kết quả theo biểu thức sau:

$$\frac{19.82(n_2 - n_1)}{2m}$$

Tác dụng

Giảm nhẹ các triệu chứng liên quan đến đường hô hấp như: ho khan, không có đờm và có đờm nhầy trong đường hô hấp.

Nghiên cứu cận lâm sàng cho thấy tính chất long đờm của guaifenesin cải thiện tốt hơn đối với chứng ho khan không đờm.

Guaifenesin làm tăng dịch tiết đường hô hấp nhưng chỉ xảy ra khi dùng ở liều cao hơn liều điều trị lâm sàng.

Tác dụng phụ

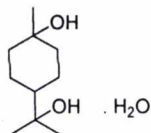
Hiếm khi xảy ra: buồn nôn, rối loạn tiêu hóa và buồn ngủ.

Liều dùng

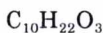
Người lớn và trẻ em > 12 tuổi: 200 – 400 mg × 3 lần/ngày.

Không dùng quá 2,4 g/ngày.

TERPIN HYDRAT



terpin monohydrat

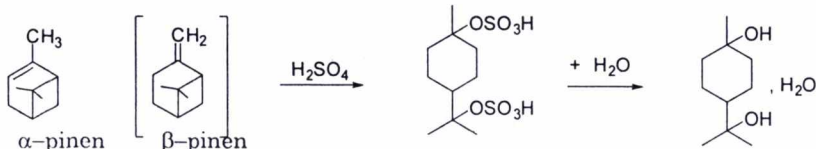


P.t.l: 190,28

Tên khoa học: 4 hydroxy- $\alpha,\alpha,4$ -trimethyl monohydrat.

Điều chế

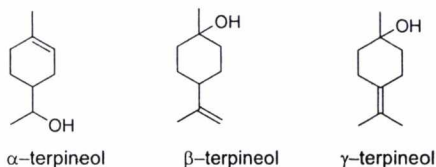
Hydrat hóa α và β -pinen trong nhựa thông, với sự có mặt của acid vô cơ mạnh.



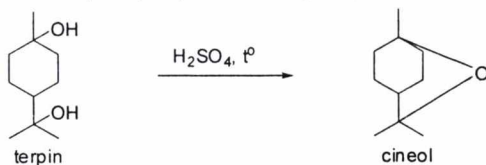
Tính chất

Tinh thể hình phiến trong suốt hay bột trắng, mùi nhẹ. Sấy cẩn thận ở 100 °C, chế phẩm sẽ thăng hoa tạo tinh thể hình kim. Để ngoài không khí khô, sản phẩm mất nước kết tinh, nhiệt độ nóng chảy giảm. Dung dịch nóng 1% trong nước cho phản ứng trung tính với giấy quỳ. Terpin monohydrat nóng chảy ở 115 – 117 °C, nhưng sau khi làm khô trong bình hút ẩm chứa H₂SO₄ dd, chế phẩm nóng chảy ở khoảng 103 °C. Ít tan trong nước, tan trong alcol, ít tan trong ether, cloroform.

* Phản ứng khử nước: đun nóng chế phẩm với acid sulfuric loãng tạo terpineol:



* Đun với acid sulfuric đậm đặc tạo cineol (1 phần):



Tác dụng

Phụ thuộc theo liều dùng:

- Uống: < 600 mg/ngày có tác dụng long đờm, dịu ho, lợi tiểu nhẹ.
- Uống: > 600 mg/ngày có tác dụng ngược lại (đờm đặc, khó tiểu)

TỰ LƯỢNG GIÁ

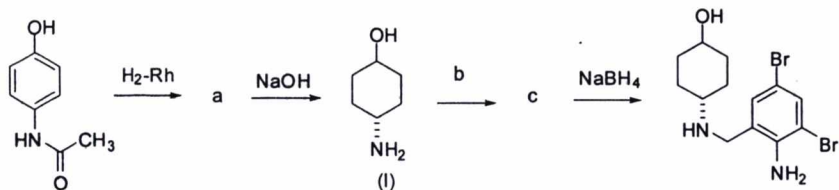
1. Đánh dấu A vào ô tương ứng với thuốc long đờm,

- | | | | |
|--|--|--|-------------------------------------|
| ☐ Ipratropium | ☐ Eprazinon | ☐ Natri cromoglycat | ☐ Niketamid |
| ☐ Salbutamol | ☐ Clophenadiol | ☐ Ambroxol | ☐ Terbutalin |
| ☐ Acetylcystein | ☐ Guaifenesin | ☐ Nedocromil | ☐ Tolbuterol |
| ☐ Bromhexin | ☐ Terpin hydrat | ☐ Dextromethorphan | ☐ Doxapram |

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu sau

2. Các thuốc long đờm kích thích các receptor tại niêm mạc dạ dày gây phản xạ phó giao cảm, làm tăng bài tiết dịch hô hấp, gồm:

- A. Amoni clorid, carbocystein, N-acetyl cystein
 B. Guaifenesin, eucalyptol, terpin hydrat
 C. Carbocystein, N-acetyl cystein, bromhexin, ambroxol
 D. Amoni clorid, amoni carbonat, natri iodid, kali clorid, natri acetat,...
3. Các thuốc long đờm kích thích trực tiếp các tế bào xuất tiết, gồm:
 A. Amoni clorid, carbocystein, N-acetyl cystein,
 B. Guaifenesin, eucalyptol, terpin hydrat, guaiacol,...
 C. Carbocystein, N-acetyl cystein, bromhexin, ambroxol
 D. Amonium clorid, amonium carbonat, natri iodid, kali clorid, natri acetat,...
4. Tên khoa học của hoạt chất chứa trong chế phẩm Mycomust:
 A. N-acetyl L-cystein
 B. S-carbometyl cystein
 C. N,S-diacetylcysteinat metyl
 D. N,S-diacetylcystein
5. Tác dụng khử N-acetylbenzoquinoeimin của N-acetyl L-cystein do nhóm:
 A. Sulhydryl (-SH)
 B. N-acetyl
 C. Carboxylic
 D. Tất cả đều sai
6. Có thể định lượng bromhexin hydroclorid dựa vào nhóm:
 A. HCl
 B. Amin bậc I
 C. N-metyl
 D. Tất cả đều đúng
7. Dùng chung bromhexin với một số kháng sinh có thể dẫn đến:
 A. Tăng nồng độ kháng sinh trong phổi
 B. Làm mất tác dụng một số kháng sinh (β -lactam)
 C. Làm mất tác dụng của bromhexin
 D. A và B đúng
8. Terpin hydrat có thể được điều chế từ:
 A. α và β pinen trong nhựa thông
 B. α -terpineol
 C. Cineol
 D. γ -pineol
9. Viết các chất trung gian trong quy trình tổng hợp ambroxol



10. Viết phản ứng định lượng bromhexin hydroclorid bằng PP môi trường khan

THUỐC GIẢM HO

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cách phân loại các thuốc chống ho theo tác dụng dược lý.
2. Trình bày được phương pháp điều chế, tính chất lý hóa học, kiểm nghiệm của một số thuốc chống ho: dextromethorphan, noscarpin, codethylin, eprazinon.
3. Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định, tương tác thuốc, dạng dùng, liều lượng, cách sử dụng, bảo quản các thuốc chống ho thông dụng.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Phản xạ ho – cơ chế ức chế phản xạ ho

Ho là một phản xạ bảo vệ của cơ thể, nhằm đẩy ra ngoài các chất tiết của phế quản, khi hệ thống tiêu mao làm sạch chất nhầy bị rối loạn.

Thông thường ho là triệu chứng của một số bệnh viêm nhiễm đường hô hấp. Do vậy việc giảm ho chỉ có tính chất điều trị triệu chứng, nhiều trường hợp cần phải phối hợp điều trị nguyên nhân gây bệnh.

Thuốc giảm ho bao gồm những chất có tác dụng ức chế hoặc ngăn chặn một cách đặc hiệu các cơn ho. Sự ức chế như vậy có thể xảy ra theo một trong các cách sau:

- Ức chế trung tâm hành tủy hoặc các trung tâm não có liên quan.
- Tăng ngưỡng của các vùng phản xạ ngoại biên.
- Làm ngừng các tác động làm bộc phát cơn ho trong vùng ngoại biên.
- Ức chế sự dẫn truyền các xung động thần kinh.
- Loại bỏ các chất kích ứng bằng cách làm lỏng đờm, dễ di chuyển.

Trong vài năm gần đây có rất nhiều hợp chất mới đã được nghiên cứu tổng hợp có tác dụng giảm ho nhưng không gây nghiện. Salem và Aviado lý luận việc làm giãn nở phế quản là cơ chế quan trọng để làm giảm ho. Giả thuyết này cho rằng chỉ cần gây kích ứng màng nhầy hệ hô hấp gây co thắt phế quản là có thể gây ra ho.

Chappel và Von Seeman ghi nhận rằng phần lớn thuốc trị ho nhóm narcotic có hai loại cấu trúc, một nhóm lớn thuốc cấu trúc tương đồng methadon mà điển

hình của nhóm này là noscarpin, nhóm khác thay thế phần acid bằng một ester và thông thường được nối với một dây ether trung bình hay dài của N bậc 3.

Nhiều thuốc khác cũng được bổ sung trong điều trị ho như nhóm antihistamin dùng trong các trường hợp ho do dị ứng, có antihistamin như diphenhydramin cũng là chất giảm ho trung tâm. Một số thuốc khác như ephedrin, methamphetamin, phenylpropanolamin (PPA), homarylamin, isoproterenol, isooctylamin... tác động trên hệ giao cảm cũng được dùng như thuốc phụ trợ giảm ho.

Chỉ dùng thuốc giảm ho khi ho nhiều, hoặc kích thích làm bệnh nhân mất ngủ. Thận trọng khi dùng chung thuốc giảm ho với thuốc làm loãng đờm vì sự phối hợp này đôi khi gây bất lợi do đờm bị ứ đọng gây kích ứng và tắt nghẽn hô hấp.

1.2. Phân loại thuốc giảm ho

Căn cứ nơi thuốc tác động, phân thành hai nhóm:

◆ Thuốc chống ho có tác động trên trung ương

Thuốc ức chế trực tiếp trung tâm ho ở hành tủy, đồng thời có tác dụng an thần nên ức chế ở mức độ nhẹ cả trung tâm hô hấp. Nhóm này bao gồm:

Các alkaloid thuốc phiện có khả năng gây nghiện:

- Codein
- Codethylin
- Pholcodin

Các alkaloid không gây nghiện

- Dextromethorphan
- Narcotin

Các thuốc khác không thuộc nhóm thuốc phiện

- Oxeladin
- Eprazinon

Các thuốc kháng histamin H_1 trung ương và ngoại biên

- Clopheniramin
- Brompheniramin
- Clocinizin
- Alimemazin
- Oxomemazin

Các thuốc kháng histamin H_1 này dùng trong các trường hợp ho do dị ứng, do kích thích nhất là ho khan về đêm. (Xem chương thuốc kháng histamin H_1).

◆ Thuốc chống ho tác động trên các receptor ngoại biên

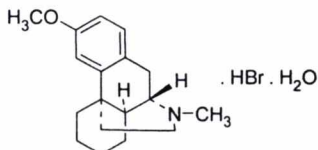
Tác động gây tê các ngọn dây thần kinh gây phản xạ ho, chủ yếu là dây thần kinh phế vị và dây thiệt hầu, gồm có:

- Benzonetat
- Tetracain
- Bromoform (khá độc hiện nay ít dùng).

Thường các chất này tác dụng tương đối yếu thường phối hợp với các thuốc giảm ho khác.

2. MỘT SỐ THUỐC GIẢM HO THÔNG DỤNG

DEXTROMETHORPHAN



$C_{18}H_{28}BrNO$

P.t.l: 369,1

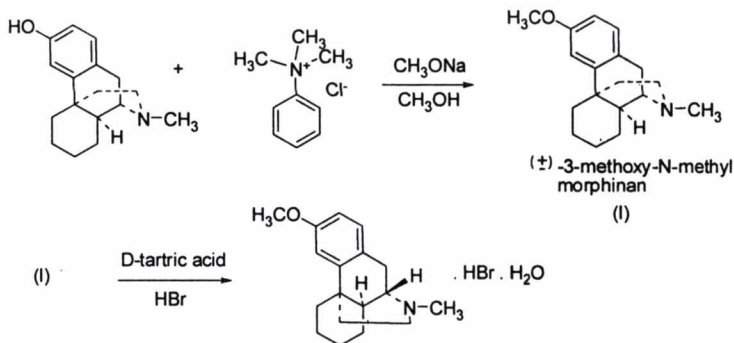
Tên khoa học: (9S, 13S, 14S) -3-metoxi-17-methyl morphinan

Tính chất

Tinh thể, hoặc bột kết tinh trắng, có mùi nhẹ, nóng chảy ở 126 °C, kèm theo sự phân hủy.

Tan trong nước, dễ tan trong alcol hoặc cloroform, không tan trong ether.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

- Chỉ số năng suất quay cực
- Phổ IR
- Sắc ký lớp mỏng đối chiếu chất chuẩn

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt các chỉ tiêu sau: acid-base; năng suất quay cực; tro sulfat; N,N-dimethylanilin; tạp chất liên quan.

Định lượng

- Chuẩn độ theo phương pháp acid-base dựa trên gốc HBr của chế phẩm.
- Chuẩn độ theo phương pháp môi trường khan, dựa trên tính kiềm của N.

Tác dụng

Dextromethorphan kiểm soát các cơn ho nhờ vào sự ức chế trung tâm ho ở hành tủy. Dextromethorphan có tác dụng giảm ho tốt tương đương codein. Khác với codein, dextromethorphan không có tính giảm đau và có rất ít hoặc không ức chế trên thần kinh trung ương, không gây nghiện.

Chỉ định

Dùng điều trị các chứng ho do kích ứng hay do nhiễm khuẩn, do phản xạ sau khi phẫu thuật. Ho không có đờm.

Tác dụng phụ

Rối loạn tiêu hóa hoặc buồn ngủ nhẹ, ít phản ứng phụ và ít trầm trọng như codein. Ngộ độc xảy ra ở trẻ em được đặc trưng bởi trạng thái lơ mơ rối loạn vận động, nhưng sẽ phục hồi nhanh sau khi nôn.

Thận trọng khi sử dụng cho trẻ em (do ức chế hô hấp).

Tương tác thuốc

Không nên chỉ định cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế monoamin oxidase (IMAO).

Thận trọng

Ho mạn tính ở người có hút thuốc, hen suyễn do có nguy cơ bị suy hô hấp. Thận trọng cho trẻ em, phụ nữ mang thai và cho con bú, người suy gan, suy thận.

Liều dùng và cách dùng

Uống: người lớn và trẻ em > 12 tuổi: 10–20 mg/lần × 3 lần/ngày, < 120 mg/24 giờ.

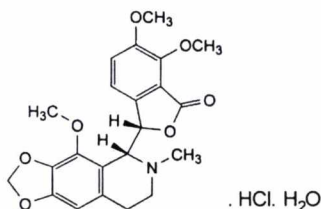
Trẻ em 2–6 tuổi: 2,5–5 mg/lần × 3 lần/ngày, < 30 mg/24 giờ.

Trẻ em: 6–12 tuổi: 5–10 mg/lần × 3 lần/ngày, < 60 mg/24 giờ.

Xử lý khi quá liều

Dùng naloxon 2 mg tiêm tĩnh mạch, nhắc lại nhiều lần, tổng liều không vượt quá 10 mg.

NOSCARPIN



$C_{22}H_{23}NO_7 \cdot HCl \cdot H_2O$,

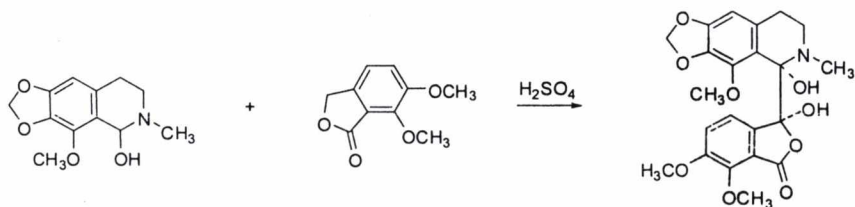
P.t.l: 413,4

Tên khoa học: (3*S*)-6,7-Dimethoxy-3-[(5*R*)-4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5-*g*]isoquinolin-5-yl]isobenzofuran-1(3*H*)-on.

Được dùng dùng dạng kiềm hoặc muối hydroclorid kết tinh 1 phân tử nước.

Điều chế

Noscarnin là một alkaloid có nhân isoquinolin, được Robiquet chiết xuất từ nhựa thuốc phiện lần đầu tiên vào 1817. Ngày nay, tổng hợp toàn phần bằng cách ngưng tụ meconin với cotarnin, xúc tác bằng acid sulfuric hoặc kali carbonat:



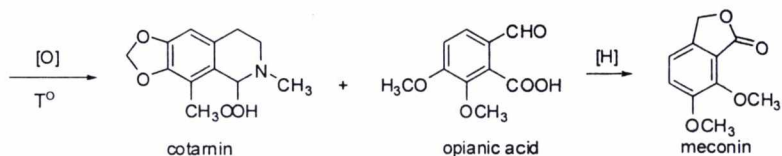
Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng không mùi. Không tan trong nước, tan ít trong nước sôi, ethanol và ether, tan trong cloroform và các dung dịch kiềm mạnh.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 174°C–177°C.

Dưới tác dụng của acid HNO₂, noscarnin bị oxy hóa tạo thành acid opianic và cotarnin.

Cotarnin tan trong alcol, trong nước tạo dung dịch có màu vàng, ứng dụng tính chất này cho phản ứng định tính noscarnin.



Khi phản ứng với tác nhân khử, acid opianic sẽ đóng vòng tạo thành meconin. Dung dịch meconin trong alcol có UV max: 213nm và 308nm ($\epsilon = 25000$ và 3800).

Kiểm nghiệm

Định tính

– *Phổ IR*

– Sắc ký lớp mỏng phù hợp với chất chuẩn

– Phổ tử ngoại của chế phẩm ở 230–350 nm có 2 cực đại hấp thu tại 291 và 310 nm.

– Điểm chảy: 174–177 °C.

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt các tiêu chuẩn: năng suất quay cực; tro sulfat; giảm khối lượng do sấy khô; tạp chất liên quan (papaverin)

Định lượng

Phương pháp môi trường khan: dung môi acid acetic, chuẩn độ bằng acid perchlorid 0,1 M.

Tác dụng

Ức chế trung khu ho tương tự codein.

Chỉ định

Dùng trị ho do các nguyên nhân khác nhau.

Tác dụng phụ

Ảo giác tăng,

Giảm ham muốn tình dục,

Phì đại tiền liệt tuyến, giảm thèm ăn,

Tăng nhịp tim,

Tăng rung giật và co thắt cơ,

Giảm khả năng nhìn,

Chống chỉ định

Không dùng cho trẻ em dưới 5 tuổi.

Không dùng chung với thuốc IMAO.

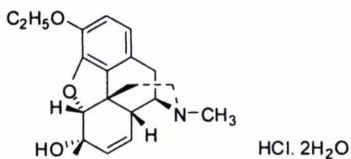
Dạng dùng

Dạng viên bao đường, phối hợp với các chất long đờm.

Liều dùng

Người lớn, uống 15 –60 mg /ngày.

CODETHYLIN



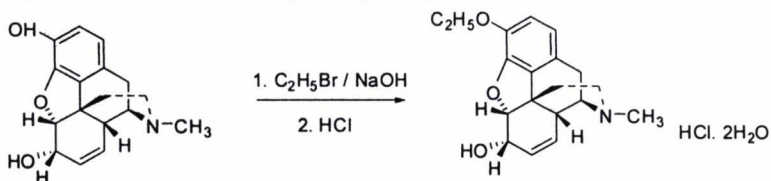
P.t.l: 385,9

Tên khoa học: (5R, 6S)-4,5-epoxy-3-ethoxy-N-methylmorphin-7-en-6-ol, hydroclorid

Tên khác: Dionin, Ethylmorphin

Điều chế

Ethyl hóa morphin bằng ethylbromid trong môi trường kiềm, sau đó xử lý với acid hydrochloric thu được ethyl morphin hydroclorid.



Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng. Nóng chảy ở khoảng 170°C (phân hủy).

Tan trong 14 phần nước, 25 phần ethanol, không tan trong ether và cloroform.

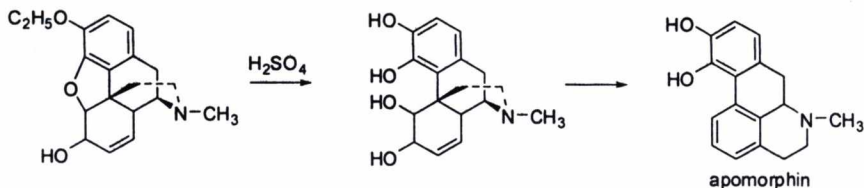
Dung dịch nước có phản ứng acid yếu.

Năng suất quay cực riêng $[\alpha]_D = -92,5^\circ$

Phản ứng với acid nitơ (HNO₂), tạo dẫn xuất nitroso có màu.

Đun nóng chế phẩm với acid vô cơ như hydroclorid, acid sulfuric, sau đó cho thêm acid nitric đặc thì có màu đỏ máu.

Cơ chế của phản ứng được giải thích là chế phẩm bị mất nước tạo apomorphin, chất này có màu trong acid nitric:



Phản ứng với muối diazonium của acid sulfanilic, tạo hợp chất azoid có màu đỏ.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Khảo sát phổ IR và so sánh với phổ chất đối chiếu.
- Dung dịch chế phẩm trong nước được kiểm hóa bằng natri hydroxyd, tạo thành kết tinh lại trong nước, sấy khô, nóng chảy ở 85–89°C.
- Phản ứng với acid sulfuric đã có xúc tác dd FeCl_3 : màu xanh xuất hiện, thêm tiếp acid nitric tạo thành màu đỏ (phản ứng chung của morphin, codein và ethylmorphin).
- Phân biệt với codein bằng cách kiểm hóa dung dịch 4% chế phẩm với amoniac, ethylmorphin tạo kết tủa trắng, codein tan.

Thử tinh khiết:

Chế phẩm phải đạt các chỉ tiêu: giới hạn acid– kiềm; năng suất quay cực; tro sulfat; tạp chất liên quan.

Định lượng

- Định lượng trong môi trường khan (acid acetic khan, chỉ thị tím tinh thể) dùng acid perchloric 0,1 M /acetic khan.
- Định lượng bằng dung dịch NaOH 0,1 M trong môi trường ethanol–nước, chỉ thị phenolphthalein, dựa trên gốc HCl trong phân tử.

Tác dụng

Codethylin có tác dụng giảm ho và giảm đau mạnh hơn codein.

Chỉ định

Dùng trị ho do các nguyên nhân khác nhau.

Ngoài ra codethylin còn có tác dụng gây tê, chống xung huyết tại chỗ, dùng trong nhãn khoa để gây tê niêm mạc mắt.

Tác dụng phụ

Chóng mặt, buồn nôn, nôn, co thắt phế quản. Có thể gây nghiện khi dùng dài ngày.

Chống chỉ định

Ho của người hen suyễn, suy hô hấp bất cứ độ nào, trẻ em dưới 8 tuổi.

Thuốc làm buồn ngủ, tránh uống rượu khi dùng thuốc.

Không dùng cho phụ nữ trong 3 tháng đầu có thai và khi nuôi con bú.

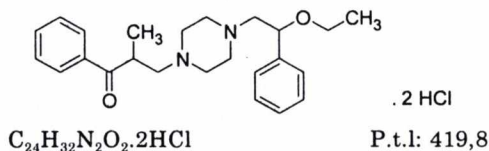
Dạng dùng – liều dùng

Người lớn thông thường 50 mg/ngày, tối đa 100 mg/24 giờ.

Trẻ em từ 8–14 tuổi (24–28 kg): 0,6 mg/kg/ngày, chia nhiều lần.

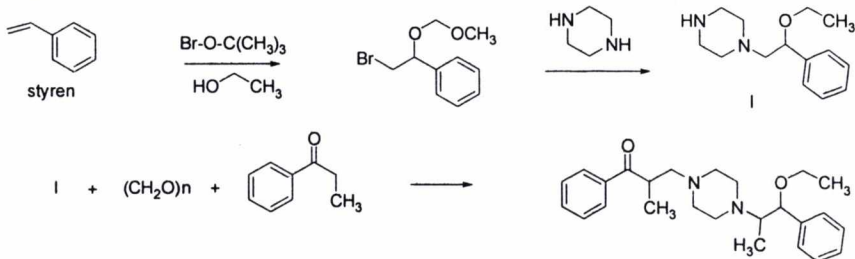
Bảo quản: độ ẩm bảng A

EPRAZINON



Tên khoa học: 3-[4-2-(-ethoxy-2-phenylethyl)-1-piperazinyl]-2-metyl-1-phenyl-1-propanon.

Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng, vị đắng, nóng chảy ở 201°C.

Tác dụng dược lý

Ức chế trung tâm ho,

Gây tê niêm mạc đường hô hấp

Kháng histamin.

Làm long đờm, giảm độ nhầy của đờm (do cắt đoạn các sợi muco-polysaccharid).

Chỉ định

Sử dụng giảm ho trong viêm phế quản cấp và mạn tính.

Tác dụng phụ

Thỉnh thoảng gây nhức đầu, buồn nôn khô miệng và đau vùng thượng vị.

Dạng dùng

Viên nén 50 mg

Liều dùng

Người lớn 40 –80 mg/lần, ngày 1–3 lần, mỗi đợt trên 1 tuần.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu sau

1. Các thuốc sau đây đều giảm ho và có khả năng gây nghiện, ngoại trừ:
A. Codein phosphat
B. Codethylin
C. Pholocodin
D. Dextromethorphan
2. Dextromethorphan được điều chế từ:
A. 3-hydroxy-N-methyl morphinan
B. 3-methoxy-N-methylmorphinan
C. 3-ethoxy-N-methylmorphin
D. Morphin
3. Định lượng dextromethorphan. HBr:
A. Chuẩn độ acid – kiềm
B. Chuẩn độ môi trường khan
C. Cả hai phương pháp A và B
D. Cả hai phương pháp A và B đều sai
4. Ngoài tác dụng giảm ho, dextromethorphan còn có tác dụng:
A. Giảm đau tương tự codein
B. Gây nghiện
C. Ức chế mạnh thần kinh trung ương
D. Ức chế hô hấp
5. Ngoài tác dụng giảm ho, codethylin còn có tác động khác:
A. Chống xung huyết tại chỗ
B. Giảm đau
C. Ức chế hô hấp, gây nghiện
D. Tất cả A, B, C đều đúng

Trả lời ngắn các câu hỏi sau

6. Phản ứng định tính codethylin
7. Nêu các cơ chế tác động giảm ho của eprazinon

THUỐC GIÃN CƠ TRƠN PHẾ QUẢN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cách phân loại các thuốc trị hen phế quản theo cấu trúc hóa học và các nhóm thuốc thiết yếu dùng phòng, cắt cơn, ổn định hen suyễn.
2. Trình bày được nguồn gốc, phương pháp điều chế, tính chất lý hóa học, kiểm nghiệm của một số thuốc giãn phế quản: theophyllin, salbutamol, ipratropium,...
3. Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định, tương tác thuốc dạng dùng, liều lượng, cách sử dụng, bảo quản thuốc giãn phế quản thông dụng.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Hen phế quản (hen suyễn)

Hen phế quản là một bệnh đặc trưng bởi sự gia tăng tính phản ứng của các đường dẫn khí và co thắt phế quản đối với nhiều loại kích thích khác nhau, gồm các triệu chứng đặc trưng như khó thở kịch phát, khò khè, ho nhiều, hẹp lồng ngực, rối loạn giấc ngủ do ho nhiều hoặc bị khó thở, một người nhanh khi thể dục hoặc gắng sức

Những triệu chứng này thường trở nặng hơn vào ban đêm. Cơn hen nặng có thể đe dọa đến tính mạng do vậy cần điều trị khẩn cấp.

Ngày nay, nhiều bằng chứng cho thấy hen phế quản là bệnh viêm mạn tính, có sự rối loạn vận động phế quản. Trong đó, có sự tăng kích thích thần kinh phế vị với sự tăng nhạy cảm với acetylcholin (co thắt cơ trơn khí quản), giảm phản ứng của thụ thể β -adrenergic tiết adrenalin (giãn cơ trơn khí quản).

1.2. Nguyên nhân

Nguyên nhân có thể do nhiễm các chất kích thích, bao gồm các chất kích thích đặc trưng và chất kích thích không đặc trưng:

– Những chất kích thích đặc trưng được gọi là dị ứng nguyên. Khi xâm nhập gây ra phản ứng kháng nguyên – kháng thể. Phản ứng này làm cho các tế bào mast (dưỡng bào) tiết ra những chất trung gian như histamin, bradykinin,

leucotrien, PAF (chất hoạt hóa tiểu cầu)... những chất này gây dị ứng cho cơ thể.

– Những chất kích thích không đặc trưng bao gồm các chất ô nhiễm môi trường, chất thải công nghiệp, nhiệt độ lạnh, sự gắng sức, vi khuẩn, virus...

– Thay đổi về nội tiết thí dụ khi bắt đầu chu kỳ kinh nguyệt ở phụ nữ, khi mang thai,...

– Những tác nhân gây co thắt phế quản có thể tác động trực tiếp lên thụ thể cơ trơn phế quản, tăng đáp ứng hệ thần kinh trung ương.

1.3. Chẩn đoán

Một số phương pháp kiểm tra y tế được tiến hành để chẩn đoán hen suyễn:

– Đo chỉ số phế dung (Spirometry): nhằm mục đích xác định tốc độ đáp ứng (nhANH hay chậm) hít vào và thở ra cũng như xác định lưu lượng khí trao đổi qua phổi.

– Đo lưu lượng đỉnh (Peak expiratory flow = PEF): nhằm xác định mức độ thở ra (nhANH hay chậm) khi bệnh nhân gắng sức, tập thể dục.

– Thử nghiệm mức chịu đựng khi gắng sức hay khi hít vào: nhằm xác định mức độ thở (nhANH hay chậm) sau khi gắng sức hoặc sau khi dùng thuốc.

– Chụp X quang ngực để biết có thêm bệnh nào khác gây ra hen suyễn.

– Thử nghiệm về phản ứng dị ứng khi nghi nguyên nhân gây hen là do dị nguyên.

1.4. Phòng và điều trị hen suyễn

◆ Phòng cơn hen xảy ra

Có thể phòng cơn hen xảy ra bằng cách tránh tiếp xúc với các tác nhân có thể gây bộc phát cơn hen:

– Các chất kích ứng có trong không khí như khói thuốc, các chất ô nhiễm khác.

– Thú vật nuôi (chó, mèo,...), tiểu phân bụi, gián, phấn hoa,... Trong trường hợp này, thuốc chống dị ứng có thể giúp ích cho bệnh nhân hen.

– Tập thể dục, gắng sức: có thể cần đến thuốc hít giãn phế quản trước khi thể dục nặng.

– Các nguyên nhân khác như không khí lạnh, khô, nhiễm khuẩn hoặc thuốc (aspirin, kháng viêm không steroid khác.

◆ Điều trị hen

Điều trị hen luôn luôn phải thực hiện tốt hai phần kiểm soát và cắt cơn kịp thời.

Kiểm soát hen suyễn trong thời gian dài. Để thực hiện việc này, bệnh nhân

cần có một kế hoạch điều trị hen hằng ngày. Kế hoạch sẽ chỉ cho bệnh nhân thuốc cần dùng. Nhiều bệnh nhân dùng corticoid dạng hít hằng ngày. Nhóm này gọi là thuốc kiểm soát hen. Nó giúp giảm sự sưng phồng đường hô hấp và phòng ngừa cơn hen bộc phát.

Điều trị cắt cơn ngay khi cơn hen xảy ra. Bệnh nhân được hướng dẫn một kế hoạch tấn công cơn hen. Kế hoạch này chỉ cho bệnh nhân những điều cần làm khi hen xảy ra, giúp bệnh nhân nhận biết các tác nhân gây sự bộc phát. Bệnh nhân thường được chỉ định dùng thuốc giãn phế quản để cấp cứu như salbutamol, terbutalin,... trong khi cơn hen xảy ra.

1.5. Phân loại thuốc điều trị hen suyễn

◆ Thuốc giãn phế quản

- Các thuốc thuộc nhóm xanthin: theophyllin và các dẫn chất.
- Các chất tác động giống β_2 -adrenergic: salbutamol, terbutalin, salmedrol...
- Các chất kháng cholin: ipratropium,...

◆ Thuốc kháng viêm

- Glucocorticoid: dexamethason; beclomethason, fluticasol,... (xem Chương 17, hormone tuyến thượng thận)

◆ Thuốc tăng tính bền của đường bào (mast cells)

- Dinatri cromoglycat,

◆ Các thuốc kháng histamin

- Ketotifen (xem Chương 15, thuốc kháng histamine- H_1)

◆ Kháng leucotrien

- Zafirlukast, montelukast,...

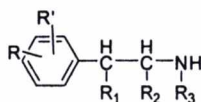
2. MỘT SỐ THUỐC GIÃN PHẾ QUẢN THÔNG DỤNG

2.1. Các thuốc tác động giống β_2 -adrenergic

(Xem thêm chương 14, thuốc tác động lên hệ adrenergic)

Cấu trúc

Cấu trúc chung các chất tác dụng cường giao cảm (xem bảng 55.1.)



Bảng 55.1. Cấu trúc các chất giãn phế quản cường giao cảm

Chất	Vòng benzen	R ₁	R ₂	R ₃	Receptor đặc hiệu
Catechol					
Adrenalin	3-OH; 4-OH	OH	H	-CH ₃	α , β_1 , β_2
Isoprenalin	3-OH; 4-OH	OH	H	-CH(CH ₃) ₂	$\beta_2 > \beta_1$
Isoetharin	3-OH; 4-OH	OH	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	$\beta_2 > \beta_1$
Resorcinol					
Metaprotenerol	3-OH; 5-OH	OH	H	-CH(CH ₃) ₂	$\beta_2 > \beta_1$
Fenoterol	3-OH; 5-OH	OH	H	-CH-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄ OH	$\beta_2 > \beta_1$
Terbutalin	3-OH; 5-OH	OH	H	-C(CH ₃) ₃	$\beta_2 > \beta_1$
Ibutoerol	3,5-(CH ₃) ₂ CHCOO	OH	H	-C(CH ₃) ₃	$\beta_2 > \beta_1$
Bambuterol	3,5-(CH ₃) ₂ NCOO	OH	H	-C(CH ₃) ₃	$\beta_2 > \beta_1$
Các thuốc khác					
Albuterol	3-CH ₂ OH, 4OH	OH	H	-C(CH ₃) ₃	$\beta_2 > \beta_1$
Ephedrin		OH	CH ₃	-CH ₃	α , β_1 , β_2
Carbuterol	3,5-(NH ₂ CONH)-4-OH	OH	H	-C(CH ₃) ₃	$\beta_2 > \beta_1$
Clenbuterol	3,5-Cl, 4-NH ₂	OH	H	-C(CH ₃) ₃	$\beta_2 > \beta_1$
Tolbuterol	6-Cl	OH	H	-C(CH ₃) ₃	$\beta_2 > \beta_1$
Formoterol	3-OH, 4-HCONH	OH	H	CH ₃  H ₃ C-CH	$\beta_2 > \beta_1$

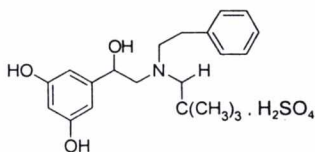
Những tác dụng phụ cần lưu ý khi dùng thuốc cường giao cảm

- Làm nặng thêm hen suyễn và lạm dụng thuốc β_2 : sự tắc nghẽn đường hô hấp làm hạn chế việc phân bố các thuốc cường giao cảm trên các receptor ở phế quản làm thuốc kém hiệu lực. Khi đó, bệnh nhân thường phải tăng liều, đưa đến có thể bị ngộ độc do quá liều trong khi bệnh vẫn tiếp tục tiến triển xấu. Khắc phục điều này bằng cách phối hợp với corticoid.
- Giảm dung nạp β_2 : sử dụng lâu dài β_2 – adrenergic làm giảm hoạt tính và số lượng receptor β_2 .
- Rối loạn tiêu hóa: có thể xảy ra khi dùng dạng uống, nôn, nôn mửa nhưng hiếm gặp.
- Rối loạn thần kinh: không nguy hiểm bằng theophyllin, biểu hiện nhức đầu, bồn chồn, các triệu chứng này xảy ra khi dùng liều quá cao.
- Tim mạch: tim nhanh nhĩ thất, thay đổi theo liều, thường gặp khi dùng tiêm tĩnh mạch. Khi tim đập nhanh làm cơn hen thêm trầm trọng, kèm theo hạ kali huyết.

– Run rẩy ở đầu chi: thường xảy ra khi dùng uống và tiêm tĩnh mạch, gần như không xảy ra khi dùng khí phun.

Một số thuốc giãn phế quản thông dụng

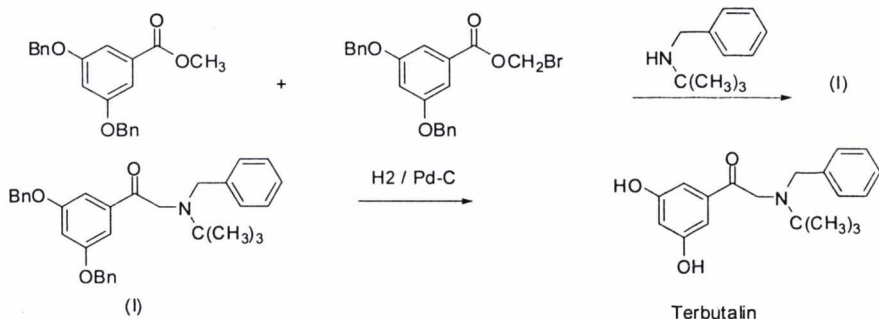
TERBUTALIN SULFAT



P.t.l: 548,65

Tên khoa học: $(\pm)\text{-}\alpha\text{-}[(\text{tert-butylamino})\text{ methyl}]\text{-}3,5\text{-dihydroxy benzyl alcol sulfat}$

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR

– Xác định thời gian lưu của đỉnh chính trong sắc ký lỏng hiệu năng cao.

– Phản ứng của ion sulfat

Thử tính khiết

Chế phẩm phải đạt các giới hạn sau: độ quay cực, giới hạn acid, giảm khối lượng do sấy khô, tạp chất liên quan (phương pháp sắc ký lỏng).

Định lượng

– Phương pháp định lượng môi trường khan: dung môi acid acetic băng, dung dịch chuẩn độ acid perchloric, điểm tương đương xác định bằng phép đo thế.

– Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Tác dụng – chỉ định

Terbutalin là chất kích thích chọn lọc β_2 adrenergic, dùng để trị hen suyễn. Sử dụng dưới dạng uống, xông, hít và cả đường tiêm để cấp cứu các trường hợp hen suyễn.

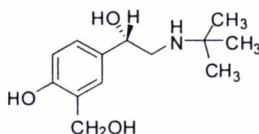
Terbutalin cũng kích thích các thụ thể β_2 tử cung, gây giãn, được sử dụng trong sản khoa để điều trị các trường hợp cấp cứu đe dọa đẻ non.

Liều dùng

Uống 2,5 mg và 5 mg: giãn phế quản dùng trong hen suyễn

Tiêm 0,5 mg/ml: điều trị cấp cứu đe dọa đẻ non.

SALBUTAMOL (ALBUTEROL)



$C_{13}H_{21}NO_3$

P.t.l.: 239,31

Tên khoa học:

(RS)-1(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-(*tert*-butylamino) ethanol

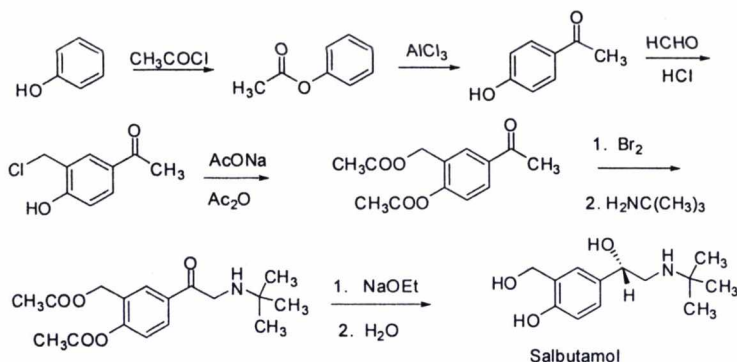
Tính chất

Salbutamol là dẫn chất paraphenolic có chứa nhóm alcol bậc nhất trên vòng thơm; chuỗi carbon được thế bằng nhóm *t*-butylamin. Thường được sử dụng dưới dạng muối sulfat.

Salbutamol sulfat là chất bột kết tinh màu trắng, vi hơi đắng, nóng chảy ở khoảng 155 °C (kèm theo sự phân hủy).

Tan ít trong nước, tan trong ethanol, khó tan trong ether.

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

– Phổ IR, phổ UV.

– Sắc ký lớp mỏng.

– Phản ứng màu với kaliferriicyanid dưới sự hiện diện của aminopyrazolon (tạo phức màu đỏ cam tan trong CH_2Cl_2).

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt giới hạn cho phép các chỉ tiêu sau: độ trong và màu sắc dung dịch, năng suất quay cực, tạp chất liên quan (sắc ký lỏng).

Định lượng

Phương pháp định lượng môi trường khan trong dung môi acid acetic băng, dung dịch chuẩn độ acid percloric, chỉ thị tím tinh thể.

Tác dụng – chỉ định

Salbutamol là chất giãn phế quản do tác động chọn lọc trên thụ thể β_2 , được sử dụng trong trường hợp hen suyễn.

Salbutamol còn được dùng trong sản khoa (các trường hợp đe dọa đẻ non) do tác động làm giảm tần suất và cường độ co thắt tử cung.

Dạng dùng

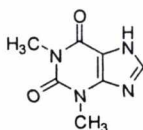
Salbutamol có thể dùng dưới dạng viên, tiêm, thuốc đạn, phun mù.

Liều dùng

Trong các bệnh phế quản và phổi: người lớn 2–4 mg, 3–4 lần/ngày.

2.2. Các thuốc tác động giãn phế quản thuộc nhóm xanthin

THEOPHYLLIN

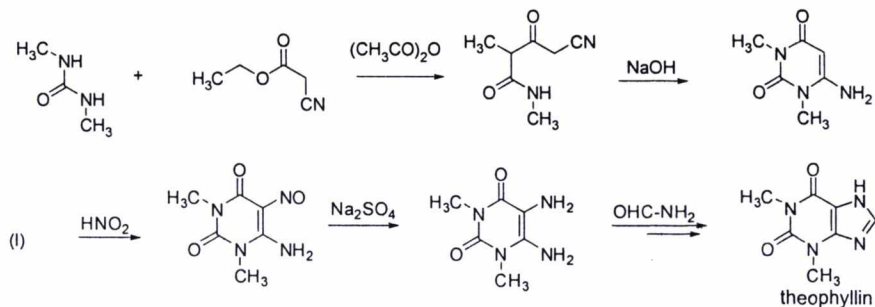


$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$

P.t.l: 180,1

Tên khoa học: 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion.

Điều chế



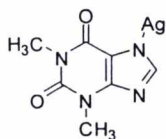
Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan ít trong nước, không tan trong ethanol, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm, trong dung dịch amoniac và trong acid vô cơ.

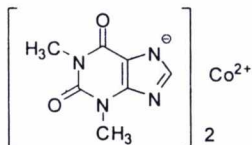
* Tính acid-kiềm

Theophyllin có tính chất lưỡng tính, có thể tạo muối với các acid vô cơ (muối này kém bền) và với các hydroxyd kiềm.

* Phản ứng với AgNO_3 và $\text{Co(NO}_3)_2$ tạo các muối kết tủa có màu đặc biệt.



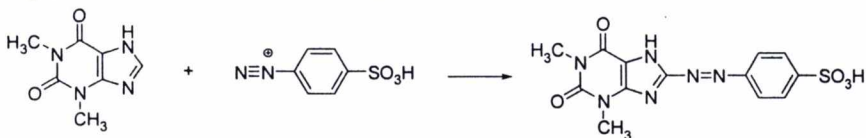
muối bạc của theophyllin



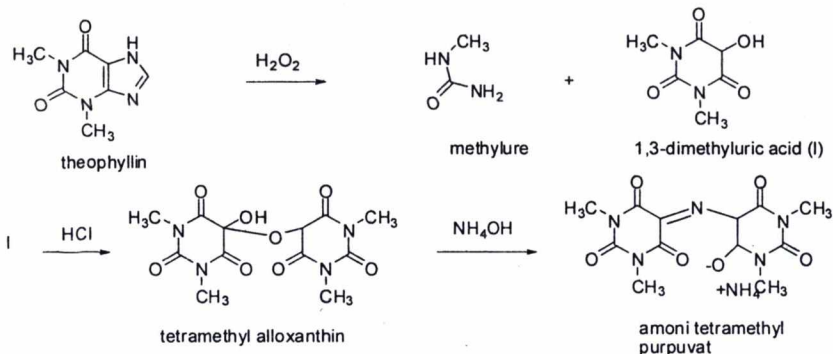
muối cobalt của theophyllin

* H linh động

Nguyên tố H ở C_8 , do ảnh hưởng của 2 nguyên tố N (7 và 9) dễ bị thế, cho phản ứng ghép đôi với muối diazoni tạo phẩm màu azoid màu đỏ:



Phản ứng đặc biệt của hợp chất xanthin



Kiểm nghiệm

Định tính

- Xác định điểm chảy chế phẩm sau khi sấy ở 100–105 °C đến trọng lượng không đổi, chất thử phải chảy ở trong khoảng 272–274 °C.
- Khảo sát phổ IR của chế phẩm và so sánh với phổ chất đối chiếu.

- Phản ứng với muối diazoni của acid sulfanilic/kali-hydroxyd, tạo tủa đỏ.
- Cho phản ứng của hợp chất xanthin (phản ứng Murexit).
- Phản ứng với các dung dịch AgNO_3 và $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ tạo các muối tương ứng, muối bạc kết tủa trắng và muối cobal kết tủa trắng ánh hồng.

Định lượng

- Theophyllin phản ứng với bạc nirat tạo acid nitric. Định lượng phần acid này bằng dung dịch NaOH 0,1 N, dùng chỉ thị xanh bromothymol.
- Hàm lượng chế phẩm không ít hơn 99,0% và không nhiều hơn 101,0% $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tác dụng

Giãn mạch, giảm co thắt, lợi tiểu.

Theophyllin ức chế men phosphodiesterase, làm tăng lượng cAMP (cyclo 3',5'-adenosin-monophosphat), chất này làm giãn phế quản và giãn mạch.

Cơ chế khác được đề nghị bao gồm:

- Sự thay đổi nồng độ ion calci tại cơ trơn.
- Tác động ức chế prostaglandin.
- Tác động ức chế receptor adenosin.
- Tác động ức chế sự phóng thích histamin, leucotrien tại tế bào mast.

Chỉ định

Theophyllin và các dẫn chất muối của nó được dùng làm chất **giãn phế quản**.

Dùng để điều trị các trường hợp hen phế quản ở mức độ trung bình và các trường hợp xảy ra cơn co thắt khí quản có thể phục hồi được trong các bệnh viêm phế quản mạn tính và các bệnh tắc nghẽn đường hô hấp khác.

Tác dụng phụ

Khi nồng độ trong máu từ 15 – 20 mg/lít: biếng ăn, buồn nôn, đau đầu, bức rứt.

Khi nồng độ trong máu > 40 mg/lít: động kinh hoặc loạn nhịp.

Chống chỉ định

Nhạy cảm với xanthin, có tiền sử loạn nhịp tim.

Thận trọng với bệnh loét dạ dày tá tràng, gout, đái tháo đường, bệnh mạch vành.

Tương tác thuốc

Các thuốc làm giảm nồng độ theophyllin trong máu: carbamazepin, isoproterenol, phenobarbital, phenytoin, rifampicin.

Các thuốc làm tăng nồng độ theophyllin trong máu: cimetidin, allopurinol, erythromycin và các macrolid khác, propranolol, thuốc ngừa thai dùng đường uống, fluroquinolon.

Dạng dùng

Viên nang: 50, 100, 200, 250 và 300 mg.

Viên nang giải phóng chậm-kéo dài: 50, 75, 100, 125, 200, 250 và 300 mg.

Cồn thuốc: 80, 150 và 225 mg/5 ml.

Hỗn dịch uống: 100 mg/5 ml.

Viên nén: 100, 130, 200, 250, 280, 300, 400 và 500 mg.

Một số muối và dẫn chất của theophyllin

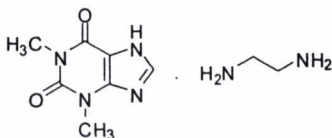
Theophyllin kém tan trong nước, nên thường điều chế dưới dạng muối với các kiềm hữu cơ để tăng tính tan.

Liều dùng các dẫn chất theophyllin phải tính theo lượng theophyllin khan.

Bảng 55.2. Các dẫn chất theophyllin

Tên thuốc	Tên khoa học	% tính theo theophyllin
Amophyllin	3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1H-purin-2,6-dion, phối hợp với 1,2- ethyldiamin.	84,0 –87%
Dyphyllin	7-(2,3-dihydroxypropyl) theophyllin	70%
Oxitriphyllin	2-hydroxy-N,N,N-triethyl, muối với 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion.	62–66%
Theophyllin olamin	1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion, phối hợp với 2- aminoethanol (1:1).	73–75%

AMINOPHYLLIN



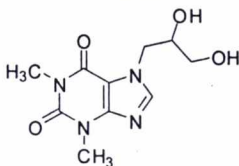
$C_7H_{12}N_4O_2$,

P.t.l: 180,2.

Điều chế

Vừa khuấy vừa thêm một lượng chính xác theophyllin vào dung dịch chứa một lượng ethyldiamin tương ứng trong alcol khan. Sau vài giờ phản ứng, để nguội thu kết tủa aminophyllin. Rửa sản phẩm với alcol lạnh và sấy khô.

DYPHYLLIN

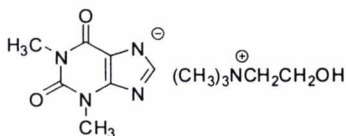


$C_{10}H_{14}N_4O_4$.

P.t.l: 254,25

Điều chế: thực hiện phản ứng *N*-acyl hóa của 1-cloro-2,3-dihydroxypropan với theophyllin.

OXITRIPHYLLIN



$C_{12}H_{21}N_5O_3$

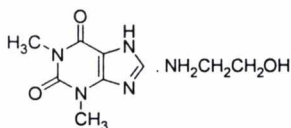
P.t.l: 283,33

Tên khác: Cholin theophyllin

Điều chế

Đun nóng ở nhiệt độ thích hợp hỗn hợp cholin bicarbonat trong nước và theophyllin pha trong dung môi 2-propanol. Cất loại dung môi. Kết tinh lại trong 2-propanol.

THEOPHYLLIN OLAMIN



$C_7H_8N_4O_2 \cdot C_2H_7NO$

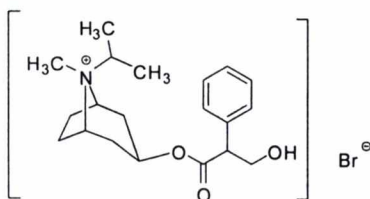
P.t.l: 241,25.

Tên khác: Theocin

Điều chế: tương tự quy trình điều chế aminophyllin

2.2. Thuốc kháng cholinergic

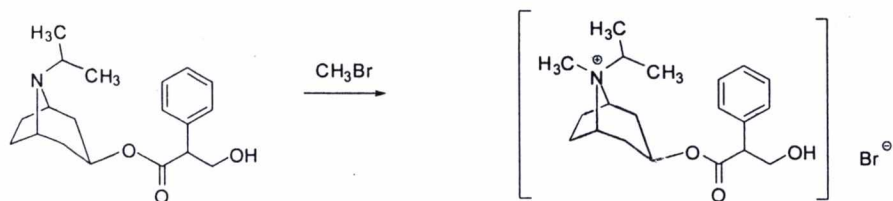
IPRATROPIUM



Tên khoa học: ($\pm$) 3-(3-Hydroxy-1-oxo-2-phenylpropoxy)-8-methyl-8-(1-methylethyl)-8-azoniabicyclo[3.2.1].

Điều chế

Bán tổng hợp từ atropin bằng phản ứng methyl hóa với methyl bromid



Tính chất

Kết tinh trắng từ n-propanol, điểm chảy ở 230–232 °C

Tan nhiều trong nước và alcol loãng, không tan trong ether, cloroform.

Kém bền trong dung dịch trung tính và acid, phân hủy nhanh trong môi trường kiềm.

Kiểm nghiệm

Định tính:

- Phổ IR
- Cho phản ứng Vitali–Moren
- Phản ứng gốc bromid.

Định lượng

Phương pháp bạc kế

Tác dụng

Kháng muscarin (kháng cholinergic) giãn cơ trơn đặc biệt cơ trơn khí phế quản.

Ipratropium tạo sự giãn phế quản bằng cách ức chế cạnh tranh tại receptor cholinergic trên cơ trơn phế quản. Tác dụng này ngăn chặn ảnh hưởng của acetylcholin tại các receptor phân bố tại màng liên kết, và do đó ngăn chặn sự co thắt khí phế quản gây ra do kích thích thần kinh phế vị.

Ipratropium có tác dụng giãn phế quản chủ yếu tại chỗ hơn là toàn thân.

Ipratropium được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Dùng điều trị các cơn hen suyễn, các trường hợp liên quan đến bệnh phế quản tắc nghẽn mạn, bao gồm viêm phế quản mạn tính và khí phế thũng.
- Dùng phụ trợ cho các thuốc giãn phế quản loại adrenergic, để cắt các cơn cấp tính trầm trọng trong chứng viêm phế quản mạn tắc nghẽn. Không nên dùng riêng lẻ một mình vì ipratropium thể hiện tác động chậm hơn nhiều so với các thuốc giãn phế quản loại adrenergic.

So với atropin, ipratropium không làm đặc đờm nhầy, không ảnh hưởng đến tim (thay đổi nhịp tim, chủ yếu tăng nhịp tim).

Tác dụng phụ

Nhức đầu, buồn nôn, khô miệng. Do hấp thu toàn thân của ipratropium thấp nên các tác động kháng cholinergic toàn thân (như: tim đập nhanh, hồi hộp, rối loạn điều tiết mắt, rối loạn chuyển động dạ dày – ruột, bí tiểu...) hiếm gặp.

Trên mắt gây giãn đồng tử, glaucom khấp góc, đau nhức mắt có thể gặp..

Chống chỉ định

Bệnh nhân nhạy cảm với alkaloid benladon, do có cấu trúc tương tự atropin.

Thận trọng glaucom khấp góc hay phì đại tuyến tiền liệt.

Phụ nữ có thai đặc biệt 3 tháng đầu của thai kỳ, phụ nữ đang cho con bú.

Tương tác thuốc

Các thuốc thuộc nhóm β_2 -adrenergic và xanthin có thể làm tăng tác động giãn phế quản của ipratropium.

Có thể dùng chung với các thuốc thường dùng điều trị bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính như thuốc giãn phế quản giống giao cảm, methylxanthin, steroid và dinatri cromoglycat mà không có bằng chứng bất lợi về tương tác.

Tacrin: tacrin tác động bằng cách làm tăng nồng độ acetylcholin hoạt tính, do vậy sử dụng cùng lúc với ipratropium có thể giảm tác động của ipratropium hoặc của tacrin.

Dạng dùng

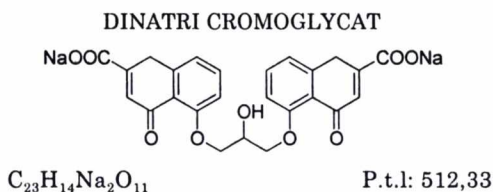
Dạng đơn chất (ATROVENT): dung dịch định liều 20 μg / liều, Lọ bơm 4 mg (tương đương 200 lần xịt)

Dạng phối hợp (BERODUAL): phối hợp với fenoterol, cho tác động tương hỗ khi tác động trên cơ trơn phế quản. Dùng cho trường hợp cơn co thắt phế quản kịch phát, thích hợp cho suyễn cấp.

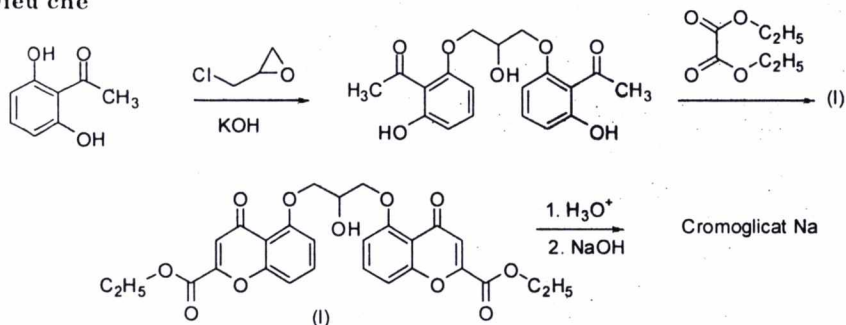
Liều dùng

20 – 40 μg /lần, ngày 3 – 4 lần.

2.2. Thuốc tăng tính bền tế bào mast



Điều chế



Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm, tan trong nước, không tan trong alcol, ether.

Kiểm nghiệm

Định tính

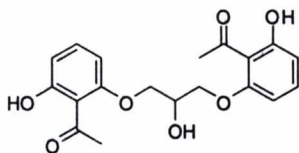
– Phổ UV, IR.

– Phản ứng với dung dịch aminopyrazolon, trong môi trường methanol có xúc tác acid HCl, sau 5 phút xuất hiện màu vàng xám.

– Cho phản ứng ion natri.

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt các giới hạn: giới hạn acid–kiềm; oxalat; kim loại nặng; giảm trọng lượng do sấy khô; tạp chất liên quan (1,3-bis(2-acetyl-3-hydroxyphenoxy)-2-propanol)



Định lượng

Định lượng với acid perchloric 0,1 M, xác định điểm tương đương bằng phép đo điện thế, môi trường khan propanol và ethylenglycol (1:5).

Tác dụng

Cromolyn ức chế chuyên biệt sự phóng thích histamin và leucotrien tại tế bào mast. Tuy nhiên, thuốc không đối kháng được với các chất trung gian hóa học khi chúng đã được phóng thích ra. Vì vậy, thuốc không có tác dụng kháng viêm và làm giãn phế quản.

Chỉ định

Natri cromolyn (dinatri cromoglycat) khác với hầu hết các thuốc chống hen suyễn khác ở chỗ nó chỉ có giá trị khi dùng dự phòng hen suyễn do dị ứng và do gắng sức. Thường dùng kéo dài từ 6 tháng đến 1 năm.

Cromolyn hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sử dụng trong hen suyễn, thuốc phải dùng theo cách đặc biệt, bằng cách hít (xông) bột dạng mịn hoặc dung dịch phun mù. Khi dùng bằng hít hoặc miệng, ít hơn 10% được hấp thu, phần lớn được thải trừ dưới dạng nguyên chưa chuyển hóa.

Tác dụng phụ – thận trọng

Đôi khi gây kích thích cổ họng, gây khô rát, ho, khô khè...

Không dùng cho suyễn cấp tính, thuốc chỉ cho tác dụng sau 2–4 tuần sử dụng.

Dạng dùng

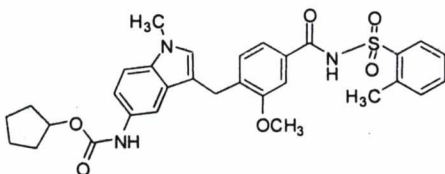
Dạng dung dịch khí dung 20 mg/3 ml.

Liều dùng

Người lớn 20 mg, 2–4 lần ngày

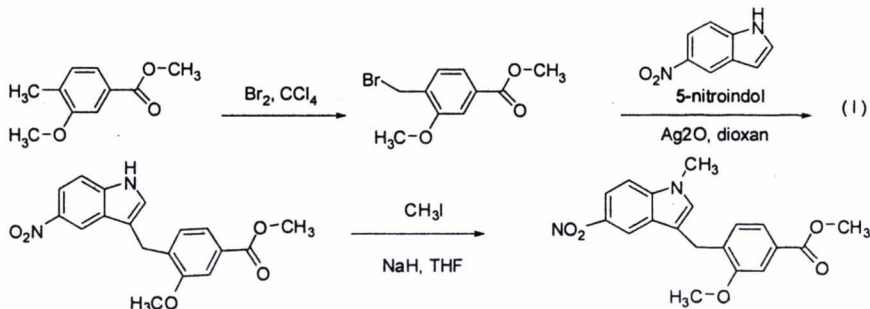
2.2. Thuốc kháng thụ thể leucotrien

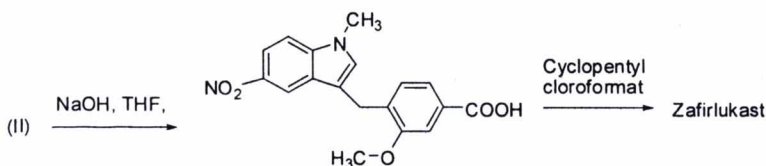
ZAFIRLUKAST



Tên khoa học: [3-[[2-methoxy-4-[[[(2-methylphenyl) sulfonyl]amino] carbonyl] phenyl] methyl]-4-methyl-1H-indol-5-yl] carbamid acid cyclopentyl ester.

Điều chế





Tính chất

Chất rắn màu trắng, điểm chảy 138–140 °C

Tác dụng

Tác dụng đối kháng chọn lọc trên thụ thể cysteinyl leukotrien D4 và E4, trong đó cysteinyl leukotrien là chất phản ứng chậm gây phản ứng quá mẫn, làm co thắt cơ trơn phế quản, có liên quan đến sinh bệnh học của hen suyễn.

In vitro zafirlukast có tác động ức chế isoenzym cytochrom P450 3A4 và 2C9.

Sử dụng zafirlukast tiền trị liệu ở người bị hen suyễn, nhờ khả năng ức chế sự co thắt khí phế quản gây ra bởi sulfid oxyd, không khí lạnh và các tác nhân khác như cỏ, bụi, lông mèo...

Dùng trong phòng và trị hen suyễn. Chỉ sử dụng trị hen suyễn ở thời kỳ nhẹ đến trung bình, không dùng cho bệnh nhân trong cơn kịch phát cấp tính.

Tương tác thuốc

Astemizol, cyclosporin các tác nhân chẹn dòng calci như felodipin, isradipin, nifedipin, nifedipin... dùng đồng thời phải thận trọng vì zafirlukast ức chế isoenzym cytochrom P450 3A4.

Carbamazepin, phenytoin, tolbutamid... dùng đồng thời với zafirlukast cũng cần phải theo dõi nồng độ các thuốc này trong huyết tương vì zafirlukast có khả năng ức chế isoenzym cytochrom P450 2C9.

Erythromycin, terfenadin, theophyllin, làm giảm nồng độ zafirlukast trong huyết tương, do erythromycin làm giảm sinh khả dụng của zafirlukast.

Warfarin khi dùng chung với zafirlukast có thể tăng thời gian prothrombin do ức chế isoenzym cytochrom P450 2C9, cần thay đổi liều warfarin cho phù hợp.

Tác dụng phụ

Nhức đầu, nôn mửa

Liều dùng

Người lớn 20 mg/ lần, ngày 2 lần. Dùng cách xa bữa ăn 1–2 giờ.

Trẻ em dưới 12 tuổi không được dùng.

Bảo quản

Bảo quản ở 20–25 °C, tránh ẩm và ánh sáng.

Chất tương tự: Monterlukast, Zileuton

TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời đúng nhất trong các câu sau

1. Định lượng theophyllin bằng NaOH sau khi cho sản phẩm phản ứng với bạc nitrat là dựa vào:
A. H của linh động của các H-N trên nhân xanthin
B. H của linh động của các nhóm OH⁻ trên nhân thơm
C. Acid nitric tạo thành trong dung dịch
D. Tất cả A, B, C đều sai
2. Thận trọng khi dùng theophyllin cho người bị Gout vì:
A. Thuốc làm giảm đào thải acid uric qua đường tiểu
B. Thuốc làm tăng sự phóng thích acid uric khỏi phức hợp với protein huyết
C. Thuốc có thể làm gia tăng sự tạo thành acid uric
D. A và C đúng
3. Phản ứng định tính đặc trưng của nhân xanthin trong phân tử theophyllin là phản ứng:
A. Vitali Moren
B. Murexit
C. Kết tủa bạc nitrat
D. Tạo phẩm màu azoic với acid sulfanilic.

Trả lời ngắn các câu sau

4. Đánh dấu A vào các ô tương ứng với các thuốc cường giao cảm tác động ưu tiên trên β_2 , dấu B vào các ô tương ứng với các thuốc cường giao cảm tác động ưu tiên trên β_1 , dấu C vào các ô tương ứng với các thuốc cường giao cảm tác động cả α và β ,

☐ Adrenalin	☐ Ephedrin	☐ Bambuterol	☐ Ibuterol
☐ Isoprenalin	☐ Albuterol	☐ Terbutalin	☐ Metaprotenerol
☐ Fenoterol	☐ Tolbuterol	☐ Clenbuterol	
5. Theophyllin: cấu tạo, các phản ứng định tính, định lượng.
6. Nêu 4 cơ chế tác động của theophyllin.
7. Nêu các tác dụng phụ quan trọng của theophyllin.
8. Salbutamol: cơ chế tác động, chỉ định, tác dụng phụ và chống chỉ định.
9. Nêu năm tác dụng phụ quan trọng của nhóm thuốc cường giao cảm.

HORMON VÀ THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN HORMON

Bài 56

HORMON TUYẾN YÊN VÀ VÙNG DƯỚI ĐỒI

MỤC TIÊU

1. Quan niệm mới về hormon, vai trò các hormon của tuyến yên và vùng dưới đồi.
2. Tính chất vật lý, hóa học của một số hormon.
3. Một số phương pháp kiểm nghiệm hormon.
4. Tác dụng, chỉ định, cách sử dụng một số hormon.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Giới thiệu về hormon

Danh từ Hormon từ chữ Hy Lạp “Harman” có nghĩa là kích thích, lần đầu tiên được đưa ra vào năm 1904 bởi Wiliam Bayliss và Ernest Staling để mô tả tác dụng của secretin một chất được sản xuất ở tá tràng, kích thích sự bài tiết dịch tụy. Trước kia hormon được định nghĩa là “những chất hóa học được tiết ra từ những tuyến nội tiết, đổ thẳng vào hệ bạch huyết, có tác dụng kích thích và điều hòa hoạt động sinh lý của cơ thể”.

Giống các vitamin cũng là những chất có tác dụng xúc tác hay điều hòa những quá trình sinh lý của cơ thể, ở nồng độ rất thấp nhưng các hormon tác dụng và hủy nhanh chóng, ngoài ra hormon là chất do cơ thể tạo ra trong khi các vitamin thì cơ thể không tự tạo ra.

Theo định nghĩa trên các hormon phải do các tuyến đặc biệt được gọi là các tuyến

nội tiết và đổ thẳng vào máu để dẫn truyền tác dụng đến nơi nhận. Tuy nhiên có nhiều hormon không được tiết ra từ tuyến nội tiết mà tạo thành ngay từ mô như acetylcholin, histamin... những chất này được gọi là những hormon phi tuyến. Gần đây người ta tìm ra những eicosanoid được tạo thành từ acid arachidonic có tác dụng như hormon nhưng lại tác dụng tại chỗ mà không cần đổ vào máu như các prostaglandin. Do đó hiện nay định nghĩa hormon đã được mở rộng: "Hormon là những chất được tiết ra từ những tế bào đặc hiệu và tác dụng lên receptor đặc hiệu".

1.2. Vai trò của hormon

Hormon có vai trò rất khác nhau nhưng tất cả đều có đặc điểm chung là: tất cả các hormon đều đóng vai trò cực kỳ quan trọng đối với sự tồn tại và phát triển của cơ thể bởi vì tuy chỉ với một số lượng rất nhỏ, tồn tại trong thời gian rất ngắn các hormon đã có tác dụng rất mạnh trên quá trình chuyển hóa tham gia vào mọi quá trình hoạt động của cơ thể. Khác với nhiều chất khác chỉ một sự rối loạn nhỏ về hormon (thừa hay thiếu) đều dẫn đến những rối loạn lớn thậm trí rất nặng của cơ thể, thí dụ: thiếu insulin ($< 8 \text{ mg/24 giờ}$) gây ra đái đường, thừa insulin ($> 8 \text{ mg/24 giờ}$) gây co giật thậm chí tử vong ($> 20 \text{ mg/24 giờ}$), thiếu hormon tuyến giáp gây bướu cổ, thừa thì gây Basedow, thiếu hormon tuyến yên mắc bệnh lùn và thừa thì ngược lại bệnh cao kều và rất nhiều thí dụ khác nữa chứng tỏ tầm quan trọng của hormon. Lượng hormon trong cơ thể phải luôn hằng định và được đảm bảo bởi những cơ chế phản hồi phức tạp.

Ngoài những ứng dụng trong y học các hormon còn được sử dụng trong nhiều lĩnh vực khác đặc biệt là trong lĩnh vực nông nghiệp. Nhiều thuốc kích thích tăng trưởng động, thực vật là những hormon. Vì lý do trên các chế phẩm hormon ngày càng đóng vai trò quan trọng đối với đời sống và nhu cầu này càng lớn.

1.3. Hormon tuyến yên và vùng dưới đồi

Tuyến yên sản xuất ra các hormon chi phối hoạt động của các tuyến nội tiết khác, tuy nhiên tuyến yên lại chịu sự kiểm soát của các hormon vùng dưới đồi nên ở đây chúng ta xem xét các hormon tuyến yên trong mối liên quan với vùng dưới đồi.

Vùng dưới đồi là trung tâm điều hòa của hệ thống nội tiết, nó nhận những thông tin từ hệ thần kinh trung ương và tiết ra những hormon (hay những yếu tố khi chưa xác định được cấu trúc) điều hòa hoạt động của tuyến yên.

Có hai loại hormon là:

- Yếu tố giải phóng (RF: releasing factor) kích thích tuyến yên giải phóng các hormon.
 - Yếu tố ức chế (IF: inhibiting factor) ức chế tuyến yên giải phóng các hormon.
- Tất cả các sản phẩm của tế bào dưới đồi đều có cấu trúc polypeptid

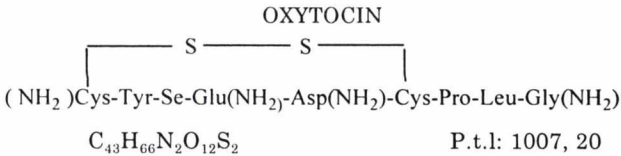
Bảng 56.1. Các hormon và yếu tố vùng dưới đồi

Tên (tiếng Anh)	Viết tắt	Tên (tiếng Việt)	Chức năng
Thyroliberin (thyrotropin–releasing hormone)	TRH	Hormon giải phóng Thyrotropin của tuyến yên	Giải phóng thyrotropin và prolactin. Có tác dụng chống trầm cảm
Gonadoliberin (gonadotropin–releasing hormone)	Gn–RH	Hormon giải phóng gonadotropin	Kiểm soát giải phóng kích sinh dục tố
luteinizing hormon – releasing hormone	LH–RH	Hormon giải phóng Hoàng thể tố	Hormon ức chế giải phóng hoàng thể tố
Somatoliberin (Growth–releasing factor)	GRF	Yếu tố giải phóng Tăng trưởng	
Somatostatin		Somatostatin	Ức chế sự giải phóng thyrotropin (TSH) và somatotropin của tuyến yên
Luteinizing hormon – releasing inhibiting factor	LH–RIF	Hormon ức chế giải phóng hoàng thể tố	Ức chế giải phóng hoàng thể tố
Prolactin–releasing factor	PRF	Yếu tố giải phóng Prolactin	Kích thích giải phóng Prolactin
Prolactin inhibit factor	PIF	Yếu tố ức chế giải phóng Prolactin	Ức chế giải phóng prolactin
Corticotropin– releasing hormon	CRF	hormon giải phóng corticotropin	Kiểm soát sự giải phóng corticotropin
Melanotocyt– stimulating hormon –releasing factor	MRF	Yếu tố kích thích giải phóng kích hắc tố	Kích thích giải phóng kích hắc tố
Melanocyte– stimulating hormon release – inhibiting factor	MIF	Yếu tố ức chế giải phóng kích hắc tố	Ức chế giải phóng kích hắc tố

Bảng 56.2. Các hormon tuyến yên

	Tên (tiếng Anh)	Viết tắt	Tên (tiếng việt)	Chức năng
Thùy trước tuyến yên	Adrenocorticotropic hormon	ACTH	Kích thích tổ võ thượng thận	Kích thích tổng hợp và tăng tiết corticoid
	Follicle stimulating hormon	FSH	Kích noãn tố	
	Luteinizing hormon	LH	Kích hoàng thể tố	
	Prolactin	PRL	Kích nhũ tố	
	β- Lipotropin hormon	β-LPH	Hormon chuyển hóa lipid	
	Somatotropin hormon	STH (GH)	Hormon tăng trưởng	
	Melanocyte	MSH	Kích hắc tố	
	Thyroid stimulating hormon	TSH	Kích tố tuyến giáp	
Thùy sau	Oxytocin		Oxytocin	Kích thích co tử cung
	Vasopressin	ADH	Vasopressin	Tăng tái hấp thu nước ở ống thận và co mạch
Thùy giữa	Melanotropin		Melanotropin	Kích hắc tố

2. MỘT SỐ HORMON CHÍNH



Điều chế

Oxytocin được Pierce chiết từ tuyến yên gia súc năm 1952. Đến năm 1953, Tuppy và Michl xác định được cấu trúc và tổng hợp toàn phần.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan trong nước, 1-butanol, 2-butanol.
[α]_D²⁰ 6.2° (c = 0,53).

Kiểm nghiệm

Thử tinh khiết

Peptid: phương pháp sắc ký lỏng cao áp.

Độc tố của vi khuẩn

Độ vô trùng

Định lượng

Bằng phương pháp sinh học

– So sánh tác dụng hạ huyết áp của chế phẩm với oxytocin chuẩn trên gà đã gây mê.

– So sánh tác dụng co tử cung chuột.

– So sánh lượng sữa tiết ra từ chuột.

Tác dụng

Tác dụng oxytocin là hormon tiết ra từ tế bào thần kinh vùng dưới đồi và dự trữ ở hậu yên. Oxytocin đổ vào tĩnh mạch kích thích co thắt tử cung khi bắt đầu đẻ. Oxytocin có tác dụng kích thích co thắt tuyến vú nên được dùng kích thích tiết sữa dưới dạng thuốc bơm mũi. Oxytocin được FDA cho dùng năm 1962.

Đáp ứng của tử cung với oxytocin phụ thuộc vào giai đoạn của sản phụ. Trong giai đoạn đầu, oxytocin chỉ tác dụng ở nồng độ rất cao. Oxytocin tác dụng mạnh nhất ở giai đoạn cuối. Oxytocin kích thích cơ trơn tử cung bằng cách tăng tính thấm Na^{++} của màng sợi cơ. Tác dụng của oxytocin cũng có thể thông qua prostaglandin vì thế những thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin đều làm giảm tác dụng oxytocin.

Estrogen đóng vai trò trong đáp ứng oxytocin. Khi nồng độ estrogen cao đáp ứng tăng và ngược lại. Progesteron lại đối kháng với tác dụng co tử cung của oxytocin. Liều cao oxytocin làm giảm nhẹ cả huyết áp tâm trương và tâm thu thông qua sự giãn cơ trơn tim.

Chỉ định

Tăng co thắt tử cung, thúc đẻ.

Dùng điều trị xuất huyết khi mổ tử cung.

Kích thích tiết sữa.

Tác dụng phụ

Nôn, buồn nôn, kháng lợi tiểu nên là tăng dịch huyết tương khi dùng liều cao.

Kích ứng mũi khi dùng dạng thuốc nhỏ mũi.

Tăng bilirubin huyết, gây vàng da trên trẻ sơ sinh. Có thể gây xuất huyết võng mạc. Thận trọng với những bệnh nhân đang dùng thuốc gây tê hay gây mê và những bệnh nhân có các bệnh tim mạch vì có thể làm tăng bệnh.

Giảm fibrinogen huyết.

Chống chỉ định

Thai bất thường.

Dạng dùng qua đường mũi chỉ dùng trong tuần đầu sau khi sinh.

Không dùng cho bệnh nhân co giật.

Chỉ sử dụng oxytocin khi có chỉ định rõ ràng.

Tương tác thuốc

Có thể gây hạ huyết áp khi dùng với thuốc tê, mê.

Dạng dùng

Ống tiêm 2 ml có 2 IU.

Ống tiêm 1 ml có 5 và 10 IU.

Ống tiêm 10 ml có 10 IU.

Liều dùng

– Kém co thắt tử cung khi chuyển dạ: tiêm truyền tĩnh mạch chậm 5 IU trong 500 ml dung dịch glucose đẳng trương. Chú ý kiểm soát tốc độ truyền.

– Xuất huyết lúc sổ nhau, mất trương lực sau khi sinh: tiêm bắp 5–10 IU hay tiêm tĩnh mạch chậm.

– Mổ tử cung lấy thai: tiêm qua thành (intramurale) 10–15 IU.

Bảo quản: băng B.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hormon là những chất:
 - A. Tiết từ tuyến nội tiết
 - B. Chỉ tồn tại trong máu
 - C. Tiết từ tuyến nội tiết và đổ thẳng vào máu
 - D. Tiết từ tế bào đặc hiệu và đổ vào máu
 - E. Tiết từ tế bào đặc hiệu và tác dụng lên receptor đặc hiệu
2. Tác dụng của hormon khác vitamin ở chỗ
 - A. Hormon không xúc tác các quá trình sinh học
 - B. Hormon tác dụng ở liều rất nhỏ
 - C. Hormon do cơ thể tạo ra còn vitamin thì không
 - D. Hormon tác dụng chậm hơn vitamin
 - E. Lượng hormon trong cơ thể lớn hơn vitamin

3. Oxytocin được dự trữ ở:

- A. Tuyến hậu yên
- B. Tuyến tiền yên
- C. Tuyến giáp
- D. Tuyến cận giáp
- E. Vùng dưới đồi

4. Đáp ứng oxytocin tăng khi :

- A. Progesteron tăng
- B. Estrogen tăng
- C. Testosteron tăng
- D. Cortison tăng
- E. Thyroxin tăng

5. Định lượng oxytocin bằng phương pháp:

- A. Oxy hóa khử
- B. Iod
- C. Môi trường khan
- D. Sinh học
- E. Acid-base

HORMON TUYẾN GIÁP

MỤC TIÊU

1. Vai trò các hormon của tuyến giáp.
2. Tính chất vật lý, hóa học của một số hormon tuyến giáp.
3. Một số phương pháp kiểm nghiệm hormon tuyến giáp.
4. Tác dụng, chỉ định, cách sử dụng một số hormon tuyến giáp và chất kháng giáp.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Giới thiệu sơ lược tuyến giáp

Tuyến giáp sản xuất hai loại hormon khác nhau: thyroxin và triiodothyronin.

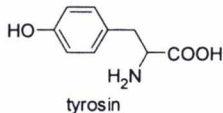
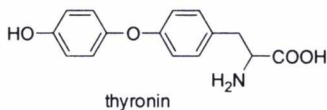
Thyroxin và triiodothyronin là những hợp chất chứa iod với hoạt tính sinh học gồm hai chức năng chính là phát triển cơ thể động vật và người, đặc biệt trên hệ cơ xương và hệ thần kinh trung ương. Trên người trưởng thành duy trì chuyển hóa cơ bản và có ảnh hưởng lên hầu hết tất cả chức năng của các cơ quan trong cơ thể. Chuyển hóa hormon giáp chủ yếu ở gan mặc dù tác dụng của nó ở tế bào và được điều hòa bởi hormon tuyến yên, thyrotropin.

Calcitonin là hormon có bản chất peptid và điều hòa chuyển hóa calci và phospho.

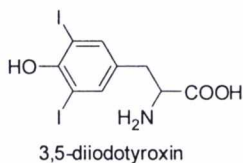
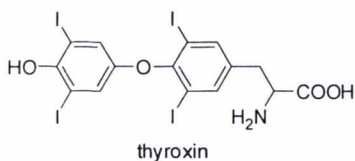
Các bệnh về tuyến giáp gồm hai dạng thiếu năng tuyến giáp gây ngừng phát triển bộ xương, teo bộ phận sinh dục, giảm chuyển hóa cơ bản, sinh bướu cổ, cường tuyến giáp, tăng trao đổi chất, lồi mắt, to tuyến giáp đó là triệu chứng của bệnh Basedow.

1.2. Hormon tuyến giáp (thyroid hormon)

Hormon chính của tuyến giáp là acid amin chứa iod dẫn chất của thyronin và tyrosin

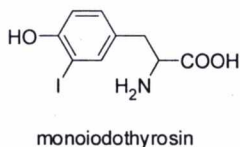
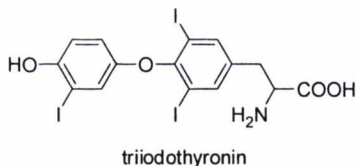


1915 Kendall lần đầu tiên tách hai hormon có chứa iod dạng tinh thể từ tuyến giáp. Tinh thể tách ra có hiệu quả sinh lý tương tự dịch chiết tuyến giáp đó là thyroxin và 3,5-diiodotyrosin :



Bảy năm sau cấu trúc của thyroxin đã được xác định bởi Harington, và 1927 Harington và Barger đã tổng hợp hormon.

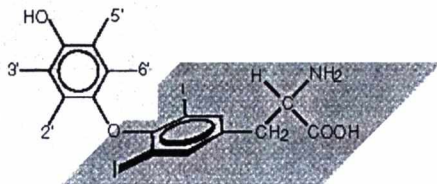
Sau khi tách và xác định cấu trúc của thyroxin, người ta cho rằng tất cả hoạt tính hormon của tuyến giáp là do thyroxin. Tuy nhiên, khi nghiên cứu cẩn thận người ta thấy chế phẩm thô tuyến giáp có hoạt tính hơn thyroxin. Điều bí ẩn đã được giải thích bởi khám phá, chiết xuất và tổng hợp triiodothyronin bởi Gross, Pitt-Rivers và Roche (1952). Ngoài ra, Fink năm 1948 cũng chiết ra một hormon khác, đó là monoiodotyrosin:



1.3. Liên quan giữa cấu trúc và tác động dược lực

– Hợp chất thế mono ở vị trí 3' mạnh hơn thế 2 lần ở 3' và 5'. Vì thế, triiodothyronin thế 5 lần mạnh hơn thyroxin, trong khi 3'-isopropyl-3,5-diiodothyronin 7 lần mạnh hơn.

– Bản chất không gian của hormon giáp đóng vai trò quan trọng trong hoạt tính hormon. Thyroxin tự nhiên dạng tả tuyến L (–) dạng hữu tuyến kém tác dụng 3 lần. Thyroxin tổng hợp dạng racemic.



Trong thyronin 2 vòng tạo thành góc 120° ở cầu ether oxygen và quay tự do quanh trục.

Khi iod ở 3,5 nằm cùng một mặt phẳng, sự quay của hai vòng bị hạn chế, và chúng có khuynh hướng vuông góc với các phần khác. Chính cấu trúc như vậy cho tác dụng tốt do phù hợp với receptor, nhưng cũng phải nói thêm rằng các yếu tố như mối quan hệ giữa thuốc và protein huyết tương, tốc độ đi vào nhân tế bào, và tốc độ chuyển hóa có thể ảnh hưởng tới hiệu lực hormon.

1.4. Sinh tổng hợp hormon tuyến giáp

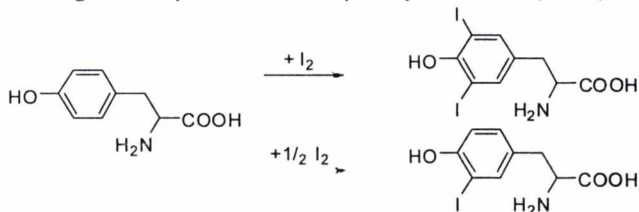
Hormon giáp được tổng hợp và dự trữ như một acid amin của thyroglobulin, một loại protein có kích thước lớn. Các bước tổng hợp, dự trữ và bài tiết của hormon bao gồm hai quá trình chính, hấp thu iod và ghép đôi tạo hormon giáp.

Hấp thu ion iodid bởi tuyến giáp:

– Oxy hóa iodid bởi thyroid peroxidase một enzym sử dụng H_2O_2 làm tác nhân oxy hóa.

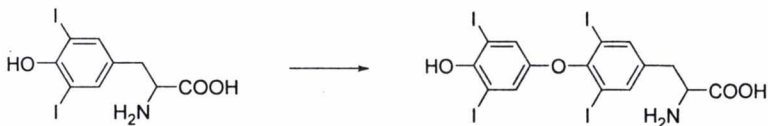


Iodo hóa tyrosin và ghép đôi thành thyroxin và các hormon khác. Cơ chế chính xác của quá trình iodid hóa thyronin chưa rõ tuy nhiên Magnusson và cộng sự (1984) đã chứng minh sự xúc tác của một enzym liên kết (E-OI).



Ghép đôi tạo thyroxin và các hormon khác:

Quá trình này bao gồm quá trình oxy hóa (xúc tác vẫn là thyroid peroxidase) và ghép đôi nhờ một enzym cắt mạch và sau đó ghép đôi có lẽ theo cơ chế gốc tự do.



1.5. Sự tiết và điều hoà hormon tuyến giáp

Thyroxin và triiodothyronin được tổng hợp và dự trữ trong thyroglobulin, phân giải protein là quá trình quan trọng để giải phóng hormon giáp. Phân tử khối thyroglobulin là 660 kDa và chứa khoảng 300 carbohydrate và 5500 acid amin, nhưng trong số đó chỉ có 2 đến 5 là thyroxin. Thyroglobulin bị phá vỡ bởi thiol endopeptidase với sự xúc tác bởi TSH. Thyroglobulin bị thủy phân monoiodotyrosin và diiodotyrosin được giải phóng.

Thyroid hormon được điều hòa bởi hai hormon chính là thyroid stimulating hormon (TSH) và thyrotropin-releasing hormone (TRH).

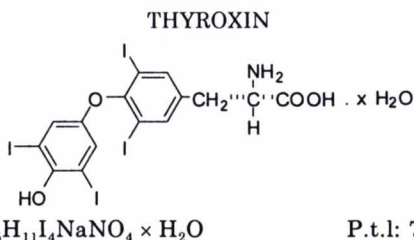
1.6. Liên quan giữa iod và chức năng giáp

Iod được đưa vào cơ thể qua thức ăn và nước uống. Iod được hấp thu qua ruột dưới dạng I^- . Tuyến giáp nhanh chóng hấp thu I^- . Tuyến giáp giữ 1/3 lượng iod của cơ thể và khoảng 100 μg / ngày. Quá trình tập trung iod được kích thích bởi TSH và thioure. Chức năng giáp bình thường đòi hỏi đầy đủ lượng iod, thiếu nó hormon không được tạo ra bình thường. TSH giải phóng ra quá mức bình thường và tuyến giáp trở nên tăng trưởng và phì đại gây bướu cổ.

Nhu cầu iod hàng ngày là 1–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cân nặng. Ở Mỹ lượng iod được quy định cho trẻ em hàng ngày là 40 –120 μg cho trẻ em và cho người lớn là 150 μg , và thêm 25–50 μg cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Rau quả, thịt chứa ít iod trong khi cá chứa nhiều iod.

2. MỘT SỐ HORMON TUYẾN GIÁP CHÍNH



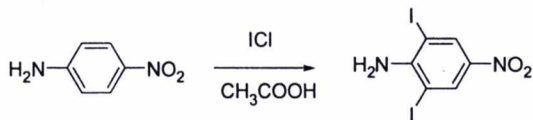
Tên khoa học: O-(4-Hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodo-L-tyrosin

Phân biệt 3 dạng đồng phân của thyroxin:

- Đồng phân D thyroxin (dextrothyroxin): thuốc giảm lipid.
- Đồng phân L thyroxin (levothyroxin): có hiệu quả hormon giáp.
- Đồng phân racemic: có cả hai tác dụng trên nhưng yếu hơn.

Điều chế

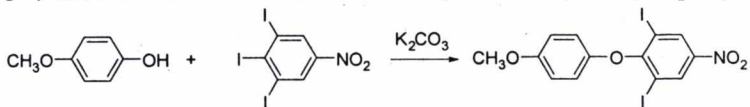
Đi từ *p*-nitroanilin: iodo hóa cho 2,6- diiodo-4-nitroanilin



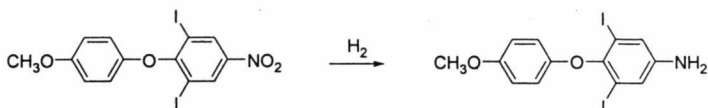
Phản ứng Sandmeyer: diazo hóa và phản ứng với HI với sự có mặt ion Cu^{++} thu được 1,2,3-triiodo-5-nitrobenzen



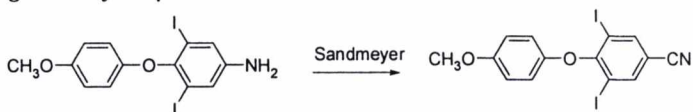
Ngưng tụ 1,2,3-triiodo-5-nitrobenzen với mequinol với sự có mặt K_2CO_3 :



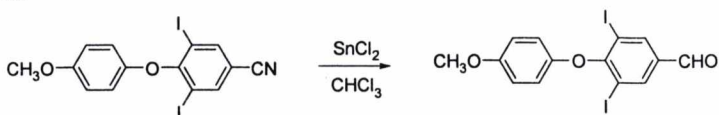
Khử hóa:



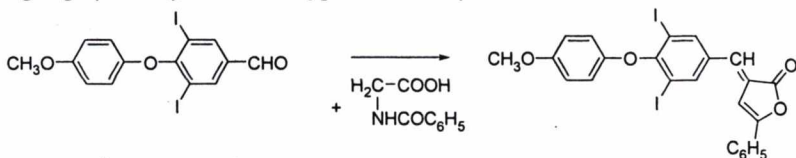
Phản ứng Sandmeyer tạo nitril:



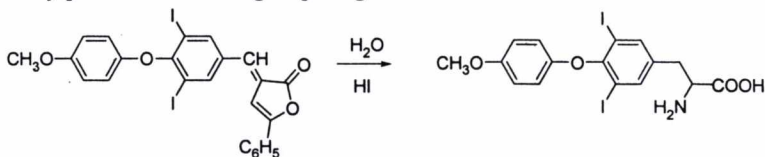
Khử hóa:



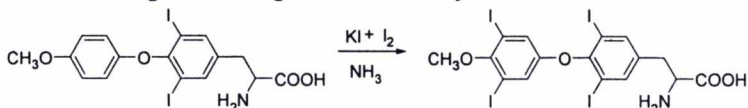
Ngưng tụ aldehyd với acid hypuric thu được azolacton:



Thủy phân và khử hóa giải phóng acid amin:



Iodo hóa trong môi trường amoniac cho thyroxin:



Thyroxin thu được bằng con đường tổng hợp tồn tại dưới dạng racemic.

Tính chất

Bột kết tinh trắng không tan trong nước và hầu hết các dung môi hữu cơ, tan trong kiềm. Nóng chảy ở 234 °C kèm theo phân hủy.

Dạng muối natri màu từ trắng tới vàng nâu hay hơi có màu hồng khi ở ngoài không khí. Tan trong 700 phần nước, 300 phần alcol. Thực tế không tan trong ether, cloroform.

Khi đun nóng với dung dịch acid sulfuric loãng cho hơi iod màu tím bốc lên.

Vô cơ hóa với Na_2CO_3 giải phóng I^- , định tính I^- bằng dung dịch AgNO_3 hay phản ứng với nước clor hay nước javel giải phóng I_2 cho màu nâu tím.

Kiểm định

Định tính

- Các phản ứng hóa học
- Phổ UV cho cực đại ở 325 nm.

Định lượng

- Sắc ký khí.
- Định lượng phần iod kết hợp.
- Định lượng phần Na (dạng muối natri).

Tác dụng

Đồng phân D thyroxin (dextrothyroxin) là thuốc uống tiêu lipid. Dextrothyroxin làm giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), ở bệnh nhân tăng lipid huyết. Hiệu quả của nó trên triglycerid huyết thanh và lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) không rõ ràng. Thuốc được FDA cho phép sử dụng 1967.

Đồng phân levothyroxin được dùng trong điều trị thiếu năng giáp, gồm cả thiếu năng giáp bẩm sinh (chứng đần độn). Thuốc cũng được dùng trong thiếu năng giáp do tuyến yên hay dưới đồi. Levothyroxin khủ thyrotropin trong bướu giáp và có thể dùng phối hợp với thuốc kháng giáp để phòng sự phát triển của thiếu năng giáp hay bướu cổ. Levothyroxin ưa được dùng trong điều trị hơn tuyến giáp và thyroglobulin vì có thể kiểm soát hàm lượng. Levothyroxin được dùng trong lâm sàng từ năm 1950.

Thyroid hormon, cùng với somatotropin, điều hoà sự phát triển xương và răng. Thyroid hormon cũng làm giảm nồng độ cholesterol ở gan và máu và có tác dụng trực tiếp trên hoạt động của nhiều cơ quan.

Tim: làm tăng hoạt động tim. Đối với bệnh nhân thiếu năng giáp, hormon giáp làm tăng chuyển hóa protein và carbohydrat, tân tạo đường, làm thuận lợi huy động glycogen dự trữ, và tăng tổng hợp protein. Sự giải phóng hormon giáp được điều hòa bởi TSH (thyrotropin), tiết ra từ tuyến yên. Thyrotropin được kiểm tra bởi sự giải phóng của TRH từ vùng đồi dưới và bởi cơ chế feedback phụ

thuộc nồng độ thyroid hormon. Do cơ chế này khi dùng liều điều trị hormon giáp ngoại sinh với bệnh nhân hormon bình thường sẽ ức chế sự giải phóng thyroid hormon nội sinh.

Chỉ định

Levothyroxin dùng để điều trị thiếu năng tuyến giáp do bất cứ nguyên nhân nào. Cũng dùng phối hợp với thuốc kháng giáp trạng trong điều trị Basedow.

Chống chỉ định

Bệnh nhân suy thận, có bệnh tim.

Dạng dùng

Viên nén 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200, 300 µg natri levothyroxin.

Bột pha tiêm 200, 500 µg.

Liều dùng

Tùy từng cá nhân, tùy sự đáp ứng của từng người và tùy kết quả xét nghiệm.

Thiếu năng tuyến giáp: dùng bắt đầu với liều thấp và tăng dần tùy vào tình trạng tim mạch người bệnh. Lúc đầu thường là 50 µg sau tăng thêm 25 µg sau 2-3 tuần. Tối đa 200 µg/ngày. Khi sử dụng cần theo dõi trọng lượng cơ thể, tình trạng tim mạch, chuyển hóa cơ bản.

Dextrothyroxin được dùng điều trị bệnh béo phì, giảm lipid huyết và giảm cholesterol huyết.

Cho những bệnh nhân có nguy cơ đột quỵ vì bệnh tim.

Chú ý thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân có bệnh tim, gan, thận và đái đường, bệnh nhân có cơ địa dị ứng dextrothyroxin, phụ nữ có thai. Dextrothyroxin làm giảm ngưỡng glucose nên cần tăng liều thuốc chống đái đường. Ngoài ra dextrothyroxin có thể tăng tác dụng glycosid tim.

Liều dùng của levothyroxin ở bệnh nhân là phụ nữ có thai cần tăng hơn có lẽ nồng độ thyroid gắn globulin huyết thanh tăng bởi estrogen. Nồng độ TSH ở phụ nữ có thai cần phải xác định từng quý và levothyroxin giữ nồng độ TSH trong huyết tương bình thường.

3. THUỐC KHÁNG GIÁP

3.1. Sơ lược các chất kháng giáp

Quá trình tổng hợp thyroxin chia làm bốn giai đoạn:

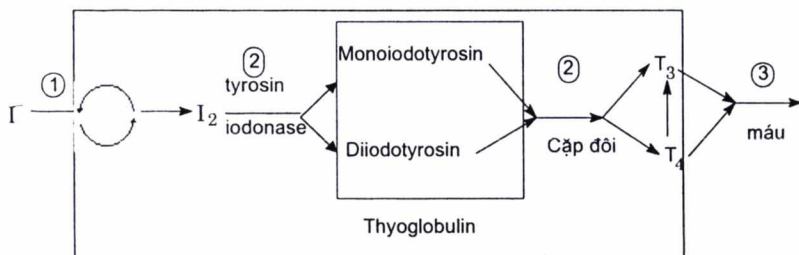
- Gắn iod vào tuyến
- Oxy hóa I^- thành iod tự do

– Tạo mono và diiodotyrosin

Ghép hai iodytyrosin thành thyroxin

Một số lượng lớn các hợp chất có khả năng gây cản trở, trực tiếp hay gián tiếp sự tổng hợp, sự tiết hay tác dụng thyroid hormon. Có thể chia thành 4 nhóm: (1) thuốc kháng giáp, các thuốc này ức chế trực tiếp sự tổng hợp thyroid hormon; (2) thuốc ức chế ionic, ức chế sự vận chuyển iod; (3) nồng độ cao của iod tự nó cũng làm giảm sự tiết thyroid hormon từ tuyến giáp và làm giảm tổng hợp hormon; (4) iod phóng xạ phá hủy tế bào giáp trạng.

Cũng có thể phân loại theo cơ chế tác động (xem sơ đồ 56.1)

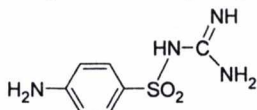


Sơ đồ 56.1. Cơ chế tác động của các thuốc kháng giáp

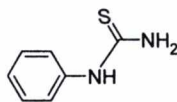
1) Thiocyanat; 2) Carbimazol, Benzylthiouracil, sulfamid; 3) Lithium

3.2. Lịch sử phát triển các chất kháng giáp

Sự nghiên cứu cơ chế sự phát triển của bướu cổ bắt đầu với sự theo dõi sự phát triển bướu cổ trên thỏ với chế độ ăn rất nhiều lá bắp cải. Điều này có thể là do sự có mặt ion thiocyanat trong lá bắp cải. Sau đó có hai chất gây ra bướu cổ được tìm ra là sulfaguanidin và phenylthioure.



sulfaguanidin



phenylthioure

Các nhóm chất kháng giáp đã được tìm từ 1940:

- Dẫn chất thioure, bao gồm tất cả những chất hiện nay đang sử dụng.
- Dẫn chất anilin, gồm một số sulfamid có tác dụng ức chế thyroid hormon.
- Các polyphenol, như resorcinol. Các chất này gây bướu cổ khi dùng làm chất lột da.

Một số chất khác không xếp vào các loại trên.

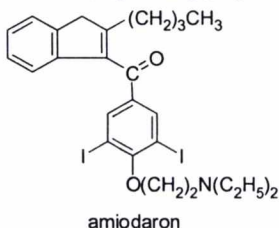
Thioure và các dẫn chất mạch thẳng, dị vòng chứa nhóm thioureylen có hiệu quả antithyroid trên người. Mặc dù, hầu hết tác dụng liên quan chặt chẽ nhóm thioure nhưng có vài trường hợp nguyên tử nitơ được thay thế bằng O hay S,

chỉ có nhóm thioamid là chung cho tất cả. Trong các hợp chất dị vòng, các chất tiêu biểu là dẫn chất lưu huỳnh của imidazol, oxazol, hydantoin, thiazol, thiadiazol, uracil và acid barbituric.

L-5-vinyl-2-thiooxazolidon (goitrin) gây bướu cổ có trong bắp cải hay những cây họ cải. Các cây này được bò ăn và hợp chất này tìm thấy trong sữa bò ở vùng bị bướu cổ ở Finland, nó tác dụng như propylthiouracil.

Thiopental và các thuốc hạ đường huyết sulfonylure có tác dụng kháng giáp yếu trên động vật thực nghiệm. Điều này không thấy trên người ở liều điều trị. Tuy nhiên, tác dụng kháng giáp trên người đã thấy ở dimercaprol, aminoglutethimid, và muối lithium.

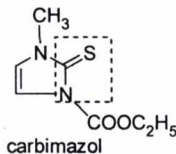
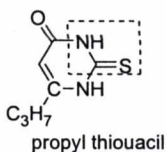
Khi lượng iod tăng cao cũng có tác dụng kháng giáp. Amiodaron là một thí dụ:



Đây là thuốc giàu iod dùng điều hòa nhịp tim, nhưng lại có hiệu quả trên chức năng giáp.

3.3. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng dược lý các chất kháng giáp

Trong những chất tìm thấy có tác dụng kháng giáp trạng phần lớn đều có nhóm: $(S=C=N-)$



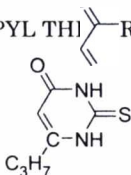
3.4. Cơ chế tác động

Các thuốc kháng giáp ức chế sự tạo thyroid hormon bởi sự gắn iod vào tyrosin của thyroglobulin; chúng cũng ức chế sự gắn đôi iodotyrosin thành iodothyronin. Các thuốc này cản trở oxy hóa của ion iodid và iodotyrosyl. Taurog (1976) chứng minh rằng thuốc ức chế peroxidase, bằng cách đó ức chế oxy hóa iodid hay iodotyrosyl thành dạng hoạt động.

Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng phản ứng cặp đôi nhạy cảm với thuốc kháng giáp trạng như propylthiouracil hơn phản ứng iodo hóa.

3.5. Một số thuốc kháng giáp chính

PROPYL THIURACIL



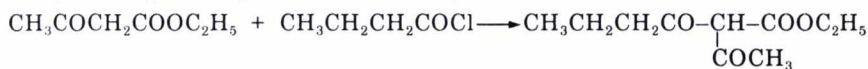
$C_7H_{10}N_2OS$

P.t.l: 170,23

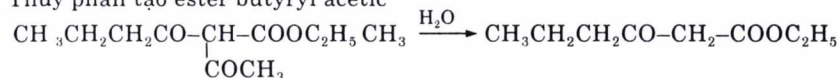
Tên khoa học: 2,3-Dihydro-6-propyl-2-thioxo-4(1H)pyrimidinon

Điều chế

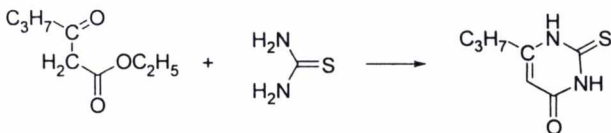
Acetylacetic phản ứng với clorid acid butyric



Thủy phân tạo ester butyryl acetic



Ngưng tụ với thioure



Tính chất

Bột kết tinh hay tinh thể trắng hay màu kem nhạt không mùi. Hơi tan trong methanol, ethanol, rất ít tan trong ether, nước. Tan trong dung dịch nước hydroxyd kiềm.

Nóng chảy ở 217-221°C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ UV, phổ IR

Phản ứng hóa học: lấy 20 mg chế phẩm thêm 8 ml nước brom và lắc trong ít phút. Đun sôi cho tới khi mất màu, để lạnh và lọc. Thêm 2 ml $BaCl_2$ tạo trắng tạo thành.

Tác dụng

Propylthiouracil là dẫn chất thioure, khác với methimazol và những thuốc kháng giáp khác cả về cấu trúc và tính chất. So với methimazol, propylthiouracil có thời gian tác dụng ngắn hơn và ít đi qua nhau thai và qua sữa. Propylthiouracil được

dùng kháng giáp cho phụ nữ có thai. Propylthiouracil được FDA cho phép năm 1947.

Propylthiouracil tác dụng trực tiếp trên bước đầu tiên trong quá trình tổng hợp thyroid hormon ở tuyến giáp. Propylthiouracil ức chế thyroid peroxidase, ức chế sự gắn iod vào thyroglobulin, iod bị chệch hướng ra khỏi thyroglobulin. Propylthiouracil vào thể cản trở oxy hóa iodid và iodotyrosyl. Cuối cùng lượng thyroid hormon giảm đi.

Chỉ định

Dùng trong bệnh Basedow và chuẩn bị phẫu thuật tuyến giáp. Đây là thuốc kháng giáp trạng dùng phổ biến ở Mỹ.

Tác dụng phụ

Giống như methimazol. Riêng triệu chứng phát ban, mề đay, rụng tóc, tăng màu da khoảng 1% bệnh nhân

Tương tác thuốc

Iod, iodid hay một số thuốc chứa iod như amiodaron có thể đối kháng tác dụng của propylthiouracil. Propylthiouracil có thể và làm tăng nồng độ digoxin, theophyllin trong máu do làm giảm chuyển hóa.

Dạng dùng

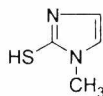
Viên 25 mg, 50 mg, 100 mg

Liều dùng

Tùy từng cá nhân và tình trạng bệnh cường giáp. Khởi đầu có thể 50 – 100 mg trong 8 giờ. Tối đa 500 mg/ngày.

Bảo quản: bảng B

METHIMAZOL



$C_4H_6N_2S$

P.t.l: 114,17

Tên khoa học: 1,3-dihydro-1-methyl-2H-imidazol-2-thion

Tác dụng

Methimazol ít có nguy cơ gây mất bạch cầu so với propylthiouracil. Methimazol được FDA cho dùng từ năm 1950. Tương tự propylthiouracil trừ tác dụng ức chế chuyển thyroxin T_4 ngoại biên thành triiodothyronin (T_3).

Chỉ định

Cường giáp, nhiễm độc giáp.

Tác dụng phụ

Phát ban, mề đay, rụng tóc, tăng màu da khoảng 3–5% bệnh nhân.

Đau đầu, nôn, buồn nôn, phù.

Các phản ứng phụ trên máu có thể gặp khi dùng methimazol mặc dù các kết quả lâm sàng cho thấy ít hơn propylthiouracil. Các dấu hiệu thường gặp là giảm bạch cầu (15% với người lớn và 25% với trẻ em).

Rối loạn chức năng gan có thể gặp khi điều trị bằng methimazol. Cần theo dõi chức năng gan cũng như những triệu chứng lâm sàng nhất là với trẻ em.

Chứng đau khớp gặp trên 5% bệnh nhân. Chứng đau cơ cũng gặp ở trẻ em.

Hư thận là tác dụng phụ ít gặp nhưng khi có triệu chứng cần ngừng thuốc.

Khi dùng thuốc lâu dài có thể gây thiếu năng giáp.

Chống chỉ định

Phụ nữ có thai và cho con bú vì thuốc có thể đi qua sữa. Tuy nhiên cũng có chỉ định cho phụ nữ đang cho con bú với liều < 15 mg/ ngày.

Bệnh gan, suy tủy xương, bệnh thận

Tương tác thuốc

Iod, iodid hay một số thuốc chứa iod như amiodaron có thể đối kháng methimazol. Methimazol có thể tăng nồng độ digoxin, theophyllin trong máu do ức chế chuyển hóa.

Dạng dùng

Viên nén 5 mg, 10 mg

Liều dùng

- Cường giáp: 15 mg/ ngày chia 3 lần (quá 40 mg/ngày có thể gây mất bạch cầu).
- Nhiễm độc giáp: 15 –20 mg/ ngày.

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Khi sử dụng thyroxin cần theo dõi:

- | | |
|------------------|----------------------|
| A. Chức năng gan | B. Chức năng thận |
| C. Công thức máu | D. Chuyển hóa cơ bản |
| E. Điện tim | |

2. Hoạt tính hormon của các hormon tuyến giáp theo thứ tự:

Levothyroxin dextrothyroxin triiodothyronin monoiodothyroxin

1

2

3

4

- | | |
|------------------|------------------|
| A. 1 > 2 > 3 > 4 | B. 2 > 3 > 4 > 1 |
| C. 3 > 2 > 1 > 4 | D. 3 > 1 > 2 > 4 |
| E. 4 > 3 > 2 > 1 | |

3. Các enzym nào sau tham gia vào tổng hợp thyrocin
- A. Reductase
 - ☒ B. Peroxydase
 - C. Catalase
 - D. ADN gyrase
 - E. Peptidase
4. Để tránh bướu cổ cần dùng lượng iod:
- A. Càng nhiều càng tốt
 - B. Càng ít càng tốt
 - C. $> 250 \mu\text{g/kg}$
 - ☒ D. $120\text{--}150 \mu\text{g/kg}$
 - E. $30 \mu\text{g/kg}$
5. Thyroxin có tác dụng:
- A. Làm chậm nhịp tim
 - B. Điều hòa lipid huyết
 - C. Điều hoà chuyển hóa calci
 - ☒ D. Sử dụng năng lượng và chuyển hóa cơ bản
 - E. Chuyển hóa đường huyết

HORMON TUYẾN TUY VÀ THUỐC HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

MỤC TIÊU

1. Vai trò các hormon của tuyến tụy.
2. Tính chất vật lý, hóa học của một số hormon tuyến tụy.
3. Một số phương pháp kiểm nghiệm hormon tuyến tụy.
4. Tác dụng, chỉ định, cách sử dụng một số hormon tuyến tụy và thuốc hạ đường huyết.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Lịch sử tìm ra insulin

Từ 1869 một sinh viên người Đức, Paul Langerhans đã phát hiện ra rằng tuyến tụy chứa hai nhóm tế bào khác nhau: *tế bào nang* tiết ra những enzym tiêu hóa và nhóm *tế bào ở vùng đảo Langerhans* có chức năng khác.

Sau này người ta lại thấy đảo Langerhans lại chứa bốn nhóm tế bào khác nhau, mỗi trong số chúng lại tổng hợp và tiết ra một hormon polypepid: insulin ở tế bào β (B) và glucagon ở tế bào α (A), somatostatin ở tế bào δ (D) và pancreatic polypeptid ở tế bào P hay F. Tế bào β chiếm 60–80% tế bào đảo Langerhans.

Sau sự phát hiện ra nhóm tế bào đặc biệt của tuyến tụy của Langerhans các nhà khoa học cố gắng tìm hiểu chức năng của các tế bào này. 1889 Oskar Minkowski và Joseph Von Mering thấy dịch chiết từ tụy chó ức chế triệu chứng tương tự đái đường. 1900 Gurg Ludwig Zuetzer một bác sĩ nội khoa đã dùng dịch chiết tụy điều trị cho một bệnh nhân đái đường nặng và tương tự năm 1911. L. Scott cũng dùng dịch chiết cồn tụy điều trị đái đường trên chó kết quả đáng khích lệ. Giữa những năm 1916–1920, Nicolas Paulesco thấy rằng khi tiêm dịch chiết tụy thì lượng đường và ceton trong nước tiểu giảm. 1921 Frederick G. Banting (Canada) thấy rằng tế bào đảo tiết ra insulin nhưng hormon này bị phân hủy trong quá trình chiết. Cùng lúc đó Chaeles H Best đã giải quyết thành công bằng cách thất tuyến tụy ngỗng. Tế bào nang

thoái hóa tế bào đảo tách ra mà không bị sáo lộn. Chiết tế bào đảo bằng cồn và acid. Dịch chiết tụy của Banting và Best làm giảm nồng độ glucose trong máu những con chó đái đường. Dịch chiết trên lần đầu tiên đã được áp dụng vào lâm sàng.

1.2. Sự tạo thành insulin ở tế bào β

Ở tế bào β insulin được tạo thành từ proinsulin một chuỗi đơn polypeptid gồm 86 acid amin. Quá trình chuyển proinsulin thành insulin bao gồm sự tách Arg-Arg ở vị trí 31,32 và Arg-lys ở vị trí 64, 65 tạo thành insulin và chuỗi peptid C bởi endopeptidase. Insulin bao gồm hai chuỗi A có 21 acid amin và B có 30 acid amin. Hai chuỗi liên kết với nhau qua hai cầu disulfid, ngoài ra còn một cầu disulfid nằm trên chuỗi A

1.3. Glucagon

Glucagon đã được biết là sản phẩm của đảo Langerhans trước khi phát hiện ra insulin. Glucagon được chiết bởi Murlin và Kimball 1923. Ngược lại, với sự phát hiện ra insulin, rất ít người quan tâm đến glucagon và không được xem như là một hormon quan trọng. Glucagon hiện nay được biết là hormon đóng vai trò trong điều hòa đường huyết và ceton huyết và nó cũng chỉ dùng trong phạm vi hẹp : chống hạ đường huyết. Nó cũng dùng trong X quang ức chế cơ trơn ruột.

Glucagon là một hormon được tổng hợp và tiết ra từ tế bào α đảo Langerhans. Glucagon là polypeptid gồm 29 acid amin. Nó có tác dụng đối nghịch insulin.

1.4. Bệnh đái tháo đường (tiểu đường)

Có nhiều nguyên nhân mà khoa học hiện nay chưa nghiên cứu đầy đủ. Một số trong những nguyên nhân chính là:

- Sự thiếu hụt insulin tiết ra từ tế bào β của đảo Langerhans của tuyến tụy.
- Sự mất nhạy cảm của các receptor của insulin.

Có hai dạng đái tháo đường:

- Đái tháo đường phụ thuộc insulin (týp 1): xảy ra nhiều hơn ở người trẻ có mang yếu tố di truyền và thường nặng. Đặc trưng bởi sự hư hỏng tế bào β dẫn đến sự thiếu hụt insulin.
- Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (type 2): gặp nhiều hơn ở người lớn tuổi. Dạng này được đặc trưng bởi sự thiếu hụt receptor insulin.

2. HORMON TUYẾN TỤY CHÍNH

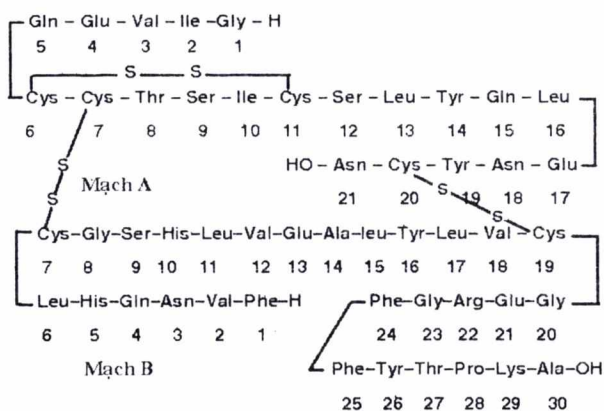
INSULIN

$C_{256}H_{361}N_{65}O_{76}S_6$ (insulin lợn)

P.t.l: 5777,59

$C_{254}H_{357}N_{65}O_{73}S_6$ (insulin bò)

P.t.l: 5733,54



Liên quan giữa cấu trúc và hoạt tính của insulin

Các nghiên cứu cho thấy hoạt tính sinh học của insulin phụ thuộc vào cấu trúc không gian của insulin đồng thời cũng phụ thuộc cấu trúc của các chuỗi đơn. Điều này liên quan tới các vị trí sẽ liên kết với receptor. Một số vị trí đã được xác định là:

– Chuỗi A: 1–Gly; 4–Glu; 5–Gln; 19–Tyr; 21–Asn

– Chuỗi B: 12–Val ; 16–Tyr; 24–phe; 26–Tyr

– Chuỗi peptid của insulin các động vật khác nhau thường ở vị trí 8, 9, 10 (chuỗi A) và 1, 29, 30 (chuỗi B).

Bảng 57.1. Một số vị trí khác nhau trên insulin của một số động vật

Loài	Chuỗi A				Chuỗi B		
	1	8	9	10	1	29	30
Người	gly	Thr	Ser	Ile	Phe	Lys	Thr
Lợn	gly	Thr	Ser	Ile	Phe	Lys	Ala
Bò	gly	Ala	Ser	Val	Phe	Lys	Ala
Cừu	gly	Ala	Gly	Val	Phe	Lys	Ala
Ngựa	gly	Thr	Gly	Ile	Phe	Lys	Ala
Thỏ	gly	Thr	Ser	Ile	Phe	Lys	Ser
Gà	gly	His	Asn	Thr	Ala	Lys	Ala
Cá tuyết	gly	His	Arg	Pro	Ala	Lys	–
Chuột	gly	Thr	Ser	Ile	Phe	Lys	Ser

Sinh tổng hợp insulin

Trong tế bào β insulin được tạo thành từ proinsulin gồm 86 acid amin. Quá trình chuyển proinsulin thành insulin bao gồm sự tách Arg-Arg ở vị trí 31, 32 và Arg-lys ở vị trí 64, 65 tạo thành insulin và chuỗi peptid C bởi endopeptidase. Insulin bao gồm hai chuỗi A có 21 acid amin và B có 30 acid amin. Hai chuỗi liên kết với nhau qua hai cầu disulfid ngoài ra còn một cầu disulfid nằm trên chuỗi A.

Insulin lợn chỉ khác insulin người ở acid amin cuối chuỗi là alanin thay vì threonin, do đó insulin lợn là nguyên liệu tốt nhất để tổng hợp insulin người.

Điều chế

Trước kia insulin chủ yếu được chiết từ tụy gia súc bằng alcol trong môi trường acid. Loại tạp chất và cô đặc dịch chiết rồi kết tủa insulin bằng NaCl ở pH acid. Tinh chế nhiều lần.

Từ 300kg tụy có thể thu 8 – 9 g insulin tinh khiết.

Hiện nay người ta đã tổng hợp toàn phần insulin nhưng giá thành quá cao.

Phương pháp có triển vọng nhất hiện nay là kỹ thuật cấy gen. Có hai phương pháp được sử dụng:

- Đưa gen sinh chuỗi A hoặc B vào *E.Coli*. Sau đó gắn hai chuỗi lại với nhau.
- Đưa gen sinh proinsulin vào *E.coli* sau đó tách chuỗi C bằng enzym.

Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, cloroform, ether, tan trong acid vô cơ và trong kiềm bị phân hủy.

Kiểm nghiệm

Định tính

Sắc ký lỏng cao áp

Thử tinh khiết

UV: dung dịch 0,05% (kl/tt) trong HCl 0,01M, cho độ hấp thụ cực đại ở 276nm và bằng 0,48–0,56.

Kẽm toàn phần: không quá 0,5%

Tro sulfat, giảm khối lượng do sấy khô, chỉ nhiệt tố.

Định lượng

Sắc ký lỏng cao áp

Insulin thường được tính bằng đơn vị quốc tế (IU), đó là lượng insulin cần thiết làm hạ đường huyết của một con thỏ nặng 2 kg lúc đói xuống còn 0,045%. 1 mg insulin tương đương 22 IU.

Tác dụng

Insulin có ảnh hưởng tới chuyển hóa hydratcarbon, lipid và protein. Tế bào chịu

ảnh hưởng nhiều nhất của insulin là cơ (cơ tim, cơ xương), mô mỡ, gan. Chuyển hóa protein: Insulin ảnh hưởng trên sự tổng hợp protein ở ribosom các tế bào. Ở cơ, xương insulin chủ yếu kích thích sự tổng hợp protein và tăng số ribosom. Ở gan ảnh hưởng chủ yếu là trên sự sao chép còn trên cơ tim insulin làm giảm sự giải phóng protein.

Chuyển hóa lipid: Insulin ức chế tổng hợp AMP vòng dẫn đến giảm sự giải phóng acid béo từ mô mỡ. Insulin làm giảm sự cung cấp glycerol ở gan. Như vậy insulin làm tăng acid béo ở gan.

Chuyển hóa hydratcarbon: xúc tác quá trình sử dụng glucose ở tế bào và chuyển glucose thành glycogen ở gan

Tác dụng phụ

Thường là do sự bất thường tỷ lệ đường trong máu (cao quá hay thấp quá), biểu hiện:

Tỷ lệ đường thấp: thay đổi thị giác, da tím tái, lạnh, ẩm, ngủ gà, đói cồn cào, thở nhanh, đau đầu, kích thích, lo âu, run, mệt mỏi,

Tỷ lệ đường cao: đi tiểu nhiều, chóng mặt, khô miệng, khô da, chán ăn, buồn nôn đau bụng.

Insulin có thể gây dị ứng.

Dạng dùng

Thuốc tiêm

Bảo quản

Trong chai lọ kín, nhiệt độ thích hợp, 2–8 °C không để vào đá. Thời gian bảo quản ngắn.

3. SULFAMID HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

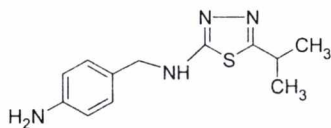
3.1. Lịch sử phát hiện

Để điều trị đái đường người ta sử dụng insulin. Tuy nhiên khi sử dụng insulin có thể gặp nhiều khó khăn:

- Insulin độc
- Chỉ có dạng tiêm
- Giá thành cao

Do đó, chỉ sử dụng insulin khi thật cần thiết. Hiện nay, người ta tìm những chất thay thế insulin trong số đó có các sulfamid. Tuy nhiên, các chất tìm ra không thể thay thế hoàn toàn insulin và chỉ dùng khi tuyến tụy còn tiết ra insulin.

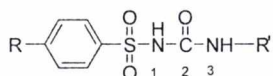
Năm 1942 Janbon (Pháp) khi nghiên cứu của 2-sulfanilamido-5-isopropyl-1,3,4 thiodiazol thì thấy chất này làm hạ đường huyết:



Từ đó, các nhà khoa học đi sâu nghiên cứu các sulfamid trị đái đường. Sau đó, một thời gian ngắn 1-butyl-3-sulfonylure (carbutamid) trở thành sulfonylure đầu tiên được dùng trong lâm sàng trị đái đường. Hợp chất này sau này không được sử dụng nữa vì có tác dụng phụ trên tủy xương nhưng nó mở đường để phát triển một loạt các sulfonylure mới.

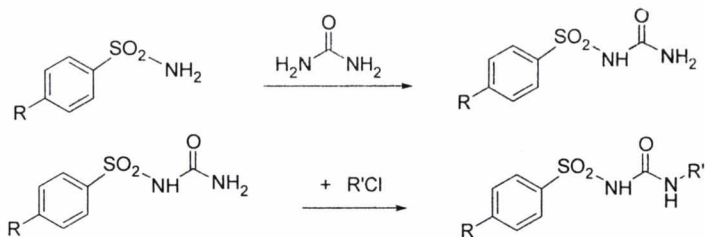
Các sulfamid (nhiều tài liệu gọi là sufonylure) hạ đường huyết thường dùng là những sulfamid mà nhóm NH_2 đã được thay thế bởi các nhóm thế khác nên không có tác dụng kháng khuẩn.

3.2. Liên quan giữa cấu trúc và tác động dược lực



- R' có tính thân dầu và có tác dụng tối đa khi mạch có từ 3 đến 6 C.
- Nếu thay thế R' bằng nhân thơm thì độc tính tăng.
- R đóng vai trò trong việc quyết định thời gian tác dụng của thuốc.

Điều chế



3.3. Cơ chế tác động

Kích thích tuyến tụy tăng tiết insulin, đồng thời nó cũng tác dụng trên hệ adrenergic kiểm soát sự tiết insulin, ức chế sự giải phóng catecholamin. Ngoài ra, sulfonylure ức chế sự tiết glucagon tăng hoạt tính các receptor của insulin. Do đó chỉ có tác dụng trên đái đường typ 2. Cơ chế chưa hoàn toàn rõ ràng nhưng người ta thấy các sulfamid làm giảm liên kết giữa insulin với tế bào tuyến tụy.

Sulfonylure cũng làm tăng insulin nhờ ức chế sự chuyển hóa hormon ở gan. Trong những tháng đầu, lượng insulin trong huyết tương tăng nhanh và đáp ứng của insulin trên chuyển hóa glucose cũng tăng. Khi điều trị lâu dài, lượng

insulin lưu thông giảm, nhưng lượng glucose vẫn được duy trì. Chưa có sự giải thích chính xác về điều này. Có thể lượng glucose giảm lại làm tăng hiệu quả của insulin trên tế bào đích.

Nói chung người ta cho rằng tác dụng của sulfonylure là làm thay đổi tác dụng của insulin trên tế bào đích.

Tất cả các sulfonylure có tác dụng tương tự nhau chỉ khác nhau về tốc độ hấp thu.

3.4. Tác dụng phụ

Tác dụng phụ của sulfonylure là không phổ biến. Khoảng 4% bệnh nhân dùng sulfonylure thế hệ 1 và ít hơn một chút đối với thế hệ 2. Sulfonylure có thể gây phản ứng hạ đường huyết có thể dẫn đến hôn mê.

Các tác dụng phụ khác của sulfonylure là gây buồn nôn, nôn, vàng da, thiếu máu bất sản, tan huyết, các phản ứng tăng nhạy cảm, phản ứng da. Khoảng 10–15% bệnh nhân dùng clorpropamid, xuất hiện những phản ứng với alcol tương tự disulfiram. Sulfonylure, đặc biệt là clorpropamid có thể gây hạ natri huyết. Tác dụng phụ này xuất hiện trên khoảng 5% bệnh nhân và ít hơn đối với glyburid và glipizid. Tác dụng phụ này được dùng cho bệnh nhân đái tháo nhạt nhẹ.

3.5. Tác dụng trị liệu

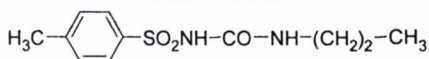
Sulfonylure được dùng cho bệnh nhân đái đường. Những bệnh nhân đái đường típ 2 (dùng < 40 IU insulin/ ngày) đáp ứng tốt với sulfonylure, thường là những người đái đường trên 40 tuổi.

3.6. Chống chỉ định

Đái tháo đường típ 1 phụ nữ có thai, bệnh gan, thận.

3.7. Một số thuốc sulfamid hạ đường huyết thế hệ I

CLORPROPAMID



$C_{10}H_{13}N_2O_3S$

P.t.l: 276,74

Tên khoa học: 4-Chloro-N-[(propylamino)carbonyl]benzenesulfonamid

Tính chất

Tinh thể, tan trong nước ở pH = 6, thực tế không tan ở pH = 7,3, tan trong cloroform. Tan ít trong ether, benzen

Nhiệt độ nóng chảy: 127–129 °C.

UV max (trong HCl 0.01 N): 232,5 nm.

Tác dụng

Clorpropamid hấp thu nhanh và liên kết với protein. Khác với tolbutamid, clopropamid không bị chuyển hóa do đó thải trừ chậm dưới dạng không biến đổi. $T_{1/2}$ khoảng 36 giờ.

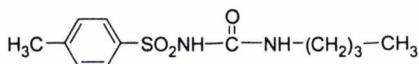
Chỉ định

Dùng trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin tương tự tolbutamid. Không dùng cho người dùng trên 40 đơn vị insulin mỗi ngày.

Liều dùng

100 – 250 mg/ngày.

CARBUTAMID



$C_{11}H_{17}N_3O_3N_2S$

P.t.l: 271,34

Tên khoa học: 4-amino- N- [(butylamino) carbonyl] benzenesulfonamid

Tính chất

Tinh thể, tan trong nước ở pH 5 đến 8

Nhiệt độ nóng chảy: 144–145 °C.

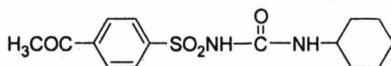
Chỉ định

Trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Liều dùng

1 g/ngày.

ACETOHEXAMID



$C_{15}H_{20}N_2O_4S$

P.t.l: 324,4

Tên khoa học: 4-Acetyl-N-[(cyclohexylamino)carbonyl]benzen sulfonamid

Chỉ định

Tương tự như tolbutamid nhưng tuy acetohexamid có thời gian bán hủy ngắn nhưng sản phẩm chuyển hóa lại có tác dụng nên tác dụng tương đương tolbutamid.

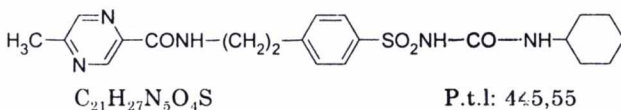
Liều dùng

0,25 – 1,5 g/ngày.

Các sulfamid thế hệ 2 tác dụng mạnh hơn thế hệ thứ nhất 100 lần thời gian bán hủy ngắn hơn (1,5 – 2 giờ) nhưng tác dụng hạ đường huyết kéo dài 12–24 giờ. Mâu thuẫn này vẫn chưa được giải thích.

3.9. Một số thuốc sulfamid hạ đường huyết thế hệ II

GLIPIZID



Tên khoa học: 1-cyclohexyl-3-[[p-[2-(5-methylpyrazin carboxamido) ethyl]phenyl]sulfonyl]ure

Tính chất

Kết tinh từ ethanol là bột kết tinh trắng, ít tan trong acetone, không tan trong ethanol, phân hủy bởi dung dịch KOH loãng.

Nhiệt độ nóng chảy 208–209 °C, cũng có tài liệu ghi 200–203 °C

Kiểm nghiệm

Định tính

Sắc ký lớp mỏng, UV, IR

Hòa tan 50 mg chế phẩm và 5 ml dioxan thêm 1 ml dung dịch 5 g/l fluorodinitro benzen đun sôi trong 2–3 phút màu vàng xuất hiện.

Thử tinh khiết

Tạp chất hữu cơ, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat

Định lượng

Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong 50 ml DMF thêm 0,2 ml dung dịch quinaldin đỏ. Chuẩn độ bằng dung dịch lithium methoxid đến khi chuyển từ màu đỏ sang không màu.

Tác dụng

Glipizid mạnh hơn tolbutamid 100 lần. Tác động tương tự tolbutamid chỉ khác về mặt dược động học. Glipizid được phép sử dụng 1984. Trên *In vitro*, các thuốc acid như warfarin và aspirin tương tác với các sulfonylure thế hệ cũ nhiều hơn sulfonylure thế hệ mới. Sự tương tác thuốc của glipizid có lợi hơn các sulfonylure khác.

Tác dụng phụ

Tương đối ít, thường là tác dụng hạ đường huyết, nổi mẩn da.

Buồn nôn, ói mửa, vàng da, mất bạch cầu, thiếu máu bất sản.

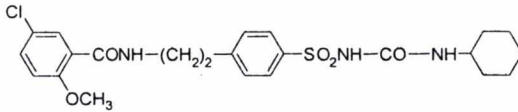
Dạng dùng

Viên 5 mg

Liều dùng

Khởi đầu 2,5 mg uống đều 2 bữa chính. Tăng dần tới 20 mg/ngày.

GLYBURID



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

P.t.l: 494.0

Tên khoa học: 5-Chloro- N- [2-[4-[[[(cyclohexylamino)carbonyl]amino] sulfonyl] phenyl] ethyl]-2-methoxybenzamid.

Glyburid mạnh hơn tolbutamid 150 lần. Cơ chế tương tự các sulfonylure khác, chỉ khác về dược động học. Glyburid được FDA cho phép sử dụng trong lâm sàng năm 1984.

Chống chỉ định

Đái tháo đường týp 1. Tuy nhiên cũng có trường hợp dùng phối hợp với insulin. Không dùng khi bệnh nhân nhiễm acid, ceton, hư thận, suy gan và những bệnh nhân dị ứng sulfamid.

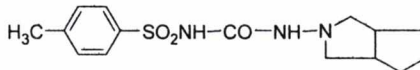
Dạng dùng

Viên 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg.

Liều dùng

Uống 2,5 mg trước bữa ăn sáng và điều chỉnh lượng dùng hàng ngày theo lượng đường huyết. Chia liều ra 3 lần trước bữa ăn. Liều tối đa 5 mg.

GLICLAZID



$C_{15}H_{21}N_3O_3S$

P.t.l: 323,42

Tên khoa học: N-[[[Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl]amino] carbonyl]-4-methyl benzenesulfonamid

Tính chất

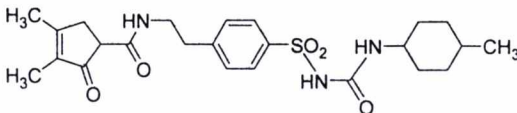
Kết tinh từ ethanol khan

Nhiệt độ nóng chảy 180 –182 °C

Liều dùng

Người lớn: uống 40 –80 mg/ngày. Tối đa 320 mg/ngày.

GLIMEPIRID



$C_{24}H_{34}N_4O_5S$

P.t.l: 490,62

Tên khoa học: trans-3-Ethyl-2,5-dihydro-4-methyl-N-[2-[4-(4-methyl-cyclohexyl) amino] carbonyl]amino]sulfonyl]phenyl]ethyl]-2-oxo-1*H*-pyrrol-1-carboxamid

Tính chất

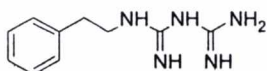
Nhiệt độ nóng chảy 207 °C.

Glimepirid được FDA cho phép 1995. Cơ chế tương tự glypizid.

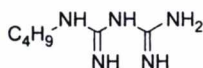
4. CÁC NHÓM THUỐC CHỐNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG KHÁC

4.1. Lịch sử phát hiện

Từ lâu một thực vật (*Galega officinalis*) được dùng điều trị đái tháo đường ở châu Âu có chứa guanidin. Guanidin có tác dụng hạ đường huyết nhưng rất độc. Trong những năm 20, biguanid đã được nghiên cứu để trị đái tháo đường nhưng nó bị lu mờ bởi sự phát hiện ra insulin. Sau đó các thuốc chống sốt rét như cloroguanid cho thấy tác dụng hạ đường huyết yếu. Một thời gian ngắn sau khi các sulfonylure được nghiên cứu thì thế hệ đầu tiên biguanid được sử dụng trong lâm sàng. Metformin (GLUCOPHAGE) và phenformin được tìm ra 1957, và buformin được tìm ra 1958.



phenformin

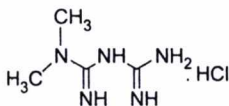


buformin

Chất sau có ứng dụng hạn chế, chỉ có metformin và phenformin được dùng rộng rãi. Phenformin bị đình chỉ lưu hành ở thị trường Mỹ vào những năm 70 vì gây nhiễm acid lactic. Chỉ còn metformin dùng một mình hay phối hợp với sulfonylure nhằm cải thiện lượng đường và lipid huyết ở những bệnh nhân kém đáp ứng với chế độ ăn kiêng hay với sulfonylure.

4.2. Dẫn chất biguanid

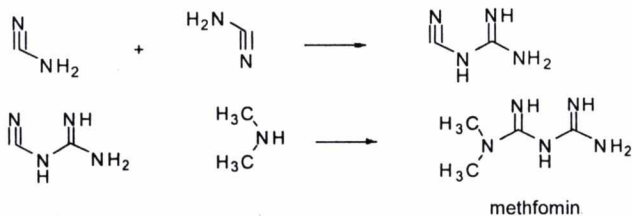
METFORMIN HYDROCLORID



P.t.l: 165, 6

Tên khoa học: 1,1- dimethylbiguanid hydrochlorid

Điều chế



Tính chất

Tinh thể trắng dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol tuyệt đối không tan trong aceto và methylen clorid.

Kiểm nghiệm

Định tính

Nhiệt độ nóng chảy: 222–226 °C

Phổ hồng ngoại, sắc ký lớp mỏng, phản ứng clorid

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc, tạp chất liên quan, kim loại nặng, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Phương pháp môi trường khan.

Tác dụng

Metformin là thuốc chống đái tháo đường nhóm biguanid. Các tác dụng phụ của metformin ít hơn phenformin và metformin là đại diện cho nhóm thuốc có tác dụng khác sulfonylure. Trong điều trị đái tháo đường type 2 so với glyburid, metformin tương tự về kiểm soát đường huyết nhưng metformin có nguy cơ cao gây bệnh trên đường tiêu hóa hơn glyburid. Metformin chỉ nên dùng sau khi các chế độ ăn kiêng và điều trị bằng sulfonylure kém hiệu quả. Metformin có thể dùng trong giai đoạn đầu điều trị bệnh nhân béo phì. Metformin đã được giới thiệu ở châu Âu từ những năm 50 nhưng không được chấp nhận bởi FDA cho tới 1994. Hiện nay được sử dụng ở Mỹ để điều trị đái tháo đường type 2 đơn trị liệu hay phối hợp với một sulfonylure.

Mặc dù cơ chế tác động chưa rõ, sự giảm tân tạo glucose ở gan được coi là hiệu quả điều trị chính của metformin trong đái tháo đường type 2. Hơn nữa metformin cải thiện việc sử dụng glucose ở cơ xương và tế bào mỡ bằng cách tăng vận chuyển glucose qua màng tế bào. Một điểm khác quan trọng là sulfonylure làm tăng giải phóng insulin thích hợp với người đái tháo đường không phụ thuộc insulin (non-insulin-dependent diabetes mellitus-NIDDM)

không béo phì trong khi metformin cải thiện sự kháng insulin, một tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 béo phì.

Chỉ định

Chống đái tháo đường

Tác dụng phụ

Buồn nôn, tiêu chảy, vị kim loại, hạ đường huyết, thiếu vitamin B₁₂, chán ăn, giảm cân.

Chống chỉ định

Bệnh nhân hư thận không nên dùng metformin. Bệnh nhân có bệnh gan, có tiền sử nhiễm acid lactic, bệnh tim hay bệnh phổi hay thiếu oxy phổi mạn tính cũng không được dùng thuốc này. Những báo cáo về nhiễm acid khi dùng metformin là dưới 0,1 trường hợp trên 1000 bệnh nhân/năm, nguy cơ tử vong thấp hơn.

Dạng dùng

Viên nén 550 mg, 850 mg

Liều dùng

Bắt đầu 500 mg chia 2 lần vào bữa sáng và tối, tăng dần tới 850 mg, tối đa là 3 g/ngày

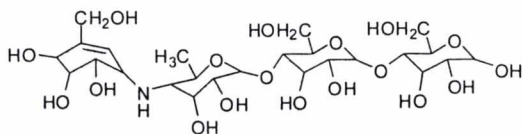
4.3. Dẫn chất thiazolidindion



Đây là những dẫn chất thiazolidinedion. Các thuốc này chống tăng đường huyết do cải thiện sự đề kháng insulin. Giống biguanid, không gây hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường hay người thường. Ciglitazon làm giảm nồng độ glucose, insulin, và lipid sau khi uống ở động vật thử nghiệm. Sự giảm nồng độ insulin huyết tương và tiếp theo là giảm nồng độ glucose điều này là do một hiệu ứng của thuốc làm giảm sự đề kháng insulin ở gan, cơ xương, mô mỡ. Uống những thuốc này trên động vật bình thường không thể hiện tác dụng của insulin. Các thiazolidinedion làm tăng tác dụng của insulin trên động vật đề kháng insulin bằng cách tăng số lượng yếu tố vận chuyển glucose.

4.4. Các thuốc ức chế α -glucosidase

ACARBOSE



$C_{25}H_{41}NO_{18}$

P.t.l: 645,41

Tên khoa học: O-4,6-Dideoxy-4-[[[1S-(1 α ,4 α ,5 β ,6 α)]-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxy-methyl)-2-cyclohexen-1-yl]amno]- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucose.

Điều chế

Phương pháp lên men

Tính chất

Bột vô định hình

$[\alpha]_D^{18} = 165^\circ$

Tác dụng

Acarbose là oligosaccharid có tác dụng chống đái tháo đường không phụ thuộc insulin (non-insulin-dependent diabetes mellitus-NIDDM). Acarbose là thuốc thế hệ đầu tiên thuộc nhóm ức chế α -glucosidase. Các tác nhân này có cơ chế khác với các tác nhân chống đái tháo đường khác và giữ nồng độ glucose huyết tương thấp khi dùng một mình hay phối hợp với insulin, metformin, hay sulfonylure. Các thuốc ức chế α -glucosidase thích hợp cho những bệnh nhân đường huyết cao nhẹ tới vừa và những bệnh nhân có nguy cơ tụt đường huyết hay nhiễm acid lactic. Acarbose cũng được dùng trong trường hợp đái tháo đường type 1 với những bệnh nhân chậm hấp thu insulin. Acarbose được FDA cho dùng 1995.

Acarbose ức chế các α -glucosidase ở ruột non. Mạnh nhất trên glucoamylase, tiếp theo với sucrase, maltase, và isomaltase. Thuốc cũng có tác dụng trên α -amylase tụy. Do các α -glucosidase chịu trách nhiệm phá vỡ các phân tử hydratcarbon, nên khi bị ức chế sẽ làm chậm hấp thu hydratcarbon. Acarbose ức chế sucrase, enzym chuyển hóa sacarose thành fructose và glucose, ức chế glucoamylase, maltase, và isomaltase làm chậm phân hủy tinh bột. Acarbose, tuy nhiên không ức chế sự hấp thu glucose, lactose, hay dextrose. Acarbose không có bất cứ tác dụng nào trên thể trọng. Do polysaccarid chuyển hóa bởi vi sinh kết tràng và khả năng bảo vệ năng lượng của đại tràng, chỉ có một sự giảm

tối thiểu calori khi điều trị acarbose. Sự giảm triglycerid và sự hấp thu sắt cũng được quan sát tuy nhiên chưa thấy ý nghĩa lâm sàng rõ rệt.

Chỉ định

Chống đái tháo đường

Tác dụng phụ

Acarbose trong liệu điều trị có thể gây chứng kém hấp thu, đầy hơi chướng bụng. Với liều 50 – 100 mg cùng thức ăn bệnh nhân chịu đựng tốt... Acarbose có hiệu quả nhất khi dùng chế độ ăn nhiều chất xơ với sự hạn chế glucose và sucrose.

Chống chỉ định

Bệnh nhân bị các bệnh trên đường tiêu hóa, gan, thận.

Trên phụ nữ có thai chưa thấy có dấu hiệu ảnh hưởng nhưng vì thuốc có thể đi qua nhau thai nên có thể ảnh hưởng tới bào thai.

Tương tác thuốc

Acarbose khử 35% metformin trong huyết tương.

Acarbose làm tăng tác dụng các thuốc chống đái tháo đường.

Than, amylase, pancrelipase cản trở tác dụng của acarbose nên không dùng chung.

Các thuốc chẹn β có thể làm tăng lượng đường huyết vì thế không nên dùng chung.

Dạng dùng

Viên nén 50 mg, 100 mg

Liều dùng

Bắt đầu 25 mg và sau tăng dần, tối đa 100 mg.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Các hormon tuyến tụy được tiết từ:

- ☒ A. Somatostatin từ tế bào δ
- C. Pancreatic polypeptit từ tế bào D
- E. Insulin từ tế bào I

- B. Glucagon từ tế bào β
- D. Insulin từ tế bào α

2. Nên dùng sulfamid chống đái tháo đường khi:

- ☒ A. 30 phút trước khi ăn
- C. Trước khi đi ngủ

- B. Sáng ngủ dậy
- D. Sau bữa ăn

3. Độc tính của insulin:
- A. gây rối loạn thần kinh
 - C. Độc với gan
 - E. Độc với máu
 - ☒ B. Gây hạ đường huyết quá mức
 - D. Độc với thận
4. Cấu trúc của insulin người giống:
- A. Insulin ngựa
 - C. Insulin bò
 - ☒ E. Insulin lợn
 - B. Insulin gà
 - D. Insulin cừu
5. Từ proinsulin truyền sang insulin là quá trình:
- A. Tách Arg-Arg và Arg-Arg
 - C. Lys-Lys và Ala-Ala
 - E. Gly-Gly và Tyr-Tyr
 - B. Arg-Lys và Arg-Arg
 - ☒ D. Glu-Glu và Tyr-Tyr
6. Tác dụng phụ của biguanid:
- A. Hạ huyết áp
 - C. Loạn nhịp
 - E. Tăng huyết áp
 - B. Hạ đường huyết
 - ☒ D. Nhiễm acid lactic máu
7. Acarbose ức chế mạnh nhất trên enzym:
- ☒ A. Glucoamylase
 - C. Maltase
 - E. α -amylase tụy
 - B. Sucrase
 - D. Isomaltase

HORMON VỎ THƯỢNG THẬN

MỤC TIÊU

1. Trình bày cấu trúc căn bản của mineralocorticoid và glucocorticoid
2. Trình bày được các nguyên liệu và nguyên tắc bán tổng hợp các glucocorticoid.
3. Trình bày được các phương pháp kiểm nghiệm glucocorticoid
4. Trình bày tác dụng và công dụng của glucocorticoid.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Tuyến thượng thận

Tuyến thượng thận là một tuyến nhỏ (khoảng 6 g/cái) nằm trên hai quả thận nhưng không liên quan gì đến chức năng thận, gồm hai phần:

Phần tủy (medulla): chức năng của phần này là chuyển tyrosin thành các catecholamin như adrenalin, nor-adremalin, dopamin.

Phần vỏ (cortex): chức năng của phần này là tiết hormon steroid. Thuật ngữ "corticosteroid" hay "corticoid" bắt nguồn từ đó. Các hormon này có tầm quan trọng sống còn đối với cơ thể. Phần vỏ bao gồm:

– *Vỏ ngoài*: tiết mineralocorticoid (quan trọng nhất là aldosteron, có tác dụng điều hòa sự chuyển hóa nước và chất điện giải trong cơ thể).

– *Vỏ giữa*: tiết glucocorticoid (thí dụ hydrocortison, có ảnh hưởng trên quá trình chuyển hóa hydrat carbon, protein và lipid).

– *Vỏ trong*: tiết androgen, một ít estron và progesteron.

Mineralocorticoid và glucocorticoid được gọi chung là các corticoid.

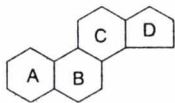
1.2. Các corticoid

1.2.1. Cấu trúc chung

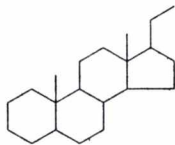
Tất cả corticoid đều là các hợp chất steroid với cấu trúc cơ bản là nhân perhydrocyclopentan phenantren (gonan). Các corticoid là dẫn chất của pregnan với nhiều nhóm định chức chứa oxygen và có các đặc tính chung như sau:

– Vòng A: có một nhóm carbonyl ở C₃, một nối đôi ở C₄–C₅

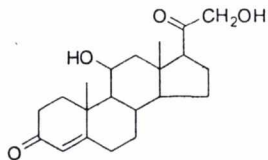
– Mạch nhánh C_{17} : có một nhóm carbonyl ở C_{20} và một nhóm alcol bậc nhất ở C_{21} . Hai nhóm này hợp thành nhóm chức –cetol.



cyclopentanoperhydrophenanthren



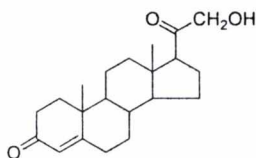
pregnan



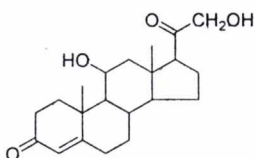
corticoid

Về phương diện hóa học, có thể chia corticoid thành ba nhóm:

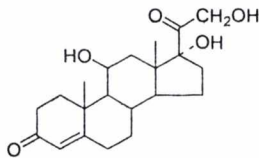
- Các chất desoxy-11 steroid; thí dụ: desoxycorticosteron.
- Các chất oxy-11 steroid; thí dụ: corticosteron.
- Các chất dioxy-11, 17 steroid; thí dụ: cortisol.



desoxycorticosteron



corticosteron



cortisol

Hầu hết các corticoid có chức alcol ở C_{21} nên không bền vững. Do đó chúng thường được sử dụng dưới dạng các ester.

1.2.2. Sinh tổng hợp

Quá trình sinh tổng corticoid hợp được bắt đầu từ cholesterol, tạo thành pregnenolon, tiếp theo nhiều giai đoạn có xúc tác bởi các enzym đặc hiệu tạo thành corticoid.

Quá trình này xảy ra nhiều giai đoạn, có sự tham gia của các enzym đặc hiệu như: hydroxylase, 5-en-3b hydroxysteroid dehydrogenase, 3-oxosteroid-4,5-isomerase, 21-hydroxylase, 11b hydroxylase, 18 hydroxylase,

1.2.3. Điều chế corticoid

Vì chiếm một tỷ lệ hết sức nhỏ trong vỏ thượng thận, nên vỏ thượng thận không thể là nguồn nguyên liệu dùng vào mục đích sản xuất được.

Từ 500kg tuyến thượng thận bò, người ta đã cô lập được: corticosteron (400 mg), dehydro-corticosteron (400 mg), cortisol (100 mg), cortisol (100 mg) desoxy-11-corticosteron (15 mg), aldosteron (30 mg).

Việc tổng hợp toàn phần có thể thực hiện được nhưng khó áp dụng thực tế. Trong khi đó bán tổng hợp đóng vai trò quan trọng hàng đầu vì có thể sử dụng những hợp chất tự nhiên dễ kiếm, có sẵn vòng steroid để làm nguyên liệu.

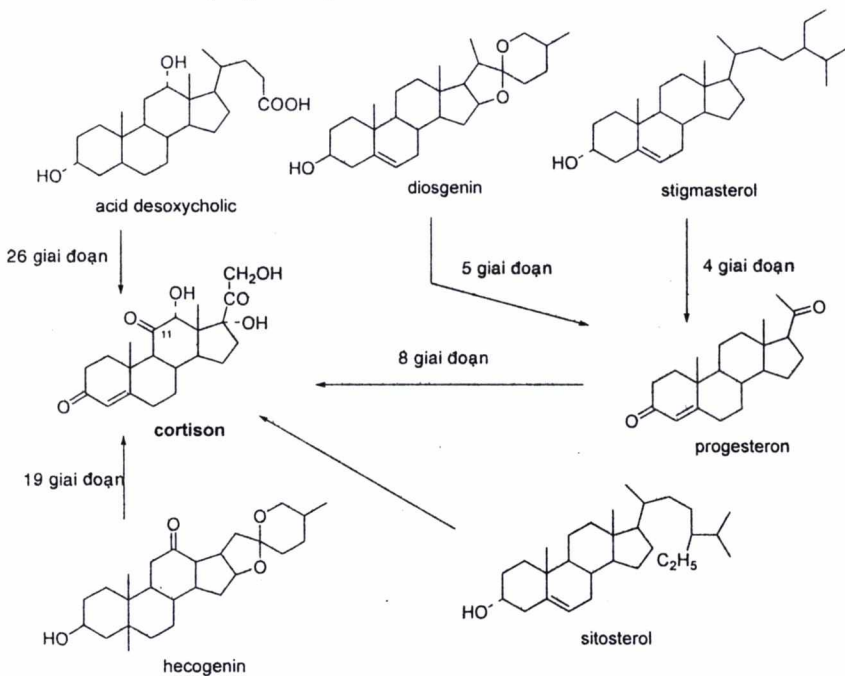
Các nguyên liệu có thể dùng trong bán tổng hợp:

- *Acid mật:* acid desoxycholic, acid cholic, acid hydrodesoxycholic.
- *Các dẫn chất sterol:* ergosterol, stigmasterol, cholesterol.
- *Sapogenin:* diosgenin, hecogenin.
- *Alkaloid steroid:* tomatidin, solasodin.

Các nguyên liệu dùng trong tổng hợp corticoid cần, dễ kiếm, cấu trúc của nó có khả năng biến đổi đơn giản nhất thành thành phẩm

Xét cấu trúc của những nguyên liệu trên và cấu trúc của các corticoid, quá trình bán tổng hợp cần phải tiến hành các giai đoạn sau:

- Đưa một nguyên tử oxy vào C_{11}
- Cắt mạch ngang ở C_{17} và tạo nhóm cetolic đặc hiệu
- Đưa vào nối đôi C_4-C_5 liên hợp với $3-C=O$.

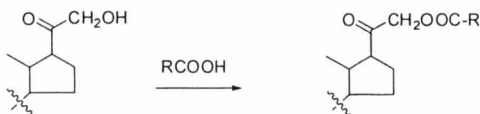


Sơ đồ 59.1. Các con đường bán tổng hợp cortison

1.2.4. Tính chất hóa học

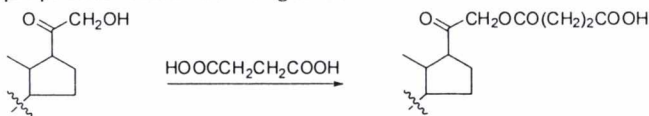
- * Phản ứng màu với H_2SO_4 đậm đặc cho màu (phản ứng halochromie) hoặc huỳnh quang đặc biệt (phản ứng halofluorie).
- * Phản ứng do nhóm alcol bậc nhất ở C_{21}

– Phản ứng ester hóa với mono acid: cho ester monoacid không tan trong nước.

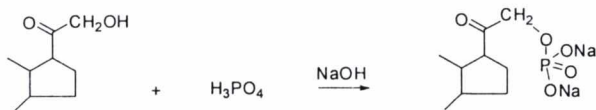


Dạng monoester của các corticoid thường được sử dụng để điều chế các hỗn dịch tiêm tác động chậm hay tác động kéo dài. Thí dụ hydrocortison acetat hay dexamethason acetat.

– Phản ứng ester hóa với diacid (acid succinic): ester hóa trên một chức acid, chức acid còn lại tạo muối kiềm tan trong nước:

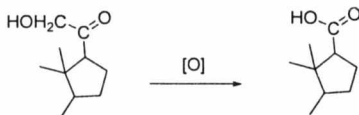


– Phản ứng ester hóa với acid phosphoric:



* Phản ứng phân biệt chức alcol tự do và alcol được ester hóa: alcol ở dạng tự do cho vẩn đục với thuốc thử periodo-bạc.

* Nhóm chức cetol ở C₁₇ có tính khử mạnh:

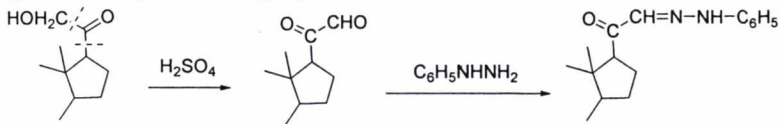


– Phản ứng với AgNO₃/NH₄OH cho tủa xám.

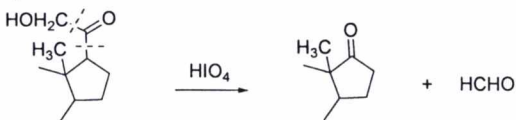
– Phản ứng với dung dịch Fehling đun nóng cho tủa đỏ.

– Phản ứng với muối tetrazolium trong môi trường kiềm cho màu đỏ.

* Phản ứng Porter và Silber: đun nóng chế phẩm với phenylhydrazin trong H₂SO₄ loãng sẽ xuất hiện màu vàng đậm.



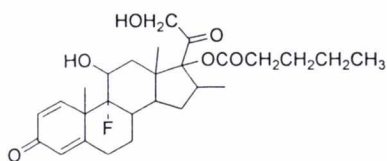
* Phản ứng Malaprade



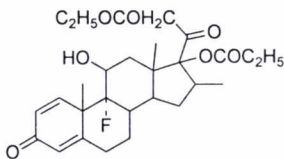
* Phản ứng do nhóm OH ở 17

Nhóm OH ở 17 cũng thường được ester hóa để cho những chế phẩm bền hơn (do giảm sự nhạy cảm với sự oxy hóa) và giảm tính thân nước. Thí dụ betamethason valerat.

Sự ester hóa đồng thời hai nhóm OH (C21, C17) cũng được thực hiện nhưng hiếm hơn. Thí dụ betamethason dipropionat.



betamethason valerat



betamethason dipropionat

2. PHÂN LOẠI CÁC CORTICOID

2.1. Mineralocorticoid

2.1.1. Vai trò sinh lý

Các mineralocorticoid (aldosteron, desoxycorticosteron) có tác động trên chuyển hóa nước và các chất điện giải:

- Giữ natri trong cơ thể bằng cách gia tăng sự tái hấp thu Na^+ ở tiểu quản thận và giảm sự bài tiết Na^+ trong mồ hôi và trong hệ tiêu hóa.
- Tăng bài tiết K^+ và H^+ để hoán đổi với Na^+ .
- Nước được giữ trong cơ thể một cách thụ động do hậu quả của sự giữ Na^+ .
- Thừa mineralocorticoid do sự tiết quá độ hay sử dụng quá liều có thể gây ra các hậu quả:

+ Giữ nước và Na^+ đưa đến gia tăng thể tích máu, tăng huyết áp, giữ nước ở gian bào có thể gây phù thũng, tim nở to.

+ Tăng bài tiết K^+ có thể gây ra rối loạn ở cơ (yếu cơ, đau cơ) và rối loạn điện tâm đồ.

2.1.2. Sự điều hòa bài tiết mineralocorticoid

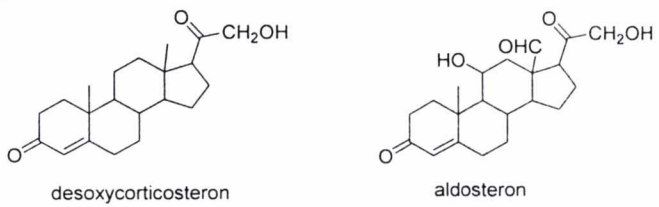
Sự tiết aldosteron chịu ảnh hưởng của angiotensin II, một octapeptid, là chất chuyển hóa có hoạt tính từ sự thủy phân angiotensinogen trong máu thành angiotensin I bởi renin.

Khi huyết áp tại thận giảm do huyết áp toàn thân giảm, một tổ chức cận cầu thận bị kích thích tiết nhiều renin đưa đến sự thành lập nhiều angiotensin II và tiết nhiều aldosteron. Huyết áp nhờ đó sẽ tăng lên do sự co mạch của angiotensin II và sự giữ muối và nước của aldosteron. Khi huyết áp tại thận trở

về bình thường, các xung động đến bộ phận cạnh cầu thận cũng giảm, dẫn đến giảm tiết renin.

2.1.3. Quan hệ cấu trúc – tác động

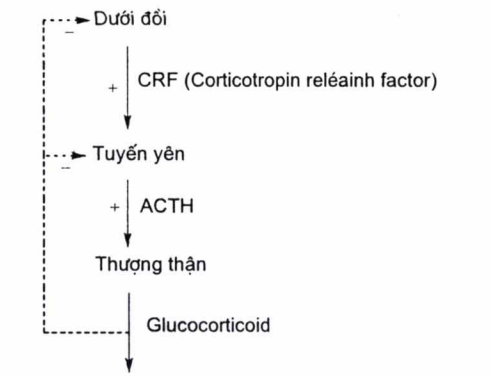
Nói chung nhóm hydroxy-11 giảm hoạt tính mineralocorticoid nhưng aldosteron là ngoại lệ.



2.2. Glucocorticoid

2.2.1. Glucocorticoid thiên nhiên

Hai glucocorticoid thiên nhiên là hydrocortison (cortisol) và cortison. Khi cortisol huyết giảm, kích thích vùng dưới đồi tiết CRF (Corticotropin–Releasing Factor) vào trong tĩnh mạch cửa, sau đó vào thùy trước tuyến yên, ở đó chất này kích thích phóng thích ACTH vào máu. ACTH được chuyển đến tuyến thượng thận, kích thích sự sinh tổng hợp cortisol. Ngược lại, khi nồng độ cortisol cao sẽ ức chế vùng dưới đồi và tuyến yên làm giảm tiết CRF và ACTH. Nồng độ cortisol trong cơ thể cao nhất vào khoảng 6 giờ sáng và thấp nhất là vào buổi tối. Các kích thích như sự đau, tiếng ồn và những phản ứng xúc cảm làm gia tăng sự tiết CRF, ACTH và sau cùng là cortisol. Khi những kích thích này mất đi, nồng độ cortisol sẽ trở lại bình thường



Sơ đồ 59.3. Sự điều hòa bài tiết glucocorticoid

Vai trò sinh lý của hydrocortison trong cơ thể

- Phân phối năng lượng trong quá trình stress: ưu tiên glucose cho tim, gan, não đồng thời hạn chế việc tiếp nhận và sử dụng glucose ở các cơ quan còn lại; kích thích việc tạo glucose mới ở gan; ngăn cản sự phóng thích và cản trở tác dụng của insulin; ức chế sự phân hủy lipid. Ở những cơ thể đói, hydrocortison giúp cơ thể duy trì được chức năng sống.
- Đối với quá trình viêm và miễn dịch: mức hydrocortison tăng sẽ làm giảm sự đáp ứng của cơ thể đối với các quá trình này.
- Trên thần kinh trung ương: hydrocortison xuyên qua hàng rào máu não và làm thay đổi tâm tính.
- Trên dạ dày: hydrocortison làm tăng tiết dịch vị.
- Trên chuyển hóa calci: ức chế giai đoạn cốt hóa xương, tăng bài xuất calci qua thận.
- Trên chuyển hóa khoáng chất và muối: hydrocortison có tác động giống aldosteron nhưng cường độ yếu hơn nhiều. Chất này tăng cường tái hấp thu natri và bài xuất kali tại ống thận, làm giảm bài xuất nước qua thận.

Quan hệ cấu trúc – hoạt tính

Nhóm chức cần thiết cho tác dụng glucocorticoid:

- OH 11 (rất quan trọng để gắn với receptor)
- Cetol 17
- OH 17

Chú ý: *In vivo* cortison bị khử thành cortisol có tác dụng sinh học, những glucocorticoid dùng ngoài luôn phải có nhóm OH-11 thì mới có tác dụng.

Cơ chế tác động

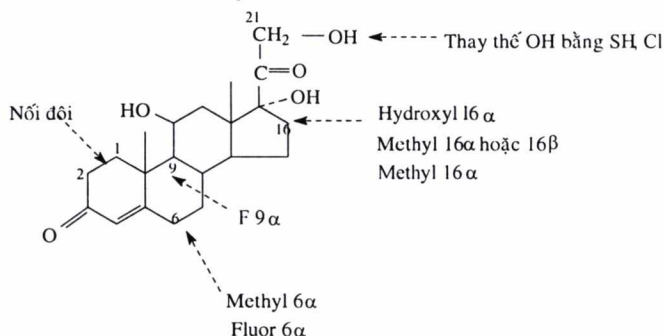
Receptor nội bào của glucocorticoid có nhiệm vụ điều hòa hoạt động của gen. Khi receptor này bị kích thích sẽ đưa đến thành lập các enzym làm thay đổi hoạt động tế bào. Thí dụ glucocorticoid khi gắn kết trên receptor sẽ dẫn đến việc thành lập lipocortin, là một protein gây ức chế phospholipase A₂. Điều này sẽ đưa đến sự ngừng thành lập các yếu tố gây viêm như prostaglandin, leukotrien, thromboxan.

2.2.2. Glucocorticoid bán tổng hợp

Cấu trúc

Sự thay đổi các nhóm thế trên phân tử hydrocortison làm thay đổi cường độ các hoạt tính của hợp chất thiên nhiên này, với mục đích có được các corticosteroid bán tổng hợp có tác động glucocorticoid mạnh, ít hoặc không có tác động giữ muối và nước.

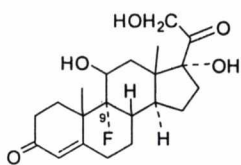
Các sự biến đổi chính trên hydrocortison



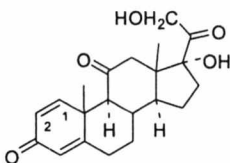
* Sự biến đổi cấu trúc trên hydrocortison

– *Halogen hóa ở 9* : fludrocortison (fluoro- 9α cortisol): sự halogen hóa ở vị trí carbon 9 làm gia tăng tất cả hoạt tính sinh lý (gấp 20 lần so với hydrocortison). Riêng tác động mineralocorticoid gấp 125 – 400 lần so với hydrocortison, do đó không dùng làm thuốc kháng viêm được.

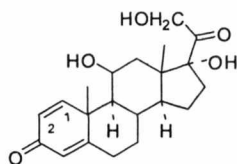
– *Thêm nối đôi C_1-C_2* (prednison = delta cortison; prednisolon = delta hydrocortison): sự tạo nối đôi ở C_1-C_2 làm tác động glucocorticoid của prednison và prednisolon tăng gấp 4 lần so với cortison và hydrocortison. Tác động mineralocorticoid có giảm nhưng không đáng kể (0,8 lần so với cortison và hydrocortison).



9α - fluoro hydrocortison



prednison



prednisolon

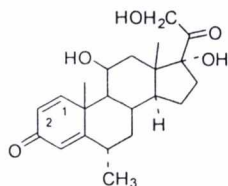
* Sự biến đổi cấu trúc trên prednisolon

– *Methyl- 6α prednisolon* (methyl prednisolon): sự –methyl hóa làm tăng tác động glucocorticoid một ít và giảm rõ tác động mineralocorticoid so với prednisolon.

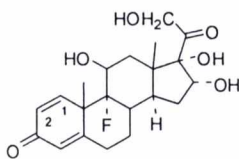
– *Fluoro- 9α -hydroxy- 16α -prednisolon* (triamcinolon): tác động mineralocorticoid biến mất, trong khi tác động glucocorticoid tương đương với methyl prednisolon.

– *Fluoro- 9α -methyl- 16α -prednisolon* (dexamethason): nhóm methyl 16α trong phân tử dẫn chất cortisol cho các hợp chất bền hơn các corticoid khác, do đó tác động dài hơn ($T_{1/2}$ 36–54h). Tác động glucocorticoid gấp 25 –30 lần so với

hydrocortison, đây là một trong những chất kháng viêm mạnh hiện nay. Tác động mineralocorticoid không thể hiện ở liều trị liệu.



methyl prednisolon



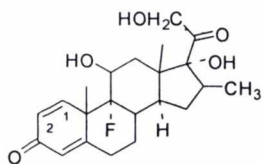
triamcinolon



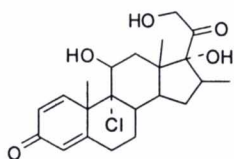
dexamethason

– *Fluoro-9 α -methyl-16 β prednisolon* (bethamethason): đồng phân lập thể của dexamethason với nhóm methyl ở 16 β ; tác động giống dexamethason, nhưng ít tác dụng phụ trên dạ dày hơn.

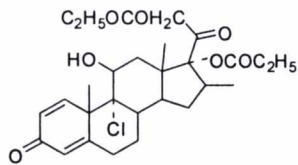
– *Cloro-9 α -methyl-16 β prednisolon* (beclomethason): thường được sử dụng ở dạng dipropionat, có tác động tại chỗ trên phổi, không có tác động toàn thân ở liều điều trị. Dạng khí dung dùng trong điều trị hen suyễn.



betamethason



beclomethason

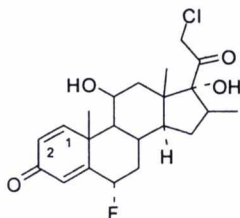


beclomethason dipropionat

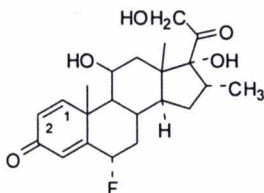
– *Fluoro-6 α -methyl-16 α prednisolon* (paramethason): sự chuyển nhóm 9 α -fluoro đến vị trí 6 α có thể làm giảm tác động gây mất chất điện giải đôi khi xuất hiện ở dexamethason.

– *Diffuoro-6 α ,9 α -hyfroxy-16 α -prednisolon* (fluocinolon): thường được sử dụng dưới dạng acetonid, tác động kháng viêm trung bình, chủ yếu dùng ngoài.

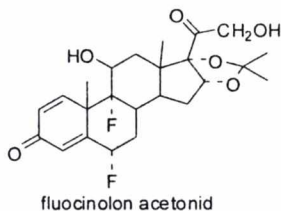
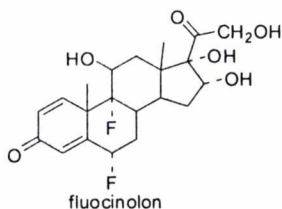
– *Fluoro-9 α -methyl-16 α -clobetasol-cloro-21-prednisolon* (clobêtasol): nhóm OH ở C₂₁ trong trường hợp này được thế bằng Cl. Tác dụng kháng viêm của clobetasol rất mạnh, được sử dụng tại chỗ, dưới dạng propionat (dẫn chất ester hóa ở OH 17 α).



clobetasol



paramethason

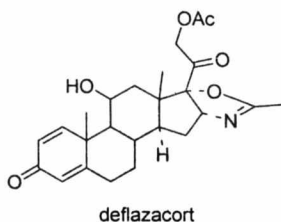
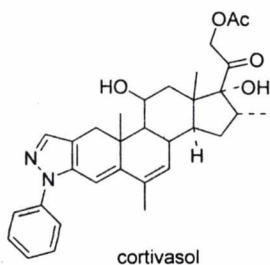


* Sự biến đổi cấu trúc đặc biệt: cortivasol, deflazacort

Sự ghép vòng pyrazol vào vòng A (cortivasol) hoặc ghép một vòng oxazol vào vòng D (dezaflacort) đưa đến các glucocorticoid rất đặc biệt:

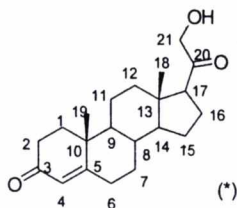
– Cortivasol có hoạt tính kháng viêm mạnh (300 microgam cortivasol có hoạt tính kháng viêm tương đương với 5 mg prednisolon), sử dụng trong các trường hợp rối loạn ở khớp, cơ xương bằng cách tiêm trực tiếp vào khớp hoặc quanh khớp.

– Dezaflacort được sử dụng chủ yếu kháng viêm và ức chế miễn dịch, trị hen suyễn.



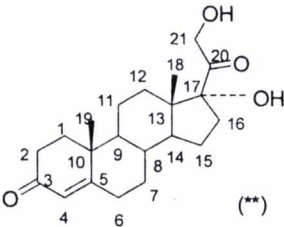
Quan hệ cấu trúc – tác động

Sự thay đổi tác động glucocorticoid do sự thay đổi cấu trúc trong các corticosteroid, đặc biệt là các glucocorticoid bán tổng hợp có thể được tóm tắt trong hai bảng dưới đây:



Bảng 59.1. Liên quan cấu trúc tác dụng mireralocorticoid

Sự thay đổi cấu trúc (*)	Hoạt tính corticoid (hydrocortison =1) ở người			Danh pháp
	Gluco-corticoid	Kháng viêm	Mineralo-corticoid	
11β-OH; 17α-OH	1	1	1	cortisol
11β-OH; 18 aldehyd và dạng acetal 18-11	khoảng 0,3	0	3000	aldosteron
11=O; 17α-OH	0,8	0,8	0,8	cortison
9α-F; 11β-OH; 17α-OH	10	10	125-200	fludrocortison
Không nhóm thế	0	0	20-100	desoxy-corticosteron
11β-OH	0,3	0,3	15	corticosteron



Bảng 59.2. Liên quan cấu trúc tác dụng glucocorticoid

Sự thay đổi cấu trúc (**)	Hoạt tính corticoid (hydrocortison=1) ở người			Danh pháp corticoid
	Gluco-corticoid	Kháng viêm	Mineralo-corticoid	
11=O	3,5	3,5	<1	prednison
11β-OH	4,5	4,5	<1	prednisolon
11β-OH; 9α-F, 16α-CH ₃	30	30	khoảng 0	dexamethason
9α-F; 11β-OH, 16α-OH	5	5	khoảng 0	triamcinolon
9α-F; 11β-OH, 16β-CH ₃	khoảng 30	–	khoảng 0	bêtamethason
11β-OH; 6α -F, 9α-F; 16α-CH ₃	>30	–	khoảng 0	flumethason

2.3. Sử dụng các glucocorticoid

2.3.1. Chỉ định chung

Những bệnh dùng glucocorticoid để điều trị:

- Thiếu năng thượng thận tiên phát hoặc thứ phát (bệnh Addison).
- Bệnh về khớp: viêm khớp gout cấp, viêm khớp do thấp khớp, viêm xương khớp.
- Bệnh thận: viêm cầu thận. Hội chứng thận nhiễm mỡ.
- Rối loạn collagen: viêm da, động mạch kết hờn.
- Bệnh dị ứng: mày đay, viêm mũi dị ứng, các dạng ban da....

- Bệnh về hô hấp: hen phế quản, viêm phổi do hút nước hoặc dị vật, triệu chứng ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh.
- Bệnh về da: bệnh vẩy nến....
- Bệnh đường tiêu hóa: viêm loét ruột kết, viêm hồi tràng.
- Bệnh ung thư: u lympho bào, nôn do chiếu xạ khi điều trị ung thư, bệnh bạch cầu.
- Bệnh gan: viêm gan mạn tiến triển, viêm gan do rượu.
- Các bệnh khác: sốc do nhiễm khuẩn, tăng calci máu, ghép cơ quan....

2.3.2. Tác dụng phụ

Glucocorticoid khi dùng liều cao, kéo dài có thể gây nhiều rối loạn và các phản ứng phụ:

- *Xốp xương*: các glucocorticoid làm tăng quá trình hủy xương nhưng lại ức chế quá trình cốt hóa, nên có đến 50% bệnh nhân dùng corticoid liều cao bị gãy xương không có chấn thương. Xương hay gãy là các xương quay, xương sống, xương chậu.
- *Nhiễm khuẩn*: thường hay gặp các loại nhiễm vi khuẩn, virus, nấm và các loại ký sinh trùng khi sử dụng các corticoid kéo dài.
- *Loét dạ dày*: tỷ lệ gây viêm, loét dạ dày do dùng corticoid tạo ra tuy không nhiều (khoảng 1,8%), nhưng nếu gặp thường rất nặng, thậm chí có thể gây thủng dạ dày.
- *Các tai biến thường gặp khi sử dụng corticoid tại chỗ thời gian dài*: teo và xơ cứng bì, da sần sùi như vảy cá, biến đổi màu da tại chỗ do ảnh hưởng đến quá trình tạo sắc tố da, da nhạy cảm với ánh nắng; bội nhiễm; trứng cá; chậm liền sẹo; glaucom; đục thủy tinh thể
- *Hiện tượng ức chế trục dưới đồi–tuyến yên–thượng thận* (HPA: hypothalamus–Pituitary–Adrenal cortex)
- *Sự thừa corticoid và bệnh Cushing*: khi sử dụng corticoid liều cao và kéo dài sẽ gây tác dụng phụ tương tự như triệu chứng của bệnh Cushing (bệnh nhân béo phì không cân đối, béo nhiều vào nửa thân trên, đặc biệt là cổ, gáy, mặt; rối loạn tâm thần, hoang tưởng; teo cơ, nhất là các cơ ở chi dưới).

2.3.3. Tương tác thuốc

Barbituric, rifampicin, phenytoin làm tăng chuyển hóa glucocorticoid.

Nhiều báo cáo cho thấy tác động corticosteroid gia tăng ở những phụ nữ đang sử dụng estrogen hay thuốc ngừa thai và đề nghị nên giảm liều corticoid ở những người này.

Glucocorticoid tăng đường huyết vì thế đối với những bệnh nhân đái tháo đường cần chú ý liều thuốc hạ đường huyết.

Dùng chung với digoxin có thể gây loạn nhịp.

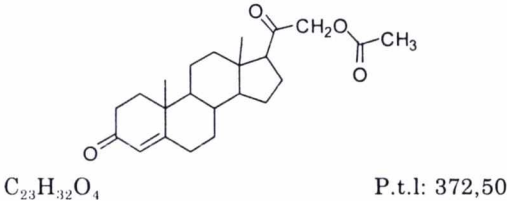
Tương tác với các thuốc ức chế cholinesterase như neostigmin, pyridostigmin gây yếu cơ.

Thận trọng khi dùng chung với các thuốc lợi tiểu thiazid, lợi tiểu quai, amphotericin B vì các thuốc này gây mất K⁺.

Không dùng chung corticoid với vaccin vì tác dụng ức chế miễn dịch.

3. MỘT SỐ CORTICOID CHÍNH

DESOXYCORTICOSTERON ACETAT

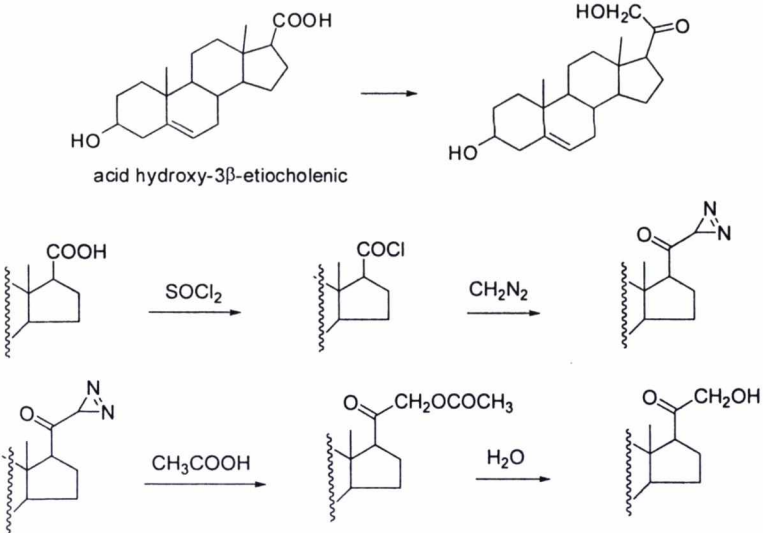


Tên khoa học: pregnen-4-ol-21-dion-3,20.

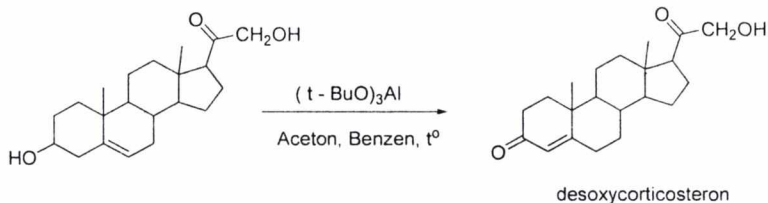
Điều chế

Desoxycorticosteron được bán tổng hợp từ acid hydroxy-3-β-etiocholenic (tiếp đầu ngữ etio dùng để chỉ acid thuộc nhóm steroid chỉ mang một nhóm C=O ở C₁₇) qua hai giai đoạn:

- Chuyển carboxyl (17) thành cetol



– Chuyển hydroxyl ở C₃ thành ceton và nối đôi C₅–C₆ được chuyển sang C₄–C₅ bằng phản ứng oxy hóa Oppenauer.



Tính chất

Desoxycorticosteron acetat: tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng, thực tế không tan trong nước, tan được trong acetone, ít tan trong alcol

Điểm chảy: 157–161°C;

Góc quay cực riêng: từ +171° đến +179

Hấp thu tối đa ở 240 nm (dung dịch 10 mg/ml, dung môi dioxan)

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR;

Xác định điểm chảy;

Sắc ký lớp mỏng;

Phản ứng với H₂SO₄ đậm đặc.

Thử tinh khiết

Xác định góc quay cực riêng; xác định tạp chất liên quan bằng sắc ký lớp mỏng.

Định lượng

Phương pháp quang phổ (trong alcol, đo độ hấp thu ở 240 nm).

Chỉ định

Tác động mineralocorticoid là tác động chính của desoxycorticosteron (DOC), được sử dụng trị bệnh Addison (suy vỏ thượng thận).

Sử dụng phổ biến là desoxycorticosteron acetat (syncortil)

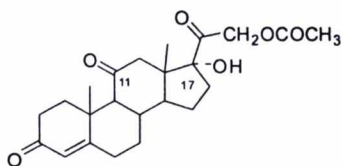
Dạng dùng

Thuốc tiêm dầu

Liều dùng: 30 –200 mg/ ngày

Bảo quản: bảng B

CORTISON ACETAT



$C_{23}H_{30}O_6$

P.t.l: 402,5

Tên khoa học: 17-hydroxy-3,11,20-trioxopregn-4-en-21-yl acetat

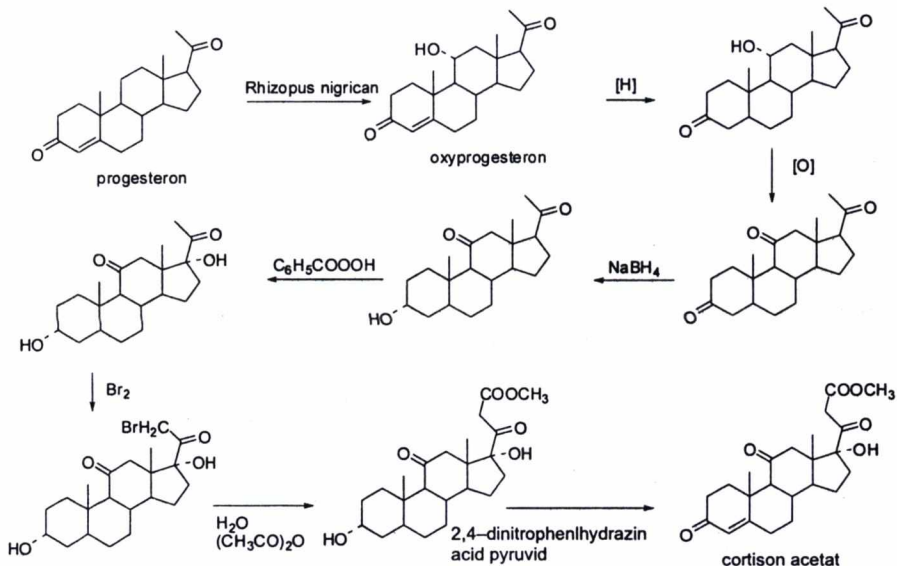
Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Không tan trong nước, dễ tan trong dung môi hữu cơ, rất tan trong methylen clorid, dioxan. Hơi tan trong acetone, alcol và methanol.

Góc quay cực riêng: +211 đến +220 [dung dịch 1% (g/ml) trong dioxan]

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR; sắc ký lớp mỏng; phản ứng của nhóm acetyl; góc quay cực riêng.

Thử tinh khiết

Các tạp chất liên quan (phương pháp HPLC); giảm khối lượng do sấy khô.

Tạp chất: hydrocortison acetat.

Định lượng

Đo độ hấp thu UV của dung dịch pha trong methanol ở bước sóng 237nm.

Chỉ định

Xem phần chỉ định chung của các glucocorticoid.

Dạng dùng

Viên, hỗn dịch tiêm

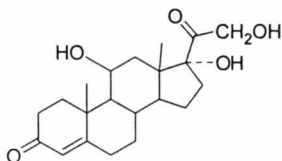
Liều dùng

Uống: 0,1– 0,2 mg/ngày

Tiêm bắp dạng hỗn dịch: 0,025 – 0,05 g/ngày

Bảo quản: bảng B

HYDROCORTISON



$C_{21}H_{30}O_5$

P.t.l: 362,5

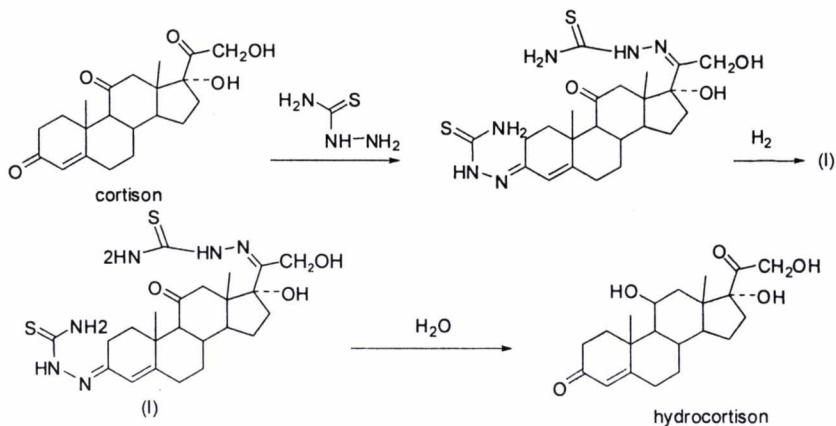
Tên khoa học: (11β,17,21-trihydroxypreg-4-en-3,20-dion)

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Không tan trong nước, khá tan trong dung môi acetone và ethanol, hơi tan trong methylen clorid.

Góc quay cực riêng: +150 đến +156 [dung dịch 1% (g/ml) trong dioxan]

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR: sắc ký lớp mỏng; xác định điểm chảy, năng suất quay cực; độ hấp thụ trong UV; phản ứng màu với H_2SO_4 đậm đặc.

Định lượng

Xác định độ hấp thụ ở bước sóng 241,5 nm (trong alcol)

Chỉ định

Xem phần chỉ định chung của các glucocorticoid.

Sử dụng dưới dạng hydrocortison acetat, hydrocortison natriphosphat, hydrocortison butyrat, hydrocortison valerat, hydrocortison natrisuccinat.

Liều dùng

Liệu pháp thay thế: uống 20 mg sáng sớm và 10 mg chiều.

Hen nặng: tiêm tĩnh mạch 100 mg – 500 mg × 3–4 lần/ ngày.

Sốc nhiễm khuẩn: tiêm 50 mg/kg lặp lại sau 4 giờ đến khi ổn định (không quá 48–72 g).

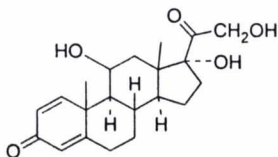
Suy thượng thận cấp: tiêm 100 mg lặp lại sau 8 giờ.

Tiêm trong khớp: tiêm hydrocortison acetat 5 –50 mg.

Bôi ngoài da: thuốc mỡ, kem 0,1–2,5%

Bảo quản: băng B

PREDNISOLON



$C_{21}H_{28}O_5$

P.t.l: 360,4

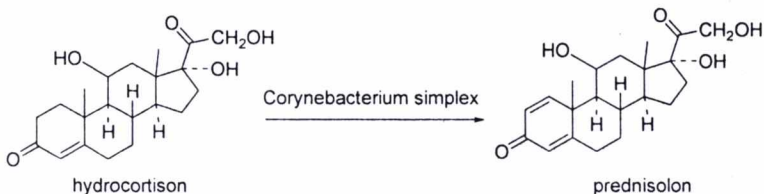
Tên khoa học: 11 β ,17,21-trihydroxypregna–1,4–dien–3,20–dion

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hảo ẩm. Rất ít tan trong ethanol và methanol, ít tan trong acetone và methylen clorid.

Góc quay cực riêng: từ +96 đến +102 [dung dịch 1% (g/ml) trong dioxan]

Điều chế



Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, sắc ký lớp mỏng, phản ứng màu với acid H_2SO_4 đậm đặc.

Kiểm tinh khiết

Tạp chất liên quan: hydrocortison

Định lượng

Đo độ hấp thụ UV ở bước sóng 243,5 nm (alcol)

Chỉ định

Xem phần chỉ định chung của các glucocorticoid.

Dạng dùng

- Prednisolon (viên nén 5 mg)
- Prednisolon acetat (hỗn dịch tiêm 25–125 mg)
- Prednisolon metasulfo-benzoat natri (viên nén 5 – 20 mg, dung dịch uống 1 mg)
- Prednisolon phosphat dinatri (nhỏ mắt 0,25%, nhỏ mũi 0,25%)

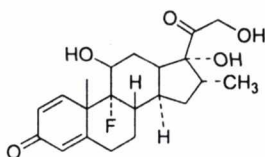
Liều dùng

Uống: người lớn 5 – 60 mg chia 2 – 4 lần/ngày; trẻ em 0,14–2 mg/kg/ngày chia 4 lần

Tiêm bắp: người lớn 4 – 60 mg/ ngày (prednisolon acetat); trẻ em 0,04–0,25 mg/kg/ngày

Bảo quản: bảng B

DEXAMETHASON



$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FO}_5$

P.t.l: 392.5

Tên khoa học: 9-fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Điều chế

Bán tổng hợp từ acid mật

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, vị đắng. Không tan trong nước, khá tan trong ethanol tuyệt đối, hơi tan trong methylen clorid.

Góc quay cực riêng: +75 đến +80 [dung dịch 1% (g/ml) trong dioxan]

Kiểm nghiệm

Định tính

- Phổ IR; sắc ký lớp mỏng
- Độ hấp thu ở 419 nm (sau khi cho phản ứng với phenylhydrazin/ H_2SO_4 đậm đặc)
- Phản ứng màu với H_2SO_4 đậm đặc (màu nâu đỏ nhạt).

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt các tiêu chuẩn về: năng suất quay cực, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

- Đo độ hấp thu UV ở bước sóng 238,5 nm (trong alcol).
- Tạo màu sau khi phản ứng với tetrazolium, sau đó đo độ hấp thu ở 485 nm.

Chỉ định

Xem phần chỉ định chung của các glucocorticoid

Dạng dùng

- Dexamethason (viên nén 0,5 mg),
- Dexamethason acetat (viên nén 0,5 mg; hỗn dịch tiêm 5–15 mg)
- Dexamethason isonicotinat (aerosol 0,125 mg/liều)
- Dexamethason phosphat natri (dung dịch tiêm 4–20 mg).

Liều dùng

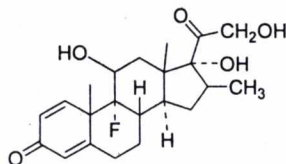
Người lớn: uống 0,75 – 0,9 mg/ ngày

Tiêm bắp: người lớn 8 – 16; tiêm khớp: 4–16 mg

Trẻ em: uống 0,024 – 0,03 mg/ kg/ ngày

Bảo quản: bảng B

BETHAMETHASON



$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FO}_5$

P.t.l: 392.5

Tên khoa học: 9-fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Điều chế

Bán tổng hợp từ acid desoxycholic.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng vì trắng. Không tan trong nước, khá tan trong ethanol tuyệt đối, rất ít tan trong methylen clorid.

Góc quay cực riêng: +118 đến +126 [dung dịch 0,5% (g/ml) trong methanol]

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR; sắc ký lớp mỏng

Độ hấp thu ở 419nm (sau khi cho phản ứng với phenylhydrazin/ H_2SO_4 đậm đặc).

Phản ứng màu với H_2SO_4 đậm đặc.

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt các tiêu chuẩn: năng suất quay cực, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

Đo độ hấp thu UV ở bước sóng 238,5 nm (trong alcol)

Chỉ định

Xem phần chỉ định chung của các glucocorticoid.

Dạng dùng

- Bêtamethason (viên nén 0,5–1 mg; dung dịch uống 0,05%).
- Bêtamethason phosphat dinatri (viên 0,5 mg; tiêm 4 mg; đường trực tràng 5 mg/liều).
- Bêtamethason 17–valerat (kem, pomade, lotion 0,05%).
- Bêtamethason 17,21–dipropionat (kem, pomade, lotion 0,1%).

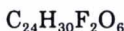
Liều dùng

Uống: 0,5–5 mg/ngày

Tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp: 4–20 mg

Bảo quản: bảng B

FLUCINOLON ACETONID



P.t.l: 452,5

Tên khoa học: 6, 9–difluoro–11,21–dihydroxy–16,17–isopropylidenedioxypregna–1,4–dien–3,20–dion

Tính chất

Bột tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Không tan trong nước; tan trong alcol khan và trong aceton. Bảo quản tránh ánh sáng.

Độ quay cực riêng: +100 đến +104 [dung dịch 1% (g/ml) trong ethanol]

Kiểm nghiệm

Định tính

Phổ IR, sắc ký lớp mỏng

Thử tinh khiết

Chế phẩm phải đạt tiêu chuẩn về: góc quay cực riêng, tạp chất liên quan, độ hấp thu ở 345 nm, giảm khối lượng do sấy khô.

Định lượng

– Phương pháp UV, đo độ hấp thu ở 238nm (dung môi alcol).

– Tạo màu với dung dịch triphenyltetrazolium clorid và tetramethylammonium hydroxyd và đo độ hấp thu ở bước sóng 485 nm.

Tác dụng

Fluocinolon là corticoid dùng ngoài. Chất này kết hợp được các tác dụng chống viêm, chống ngứa và co mạch.

Chỉ định

Fluocinolon acetonid được chỉ định cho các bệnh ngoài da:

- Eczema: eczema hình đĩa, eczema dị ứng, eczema tiết bã
- Bệnh da: viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, viêm da thần kinh, vẩy nến.

Dạng dùng

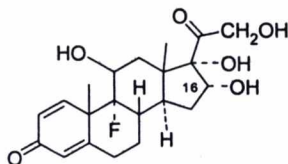
Kem, gel, thuốc mỡ, dung dịch dùng ngoài 0,01%, 0,025%, 0,05%.

Liều dùng

Bôi một lớp mỏng lên da bị bệnh 2 – 4 lần/ngày

Bảo quản: bảng B

TRIAMCINOLON



$C_{21}H_{27}FO_6$

P.t.l: 394.4

Tên khoa học: 9-fluoro-11,16,17,21- tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion

Điều chế

Bán tổng hợp từ cortison acetat.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Không tan trong nước, hơi tan trong methanol, không tan trong methylen clorid.

Góc quay cực riêng: $+65^{\circ}$ đến $+72^{\circ}$ [dung dịch 0,5% (g/ml) trong dimethylformamid].

Kiểm nghiệm

Định tính

IR, sắc ký lớp mỏng

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan (HPLC), nước (phương pháp bán vi định lượng nước).

Định lượng

Đo độ hấp thụ trên UV ở bước sóng 238nm (trong methanol)

Chỉ định (*Xem phần chỉ định chung của các glucocorticoid*)

Tác dụng phụ

Ngoài tính chất tương tự như các glucocorticoid, triamcinolon thường cho một hiệu ứng riêng biệt được gọi là hội chứng triamcinolon:

- Nhức đầu, chóng mặt, da mặt nổi đỏ.
- Biếng ăn (trường hợp duy nhất xảy ra với corticoid kháng viêm) với sự gầy ốm cơ thể.
- Suy nhược cơ thể, yếu cơ và có thể bại cơ.

Dạng dùng

- Triamcinolon (viên nén 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg)
- Triamcinolon acetonid-16,17 (hỗn dịch tiêm 40–80 mg)
- Triamcinolon acetat (bình xịt miệng 100 mcg/1lần xịt)
- Triamcinolon diacetat 16,17 (hỗn dịch tiêm 50 mg)
- Triamcinolon acetonid 16,17–21–tertbutyl acetat (hỗn dịch tiêm 40 mg)
- Triamcinolon 16,17–cyclopentanon acetal, 21–acetat (kem, pomad 0,1%)

Liều dùng

Người lớn (dạng uống):

- Dị ứng: 8–16 mg/ngày
- Viêm khớp: 8–16 mg/ngày
- Viêm mũi dị ứng: 8–12 mg/ngày
- Lupus ban đỏ: 20–30 mg/ngày
- Bạch cầu cấp: 1–2 mg/kg/ngày

Trẻ em: 0,12 mg/kg.

Bảo quản: bảng B

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Corticosteron có cấu trúc:
A. Desoxy-steroid B. Oxy-11-steroid C. Dioxy-11,17-steroid
D. Desoxy-11-steroid E. Oxy-17-steroid.
2. Stigmasterol là nguyên liệu dùng để bán tổng hợp cortisol là thành phần của:
A. Acid mật B. Men bia C. Dầu bắp
D. Dầu đậu nành E. Cây mía dò
3. Phản ứng Oppenauer là phản ứng:
A. Oxy hóa alcol thành aldehyde
B. Khử aldehyd thành alcol
C. Oxy hóa alcol thứ cấp thành aldehyd
D. Khử alcol thứ cấp thành ceton
E. Oxy hóa alcol thứ cấp thành ceton
4. Phản ứng halochromie là phản ứng của corticoid với:
A. Acid periodo bạc, cho tủa
B. Acid sulfuric, cho màu
C. Acid sulfuric đậm đặc, tạo màu
D. Acid sulfuric dd, tạo huỳnh quang
E. Cả C và D đều đúng.
5. Có thể định lượng corticoid bằng phương pháp:
A. Đo độ hấp thu ở bước sóng thích hợp
B. Tạo màu với H_2SO_4 , đo độ hấp thu
C. Phản ứng với tetrazolium, đo độ hấp thu
D. Cả A, B, C đều đúng
E. Cả A và C đều đúng
6. Về quan hệ cấu trúc – hoạt tính của các corticoid:
A. Nhóm 21-OH góp phần vào tác động mineralocorticoid và glucocorticoid
B. Nhóm 9 α -F góp phần vào tác động mineralocorticoid và glucocorticoid
C. Nhóm 9 α -F làm tăng tác động mineralocorticoid
D. Tất cả đều đúng
E. Cả A và B đều đúng
7. Deflazacort:
A. Được sử dụng ở dạng 21-acetat B. Sử dụng bằng tiêm vào khớp
C. Dùng trị hen suyễn, đường uống D. Cả A và B đều đúng
E. Cả A và C đều đúng

ĐÁP ÁN TỰ LƯỢNG GIÁ

Bài 26. Thuốc chống tăng huyết áp

Câu 1: C; câu 2: B; câu 3: B; câu 4: A; câu 5: A; câu 6: C.

Bài 27. Thuốc chống loạn nhịp

Câu 1: A; câu 2: B; câu 3: D; câu 4: C; câu 5: D.

Bài 28. Thuốc điều trị đau thắt ngực

Câu 1: B; câu 2: B; câu 3: E; câu 4: C; câu 5: D; câu 6: A; câu 7: D; câu 8: E.

Bài 30 + 31. Thuốc tác động lên quá trình đông máu

Câu 1. C; Câu 2. C; Câu 3. B; Câu 4. E; Câu 5. E; Câu 6. B;
Câu 7. B; Câu 8. D; Câu 9. D; Câu 10. D;

Bài 31. Thuốc hạ lipid máu (Xem đáp án bài 30)

Bài 32. Vitamin

Câu 1: C; câu 2: C; câu 3: B; câu 4: B; câu 5: A; câu 6: A; câu 7: E; câu 8: C;
câu 9: C; câu 10: A; câu 11: A; câu 12: A; câu 13: B; câu 14: C; câu 15: E.

Bài 33. Khoáng chất

Câu 1: D; câu 2: D; câu 3: C; câu 4: E; câu 5: D; câu 6: E; câu 7: C; câu 8: E;
câu 9: E; câu 10: E; câu 11: E; câu 12: E.

Bài 34. Thuốc điều trị loét dạ dày tá tràng

Câu 1: B; câu 2: C; câu 3: B; câu 4: A; câu 5: A; câu 6: D; câu 7: E; câu 8: E;
câu 9: B; câu 10: D.

Bài 35. Thuốc trị hồi lưu dạ dày – thực quản

Câu 1: C; câu 2: B; câu 3: A; câu 4: D; câu 5: E; câu 6: B; câu 7: A.

Bài 36. Thuốc chống nôn – gây nôn

Câu 1: B; câu 2: C; câu 3: D; câu 4: A; câu 5: E; câu 6: B; câu 7: A.

Bài 37. Thuốc lợi mật – thuốc thông mật

Câu 1: B; câu 2: C; câu 3: E; câu 4: D.

Bài 38. Thuốc trị tiêu chảy

Câu 1: B; câu 2: B; câu 3: A; câu 4: A; câu 5: B; câu 6: A; câu 7: B; câu 8: C;
câu 9: D; câu 10: E; câu 11: E; câu 12: E.

Bài 39. Thuốc trị táo bón

Câu 1: A; câu 2: B; câu 3: C; câu 4: A; câu 5: D; câu 6: A; câu 7: E; câu 8: B;
câu 9: E; câu 10: E; câu 11: E; câu 12: D; câu 13: E.

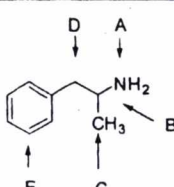
Bài 40. Thuốc gây mê

Câu 1: C; câu 2: B; câu 3: C; câu 4: D; câu 5: B

Bài 41. Thuốc kích thích thần kinh trung ương

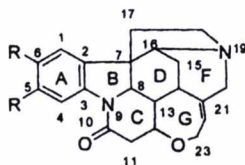
Câu 1: E ; câu 2: B; câu 3: E

Câu 4. Liên quan cấu trúc tác dụng amphetamin (xem trang 211–212)

Cấu trúc	Vị trí	Tác động giống amphetamin
	A: Amin cuối mạch	N-methyl > NH ₂ > NHR > NR ₁ R ₂
	B: Carbon bất đối	S(+) > (±) > R(-)
	C: Nhóm α-methyl	Có ảnh hưởng quan trọng đến tác động
	D: Tại vị trí	-OH: giảm hiệu quả =O: duy trì tác động và hiệu quả
	E: Thế trên nhân thơm	Không thế trên nhân thơm ưu thế hơn

Câu 5. E

Câu 6. Đánh số cấu trúc strychnin (trang)



Câu 7. Phản ứng acetyl hóa vào nhóm NH₂ tự do

Câu 8. Định lượng amphetamin trong môi trường khan

Dung môi acid acetic băng, dung dịch chuẩn độ HClO₄/acid acetic 0,1 N, ký hiệu amphetamine AN

AN trong acid acetic: AN + CH₃COOH → AN⁺H + CH₃COO⁻ (base mạnh) (1)

Acid HClO₄/acetic: HClO₄ + CH₃COOH → ClO₄⁻ + CH₃COOH₂⁺ (acid mạnh) (2)

Phản ứng xảy ra: (1) + (2) = CH₃COOH + AN⁺H + ClO₄⁻

Xác định điểm kết thúc bằng điện thế kế hay chỉ thị tím tinh thể.

Câu 9. Amphetamin được dùng dùng dưới dạng muối hydroclorid, nên có thể định lượng bằng phương pháp chuẩn độ acid – base

Bài 42. Thuốc chống trầm cảm

Câu 1: A; câu 2: C; câu 3: A; câu 4: E; câu 5: D; câu 6: B ; câu 7: C; câu 8: B; câu 9: D ; câu 10: D.

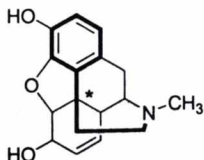
Bài 43. Thuốc chống động kinh

Câu 1: B; câu 2: E; câu 3: B; câu 4: C; câu 5: B; câu 6: E.

Bài 44. Thuốc giảm đau gây ngủ

Câu 1: B; câu 2: D; câu 3: D; câu 4: B; câu 5: A.

Câu 6. Là phần được in đậm trong công thức



Câu 7. Cảnh tranh trên thụ thể μ của morphin. Các chất này được dùng để cai nghiện morphin và các chất ma túy khác.

Câu 8. Các dạng muối thường sử dụng của morphin là dihydroclorid và sulfat

Câu 9. Các dạng muối thường sử dụng của codein là phosphate.

Câu 10. Các phương pháp khác có thể định lượng morphin: phương pháp môi trường khan, phương pháp bạc kế, phương pháp trung hoà, phương pháp so màu, phương pháp quang phổ tử ngoại.

Bài 45. Thuốc an thần gây ngủ

Câu 1: D; câu 2: E

Câu 3 – 5. Đánh dấu theo thuốc thích hợp

- A. Nhóm carbamat: meprobamat, febrobamat, difebarbamat
- B. Nhóm benzodiazepin: diazepam, bromazepam, oxazepam, prazepam
- C. Nhóm kháng histamine H_1 : prometazin, hydroxyzin, promazin
- D. Nhóm imidazopyridin: Zolpidem, alpidem

Câu 6. Liên quan cấu trúc – tác dụng an thần gây ngủ của benzodiazepin

Các yếu tố làm tăng tác dụng an thần gây ngủ

Vòng A (nhân benzen)

- Vòng benzen hay dị vòng thơm (bắt buộc)
- Vòng thơm benzen thế bằng nhóm hút điện tử ở vị trí 7

Vòng B

- Nhóm carbonyl gắn vào vị trí 2 của vòng B là cần thiết.
- Các electron của nhóm carbonyl phải ở cùng chung mặt phẳng của vòng A
- Các dẫn chất thế với nhóm 3-hydroxy có nhiều tiềm năng hơn.

Vòng C (5-Phenyl)

- Vòng phenyl (C) đóng góp phần quan trọng tạo ra tính chất thân dầu (kỵ nước)

Hóa lập thể

Cấu dạng a có hoạt tính mạnh hơn cấu dạng b

Câu 7. Các phản ứng hóa học của benzodiazepin có thể ứng dụng trong định tính và định lượng

- Tính base của N dùng định lượng trong môi trường khan
- Phản ứng phân hủy vòng diazepam trong acid HCl tạo dẫn chất amin. Các dẫn chất tạo amin bậc nhất tạo màu azoic đặc hiệu.

Câu 8. Các tác dụng phụ benzodiazepin

– Độc tính thấp, ít tai biến

Liều cao: đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, suy hô hấp, hạ huyết áp (dạng tiêm)

Câu 9. Liên quan cấu trúc tác dụng gây ngủ, chống động kinh barbiturat

Nhóm thế R_1 và R_2

– Mạch hydrocarbon từ 1–5 C tác dụng tăng hoạt rĩnh

– Mạch hydrocarbon > 5 C tác dụng gây ngủ giảm (có thể gây co giật)

– Mạch hydrocarbon chưa no (1–5C) hoạt tính tăng

– Gốc phenyl: mất tác động gây ngủ

Nhóm thế R_1 hoặc R_2 là phenyl: tăng tác động chống co giật

Nhóm thế R_3

– Nhóm $-\text{CH}_3$: gây ngủ mạnh

Nguyên tố X

– Thay thế nguyên tố O bằng S: tác động mạnh và cực ngắn, dùng trong gây tê (tiêm tĩnh mạch).

Câu 10. Độc tính của barbiturate

Độc tính cấp

Liều 5–10 lần liều gây ngủ: gây mất phản xạ, hạ huyết áp, hôn mê, ngạt thở.

Độc tính mạn

– Gây quen thuốc, nghiện thuốc ở các bệnh nhân sử dụng lâu dài.

– Các barbiturate thải trừ chậm thận trọng cho người già, suy gan, thận

– Phenobarbital không dùng cho các chỉ định thông thường, chỉ dùng cho động kinh.

– Ngộ độc barbiturate làm suy hô hấp và tuần hoàn, nặng có thể tử vong do liệt hô hấp.

Bài 46. Thuốc tác động lên hệ cholinergic

Câu 1: D; câu 2: D; câu 3: A; câu 4: D; câu 5: B; câu 6: A; câu 7: A; câu 8: B; câu 9: A; câu 10: D.

Bài 47. Thuốc tác động lên hệ adrenergic

Câu 1: B; câu 2: B; câu 3: A; câu 4: B; câu 5: A; câu 6: D; câu 7: C; câu 8: D; câu 9: D; câu 10: B; câu 11: D; câu 12: C; câu 13: D; câu 14: D.

Bài 48. Thuốc gây tê

Câu 1: B; câu 2: A; câu 3: E; câu 4: E; câu 5: C; câu 6: D.

Bài 49. Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)

Câu 1: A; câu 2: B; câu 3: D; câu 4: A; câu 5: E; câu 6: E; câu 7: carboxamid; câu 8: benzensulfonamid; Câu 9 – 10: phép đo nitrit, phép đo brom, chuẩn độ bằng amonicerisulfat

Bài 50. Thuốc trị bệnh gout

Câu 1: C; câu 2: E; câu 3: D; câu 4: E; câu 5: D.

Bài 51. Thuốc kháng histamin H₁

Câu 1: B; câu 2: C; câu 3: E; câu 4: E; câu 5: C; câu 6: A; câu 7: B; câu 8: B; câu 9: C; câu 10: B; câu 11: Phenothiazin; câu 12: A; câu 13: B; câu 14: D; câu 15: A

Bài 52. Thuốc kích thích hô hấp

Câu 1: D; câu 2: E

Câu 3. Phân loại thuốc kích thích hô hấp (xem trang)

– *Thuốc tác động kích thích trực tiếp lên trung tâm hô hấp hành não*: atropin sulfat; caffeine; doxapram (liều cao); niketamid (liều cao); pentylentetrazol (liều cao); picrotoxin (liều cao)

– *Thuốc tác động trên các trung tâm não (cuống não)*: camphor; pentylentetrazol (liều thấp); picrotoxin (liều thấp)

– *Thuốc tác dụng trên xoang động mạch cảnh*: niketamid (liều thấp); doxapram (liều thấp)

– *Thuốc tác động kích thích cơ quan cảm giác ngoại biên*: amoniac; khí NO₂

Trả lời ngắn các câu sau

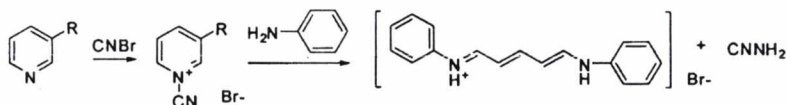
Câu 4. A: HCOOH/H₂SO₄

B: NaOH

C: HNO₃ dd

Câu 5. Giải thích cơ chế phản ứng định tính nikethamid với cyanogens bromid

Dựa theo phản ứng Zineke



Câu 6. Chuỗi phản ứng theo trình tự sau: ester hóa với methanol tạo methyl nicotinat, tiếp tục amid hóa với diethylamin tạo sản phẩm nikethamid

Câu 7. Hỗn hợp acid sulfuric dd và acid acetic

Bài 53. Thuốc thay đổi bài tiết dịch phế quản

Câu 1: Ambroxol, bromhexin, acetyl cystein, guaifenesin, terpinhydrat

Câu 2: D; câu 3: B; câu 4: A; câu 5: A; câu 6: D; câu 7: D; câu 8: A

Câu 9. Sản phẩm trung gian trong quy trình tổng hợp ambroxol

a: N-(4-hydroxycyclohexyl)acetamid

b: 2-amino-3,5-dibromobenzaldehyd

c: (Z)-4-(2-amino-3,5-dibromobenzylideneamino)cyclohexanol

Câu 10. Định lượng bromhexin hydroclorid trong môi trường khan

Dung môi acid acetic băng, dung dịch chuẩn độ HClO₄/acid acetic 0,1 N,

Ký hiệu Bromhexin base = BN

Khóa ion clorid của HCl: HCl + Hg(CH₃COO)₂ ↔ HgCl₂ + 2CH₃COOH

BN trong acid acetic: BN + CH₃COOH → BNH⁺ + CH₃COO⁻ (base mạnh) [I]

Acid HClO_4 / acetic: $\text{HClO}_4 + \text{CH}_3\text{COOH} \rightarrow \text{ClO}_4^- + \text{CH}_3\text{COOH}_2^+$ (acid mạnh) [2]

Phản ứng xảy ra: $[1] + [2] = {}_2\text{CH}_3\text{COOH} + \text{BN}^+ \text{ClO}_4^-$

Xác định điểm kết thúc bằng bảng điện thế kế hay chỉ thị tím tinh thể.

Bài 54. Thuốc giảm ho

Câu 1. D; câu 2. A; câu 3. C; câu 4. D; câu 5. D

Câu 6. Phản ứng định tính codethylin

– Phản ứng với acid nitơ, tạo dẫn xuất nitroso có màu

– Đun nóng chế phẩm với acid vô cơ sau đó cho thêm acid nitric đặc thì có màu đỏ máu.

– Do tạo apomorphin

– Phản ứng với muối diazonium của acid sulfanilic, tạo hợp chất azoid có màu đỏ.

Câu 7. Các cơ chế tác động giảm ho đề nghị cho eprazinon

– Ức chế trung tâm ho,

– Gây tê niêm mạc đường hô hấp

– Kháng histamin.

– Cắt đoạn các sợi muco-polysaccarid

Bài 55. Thuốc giãn cơ trơn phế quản

Câu 1. C; câu 2. C; câu 3. B

Câu 4. Đánh dấu các thuốc cường giao cảm tác động ưu tiên trên β_2

Bambuterol; ibutero; albutero; terbutalin; metaprotenerol; fenoterol; tolbutero; clenbutero

Câu 5. Theophyllin

Cấu tạo: 1,3-dimethylxanthin

Các phản ứng định tính:

– Phản ứng tạo muối với các acid vô cơ (muối này kém bền) và với các hydroxyd kiềm.

– Phản ứng với AgNO_3 và $\text{CO}(\text{NO}_3)_2$ tạo các muối kết tủa có màu đặc biệt.

– H ở C_8 cho phản ứng ghép đôi với muối diazoni tạo phẩm màu azoid màu đỏ:

– Phản ứng đặc biệt của hợp chất xanthin Murexid

Câu 6. Các cơ chế đề nghị cho tác động giãn phế quản của theophyllin

– Ức chế men phosphodiesterase, tăng lượng cAMP, chất này làm giảm nồng độ ion calci tại cơ trơn giãn phế quản và gây giãn mạch.

– Tác động ức chế prostaglandin.

– Tác động ức chế receptor adenosine.

– Tác động ức chế sự phóng thích histamin, leucotrien tại tế bào mast.

Câu 7. Nêu các tác động phụ quan trọng của theophyllin .

– Khi nồng độ trong máu từ 15–20 mg/lít: biếng ăn, buồn nôn, đau đầu, bứt rứt.

– Khi nồng độ trong máu > 40 mg/lít: động kinh hoặc loạn nhịp.

Câu 8. Salbutamol

- Cơ chế tác động: chất tác động giống giao cảm chuyên biệt trên β_2 adrenergic receptor
- Chỉ định:
 - + Dùng cắt cơn hen suyễn.
 - + Dùng trong sản khoa cho các trường hợp đe dọa sinh non

Câu 9. Các tác dụng phụ quan trọng của các chất cường giao cảm (β_2 adrenergic receptor)

- Làm nặng thêm hen suyễn và lạm dụng thuốc β_2
- Giảm dung nạp β_2
- Rối loạn tiêu hoá
- Rối loạn thần kinh
- Tim mạch: tim nhanh nhĩ thất, thay đổi theo liều, thường gặp khi dùng tiêm tĩnh mạch.
- Run rẩy ở đầu chi.

Bài 56. Hormon tuyến yên và vùng dưới đồi

Câu 1: E; câu 2: C; câu 3: A; câu 4: B; câu 5: D

Bài 57. Hormon tuyến giáp

Câu 1: D; câu 2: D; câu 3: B; câu 4: D; câu 5: D

Bài 58. Hormon tuyến tụy và thuốc hạ đường huyết

Câu 1: A; câu 2: A; câu 3: B; câu 4: E; câu 5: B; câu 6: D; câu 7: A

Bài 59. Hormon vỏ thượng thận

Câu 1: B; câu 2: D; câu 3: E; câu 4: C; câu 5: E; câu 6: D; câu 7: E

DANH MỤC TRA CỨU (INDEX)

α -adrenergic, 339
 α -Tocopherol, 126
 α -phyloquinon, 106
 α -tocopherol, 102
 α -Tocopherol, 103
 β -dehydroretinol, 95

A

Acarbose, 195
 Acebutolol, 13, 38
 Aceclofenac, 373
 Acenocoumarin, 65
 Acenocoumarol, 111
 Acepromazin, 112
 Aceprometizin, 109
 Acetaminophen, *xem Paracetamol*
 Acetanilid, 371
 Acetazolamid, 235
 Acetohexamid, 490
 Acetorphan, 170
 Acetylcarbomal, 302
 Acetylcystein, 427
 Acetylcholin, 311, 312, 316
 Acid γ -aminobutyric, *Xem GABA*
 Acid 5-aminosalicylic, 171
 Acid acetylsalicylic, *xem Aspirin*
 Acid antranilic, 375
 Acid ascorbic, 122, *Xem Vitamin C*
 Acid béo da bất bão hòa, 91
 Acid cinametic, 165
 Acid chenodesoxycholic, 166
 Acid docosahexaenoic, 91
 Acid eicosapentaenoic, 91
 Acid fenamic, 375
 Acid flufenamic, 375
 Acid folic, 119
 Acid meclofenamic, 375
 Acid mefenamic, 375
 Acid nicotinic, 91
 Acid niflumic, 375
 Acid oleic, 165
 Acid retinoic, 94
 Acid salicylic, 372
 Acid Tranexamic, 70
 Acid uric, 392
 Acid ursodesoxycholic, 166
 Acid valproic, 244, 235
 Adenosin, 46
 Adrenalin, 10, 338, 344, 449
 Adrenalon, 71
 Agar, 179
 Alacepril, 9

Albuterol, 449, 151
 Alcol acetylenic bậc 4, 295
 Aldosteron, 503
 Alfentanyl, 274
 Alimemazin, 412, 437
 Miazaprid, 159
 Alkaloid xanthin, 207
 Almitrin, 403
 Alphacetyl, 259
 Alphaprodin, 256
 Alpidem, 294
 Alprazolam, 288, 292, 296, 308
 Alteplase, 68
 Allobarbitol, 298, 302
 Allopurinol, 396
 Ambroxol, 426, 430
 Amilocain, 362
 Amineptin, 220
 Aminophyllin, 455
 Amiodaron, 39, 47, 478
 Amitriptylin, 219, 221
 Amlodipin, 15, 16, 30, 31
 Amobarbitol, 298, 301, 302
 Amoni acetat, 427
 Amoni bậc 4, 314
 Amoni carbonat, 427
 Amoni clorid, 427
 Amoniac, 419
 Amophyllin, 455
 Amoxapin, 220
 Amoxicilin, 143
 Amphetamin, 207, 211, 341, 342
 Amylase, 426
 Ancuronium, 204
 Anetholtrithion, 165
 Angiotensin I, 10, 11
 Angiotensin II, 10, 11, 22, 503
 Anileridin, 256
 Anisindion, 111
 Anistreplase, 68
 Antazolin, 402
 Antipyrin, 372
 Antraquinon, 180, 181
 Apoenzym, 90
 Apomorphin, 160, 162
 Apraclonidin, 343
 Aprotimin, 69
 Arotinoid, 94
 Arterenol, 343
 Artichaut, 165
 Aryl carbamat, 320
 Aryl propionic, 374

Arylacetic, 373
Aryloxypropanolamin, 11, 12
Aspirin, 71, 251, 372, 382
Astemizol, 409
Atenolol, 13, 38
Atorvastatin, 81
Atracurium, 204, 331
Atropin, 325, 331, 418
Attapulgit, 171

B

Bambuterol, 449
Barbital, 298, 301, 302
Barbituric, 235, 241, 287, 295, 298
Base purin, 392
Basedow, 464, 470
Betaprodin, 256
Beclomethason, 448, 507
Bemidon, 256
Benazepril, 10
Benfluorex, 91
Benidipin, 16
Benzimidazol, 409
Benzocain, 361, 362
Benzocycloheptadien, 218
Benzodiazepin, 148, 160, 218, 235, 287, 288, 295
Benzonetat, 437
Benztropin, 328
Bepiridil, 15
Bột opium, 396
Betamethason, 503, 507, 517
Bethanechol, 315, 317
Bezafibrat, 86
Biguanid, 493
Bisacodyl, 181, 185
Biscoumacetat ethyl, 111
Bismut subsalicylat, 143
Boldo, 165
Bệnh dãi tháo đường, 484
Bệnh Alzheimer, 319
Bệnh beri-beri, 115
Bệnh Cushing, 510
Bệnh gout, 392
Bệnh scorbut, 125
Bệnh trầm cảm, 217
Bradykinin, 11, 446
Bretylum, 39
Brimonidin, 343
Bromfenac, 373
Bromhexin, 426, 429
Bromidion, 111
Bromisoval, 302
Bromoform, 438
Brompheniramin, 408, 437
Buclizin, 402

Buformin, 493
Bupivacain, 361, 363, 368
Buprenorphin, 278
Bupropion, 218, 230
Buspiron, 294
Butamben, 361
Butobarbital, 298, 301, 302
Butorphanol, 278

C

Các thuốc gây đông máu, 69
Các thuốc giảm đau gây ngủ, 251
Cây Long não, 420
Cây Ma Hoàng, 351
Cafein, 207, 210, 418
Caffeidin, 209
Calci alginat, 71
Calci carbonat, 141, 142
Calcitonin, 470
Camphor, 207, 419, 420
Camphorsulfonat, 423
Candesartan, 10, 11
Cao lông ipeca cuanha, 160, 162
Cao thuốc phiện (opiat), 170
Captopril, 8, 9, 19, 20, 34
Carbachol, 315
Carbamat, 294
Carbamazepin, 235, 246
Carbinoxamin, 404
Carbocystein, 426
Carbromal, 302
Carbutamid, 487, 490
Carbuterol, 449
Catechol, 449
Catecholamin, 218, 338, 340, 345
Catechol-O-Methyl Transferase. *Xem COMT*
Celecoxib, 378
Celiprolol, 13
Cetirizin, 402
Ciglitazon, 495
Cilazapril, 10
Cimetidin, 140, 144
Cinnarizin, 402
Ciprofibrat, 88
Cisaprid, 152, 153
Cisatracurium, 204
Clarythromycin, 143
Clemastin, 403
Clenbuterol, 449
Clidinium, 327
Clobetasol, 507
Clobazam, 288, 291, 296
Clobenzorex, 213
Clocinizin, 402, 437
Clocyclizin, 402

Clodiazepoxid, 288, 289, 290, 292
 Clofibrat, 89
 Clomipramin, 219
 Clonazepam, 235, 288, 293
 Clonidin, 8, 17, 32, 343
 Clopheniramin, 408, 437
 Clopidogrel, 75
 Cloral hydrat, 295, 302
 Clorazepat, 235, 288
 Clordiazepoxid, 288
 Clorindion, 111
 Cloroamphetamin, 213
 Cloropyramin, 402
 Clorpropamid, 489
 Clotiazepam, 296
 Cocain, 207, 360, 362
 Codein, 251, 252, 253, 266, 382, 437
 Codethylin, 437, 441
 Coenzym, 90
 Colchicin, 394
 Colchicin, 393
 Colestyramin, 90
 Colistin, 171
 COMT, 339, 342
 Corticoid, 499
 Corticosteron, 500
 Corticotropin, 465
 Cortisol, 500, 504
 Cortison, 504, 506, 512
 Cortivasol, 508
 Coumaclor, 111
 Coumadin, 64
 Coumarin, 64
 Coumetarol, 111
 COX, *xem Cyclooxygenase*
 COX-1, *xem cyclooxygenase-1*
 COX-2, *xem cyclooxygenase-2*
 Cyanocobalamin, 120
 Cyclazocin, 258
 Cyclizin, 402
 Cyclooxygenase, 251, 370
 Cyclooxygenase-1, 370
 Cyclooxygenase-2, 370, 371
 Cyclopyrrolon, 295, 297
 Cyclosporin, 393
 Cyclovalon, 165
 Cyproheptadin, 219, 413
 Chọn lọc COX-2, 377, 390
 Chọn lọc cyclooxygenase-2, 377, 390
 Chống kết tập tiểu cầu, 383
 Chống say tàu xe, 402
 Chống thiếu máu tim cục bộ, 383
 Chenodiol, 166
 Chất đối vận acetylcholin, 325
 Chất đối vận benzodiazepin, 293
 Chất đối vận muscarinic, 325

Chất đối vận nicotinic, 328
 Chất chủ vận muscarinic, 313
 Chất kháng vitamin K, 110
 Chất thay thế huyết tương, 76
 Cholecalciferol, 98
 Cholecystokinin, 165
 Cholesterol, 79, 165
 Cholin theophyllin, 456

D

Daradipin, 17
 Dầu parafin, 179, 180
 Dầu thầu dầu, 179, 180, 182
 Dầu vaselin, 180
 Decamethonium, 329
 Delapril, 10
 Delta cortison, 506
 Delta hydrocortison, 506
 Demoxepam, 288
 Desfluran, 201
 Desipramin, 219, 224
 Desoxybarbituric, 235
 Desoxycorticosteron, 500, 503, 511
 Dexamethason, 448, 506, 516
 Dextclopheniramin, 408
 Dextran, 76
 Dextro-amphetamin, 207
 Dextromethorphan, 258, 437, 438
 Dextromoramid, 275
 Dextropropoxyphen, 251, 276, 382
 Dextrothyroxin, 476
 Dezaflacort, 508
 Dezocin, 279
 Diacephyllinat, 403
 Diacetylmorphin, 253, 268
 Diampromid, 261
 Diazepam, 288, 290, 292, 293, 306
 Dibenzoazepin, 218
 Dibenzocycloheptatrien, 218
 Dibenzooxazepin, 218
 Dibenzothiepin, 218
 Dibenzoxepin, 218
 Dibucain, 361
 Diclofenac, 373, 383
 Diclofenthion, 322
 Dicodid, 253
 Dicoumarol, 111
 Diethylamid nicotinic, 419
 Diflunisal, 372, 373
 Dihydrocodein, 253
 Dihydrodibenzoazepin, 218
 Dihydroergocalciferol, 99
 Dihydromorphin, 253
 Dilauid, 253

Diltiazem, 15, 27, 39
Dimenhydrinat, 159, 403, 405
Dimetotiazin, 409
Dinatri cromoglycat, 448, 458
Dionin, 442
Diosmectit, 171
Dioxaphetyl butyrat, 259
Dipanon, 259
Diphenhydramin, 159, 304, 403, 404
Diphenoxylat, 170, 173, 256
Dipyridamol, 75
Disopyramid, 37, 45
Dobutamin, 340
Domperidon, 153, 154, 159
Donepezil, 321
Dopamin, 218, 340, 348
Dothiepin, 219
Doxapram, 207, 418
Doxazosin, 17
Doxepin, 219, 225
Doxylamin, 294, 304, 404
Đi ung nguyên, 446
d Tubocurarin, 330
Dyphyllin, 455

Đồng sulfat, 160
Đau, 218
Đồng kinh, 234
Đôi giao cảm, 311
Đôi kháng morphin, 281

E

Enalapril, 8, 9, 20, 21, 34, 35
Encainid, 37
Endogen, 261
Endorphin, 261
Enfluran, 201
Ephedrin, 207, 341, 342, 350, 449
Epinephrin, 340, 341, 344
Eprazinon, 437, 443
Ergocalciferol, 98
Ergonin, 360
Ergosterol, 98
Erythryl tetranitrat, 56
Esmolol, 13, 38
Estazolam, 288, 292, 296
Ester retinol, Xem Vitamin A
Estrogen, 467
Etamsylat, 71
Ethoheptazin, 256
Ethosuximid, 235, 238
Ethylendiamin, 402
Ethylmorphin, 253, 442
Etodolac, 373
Etomidat, 195

Etonitazen, 261
Etoricoxib, 378
Eucalyptol, 427

F

Famotidin, 140
Felodipin, 15, 16
Fenfluramin, 207, 213
Fenofibrat, 87
Fenoterol, 340, 419, 458
Fentanyl, 198, 257, 261, 273
Fentazac, 373
Fexofenadin, 407
Fibrat, 86
Flavoxat, 327
Flecainid, 37
Floctafenin, 251, 375, 376
Flosulid, 377
Fludrocortison, 506
Flumazenil, 293, 301
Flunarizin, 15, 402
Flunitrazepam, 191, 292, 295
Fluocinolon, 507, 518
FLUOR (F.), 134
Fluoxetin, 230
Fluphenindion, 111
Flurazepam, 288
Flurbiprofen, 72, 375
Fluticasol, 448
Fluvastatin, 82
Formoterol, 449
Fosinopril, 10
Fraudipin, 16

G

Gôm, 179
G₆PD, 376
GABA, 287, 290, 293, 296
Gemfibrozil, 90
Gepiron, 295
Glafenin, 375
Glafenin, 376
Gliclazid, 492
Glimepirid, 492
Glipizid, 490
Glucagon, 484
Glucocorticoid, 448, 504
Glucocorticoid, 499
Glutethimid, 303
GLYBURID, 491
Glycocol, 165
Glycoprotein, 179
Glycopyrrrol, 327
Goitrin, 478
Gonadoliberin, 465

Liên quan cấu trúc – tác dụng. 360, 361, 360,
376, 471, 488
Lidocain. 37, 360, 361, 362, 363, 367
Lipoxygenase, 370
Lipoprotein, 79
Lisinopril, 9
Loạn nhịp tim, 36
Lofentanyll, 257
Loperamid, 170, 174, 256
Loprazolam, 293, 296
LORATADIN, 413
Lorazepam, 289, 292
Lormetazepam, 293
Losartan, 10, 22
Lovastatin, 85
Lumicolchicin, 394
Lysin acetylsalicylat, 383

M

Ma Hoàng, 351
Madazolam, 289
Magnesi (Mg^{++}), 133
Magnesi carbonat, 141
Magnesi hydroxyd, 142
Magnesi sulfat ($MgSO_4$), 164, 179, 183
Mg trisilicat, 141
Malathion, 322
Mannitol, 165
MAO, 225, 339, 342
Mecloqualon, 303
Meclozin, 402
Medazepam, 290
Melanotocyt, 465
Melanotropin, 466
Meloxicam, 376
Menadiol, 106
Menadion, 106
Meperidin, 229, 255, 256
Meperidin, 272
Mephobarbital, 298, 301, 302
Mepiramin, 402
Mepivacain, 363
Meprobamat, 193, 294
Mequitazin, 412
Metapramin, 220
Metaprotenerol, 449
Metaraminol, 340, 342
Metformin, 493
Methacholin, 314
Methadon, 257, 259, 275
Methamphetamin, 207
Methapyrilen, 402
Methaqualon, 303
Metharbital, 301
Methimazol, 480

Methohexital, 301, 302
Methotrimeprazin, 280
Methsuximid, 238
Methyl prednisolon, 506
Methyl salicylat, 372
Methyldopa, 8, 17, 35, 31
Methypylon, 303
Metoclopramid, 152, 159, 160
Metocurin iodid, 330
Metopimazin, 159
Metoprolol, 13, 38
Metprolol, 8
Metronidazol, 143
Mexiletin, 38
Mianserin, 220
Midazolam, 189, 292
Mineralocorticoid, 499, 503
Minoxidil, 34
Misoprostol, 142
Mivacurium, 204, 331
Monoamin Oxidase. *Xem MAO*
Monocoumarin, 110
Montelukast, 448
Moricizin, 38
Morniflumic, 375
Morphin, 251, 253, 262, 371
Morphinon, 253
Muscarnin, 313

N

N,S-Diacetylcysteinat metyl, 428
N-acetyl cystein, 381
N-acetylcystein, 426
Nadolol, 13, 25, 38
Nalbuphin, 270
Nalmefen, 284
Nalorphin, 260, 281
Naloxon, 281, 439
Naltrexon, 260, 283
N-allylnormorphin, 260
N-allylnoroxymorphon, 260
Naphazolin, 343,
Naproxen, 374, 388
Narcotic antagonists, 260
Narcotin, 437
Natri benzoat, 427
Natri citrat, 160, 179
Natri cromolyn, 460
Natri dehydrocholat, 165
Natri hydrocarbonat, 142
Natri bicarbonat, 141
Natri iodid, 427
Natri laurylsulfoacetat, 179
Natri picosulfat, 181
Natri salicylat, 372

Natri sulfat, 164, 179
 Natri tartrat, 179
 Natri Thiopental, 194
 N-cyclopropylmethyl, 260
 Nefazodon, 218, 230
 Neomycin, 171
 Neostigmin, 320, 322
 Nghệ, 165
 Nhóm hydroxyd, 142, 143
 Nhóm phosphat, 142
 Nhóm silicat, 141
 Niacin, 91
 Nicardipin, 15, 16
 Nicotin, 313
 Nicotinic, 313
 Nifedipin, 15, 16, 28, 30, 35, 42
 Nifuroxazid, 171
 Niguldipin, 16
 Niketamid, 207, 418, 419
 Nilvadipin, 16
 Nimesulid, 377, 389
 Nimetazepam, 289
 Nimodipin, 15, 16
 Nisoldipin, 16
 Nitrazepam, 289, 290, 292, 295
 Nitredipin, 15
 Nitrogen protoxyd, 203
 Nitroglycerin, 52
 Nizatidin, 140
 Noradrenalin, 207, 259, 311, 338, 343
 Noramidopyrin, 372
 Norephedrin, 13, 217, 341, 343, 353
 Normorphin, 261
 Nortriptylin, 219
 Noscargin, 252, 439
 Noxipitylin, 219
 NSAID, 72, 250, 251, 369

O

Omeprazol, 141, 148
 Ondansetron, 159
 Opipamol, 219
 Opium, 252
 Orciprenalin, 340
 Oresol, 173
 Orphenadrin, 328, 403
 Oscodipin, 17
 Oxatomid, 409
 Oxazepam, 289, 290, 292
 Oxazolidindion, 235, 240
 Oxeladin, 437
 Oxicam, 376
 Oxitriptyllin, 455
 Oxomemazin, 412, 437
 Oxycedon, 253, 270

Oxymetazolin, 343
 Oxymorphon, 253, 269
 Oxyphenylimin, 327
 Oxypurinol, 398
 Oxytocin, 466

P

P-amino phenol, 380
 Pancreatozinin, 165
 Pancuronium, 330
 Pantoprazol, 141
 Papaverin, 252
 Paracetamol, 251, 372, 379
 Paramethason, 507
 Paraoxon, 322
 Parathion, 322
 Parecoxib, 378
 Parkinson, 218, 403
 Paroxentin, 230
 Pectin, 71, 171, 179
 Pentazocin, 258, 280
 Pentobarbital, 298, 301, 302
 Pentylenetetrazol, 207, 238, 418
 Peridopril, 9
 Perindopril, 9
 PGE₂, 370
 Phản xạ ho, 436
 Phenacetin, 371
 Phenadoxon, 259
 Phenbenzamin, 402
 Pheneridin, 256
 Phenformin, 493
 Phenindion, 66, 111
 Pheniramin, 408
 Phenobarbit, 396
 Phenobarbital, 235, 241, 298, 301, 302
 Phenolphthalein, 181
 Phenopropfen, 374
 Phenothiazin, 294, 401, 409
 Phenoxybenzamin, 17
 Phensuximid, 238
 Phentermin, 213
 Phentolamin, 18
 Phenylbutazon, 376
 Phenylephrin, 340, 342, 349
 Phenylethylamin, 218, 340
 Phenylpropanolamin, 341, 353, 437
 Phenylthioure, 477
 Phenyltoin, 38, 235, 236
 Pholcodin, 437
 Physostigmin, 320
 Phytomenadion, 106
 Picrotoxin, 418
 Pidolol, 8, 13
 Piglitazon, 495

Pilocarpin. 315
 Pilocarpin. 318
 Pimethixen. 412
 Pimmodin. 256
 Pinazepam. 289
 Pipercuronium. 331
 Piperidindion. 295
 Piperidindion. 303
 Piperoxan. 401
 Piroxicam. 376
 Pizotifen. 412
 Pramocain. 362, 363
 Pramoxin. 361
 Pravastatin. 83
 Prazepam. 289
 Prazosin. 17
 Prednisolon. 506, 515
 Prednison. 506
 Prilocain. 363
 Primidon. 235, 244
 Procain. 160, 360, 361, 362, 365
 Procainamid. 38, 43
 Procyclidin. 328
 Proflidid. 257
 Progesteron. 467
 Prolactin. 465
 Promazin. 294, 304
 Promethazin. 291, 304, 409, 410
 Propafenon. 38
 Propanthelin. 326, 327
 Proparacetamol. 381
 Properidin. 256
 Propizipin. 220
 Propoxyphen. 258, 259, 276
 Propranolol. 8, 13, 23, 24, 35, 39, 148
 Propyl thiouracil. 478
 Prostaglandin. 250, 370
 Prothrombin. 111
 Prothrombinase. 111
 Protriptylin. 219
 Pseudoephedrin. 341, 350
 Pteroylglutamic. 119
 Pyramidon. 372
 Pyrazolidin. 376
 Pyrazolopirimidin. 295, 297
 Pyridostigmin. 320, 324
 Pyridoxal. 116
 Pyridoxamin. 116
 Pyridoxin. 116
 Pyridoxol. 116
 Pyrophosphat natri. 395

Q

Qalon. 303
 Quan hệ cấu trúc - hoạt tính. 373, 508

Quazepam. 289, 291, 295
 Quinapril. 9, 10
 Quinazolon. 303
 Quimidin. 38, 40
 Quinisocain. 362, 363

R

Raccadotril. 170
 Racemoramid. 259
 Ramipril. 9, 10
 Ranitidin. 140
 Rối loạn dẫn truyền. 36
 Rối loạn tính tự động của nút xoang. 36
 Remifentanyl. 274
 Renin. 503
 Reserpin. 17, 217
 Resin. 90
 Resorcinol. 449, 477
 Reteplase. 68
 Retinal. 94
 Retinol. *Xem Vitamin A*
 Ricin. 182
 Rivastigmin. 321
 RO-15-1788. 293
 Rocuronium. 204, 331
 Rofecoxib. 378
 Rosiglitazon. 495
 Rosuvastatin. 85

S

Sắt (Fe^{++}). 132
 Salbutamol. 341, 448, 451
 Salicylamid. 372
 Salipran. 381
 Salmédrol. 448
 Salmefamol. 341
 Salmeterol. 341
 Salsalat. 372
 S-Carboxymethylcystein. 428
 Scopolamin. 325
 Secobarbital. 298, 301, 302
 Selegilin. 226
 SELEN (Se). 135
 Serotonin. 217
 Sevofluran. 202
 Simvastatin. 83
 Sitocaliferol. 99
 Sorbitol. 165, 179
 Sotalol. 39
 Statin. 81
 Streptokinase. 68
 Strychnin. 207, 213, 301
 Succinimid. 235, 238
 Succinylcholin. 329
 Sucralfat. 143

Sufentanyl, 275
 Sulfaguanidin, 171, 477
 Sulfamid hạ đường huyết, 487
 Sulfamid, 477
 Sulfamipyrin, 372
 Sulfonamid, 377
 Sulindac, 373
 Susamethonium iodid, 204
 Suzibuzon, 376
 Synephrin, 349

T

Tác động chọn lọc trên cyclooxygenase, 378
 Tacrin, 321
 Tatrazepam, 289
 Taurin, 165
 Telmisartan, 10, 11
 Temazepam, 289, 293, 295
 Tenoxicam, 376
 Terazosin, 17
 Terbutalin, 340, 341, 448, 449, 450
 Terfenadin, 406
 Terpin, 427, 433
 Tetracain, 360, 361, 362, 438
 Tetracyclin, 143
 Tetrahydrozolin, 343
 Tetrazepam, 293
 Thaleo-erythroquinin, 40
 Thalidomid, 303
 Thenyldiamin, 402
 Theobromin, 208
 Theocin, 456
 Theophyllin olamin, 455, 456
 Theophyllin, 148, 208, 448, 449, 452
 Thiamilal, 302
 Thiamin, 112
 Thiamylal, 301
 Thiazinanium, 409
 Thiazolidindion, 495
 Thiobarbital, 298, 302
 Thiocyanat, 477
 Thiopental, 194, 301
 Thiopenton, 194
 Thioxycoumarin, 111
 Thụ thể acetylcholin, 313
 Thụ thể loại mucarin, 313
 Thụ thể loại nicotin ngoại biên, 313
 Thừa vitamin, 92
 Thuốc đối kháng cholin, 140
 Thuốc đối kháng tại thụ thể H_2 của histamin, 140
 Thuốc an thần – gây ngủ, 241, 286
 Thuốc an thần – giải lo âu, 286, 288
 Thuốc an thần mạnh, 286
 Thuốc an thần nhẹ, 287
 Thuốc cầm máu tại chỗ, 71
 Thuốc cầm máu toàn thân, 71

Thuốc cường giao cảm, 338
 Thuốc chống đông dùng đường uống, 63
 Thuốc chống động kinh, 234
 Thuốc chống ho, 437
 Thuốc chống kết tập tiểu cầu, 71
 Thuốc chống loạn nhịp, 37
 Thuốc chống nôn - gây nôn, 157
 Thuốc chống tăng huyết áp, 8
 Thuốc chống trầm cảm 3 vòng, 218, 222
 Thuốc chống trầm cảm chọn lọc serotonin, 218, 230
 Thuốc chống trầm cảm, 217
 Thuốc chặn kênh K^+ , 37
 Thuốc chặn kênh Na^+ , 37
 Thuốc gây mê, 188
 Thuốc gây tê, 359
 Thuốc gây nôn, 160
 Thuốc giảm đau gây ngủ, 248
 Thuốc giảm ho, 436
 Thuốc giãn cơ trơn phế quản, 446
 Thuốc hạ đường huyết, 483
 Thuốc hạ lipid máu, 79
 Thuốc hạ nhiệt, giảm đau và kháng viêm không steroid, 251
 Thuốc kháng acetyl cholinesterase, 319
 Thuốc kháng cholinergic, 456
 Thuốc kháng giáp, 476
 Thuốc kháng histamin H_1 , 400, 437
 Thuốc kháng histamin H_2 , 400
 Thuốc kháng thụ thể leucotrien, 460
 Thuốc kháng tiết acid, 140
 Thuốc kháng viêm không steroid, 369
 Thuốc kháng viêm, giảm đau và hạ nhiệt, 370
 Thuốc kích thích hô hấp, 417
 Thuốc kích thích thần kinh trung ương, 206
 Thuốc làm giảm lipid máu, 81
 Thuốc làm tan sỏi mật, 165
 Thuốc lợi mật, 164
 Thuốc liệt giao cảm, 356
 Thuốc long đờm, 427
 Thuốc ly giải huyết khối, 68
 Thuốc ngủ, 287
 Thuốc nhuận tràng, 178
 Thuốc ức chế α -glucosidase, 495
 Thuốc ức chế bơm proton, 140
 Thuốc ức chế giao cảm, 37
 Thuốc ức chế hệ adrenergic, 356
 Thuốc ức chế kênh Ca^{++} , 37
 Thuốc ức chế monoaminooxydase (MAO), 218, 225
 Thuốc paregoric, 252
 Thuốc tăng tính bền tế bào mast, 458
 Thuốc tác động lên hệ adrenergic, 338
 Thuốc tác động lên hệ cholinergic, 311
 Thuốc tác động lên quá trình đông máu, 63

Thuốc tác động lên hệ hô hấp. 417
 Thuốc tác động lên hệ miễn dịch. 369
 Thuốc tê. 359
 Thuốc thông mật. 164, 165
 Thuốc thay đổi bài tiết dịch phế quản. 426
 Thuốc trị đau thắt ngực. 50
 Thuốc trị bệnh gout. 392
 Thuốc trị hồi lưu dạ dày – thực quản. 152
 Thuốc trị loét dạ dày – tá tràng. 138
 Thuốc trị táo bón. 178
 Thuốc trị tiêu chảy. 169
 Thuốc xổ. 178
 Thyroglobulin. 472
 Thyroid. 466, 472
 Thyroliberin. 465
 Thyronin. 470
 Thyrotropin. 465
 thyrotropin. 465, 470
 Thyroxin. 470, 471, 473
 Tiadenol. 91
 Tianepin. 220
 Ticlopidin. 73
 Tiemonium iodid. 396
 Tilbroquinol. 171
 Tiliquinol. 171
 Timolol. 13, 39
 Tinidazol. 143
 Tiocloamarol. 64
 Tiền vitamin D. 98
 Tiểu đường. 484
 Tocainid. 38
 Tofisopam. 296
 Tolbutamid. 490
 Tolbuterol. 449
 Tolmetin. 373
 Tramadol. 272
 Trandolapril. 10
 Tranylecypromin. 229
 Trazodon. 230
 Tretinoin. 94
 Triamcinolon. 506, 519
 Triazolam. 289, 292, 293, 296
 Triclofenthion. 322
 Triethylperazin. 412
 Triglycerid. 79, 80
 Trihexylphenidyl. 328, 334
 Triiodothyronin. 470
 Trimeperidin. 256
 Trimetadion. 240
 Trimetazidin. 57
 Trimethaphan. 17
 Trimipramin. 219
 Tripelenamin. 402
 Tropisetron. 159
 Trực giao cảm. 311
 Tuyển giáp. 470

U

Urapidil. 15
 Ureid. 295, 302
 Urokinase. 68
 Ursodiol. 166

V

Valdecoxib. 378
 Valsartan. 10, 11, 22
 Vasopressin. 466
 Vecuronium. 204, 331
 Venlafaxin. 230, 232
 Verapamil. 14, 15, 25, 26, 35, 39, 42
 Vicinal diaryl heterocyl. 377
 Vidarabin. 398
 Vinylbarbital. 298, 302
 Vitamin A. 94
 Vitamin A₁. 95
 Vitamin A₂. 95
 Vitamin B₁. 112
 Vitamin B₁₂. 120
 Vitamin B₆. 116
 Vitamin B₉. 119
 Vitamin C. 122, 393
 Vitamin D. 98
 Vitamin D₂. 98
 Vitamin D₃. 98
 Vitamin D₄. 99
 Vitamin D₅. 99
 Vitamin E. 102
 Vitamin E. 91
 Vitamin K. 106
 Vitamin K₁. 70, 106
 Vitamin K₂. 106
 Vitamin K₃. 106
 Vitamin K₄. 106
 Vitamin tan trong dầu. 90
 Vitamin tan trong nước. 90
 Vitamin. 89

W

Warfarin. 64, 110, 147

X

Xương sống giảm đau của nhân morphin. 261
 Xanthin oxydase. 398
 Xanthin. 207, 448
 Xylometazin. 343, 355

Z

Zafirlukast. 448, 460
 Zaleplon. 297
 Zolpiclon. 297
 Zolpidem. 297, 304
 Zomepirac. 373

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tiếng Việt

- Nguyễn Huy Dung. Bộ môn Dược lâm sàng. Dược lâm sàng, Đại học Dược Hà Nội, (1998).
Phạm Tử Dương. Bệnh cao huyết áp (1996), Dược điển Việt Nam III (2002), Thuốc tim mạch (2000), Đại học Dược Hà Nội. Hóa Dược (1998).
Vũ Đình Hải, Đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim (1999)
Hoàng Tích Huyền. Dược Lý học (1998)
Lê Quang Toàn. Kỹ thuật Hóa Dược (1974)
Lê Đức Trình. Hormon (1998)
Bùi Xuân Vinh. Thuốc kháng sinh và cách sử dụng (1998)

Tài liệu tiếng nước ngoài

- Applied Therapeutics – The Clinical Use of Drugs, 4th Ed. (1990)
British Pharmacopoeia (2005)
Clinical Pharmacy and Therapeutics (1992)
European Pharmacopoeia (1997)
Goodman & Gilman. The Textbook of Therapeutic Basic (1992)
Goodman & Gilman's, Les Bases Pharmacologiques de L'utilisation des Medicaments, 9 Edition, McGraw–Hill, Inc. (1998)
Graham L. Patrick. An Introduction to Medicinal Chemistry (1994)
Guide Chimie Therapeutique, Ellipses–Paris (1996)
Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins (2002)
Indian pharmacopoeia (1996)
Japan Pharmacopoeia (1995)
Pharmacopoeia of the People's Republic of China (1997)
Principles of Medicinal Chemistry, Fourth Edition (1994)
Progress in Medicinal Chemistry, G.P. Ellis (1988)
Remington's Pharmaceutical Sciences XIII–1965, XVIII–1990, XIX (1995, 2000)
Serge Kirsiacharian. Guide de Chimie Thérapeutique (1996)
Thai Pharmacopoeia (1993)
The Merck Index (2003)
Traité de Chimie Thérapeutiques, AFECT (1992)
USP 29 – NF 24 (2005)
Vidal Concepts – GNP Encyclopédie Pratique du Médicament – DVP, Paris (1999)
Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th Ed. (1989)
Wilson and Gisvold's. Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry – Ninth edition (1991)

Chịu trách nhiệm xuất bản:

Chủ tịch Hội đồng Thành viên kiêm Tổng Giám đốc NGÔ TRẦN ÁI
Phó Tổng Giám đốc kiêm Tổng biên tập VŨ VĂN HÙNG

Tổ chức bản thảo và chịu trách nhiệm nội dung:

Phó Tổng biên tập NGUYỄN VĂN TỰ
Giám đốc Công ty CP Sách ĐHQĐ - DN NGÔ THỊ THANH BÌNH

Biên tập nội dung và sửa bản in:

BS. VŨ THỊ BÌNH - TRẦN NGỌC KHÁNH

Thiết kế bìa :

ĐINH XUÂN DŨNG

Chế bản:

TRỊNH THỰC KIM DUNG

© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

HÓA DƯỢC 2

(Dùng cho đào tạo dược sĩ Đại học)

Mã số: 7K797y3-DAI

Số đăng kí KHXB : 54 - 2013/CXB/ 166- 51/GD.

In 700 cuốn (QĐ in số : 52), khổ 19 x 27 cm.

In tại Công ty CP in Phúc Yên.

In xong và nộp lưu chiểu tháng 8 năm 2013.

