

CHƯƠNG 1: VITAMIN

Đại cương

Vitamin là nhóm các hợp chất có phân tử lượng tương đối nhỏ, có tính chất lý hóa khác nhau nhưng đặc biệt cần thiết cho hoạt động sống của bất kỳ cơ thể sinh vật nào.

Vitamin cần cho cơ thể sống với lượng rất nhỏ xấp xỉ 0,1-0,2g (trong khi các chất dinh dưỡng khác khoảng 600g) và có vai trò như chất xúc tác.

Cho đến nay đã có được 30 loại vitamin, xác định được cấu trúc hóa học, khảo sát về tính chất vật lý, tính chất hóa học cũng như tác dụng sinh học của chúng.

- Cách gọi tên vitamin: có ba cách:

- Dựa vào tác dụng sinh lý của vitamin thêm “anti” vào bệnh đặc trưng thiếu vitamin.
- Dựa vào chữ cái.
- Dựa vào cấu trúc hóa học.

Thí dụ: vitamin C, tên hóa học: axit ascorbic, antisocbut.

- Phân loại:

Các vitamin được phân nhóm trên các cơ sở sau:

- Khả năng hòa tan
- Vai trò sinh hóa
- Cấu trúc hóa học

Cách phân loại thông dụng nhất được chấp nhận là phân loại theo khả năng hòa tan, có thể chia vitamin làm hai nhóm lớn:

1. Nhóm vitamin hòa tan trong nước: Vitamin B₁ (tiamin), Vitamin B₂ (riboflavin), Vitamin B₃ (axit pantotenic), Vitamin B₅ (nicotinamit), Vitamin B₆ (piridoxin), Vitamin B₇ (biotin), Vitamin B₁₀ (axit folic), các vitamin B₁₂ (các cianocobalamin), vitamin B₁₅ (axit pangaminic), vitamin C, vitamin P (citrin), vitamin U (S-metyl-metionin).

2. Nhóm vitamin hòa tan trong dầu béo: Vitamin A (antixerophthalmias), các vitamin D, các vitamin E, các vitamin K

- Các loại vitamin tan trong nước xúc tác và tham gia vào quá trình liên quan với sự giải phóng năng lượng (như oxi hóa khử, phân giải các chất hữu cơ) trong cơ thể.

- Các loại vitamin tan trong chất béo (dầu) tham gia vào các quá trình hình thành các chất trong các cơ quan và mô.

* Tính chất sinh học của các nhóm vitamin

	Nhóm các Prostetic vitamin	Nhóm các inductive vitamin
Các vitamin	Các vitamin B và K	Các vitamin A, C, D và E
Tồn tại tự nhiên	Thông thường	Chỉ trong những loại tế bào nhất định của cơ thể động vật bậc cao
Vai trò của chúng	Không thể thiếu được trong trao đổi chất. Tối cần thiết cho sự sống. Là phần của coenzim	Chỉ tham gia thực hiện một số nhiệm vụ đặc biệt. Không phải là yếu tố không thể thiếu cho sự sống. Không đóng vai trò trong sự tạo thành của coenzim.
Nồng độ của chúng trong mô	Rất ổn định	Thay đổi mạnh

Tồn tại trong máu	Chủ yếu trong các tiểu phân có hình dạng	Chủ yếu ở trong huyết tương
Khả năng tổng hợp trong cơ thể	Các vi khuẩn ruột tổng hợp ra	Trong ruột không tự tổng hợp ra được
Khả năng ngăn cản hoạt động của chúng	Có tất cả các kháng vitamin tương ứng	Không có các kháng vitamin thích hợp
Sử dụng quá liều	Thực tế không có sử dụng quá liều	Trong mọi trường hợp đều có thể gây ra quá liều

* Tác dụng bổ sung lẫn nhau của các vitamin

Thông thường các vitamin trong cùng một nhóm có tác dụng bổ sung, hoàn thiện, làm tăng tác dụng của nhau. Các nhóm đại diện cùng tác dụng như thế này gồm có:

- Nhóm các vitamin làm tăng khả năng chống lại viêm nhiễm gồm có vitamin A, B₁, B₂, C, D, H, P.
- Nhóm các vitamin bảo đảm cho hệ thần kinh hoạt động hoàn hảo gồm vitamin A, B₁, B₂, C.
- Nhóm các vitamin khởi động việc tạo máu gồm có vitamin A, B₂, B₁₂, axit folic, C, D.
- Nhóm các vitamin chi phối tới việc tạo mô xương và răng gồm có vitamin A, B₁, C, D.
- Nhóm các vitamin chi phối tới hoạt động sinh dục gồm có A, C, E.
- Nhóm trợ giúp sự tăng trưởng: gồm tất cả các vitamin trừ vitamin H.

* Nhu cầu cần thiết của các vitamin

Chữ ký hiệu các vitamin	Tên	Bệnh thiếu vitamin	Nhu cầu hàng ngày [mg]	Một đơn vị quốc tế (1 NE)	Lượng gây độc
A	Axerophtol	Khô mắt (xerophthalmia), phù đại giác mạc (hyperkeratosis)	1,5-2,0	0,34 mg A-axetat 0,6 mg β-carotin	Người lớn: 6-10 triệu NE Trẻ em: 25-45 nghìn NE
D	Calciferol	Còi xương (rachitis)	0,025	0,025 μg ergocalciferol	Hàng ngày trên 100-150 ngàn NE
E	Tocopherol	Các rối loạn về sinh sản	(20)	1mg α-tocopherol-axetat	-

K	Vitamin chống xuất huyết (antihemorrhagias)	Các rối loạn về đông máu	(0,1)	1 µg 2-metyl-1,4-naftoquinon	-
B ₁	Thiamine	Bệnh tê phù (beriberi) Bệnh viêm thần kinh (polyneuritis)	1-2	3 µg thiamin.HCl	-
B ₂	Riboflavin	Viêm giác mạc (keratitis) Viêm da (dermatitis)	1,5-2	5 µg riboflavin	-
B ₃	Nicotinamide	Bệnh thiếu vitamin PP (pellagra)	15-20		-
B ₆	Pyridoxine	Bệnh động kinh (epileptiform)	1-2		-
B _c (M)	Folic acid	Hồng cầu khổng lồ (megaloblastis), thiếu máu (anemia)	1-2		
B ₅	Pentothenic acid	Triệu chứng Burning – Feet	(10)		
B ₁₂	Cyanocobalamin	Thiếu máu ác tính (anaemia-pernicious)	(0,001)		
C	Ascorbic acid	Bệnh thiếu vitamin	75	0,05 mg axit ascorbic	

() = nhu cầu hàng ngày chỉ số liệu ước tính

1.1. Các loại vitamin tan trong chất béo (dầu)

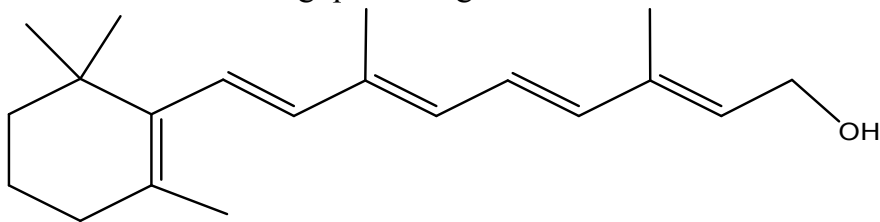
1.1.1. Vitamin A và tiền vitamin của nó (caroten):

Từ năm 1909, Step đã tìm ra vai trò của vitamin A và caroten bằng cách cho chuột ăn thực phẩm đã lấy hết chất tan trong chất béo thì chuột gầy và chết. Osborn, Mendel (1920), Eiler (1929) và Mur (1930) đã cho rằng caroten là provitamin A (tiền vitamin A). Trong thực vật lượng caroten phụ thuộc vào màu xanh: rau màu xanh thẫm chứa nhiều caroten hơn rau màu xanh nhạt.

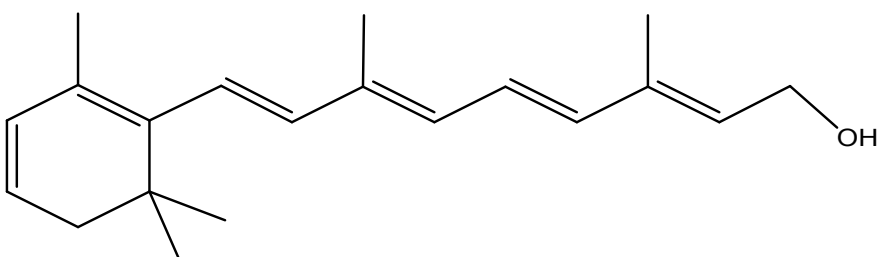
- Vitamin A được gọi là chất chống lồi mắt hay axerophtol
- Triệu chứng thiếu vitamin A: quáng gà, lúc tranh tối tranh sáng không nhìn thấy.
- Tác dụng của các vitamin A: bảo vệ mắt, giúp cơ thể tăng trưởng, tăng sự tạo máu, đảm bảo các hoạt động về giống.
- Thiếu vitamin dẫn đến các nguy cơ:
 - + Chậm lớn và ngừng phát triển.
 - + Sùng hóa các màng nhầy (ở niệu đạo, phế nang, đường tiêu hóa,..) đặc biệt là sùng hóa ở giác mạc gây mù hòa.

+ Dễ bị lây nhiễm.

Vitamin A có hai dạng quan trọng là vitamin A₁ và A₂.



Vitamin A₁: Retinol

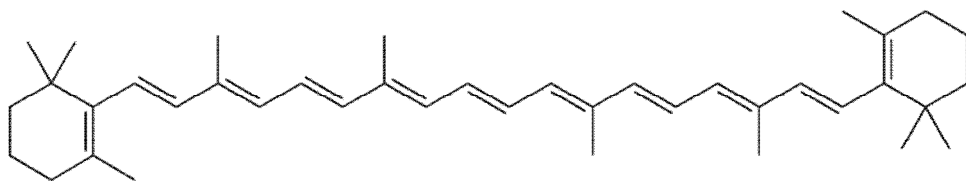
Vitamin A₂: 3,4-dehydroretinol

Tính chất: Vitamin A₁ và A₂ có thể tồn tại dưới nhiều dạng đồng phân hình học, nhưng chỉ có một số dạng có hoạt tính sinh học mà thôi. Vitamin A tham gia vào quá trình trao đổi lipid, glucid, và muối khoáng. Khi thiếu vitamin A dẫn đến các hiện tượng:

- Giảm sự tích lũy protein ở gan và ngừng tổng hợp albumin ở huyết thanh.
- Giảm lượng glicogen và tăng tích lũy axit pивuric ở não, cơ và gan do ảnh hưởng làm giảm vitamin B₁ và axit lipoic cần thiết để chuyển hóa axit pивuric.
- Làm tăng sỏi thận và làm giảm kali ở nhiều bộ phận khác nhau.

Vitamin A tham gia vào việc duy trì trạng thái bình thường của biểu mô, tránh hiện tượng sừng hóa.

Vitamin A có nhiều trong các động vật biển: gan cá, trứng, ở thịt ít vitamin A hơn. Các loài củ quả có màu đỏ da cam như cà chua, cà rốt có chứa nhiều tiền vitamin A. Tiền vitamin A là β -caroten:



- Sản xuất vitamin A (retinol)

Trong công nghiệp, vitamin A được sản xuất từ hai nguồn nguyên liệu là gan cá biển và hóa chất qua con đường tổng hợp hóa học.

→ Sản xuất vitamin A từ gan cá biển:

Nguyên liệu chính là gan cá thu, cá mập, cá voi,...Ở Việt Nam chỉ có nhà máy cá hộp Hạ Long ở Hải Phòng khai thác và sản xuất dầu gan cá biển. Hàm lượng vitamin A trong dầu gan các loại cá rất khác nhau. Theo các nhà sản xuất ở Pháp thì hàm lượng như sau:

+ Cá thu: 600-1000 iu/g retinol

1 IU = 0,3 microgam

- + Cá fletan: 25.000-60.000 iu/g
- + Cá thon trắng: 10.000 iu/g
- + Cá thon đỏ, cá mập: 25.000 iu/g

Cách sản xuất dầu gan cá tùy thuộc vào hàm lượng vitamin A chứa trong dầu cao thấp khác nhau mà có phương pháp sản xuất cũng khác nhau:

- + Phương pháp sản xuất dầu gan cá hàm lượng vitamin thấp
 - Cá tươi mổ lấy gan, ướp muối hoặc ướp đá.
 - Rửa sạch, thái hay xay, ép lấy dầu.
 - Để lạnh ở 0-3°C, lọc ly tâm, thu lấy dầu. Chú ý tránh ánh sáng và nhiệt độ lạnh để tránh phân hủy. Dầu gan cá rất kỵ một số kim loại nặng như Fe hay CH_2Cl_2

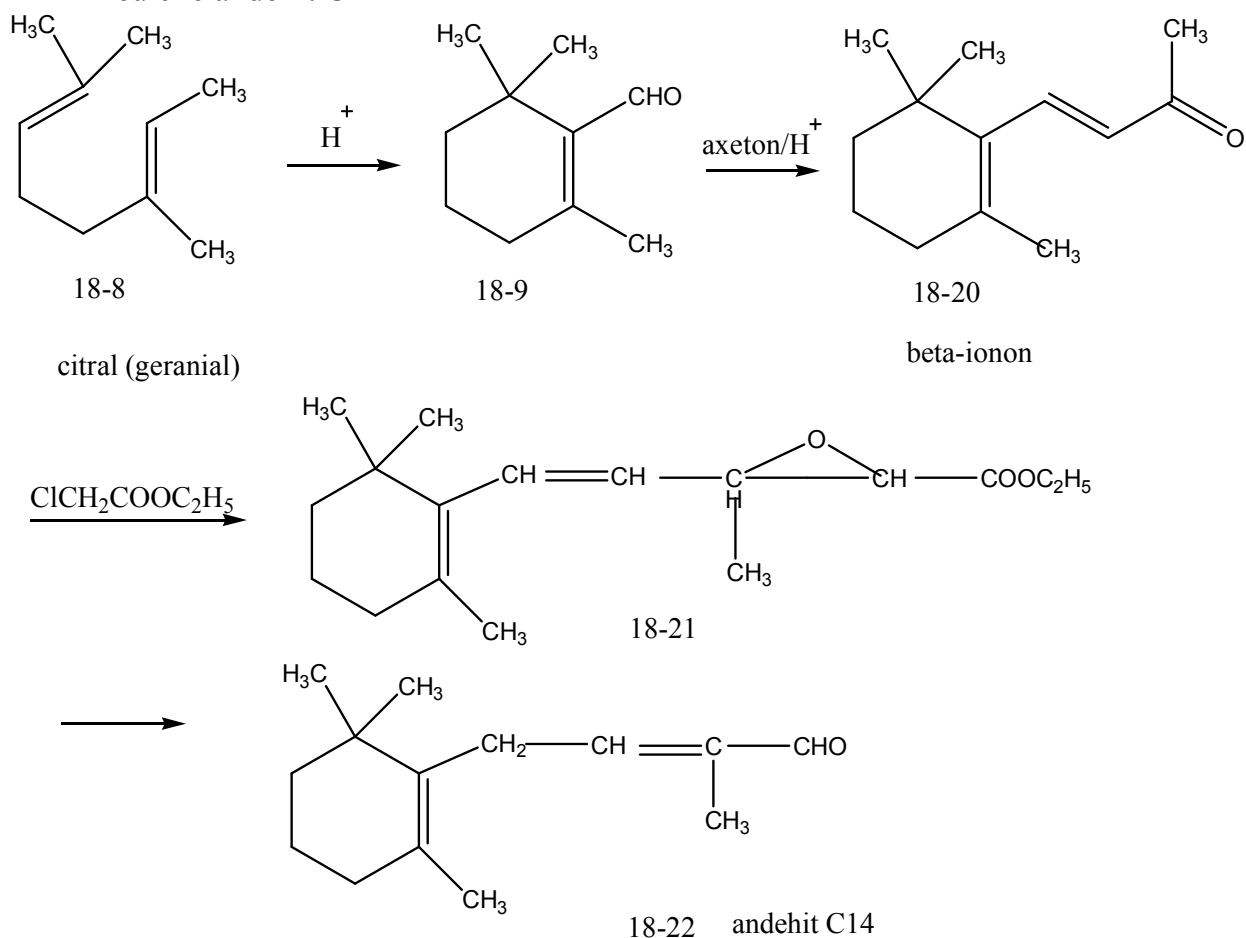
- + Phương pháp sản xuất dầu cá đậm đặc
 - Chiết dầu gan cá với etanol. Cất loại còn trong chân không.
 - Cần xử lý với NaOH (xà phòng hóa)
 - Xử lý với CaCl_2 tạo muối không tan, ly tâm.
 - Chiết cạn với axeton, bay hơi, chiết ete.
- + Phương pháp sản xuất dầu cá cô đặc bằng chưng cất phân tử
 - Điểm sôi của dầu gan cá khá cao nên được cất ở chân không cỡ 0,05 mmHg.

Sau đó cất vitamin A ở 0,001 mmHg từ 50-60°C

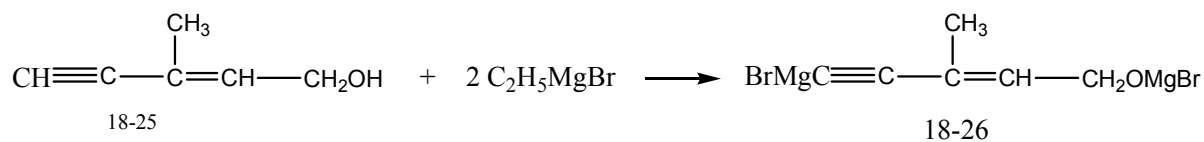
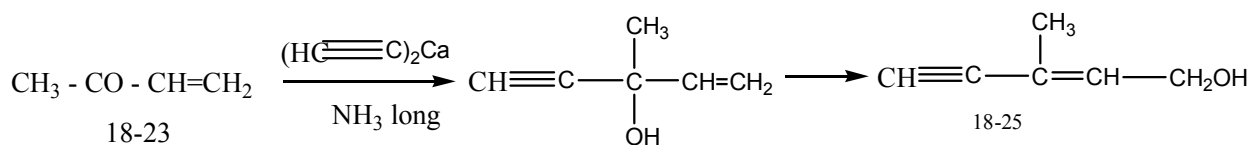
→ Sản xuất vitamin A bằng con đường tổng hợp

Điều chế vitamin A-acetat đi từ citral qua β -ionon và andehit 14:

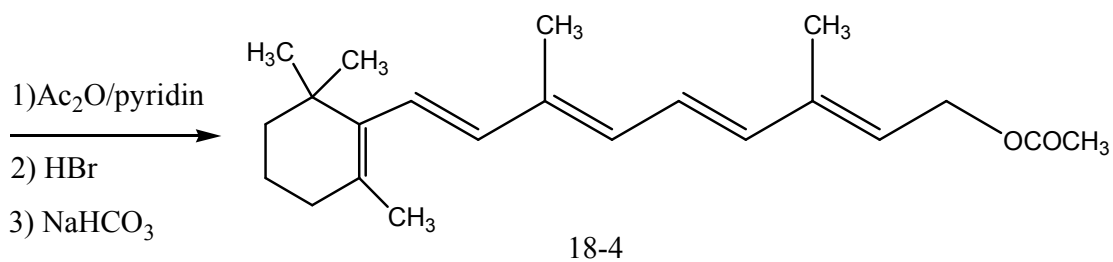
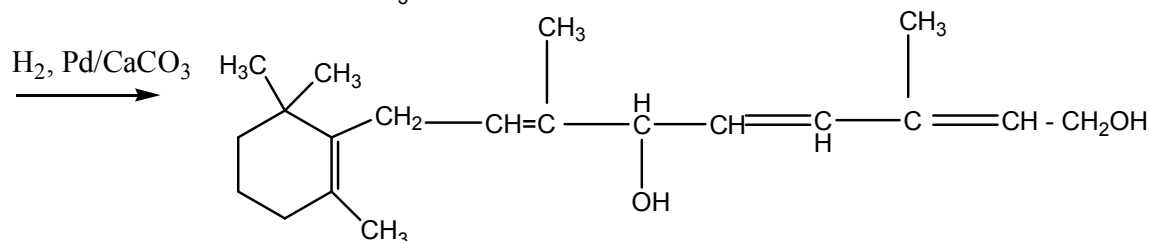
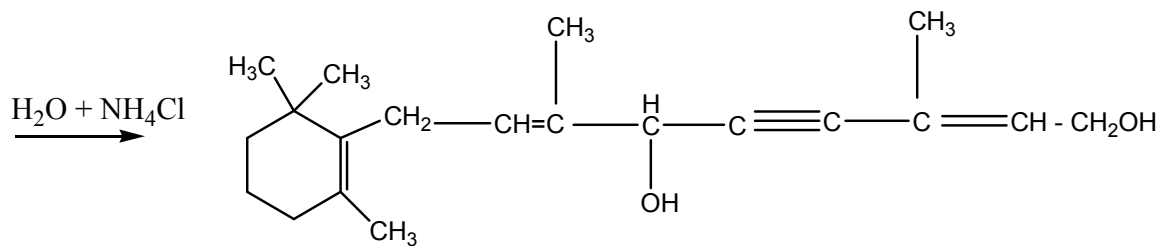
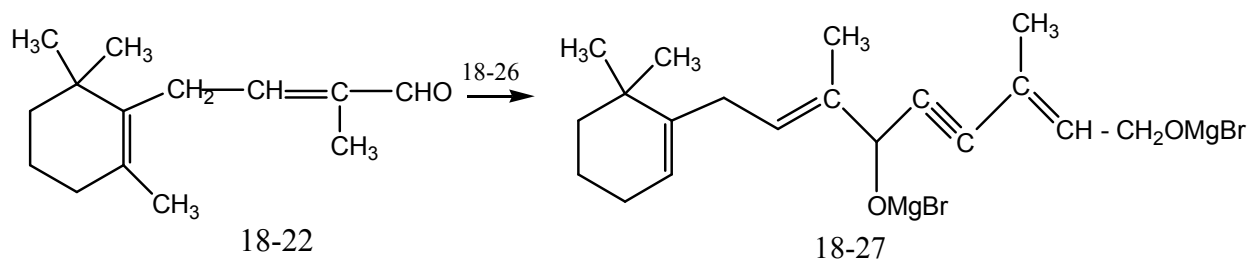
+ Điều chế andehit C14



+ Điều chế hợp chất trung gian 18-26

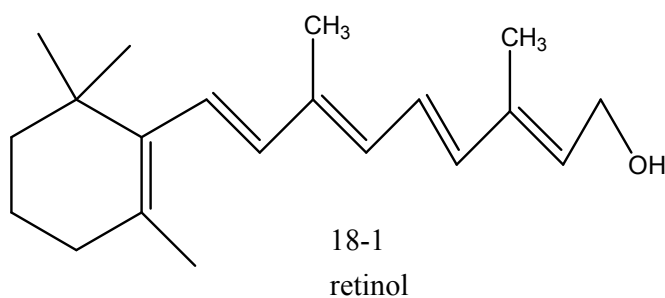
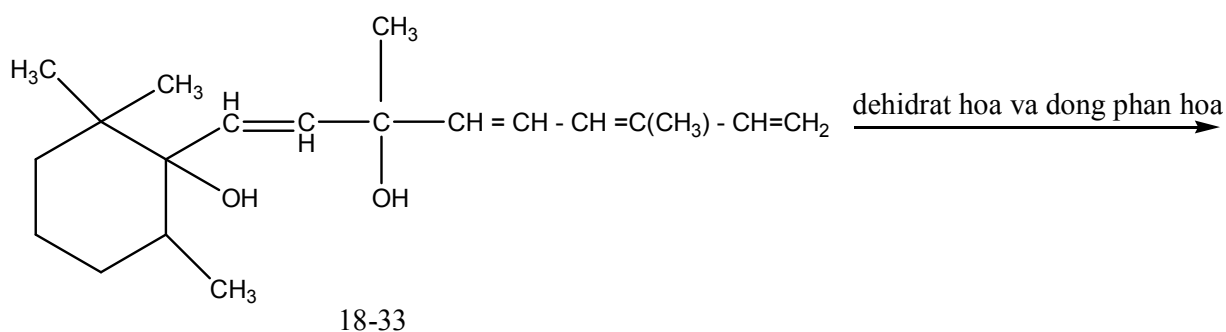
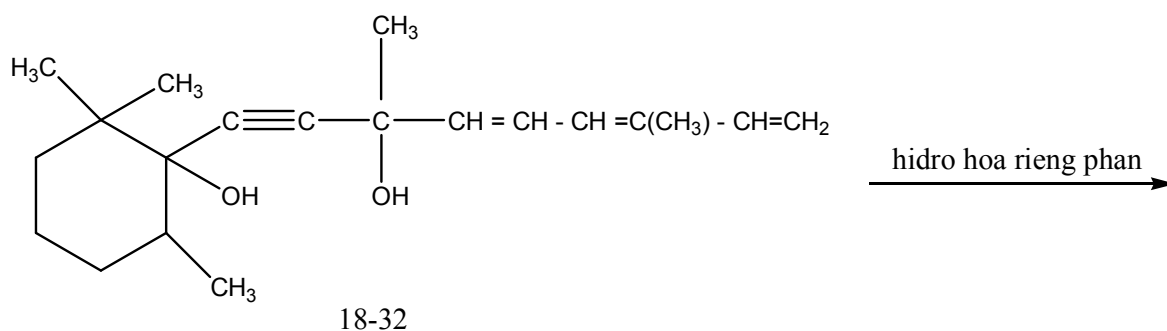
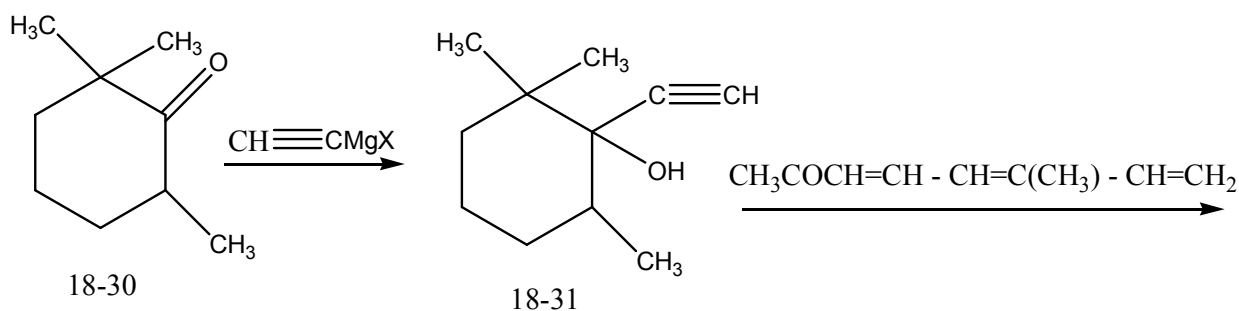


+ Điều chế Vit-A-axetat



vitamin A-acetat (retinylaxetat)

+ Điều chế retinal của Glaxo

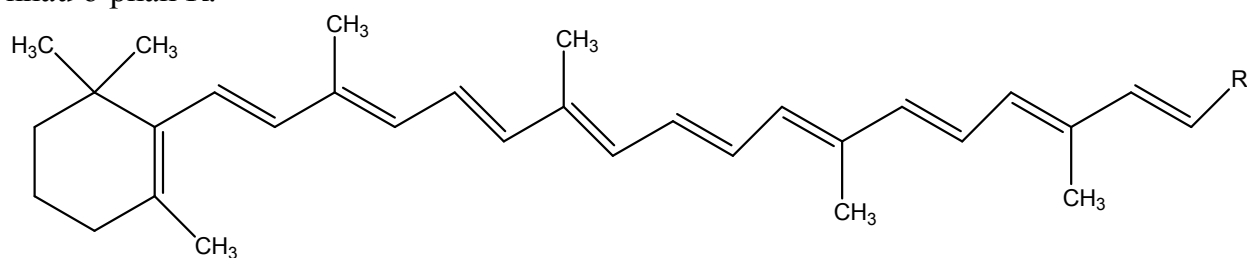


+ Sản xuất các tiền vitamin A (các caroten)

Trong thực vật thường không tìm thấy vitamin A mà chỉ có các tiền vitamin A, cũng như trong cơ thể người, bản thân tự nó không thể tổng hợp được vitamin A nhưng từ tiền vitamin A nhận được từ các chất dinh dưỡng thực vật trong gan và theo kết quả nghiên cứu mới nhất là cả trong ruột cũng được chuyển hóa thành vitamin A. Ngoại trừ các động vật ăn thịt thì do chúng không ăn thức ăn thực vật nên như vậy lượng vitamin A cần thiết chỉ được lấy từ thịt động vật mà nó ăn vào.

Tiền vitamin A đều thuộc nhóm các caroten. Các chất mang đặc tính tiền vitamin A là các caroten chứa polien, lipocrom, là những chất màu có thể hòa tan

trong mỡ, trong các dung môi hòa tan mỡ. Đại diện quan trọng nhất của caroten là α -caroten (18-30), β -caroten (18-6), γ -caroten (18-31) và criptoxanten (α -hidroxi- β -caroten) (18-32). Các chất này cùng tồn tại trong tự nhiên. Công thức chỉ khác nhau ở phần R.



Tên	α -caroten (18-30)	β -caroten (18-6)	γ -caroten (18-6)	Criptoxanten (18-32)
R				

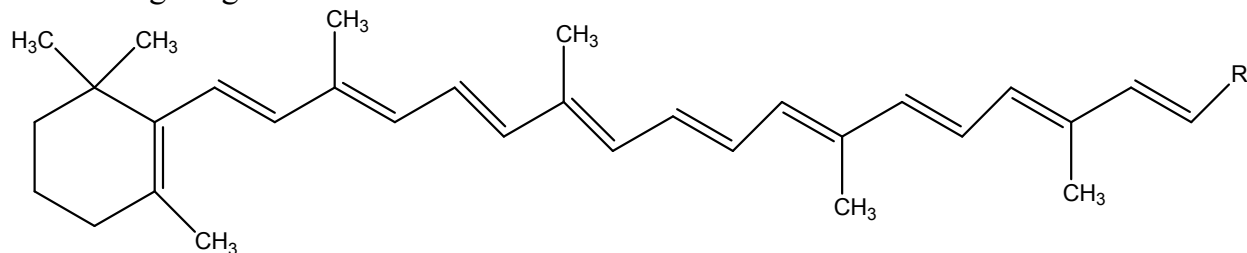
Các loại caroten có tính chất vật lý cũng tương đối khác nhau, sau đây là một số tính chất đó của chúng:

	α -caroten	β -caroten	γ -caroten
Độ chảy [$^{\circ}\text{C}$]	187	183	152-153
λ_{max}	454, 485	450, 476	437, 462, 494
Màu	Tinh thể lắng trụ, đỏ - tím	Tinh thể lắng trụ 6 cạnh, đỏ đậm	Bột vô định hình, màu đỏ

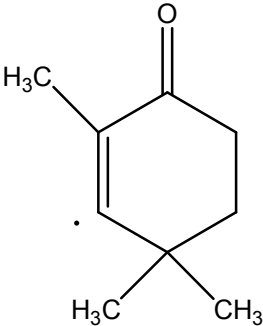
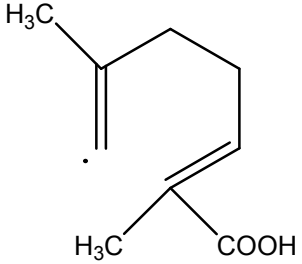
Trong cấu tạo của tất cả các hợp chất này đều có chứa nhóm cấu trúc β -ionon đặc trưng của vitamin A. Việc chuyển hóa các tiền vitamin A thành vitamin A được enzym carotinase thực hiện bằng cách lấy lên phân tử nước và cắt mạch thẳng. Như trong cấu tạo của β -caroten, ta thấy nó hoàn toàn đối xứng và về mặt lý thuyết, từ một phân tử β -caroten có thể tạo ra 2 phân tử vitamin A. Nhưng kinh nghiệm thực tế cho thấy việc phá hủy phân tử không mang tính đối xứng và vì thế cứ từ khoảng 100 phân tử β -caroten thì bình quân chỉ tạo ra được 40 phân tử vitamin A, còn các tiền vitamin A khác thì hiệu suất tạo ra vitamin A còn thấp hơn.

Nguồn nguyên liệu chứa caroten:

- + Trong các loài cây và quả (thực vật): cà rốt, dầu dừa, gấc, bí ngô,...
- + Trong rong biển



Tên	Echinenon (18-33)	Torularhodin (18-34)
-----	-------------------	----------------------

R		
---	---	---

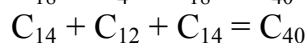
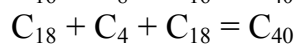
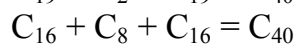
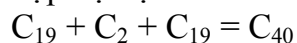
+ Sản xuất β -caroten bằng phương pháp chiết suất từ thực vật

Từ carot, sấy khô, xay nhỏ, chiết với ete, dầu hỏa hoặc axeton thu được dịch chiết. Cô chân không thu được cặn chiết. Làm lạnh cho kết tinh, lọc, rửa lại với ete dầu hỏa lạnh.

Từ 20kg cà rốt thu được 1g caroten.

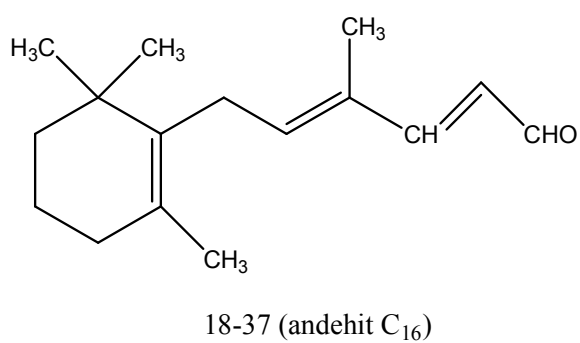
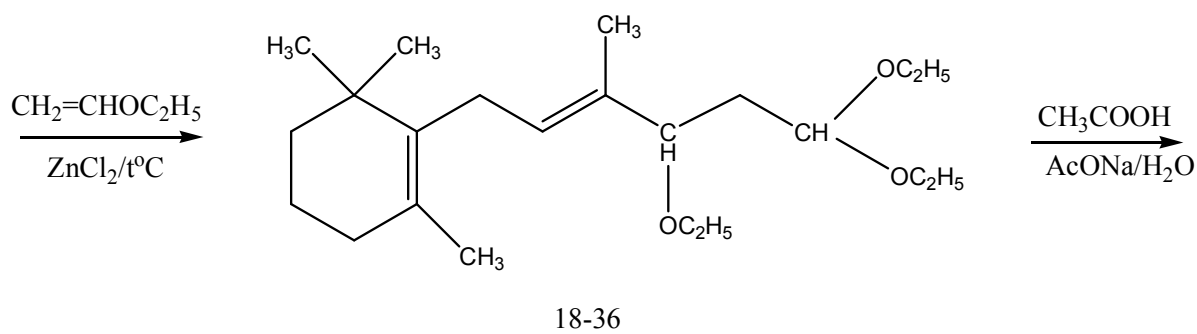
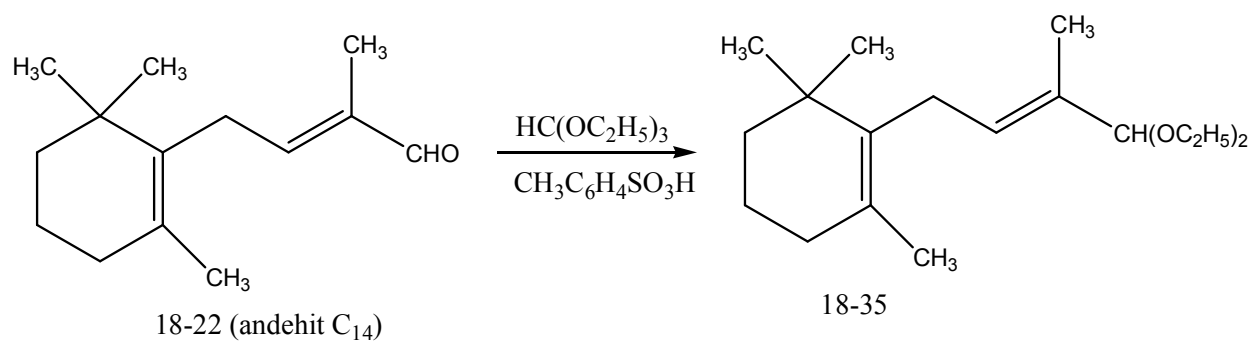
+ Sản xuất β -caroten bằng tổng hợp hóa học

Có nhiều phương pháp được công bố nhưng đều tuân theo phương pháp tổng hợp hội tụ sau:

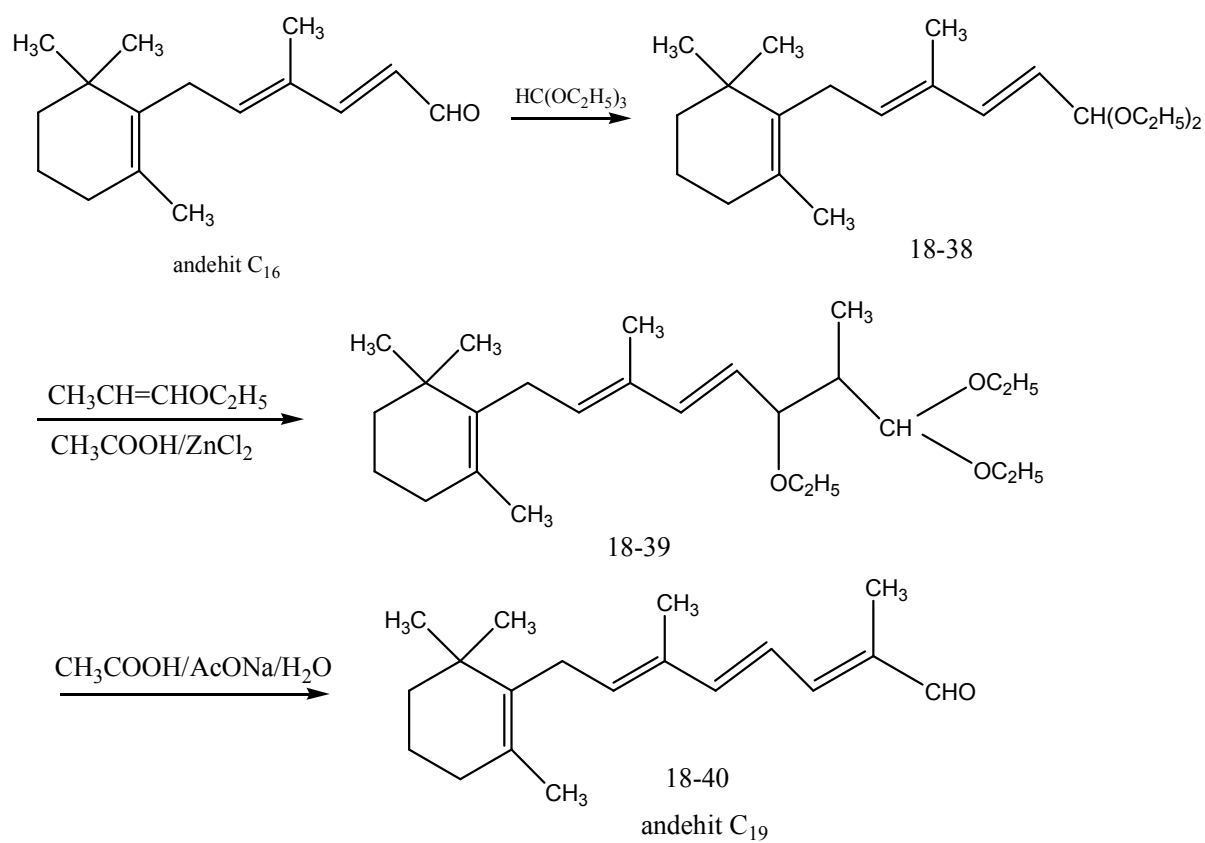


Sau đây là quy trình sản xuất β -caroten theo nguyên lý: $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$ (4 giai đoạn)

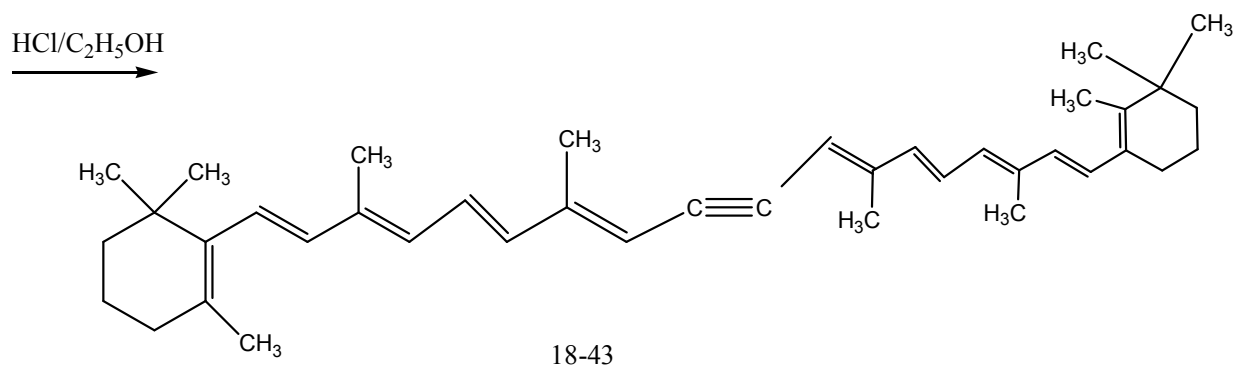
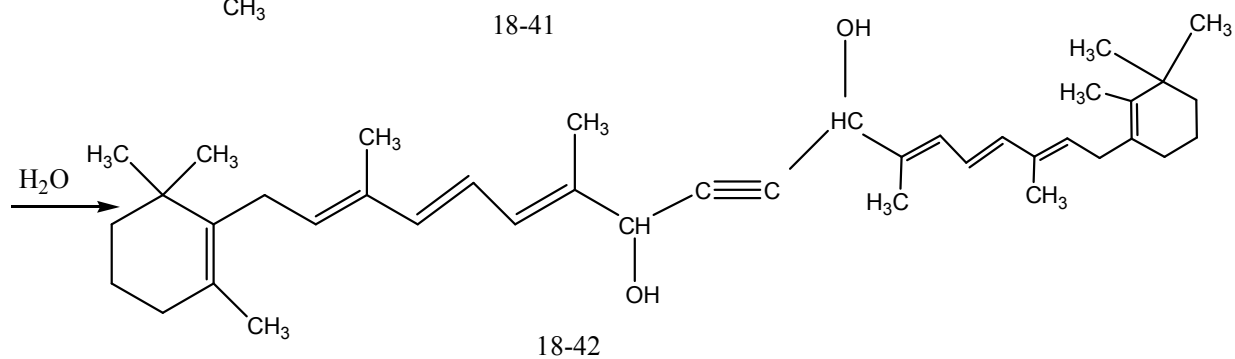
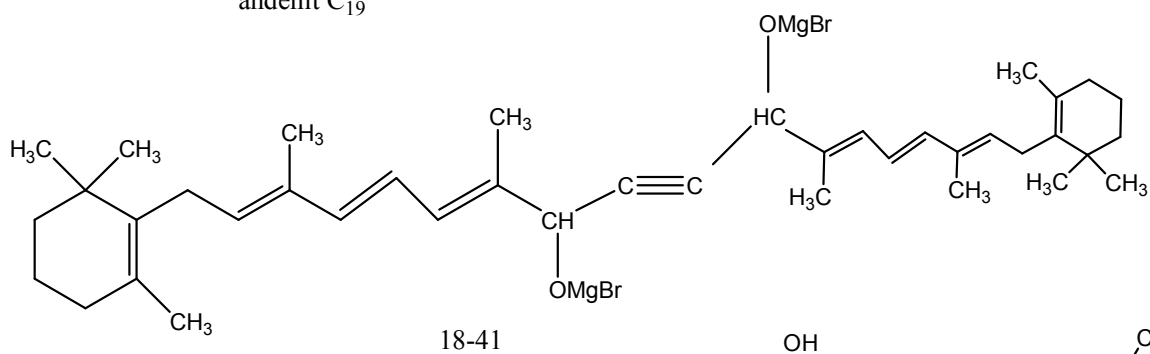
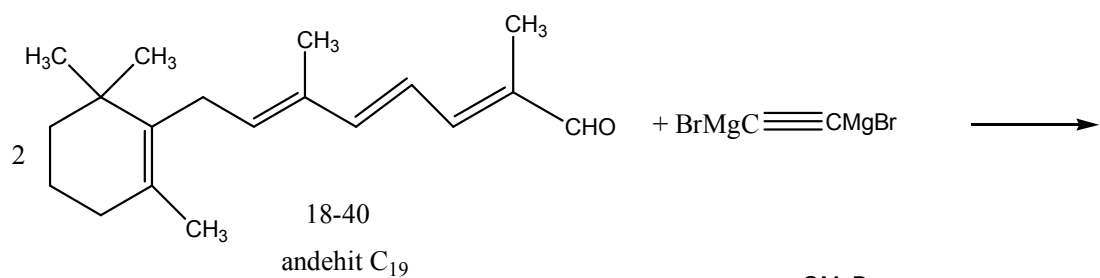
a, Giai đoạn tổng hợp andehit C_{16} (18-37): xuất phát từ andehit C_{14}



b, Giai đoạn tổng hợp andehit C₁₉ (18-40)

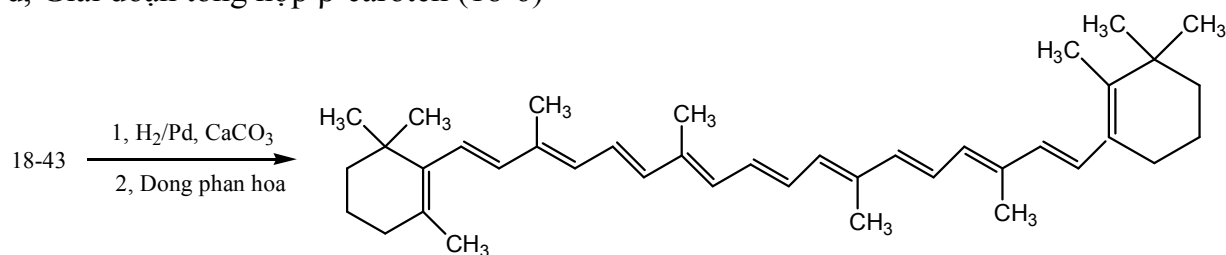


c, Giai đoạn tổng hợp 15,15'-dehidro- β -caroten (18-43)



15,15'-dehidro-β-caroten

d, Giai đoạn tổng hợp β-caroten (18-6)



β-caroten

+ Công dụng và liều dùng của β-caroten

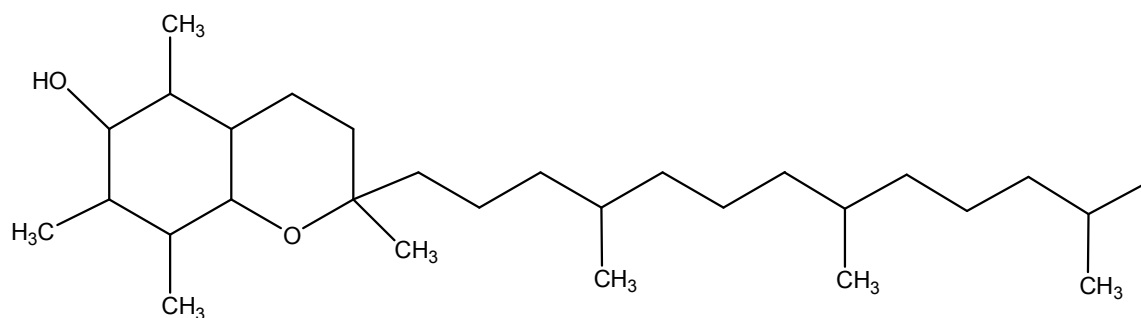
- Công dụng:
 - Chống khô giác mạc
 - Có tác dụng tái tạo mắt, làm tăng tỉ lệ hồng cầu
 - Là nhân tố điều trị bệnh lây nhiễm (nhiễm khuẩn)

- Liều dùng: Liều dùng vitamin A thường được biểu diễn bằng các đơn vị quốc tế (IU) hay đương lượng retinol (RE), với $1 \text{ IU} = 0,3 \text{ microgam retinol}$. Do sản xuất retinol từ các tiền vitamin trong cơ thể người được điều chỉnh bằng lượng retinol có sẵn trong cơ thể, nên việc chuyển hóa chỉ áp dụng chặt chẽ cho thiếu hụt vitamin A trong người. Việc hấp thụ các tiền vitamin cũng phụ thuộc lớn vào lượng các lipid được tiêu hóa cùng tiền vitamin; các lipid làm tăng sự hấp thụ tiền vitamin.

Chất và môi trường hóa học của nó	Microgam retinol tương đương trên microgam chất
Retinol	1
Beta-caroten, hòa tan trong dầu	$\frac{1}{2}$
beta-caroten, thức ăn thông thường	$\frac{1}{12}$
alpha-caroten, thức ăn thông thường	$\frac{1}{24}$
Beta-cryptoxanthin, thức ăn thông thường	$\frac{1}{24}$

1.1.2. Vitamin E (Tocoferol)

Ba dẫn xuất vitamin E là: dạng α, β, γ - tocoferol. Tất cả vitamin E đều có nhóm $\text{C}_{16}\text{H}_{33}(-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{CH}_3)$. Các dạng này khác nhau do sự sắp xếp các nhóm methyl ở vòng benzopiran: β -tocopherol khác α -tocopherol ở vị trí 7 không chứa nhóm methyl còn γ - tocoferol thiếu nhóm methyl ở vị trí 5. Công thức cấu tạo của α - tocoferol như sau:



Tocopherol chất lỏng không màu, hòa tan tốt trong dầu thực vật, rượu và ete. Tocopherol khá bền với nhiệt, có thể chịu đựng nhiệt độ 170°C khi đun nóng trong không khí. Tuy nhiên tia tử ngoại phá hủy nhanh tocopherol.

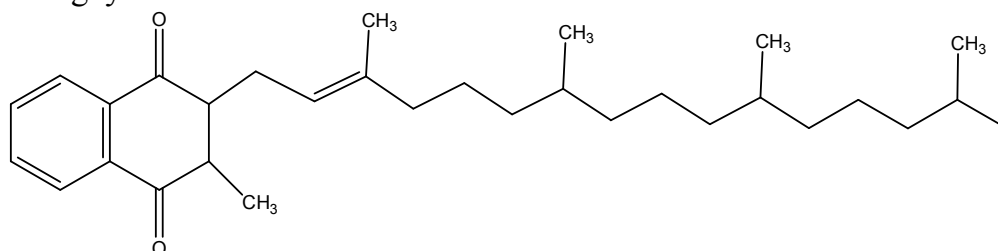
Vitamin E ảnh hưởng quá trình sinh sản của động vật, giúp bảo đảm chức năng bình thường của nhiều mô và cơ quan. Vitamin E làm tăng tác dụng của protein và vitamin A, ngoài ra nó còn có tác dụng ngăn cản các axit béo chưa no khỏi bị oxy hóa. Khi thiếu vitamin E, sự tạo phôi sẽ bị cản trở, đồng thời xảy ra sự thoái hóa cơ quan sinh sản, teo cơ, thoái hóa tủy sống và suy nhược cơ thể.

Do tính chất chống oxy hóa mạnh nên trong kỹ nghệ dầu mỡ, vitamin E được dùng làm chất bảo vệ chất béo khỏi bị oxy hóa và tránh hiện tượng ôi. Nguồn nguyên liệu để điều chế vitamin E là mầm lúa mì. Vitamin E có nhiều trong bí, rau xà lách, dầu thực vật, chuối.

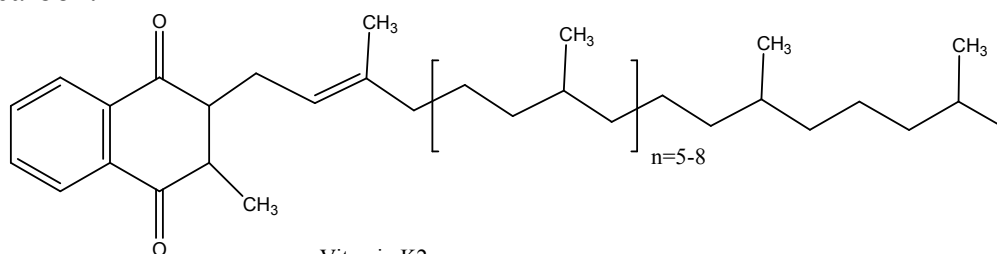
1.1.3. Vitamin K

Vitamin K là một trong những yếu tố tham gia vào quá trình đông máu. Vitamin K là những dẫn xuất của naphthoquinon, có hai loại:

- Vitamin K_1 dạng dầu vàng nhạt, kết tinh ở -20°C , ở nhánh bên chỉ chứa 20 nguyên tử carbon.



- Vitamin K_2 tinh thể nóng chảy ở 52°C , ở cấu tạo nhánh bên chứa 30-45 nguyên tử carbon.



Vitamin K2

Vitamin K không tan trong nước chỉ tan trong chất béo và các dung môi như ete, rượu, benzen, axeton. Bị phân hủy nhanh dưới tác dụng của tia tử ngoại do cấu trúc quinon bị biến đổi, ngoài ra nó cũng bị phân hủy nhanh chóng khi đun nóng trong môi trường kiềm.

Khi thiếu vitamin K thời gian đông máu sẽ bị kéo dài. Hoạt tính của vitamin K_2 chỉ khoảng 60% vitamin K_1 . Ở người bệnh thiếu vitamin ít xảy ra vì ở ruột có các

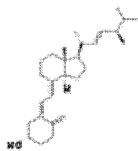
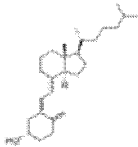
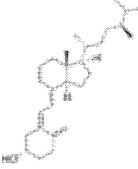
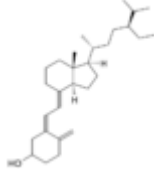
vi khuẩn có khả năng tổng hợp vitamin này. Tuy nhiên khi sự hấp thụ vitamin K bị ức chế hoặc sự tổng hợp vitamin K gặp khó khăn sẽ xuất hiện triệu chứng thiếu vitamin K.

Vitamin K có nhiều trong các loại rau xanh, cà chua, cà rốt, giá đỗ. Ở nguồn động vật vitamin K có trong gan, thận, và thịt, thị đỏ giàu vitamin K hơn thịt trắng.

1.1.4. Vitamin D

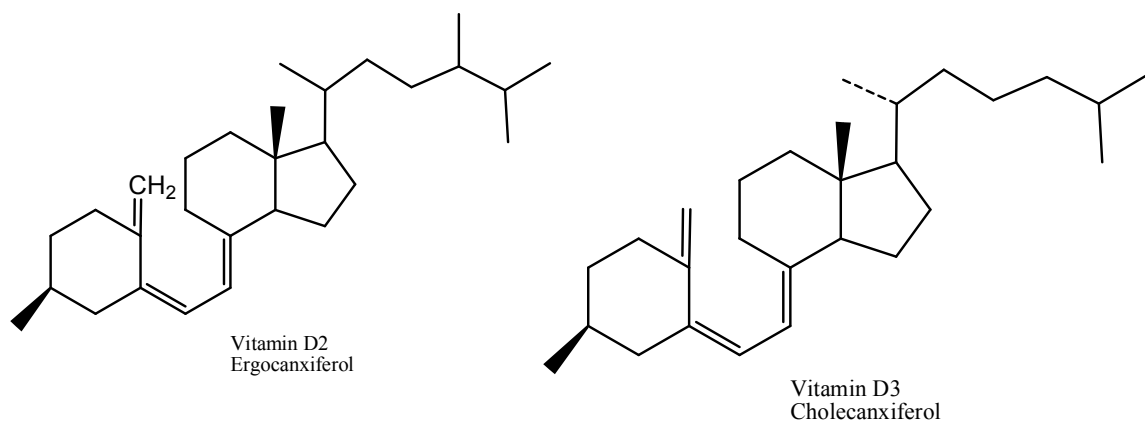
a, Tác dụng sinh học và hóa học của vitamin D

Vitamin D bao gồm một số dạng có cấu trúc gần nhau như vitamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, ...

Name	Chemical composition	Structure
Vitamin D ₁	molecular compound of ergocalciferol with lumisterol, 1:1	
Vitamin D ₂	ergocalciferol (made from ergosterol)	
Vitamin D ₃	cholecalciferol (made from 7-dehydrocholesterol in the skin).	
Vitamin D ₄	22-dihydroergocalciferol	
Vitamin D ₅	sitocalciferol (made from 7-dehydrositosterol)	

Tuy nhiên chỉ 2 dạng D₂ và D₃ là phổ biến và có ý nghĩa.

Khi thiếu vitamin D, ở trẻ em sẽ dẫn đến các triệu chứng như suy nhược cơ thể, chậm mọc răng, xương trở nên mềm và cong. Bệnh còi xương ở trẻ em có thể xảy ra từ 3-4 tháng tuổi kéo dài đến 1-2 tuổi. Hiện tượng còi xương cũng có thể gặp ở tuổi muộn hơn: 5-7 tuổi.



Ngoài ra vitamin D tham gia vào quá trình tiêu hóa, trao đổi canxi, photpho, làm tăng hàm lượng photpho ở huyết thanh và chuyển hóa photpho ở dạng hợp chất hữu cơ thành dạng hợp chất vô cơ trong cơ thể.

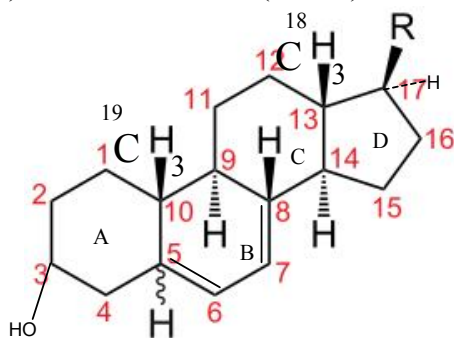
Trên da người có 7- dihidro cholesterol, là tiền vitamin D, dưới ánh sáng mặt trời sẽ chuyển thành vitamin D. Do đó tắm nắng cũng là một biện pháp để chữa trị trẻ con bị còi xương.

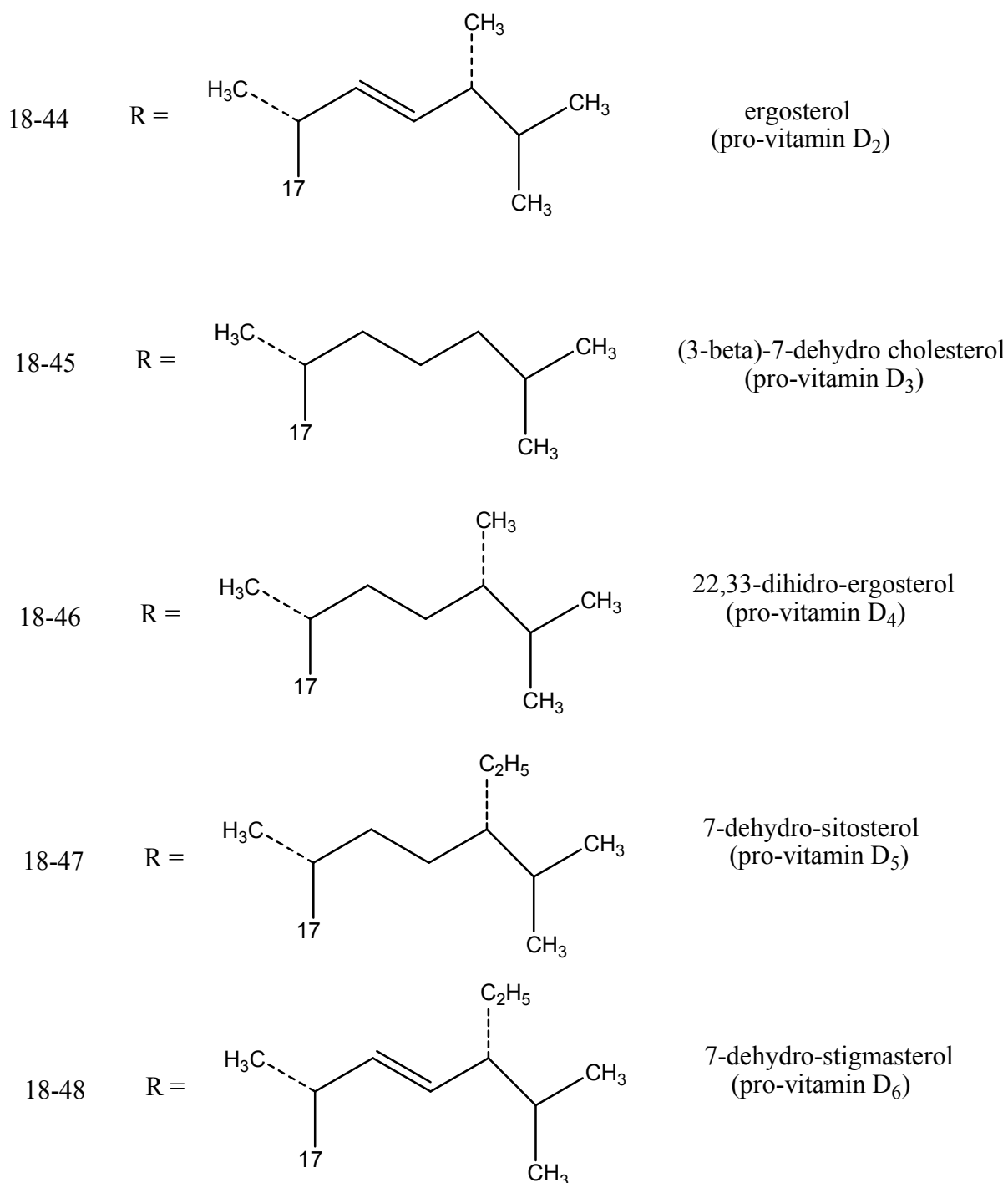
Vitamin D dạng tinh thể nóng chảy ở 115-116⁰C, không màu, không tan trong nước, chỉ tan trong: clorofom, benzen, axeton, và rượu. Vitamin D dễ bị phân hủy khi có mặt các chất oxi hóa và axit vô cơ.

Trẻ em, phụ nữ mang thai và cho con bú có nhu cầu về vitamin D cao hơn. Nguồn vitamin đối với người là gan cá, mỡ cá, lòng đỏ trứng, sữa, nấm men.

Ánh sáng tử ngoại có thể biến tiền vitamin D thành vitamin D ở bước sóng 250-300 μ m.

Các tiền vitamin D là những hợp chất chứa khung steroid 4 vòng liên hợp và các mạch nhánh khác nhau. Bao gồm tiền vitamin D₃ (18-44), tiền vitamin D₂ (18-45), tiền vitamin D₄ (18-46), tiền vitamin D₅ (18-47) và tiền vitamin D₆ (18-48).





Từ các tiền vitamin bằng việc cắt mở vòng B thì các vitamin D tương ứng được tạo thành:

- Vitamin D₃ là vitamin D tự nhiên bởi vì dehydro-cholesterol được tích trữ lại dưới da của người và các động vật có vú. Dưới tác dụng của tia tử ngoại thì vitamin D₃ được tạo ra ở đó.

- Ngoài 2 tiền vitamin D tự nhiên là 18-45, 18-46 thì còn có ba tiền vitamin D nhân tạo cũng được biết tới đó là 18-46, hợp chất có thể bắt nguồn từ 18-44, tiếp nữa là từ sitosterol thực vật hoặc stigmasterol dẫn đến 18-47 hoặc 18-48. Cả 5 tiền vitamin D này đều có bộ khung steroid (khung đa vòng) giống nhau, chỉ khác nhau phần mạch nhánh. Ergosterol là tiền vitamin có duy nhất một nối đôi ở phần mạch nhánh.

18-44 → vitamin D₂

18-45 → vitamin D₃

Nguyên tắc chung tổng hợp vitamin D:

Tiền vitamin D $\xrightarrow{UV}$ vitamin D

b, Nguồn nguyên liệu và sản xuất một số sản phẩm của vitamin D

Trong công nghiệp chủ yếu chỉ sản xuất hai loại là vitamin D₂ và provitamin D, còn vitamin D thiên nhiên được chiết xuất từ dầu gan cá cùng với vitamin A như đã đề cập trong sản xuất dầu gan cá. Ngoài ra vitamin D có trong một số sản phẩm động vật nhưng tỷ lệ tương đối thấp.

Nguồn nguyên liệu chủ yếu để sản xuất vitamin D₂ là ergosterol lấy từ nấm men (levure) hoặc sinh khối sản xuất penicillin.

b1. Sản xuất ergosterol (provitamin D₂)

- Sản xuất sinh khối chứa ergosterol

Trong lên men mốc penicillin để sản xuất kháng sinh, sau khi thu kháng sinh penicillin còn lại khối khuẩn ty có chứa khoảng 15% chất khô trong đó hàm lượng ergosterol là khoảng 0,5% (Nếu một phân xưởng sản xuất penicillin có thể tích thiết bị lên men 500m³, một năm có thể thải ra khoảng 350 tấn khuẩn ty khô từ đó có thể chiết lấy ra khoảng 1500-1900 kg ergosterol. Trong khuẩn ty penicillin có cả vitamin B₁ (25-35mg/kg), vitamin B₂ (10-25mg/kg).

Cũng có thể thu ergosterol từ khuẩn ty lên men *Aspergillus niger*.

Nấm men cũng là nguồn nguyên liệu để chiết lấy ergosterol. Men làm bánh mì sau khi ép có khoảng 0,18-0,25%, có loại đến 3% ergosterol chứa trong men sấy khô (nấm men còn là nguồn nguyên liệu để sản xuất phức hợp vitamin (B₁, B₂, PP, H, PAD, axit folic,...) đồng thời là nguồn đậm giàu dinh dưỡng (gần với đậm động vật) được dùng rộng rãi trong việc chống suy dinh dưỡng ở các cộng đồng thiếu nguồn đậm, ngoài ra còn dùng trong chăn nuôi. Từ những thập kỷ sáu mươi của thế kỷ XX, nấm men đã được sản xuất nhiều trong qui mô công nghiệp.

- Chiết lấy ergosterol từ sinh khối hoặc nấm men

Trong nấm men, các vitamin và ergosterol liên kết rất chắc với các protein vì thế muốn chiết xuất ergosterol cần phải thủy phân phá hủy liên kết với protein. Thường việc thủy phân được tiến hành bằng axit hay enzym (thủy phân kiềm ít dùng vì các vitamin nhóm B bị phá hủy). Đơn giản nhất là sử dụng quá trình tự phân (autolyse): Khi để ở 40-45°C protease có trong tế bào nấm men làm phá vỡ các liên kết protein-vitamin, protein- ergosterol để giải phóng ra các vitamin và ergosterol ở trạng thái tự do. Sau đó chiết lấy các vitamin B bằng nước và ergosterol bằng ancol.

Quy trình sản xuất thường được tiến hành như sau:

+ Chiết phức hợp vitamin B: Cho nấm men ép khô (100kg) vào nồi chịu áp suất hai vỏ, thêm vào đó 20 lít nước và đun 110°C trong vòng 25-30 phút, sau đó cho vào dịch thủy phân 80 lít còn để nồng độ đạt 50%. Khuấy 45-50 phút ở nhiệt độ 75-78°C để làm đông tụ anbumin. Làm lạnh đến 10°C để lắng anbumin. Lọc, phần dịch lọc chứa phức hợp vitamin B, phần bã chứa ergosterol. Phần dịch lọc cất thu hồi còn trong áp suất giảm đến dung dịch phức hợp vitamin B chứa 50% chất khô, sau đó làm khô thu được hỗn hợp vitamin B. Phần bã được hút khô trong chân không đến hết còn, sấy chân không để có độ ẩm < 2%, đây là nguyên liệu để chiết lấy ergosterol.

+ Chiết phân lập lấy ergosterol (18-44, provitamin D₂): Cho bã nấm men đã sấy khô ở trên vào thiết bị hai vỏ, cho vào đó bốn phần còn, đun hồi lưu trong 1 giờ. Lọc, bã chiết thêm 2 lần như thế. Dịch còn gộp lại, cất chân không thu hồi còn, cặn khô còn

lại chứa lipit (Từ 100kg nấm men thu được khoảng 25 kg lipit). Cho lượng lipit trên vào dung dịch NaOH 45% và đun nóng để xà phòng hóa. Sau đó làm lạnh xuống 0°C-5°C để kết tinh ergosterol. Lọc thu được ergosterol thô (trong dịch lọc chứa muối natri của các axit béo). Kết tinh lại ergosterol trong hỗn hợp dung môi cồn-toluen 4:1. Sấy khô thu được ergosterol. Có thể tinh chế ergosterol trong cồn 95⁰ hoặc trong CHCl₃ hay trong ete, axeton. Sản phẩm ngậm 1.5 H₂O có độ chảy 166°C. Phổ UV có λ_{max} ở 263, 271, 282, 293 nm. Tinh thể dễ bị ánh sáng chuyển thành màu vàng. Cần bảo quản ở lạnh (<0°C) và trong khí trơ.

b1. Sản xuất vitamin D₂ (ergocalaferol, 18-49)

Nguyên tắc của sự chuyển hóa của ergosterol thành ergocalaferol và các hợp chất khác, dưới tác dụng của tia tử ngoại. dưới tác dụng của tia cực tím thì bước đầu precalciferol được tạo thành, chất này ngoài việc tạo ra sản phẩm mong muốn có tác dụng vitamin D là ergocalciferol (vitamin D₇), nó còn tạo ra 2 hợp chất có độc tính, không có tác dụng vitamin D là lumisterol, tachysterol.

+ Quá trình chiếu xạ, điều chế vitamin D₂

Hòa tan ergosterol trong ete để có nồng độ 0,3-0,5%, cho dung dịch này đi qua ống có chiếu sáng bằng đèn thạch anh dùng ánh sáng thủy ngân với bước sóng cực tím vùng 275-300nm ở nhiệt độ sôi của dung môi. Dịch phản ứng sau khi chiếu xạ là chất lỏng sánh, cất loại dung môi đến khi dung dịch có nồng độ tăng lên 100 lần (lúc này thành phần các chất có trong dịch phản ứng như sau: ergocalaferol 55-60%, ergosterol còn thừa chưa chuyển hóa 10-13%, lumisterol 15-20%, tachysterol 10-12%). Làm lạnh xuống 8-10°C để kết tinh ergosterol chưa phản ứng. Tinh thể ergosterol tạo ra được lọc, dịch lọc cô dưới áp suất giảm ở 50mmHg để loại hết ete, thu được cặn.

Cặn được hòa tan trong hỗn hợp ete-metanol 1:2, sau đó bốc hơi đi 50% dung môi và để kết tinh các sterol (cả lumisterol và tachysterol). Lọc, dịch lọc được đuổi hết dung môi, thu được cặn dạng “nhựa” này chủ yếu là ergocalaferol. Để có thể tách được ergocalaferol (vitamin D₂) sạch cần phải chuyển sang dạng este dinitrobenzoat của nó.

+ Tạo este dinitrobenzoat của vitamin D₂ (ergocalaferol dinitrobenzoat)

Cho “nhựa” (1kg) ở trên vào 2,5 lít piridin dùng khí nitơ hoặc CO₂ vào đuổi oxi, khuấy cho tan sau đó cho vào đó 0,8kg 3,5-dinitrobenzoyl clorua, duy trì để nhiệt độ phản ứng không lên quá 60°C. Tiếp tục khuấy trong 4h. Sau đó cất chân không ở 50mmHg để loại bớt một nửa lượng piridin. Tiếp đó cho hỗn hợp trên 6,5 lít nước nóng 50°C, khuấy kỹ và để lắng. Gạn loại nước-piridin, gạn và lại rửa cho đến lúc hết piridin. Cuối cùng ngâm và khuấy cặn với 2,5 lít metanol để loại axit dinitrobenzoic. Lọc loại dịch metanol. Cặn được hòa tan trong axeton, tẩy màu bằng than hoạt tính (1,5-2%), dịch lọc được làm lạnh ở -10°C qua đêm. Tinh thể tạo ra được đem lọc, sản phẩm este màu vàng có độ chảy 145-147°C (H=30%) so với “nhựa” đó là ergocalaferol dinitrobenzoat.

+ Thủy phân este ergocalaferol dinitrobenzoat tạo ergocalaferol (vitamin D₂)

Cho lượng ergocalaferol dinitrobenzoat ở trên hòa tan trong dung dịch KOH 5% trong metanol sau đó đun hồi lưu cho đến khi màu vàng biến mất và tủa màu tím xuất hiện. Lọc nóng loại tủa kalidinitrobenzoat (trong luồng khí nitơ). Dịch lọc được pha loãng với nước sôi đến khi xuất hiện vẩn đục khi đang nóng. Sau đó làm lạnh xuống -5 đến -10°C. Tinh thể tạo ra được lọc, rửa lại với nước lạnh hoặc cồn loãng

10% lạnh. Sấy khô thu được ergocalciferol (H=75%). Sản phẩm tinh thể màu trắng có độ chảy 113°C-114°C, $\alpha_D=82,6$. Nếu chưa đạt thì kết tinh lại trong metanol.

c, Công dụng và liều dùng của vitamin D

Vitamin D và các dẫn xuất có công dụng trên 3 nhóm bệnh

- Phòng và điều trị còi xương do suy dinh dưỡng

+ Còi xương và suy dinh dưỡng nguyên nhân là do thiếu vitamin D trong ăn uống và do ít ra nắng. Bào thai và trẻ sơ sinh đang bú nếu thiếu vitamin D cần phải bổ sung (qua bà mẹ hoặc qua sữa 400iu/ngày), tốt nhất nên dùng dạng có cả vitamin A lẫn D. Nếu trẻ bị ỉa chảy, ú mật vàng da thì phải dùng đường tiêm.

+ Vitamin D₃ (cholecalciferol, ergocalciferol) dùng chống còi xương với liều 500-5000iu/ngày, thường phối hợp thêm canxi. Để điều trị suy dinh dưỡng, còi xương nặng hoặc thiếu nắng phơi giao cảm phải dùng tới liều 50.000-150.000 iu/ ngày.

- Điều trị còi xương do hấp thụ và do loãng xương: Bệnh còi xương do hấp thụ có ba dạng:

+ Thiếu photphat: Rối loạn hấp thụ Ca, P không phải là do hấp thụ ít vitamin nhưng bổ sung vitamin D liều cao với P sẽ cải thiện bệnh.

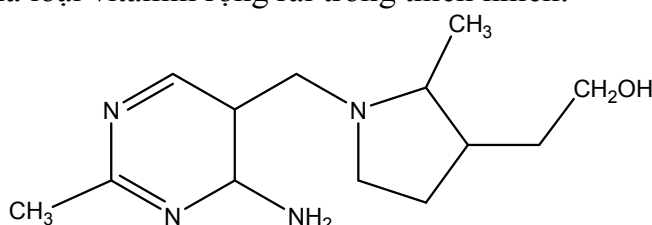
+ Do gen: vì thiếu loại gen đặc hiệu mà 25-OH-D₃ không chuyển hóa thành 1,25-(OH)₂-D₃, đáng lẽ phải bổ sung 1,25-(OH)₂-D₃ để bù vào nhưng vì chất này chưa có sản phẩm công nghiệp nên phải điều trị bằng vitamin D₃ với liều 20.000-200.000iu/ngày.

- Điều trị thiếu năng phó giáp trạng: Đặc điểm là thiếu canxi huyết và thừa photphat. Dùng vitamin D liều cao 50.000-250.000 iu/ngày sẽ cải thiện sự hấp thụ canxi, huy động được canxi từ xương tăng cường cho máu. Vitamin D được bào chế dưới nhiều dạng và cứ mỗi 1mg $\approx$ 40.000iu.

1.2. Các vitamin tan trong nước

1.2.1. Vitamin B1 (Tiamin):

Vitamin B1 là loại vitamin rộng rãi trong thiên nhiên:



Tinh thể vitamin B₁ tan tốt trong nước. Vitamin B₁ bền trong môi trường trong axit, nhưng bị phân hủy nhanh chóng khi đun nóng trong môi trường kiềm.

Dưới dạng tiaminpirophotphat, vitamin B₁ tham gia vào hệ thống enzym decarboxil-oxy hóa các xetoaxit. Khi cơ thể thiếu vitamin B₁ sẽ dẫn đến việc tích lũy các xetoaxit làm hỗn loạn sự trao đổi chất kèm theo các hiện tượng bệnh lý như giảm sút sự tiết dịch vị gây biếng ăn, tê phù ngoài ra cũng ảnh hưởng xấu đến hệ thần kinh. Trung bình mỗi người cần 1-3 mg vitamin B₁ / ngày.

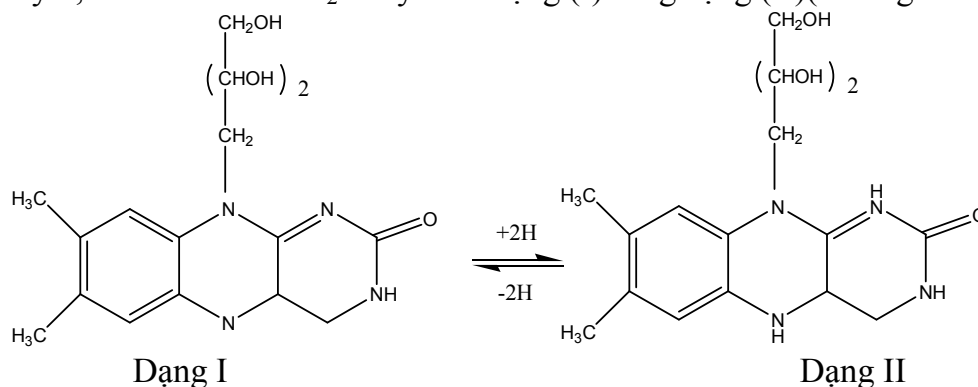
Trong thực phẩm vitamin B₁ thường tồn tại song song với vitamin B₂ và vitamin PP, nhất là trong phần phôi của hạt ngũ cốc.

Tuy nhiên vitamin B₁ thường tập trung ở phần vỏ hạt ngũ cốc, vì vậy gạo càng xay kỹ thì lượng vitamin B₁ càng nghèo. Trong quá trình bảo quản lúa gạo vitamin B₁ cũng dễ bị phân hủy theo thời gian và điều kiện bảo quản.

Vitamin B₁ nhạy cảm với nhiệt độ, do vậy trong quá trình chế biến thực phẩm cần phải lưu ý vấn đề này. Vitamin B₁ có nhiều trong nấm men, cám gạo, gan, thận, tim.

1.2.2 Vitamin B₂ (riboflavin)

Vitamin B₂ được tách từ sữa năm 1933. Trong cấu tạo của vitamin B₂ có chứa hợp chất riboza nên được gọi là riboflavin. Vitamin B₂ tham gia vận chuyển hydro ở nhiều enzym, khi đó vitamin B₂ chuyển từ dạng (I) sang dạng (II) (không màu).

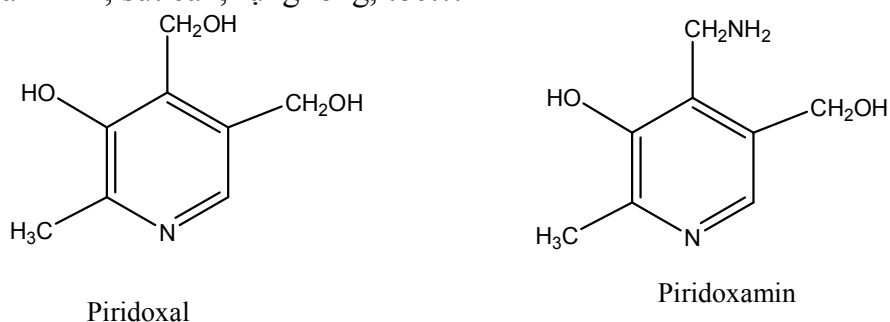


Khi thiếu vitamin B₂ việc tạo nên các enzym oxy-hóa khử bị ngưng trệ làm ảnh hưởng đến sự phát triển của cơ thể. Vitamin B₂ còn cần thiết cho sinh sản tế bào biểu bì ruột, tăng sức đề kháng của cơ thể, tăng khả năng tạo máu và ảnh hưởng đến sự phát triển của bào thai.

Vitamin B₂ có nhiều trong nấm men bánh mì, men bia, đậu, thịt, gan, thận, tim, trứng, sữa, cá và ru xanh. Vitamin B₂ được tổng hợp từ tế bào thực vật và vi sinh vật.

1.2.3. Vitamin B₆ (piridoxal, piridoxamin, piridoxin)

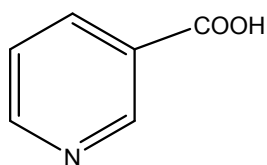
Vitamin B₆ được tách ra ở dạng tinh thể từ nấm men và cám gạo năm 1938. Cấu tạo của vitamin B₆ được công nhận sau khi được tổng hợp năm 1939. Vitamin B₆ có ở nấm, men bia, gan, thịt bò. Khi thiếu vitamin B₆ sẽ xuất hiện một số bệnh ngoài da, bệnh thần kinh, sút cân, rụng lông, tóc...



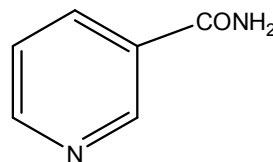
Piridoxin, tinh thể không màu, vị hơi đắng, và hòa tan tốt trong rượu và nước. Các dạng vitamin B₆ đều bền khi đun nóng trong dung dịch axit và kiềm nhưng không bền khi có mặt chất oxy hóa.

1.2.4. Vitamin PP (Axit nicotinic)

Axit nicotinic được Huber tổng hợp từ 1870 bằng cách oxy hóa nicotin. Nhưng đến 1937 mới phát hiện tính chất vitamin của nó.



Axit nicotinic



Amit của axit nicotinic

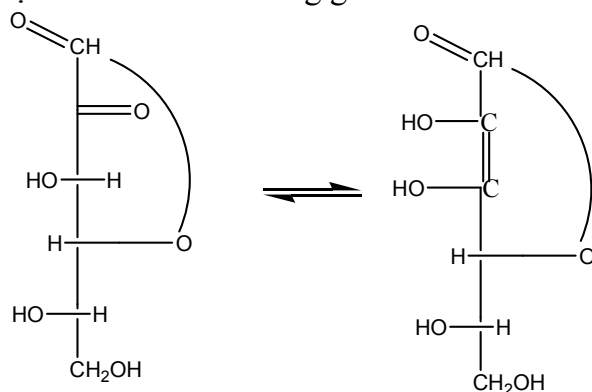
Khi thiếu vitamin PP sẽ xảy ra triệu chứng sưng màng nhầy ruột và dạ dày, sau đó da bị sần sùi nhất là những nơi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời.

ở cơ thể động vật một phần vitamin PP có thể được tổng hợp từ triptophan nhờ sự tham gia của vitamin B₂ và B₆. Vì vậy nếu dùng thức ăn mà protein có giá trị thấp tức là có ít triptophan đồng thời thiếu cả B₂ và B₆ thì sẽ kéo theo hiện tượng thiếu vitamin PP

1.2.5. Vitamin C (axit ascorbic)

Tồn tại trong thiên nhiên dưới dạng axit ascorbic, axit dehydroascorbic và dạng liên kết ascorbigen, chính là dạng liên kết của vitamin C với polypeptit.

Vitamin C là một dẫn xuất của đường glucozo



Vitamin C (axit ascorbic)

Khi cơ thể bị thiếu vitamin C sẽ xuất hiện các triệu chứng như chảy máu chân răng, chảy máu ở các lỗ chân lông hoặc ở cơ quan nội tạng.

Vitamin C còn liên quan đến sự hình thành các hoocmon của tuyến giáp và tuyến thượng thận. Vitamin c rất cần thiết cho cơ quan để tăng sức đề kháng và chống lại các hiện tượng choáng, ngộ độc bởi hóa chất cũng như độc tố của vi trùng.

Vitamin C có nhiều trong rau quả như cam, chanh, dâu, cà chua, rau cải. Trong các loài ngũ cốc, trứng hoặc thịt hầu như không có vitamin C.

CHƯƠNG 2: CHẤT KHÁNG SINH

Đại cương

Sự phát triển về vi sinh vật học nói chung, và vi sinh vật công nghiệp nói riêng, với bước ngoặt lịch sử là phát minh vĩ đại về chất kháng sinh của Alexander Fleming (1928) đã mở ra kỷ nguyên mới trong y học: khai sinh ra ngành công nghệ sản xuất chất kháng sinh và ứng dụng thuốc kháng sinh vào điều trị cho con người.

Thuật ngữ "*chất kháng sinh*" lần đầu tiên được Pasteur và Joubert (1877) sử dụng để mô tả hiện tượng kìm hãm khả năng gây bệnh của vi khuẩn *Bacillus anthracis* trên động vật nhiễm bệnh nếu tiêm vào các động vật này một số loại vi khuẩn hiếu khí lành tính khác. Babes (1885) đã nêu ra định nghĩa hoạt tính kháng khuẩn của một chủng là đặc tính tổng hợp được các hợp chất hoá học có hoạt tính kìm hãm các chủng đối kháng.

Nicolle (1907) là người đầu tiên phát hiện ra hoạt tính kháng khuẩn của *Bacillus subtilis* có liên quan đến quá trình hình thành bào tử của loại trực khuẩn này. Gratia và đồng nghiệp (1925) đã tách được từ nấm mốc một chế phẩm có thể sử dụng để điều trị hiệu quả các bệnh truyền nhiễm trên da do cầu khuẩn.

Mặc dù vậy, trong thực tế mãi tới năm 1929 thuật ngữ "*Chất kháng sinh*" mới được Alexander Fleming mô tả một cách đầy đủ và chính thức trong báo cáo chi tiết về penicillin.

Thập kỷ 40 và 50 của thế kỷ XX đã ghi nhận những bước tiến vượt bậc của ngành công nghệ sản xuất kháng sinh non trẻ, với hàng loạt sự kiện như :

- ♦ Khám phá ra hàng loạt Chất kháng sinh, thí dụ như Griseofulvin (1939), gramicidin S (1942) , Streptomycin (1943), bacitracin (1945), cloramphenicol và polymycin (1947), clotetracyclin và Cephalosporin (1948), neomycin (1949), oxytetracyclin và nystatin (1950), erythromycin (1952), cycloserin (1954), amphotericin B và Vancomycin (1956), metronidazol, kanamycin và rifamycin (1957)...
- ♦ Áp dụng phối hợp các kỹ thuật tuyển chọn và tạo giống tiên tiến (đặc biệt là các kỹ thuật gây đột biến, kỹ thuật dung hợp tế bào, kỹ thuật tái tổ hợp gen ...) đã tạo ra những biến chủng công nghiệp có năng lực "siêu tổng hợp" các chất kháng sinh cao gấp hàng ngàn vạn lần các chủng ban đầu.
- ♦ Triển khai thành công công nghệ lên men chìm quy mô sản xuất công nghiệp để sản xuất *Penicillin G* (1942) và việc hoàn thiện công nghệ lên men này trên các sản phẩm khác.
- ♦ Việc phát hiện, tinh chế và sử dụng axit 6 - *aminopenicillanic* (6-APA, 1959) làm nguyên liệu để sản xuất các chất kháng sinh penicilin bán tổng hợp đã cho phép tạo ra hàng loạt dẫn xuất penicilin và một số kháng sinh β - lactam bán tổng hợp khác.

2.1. Định nghĩa kháng sinh:

Chất kháng sinh được hiểu là các chất hoá học xác định, không có bản chất enzym, có nguồn gốc sinh học (trong đó phổ biến nhất là từ vi sinh vật), với đặc tính là ngay ở nồng độ thấp (hoặc rất thấp) đã có khả năng ức chế mạnh mẽ hoặc tiêu diệt được các vi sinh vật gây bệnh mà vẫn đảm bảo an toàn cho người hay động vật được điều trị.

2.2. Cơ chế tác dụng:

Cơ chế tác dụng lên vi sinh vật gây bệnh (hay các đối tượng gây bệnh khác - gọi tắt là mầm bệnh) của mỗi chất kháng sinh thường mang đặc điểm riêng, tùy thuộc vào bản chất của kháng sinh đó; trong đó, những kiểu tác động thường gặp là làm rối loạn cấu trúc thành tế bào, rối loạn chức năng điều tiết quá trình vận chuyển vật chất của màng tế bào chất, làm rối loạn hay kiềm toả quá trình sinh tổng hợp protein, rối loạn quá trình tái bản ADN, hoặc tương tác đặc hiệu với những giai đoạn nhất định trong các chuyển hóa trao đổi chất

2.3. Đơn vị kháng sinh:

Năng lực tích tụ kháng sinh của chủng hay nồng độ chất kháng sinh thường được biểu thị bằng một trong các đơn vị là : mg/ml, µg/ml, hay đơn vị kháng sinh UI/ml (hay UI/g, *International Unit*).

Đơn vị của mỗi kháng sinh được định nghĩa là lượng kháng sinh tối thiểu pha trong một thể tích quy ước dung dịch có khả năng ức chế hoàn toàn sự phát triển của chủng vi sinh vật kiểm định đã chọn, thí dụ, với penicillin là số miligam penicillin pha vào trong 50 ml môi trường canh thang và sử dụng *Staphylococcus aureus* 209P làm chủng kiểm định; với Streptomycin là số miligam pha trong 1 ml môi trường canh thang và kiểm định bằng vi khuẩn *Escherichia coli*).

2.4. Hoạt tính kháng sinh đặc hiệu:

Hoạt tính kháng sinh đặc hiệu là đặc tính cho thấy năng lực kìm hãm hay tiêu diệt một cách chọn lọc các chủng vi sinh gây bệnh, trong khi không gây ra các hiệu ứng phụ quá ngưỡng cho phép trên người bệnh được điều trị. Đặc tính này được biểu thị qua hai giá trị là:

Nồng độ kìm hãm tối thiểu (*Minimum Inhibitory Concentration* - Viết tắt là MIC) và nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (*Minimum Bactericidal Concentration* - Viết tắt là MBC), xác định trên các đối tượng vi sinh vật gây bệnh kiểm định lựa chọn tương ứng cho mỗi chất kháng sinh.

2.5. Phổ kháng khuẩn của kháng sinh:

Phổ kháng khuẩn của chất kháng sinh biểu thị số lượng các chủng gây bệnh bị tiêu diệt bởi kháng sinh này. Theo đó, chất kháng sinh có thể tiêu diệt được nhiều loại mầm bệnh khác nhau được gọi là chất kháng sinh phổ rộng, chất kháng sinh chỉ tiêu diệt được ít mầm bệnh là chất kháng sinh phổ hẹp.

2.6. Hiện tượng kháng thuốc và bản chất kháng thuốc của vi sinh vật:

Hiện tượng kháng thuốc: Hiện tượng mầm bệnh vẫn còn sống sót sau khi đã điều trị kháng sinh được gọi là hiện tượng kháng thuốc (trên phương diện kiểm nghiệm, vi sinh vật gây bệnh được coi là kháng thuốc nếu nồng độ MIC của chất kháng sinh kiểm nghiệm in vitro trên đối tượng này cao hơn nồng độ điều trị tối đa cho phép đối với bệnh nhân. Có hai dạng kháng thuốc:

Khả năng đề kháng sinh học: Khả năng kháng thuốc của vi sinh vật gây bệnh có thể được hình thành ngẫu nhiên trong quần thể, nghĩa là khả năng này đã được hình thành ở mầm bệnh ngay khi chúng chưa tiếp xúc với môi trường chứa chất kháng sinh. Dạng kháng thuốc này được gọi là khả năng đề kháng sinh học. Nguyên nhân của hiện tượng này có thể do đột biến ngẫu nhiên trong nhiễm sắc thể làm trong quần thể vi sinh vật gây bệnh xuất hiện các tế bào (hay thậm chí chỉ cần một vài tế bào) có khả

năng kháng thuốc. Do đó, khi bệnh nhân được điều trị kháng sinh trong một thời gian nhất định thì chỉ có các tế bào thường bị tiêu diệt, còn các tế bào kháng thuốc này vẫn còn sống sót, tiếp tục sinh trưởng phát triển dần bù đắp cho cả số tế bào đã bị tiêu diệt. Kết quả làm thay đổi hoàn toàn bản chất vi sinh của bệnh và vô hiệu hóa tác dụng điều trị của thuốc kháng sinh đó.

Khả năng đề kháng điều trị: Khả năng kháng thuốc của vi sinh vật gây bệnh thường xuất hiện phổ biến hơn nhiều sau khi chúng đã tiếp xúc với kháng sinh, vì vậy trường hợp này còn được gọi là khả năng đề kháng điều trị. Nguyên nhân của hiện tượng này là do trong tế bào vi sinh vật có chứa các yếu tố kháng thuốc R tiềm ẩn (*Resistance Factor*). Yếu tố kháng thuốc R có bản chất plasmid. Khi vi sinh vật sống trong môi trường có kháng sinh, các plasmid kháng thuốc của chúng sẽ được hoạt hoá, tự sao chép tổng hợp ra vô số plasmid mới. Chính hoạt tính của các plasmid này sẽ làm tăng sức đề kháng cho tế bào chủ, nhờ vậy chúng vẫn có thể tồn tại và phát triển trong môi trường có kháng sinh. Do có bản chất plasmid nên các yếu tố kháng thuốc R này rất dễ dàng vận chuyển qua lại giữa các loài gần gũi nhau qua biến nạp, tải nạp hay tiếp hợp. Nguyên nhân hiện tượng kháng thuốc:

- Việc sử dụng cùng loại kháng sinh kéo dài hoặc lạm dụng thuốc kháng sinh (tùy tiện sử dụng thuốc không đúng liều lượng, không đúng chỉ định và không đủ thời gian cần thiết) đã vô tình tạo ra ưu thế phát triển cạnh tranh cho các chủng vi sinh vật có khả năng kháng thuốc, đồng thời trở thành liệu pháp kích thích các chủng kháng thuốc này tổng hợp ra vô số plasmid mới.

- Xu thế sử dụng tùy tiện chất kháng sinh trong chăn nuôi, đặc biệt là bổ sung vào khi chế biến thức ăn gia súc, gia cầm nuôi lấy thịt, trứng, sữa ... Khi đó, ngoài các tác dụng có lợi dự kiến, chính chất kháng sinh bổ sung sẽ tạo ra môi trường phát triển chọn lọc cho các chủng mang yếu tố kháng thuốc R trên động vật nuôi. Khi sử dụng thịt, trứng, sữa ... của chúng làm nguyên liệu chế biến, các chủng kháng thuốc này sẽ kéo theo vào trong các sản phẩm thực phẩm. Kết quả khi người tiêu dùng sử dụng các thực phẩm này, một mặt họ phải tiếp nhận phần dư lượng kháng sinh trong sản phẩm; nhưng mặt khác, nguy hiểm hơn là các loại vi sinh vật kháng thuốc trong các sản phẩm thực phẩm thuộc nhóm này có ưu thế tồn tại, phát triển cao hơn và các plasmid kháng thuốc của chúng lại đang ở trong trạng thái hoạt hoá.

Cơ chế của sự kháng thuốc: Cơ chế của sự kháng thuốc rất đa dạng và thường khác nhau đối với từng chủng vi sinh vật:

- * Một số loài vi sinh vật có khả năng kháng thuốc tự nhiên với một số kháng sinh nhất định, do thuốc này không tác động lên chúng (thí dụ như: nấm, virus, nguyên sinh động vật, do trên thành tế bào không có lớp peptidoglycan nên không chịu tác động của các kháng sinh β – lactam).

- * Một số chủng vốn nhạy cảm với chất kháng sinh trở nên kháng thuốc khi chúng thu nhận được một trong các đặc tính mới như:

Có khả năng vô hoạt hay phá hủy chất kháng sinh (bằng cách tổng hợp ra các enzym ngoại bào làm phá vỡ cấu trúc của chất kháng sinh hay liên kết với chất kháng sinh để tạo ra dạng kém hiệu lực kháng sinh hơn).

Có thể tự điều chỉnh khả năng hấp thụ của màng tế bào chất làm giảm hoặc ngăn ngừa chất kháng sinh xâm nhập vào tế bào chất.

Có khả năng làm biến đổi cấu trúc phân tử của nơi hoặc vị trí mà chất kháng sinh tác dụng vào

Tự điều chỉnh thay đổi đường hướng trao đổi chất để vô hiệu hóa tác dụng của chất kháng sinh đó...

Hiện tượng kháng chéo: Bên cạnh hai hiện tượng kháng thuốc nêu trên, trong thực tiễn còn tồn tại hiện tượng kháng chéo (hay kháng nhóm), nghĩa là một chủng khi đã kháng lại chất kháng sinh nhất định thì chúng cũng có khả năng kháng luôn một số chất kháng sinh khác cùng nhóm cấu trúc hay có các đặc tính tương đồng với chất kháng sinh ấy, thí dụ như một số chủng vi sinh vật gây bệnh đã kháng được penicillin thì cũng có trường hợp kháng luôn nhiều kháng sinh β - lactam khác.

Khắc phục hiện tượng kháng thuốc của vi sinh vật gây bệnh: giải pháp trực quan và đơn giản là sử dụng các dạng kháng sinh mới. Tuy nhiên, việc tìm kiếm, phát hiện và sản xuất một kháng sinh mới là cả một khối lượng công việc khổng lồ, tiêu tốn rất nhiều thời gian, nhân lực và tiền bạc

Trước hết cần triệt để tôn trọng ba nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh là:

- ♦ Chỉ định điều trị kháng sinh đúng (làm kháng sinh đồ để chọn đúng kháng sinh thích hợp để chỉ định điều trị; dùng thuốc đúng liều, đúng phác đồ, đủ thời gian điều trị; chú ý phát hiện sớm dấu hiệu kháng thuốc);
- ♦ Không lạm dụng kháng sinh khi chưa cần thiết (không lạm dụng "điều trị phòng ngừa" bằng thuốc kháng sinh, nghiêm cấm bệnh nhân tự chỉ định điều trị thuốc kháng sinh thay bác sĩ);
- ♦ Nghiêm cấm sử dụng tràn lan chất kháng sinh trong chăn nuôi và giám sát chặt chẽ việc sử dụng kháng sinh trong thú y.

2.7. Điều chỉnh sinh tổng hợp kháng sinh:

Cũng như với tất cả quá trình lên men khác, việc điều chỉnh sinh tổng hợp chất kháng sinh trên nguyên tắc có thể được thực hiện qua hàng loạt cơ chế khác nhau, thí dụ, cơ chế cảm ứng, cơ chế kiểm soát, cơ chế ức chế ngược ... Trong thực tiễn cần phải phối hợp hàng loạt các giải pháp khoa học và công nghệ, cụ thể có thể phân chia thành hai nhóm lớn là:

- ♦ Tuyển chọn và tạo ra các chủng công nghiệp siêu tổng hợp chất kháng sinh ;
- ♦ Tối ưu hoá thành phần môi trường, thiết bị lên men và điều kiện vận hành quá trình lên men.

2.7.1. Tuyển chọn và tạo ra các chủng công nghiệp siêu tổng hợp chất kháng sinh :

Đây là thành quả của sự phối hợp đồng bộ hàng loạt giải pháp kỹ thuật tuyển chọn giống và tạo chủng tiên tiến như: kỹ thuật gây đột biến, kỹ thuật dung hợp tế bào, kỹ thuật tái tổ hợp và các giải pháp kỹ thuật gen khác

Nhìn chung, quá trình tuyển chọn tạo chủng công nghiệp siêu tổng hợp kháng sinh cũng thường trải qua sáu giai đoạn cơ bản là:

- Phân lập từ thiên nhiên.
- Nghiên cứu xử lý tạo các biến chủng " Siêu tổng hợp" có hoạt lực cao.
- Tuyển chọn sơ bộ.
- Tuyển chọn lại thu các chủng có hoạt tính cao quy mô phòng thí nghiệm.

- Thử nghiệm và tuyển chọn lại trên quy mô sản xuất thử nghiệm pilot.
- Thử nghiệm và chọn lọc lại các chủng phù hợp với điều kiện lên men sản xuất lớn công nghiệp.

Trong các giai đoạn trên, bước tuyển chọn lại quy mô phòng thí nghiệm là công đoạn tuyển chọn toàn diện và kỹ lưỡng nhất;

Mục tiêu của quá trình tuyển chọn tạo biến chủng công nghiệp không chỉ dừng lại ở năng lực siêu tổng hợp kháng sinh của chủng, mà còn định hướng đồng thời vào các mục tiêu khác như: tạo ra các biến chủng tích tụ ít các sản phẩm không mong muốn, các biến chủng tổng hợp ra các sản phẩm hoàn toàn mới (nhất là các sản phẩm có cấu trúc và đặc tính mong muốn theo "thiết kế" của con người), các biến chủng rất nhạy cảm với chất kháng sinh hay các chủng có sức đề kháng cao với những chất kháng sinh nào đó Việc tuyển chọn và tạo chủng công nghiệp là công việc lâu dài và tiêu tốn rất nhiều nhân lực, đòi hỏi phải được tiến hành nghiêm túc, liên tục và thường xuyên.

2.7.2. Tối ưu hoá thành phần môi trường, thiết bị lên men và điều kiện vận hành quá trình lên men:

- Việc tối ưu hóa thành phần môi trường lên men có vai trò rất quan trọng, quyết định năng lực và hiệu quả chung của toàn quá trình: xác định nguồn nguyên liệu chính, thành phần môi trường lên men, nồng độ tương ứng của từng cấu tử trong từng thời điểm cụ thể, đều được xác định qua con đường thực nghiệm, trên cơ sở kiểm tra trên hàng loạt cơ chất dự kiến chính, các tiền chất, các chất dinh dưỡng khác, các chất phụ gia kỹ thuật...

- . Nguồn thức ăn cacbon thường được lựa chọn là: các loại bột và hạt ngũ cốc, cám mỳ, cám gạo, vỏ khoai tây, rỉ đường, các loại đường (glucoza, fructoza, maltoza, lactoza ...) dextrin, glycerin, axit axetic, manit, các loại rượu, dịch thủy phân gỗ, nước thải hồ sunfit...

- . Nguồn thức ăn nitơ có thể là: bột đậu tương, nước chiết ngô, cao nấm men, nước chiết nấm nem, pepton, các muối NO_3^- , NH_4^+ ...

Các nguyên tố khoáng đa lượng thường gặp như: photpho, lưu huỳnh, ma nhê, sắt, canxi, kali, natri; các nguyên tố vi lượng như: đồng, kẽm, coban, molipden... và các chất sinh trưởng..

.Việc thay đổi thành phần môi trường, nồng độ các cấu tử và sự biến thiên nồng độ của chúng trong suốt quá trình có quan hệ chặt chẽ với hoạt động trao đổi chất của vi sinh vật, vì vậy quan hệ chặt chẽ đến các sản phẩm tạo thành của quá trình.

- Ngoài ra, trong quá trình lên men, người ta còn khai thác hiệu quả tác động của các yếu tố khác trong môi trường như: nhiệt độ lên men tối ưu, pH, nồng độ oxy, thế oxy hóa khử, cường độ sục khí, cường độ khuấy trộn dịch lên men ..

Như vậy hiệu quả sinh tổng hợp sản phẩm thu được bao giờ cũng là kết quả của sự phối hợp tác dụng của tất cả các yếu tố, các điều kiện trang thiết bị công nghệ cấu thành nên công nghệ lên men các sản phẩm đó.

2.8. Phân nhóm kháng sinh: Có nhiều cách để phân nhóm kháng sinh, đó là phân loại trên cơ sở phương pháp điều chế và trên cơ sở tính chất hoặc những đặc trưng của chúng.

2.8.1. Phân loại theo phương pháp điều chế gồm có các nhóm

- Các kháng sinh tự nhiên được điều chế ra bằng con đường sinh tổng hợp.
- Các kháng sinh bán tổng hợp bằng cách cải biến các kháng sinh nhận được từ con đường sinh tổng hợp (Các kháng sinh tự nhiên dễ bị phân hủy, dễ hỏng, tác dụng yếu...)

- Các kháng sinh được điều chế ra bằng con đường tổng hợp hóa học.

2.8.2. Phân loại theo tính chất hoặc đặc trưng của chúng

- Phân loại theo tác dụng hoặc sử dụng của chúng (Kháng sinh tác dụng diệt khuẩn, kháng nấm, chống ung thư hoặc chống virus, phổ tác dụng rộng hoặc hẹp, hoặc kháng sinh được sử dụng làm thuốc cho người, sử dụng trong nông nghiệp hoặc sử dụng vào các lĩnh vực khác).

- Phân loại theo cơ chế tác dụng của chúng (Chất có tác dụng trên màng, tác dụng ngăn cản sinh tổng hợp protein hoặc axit nucleic hay chất ngăn cản tổng hợp thành tế bào).

- Phân loại theo nguồn gốc (Kháng sinh được sản xuất ra từ nấm mốc chiếu xạ, từ vi khuẩn, từ vi nấm tự tạo, từ thực vật hoặc từ động vật).

- Phân loại theo tính chất vật lý hay hóa học của chúng (Các chất có tính axit, tính bazơ, lưỡng tính, có thể hòa tan trong nước hoặc trong chất béo).

- Phân loại theo con đường sinh tổng hợp của chúng (Sinh tổng hợp peptid, nucleotit, con đường axetat-propionat, axit cikciminic).

- Phân loại theo cấu trúc hóa học của chúng (Phân theo các bộ khung cơ bản)

+ Các kháng sinh nhóm β -lactam (Các penicillin và cephalosporin).

+ Các kháng sinh chloramphenicol.

+ Các tetracycline (oxytetracycline, chlortetracycline).

+ Các aminoglycosit (streptomycin, neomycin, gentamicin).

+ Các macrolid (erythromycin, oleandomycin).

+ Các polien (polien-macrolit, nystatin, amphotericin B).

+ Các antramycin (rifampicin, rifampin).

+ Các lincosamin (lincomycin).

+ Các kháng sinh peptid (gramicidin, polymyxin, viomycin).

+ Các kháng sinh nucleosid (puromycin).

+ Các polieste (monensin, nigericin, lasalocid).

+ Các kháng sinh khác (axit fusidic, fosfomicin).

2.9. Ý nghĩa kinh tế của kháng sinh: Kháng sinh là loại thuốc vô cùng quý giá của loài người, giúp con người thoát khỏi các bệnh nhiễm khuẩn.

- Ý nghĩa chữa bệnh cho người: Các dịch bệnh nhiễm khuẩn giảm đi tương đối nhiều.

- Ý nghĩa chữa bệnh cho thú y: Thuốc chữa bệnh cho gia súc, thú y.

- Ý nghĩa sử dụng trong nông nghiệp: Các bệnh về nấm.

2.10. Các thuốc kháng sinh nhóm β -lactam: Là nhóm kháng sinh lớn nhất kể cả tác dụng trị bệnh lẫn sản lượng sản xuất và doanh số.

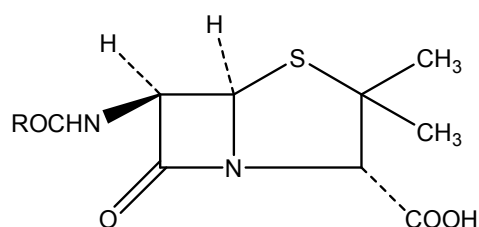
Đôi nét về lịch sử và các sự kiện về nhóm

a. Về kháng sinh nhóm penicillin

- Năm 1928 Fleming phát hiện thấy tụ cầu vàng bị nhiễm nấm mốc *Penicillium notatum* $\Rightarrow$ Penicillin.

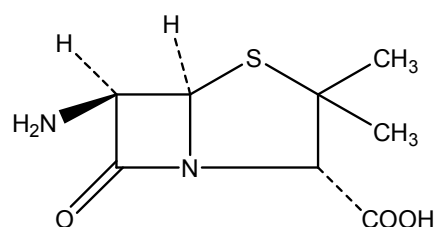
- Năm 1938-1940 nhóm các nhà bác học Oxford khởi động lại vấn đề nghiên cứu Penicillin.

- Trong chiến tranh thế giới thứ 2 nhóm nghiên cứu Mỹ-Anh thành lập, năm 1943 bắt đầu sản xuất Penicillin, phát hiện ra chủng mới Penicillin Chrysogenum có năng suất cao; xác định cấu trúc của Penicillin.
- Năm 1945 nhóm nghiên cứu Anh-Mỹ được giải thưởng Noben.
- Sheehan và Henery-Logan (1957-1959) tổng hợp toàn phần Penicillin.
- Bachelor (1959) phân lập được 6-APA.



20-1

(R = CH₃CH₂CH=CHCH₂, CH₃(CH₂)₆, C₆H₅CH₂, p-OH-C₆H₄-CH₂)



20-2

(6-APA)

- Cơ sở công nghệ sinh tổng hợp penicillin nhờ nấm mốc:

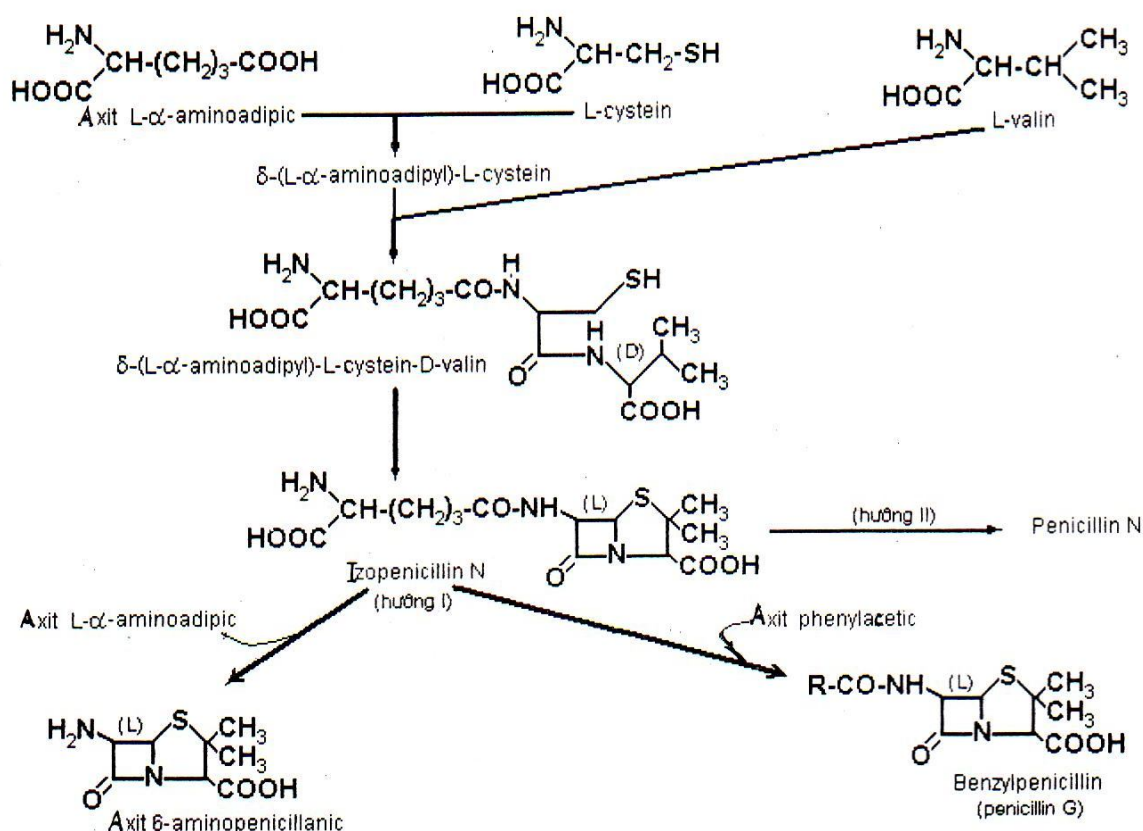
+ Lịch sử tuyển chọn chủng công nghiệp *P. chrysogenum* :

Vào những năm đầu, việc nghiên cứu sản xuất penicillin thường sử dụng các chủng có hoạt lực cao thuộc loài *P. notatum* và *P. baculatum*. Nhưng từ khi trường đại học Wisconsin (Mỹ) phân lập được chủng *P. chrysogenum* có hoạt tính cao hơn thì chủng này dần dần đã thay thế và từ khoảng sau những năm 50 của thế kỷ XX đến nay tất cả các công ty sản xuất penicillin trên thế giới đều sử dụng các biến chủng *P. chrysogenum* công nghiệp.

- Việc tuyển chọn chủng công nghiệp để lên men sản xuất penicillin trên nguyên tắc cũng trải qua sáu giai đoạn cơ bản đã mô tả trong mục 1.3.1, trong đó giải pháp kỹ thuật đã được áp dụng hiệu quả để thu nhận biến chủng "siêu tổng hợp" penicillin lại chính là các kỹ thuật gây đột biến thường như: xử lý tia Rơn - ghen, xử lý tia cực tím và tạo đột biến bằng hoá chất, thí dụ như Metylbis - amin (metyl -2-β-clo- etylamin), N-mustar (tris - β-clo- etylamin), Sarcrolyzin, HNO₂, Dimetylsulfat, 1,2,3,4 - diepoxybutan.

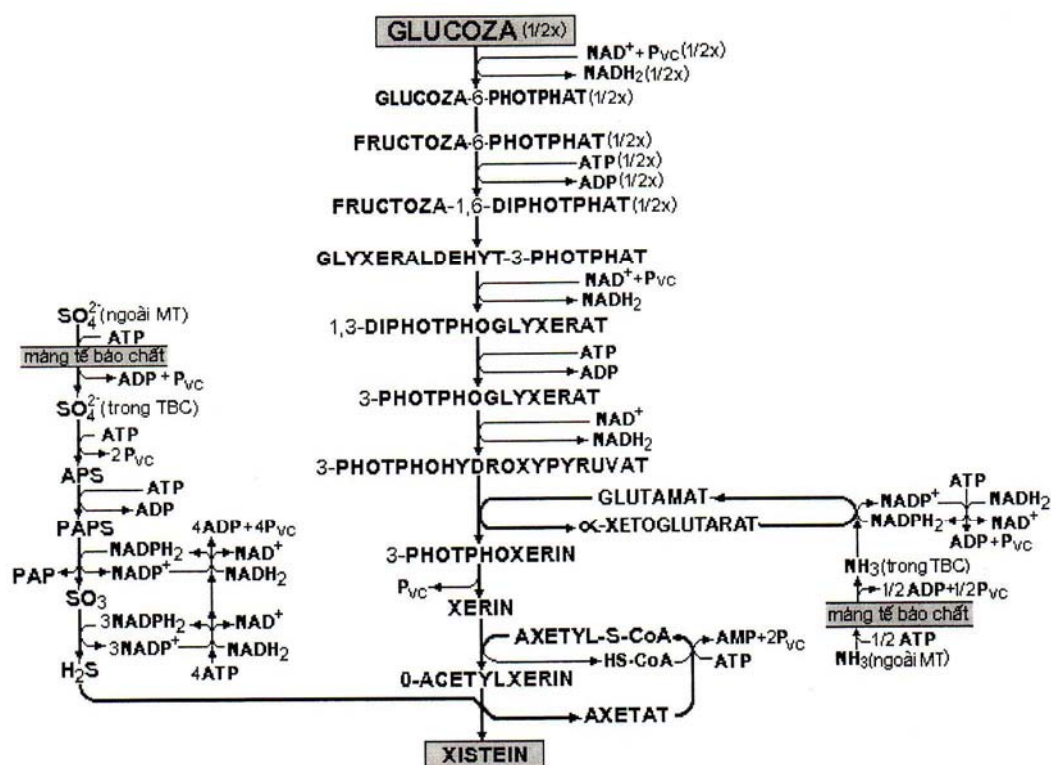
+ Cơ chế sinh tổng hợp penicillin ở nấm mốc *P. chrysogenum* :

Theo quan điểm phổ biến hiện nay, quá trình sinh tổng hợp penicillin ở nấm mốc *P. chrysogenum* có thể tóm tắt như sau: từ ba tiền chất ban đầu là α-aminoadipic, cystein và valin sẽ ngưng tụ lại thành tripeptit δ-(α-aminoadipyl) - cysteinyl - valin ; tiếp theo là quá trình khép mạch tạo vòng β-lactam và vòng thiazolidin để tạo thành izopenicillin-N; rồi trao đổi nhóm α-aminoadipyl với phenylacetic (hay phenooxyacetic) tạo thành sản phẩm penicillin G (hay penicillin V, xem sơ đồ tổng hợp penicillin G trong hình 1.

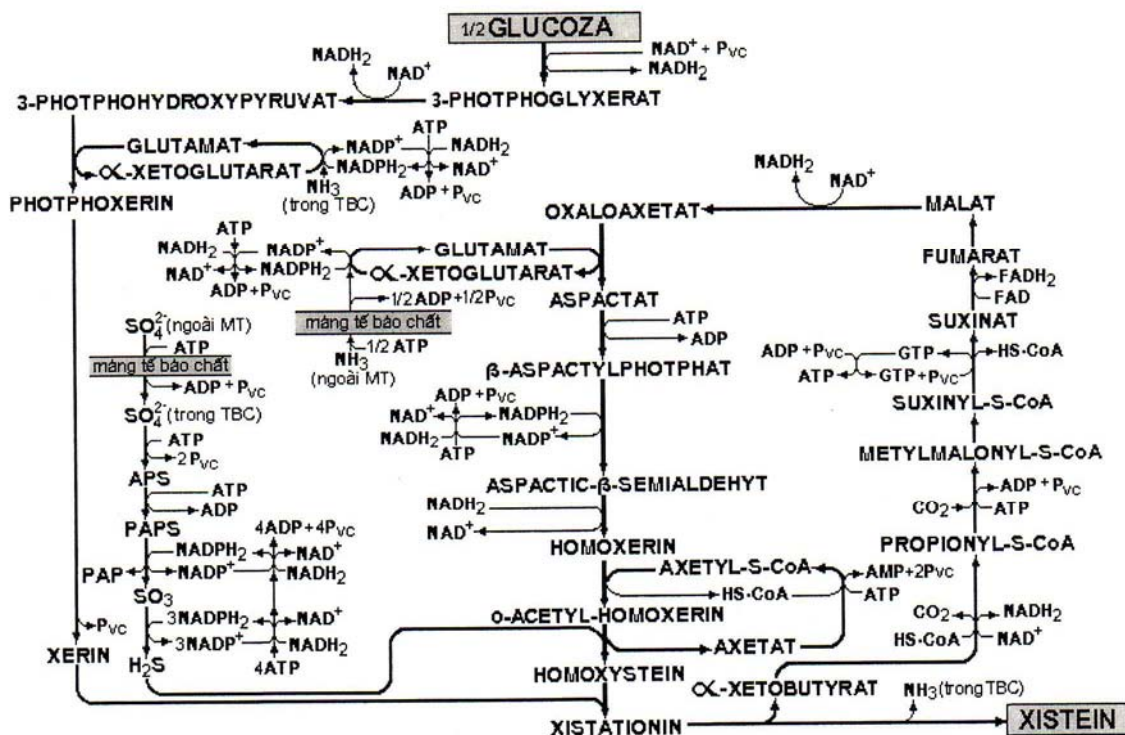


Hình 1. Sơ đồ cơ chế sinh tổng hợp penicillin từ axit L-α- aminoadipic, L-cystein và L-valin

Trong 3 axit amin tiền chất trên thì cystein có thể được tổng hợp bằng một trong ba con đường là được tổng hợp từ xerin (hình 2), từ homoxerin với việc tuần hoàn chuyển hóa α-cetobutytrat qua oxaloacetat (hình 3), hay từ homoxerin với sự chuyển hóa α- cetobutytrat qua izolecin. Đồng thời α- aminoadipic được giải phóng ra trong sơ đồ hình 4 có thể được tuần hoàn để tham gia quá trình ngưng tụ ban đầu. .



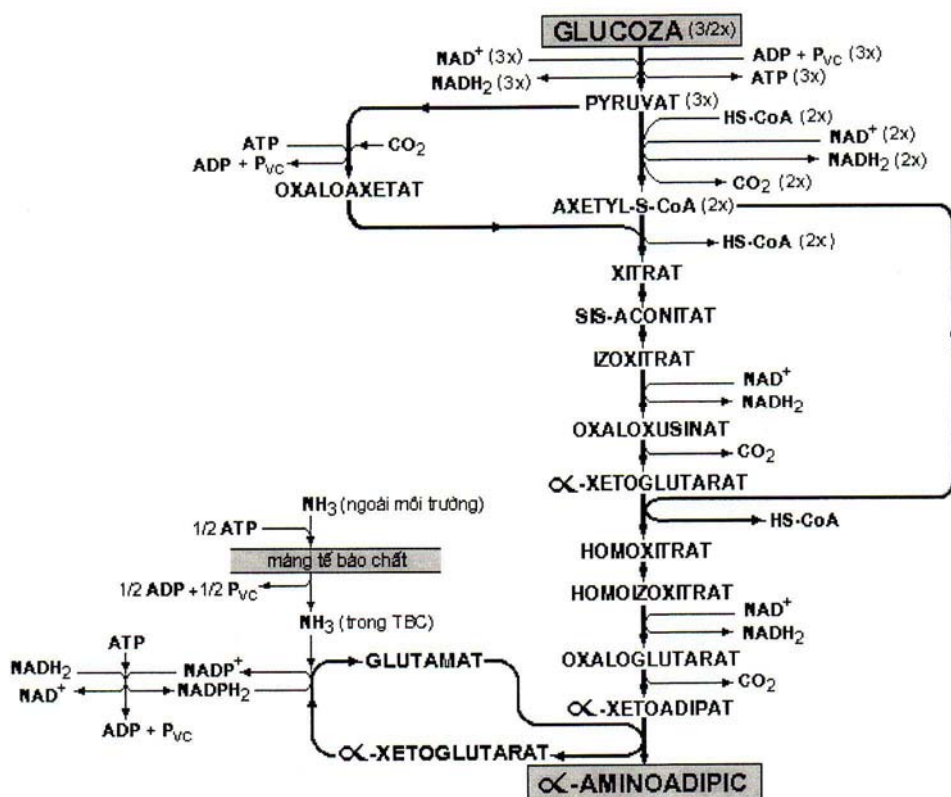
Hình 2. Sơ đồ cơ chế sinh tổng hợp cystein từ xerin



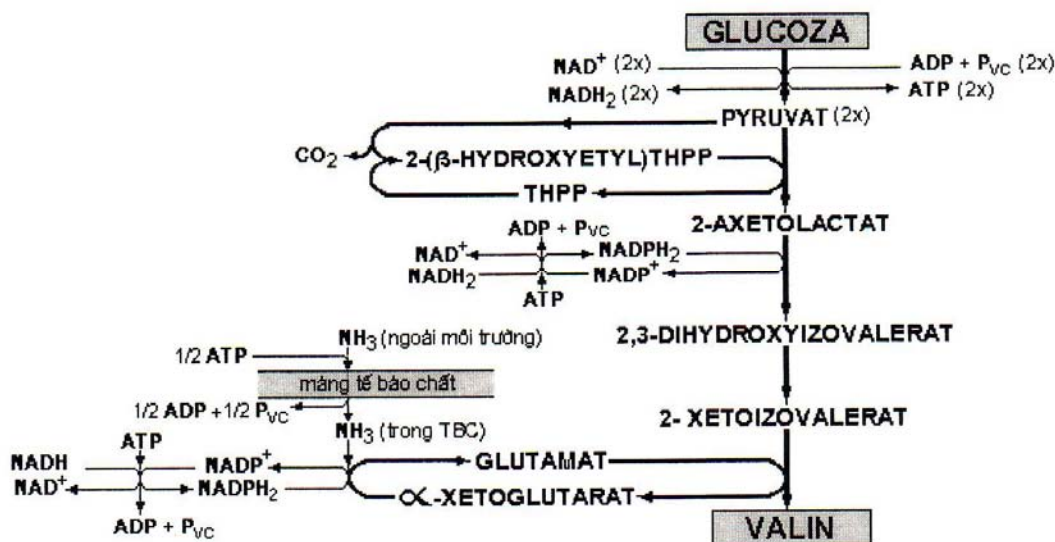
Hình 3. Sơ đồ cơ chế sinh tổng hợp cistein từ homoxerin với sự biến đổi α -cetobutyrat thành oxaloacetat

Tuy nhiên, cũng có thể nó được giải phóng ra và tích tụ trong môi trường (vì trong quá trình lên men sản xuất penicillin V bao giờ cũng phát hiện thấy trong dịch lên men lượng lớn α -aminoadipic dạng vòng). Như vậy, quá trình sinh tổng hợp penicillin, phụ thuộc vào điều kiện lên men cụ thể nhất định, có thể xảy ra theo sáu đường hướng

khác nhau. Do đó, hiệu suất chuyển hoá cơ chất - sản phẩm cũng biến đổi và phụ thuộc vào đường hướng sinh tổng hợp tương ứng. Theo lý thuyết thì hiệu suất lên men sẽ trong khoảng 683 - 1544 UI penicillin/g glucoza; song, trong thực tế, với những chủng có hoạt tính sinh tổng hợp cao nhất cũng mới chỉ đạt khoảng 200 UI/g glucoza.



Hình 4. Sơ đồ cơ chế sinh tổng hợp α -aminoadipic



Hình 5. Sơ đồ cơ chế sinh tổng hợp valin

+ Tác động của các thông số công nghệ đến quá trình sinh tổng hợp penicillin.

. Sự phát triển hệ sợi và đặc điểm hình thái hệ sợi nấm:

Sự phát triển hệ sợi nấm trong quá trình lên men bao gồm:

- *Sự tăng trưởng về kích thước hệ sợi* (tăng độ dài sợi, sự lớn lên về kích thước, mức độ phân nhánh của hệ sợi ...)

- *Sự biến thiên về số lượng khóm sợi nấm trong môi trường*: Thông thường, sự phát triển này được đánh giá qua hai chỉ tiêu là: hàm lượng sinh khối và tốc độ biến thiên hàm lượng sinh khối trong môi trường. Hai chỉ tiêu này có thể xác định bằng nhiều phương pháp khác nhau như: hàm lượng sinh khối (Sinh khối tươi hoặc sinh khối khô), mật độ quang dịch lên men, trở lực lọc của dịch lên men, hàm lượng nitơ, hàm lượng hydratcacbon, hàm lượng axit nucleic ... Trong các phương pháp trên, được áp dụng phổ biến hơn cả trong sản xuất công nghiệp là phương pháp xác định qua hàm lượng sinh khối.

Tốc độ phát triển hệ sợi nấm phụ thuộc hàng loạt các yếu tố khác nhau trong quá trình lên men và sự tích tụ penicillin thường xảy ra mạnh mẽ khi hệ sợi phát triển đạt trạng thái cân bằng. Trạng thái này có thể xác lập được khi chỉ cung cấp vừa đủ và liên tục lượng thức ăn tối thiểu cho nấm mốc. Thiếu thức ăn, hệ sợi nấm sẽ tự phân, còn nếu cung cấp quá nhu cầu trên, hệ sợi sẽ phát triển, nhưng không tích tụ mạnh penicillin mà tích tụ nhiều axit gluconic và axit malic.

Đặc điểm hình thái và cấu trúc hệ sợi nấm: Trong quá trình lên men, do nhiều nguyên nhân khác nhau, số lượng khóm sợi nấm bao giờ cũng có xu hướng tăng lên, ngay cả trong quá trình lên men tĩnh. Trong điều kiện lên men có sục khí và khuấy trộn, do tác dụng va đập cơ học với cánh khuấy và các chuyển động dòng xoáy trong môi trường, một mặt sự đứt gãy hệ sợi nấm xảy ra nhiều hơn và hệ sợi nấm bao giờ cũng có xu hướng vón cuộn lại thành cấu trúc búi sợi cuộn xoắn, được gọi là pellet.

♦ *Pellet xốp (fluffy loose pellets)* là dạng pellet có phần bên trong hệ sợi cuộn thành khối chắc và mịn, lớp sợi phía bên ngoài cuộn lỏng lẻo tạo thành cấu trúc xốp hơn.

♦ *Pellet chắc và mịn (compact smooth pellets)* có đặc điểm là phần sợi phía bên trong pellet cuộn tương đối chặt chẽ ra đến gần sát lớp sợi phía ngoài, lớp sợi phía ngoài cũng cũng cuộn đủ chắc thành lớp sợi mịn.

♦ *Pellet rỗng (hollow pellets)* là dạng pellet có phần sợi bên trong bị tự phân tạo thành khoảng rỗng, hệ sợi phía bên ngoài cuộn rất chặt thành lớp sợi mịn và chắc chắn.

- Hiệu quả chung của quá trình lên men có quan hệ hữu cơ với số lượng, kích thước và cấu trúc pellet nấm. Trong thực tiễn sản xuất công nghiệp, người ta thường điều chỉnh các thông số công nghệ theo hướng ưu tiên tạo ra dạng pellet đủ nhỏ và mịn, hạn chế tạo pellet xốp và ngăn ngừa hình thành các pellet rỗng. Điều kiện công nghệ tương ứng với mục tiêu trên thường áp dụng là : tỉ lệ cây giống 10%, với mật độ dịch giống $(2-10) \cdot 10^{11}$ bào tử /m³; phối hợp điều chỉnh giữa sục khí và khuấy trộn để đảm bảo cung cấp oxy hòa tan dư so với nhu cầu tương ứng với thời điểm lên men, và để tạo ra pellet mịn và nhỏ (kích thước pellet thích hợp nhất khoảng 0,2 - 0,5mm), trong điều kiện đã cân đối với nhu cầu tiết kiệm mức tiêu tốn năng lượng do khuấy trộn.

. *Đặc tính nhiệt động của dịch lên men*:

Trong các thiết bị lên men dung tích lớn có sục khí và khuấy trộn, thực tế không thể xác lập được sự đồng đều tại khắp các vùng thể tích làm việc của thiết bị. Tại các vùng chảy rối (vùng gần cánh khuấy), tốc độ trao đổi nhiệt, tốc độ chuyển khối xảy ra mạnh mẽ hơn. Còn tại các vùng chảy màng (vùng sát thành thiết bị, vùng gần các ống

xoắn trao đổi nhiệt, vùng kém hiệu quả hay vùng chết của thiết bị...) tốc độ chuyển khối hay tốc độ truyền nhiệt cũng giảm đi. Ngoài ra, tại những khu vực nhất định của thiết bị có thể xuất hiện vùng xoáy cục bộ hay các dòng chảy thứ cấp làm thiếu hụt về hàm lượng oxy hòa tan.

Các yếu tố nêu trên đây sẽ tác động trực tiếp đến năng lực sinh tổng hợp của chủng, hiệu quả chuyển hóa tạo sản phẩm và hiệu quả kinh tế chung của toàn quá trình lên men. Thực tế thường chọn chế độ khuấy trộn dư trên mức yêu cầu.

. Thành phần môi trường lên men:

Môi trường cơ sở để lên men penicillin, vào thời kỳ đầu trong những năm 40 - 50, là môi trường lactoza - nước chiết ngô, với thành phần chính nêu trong bảng 2.1.

Nguồn cơ chất chính: là lactoza có thể được thay thế từng phần hoặc toàn bộ bằng các cơ chất khác như: các loại đường hexoza, đường pentoza, disaccarit, dextrin hay thay thế bằng dầu thực vật. Trong các cơ chất nêu trên, hiệu quả cao hơn cả vẫn là glucoza.

Ngoài ra, khi sử dụng dầu thực vật làm chất phá bọt phải xét đến hiệu ứng nấm mốc sử dụng một phần dầu thực vật làm nguồn cung cấp thức ăn cacbon, để tính toán điều chỉnh nồng độ glucoza trong môi trường lên men (và cả sự cản trở quá trình chuyển khối do ảnh hưởng của dầu phá bọt).

Nguồn cung cấp thức ăn nitơ: có thể sử dụng là bột đậu tương, bột hạt bông, các loại dầu cá. Nhu cầu về thức ăn nitơ cũng có thể được đáp ứng bằng cách cung cấp liên tục $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, nhưng duy trì ở nồng độ thấp, khoảng 250 - 340g/l (nếu dư thừa hiệu quả sinh tổng hợp penicillin sẽ giảm, nếu thiếu sẽ xảy ra hiện tượng tự phân hệ sợi) .

Hàm lượng các chất khoáng bổ sung: được tính toán, phụ thuộc vào lượng dịch chiết ngô sử dụng;

pH môi trường được điều chỉnh trước khi thanh trùng, sau đó trong suốt quá trình lên men được giám sát chặt chẽ và điều chỉnh theo yêu cầu công nghệ.

Nồng độ tiền chất tạo nhánh: Trong quá trình sinh tổng hợp penicillin, việc kết gắn mạch nhánh của phân tử penicillin không mang tính đặc hiệu chặt chẽ. Nhờ vậy, nếu duy trì nồng độ tiền chất tạo nhánh cần thiết phenylacetat (hoặc phenooxyacetat) sẽ cho phép thu nhận chủ yếu một loại penicillin G trong dịch lên men (hoặc penicillin V). Theo lý thuyết, nhu cầu về phenylaceta là 0,47g/gam penicillin G (hoặc phenooxyacetat là 0,50g/gam penicillin V). Cần chú ý cả hai cấu tử trên thực chất đều gây độc cho nấm nên người ta thường lựa chọn giải pháp bổ sung liên tục cấu tử này và khống chế chặt chẽ nồng độ theo yêu cầu, để không làm suy giảm năng lực lên men của chủng sản xuất.

. Điều kiện tiến hành lên men:

Nhiệt độ là thông số có ảnh hưởng lớn đến sự phát triển của nấm mốc, khả năng sinh tổng hợp và năng lực tích tụ penicillin của chúng. Nhìn chung nấm mốc phát triển thuận lợi hơn ở dải nhiệt độ khoảng 30⁰C. Tuy nhiên, ở ở dải nhiệt độ này tốc độ phân huỷ penicillin cũng xảy ra mạnh mẽ. Trong thực tế, ở giai đoạn nhân giống sản xuất người ta thường nhân ở dải nhiệt độ 30⁰C; sang giai đoạn lên men thường áp dụng một trong hai chế độ nhiệt là :

♦ Lên men ở một dải nhiệt độ: Thường duy trì nhiệt độ trong suốt quá trình lên men ở dải nhiệt độ 25 - 27⁰C.

♦ Lên men ở hai chế độ nhiệt độ: Giai đoạn lên men bắt đầu tiến hành ở 30°C cho đến khi hệ sợi phát triển đạt yêu cầu về hàm lượng sinh khối thì điều chỉnh nhiệt độ sang chế độ lên men penicillin ở dải nhiệt độ 22 - 25°C (có công nghệ điều chỉnh xuống 22 - 23°C, giữ ở nhiệt độ này tiếp hai ngày rồi chuyển sang lên men tiếp ở 25°C cho đến khi kết thúc quá trình lên men).

pH môi trường thuận lợi cho sự phát triển hệ sợi và cho quá trình sinh tổng hợp penicillin thường dao động trong khoảng pH = 6,8 - 7,4. Tuy nhiên ở điều kiện pH cao xu hướng phân huỷ penicillin cũng tăng lên. Vì vậy, trong sản xuất pH môi trường thường được khống chế chặt chẽ ở giá trị lựa chọn trong khoảng pH = 6,2 - 6,8.

Nồng độ oxy hoà tan và cường độ khuấy trộn dịch lên men: Với nhiều chủng nấm mốc, nồng độ oxy hòa tan thuận lợi cho quá trình sinh tổng hợp penicillin dao động quanh mức 30% nồng độ oxy bão hòa.

Nồng độ CO₂ trong dịch lên men ở mức nhất định cũng cần thiết cho quá trình nảy mầm của bào tử nấm mốc; tuy nhiên nếu nồng độ CO₂ quá cao sẽ làm cản trở quá trình hấp thu và chuyển hoá cơ chất của chủng, nghĩa là làm cản trở quá trình sinh tổng hợp penicillin.

. *Sự tích tụ và phân huỷ penicillin:*

Trong quá trình lên men, do nhiều nguyên nhân khác nhau, trong đó có ảnh hưởng của nồng độ penicillin tích tụ trong môi trường ngày càng tăng, làm cho năng lực sinh tổng hợp penicillin của chủng có xu hướng giảm dần theo thời gian lên men. Đồng thời, phụ thuộc vào nhiệt và pH môi trường, một phần lượng penicillin đã tích tụ cũng bị phân huỷ theo thời gian.

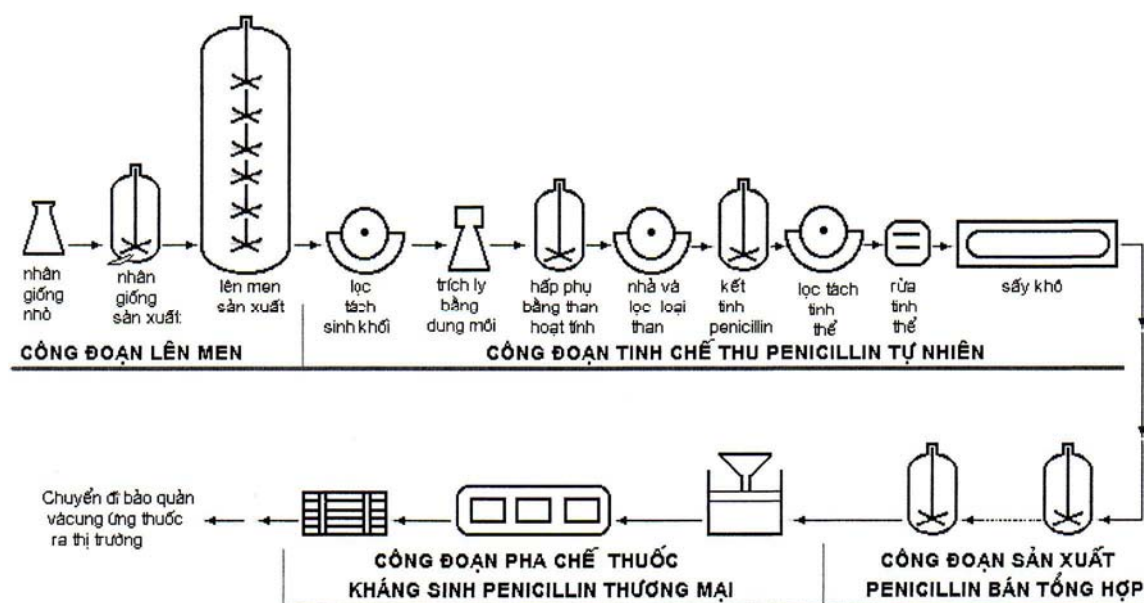
Nhằm giảm tổn thất trên, ngay sau khi kết thúc quá trình lên men cần xử lý thu sản phẩm sớm hoặc có giải pháp hạ thấp nhanh nhiệt độ dịch lên men.

+ Quy trình lên men trong công nghiệp:

. *Đặc điểm chung:*

Công nghệ lên men sản xuất penicillin mang nét đặc thù riêng của từng cơ sở sản xuất và các thông tin này rất hạn chế cung cấp công khai, ngay mỗi bằng sáng chế thường cũng chỉ giới hạn ở những công đoạn nhất định; vì vậy rất khó đưa ra được công nghệ tổng quát chung. Theo công nghệ lên men của hãng Gist-Brocades (Hà Lan), toàn bộ dây chuyền sản xuất thuốc kháng sinh penicillin có thể phân chia làm bốn công đoạn chính như sau (xem sơ đồ hình 6)

- ♦ Lên men sản xuất penicillin tự nhiên (thường thu penicillin V hoặc penicillin G) .
- ♦ Xử lý dịch lên men tinh chế thu bán thành phẩm penicillin tự nhiên.
- ♦ Sản xuất các penicillin bán tổng hợp (từ nguyên liệu penicillin tự nhiên)
- ♦ Pha chế các loại thuốc kháng sinh penicillin thương mại.



Hình 6. Sơ đồ dây chuyền sản xuất penicillin
(theo Gist-Brocades Copr. (Hà Lan))

. Chuẩn bị lên men :

Giống, bảo quản và nhân giống cho sản xuất: Giống công nghiệp *P.chrysogenum* được bảo quản lâu dài ở dạng đông khô, bảo quản siêu lạnh ở 70°C hoặc bảo quản trong nơ lỏng. Giống từ môi trường bảo quản được cấy chuyền ra trên môi trường thạch hộp để hoạt hoá và nuôi thu bào tử. Dịch huyền phù bào tử thu từ hộp petri được cấy chuyển tiếp sang môi trường bình tam giác, rồi sang thiết bị phân giống nhỏ, qua thiết bị nhân giống trung gian ... và cuối cùng là trên thiết bị nhân giống sản xuất. Yêu cầu quan trọng của của công đoạn nhân giống là phải đảm bảo cung cấp đủ lượng giống cần thiết, với hoạt lực cao, chất lượng đảm bảo đúng thời điểm hơ các công đoạn nhân giống kế tiếp và cuối cùng là cung cấp đủ lượng giống đạt các yêu cầu kỹ thuật cho lên men sản xuất. Trong thực tiễn, để đảm bảo cho quá trình lên men thuận lợi người ta thường tính toán lượng giống cấp sao cho mật độ giống trong dịch lên men ban đầu khoảng $1 - 5.10^9$ bào tử / m^3 .

Thành phần môi trường nhân giống cần được tính toán để đảm bảo cung cấp đủ nguồn thức ăn C, N, các chất khoáng và các thành phần khác, đảm bảo cho sự hình thành và phát triển thuận lợi của pellet.

Chuẩn bị môi trường lên men và thiết bị:

- Chuẩn bị môi trường lên men:

. Cân đồng, pha chế riêng rẽ các thành phần môi trường lên men trong các thùng chứa phù hợp

. Thanh trùng gián đoạn ở 121°C (hay thanh trùng liên tục ở khoảng $140-146^{\circ}\text{C}$) hoặc lọc qua các vật liệu siêu lọc rồi mới bơm vào thùng lên men.

Nếu đặc tính công nghệ của thiết bị lên men cho phép, có thể pha chế rồi thanh trùng đồng thời dịch lên men trong cùng một thiết bị. Tất cả các cấu tử bổ sung vào môi trường lên men đều phải được xử lý khử khuẩn trước và sau đó bổ sung theo chế độ vận hành vô khuẩn.

- Thiết bị lên men: Phải được vô khuẩn trước khi đưa vào sử dụng. Thường thanh trùng bằng hơi quá nhiệt 2,5 – 3,0 at trong thời gian 3 giờ. Đồng thời khử khuẩn nghiêm ngặt tất cả các hệ thống ống dẫn, khớp nối, van, phin lọc và tất cả các thiết bị phụ trợ khác....Trong quá trình lên men luôn cố gắng duy trì áp suất dư trong thiết bị nhằm hạn chế rủi ro do nhiễm tạp.

- Không khí thường được khử khuẩn sơ bộ bằng nén đoạn nhiệt, sau đó qua màng lọc vô khuẩn hay màng siêu lọc .

+ Kỹ thuật lên men:

. *Kỹ thuật lên men bề mặt:*

Áp dụng từ lâu, hiện nay hầu như không còn được triển khai trong sản xuất lớn nữa. Gồm 2 phương pháp:

* Lên men trên nguyên liệu rắn (cám mì, cám ngô có bổ sung đường lactoza)

* Lên men trên bề mặt môi trường lỏng tĩnh (phổ biến sử dụng môi trường cơ bản lactoza- nước chiết ngô)..

Do đường lactoza được nấm mốc đồng hóa chậm nên không xảy ra hiện tượng dư thừa đường trong tế bào. Còn dịch nước chiết ngô cung cấp cho nấm mốc nguồn thức ăn nitơ, các chất khoáng và các chất sinh trưởng, trong đó phenylalanin khi bị thủy phân sẽ tạo thành phenylacetic cung cấp tiền chất tạo mạch nhánh cho phân tử penicillin.

Khi lên men trong môi trường lỏng, áp dụng công nghệ bổ sung liên tục phenylacetic vào môi trường lên men, hàm lượng bổ sung phụ thuộc pH môi trường thường là 0,2-0,8 kg phenylacetic/m³ dịch lên men. Trong điều kiện đó, lượng penicillin G được tổng hợp tăng rõ rệt còn hàm lượng các penicillin khác cũng giảm đi. Để hạn chế quá trình oxy hóa tiền chất, thường phải bổ sung vào môi trường một lượng nhỏ axit axetic. Trong kỹ thuật lên men lỏng gián đoạn không điều chỉnh pH môi trường thường tăng nhẹ, sau đó tương đối ổn định và vào cuối quá trình lên men thường trong khoảng pH = 6,8-7,4. Khi sử dụng cơ chất chính là lactoza, người ta đã xác định được penicillin chie được tổng hợp và tích tụ mạnh mẽ trong môi trường khi nấm mốc đã sử dụng đường này và khi lactoza có dấu hiệu cạn kiệt thì sợi nấm cũng bắt đầu tự phân. Vì vậy người ta thường kết thúc quá trình lên men vào thời điểm sắp hết đường lactoza.

. *Kỹ thuật lên men chìm:*

Kỹ thuật lên men chìm là kỹ thuật được áp dụng trong hầu hết các cơ sở sản xuất penicillin công nghiệp hiện nay và thường được vận hành theo phương pháp lên men bán liên tục, gồm phương án lên men gián đoạn theo mẻ có bổ sung liên tục (hay bán liên tục) một hay một vài cấu tử kết hợp với phương án tuần hoàn lại một phần hệ sợi của mẻ lên men trước (hoặc không). Quá trình lên men được vận hành theo phương pháp lên men hai pha, với pha đầu nuôi thu sinh khối trong khoảng 2-3 ngày, sau đó chuyển sang pha lên men thu sản phẩm. Trong hầu hết các trường hợp người ta thay thế phần lớn (hoặc hoàn toàn) đường lactoza bằng đường glucoza. Lượng glucoza này có thể được bổ sung liên tục hay bán liên tục nhưng phải giám sát chặt chẽ nồng độ glucoza trong suốt quá trình vận hành pha sau để duy trì nồng độ glucoza luôn ở mức thích hợp nhằm vừa giữ khối lượng hệ sợi ổn định, vừa đảm bảo sinh tổng hợp nhiều penicillin. Trong thực tiễn, để tránh xảy ra thiếu hụt nhất thời glucoza người ta có thể kết hợp bổ sung lượng nhỏ đường lactoza (khi đó, nếu chưa bổ sung kịp glucoza thì nấm mốc sẽ tự điều chỉnh để sử dụng đường lactoza nên không xảy ra hiện tượng tự phân hệ sợi). Ngoài nguồn nitơ trong nước chiết ngô, người ta thường sử dụng phối hợp $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ để vừa cung cấp thức ăn N và S, vừa sử dụng để điều chỉnh pH trong quá trình lên men (pH dịch lên men ban đầu thường được điều chỉnh về khoảng pH=6,5-6,8; bằng dung dịch NaOH hoặc H_3PO_4); nồng độ NH_4^+ thường khống chế trong khoảng 0,3-0,4kg/m³ dịch lên men. Chất phá bọt thường sử dụng là các loại dầu béo như: mỡ lợn, dầu đậu tương, dầu vừng, dầu cám... Tiền chất tạo nhánh phenylacetic trong lên men sản xuất penicillin G (hoặc

phenooxyacetic trong lên men sản xuất penicillin V) được bổ sung liên tục (hoặc bổ sung gián đoạn làm nhiều lần) trong suốt thời gian pha lên men penicillin, để duy trì nồng độ trong khoảng $0,1-1,0\text{kg/m}^3$ dịch (nếu ít quá nấm mốc sẽ tổng hợp đồng thời nhiều penicillin khác, nếu nhiều quá sẽ gây độc cho nấm và tăng cường thúc đẩy quá trình hydroxyl hóa sản phẩm penicillin). Nhiệt độ lên men pha đầu khống chế ở 30°C , sau đó sang pha sau giữ ở $22-25^\circ\text{C}$. Tốc độ sục khí và khuấy trộn được điều chỉnh để duy trì nồng độ oxy hòa tan trong dịch trong khoảng 30%. Trong điều kiện trên thời gian lên men mỗi mẻ thường kéo dài khoảng 144-180 giờ. Kết thúc quá trình lên men người ta cố gắng lọc sớm dịch lên men, làm lạnh rồi chuyển sang công đoạn trích ly và tinh chế thu penicillin.

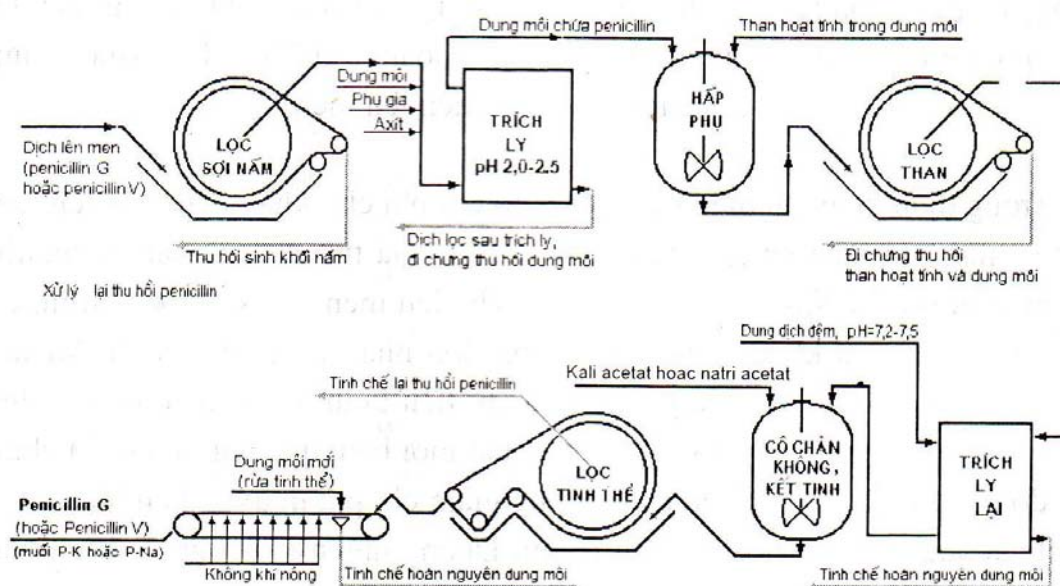
Đặc điểm về thiết bị lên men: quá trình lên men sản xuất penicillin ngày nay chủ yếu được tiến hành trong thiết bị lên men chìm chế tạo bằng nhôm thép chịu ăn mòn CT2 với khuấy trộn kiểu tuốcbin (gồm nhiều tầng cánh khuấy, kết hợp bố trí hệ vách dẫn dòng trong thùng). Công suất khuấy trộn tiêu hao được thiết kế khoảng $3\text{kW/m}^3/\text{giờ}$. Không khí nén đã vô khuẩn được cấp vào qua hệ ống phân phối kiểu vòng xoáy hay kiểu rẽ quạt đục lỗ lắp đặt sát dưới đáy (hay phía dưới cánh tuốcbin). Bên trong thiết bị được lắp đặt nhiều tầng ống trao đổi nhiệt kiểu vòng xoắn kết hợp đồng thời với trao đổi nhiệt qua thành thiết bị hai lớp vỏ, đảm bảo điều nhiệt hiệu quả trong suốt quá trình lên men. Dung tích thiết bị phổ biến trong khoảng $150-300\text{m}^3$, hệ số đổ đầy thường chọn khoảng 80%V (phụ thuộc vào kỹ thuật và thiết bị phá bọt). Thiết bị nhân giống sản xuất có dung tích khoảng 10%V thiết bị lên men, được thiết kế tương tự và thường được ghép cứng với thiết bị lên men. Toàn bộ thiết bị lên men sản xuất, thiết bị nhân giống lớn và hệ thống các trang thiết bị phụ trợ được thiết kế và lắp đặt đảm bảo có thể vệ sinh và thao tác vận hành theo chế độ vô khuẩn cao (tốt nhất nên bố trí sao cho có thể áp dụng chế độ thanh trùng đồng thời cho toàn bộ hệ thiết bị này). Các thông số kiểm tra quá trình lên men bao gồm: pH môi trường, nồng độ oxy hòa tan, nhiệt độ, hàm lượng sinh khối và tốc độ biến thiên lượng sinh khối, số lượng, kích thước và cấu trúc pellet, nồng độ các cấu tử cơ chất, nồng độ penicillin, thành phần khí thải và các chỉ tiêu kiểm tra về vi sinh vật. Việc giám sát và điều chỉnh quá trình lên men được xây dựng trên cơ sở khai thác cả hai kiểu tương tác trực tuyến (*online control*) và tương tác không phản hồi theo quy luật (*offline control*), phụ thuộc vào khả năng đáp ứng của hệ thiết bị hiện có. Đồng thời xu hướng máy tính hóa trong kiểm tra và giám sát quá trình lên men đang dần chiếm ưu thế trong sản xuất công nghiệp.

+ Hiệu quả kinh tế chung của quá trình lên men :

Năng lực sinh tổng hợp và tích tụ penicillin trong dịch lên men là kết quả của mối tương tác đồng thời của hàng loạt yếu tố công nghệ như: hoạt tính sinh tổng hợp của chủng, công nghệ lên men áp dụng, chất lượng nguyên liệu, đặc tính thiết bị và năng lực đáp ứng các yêu cầu công nghệ của thiết bị, chế độ giám sát và điều chỉnh các thông số công nghệ, năng lực và kỹ năng vận hành của công nhân.... Với nguồn cơ chất chính là glucoza và lên men theo phương pháp chìm, hệ số phân bổ nguyên liệu dự tính khoảng 25% glucoza được nấm mốc sử dụng để tổng hợp hệ sợi, 65% đường được sử dụng để duy trì sự sống sót của hệ sợi, còn lại chỉ khoảng 10% được nấm mốc sử dụng để tổng hợp penicillin. Hệ số sử dụng thức ăn nitơ và lưu huỳnh để tổng hợp penicillin tương ứng là 20% và 80%. Nồng độ penicillin G trong dịch lên men những năm 80 - 90 của thế kỷ XX đạt khoảng 80.000 UI/ml (tương ứng năng suất khoảng 40 - 50 kg penicillin G/ m³ dịch lên men)

- XỬ LÝ DỊCH LÊN MEN VÀ TÍNH CHẾ THU PENICILLIN TỰ NHIÊN:

Công đoạn xử lý dịch lên men và tính chế thu penicillin tự nhiên được tóm tắt trong sơ đồ hình 2.9 , bao gồm các công đoạn chính sau đây:



Hình 6. Sơ đồ tóm tắt công đoạn xử lý dịch lên men thu penicillin tự nhiên

+ Lọc dịch lên men :

Mục đích: Penicillin là sản phẩm lên men ngoại bào. Vì vậy, ngay sau khi kết thúc quá trình lên men người ta thường tiến hành lọc ngay để giảm tổn hao do phân hủy penicillin và giảm bớt khó khăn khi tinh chế, do các tạp chất tạo ra khi hệ sợi nấm tự phân.

Thiết bị lọc: phổ biến là thiết bị lọc hút kiểu băng tải hoặc kiểu thùng quay. Thông thường, người ta chỉ cần lọc một lần rồi làm lạnh dịch ngay để chuyển sang công đoạn tiếp theo. Chỉ trong những trường hợp rất đặc biệt mới cần phải xử lý kết tủa một phần protein và lọc lại dịch lần thứ hai. Hiện tượng tự phân hệ sợi nấm thường kéo theo hậu quả làm cho dịch khó lọc hơn.

Thu hồi sinh khối nấm: Phần sinh khối nấm được rửa sạch, sấy khô và sử dụng để chế biến thức ăn gia súc.

+ Trích ly :

Penicillin thường được trích ly ở dạng axit ra khỏi dịch lọc bằng dung môi amylacetat hoặc butylacetat ở pH = 2,0 - 2,5, nhiệt độ 0 - 3°C. Nhằm hạn chế lượng penicillin bị phân hủy, quá trình trích ly được thực hiện trong thời gian rất ngắn trong thiết bị trích ly ngược dòng liên tục kiểu ly tâm nhiều tầng cánh. Đồng thời, trong thời gian trích ly cần giám sát chặt chẽ các thông số công nghệ như: nhiệt độ pH, độ vô khuẩn.... để hạn chế tổn thất do phân hủy penicillin. Dịch lên men sau khi lọc được bơm trộn đồng thời với dung dịch H₂SO₄ hoặc H₃PO₄ loãng có bổ sung thêm chất chống tạo nhũ và bơm song song cùng với dung môi trích ly vào trong thiết bị. Tỷ lệ dịch lọc: dung môi thường chọn trong khoảng 4 - 10V dịch lọc /1V dung môi. Trong một số công nghệ, nhằm cải thiện chất lượng sản phẩm, người ta có thể áp dụng phương pháp trích ly hai lần dung môi, với lần đầu trích ly penicillin bằng amylacetat hoặc butylacetat; tiếp theo penicillin lại được trích ly ngược sang dung dịch đệm pH = 7,2 - 7,5, thường là dung dịch KOH loãng hoặc dung dịch NaHCO₃; sau đó penicillin lại được trích ly sang dung môi lần thứ 2, với lượng dung môi ít hơn.

+ Tẩy màu :

Để tẩy màu và loại bỏ một số tạp chất khác, người ta thường bổ sung trực tiếp chất hấp phụ vào dung môi chứa penicillin sau trích ly, sử dụng phổ biến nhất là than hoạt tính. Sau đó than hoạt tính được tách và rửa lại bằng sử dụng thiết bị lọc hút băng tải hoặc thiết bị lọc hút kiểu thùng quay. Phần than sau lọc được đưa đi chưng thu hồi dung môi và xử lý hoàn nguyên, phục vụ cho các mẻ sau.

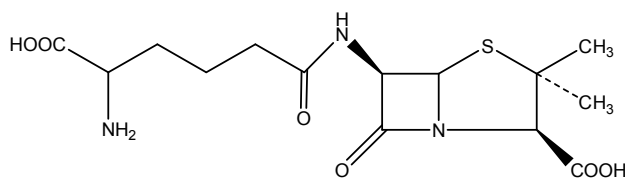
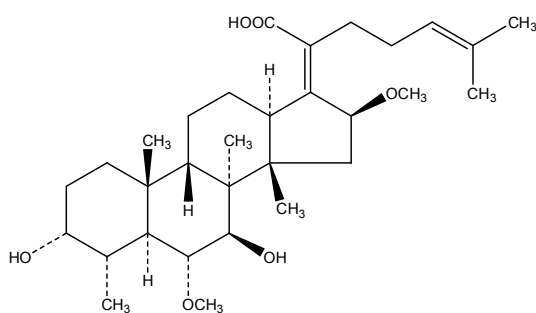
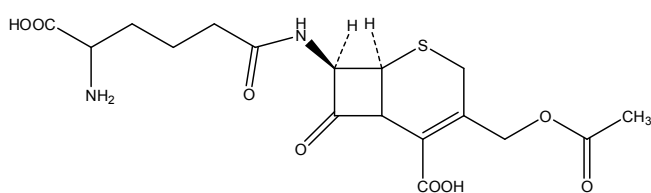
+ Kết tinh, lọc, rửa và sấy thu penicillin tự nhiên:

Việc kết tinh penicillin V hay penicillin G dưới dạng muối có thể được thực hiện rất đơn giản, bằng cách bổ sung trực tiếp vào dung môi sau khi tẩy màu một lượng nhỏ kali acetat (hay natri acetat) hoặc người ta trích ly lại sang dung dịch KOH loãng (hay NaOH loãng), tiến hành cô chân không ở nhiệt độ thấp, sau đó bổ sung BuOH để penicillin tự kết tinh. Các thông số công nghệ có ảnh hưởng lớn đến hiệu quả kết tinh là : nồng độ penicillin, nồng độ muối acetat, pH dung môi hay pH dung dịch cô đặc, nhiệt độ kết tinh ... Sau khi kết tinh, tinh thể penicillin được lọc tách bằng máy lọc hút thùng quay. Để đảm bảo độ tinh khiết cao hơn, có thể tiến hành hòa tan và kết tinh lại penicillin. Khi sản phẩm đã đạt độ tinh sạch theo yêu cầu, thường độ tinh khiết không dưới 99,5%, chúng được lọc tách tinh thể; tiếp theo rửa và làm khô sơ bộ

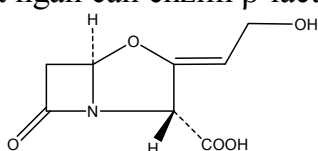
bằng dung môi kỵ nước như izopropanol hay butylalcohol; hút chân không tách dung môi trên máy lọc băng tải rồi sấy bằng không khí nóng đến dạng sản phẩm bột muối penicillin. Sản phẩm này, một phần được sử dụng trực tiếp để pha chế thuốc kháng sinh penicillin; còn lại, phần lớn được sử dụng làm nguyên liệu phục vụ cho việc sản xuất các sản phẩm penicillin và cephalosporin bán tổng hợp khác. Ngoài ra, để sản xuất ra các sản phẩm penicillin có độ tinh khiết rất cao, người ta cần phải sử dụng phối hợp thêm một số giải pháp công nghệ khác.

b. Về kháng sinh Cephalosporin

- Năm 1948 Brotus phân lập được chủng từ *Cephalosporium acremonium*-chủng sinh ra kháng sinh Cephalosporin.
- Năm 1955 Abraham và cộng sự phân lập được các chất có tác dụng kháng sinh từ dịch nuôi cấy của *Cephalosporium acremonium*.

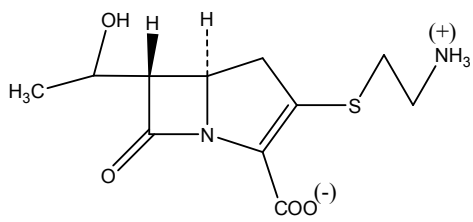


- Năm 1961-1962 Loder và Morin điều chế ra 7-ACA từ cephalosporine và 7-ADCA từ penicillin
- Năm 1966 R.B. Woodward tổng hợp toàn phần cephalosporin C.
- Năm 1983 tìm ra các hoạt chất ngăn cản enzym β -lactamase

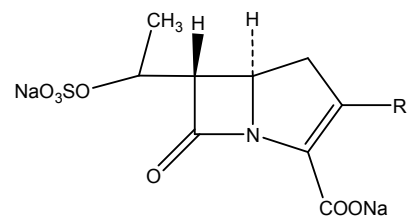


20-7
clavulanic acid

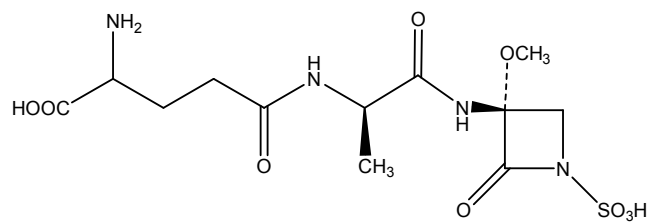
Tác dụng kháng sinh không mạnh, nhưng với liều nhỏ đã ức chế được β -lactamase



20-8
thienamycin

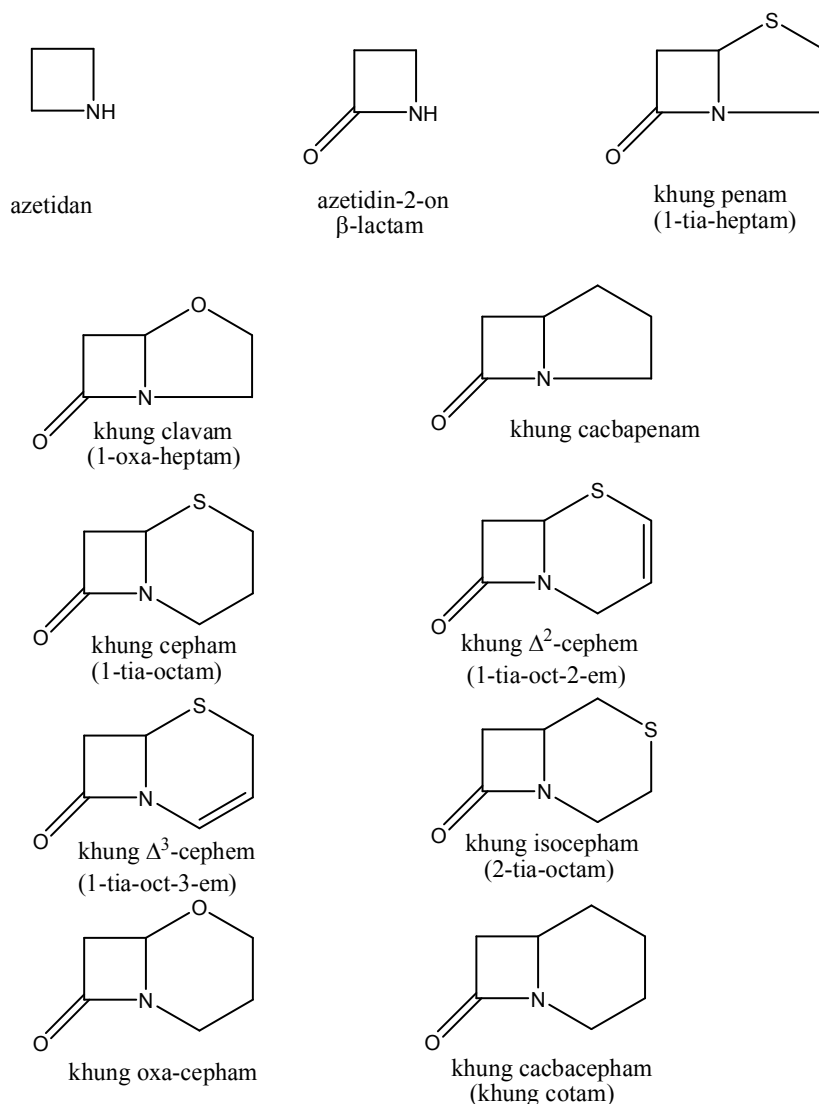


20-9
olivalic acid



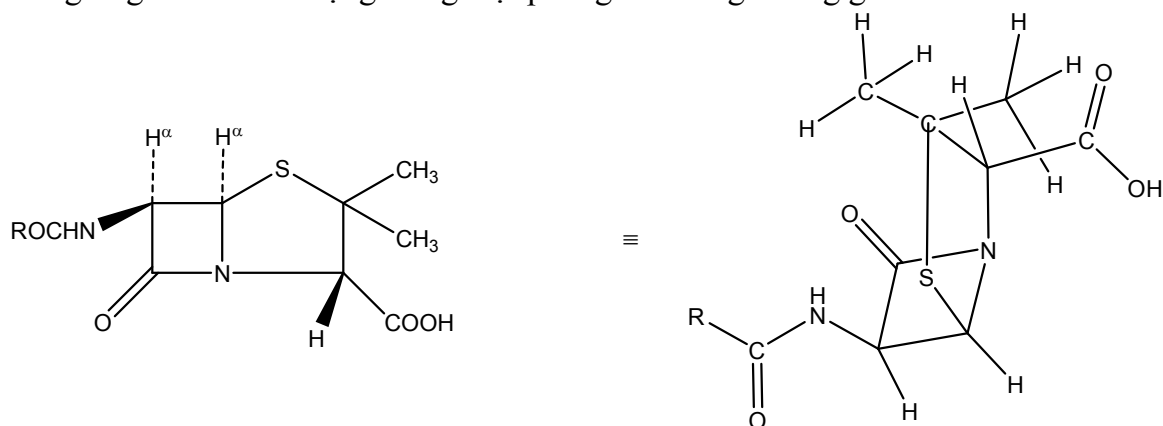
20-10
sulfazecin

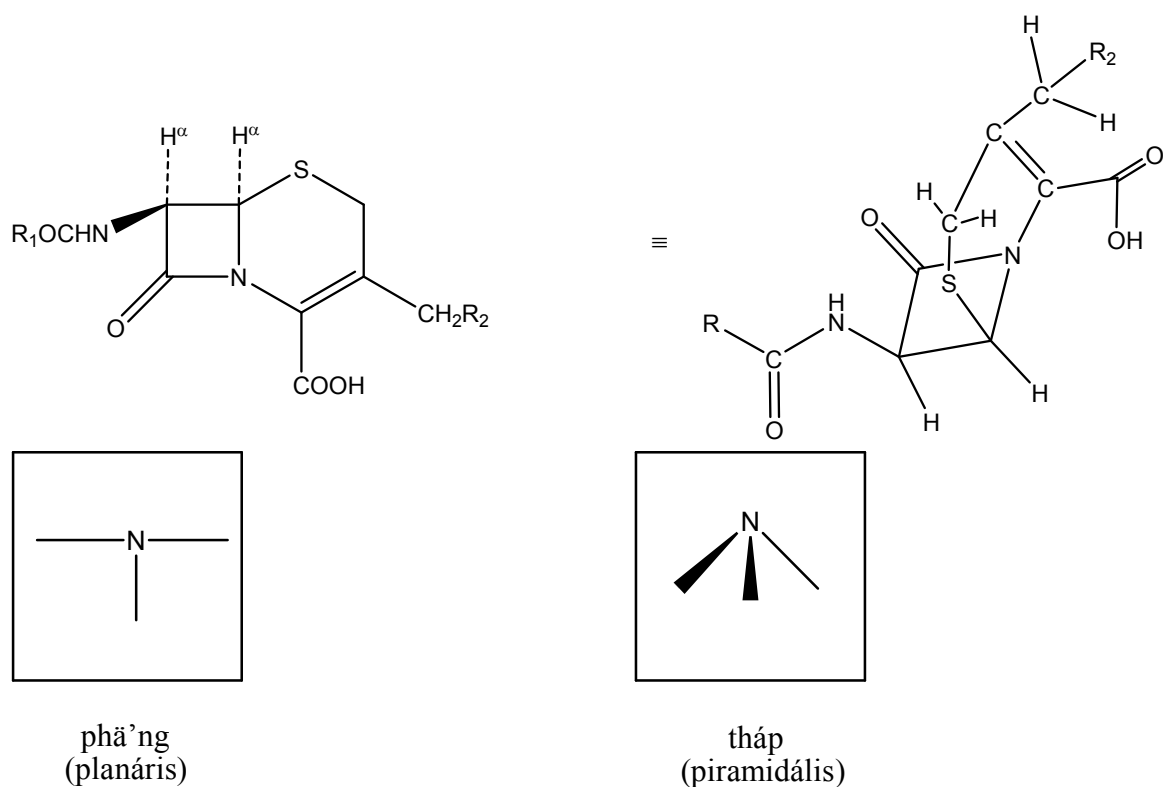
c. Danh pháp các kháng sinh β -LACTAM
- Danh pháp và các bộ khung cơ bản



Hình 20-3: Các khung cơ bản của các kháng sinh β -lactam.

- Cấu trúc không gian của khung penicillin và khung cephalosporin: 2 bộ khung này khá giống nhau kể cả dạng trong mặt phẳng lẫn trong không gian.



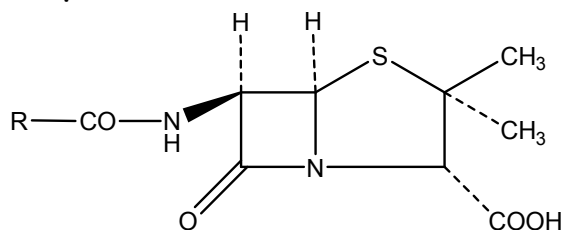


Hình 20.4. Sự so sánh cấu trúc không gian 3 chiều của khung penicillin (A) và Δ^3 -cephalosporine.

* Các Penicillin tự nhiên

- Khái niệm về Penicillin tự nhiên: Là sản phẩm lên men nuôi cấy chủng *Penicilium notatum* và *Penicilium chrysogenum*, sinh ra một loạt kháng sinh tự nhiên chỉ khác nhau nhóm thế R

Bảng 20.3. Các Penicillin tự nhiên



20-1

Chữ ký hiệu	Tên	Mạch nhánh (R)
F	2-pentenyl-penicilline (20-1a)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$
G	Benzyl-penicilline (20-1b)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$
X	p-hidroxi-benzyl-penicilline (20-1c)	$\text{p-HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$
K	n-heptyl-penicilline (20-1d)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
O	almecillin (20-1e)	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2$
V	pheoxi-metyl-penicilline (20-1f)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2$
N	4-amino-4-carboxybutyl-penicillin (20-1h)	$\text{H}_2\text{S}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$

- Sinh tổng hợp các penicillin tự nhiên: nuôi cấy chủng lên men để lấy kháng sinh.

- Khái niệm về hiệu lực kháng sinh: Được đo bằng đơn vị UI: lượng kháng sinh tính bằng mg đủ để ức chế 1 mẫu khuẩn gây bệnh.

- Phổ kháng khuẩn của penicillin G

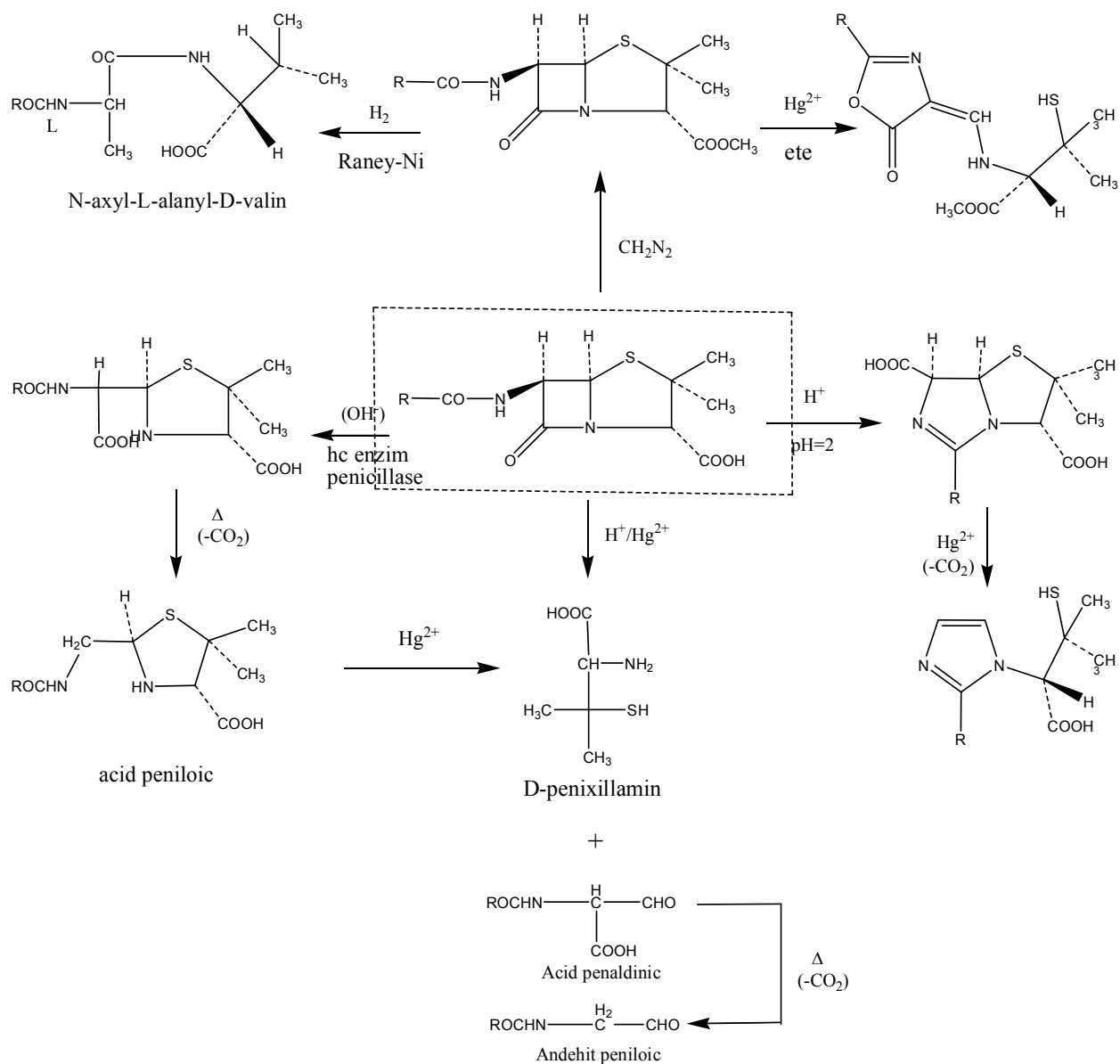
Bảng 20-4. Phổ kháng khuẩn của penicillin G

Loài		Vi sinh vật	Nồng độ ức chế tối thiểu (µg/ml).
		Tên	
G R A M	Cầu khuẩn	<i>Streptococcus pyogenes (A)</i>	0,006
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,006
		<i>Streptococcus viridans</i> *	0,012
		<i>Streptococcus faecalis</i>	2
		<i>Staphylococcus aureus</i> *	0,012
		<i>Staphylococcus albus</i> *	0,012
		<i>Starcina lutea</i>	0,0015
D U Ơ N G	Trực khuẩn	<i>Bacillus anthracis</i>	0,01-0,04
		<i>Clostridium tetani</i>	0,007-0,3
		<i>Clostridium welchii</i>	0,06-0,25
		<i>Clostridium oedamatiens</i>	0,007-0,015
		<i>Clostridium septicum</i>	0,03
		<i>Clostridium histolyticum</i>	0,03
		<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,02-0,6
		<i>Actinobacillus muris</i>	0,06
		<i>Erysipelothris rhusiopathiae</i>	0,04-0,08
		<i>Listeria monocytogens</i>	0,2-0,6
G R A M Â M	Cầu khuẩn	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	0,003
		<i>Neisseria meningitidis</i>	0,012
		<i>Neisseria catarrhalis</i>	0,012
		<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25-1
	Trực khuẩn	<i>Haemophilus pertussis</i>	0,5-2
		<i>Haemophilus ducreyi</i>	0,045-0,15
		<i>Bacteroides fragilis</i> *	16
		<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	0,007-0,06
		<i>Bacteroides necrophorus</i>	0,06-0,12
		<i>Escherichia coli</i> *	20
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2-100
		<i>Proteus mirabilis</i>	8
		<i>Salmonella spp</i>	2,5

* Sản sinh ra enzym penicillinase phân hủy kháng sinh.

- Các phản ứng hóa học của Penicillin

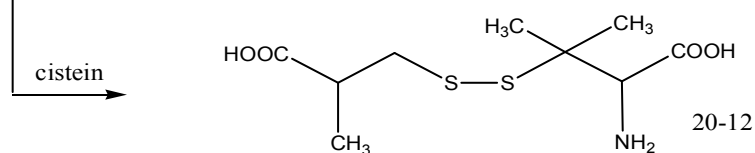
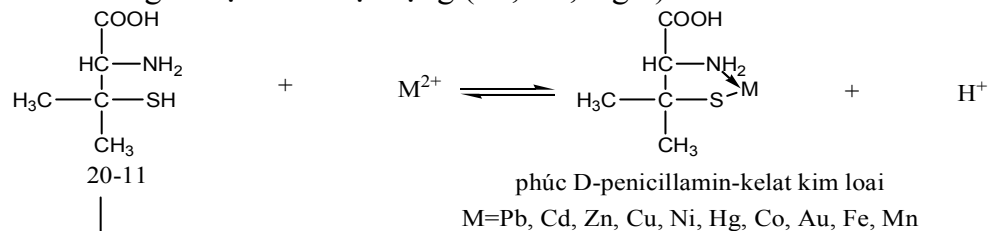
Trong các quá trình kiểm tra cấu trúc hóa học của bộ khung các hợp chất



Hình 20.5: Sơ đồ phân hủy, chuyển vị nội phân tử của các Penicilline

- Penicillamin

Tác nhân giải độc kim loại nặng (Pb, Cu, Hg...) và thuốc chữa viêm khớp



* CÁC PENICILLIN BÁN TỔNG HỢP

⇒ Điều chế axit 6-amino-penicillin (6-APA)

20-1b
 Penicillin G

Penicillin-acylase
 $+H_2O$, pH=7,5

20-2
 6-APA

$C_6H_5CH_2COOH$

20-16
20-11

$\xrightarrow[\text{Pyridin, 1/2h}]{\text{Cl-Si(CH}_3)_3/\text{CHCl}_3, 20^\circ\text{C}}$

10-13

$\xrightarrow[\text{3h}]{\text{PCl}_5/-50^\circ\text{C}}$

20-14

$\xrightarrow[\text{Pyridin (-HCl)}]{\text{CH}_3\text{OH}/10-20^\circ\text{C}}$

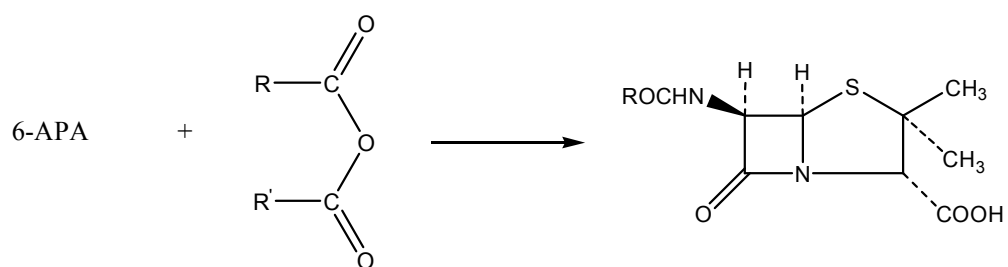
20-15

$\xrightarrow[\text{pH=4}]{\text{NH}_4\text{HCO}_3, \text{H}_2\text{O}}$

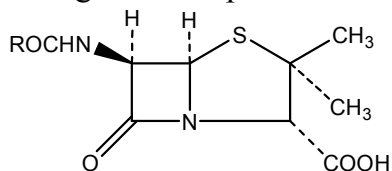
20-2
6-APA

Phương pháp chung:

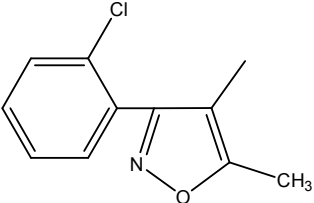
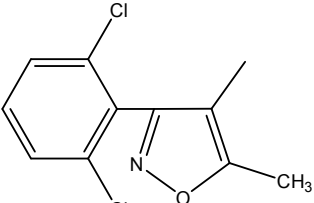
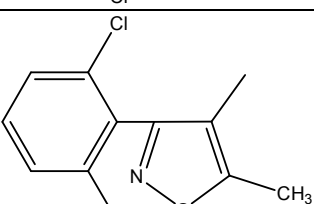
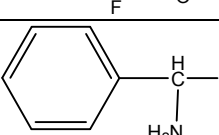
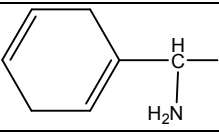
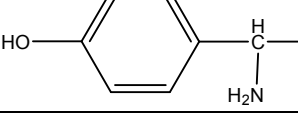
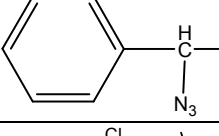
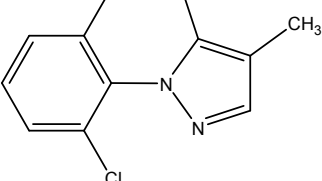
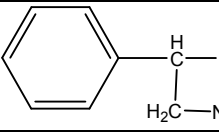
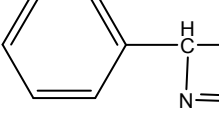
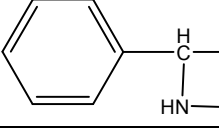


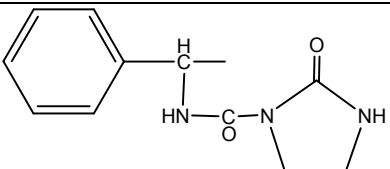
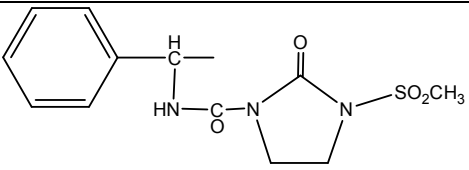
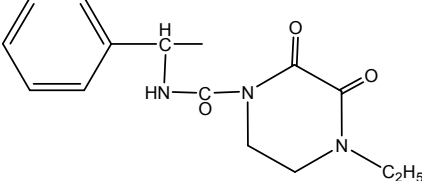
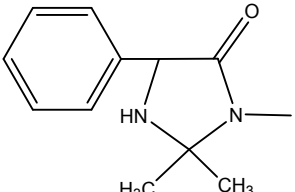
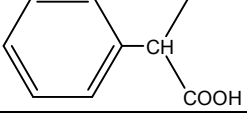
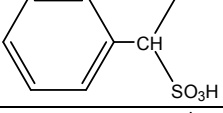
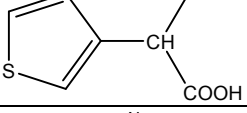
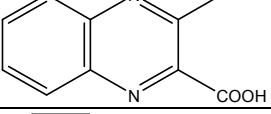
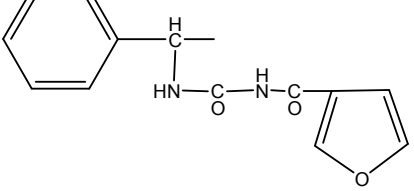


Bảng 20-5: Các đại diện quan trọng nhất của penicilin bán tổng hợp

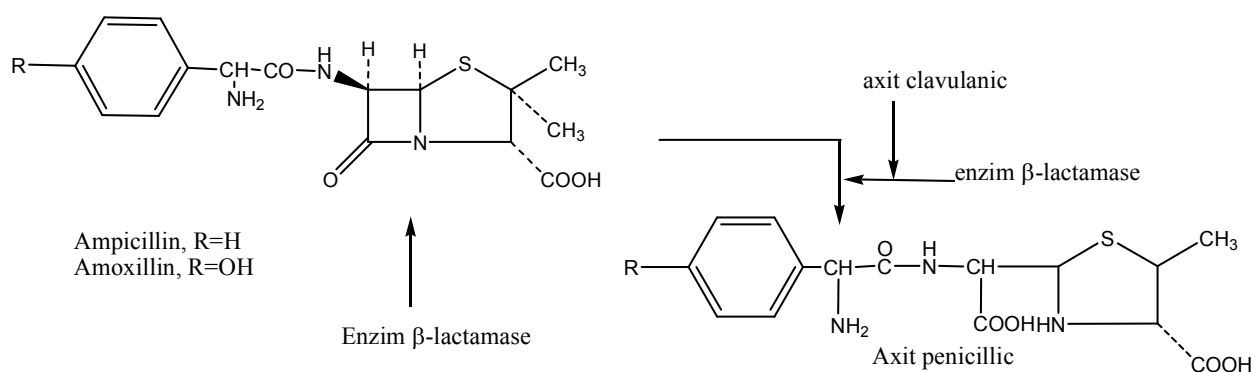


Stt	Tên	R	TLTK	Ghi chú
1	Phenethicillin (20-16) (Broxil, Maxipen, Syncillin)		[15]	1960
2	Propicillin (20-17) (Baycillin, Brocillin, Ultrapen)		[16]	1961
3	Fenbenicillin (20-19) (Phebenicillin, Penspek)		[16]	1960
4	Clometocillin (20-19) (Rixapen)		[17]	1961
5	Methicillin (20-20) (Azapen, Belfacillin, Celbenin)		[18]	1960
6	Ancillin (20-21)			
7	Nafcillin (20-22) (Naftopen, Unipen, Nafeit)		[19]	1961
8	Oxacillin (20-23) (Micropenin, Oxabel, Stapenor)		[20]	1961

9	Cloxacillin (20-24) (Bactopen, Methocilin) Cloxapen,		[21]	1961
10	Dicloxacillin (20-25) (Brispen, Stampen, Veracillin)		[22]	1965
11	Floxacillin (20-26) (Culpen, Floxapen, Ladropen)		[22]	1965
12	Ampicillin (20-27) (Amfipen, Domicillin) Amipenix,		[23]	1961
13	Epicillin (20-28) (Dexacillin, Spectacillin)		[24]	1969
14	Amoxicillin (20-29) (Amoxilline, Amolin, Aspenil)		[25]	1964
15	Azidocillin (20-30) (Globacillin, Nalpen) Longatrew,		[26]	1963
16	Pirazocillin (20-31)			
17	Betacin (20-32)			
18	Metampicillin (20-33) (Ocetina, Magnipen, Bonopen)		[27]	1966
19	Suncillin (20-34)			

20	Azlocillin (20-35) (Alzin, Securopen)		[28]	1971
21	Mezlocillin (20-36) (Baycipen, Baypen, Mezlin)		[29]	1974
22	Piperacillin (20-37) (Isipen, Penticillin, Pipril)		[30]	1976
23	Hetacillin (20-38) (Uropen, Versapen, Natacillin)		[31]	1965
24	Cyclocillin (20-39)			
25	Carbenicillin (20-40) (Gripenin-O, Carbapen)		[32]	1964
26	Sulbenicillin (20-41) (Kedacillin, Sulpenlin)		[33]	1970
27	Ticarcillin (20-42) (Monopen, Ticar, Ticillin)		[34]	1964
28	Quinacillin (20-430)		[25]	1963
29	Furbenicillin (20-44)			

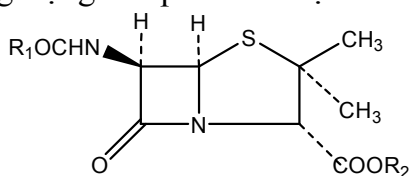
- Các kết luận rút ra liên quan đến cấu trúc và tác dụng của các penicillin bán tổng hợp
 - + Mạch nhánh có chứa nhóm $\text{NH}_2 \Rightarrow$ Phổ kháng khuẩn mở rộng đến gram (-).
 - + Mạch nhánh có đồng phân D có tác dụng mạnh hơn R.
 - + Trong mạch nhánh có nhân phenyl thế thì tác dụng giảm đi, trừ trường hợp OH thế ở para như amoxicillin.
- Cơ chế tác dụng của chế phẩm kết hợp giữa kháng sinh penicillin và axit clavulamic.



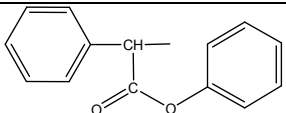
⇒ Các penicillin este

- Các este tiêu biểu của penicillin đã và đang sử dụng trong điều trị

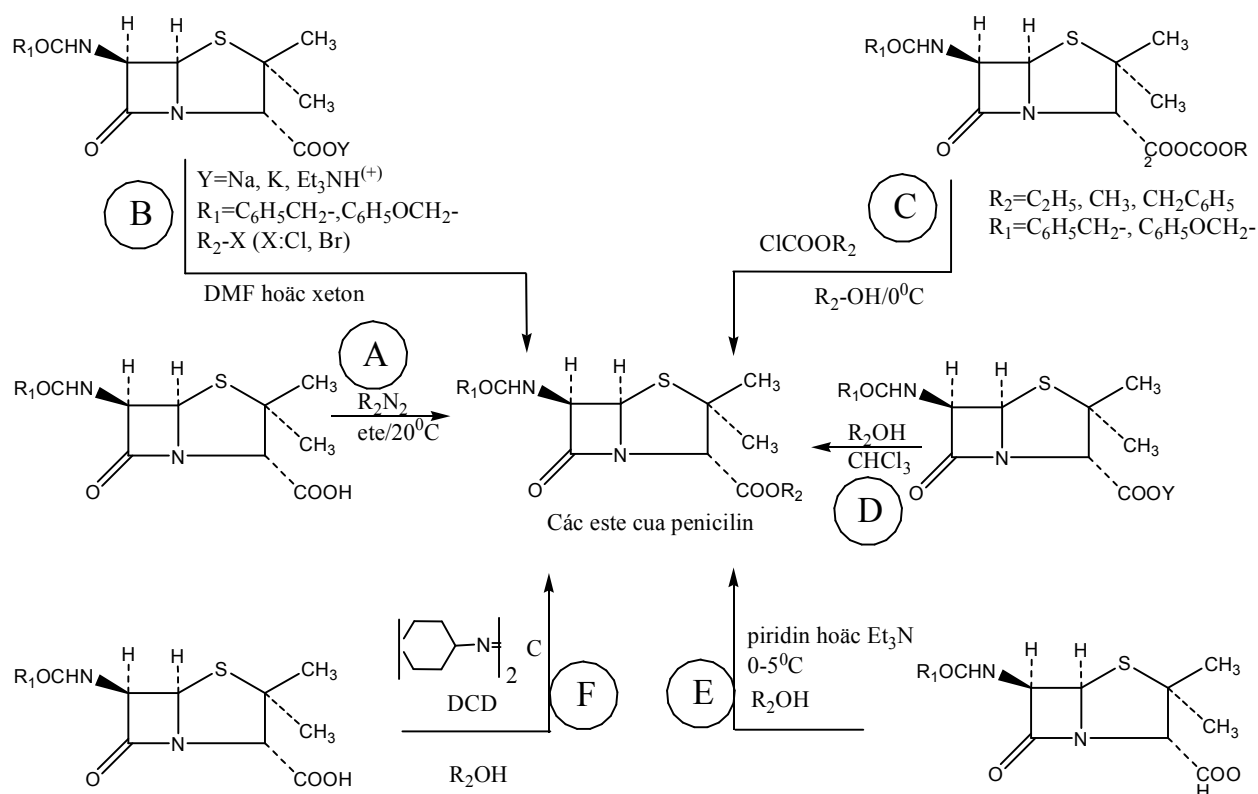
Bảng 20-6. Các este quang trọng của penicillin tự nhiên và penicillin bán tổng hợp



STT	Tên	R ₁	R ₂	TLTK
1	Penethamate (20-50) (Alivin, Estopen, Neopenil)		-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	[38]
2	Lactopen (20-51)		-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	
3	Penamecillin (50-52) (Wy-20788, Havapen, Maripen)		-CH ₂ OCOCH ₃	[39]
4	Pivampicillin (20-53) (Inacilin, Maxifen, Pondocillin)		-CH ₂ OCOCH(CH ₃) ₂	[40]
5	Bacampicillin (50-54) (Ambaxin, Bacacil, Penglobe)		-CH(CH ₃)OCOOCH ₃	[41]
6	Talampicillin (20-55) (Talat, Talpen, Yamacillin)			[42]
7	Lenampicillin (20-56) (Takacillin, Varacillin)			[43]
8	Carindacillin (20-57) (Carindapen, Geocillin)		-H	[44]

9	Carfeccillin (20-58) (Carbapen, Carbecin, Pyopen)		-H	[32]
---	--	---	----	------

- Một số phương pháp chung điều chế este của penicillin, có thể quan sát được trong hình 20-8



Hình 20-8: Các khả năng tổng hợp este của penicillin

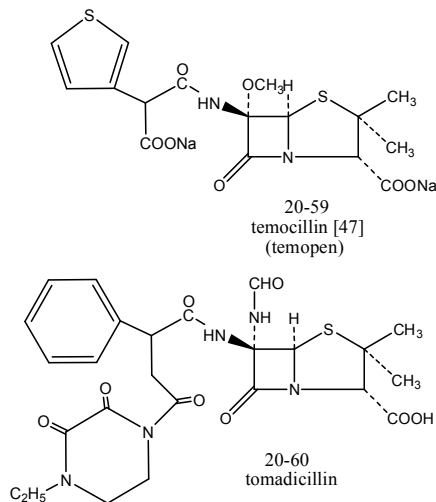
⇒ Các dẫn xuất thế ở vị trí 6α của penicillin

- Giải thích tính kháng β-lactam của các hợp chất chứa nhóm thế ở 6α

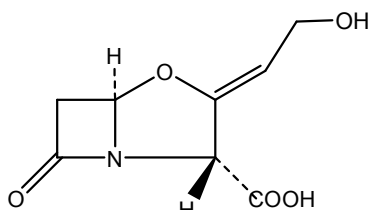
+ Đưa nhóm thế vào vị trí C-6 đều dẫn đến giảm tác dụng, trừ duy nhất nhóm metoxy ở vị trí 6α.

+ Nhóm metoxy làm giảm hoạt lực nhưng bền với β-lactamase.

- Hai chất tiêu biểu:



⇒ Axit Clavulanic



20-7

Clavulanic acid[49]
(Augmentin, Ciblor, Llavocin)

- Tác dụng: Kháng sinh yếu, nhưng ở nồng độ thấp đã ngăn cản được các enzym đề kháng lại tác dụng của penicillin và cephacillin và enzym β -lactamase.

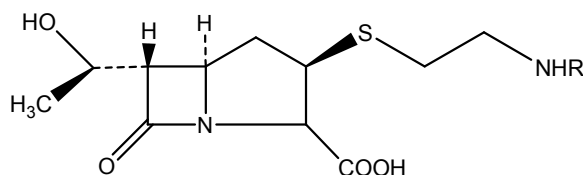
- Chế phẩm kết hợp: Augementin.

2.11. Các kháng sinh khác

⇒ Các kháng sinh khung Carbapenem

Các kháng sinh khung carbapenem tìm thấy được chia thành 2 phân nhóm, dựa vào sự khác nhau về cấu hình không gian của nó, hai nhóm đó là: Các tienamic và các axit olivanic.

⇒ Các tienamicin

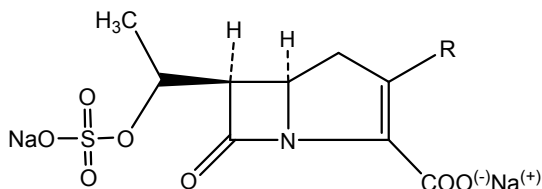


20-61, R=H tienamicine

20-62, R=CH₃CO (N-acetyl-tienamicine)

20-63, R=CH₂-CH=NH (N-formimido-tienamicin)

⇒ Các axit olivanic



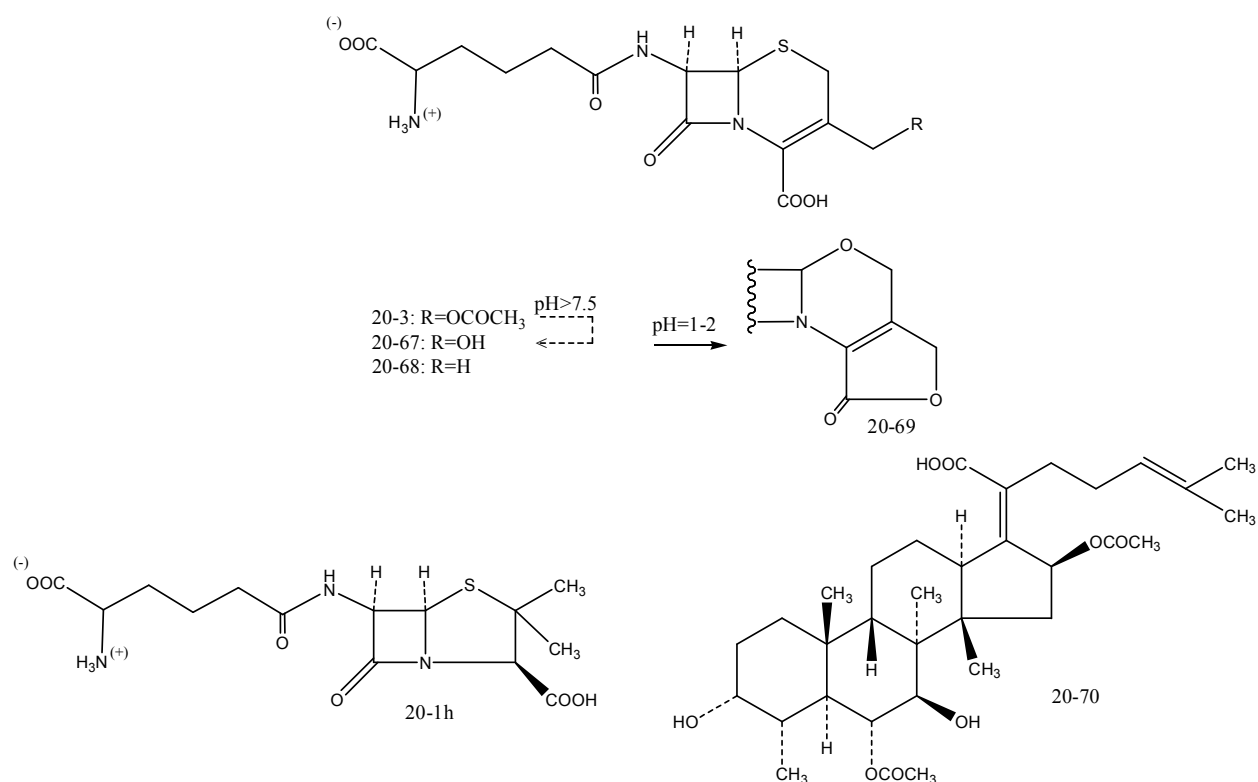
20-64, R=-SO-CH=CH-NH-COCH₃ (E) (MM4550)

20-65, R=-S-CH=CH-NH-COCH₃ (E) (MM13902)

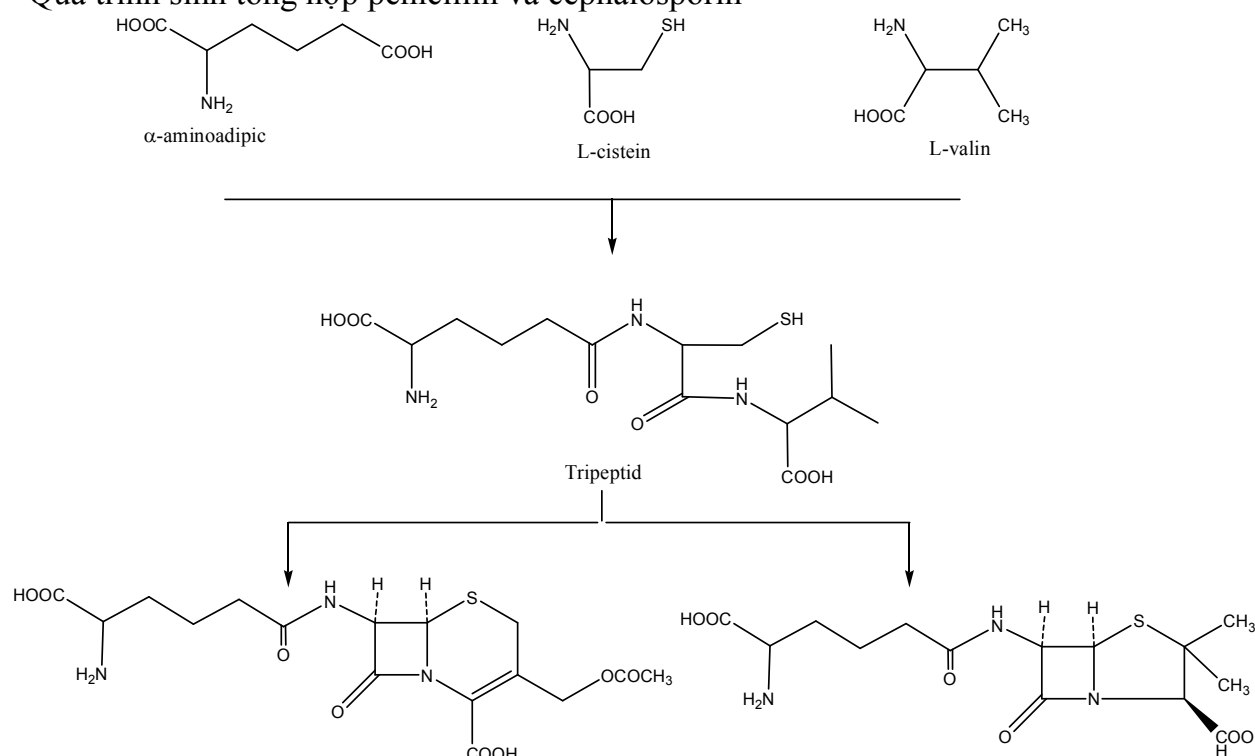
20-66, R=-S-CH₂-CH₂NH-COCH₃ (MM17880)

⇒ Các kháng sinh nhóm Cephalosporin

+ Vài nét về Cephalosporin tự nhiên



- Quá trình sinh tổng hợp penicillin và cephalosporin



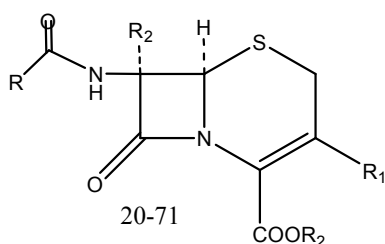
Hình 20-9: Quá trình sinh tổng hợp cephalosporin tự nhiên

+ Các cephalosporin bán tổng hợp

Những nét đặc trưng

. Cấu trúc hóa học của cephalosporin

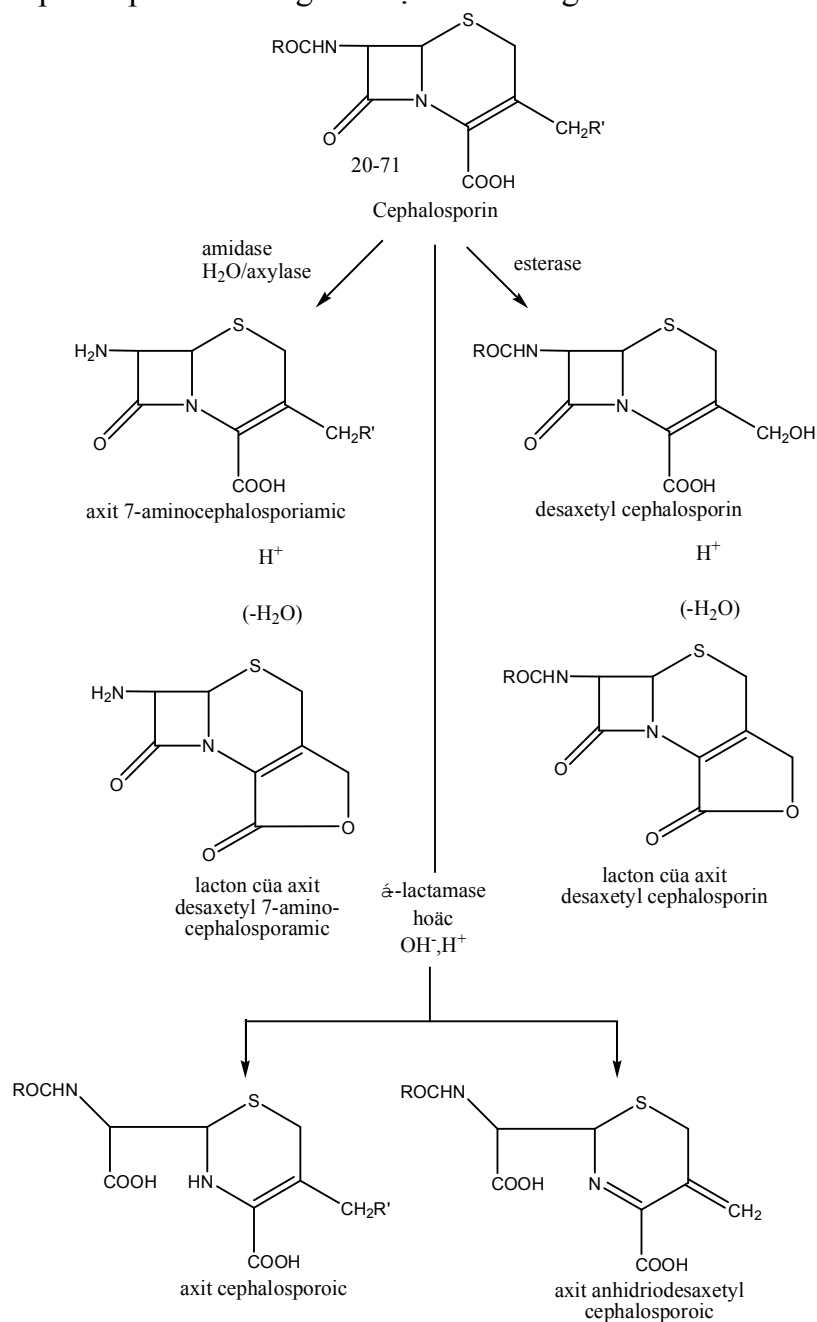
Công thức tổng quát



. Một số tính chất hóa học đặc trưng của các hợp chất nhóm cephalosporin

Các hợp chất chứa khung cephalosporin có các đặc tính sau:

- Tính không bền vững của vòng β -lactam.
- Các tác nhân ái nhân Nu (bazo) mở vòng β -lactam tạo ra các dẫn xuất của cephalosporoic không có hoạt tính kháng sinh.



. Sự liên quan giữa cấu trúc và tác dụng;

- Tác dụng kháng sinh luôn đi kèm với vòng β -lactam, mở vòng mất tác dụng.
- Nhóm acyl làm thay đổi tác dụng kháng khuẩn của phân tử.
- Sự kháng β -lactamase nhờ vào các nhóm R và R₂, trong R có NH₂; SO₃H làm tăng độ bền với β -lactamase.
- R₁ làm thay đổi tính chất dược động học của phân tử.

. Phân loại các cephalosporin

- Phân theo cấu tạo hóa học

- Theo đặc tính tác dụng theo 4 thế hệ:

+ Thế hệ 1: Dễ bị phân hủy bởi cephalosporinase; các chất R₁=CH₂OCOCH₃; R là thienyl, tetrazolyl là những chất nhạy cảm, dễ bị phân hủy.

+ Thế hệ 2: Gồm các chất kháng lại β -lactam, các chất trên R-CO có chứa OH (mandelic axit) $\rightarrow$ ngăn cản không cho các enzym đến gần. Thời gian bán phân hủy 75-80'.

+ Thế hệ 3: Tác dụng kháng β -lactam mạnh hơn thế hệ 2. Tác dụng mạnh hơn trên vi khuẩn Gram (-). Nồng độ MIC tối thiểu thấp hơn. Có khả năng khuếch tán tốt tới những nơi mà TH1 và 2 không đến. Thời gian bán phân hủy dài hơn.

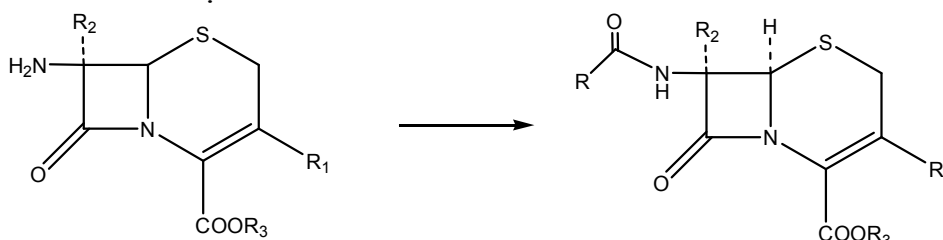
+ Thế hệ 4: Giống thế hệ 3, nhưng: Kháng β -lactam mạnh hơn, tác dụng trên vi khuẩn Gram (-) mạnh hơn.

Điều chế các cephalosporin bán tổng hợp

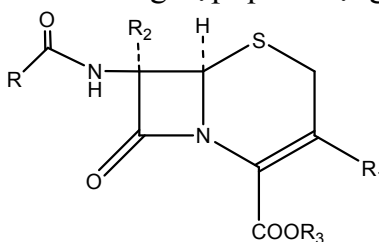
Gồm 2 giai đoạn:

- Điều chế ra chất trung gian 7-ACA và 7-ADCA.

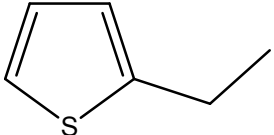
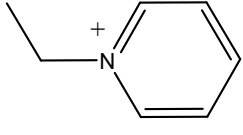
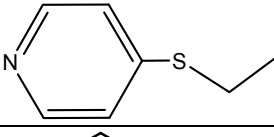
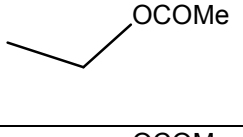
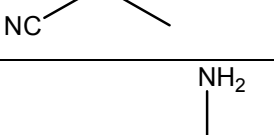
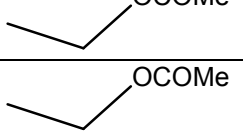
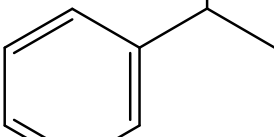
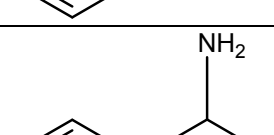
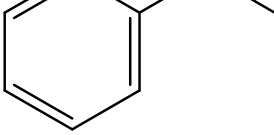
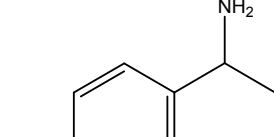
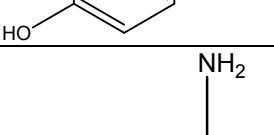
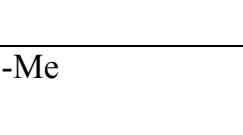
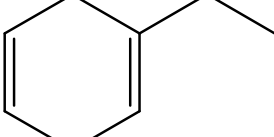
- Acyl hóa 7-ACA hoặc 7-ADCA.

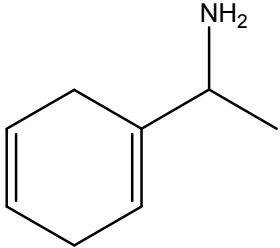
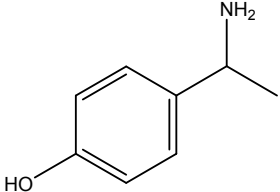
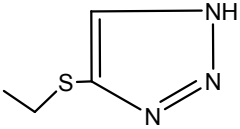
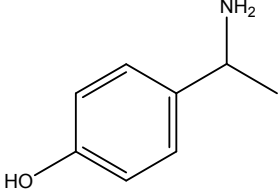
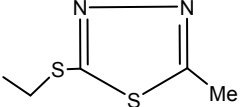
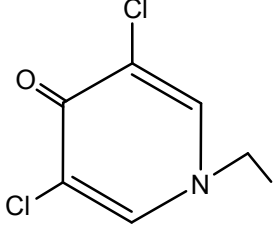
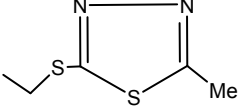
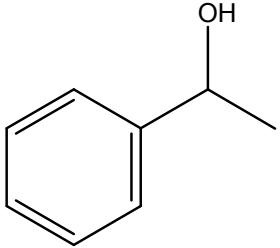
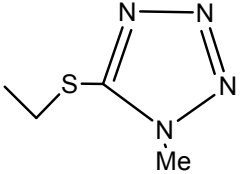
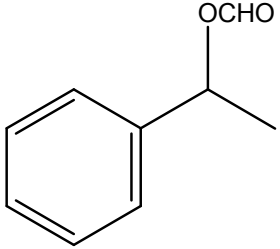
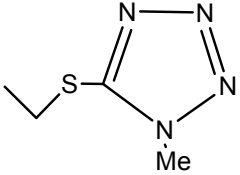
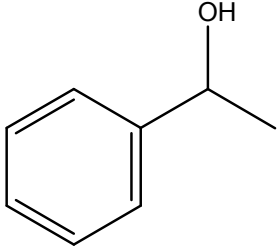
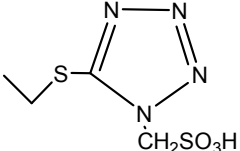
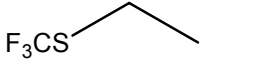
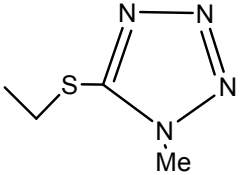


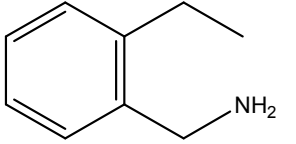
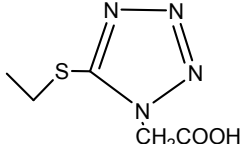
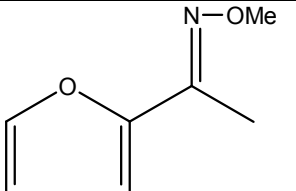
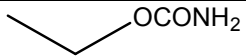
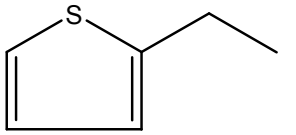
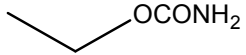
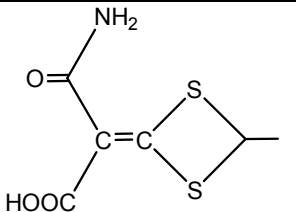
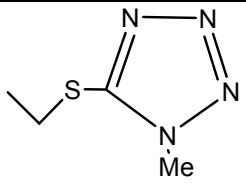
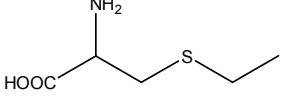
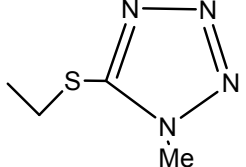
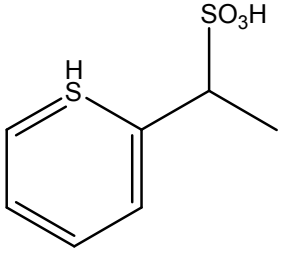
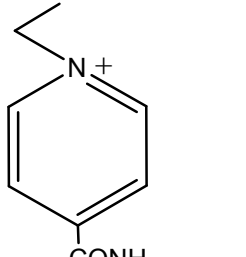
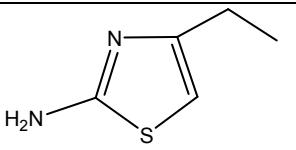
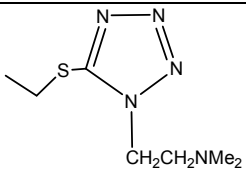
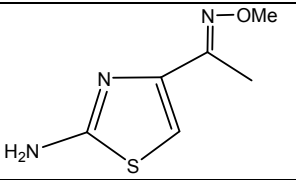
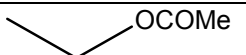
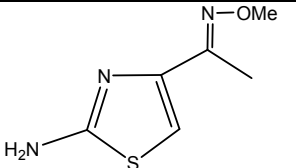
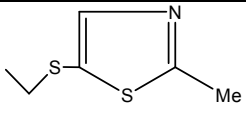
Bảng 20-7. Các cephalosporin bán tổng hợp quan trọng

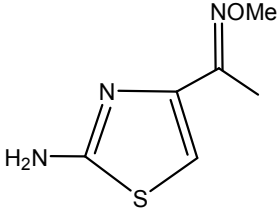
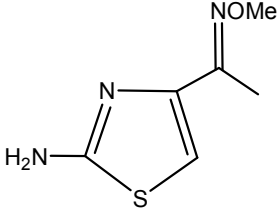
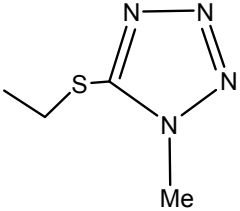
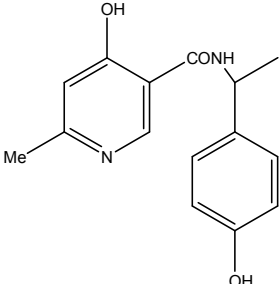
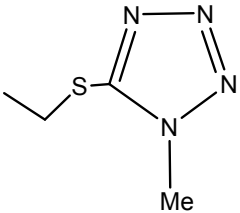
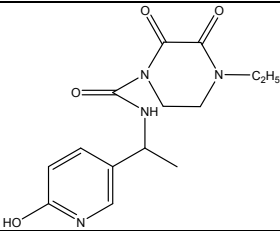
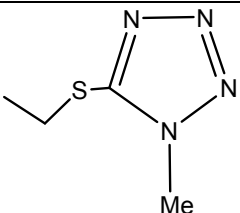
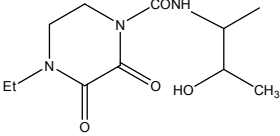
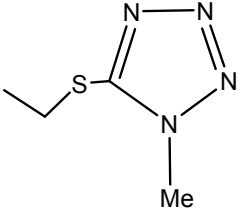
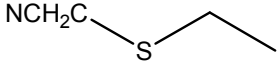
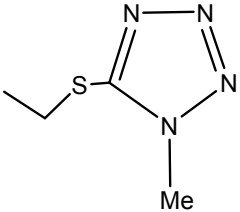
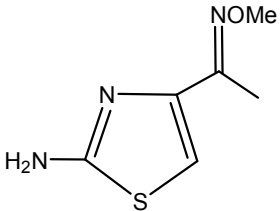
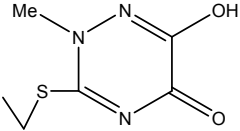
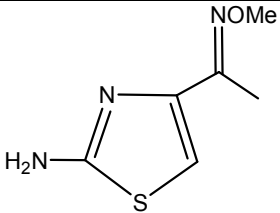
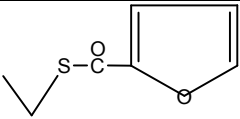


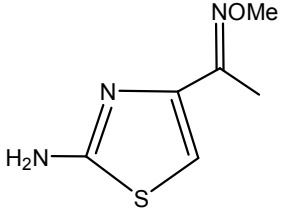
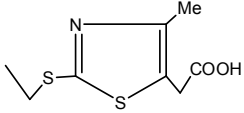
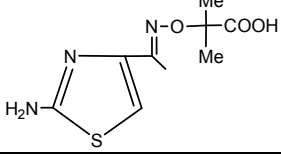
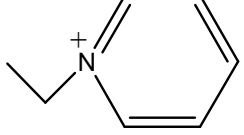
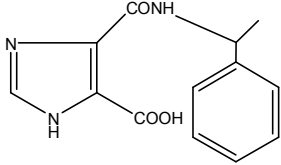
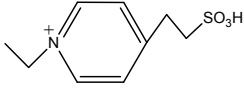
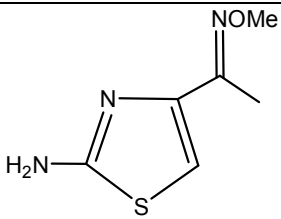
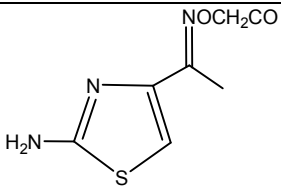
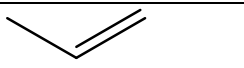
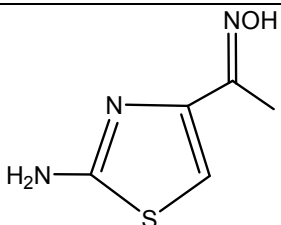
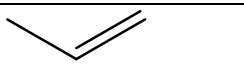
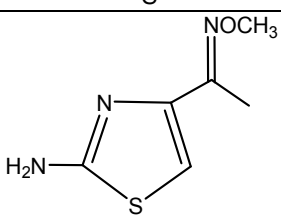
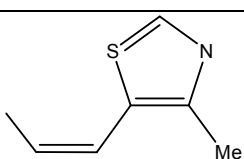
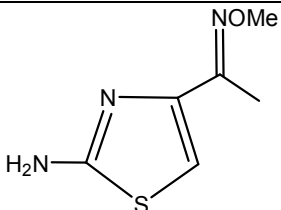
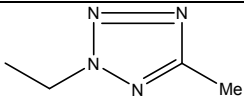
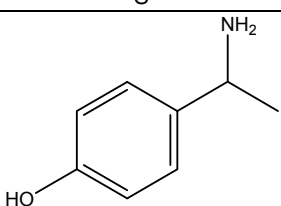
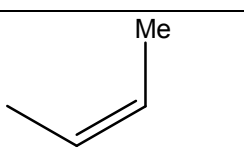
Thế hệ	Tên thông dụng	R	R ₁	R ₂	R ₃	CD vào cơ thể, ĐNC với β -lac..	TLT K
1	2	3	4	5	6	7	8
I	Cephalothin (20-93)			H	H	Tiêm nhạy cảm	[68]

I	Cephaloridine (20-94)			H	H	Tiêm nhạy cảm	[69]
I	Cephapirin (20-95)			H	H	Tiêm nhạy cảm	[70]
I	Cephacetril (20-96)			H	H	Tiêm nhạy cảm	[71]
I	Cephaloglycin (20-97)			H	H	Uống nhạy cảm	[72]
I	Cephalexin (20-98)		-Me	H	H	Uống nhạy cảm	[73]
I	Cefadroxyl (20-99)		-Me	H	H	Uống nhạy cảm	[74]
I	Cephradie (20-100)		-Me	H	H	Uống nhạy cảm	[75]
I	Cefazolin (20-101)			H	H	Tiêm nhạy cảm	[76]
I	Cefaclor (20-102)		-OCH ₃	H	H	Uống nhạy cảm	[77]

I	Cefroxadie (20-103)		-OCH ₃	H	H	Uống nhảy cảm	[78]
I	Cefatrizie (20-104)			H	H	Tiêm nhảy cảm	[79]
I	Cefaparole (20-105)			H	H	Tiêm nhảy cảm	[80]
I	Cefazedone (20-106)			H	H	Tiêm nhảy cảm	[81]
II	Cefamandol (20-107)			H	H	Tiêm bền vững	[82]
II	Cefamandol Nafete (20-108)			H	H	Tiêm bền vững	[83]
II	Cefonicid (20-109)			H	H	Tiêm bền vững	[84]
II	Cefazaflur (20-110)			H	H	Tiêm bền vững	[85]

II	Ceforanide (20-111)			H	H	Tiêm bền vững	[86]
II	Cefuroxime (20-112)			H	H	Tiêm bền vững	[87]
II	Cefoxitin (20-113)			O C H 3	H	Tiêm bền vững	[88]
II	Cefotetan (20-114)			O C H 3	H	Tiêm bền vững	[89]
II	Cefminox (20-115)			O C H 3	H	Tiêm bền vững	[90]
III	Cefsulodin (20-116)			H	H	Tiêm bền vững	[91]
III	Cefotiam (20-117)			H	H	Tiêm bền vững	[92]
III	Cefotaxime (20-118)			H	H	Tiêm bền vững	[93]
III	Cefuzonam (20-119)			H	H	Tiêm bền vững	[94]

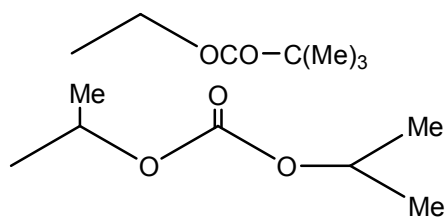
III	Ceftizoxim (20-120)		H	H	H	Tiêm bền vững	[95]
III	Cefmenoxim (20-121)			H	H	Tiêm bền vững	[96]
III	Cefpiramide (20-122)			H	H	Tiêm bền vững	[97]
III	Cefoperazone (20-123)			H	H	Tiêm bền vững	[98]
III	Cefbuperazone (20-124)			O M e	H	Tiêm bền vững	[99]
III	Cefmetazol (20-125)			O M e	H	Tiêm bền vững	[100]
III	Ceftriaxone (20-126)			H	H	Tiêm bền vững	[101]
III	Ceftiofur (20-127)			H	H	Tiêm bền vững	[102]

III	Cefodizime (20-128)			H	H	Tiêm bền vững	[103]
III	Ceftazidime (20-129)			H	H	Tiêm bền vững	[104]
III	Cefpimizole (20-130)			H	H	Tiêm bền vững	[105]
III	Cefetamet (20-131)		-Me	H	H	Uống bền vững	[106]
III	Cefixime (20-132)			H	H	Uống bền vững	[107]
III	Cefdinir (20-133)			H	H	Uống bền vững	[108]
III	Cefditoren (20-134)			H	H	Tiêm bền vững	[109]
III	Cefteram (20-135)			H	H	Tiêm bền vững	[110]
III	Cefprozil (20-136)			H	H	Uống bền vững	[111]

III	Cefcapenepir oxil (20-137)			H	A	Uống bền vững	[112]
III	Ceftibuten (20-138)		H	H	H	Uống bền vững	[113]
III	Cefpodoxim e- Proxetil (20-139)			H	B	Uống bền vững	[114]
III	Cefozopram (20-140)			H	H	Tiêm, uống bền vững	[115]
IV	Cefepime (20-141)			H	H	Tiêm bền vững	[116]
IV	Cefpirome (20-142)			H	H	Tiêm bền vững	[117]
IV	Cefclidin (20-143)			H	H	Tiêm bền vững	[118]

A=

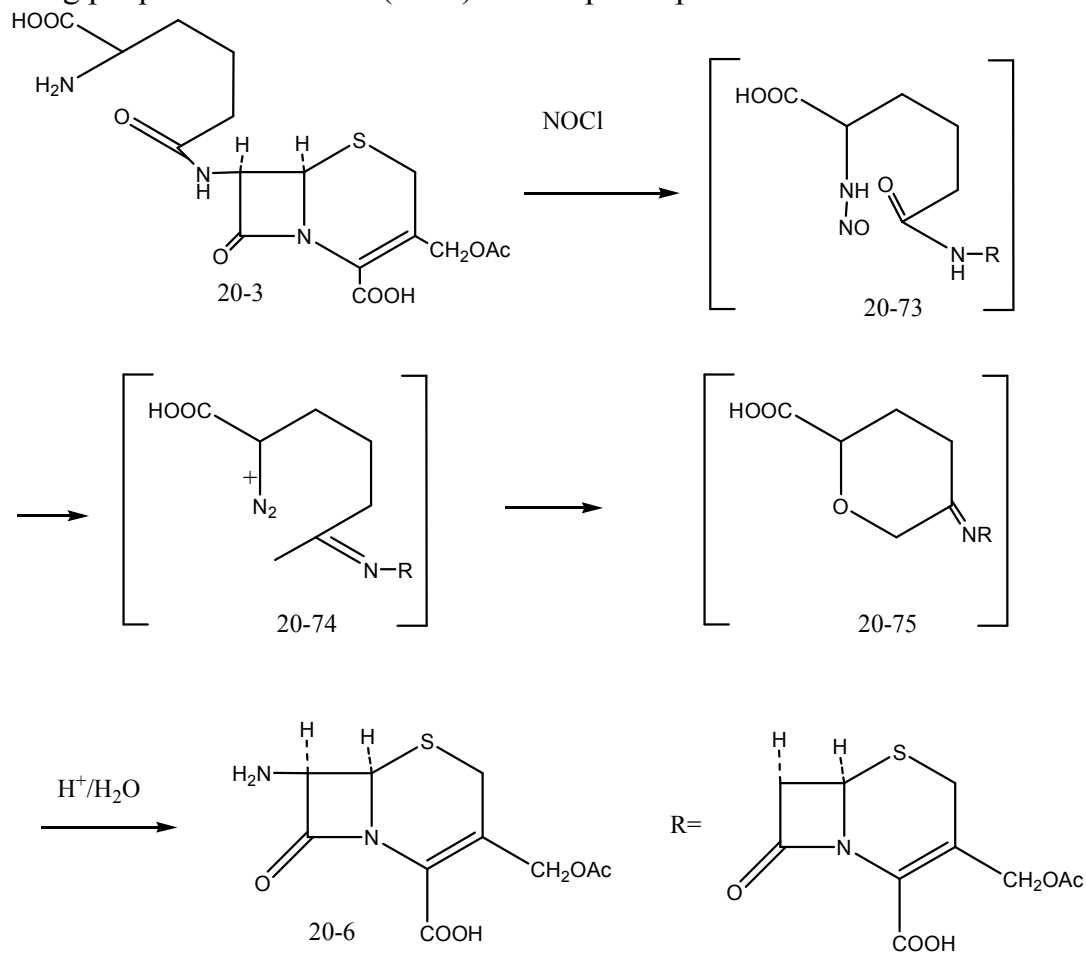
B=



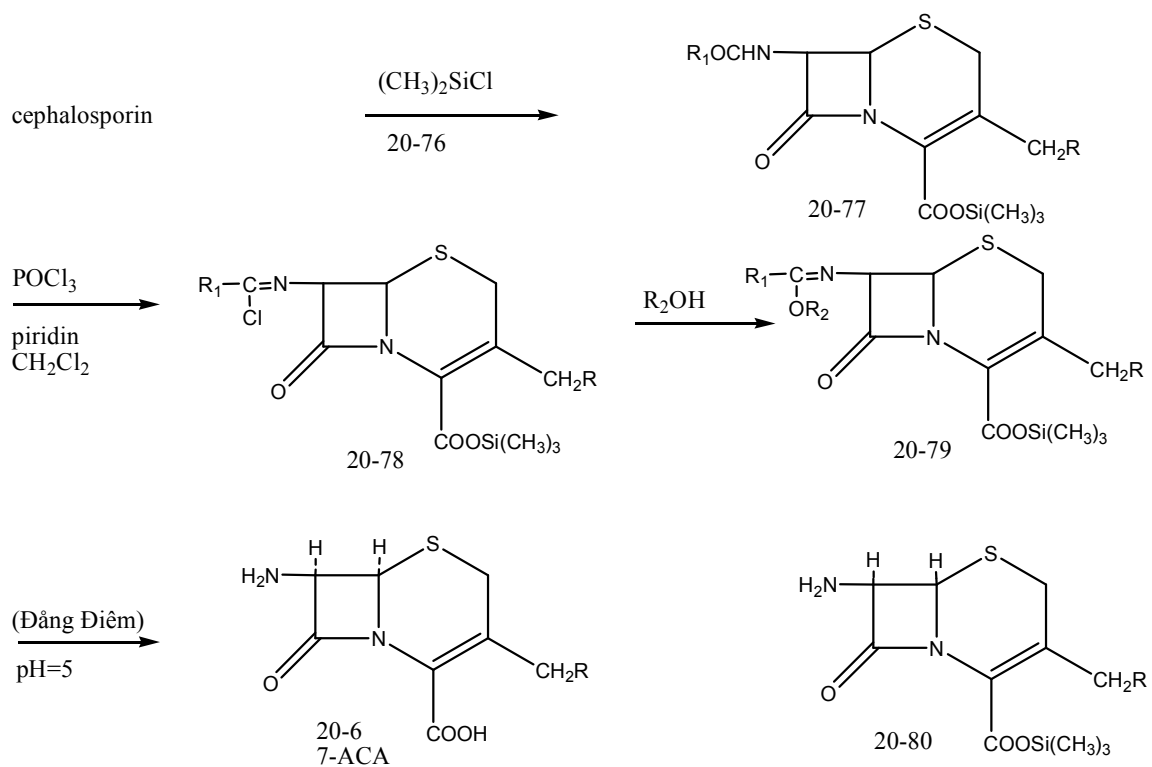
Điều chế một số nguyên liệu trung gian chứa khung cephem: Axit 7-amino-cephalosporanic (7-ACA, 20-6) và 7-amino-desaxetoxy-cepha-losporanic (7-ADCA, 20-72)

a. Điều chế axit 7-amino-cephalosporanic (20-6, 7-ACA)

* Phương pháp của R.B Morin (1962) đi từ cephalosporin C



*Phương pháp của B.Fechting



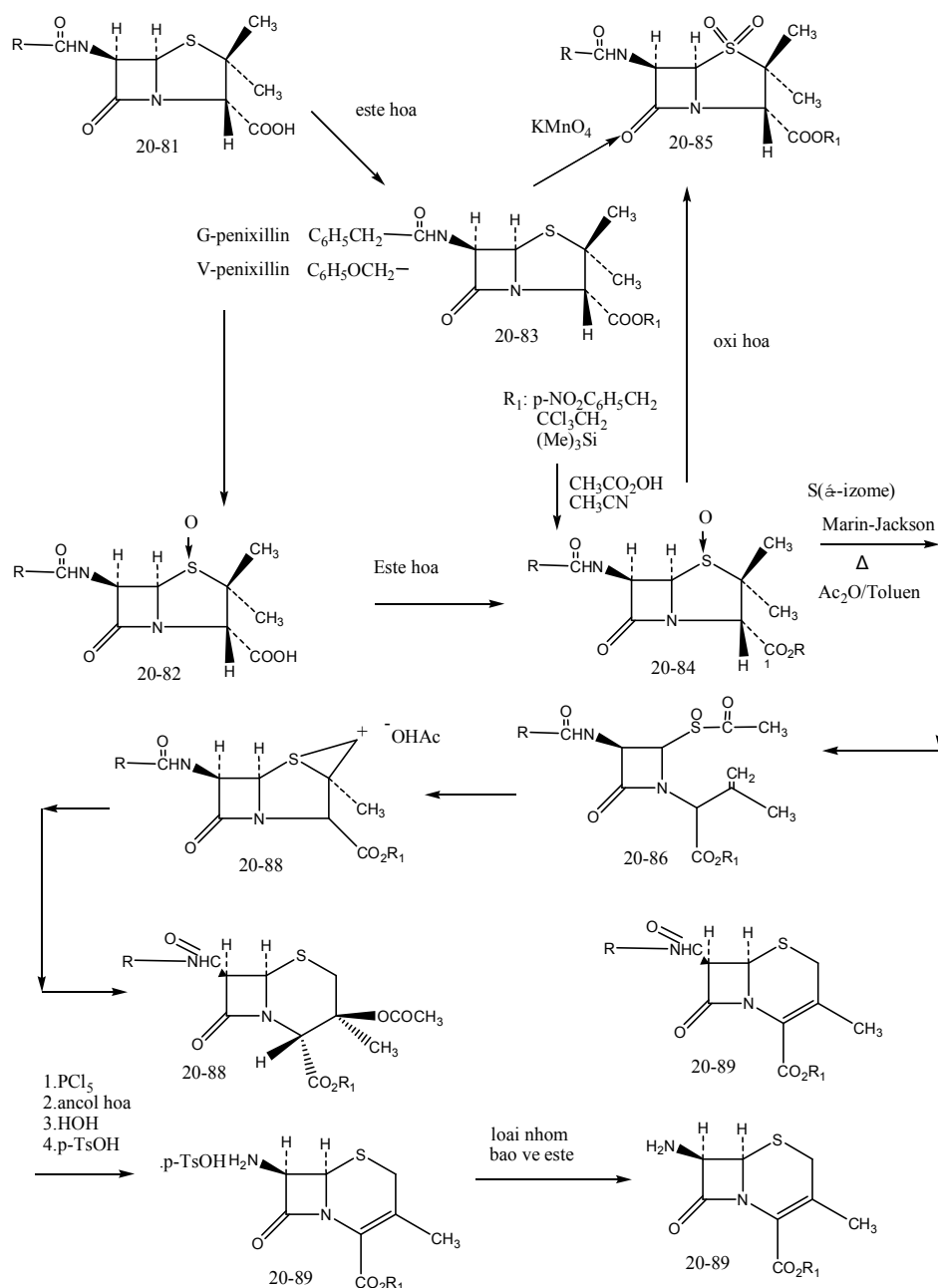
trong đó $\text{R}_1 = \text{HOOC-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_3$

$\text{R} = \text{OCOCH}_3, \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$

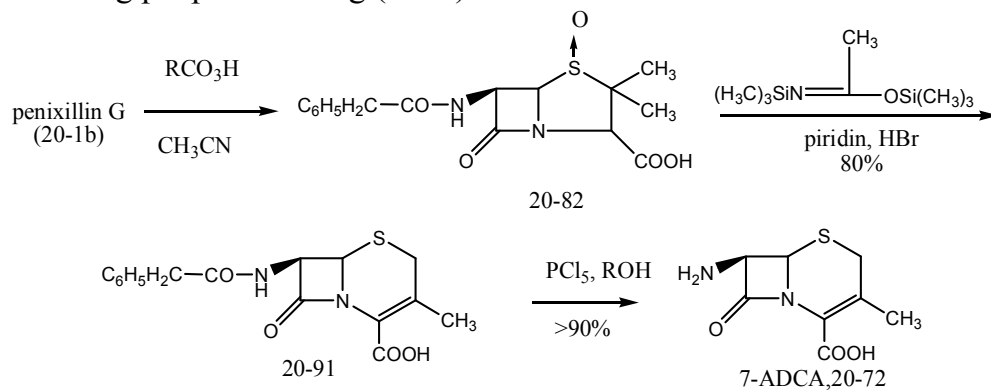
* Phương pháp dùng enzym để thủy phân

b. Điều chế axit 7-amino-3-deaxetoxi-cephalosporin (20-72, 7-ADCA)

* Phương pháp của R.B.Morin-B.G.Jackson (1962-1963)



Hình 20-11. Quá trình chuyển hóa penicillin thành 7-ACDA (20-72)
*Phương pháp J.J.Koning (1975)



Hình 20-90. Quá trình chuyển hóa penicillin thành 7-ADCA (20-72)
* Điều chế 7-ADCA đi từ cephalosporin C (20-3)

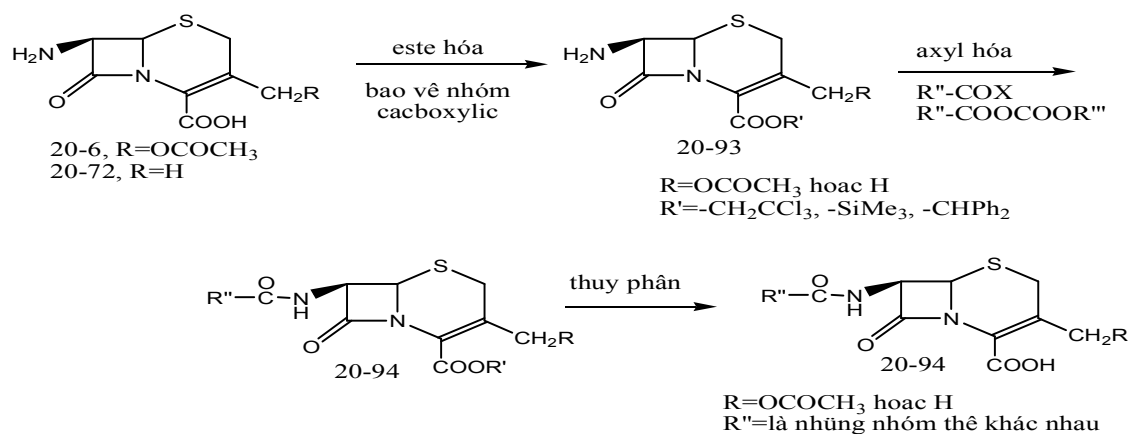
. Điều chế các cephalosporin bán tổng hợp

- Axyl hóa nhóm 7-amino của 7-ACA hoặc 7-ADCA

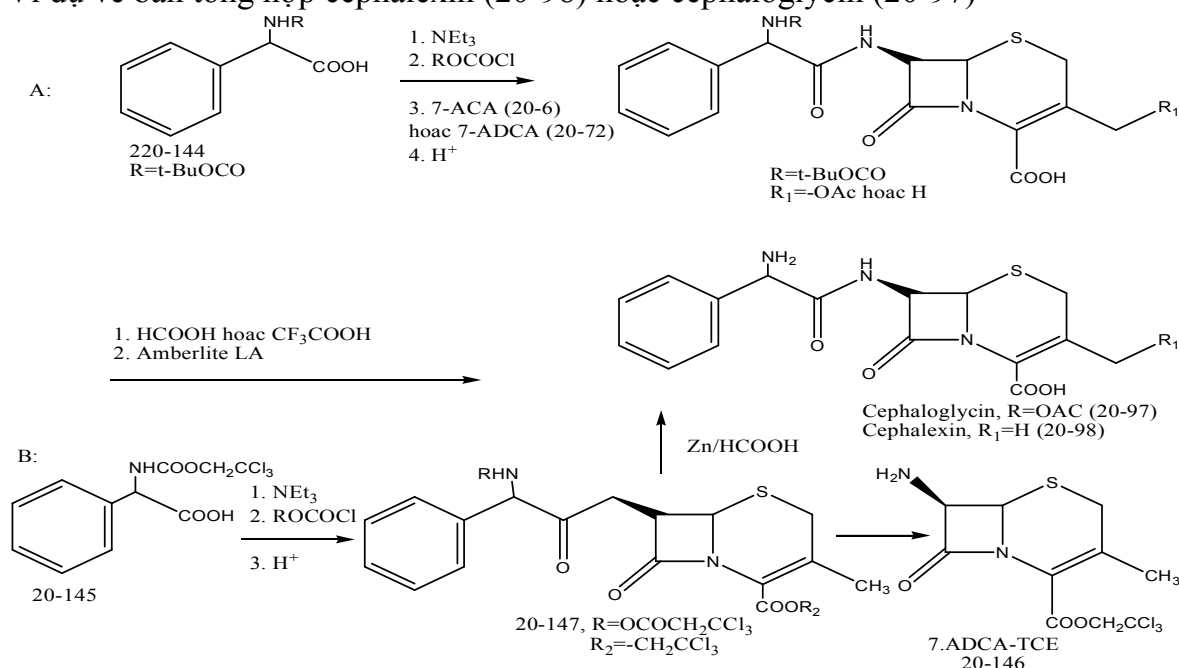
- Đưa các nhóm thế vào C-7, C-3 hoặc C-3'.

a. Các cephalosporin bán tổng hợp là dẫn xuất N-axyl hóa của 7-ACA, 7-ADCA

Tiến hành trong 3 bước (este hóa-axyl hóa-thủy phân)



Ví dụ về bán tổng hợp cephalixin (20-98) hoặc cephaloglycin (20-97)



* Một số cephalosporin thế hệ I sử dụng đường uống:

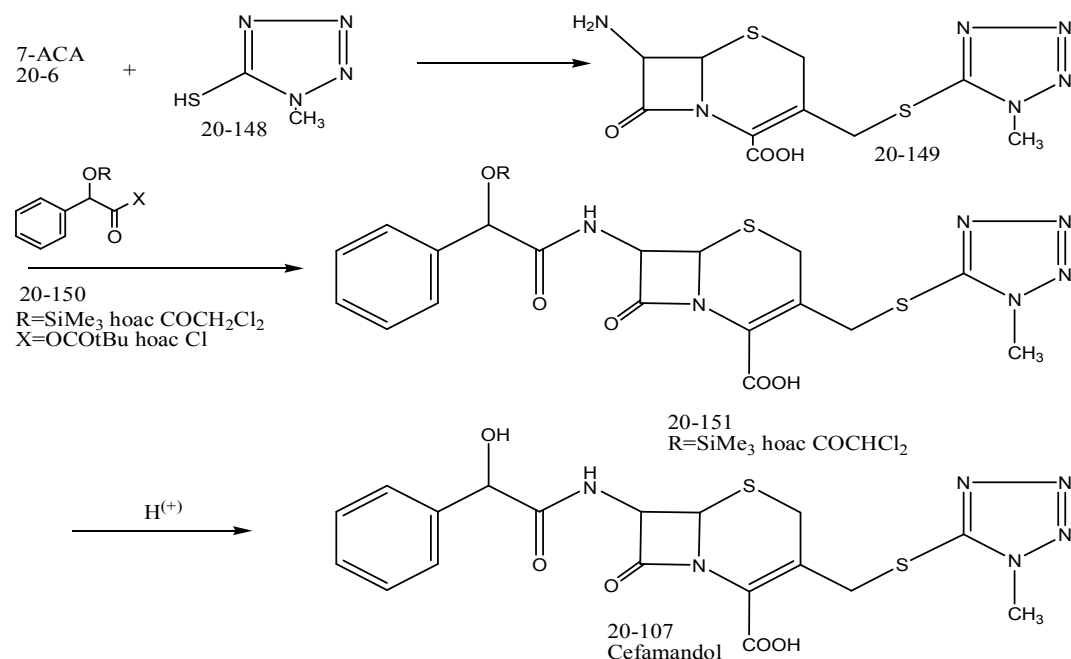
Cephaloglycin (20-97), cephalixin (20-98), cefactor (20-102) là những chất có mạch nhánh là nhóm D-α-aminoaxetyl hoặc là các dẫn xuất có sự biến đổi trong nhân thơm (cephradin(20-100), cephadroxil (20-99), cephatrizine (20-104), cefaparole (20-105)...). Để tổng hợp các hợp chất loại này thường sử dụng phương pháp axyl hóa với andehit hỗn tạp (phương pháp A trong hình 20-12).

* Một số cephalosporin thế hệ II tiêu biểu:

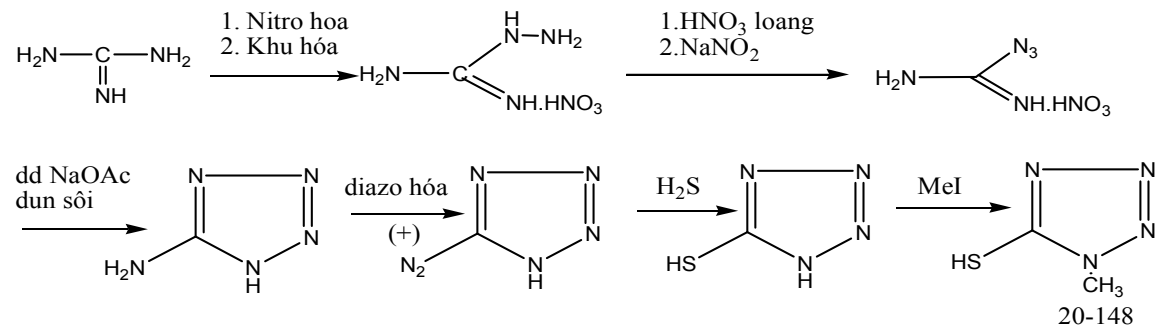
Cefamandol (20-107) và cefomicid (20-109), cefazaflur (20-110) (Bảng 20-7), trong hai hợp chất sau trên mạch nhánh có axit D-mandulic. Cefamandol là hợp chất kháng sinh lại các enzym β-lactamase, có tác dụng với đại đa số vi khuẩn gram (+). Còn trong chuẩn vi khuẩn gram (-) thì tác dụng tới E.coli, P.mirabilis, Klebsiella pneumoniae và Haemophilus. Nhược điểm của nó là chỉ dùng được đường tiêm và

thời gian bán phân hủy ngắn (74 phút). O-formyl của cefamandol là cefamandol-nafate (20-108) cũng đã được điều chế, chất này có tác dụng giống như cefamandol nhưng bền vững hơn.

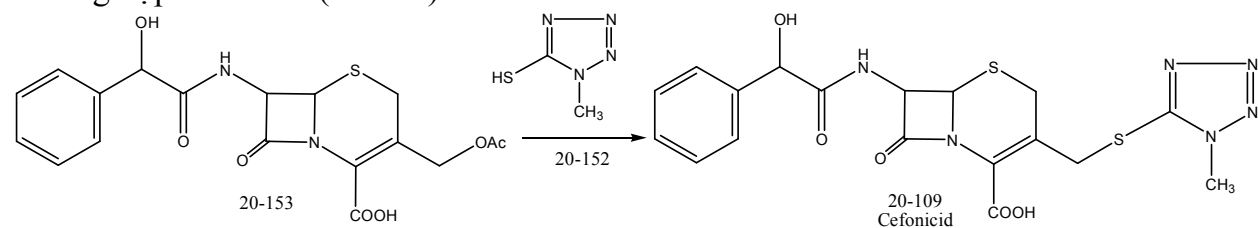
Điều chế cefamandol (20-107):



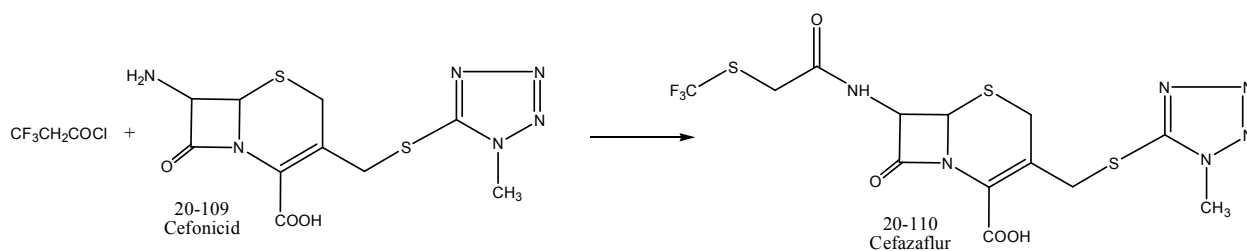
Trong đó hợp chất 20-148 được điều chế đi từ guanidin:



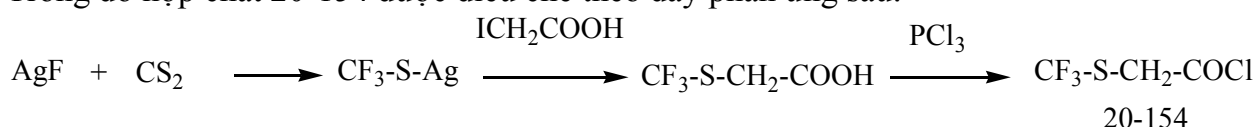
* Tổng hợp cefonicid (20-109)



* Tổng hợp cefazaflur (20-110)



Trong đó hợp chất 20-154 được điều chế theo dãy phản ứng sau:



* Một số Cephalosporin thế hệ III tiêu biểu (có chứa nhóm amino-tiazolyl trên mạch nhánh) gồm có Cefataxime (20-118).

b. Các cephalosporin bán tổng hợp là những hợp chất có sự biến đổi trên nguyên tử C-3'

Một số chất đại diện:

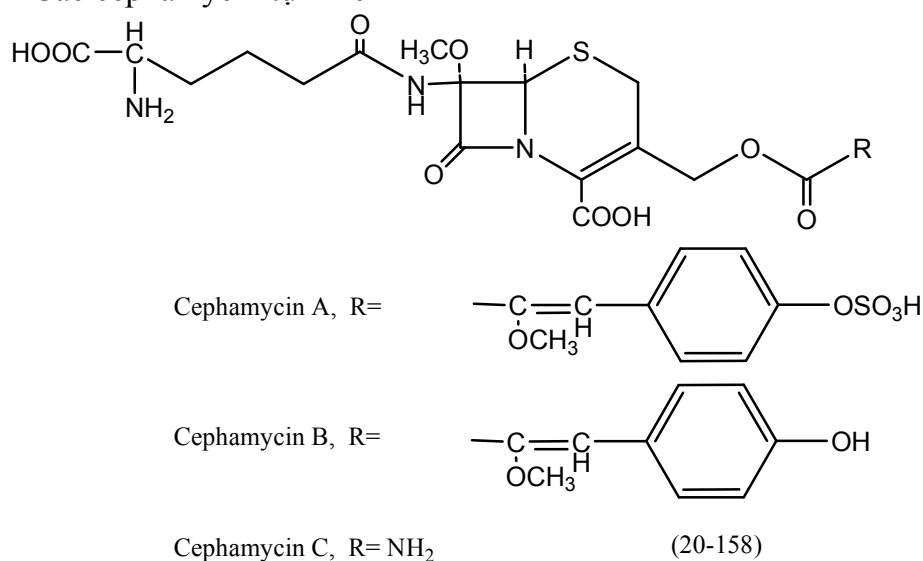
- Ceftizoxime (20-120) (thế hệ III).

- Cefactor (20-102) (thế hệ I).

- Cefpirome (20-142) (thế hệ IV).

c. Các cephalosporin bán tổng hợp có sự biến đổi trên nguyên tử C-7.

* Các cephamycin tự nhiên

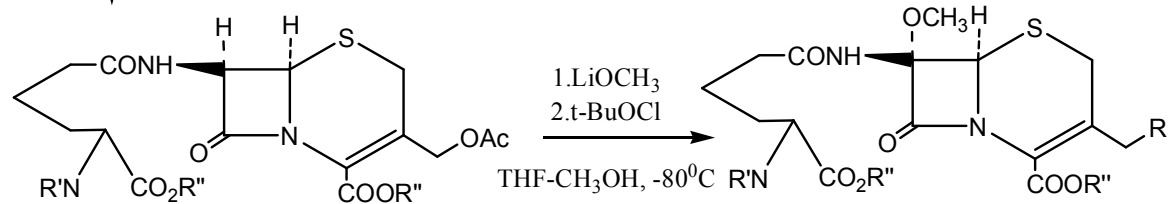


* Điều chế các chất chứa khung cephamycin

Cephalosporin C (20-3)

Theo pp
Glaxo

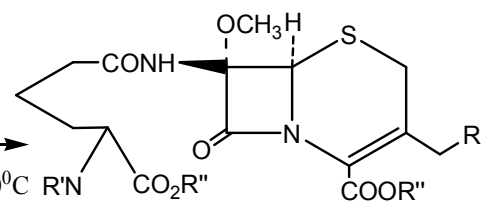
Chiết xuất
+ este hóa



20-160

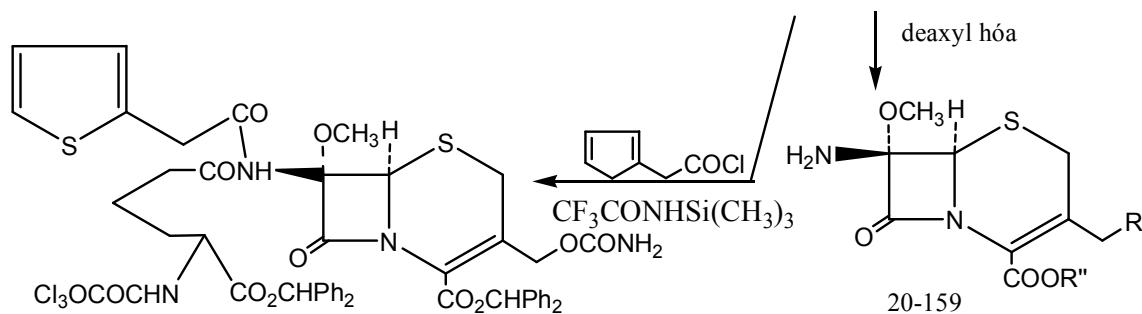
R': Phthalyl hoặc t-BuOCO
R'': CHPh₂

Cephamecine (20-158)



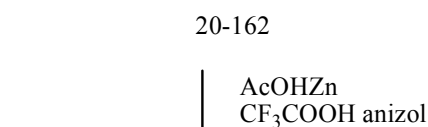
20-161

R=OCONH₂ hoặc OAc
R'=R''=H

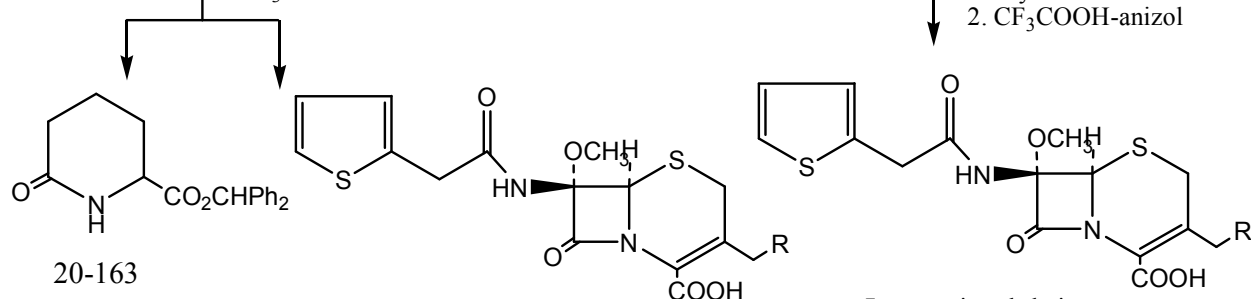


20-159

R=OAc, R''=H



20-162



20-163

20-113
cefoxitin

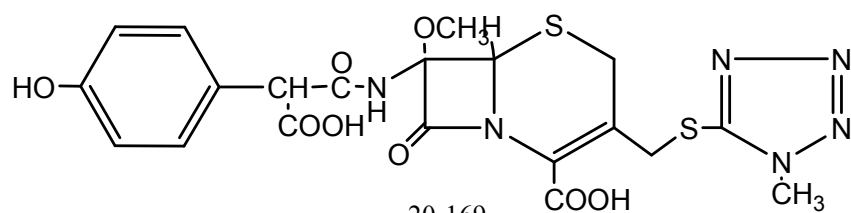
7 α -metoxi-cephalotin

Hình 20-13. Sơ đồ tóm tắt điều chế 7-metoxi-7-ACA (20-159) và cefoxitin (20-113) đi từ

. Các 1-oxacephalosporin

- Một số tính chất của oxacephalosporin: Việc thay thế S bằng O làm tăng sức căng của bộ khung, tăng đặc tính thấm nước của hợp chất, làm giảm độ gắn kết với huyết tương, tăng độ chọc thủng qua thành tế bào của các vi khuẩn gram (-), bền vững với β -lactamase

- Đại diện là moxalactam

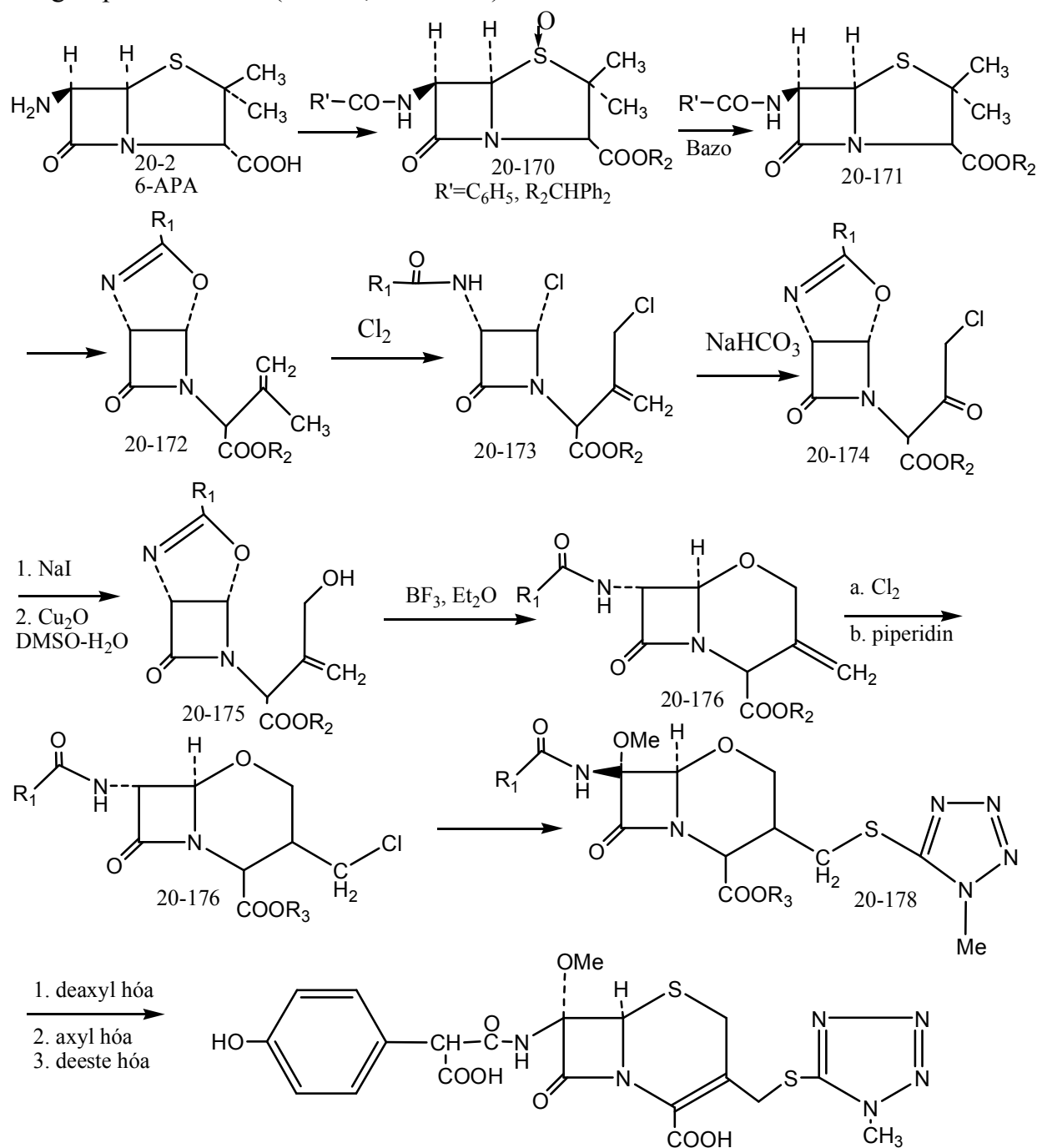


20-169

moxalactam (113)

(Festamoxin, Moxam, Shiomarin)

Tổng hợp moxalactam (20-169, từ 6-APA)

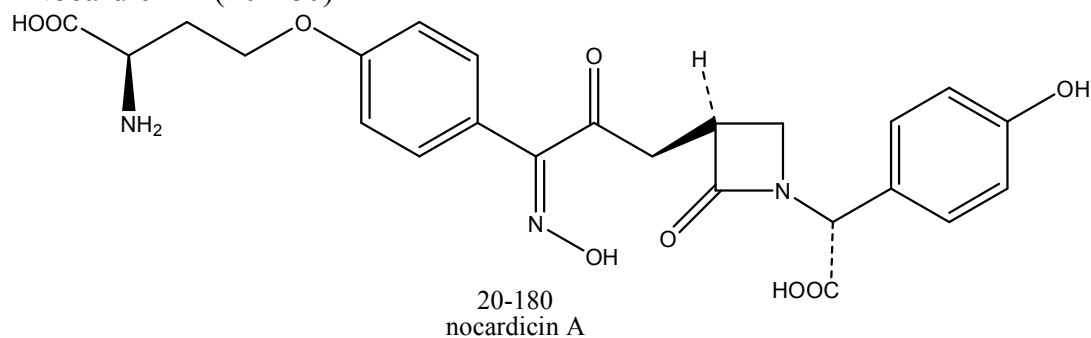


Hình 20-15. Sơ đồ tổng hợp moxalactam đi từ 6-APA

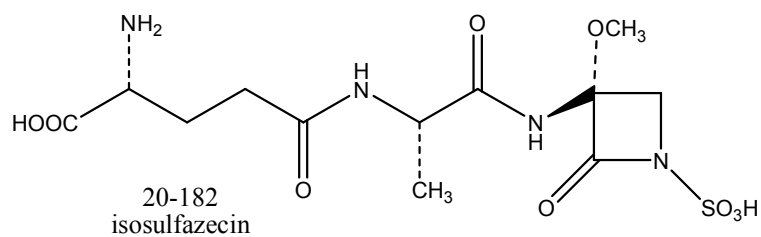
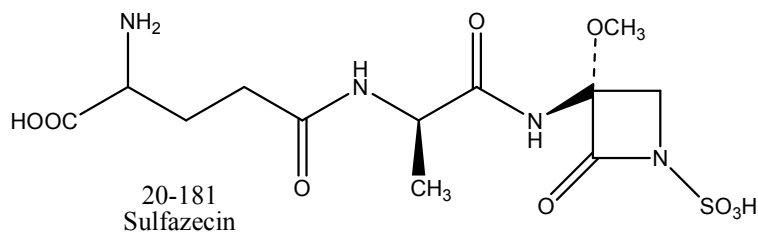
. Các β -lactam đơn vòng

Nhóm kháng nay được phát hiện ra đầu tiên vào năm 1976. Gồm 2 nhóm chất

- Nocardicin A(20-180)



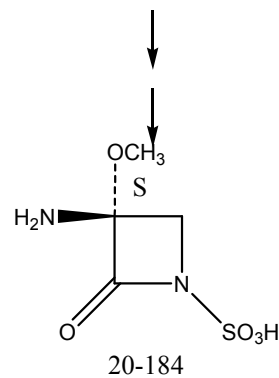
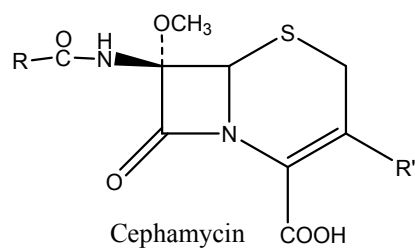
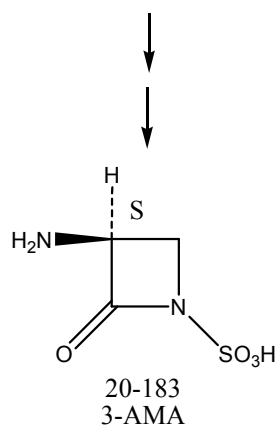
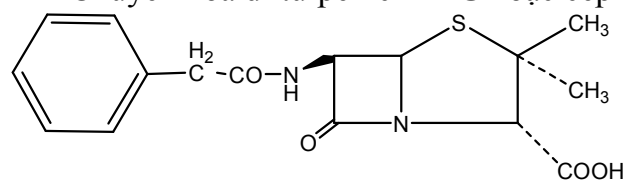
- Nhóm mônbactam



- Điều chế các mônbactam

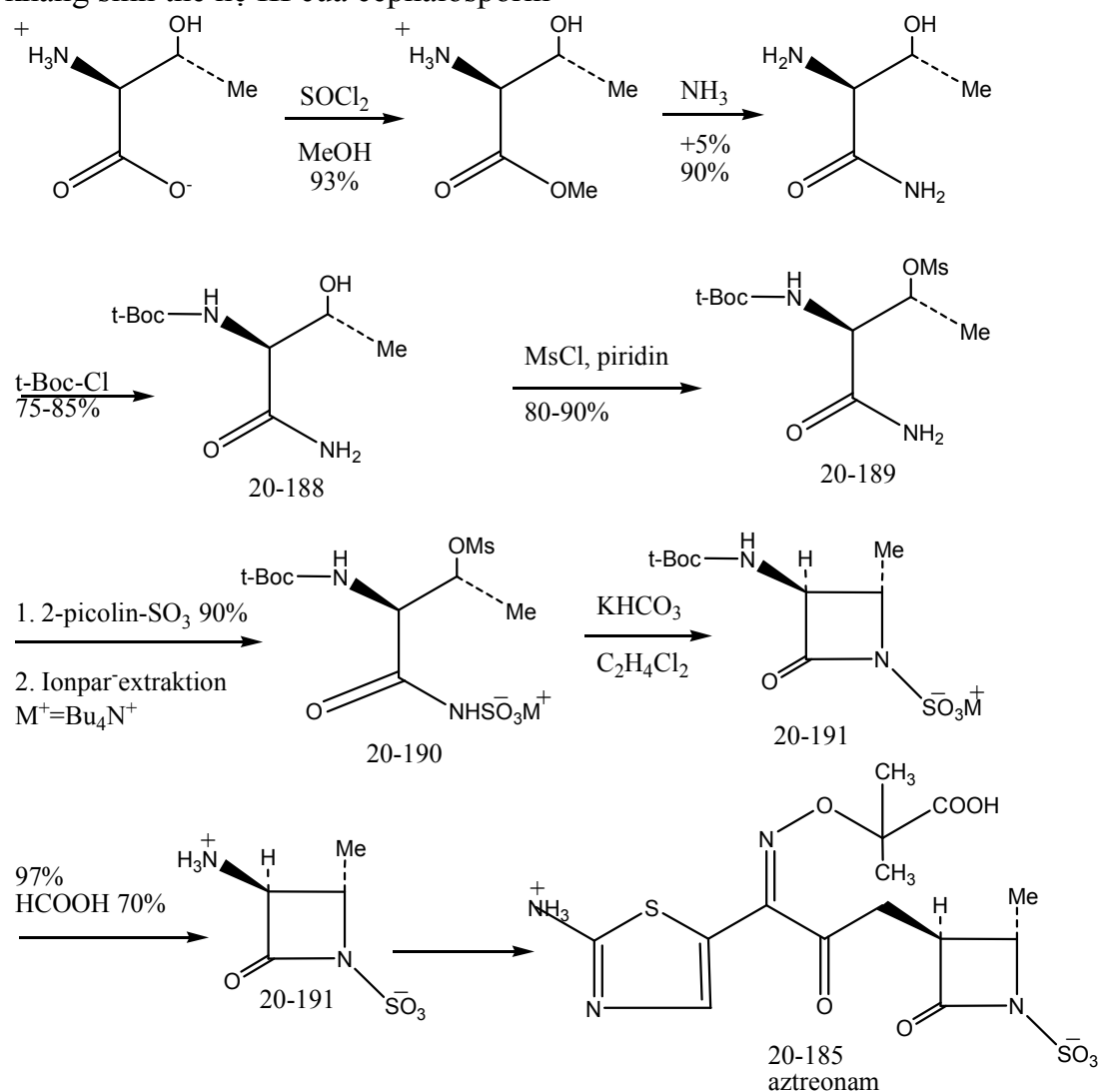
+Lên men.

+ Chuyển hóa đi từ penicillin G hoặc cephamycin



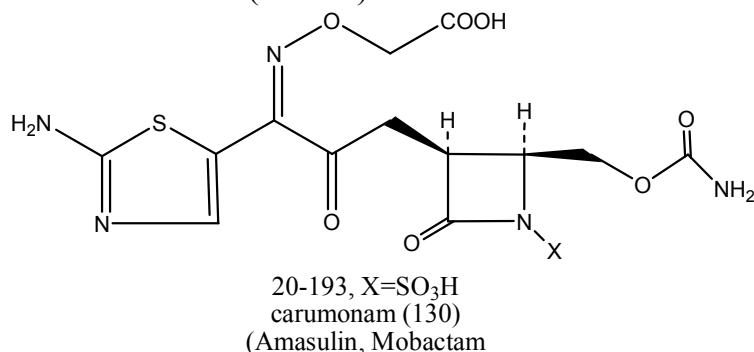
Tổng hợp một số monobactam sử dụng trong điều trị

+ Aztreonam (20-185): Có phổ kháng khuẩn hẹp, chỉ có tác dụng trên Gram (-), nhưng đặc hiệu trên E.Coli, Klebsiella, các loài proteus. Hiệu lực của nó giống như kháng sinh thế hệ III của cephalosporin

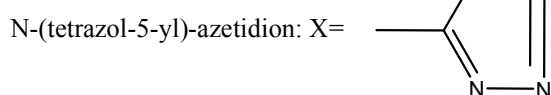
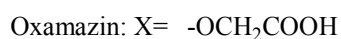
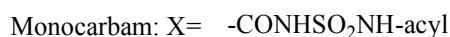
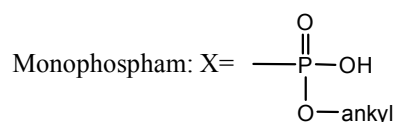


Hình 20-16: Tổng hợp axit 3-amino-4-metyl-monobactamic

+ Carumonam (20-193)



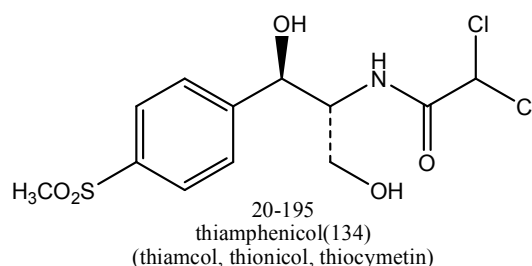
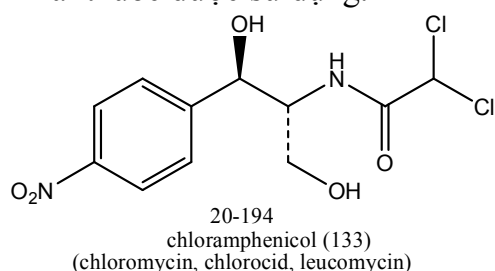
Ngoài các carumonam ra người ta cũng đã điều chế ra nhiều dẫn xuất khác với những nhóm thế X khác nhau là những nhóm hút điện tử, mang điện tích âm, các phân nhóm (X) đó bao gồm:



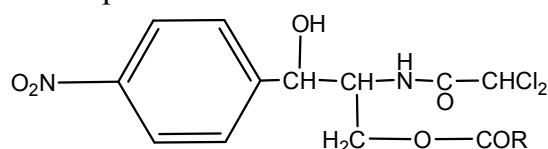
d. Kháng sinh Chloramphenicol

-Lịch sử: Được Barteis và Ehrlich đồng thời phân lập ra từ môi trường cấy xạ khuẩn ở Venezuela năm 1948 do loài *Streptomyces Venezuela*. Sau đó chất này được nhiều xạ khuẩn khác sản sinh ra. Sản phẩm hiện có trên thị trường đều do tổng hợp hóa được.

- Hai thuốc được sử dụng:



Các dẫn xuất este của chloramphenicol



Một số tính chất về dược học

- Cơ chế tác dụng: Gắn có phức hồi vào tiểu phân 50S của riboxom của vi khuẩn có tác dụng kìm khuẩn và diệt được một số vi khuẩn.
- Dược động học: Hấp thu tốt qua đường uống, khả năng sinh học 76-90%.
- Chỉ định: Thương hàn, viêm màng não, nhiễm khuẩn thần kinh trung ương, nhiễm khuẩn kỵ khí (Vi khuẩn không cần O₂), hoại thư sinh hơi, nhiễm khuẩn mắt và tai.
- Chống chỉ định: Không dùng được để điều trị các nhiễm khuẩn thông thường như cảm lạnh, cúm...

- Kháng thuốc: Hiện nay tỉ lệ kháng thuốc cao với vi khuẩn khác nhau từ 42-85%.

- Tai biến: Gây thiếu máu=> giảm hồng cầu, gây viêm dây thần kinh. Do đó ít dùng, chỉ dùng trong trường hợp đặc biệt.

Sản xuất chloramphenicol

- Vài nét về cấu trúc và đồng phân: Có 2 C* (C₁ & C₂) => 2² đồng phân. Đồng phân có hoạt tính là D(-)-treo, D(+)-treo không có hoạt tính. 2 đồng phân Erythro có độc tính nên cần loại bỏ.

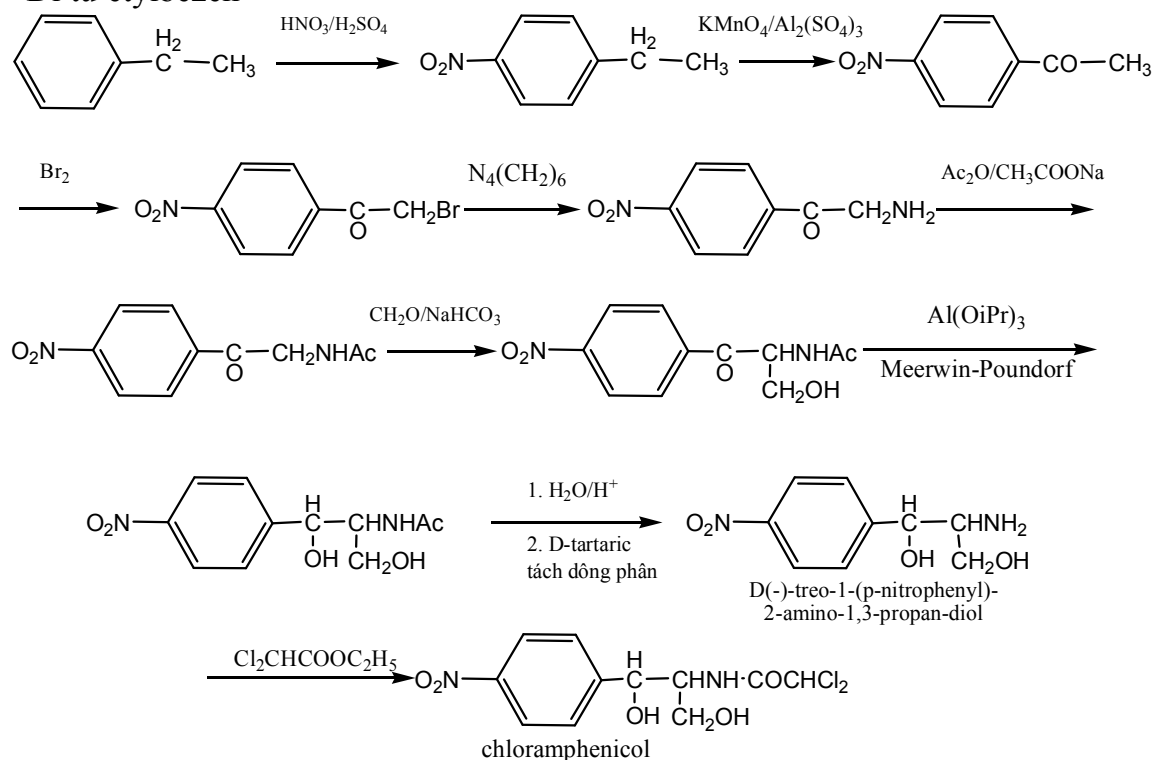
- Sản xuất chloramphenicol:

a. Sản xuất bằng lên men vi sinh vật với *Streptomyces venezuelae*.

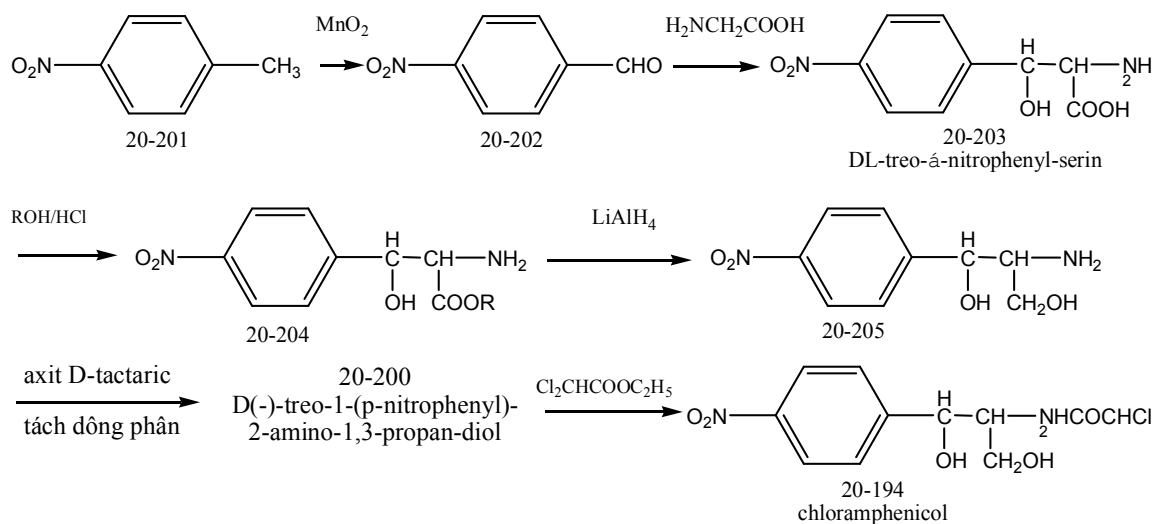
b. Sản xuất bản tổng hợp hóa học

Có nhiều patent công bố về sản xuất chloramphenicol, sau đây là một số phương pháp ưu việt trong số đó đang được sử dụng trong công nghiệp:

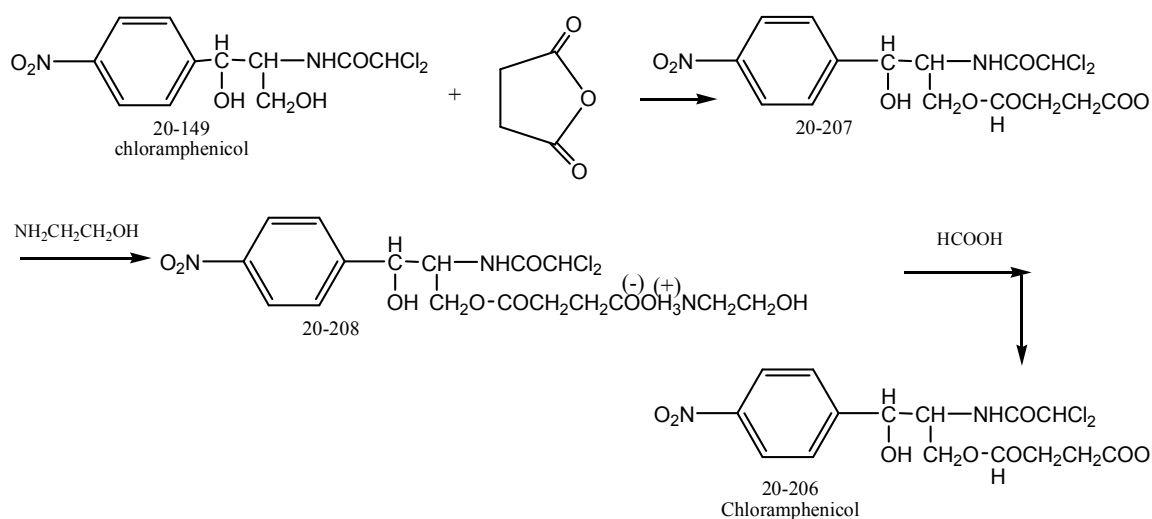
- Đi từ etylbenzen



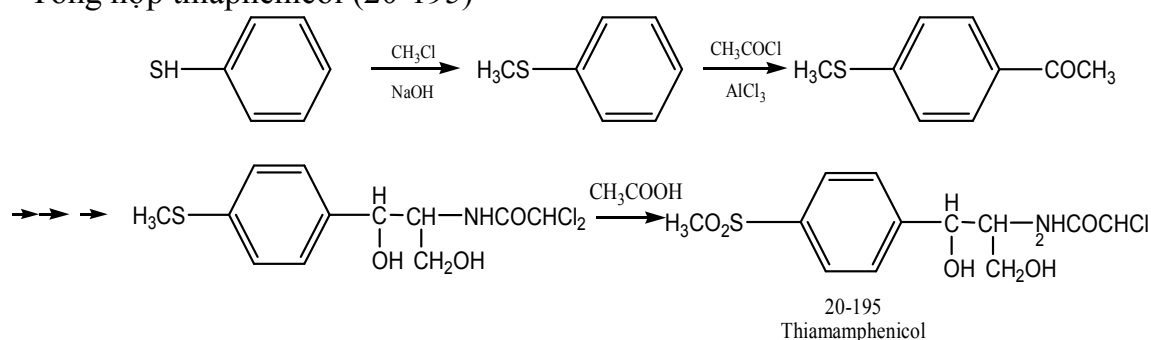
- Đi từ p-nitrotoluen



* Điều chế chloramphenicol-succinat (20-206)



* Tổng hợp thiaphenicol (20-195)



Dạng thuốc và hàm lượng

- Viên nén và nang 0,25g chloramphenicol.
- Lọ 1g chloramphenicol dạng natri succinat.
- Thuốc nhỏ mắt 5ml, 10ml 0,4%.
- Tup 5g mỡ tra mắt 1% chloramphenicol.
- Mỡ kem bôi ngoài da 1%, 5%.
- Viên đặt âm đạo 0,25g chloramphenicol.

e. Các kháng sinh nhóm Tetracyclin

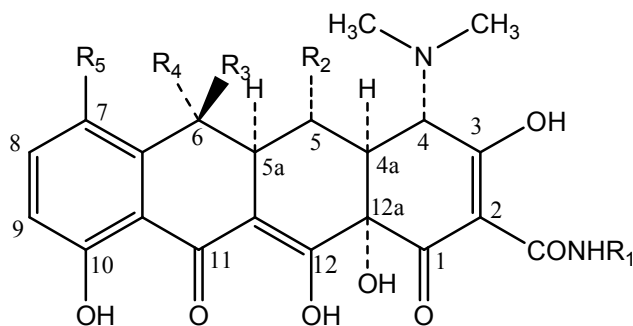
* Đôi nét về lịch sử của nhóm tetracyclin

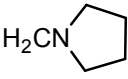
* Các vi sinh vật sản sinh ra các tetracyclin

- Streptomyces aureofaciens (CTC, TC, DMCTC)
- S.rimosus (OTC, TC).

* Tính chất hóa học của nhóm các hợp chất tetracyclin

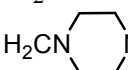
Bảng 20.8 Cấu trúc hóa học của các kháng sinh tetracyclin



Stt	Tên	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	Chlortetracyclin*(20-209) (aureomycin, xathomycin, dibiomycin)	H	H	OH	CH ₃	Cl
2	Oxytetracyclin*(20-210) (tetramycin, sigmamycin, tetran)	H	OH	OH	CH ₃	H
3	Tetracyclin*(20-211) (achromycin, sigmamycin, tetran)	H	H	OH	CH ₃	H
4	Demeclocycline*(20-212) (ledermycin, declomycin, meciclin)	H	H	OH	H	Cl
5	Rollitetracyclin (20-213) (Reverin, syntetrin, tetraverin)		H	OH	CH ₃	H
6	Methacycline (20-214) (rodomylin)	H	OH	CH ₂	CH ₂	H
7	Doxycycline (20-215) (vibramycin)	H	OH	H	CH ₃	H
8	Minocycline (20-216) (minocin)	H	H	H	H	N(CH ₃) ₂
9	Sancycline (20-217) (bonomycin)	H	H	H	H	H
10	Meclocycline (20-218) (Meclan, mecloderm, mechitin)	H	OH	CH ₂	CH ₂	Cl
11	Lymecycline (20-219) (armyl, tetralisal, tetramyl)	X	H	OH	CH ₃	H
12	Pipacycline (20-220)	Y	H	OH	CH ₃	H
13	Nitrocyline (nitrocylinum)	H	H	H	H	NO ₂
14	Demecycline* (Demecyclinum)	H	H	OH	H	H
15	Bromtetracyclin	H	H	OH	CH ₃	Br

Ghi chú: * Các tetracyclin tự nhiên

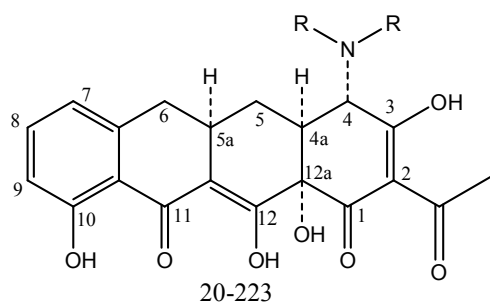
X= CH₂NH-CH(COOH)-(CH₂)NH₂

Y= 

* Liên quan cấu trúc và tác dụng

Để cho một phân tử tetracyclin có tác dụng kháng sinh cần phải có các điều kiện sau:

- Cần phải có hệ thống hai nhóm cho màu (như trong công thức 20-222) hay phải có hệ C-1,3 dioxeton và C11-C12-β-xeton.
- Các cấu hình của cacbon C4, C4a, C5a, C12a tương ứng như cấu trúc không gian trong phân tử 20-223 (quan hệ vòng A/B là cis) 5a-Ah, có nhóm bazo (nhóm dimethylamino) ở C-4 là α



- Hệ xeto/enol C10-C12 là bất di bất dịch.
- Các nhóm thế trên các vị trí 5,6,7,8,9 có thể thay đổi nhưng những thay đổi đó cho đến nay vẫn chưa thấy làm tăng hoạt lực hay mở rộng phổ tác dụng các nhóm thế có thể: NO₂, Cl (C-9), OH (C-7). Các dẫn xuất 6 α -desoxi (doxycyclin), nhưng dẫn xuất 6 β -hidroxi thì đã hoàn toàn mất tác dụng.
- Sự thay đổi nhóm thế R₁ trên N của nhóm carboxamit ở vị trí C-2 không làm thay đổi hoạt tính nhưng cải thiện tính chất dược động học, tăng độ tan trong nước của hợp chất và cho dung dịch bền vững hơn.
- * Các yếu tố làm giảm hoạt tính:
 - Nhóm thế Cl ở C-9, NH₂ ở C-7.
 - Khi thay đổi C-6 bằng S (thia-tetracylin) thì hợp chất thân lipid hơn, tăng độc tính kháng khuẩn nhưng độ độc cũng cao nên không dùng được trong điều trị.
 - pH > 8 vòng C của một số tetracyclin bị phá hủy, nhóm thế Cl ở C-7 thúc đẩy nhanh sự phân hủy này.
 - Chelat giữa tetracyclin với các kim loại đa trị Meⁿ⁺ (n $\geq$ 2).
 - Các dẫn chất 4-desamino chỉ còn có tác dụng rất yếu tác dụng chống lại vi khuẩn gram âm.

Sản xuất các tetracyclin tự nhiên (sinh tổng hợp)

Sản xuất các tetracyclin tự nhiên được tiến hành trong hai giai đoạn:

a. Giai đoạn lên men hoạt chất:

Các yếu tố quan trọng của giai đoạn này là giống, môi trường và chế độ lên men. Mỗi loại tetracyclin do một chủng tương ứng sản sinh ra, ví dụ chlortetracyclin thì do chủng *S. aureofaciens*, oxitetracyclin thì do chủng *S. rimosus*, tetracyclin thì do chủng *S. viridifaciens*... (xem bảng 20-9). Chủng phải được đột biến, chọn lọc nuôi dưỡng để được chủng tốt. Mỗi nhà máy sản xuất có chất lượng chủng một khác.

- Thành phần môi trường lên men chlortetracyclin gồm (%): bột ngô 6; cao ngô 0,5; amoniunfat 0,5; canxicacbonat 0,5; canxicacbonat 0,5; coban clorua 6H₂O 0,001; CaCO₃ 0,5.

- Thành phần môi trường lên men tetracyclin gồm (%): bột ngô 6; cao ngô 0,5; NaBr 0,2; benzylthiocianua 0,0001; 2-mercaptobenzothiazol 0,001, CaCO₃ 0,5.

- Thành phần môi trường lên men oxytetracyclin gồm (%): bột ngô 6; cao ngô 0,5; amoniunfat 0,6; CaCO₃ 0,6; CoCl₂.6H₂O 0,001.

b. Giai đoạn chiết suất, phân lập tinh chế.

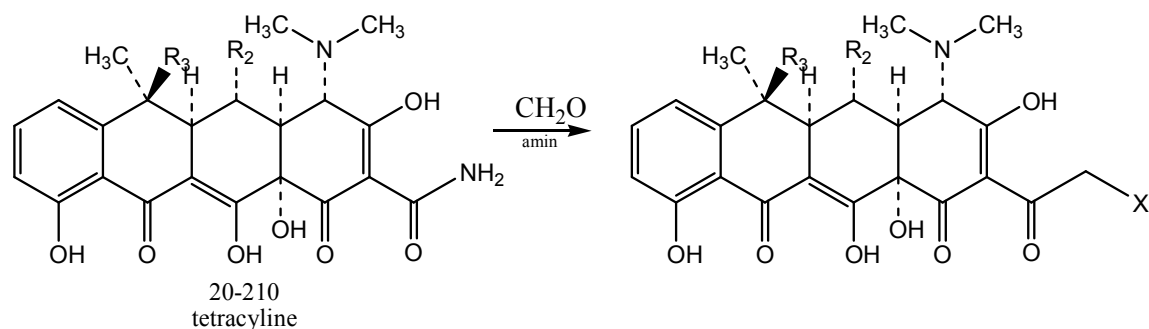
Trong công nghiệp sản xuất các tetracyclin để chiết suất, phân lập hoạt chất người ta thường sử dụng phương pháp sau: Chiết bằng dung môi hữu cơ, bằng kết tủa và trao đổi ion. Có lúc kết hợp các phương pháp này. Ví dụ để chiết suất phân lập tetracyclin hydroclorit người ta thực hiện như sau: Dịch lên men sau khi lọc người ta điều chỉnh về pH = 8,5 để kết tủa tetracyclin bazo bằng n-butanol. Lắc dịch butanol với dung môi không phân cực để kết tủa lấy tetracyclin. Hòa tan tủa vào axeton và dùng dung dịch

HCl điều chỉnh về pH=6, rửa tetracyclin hydroclorit tạo ra được lọc và kết tinh lại nhiều lần trong methanol hoặc n-propanol đến lúc đạt chất lượng tetracyclin hydroclorit được dùng.

Tetracyclin tự nhiên bên cạnh sử dụng làm thuốc chữa bệnh cho người còn được sử dụng trong thú y và đặc biệt sử dụng khá nhiều làm chất tăng trưởng thịt và trứng.

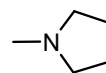
* Các tetracyclin bán tổng hợp

- Tổng hợp rollitetracycline (20-213), lymecycline (20-219) và pipacycline (20-220)

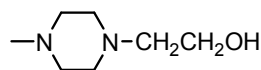


X

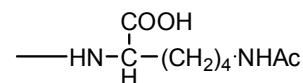
20-213
rollitetracycline (135)



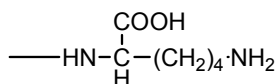
20-220
pipacycline (136)



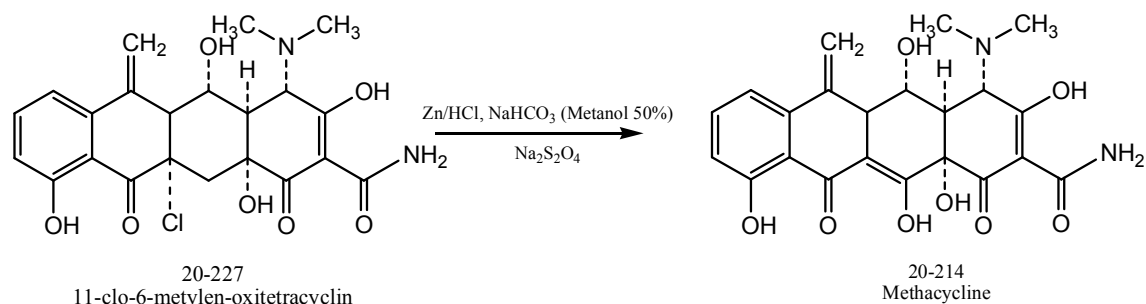
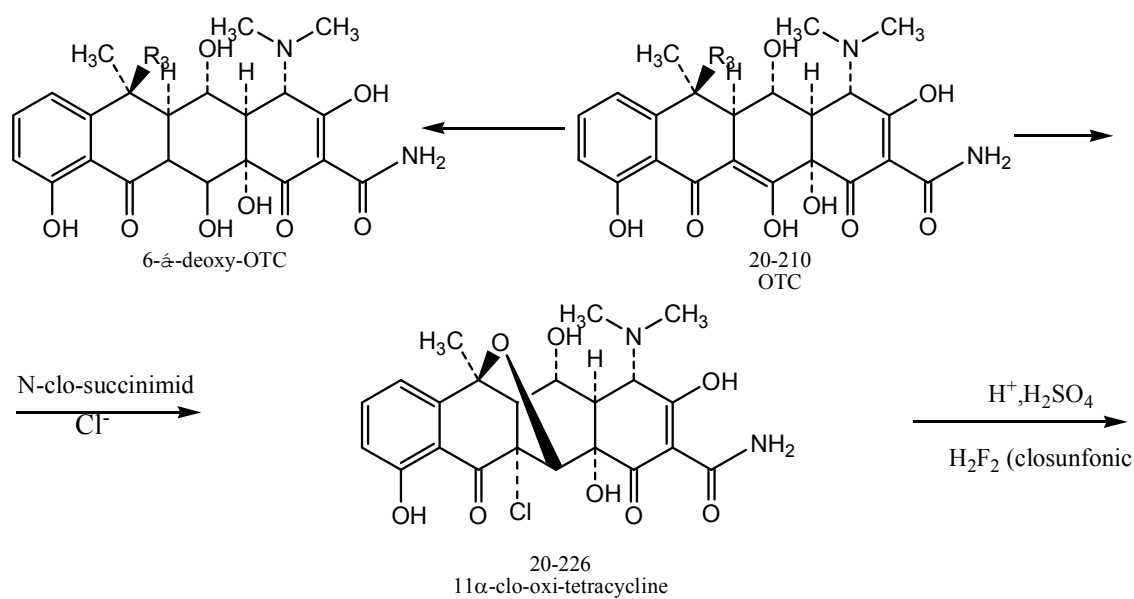
20-225



20-219
lymecycline (137)

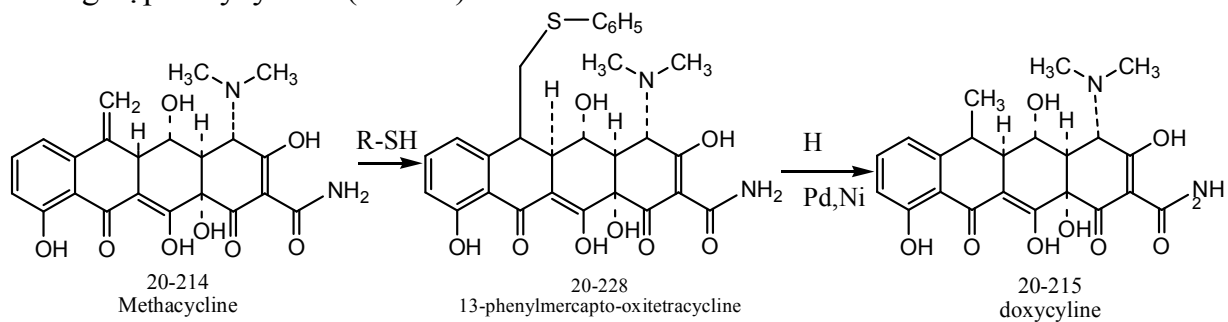


- Tổng hợp methacycline (20-214) và doxycycline (20-215), methacycline và doxycycline được tổng hợp bằng con đường giống nhau, đều xuất phát từ oxitetracycline 20-210 (138)

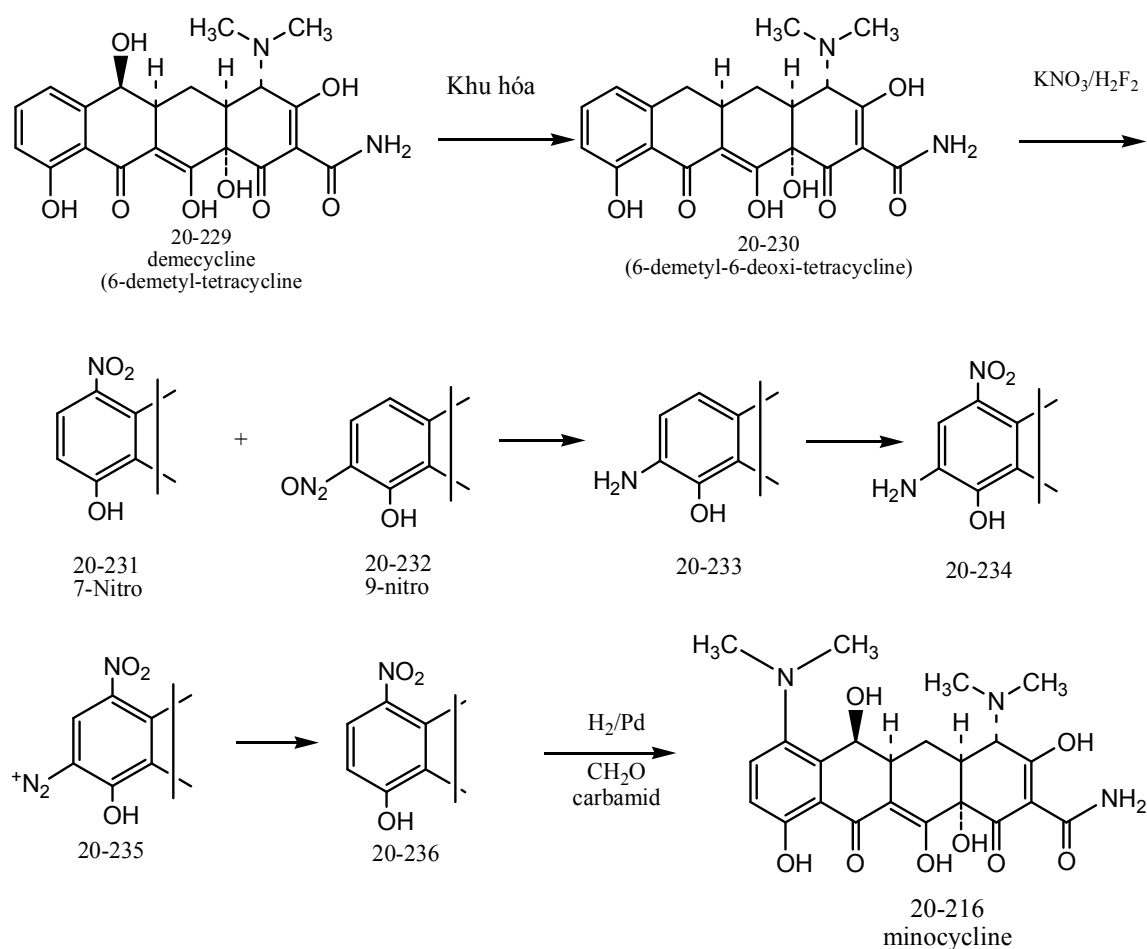


Từ hợp chất methacycline(20-214) với 2 phản ứng sau đi tới được doxycycline (20-215) (139).

- Tổng hợp docycycline (20-215)



- Tổng hợp minocycline (20-216):



Hình 20-17. Sơ đồ tổng hợp minocycline (20-216) từ demecycline.

f. Các kháng sinh nhóm aminoglycosid (141-146)

* Mở đầu và đôi nét về lịch sử của nhóm kháng sinh aminoglycosid

- Kháng sinh đầu tiên là Streptomycin do Waksman (1944) tìm ra, sau đó là neomycin (1949), Kanamycin.
- Aminoglycosia = aminosid = amino cyclitol.
- Là nhóm kháng sinh quan trọng trong việc điều trị các bệnh nhiễm trùng trầm trọng do gram (-).

* Các vi sinh vật sản sinh ra aminoglycosid

Bảng 20-10. Các kháng sinh aminoglycosid quan trọng sử dụng trong thực tế

Tên kháng sinh	Năm phân lập	Vi sinh vật sản sinh ra	Tác dụng
Streptomycin	1944	Streptomyces (S) griseus	G+, G-, Mycob
Neomycin	1949	S. fradiae	G+, G-, Mycob
Kanamycin A	1958	S. kanamyceticus	G+, G-, Mycob
Paramomycin	1958	S. rimosus f. paramomycinus	G+, G-, động vật đơn bào.
Hygromycin B	1958	S. hygrosopicus	Ký sinh trùng, thuốc thú y.
Spectinomycin	1961	S. spectabilis,	Các lậu cầu khuẩn
Gentamycin C	1963	S. flavopersicus	G+, G-
		Micromonospora (Mic)	

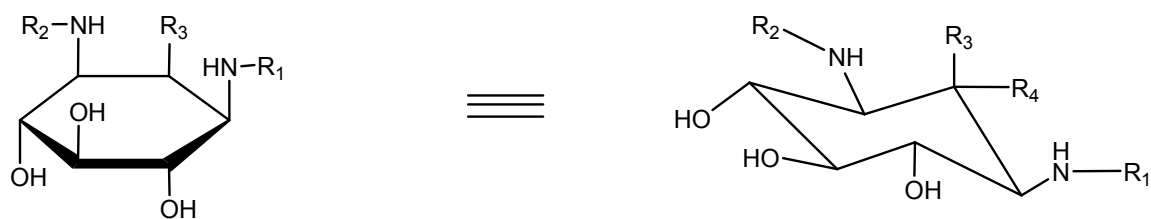
Kasugamycin	1965	Purpurea. Mic.echinospora	
Destomycin	1965	S.kasugaenis	Bảo vệ thực vật
Validamycin	1967	S.rimofaciens	Ký cầu trùng
Kanamycin B	1969	S.hygroscopicus var.limonensis	Bảo vệ thực vật G+, G-
Tobramycin (nebramycin-6)	1969	S.kanamyceticus, Tenebrarius	G+, G-
Sisomycin	1971	S.tenebrarius	
Ribostamycin	1970		G+, G-
Lividomycin	1971	Mic.inyoensis	G+, G-
Micronomicin	1974	S.ribosidificus	G+, G-
Apramycin	1974	S.lividus	G+, G-
Astromycin	1976	Mic. Sagamiensi S.tenebraius	Thuốc thú y, thức ăn gia súc G+, G-
		Mic.Olivoasterospora	
Các aminoglucosid tổng hợp			
Dhydrosteptomycin	1974		G-, Mycob
Amikacin	1973		G+, G-
Dibekacin	1975		G+, G-
Metilmycin	1976		G+, G-
Habekacin	1981		G+, G-

Mycob: mycobacterium.

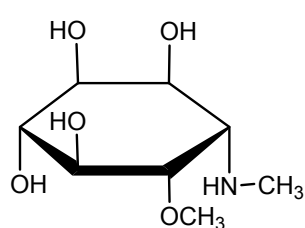
* Cấu trúc và tính chất hóa học của các kháng sinh aminoglycozid

Cấu trúc hóa học của các aminoglycozid

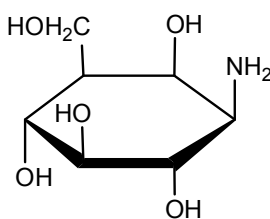
a. Phần aglucon hay genin là các hợp chất chứa vòng cyclitol (poliancol vòng) trong đó có 2 nhóm OH ở vị trí C-1, C-3 (1,3) hoặc C-1, C-4 (1,4) được thay bằng 2 nhóm amino (-NH₂) hoặc guanidine (- HNC(NH)NH₂). Các aminoglycozid cũng được phân nhóm trên cơ sở cấu trúc của aglucon (của cyclitol). Phân nhóm tiếp nữa có thể theo số phần đường/aminoglycozid, chất lượng của nó và vị trí gắn kết của nó với aglucon. Aglucon (cyclitol) có thể là dẫn xuất của 1,3-diamino-(streptidin (I), streptamin (II), 2-deoxistreptamin (III)(DOS), 1,4-diamino-(fortamin(IV)), monoamino-(validamin)(V) hoặc không có chứa nhóm amino (inositol) (VI) của cyclitol. Sau đây là một số cấu trúc một số agluco chính của các aminoglycosid (Hình 20-18).



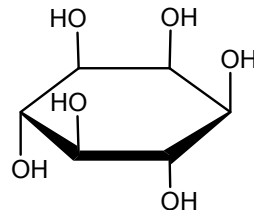
Streptidin (I)
Streptamin (II)
2-Deoxistreptamin (DOS) (III)



Fortamin (IV)



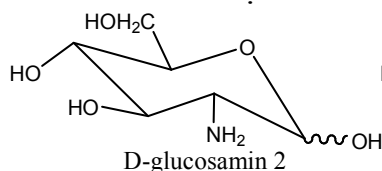
Validamin (V)



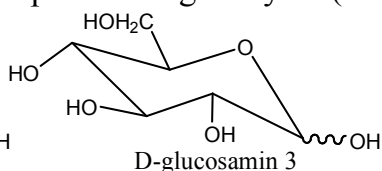
L-(+)-inositol (VI)

Hình 20.18: Các cấu trúc aglucon chủ yếu của các kháng sinh nhóm aminoglucozid

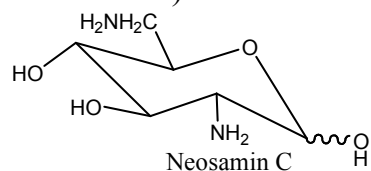
b. Phần đường: Gồm các đường có amin hoặc không có amin 6 hoặc 5 cạnh. Sau đây là cấu trúc của một số thành phần đường chủ yếu. (Xem hình 20-19).



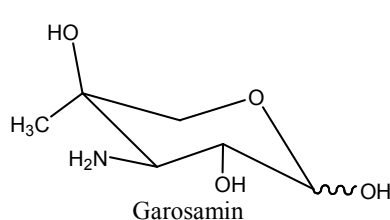
D-glucosamin 2



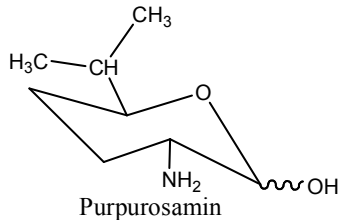
D-glucosamin 3



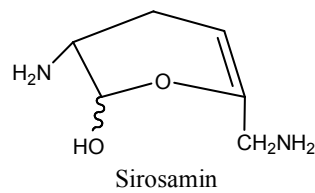
Neosamin C



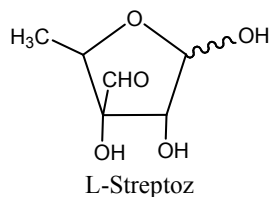
Garosamin



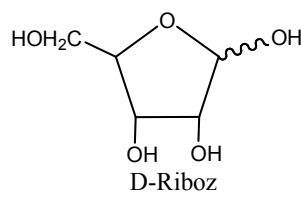
Purpurosamin



Sirosamin



L-Streptoz



D-Riboz

Hình 20.19: Các cấu trúc đường chủ yếu của các kháng sinh nhóm aminoglucozid

* Phân nhóm các kháng sinh aminoglycozid

Việc chia nhóm các kháng sinh aminoglycozid quan trọng theo phần cyclitol (phần aglucon) có thể thấy trong các phân nhóm sau:

- Các kháng sinh của Streptidin (I) có Streptomycin (20-237)
- Các kháng sinh của Streptamin (II) có Spectinomycin (20-238)
- Các kháng sinh của 2-deoxistreptamin (III) theo vị trí gắn kết của nó với phần đường có các nhóm sau:

+ Nhóm dẫn xuất thế ở vị trí 4,5 bao gồm: neomycin (20-239), paramomycin (20-240), lividomycin (20-241) và ribostamycin (20-242).

+ Nhóm dẫn xuất thế ở vị trí 6,4 gồm có: kanamycin A (20-243), kanamycin B (20-244), tobramycin (20-245), dibecacin (20-246), amincacin (20-247), gentamycin C₁ (20-248), gentamycin C₂ (20-249), gentamycin C₂₀ (20-250), sagamycin (20-251), sisomycin (20-252), netimycin (20-253).

+ Nhóm các dẫn xuất có một nhóm thế ở vị trí C-5 gồm có hygromycin B (20-254), destomycin B (20-255).

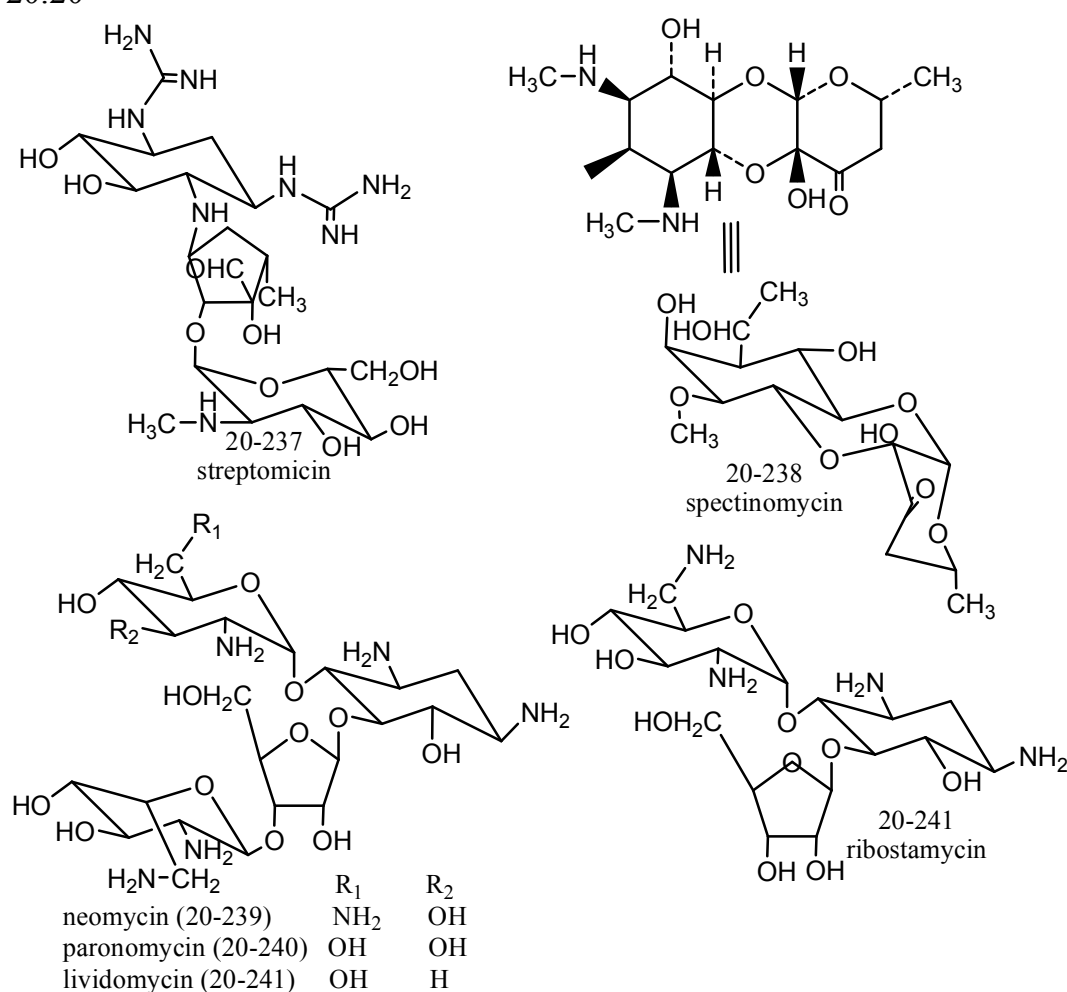
+ Nhóm dẫn xuất có một nhóm thế ở C-4 có apramycin (20-256)

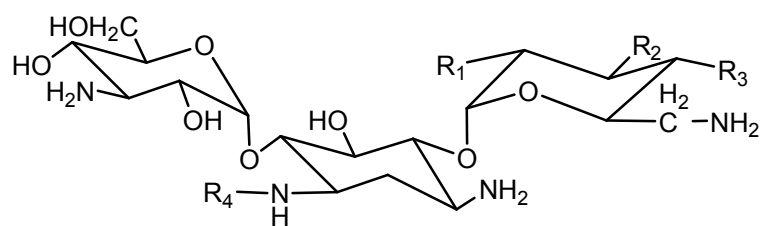
Các kháng sinh khung fortamin (IV) có fortimycin (20-257).

Kháng sinh nhóm validamin (V) (monocyclitol) có validamycin A (20-258).

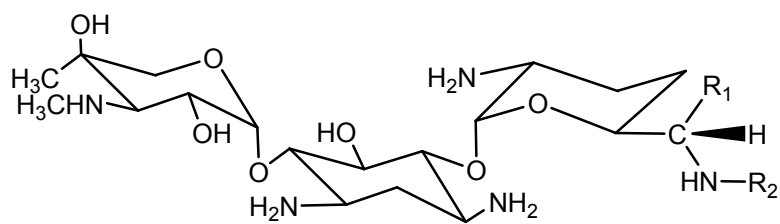
Kháng sinh nhóm cyclitol trung tính (L-(+)-inositol (VI)) có kasugamycin (20-259).

Cấu trúc các kháng sinh chủ yếu của nhóm aminoglycosid có thể thấy trong hình 20.20

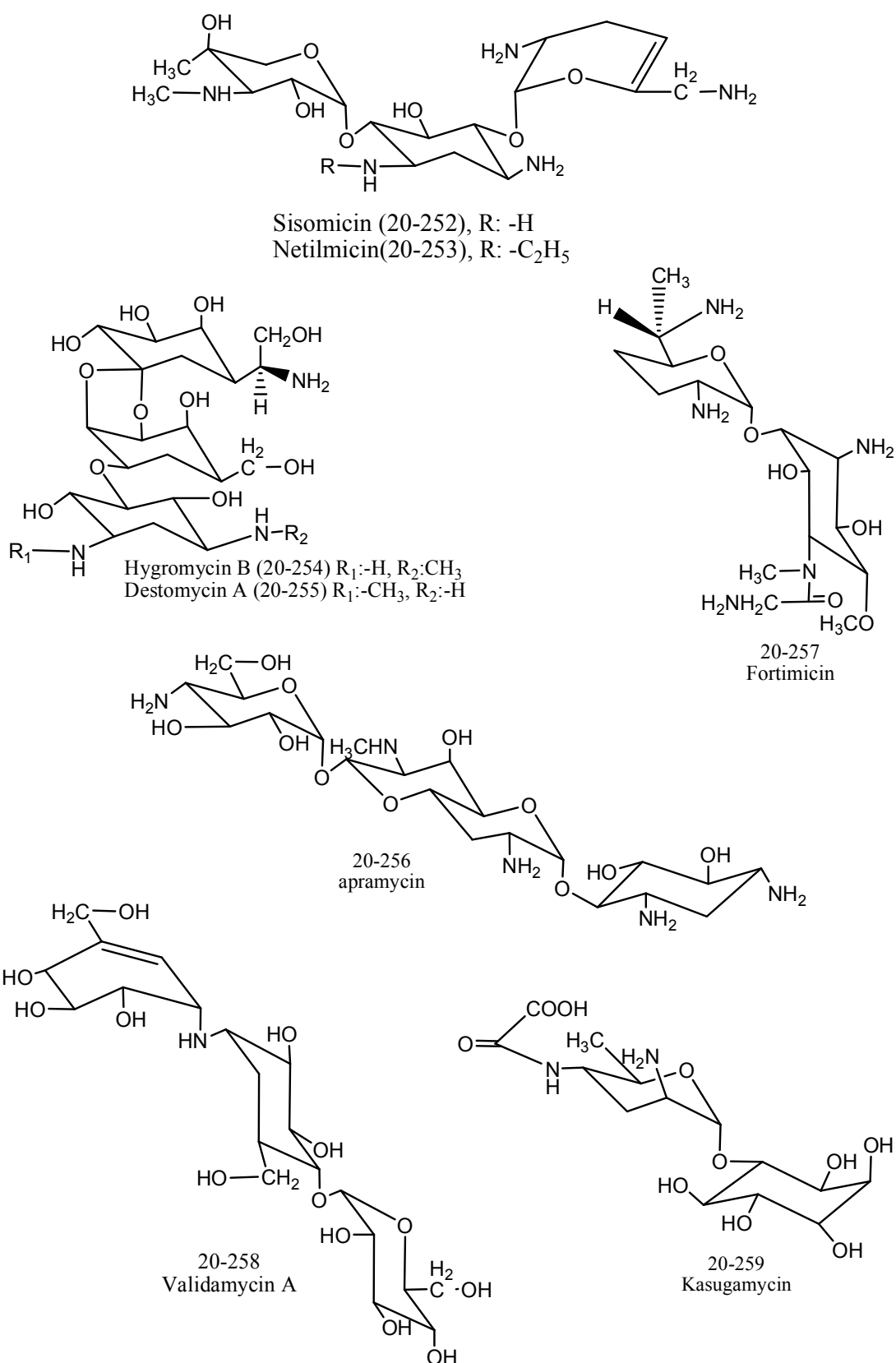




	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Kanamycin A (20-243)	-OH	-OH	-OH	-H
Kanamycin B (20-244)	-NH ₂	-OH	-OH	-H
Tobramycin (20-245)	-NH ₂	-H	-OH	-H
Dibekacin (20-246)	-NH ₂	-H	-H	-H
Amikacin (20-247)	-NH ₂	-H	-H	-H
	-OH	-OH	-OH	-COCH(OH)CH ₂ CH ₂ NH ₂



	R ₁	R ₂
Gentamicin C ₁ (20-248)	-CH ₃	-CH ₃
Gentamicin C ₂ (20-249)	-CH ₃	-H
Gentamicin C ₁₀ (20-250)	-H	-H
Sagamicin (20-251)	-H	-CH ₃



Hình 20.20: Các kháng sinh chủ yếu của nhóm aminoglycozid (tiếp theo)

* Tính chất sinh học và lâm sàng của các kháng sinh aminoglycozid

Hầu như tất cả các kháng sinh aminoglycozid đều có hoạt phổ rộng. đều có tác dụng chống lại vi khuẩn G(+), G(-) và các vi khuẩn chịu axit (Mycobacteriales). Phổ tác dụng của chúng duy nhất chỉ có một thiếu sót đó là không đủ mạnh để chống lại các vi

khẩn kỵ khí clostridia, Peptococcus...và các loại khác nhau của Streptococcus. Một số aminoglycosid (higromycin B, destomycin) có hiệu lực chống lại các ký sinh trùng động vật đơn bào và sâu bọ, nổi bật là paronomycin trong phạm vi lâm sàng có thể sử dụng để chống lại động vật đơn bào. Validamycin và kasugamycin bên cạnh tác dụng kháng khuẩn chúng còn có hiệu lực tới các loại nấm gây hại cây trồng.

Ưu việt lớn nhất của các aminoglycosid là tác dụng tuyệt vời với các trường hợp bệnh do vi khuẩn loại G(-) gây ra, mà trước hết là trong các lây nhiễm do Pseudomonas, Proteus và Klebsiella. Tác dụng của chúng (trừ spectinomycin và kasugamycin) là diệt khuẩn. Trong quá trình sử dụng thường xuất hiện kháng thuốc, đặc biệt trong các trường hợp sử dụng dài ngày. Cơ chế hình thành kháng thuốc đã được xác định là trong quá trình dùng thuốc các vi khuẩn kháng lại bằng cách sản xuất ra các enzym bất hoạt (các enzym phosphory hóa, axetyl hóa, adenyl hóa...).

Không có bất kỳ một aminoglycosid nào có khả năng hấp thụ qua đường tiêu hóa (qua màng ruột) do đó chỉ có thể sử dụng qua đường tiêm. Các tác dụng phụ của các kháng sinh nhóm aminoglycosid thường là gây độc thận và tác hại đến thính giác (ototoxic). Trong lâm sàng thường được sử dụng dưới dạng tiêm bắp, thuốc hấp thu rất tốt, đạt nồng độ thuốc trong máu tối đa là 30-90 phút, thời gian bán hủy ($t_{1/2}$) của thuốc 2-3 giờ. Trong các trường hợp nguy kịch khuyến cáo nên tiêm ven.

Thuốc đào thải nhanh trong thời gian 12-24 giờ và hầu như đi qua thận dưới dạng nguyên vẹn, phần nhỏ tái hấp thu qua các ống lượn và được làm đậm đặc lại trong thận và vì thế cũng là nguyên nhân gây độc cho thận. Một tác dụng đáng quan tâm khác là gây rối loạn cân bằng chức năng nghe. Tác dụng phụ này sẽ hết khi thôi không dùng thuốc. Các kháng sinh aminoglycosid cũng có thể có độc tính thần kinh.

Các thuốc chủ yếu: Gentamycin, Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Paramomycin, Spectinomycin, Tobramycin, Sisomicin, Amikacin, Netilmycin, Kasugamycin và Validamycin.

* SẢN XUẤT CÁC AMINOGLYCOSID (SINH TỔNG HỢP)

- Các KS aminoglycosid chủ yếu được sản xuất ra bằng con đường lên men (đã tổng hợp được hầu hết các KS loại này bằng con đường hoá học nhưng chưa sản xuất được quy mô công nghiệp)

- Thành phần chủ yếu để xây dựng lên kháng sinh aminoglycosid là : phần cyclitol, phần aminoglucoz/glucos

Công nghiệp lên men sản xuất các kháng sinh aminoglycosid yêu cầu đến oxy, thực hiện ở nhiệt độ 28-30 °C, trong thời gian 4-7 ngày. Thể tích các thùng lên men khoảng 50-150 m³. Sử dụng glucoz, tinh bột hoặc dextran làm nguồn cung cấp cacbon. Trong từng trường hợp có cho thêm các nguyên tố vi lượng (ví dụ sản xuất gentamycin cần cho thêm ion Co³⁺. Lượng kháng sinh thường đạt được 1000-4000mg/1lít (trường hợp *streptomycin*, *kasugamycin*, *validamycin* còn cao hơn mức này).

Thường trong lên men mỗi một chất thì bên cạnh thành phần sản phẩm chính còn tạo ra các sản phẩm phụ. Thường là những chất hàm lượng không nhiều, nhưng lại có cấu trúc, nhóm chức gần giống nhau nên việc tách phân lập là vấn đề cần phải quan tâm.

Ngày nay việc phân lập các aminoglycosid hầu như chỉ sử dụng phương pháp trao đổi ion. Từ dịch lên men các kháng sinh mang tính bazơ mạnh bền vững trong kiềm,

được hấp phụ qua nhựa trao đổi cation bazơ yếu (Amberlite, IRC-50, BioRex-70, Varion-KCG) ở giá trị pH trung bình, sau đó với dung dịch amoni hidroxi, bằng kỹ thuật rửa giải chọn lọc thu hỗn hợp hoạt chất. Tiếp tục tinh chế, phân lập hoặc tách loại sản phẩm phụ bằng sử dụng sắc ký trao đổi ion.

Sau đây là một ví dụ về sản xuất streptomycin.

Bao tử *Streptomyces griseus* giữ trong cát được sấy sang thạch nghiêng rồi chuyển sang bình lắc tạo bình giống [môi trường nhân giống (%) : cao men bia (0,5); glucos (3); amoni sunfat (0,3); CaCO_3 (0,6); KH_2PO_4 (0,02); NaCl (0,25) pH = 7]

Cấy giống vào nồi ủ cấp 1 ở 27 °C, có thông khí, khi khuẩn ty thể đủ lớn thì chuyển sang nồi ủ cấp 2, nhân giống thêm khoảng 40 giờ. Sau đó chuyển sang nồi lên men. Duy trì các thông số: nhiệt độ lên men 27 °C, thông khí 0,5 l/phút/lít; pH môi trường = 8; thời gian 95-100h (đến khi hàm lượng kháng sinh không tăng) chuyển khối dịch lên men sang nồi đậm, thêm nước mềm và dinatri photphat để tủa ion canxi, lọc. Dịch lọc điều chỉnh về pH = 7 và cho đi qua cột trao đổi có chứa nhựa cacboxylic (Amberlite IRC 50) đến khi nhựa đã bão hoà streptomycin thì rửa cột bằng HCl hoặc H_2SO_4 1N.

Dịch phản ứng hấp phụ được tẩy màu bằng than hoạt, lọc. Dịch lọc lại cho đi qua cột trao đổi cationit (KY-2-20) để loại bỏ muối khử màu bằng than hoạt. Lọc, thu được dịch lọc chứa streptomycin. Dịch lọc này được cất chân không (liên tục) để cô đặc. Axit hoá dịch cô đặc với H_2SO_4 để tạo muối, thêm than hoạt, khử màu. Lọc, dịch lọc được lọc qua màng lọc sinh học để loại chỉ nhiệt tố và vô trùng hoá. Dịch lọc được nén vào máy sấy phun tạo bột khô streptomycin sunphat. Đóng lọ trong phòng vô trùng.

g. CÁC KHÁNG SINH MACROLID

* MỞ ĐẦU VÀ ĐÔI NÉT VỀ LỊCH SỬ CỦA NHÓM KHÁNG SINH MACROLID

Kháng sinh macrolid đầu tiên được phát minh năm 1950 đó là *picromycin*, kế sau đó là vào năm 1952 lại tìm ra *erythromycin* một kháng sinh macrolid quen biết nhất và quan trọng nhất ngày nay. Biết rằng, cho đến nay trong nghĩa hẹp của kháng sinh macrolid người ta đã tìm thấy trên 200 hợp chất. Các kháng sinh loại này chủ yếu tác dụng trên gram (+).

Đặc trưng hoá học các kháng sinh macrolid là có một vòng lactam lớn (12 đến 17 cạnh), thường là 12, 14, 15 hoặc 16 nguyên tử), trên đại vòng lacton này có phân nhánh, với đa nhóm chức, được gắn kết với cấu trúc đặc biệt của đường trung tính (glucos) hoặc đường amin (aminoglucos) bằng liên kết glucosidic.

- Liệt kê vào nhóm này còn có polien-macrolid (*Nystatin*) có số cạnh của đại vòng khoảng 24-44, monolacton, dilacton có số cạnh đại vòng 8-52, macrotetralid.
- Kháng sinh quan trọng nhất trong nhóm là *erythromycin*

* CÁC VI SINH VẬT SẢN XUẤT RA CÁC MACROLID.

Các kháng sinh macrolid chỉ có các chủng thuộc *Actinomyces*, như *Streptomyces*, *streptoverticillium* và *Micromonospora* sản sinh ra. Phần lớn các macrolid được tạo ra với phức gồm nhiều (3-10) thành phần. Các kháng sinh macrolid quan trọng nhất đang được sử dụng trong thực tế, năm tìm ra chúng, chủng vi sinh vật sản sinh ra kháng sinh được tổng kết lại trong *bảng 20-11*.

Bảng 20.11. Các macrolid tự nhiên sử dụng trong thực tế năm và chủng sinh vật sản sinh ra chúng.

Tên kháng sinh	Năm chế	Chủng vi sinh vật sản sinh ra	Tác dụng
<i>Erythromycin (A)</i>	1952	<i>S. erythraeus, S. griseoplanus</i>	G +
<i>Carbomycin</i>	1952	<i>S. halstedii</i>	G +
<i>Leucomycin</i>	1953	<i>Streptovericillium kitasatoensis</i>	G +
<i>Spiramycin</i>	1954	<i>S. ambofaciens</i>	G +
<i>Oleandomycin</i>	1955	<i>S. antibioticus</i>	G +
<i>Tylosin</i>	1961	<i>S. fradiae</i>	G +, Th.T.Y, T.A, My
<i>Josamycin (Leucomycin A₃)</i>	1967	<i>S. narbonensis</i> or <i>Josemyceticus</i>	G +, T.A
<i>Midecamycin**</i>	1971	<i>S. mycarofaciens</i>	G +
<i>Maridomycin**</i>	1973	<i>S. hygroscopicus</i>	G +
<i>Roasaramycin</i>	1973	<i>Mic. Rosaria</i>	G +
<i>Ivermectin</i>	1978	<i>S. avermitilis</i>	K, Th, T, Y

Ghi chú (của Bảng 20.11)

* Các thuốc đã không còn trên thị trường

** chỉ có ở dạng dẫn xuất axyl hoá (axetyl, propionyl); G+: Gram dương; T>A thức ăn gia súc Th.T.Y : Thuốc thú y, My: micoplasma; K: ký sinh trùng.

* CÁC TÍNH CHẤT HOÁ HỌC CỦA CÁC KHÁNG SINH MACROLID

. Đặc tính lý, hoá tính

- Là những hợp chất thân mỡ, vị đắng, hoà tan được trong dung môi hữu cơ.
- Do có phân đường amin nên có tính bazơ, dễ tan trong axit nhưng không bền trong axit.

- Phân tử lượng từ 500-900, vòng lacton dễ thuỷ phân trong môi trường qua kiềm hay quá axit.

. Cấu trúc:

Các macrolid bao gồm hai phần: aglucon (hoặc genin) và phân đường.

- Phần aglucon là vòng lacton lớn gồm 12 đến 16 nguyên tử tạo thành vòng 12 đến 16 cạnh, các nhóm thế trên vòng có thể oxo, hydroxyl, metoxy, ankyl (chủ yếu là metyl) formyl-metyl nối đôi và nối đôi liên hợp. Nhóm thế formyl- metyl đặc trưng cho các macrolit có vòng 16 nguyên tử (16 cạnh), các nhóm hydroxyl trong các phân tử các hợp chất thiên nhiên thường được axyl hoá (với các nhóm axetyl, izopropanoyl, isobutanoyl, n-axyl...).

- Phần đường: gồm các đường trung tính (glucoz) và đường amin (aminoglucoz). Các đường amin đưa lại tính bazơ cho phân tử macrolid, các đường bao gồm : desosamin, cladinoz, Oleandroz, mycaroz, forosamin, mycaminoz.

Phân nhóm: Căn cứ vào số nguyên tử của vòng lớn lacton để phân nhóm:

Vậy có nhóm vòng 12, 14, 15, 16. Một số macrolid quan trọng trong nhóm có thể thấy trong bảng 20-12. Chỉ rất ít kháng sinh macrolid tự nhiên thuộc nhóm 12 hay 15 cạnh còn lại đại bộ phận là loại (có trên 100 hợp chất).

CÁC KHÁNG SINH MACROLID BÁN TỔNG HỢP

Các kháng sinh macrolid bán tổng hợp được điều chế đi từ một số macrolid tự nhiên bằng cách biến đổi một số nhóm thế để đạt được mục tiêu là khắc phục những nhược điểm của chất kháng sinh gốc ví dụ từ erythromycin A, khi thay đổi một số nhóm thế tạo ra các chất bán tổng hợp bền hơn với axit dạ dày, mở rộng phổ tác dụng và cải thiện tính chất dược động học:

Thay nhóm oxo bằng oxim thì thu được *roxythromycin* (20-272).

Thay nhóm OH ở C-7 bằng nhóm metoxy (OCH_3), được *clarithromycin* (20-273)
Mở rộng vòng lacton ra thành vòng 15 nguyên tử (có chứa một nguyên tử nitơ), để thay C=O ở vị trí 10 bằng nhóm -N-(CH_3) CH_2 thì thu được *azithromycin* (20-274).

Thay CH_3 ở C-9 bằng flo thu được *flurithromycin* (20-275) bền với axit.

Công thức	R'	R''	R'''
<i>Erythromycin A</i> (20-261)	-OH	-CH ₃	công thức
<i>Roxythromycin</i> (20-272)	-OH	-CH ₃	
<i>Clarithromycin</i> (20-273)	-OCH ₃	-CH ₃	
<i>Flurithromycin</i> (20-275)	-OH	-F	
<i>Azithromycin</i> (20-274)	-OH	-CH ₃	
<i>Dirithromycin</i> (20-276)	-OH	-CH ₃	

* CÁC ĐẶC TÍNH SINH HỌC VÀ LÂM SÀNG CỦA CÁC MACROLID

Phổ tác dụng:

- Các kháng sinh macrolid có phổ tác dụng tương đối hẹp, nhạy cảm với các vi khuẩn
- Gram dương: Tụ cầu, phế cầu, liên cầu, trực khuẩn than, bạch cầu.
- Gram âm: Lậu cầu, màng não cầu.
- Trên một số vi khuẩn khác: *Mycoplasma*, *Rickettsiae*, *Chlamydiae*...
- Không nhạy cảm với phần lớn vi khuẩn Gram âm, nhất là các vi khuẩn gây bệnh đường ruột do kháng sinh khó vượt qua màng tế bào vi khuẩn và nội bào.

Tác dụng phụ: Các kháng sinh macrolid ít độc, dung nạp tốt và ít có tác dụng phụ (5-15%). Tác dụng phổ biến nhất là vấn đề tiêu hoá (đau bụng, nôn mửa, ỉa chảy), đặc biệt là dùng liều cao và kích ứng tại chỗ. Để tránh điều này lúc tiêm cần truyền chậm... Tác dụng phụ ít gặp là: lên mẩn ngứa, tai điếc (có phục hồi).

Dược động học:

Các kháng sinh macrolid hấp thu tốt ở đường tiêu hoá; vào cơ thể phân bố ở mọi tổ chức, nhưng tập trung cao hơn ở các mô nội tạng (gan, phổi, thận), hạch bạch huyết, tuyến tiền liệt, xương, răng, Đào thải yếu qua đường gan, mật.

Với các đặc tính trên, các kháng sinh macrolid chỉ uống điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn tập trung cao.

Chỉ định: Các kháng sinh macrolid có tác dụng tương đối giống nhau mà trong các kháng sinh macrolid thì erythromycin là quan trọng nhất. Erythromycin dùng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn như viêm phế quản, viêm ruột do *Campylobacter*, hạ cảm, bạch hầu, viêm phổi và các nhiễm khuẩn do *Legionella*, viêm kết mạc trẻ sơ sinh và viêm kết mạc do *chlamidia* ho gà, viêm phổi, (do *Mycoplasma*, *Chlamydia*, các loại

viêm phổi điển hình và cả *Streptococcus*, viêm xoang, phối hợp với *neuomycin* để phòng nhiễm khuẩn khi tiến hành phẫu thuật ruột.

Erythromycin có thể dùng cho các người bệnh bị dị ứng với các kháng sinh β -lactam và nên dành riêng cho người bệnh dị ứng với penicillin. Có thể dùng thay thế cho penicillin trong dự phòng dài hạn thấp khớp cấp.

Phạm vi sử dụng của một số kháng sinh macrolid khác nhau:

Trong điều trị cho người thì *erythromycin* là kháng sinh macrolid quan trọng nhất. Mỗi năm chỉ cần sản xuất một tấn.

Spiramycin chủ yếu chỉ giới hạn dùng cho thú y. Còn sử dụng cho người ở một số nước châu Âu và các nước Nam Mỹ đã bị hạn chế.

Các kháng sinh macrolid mới nhất như *midecamycin*, *maridomycin* thì ý nghĩa sử dụng của chúng còn chưa được xác định một cách chắc chắn, các thuốc này chỉ mới sử dụng ở một số nước.

Tylosin thì chỉ sử dụng cho thú y, để điều trị các bệnh đường hô hấp gây ra ở gà và lợn bởi *Mycoplasma*, cũng như sử dụng trong sản xuất thức ăn gia súc, gia cầm với mục đích tăng trọng (cứ phối trộn 100g/1 tấn thức ăn). Ngoài ra tylosin còn được sử dụng để bảo quản thực phẩm.

Các kháng sinh macrolid bán tổng hợp được điều chế ra với mục đích làm tăng độ bền vững, cải thiện mùi vị, cải thiện về tính chất dược động học (hấp thu tốt hơn, tác dụng dài hơn, đảm bảo nồng độ cao trong máu...vv). Các dẫn xuất điều chế ra chủ yếu bằng phản ứng axyl hóa như tạo stearat, lactobionat, succinat, hoặc axetat, propionat...vv.

Hợp chất kháng sinh macrolid bán tổng hợp nữa là *roxithromycin*, là dẫn xuất oxim của erythromycin, có nhiều đặc tính ưu việt, đang có nhiều hứa hẹn trong điều trị.

* CƠ CHẾ TÁC DỤNG, LIÊN QUAN CẤU TRÚC-TÁC DỤNG

* Cơ chế tác dụng:

- Ngăn cản sinh tổng hợp protein
- Ngăn cản gắn kết của tRNA - ngăn cản mắc xích peptid.

* Liên quan cấu trúc tác dụng

- Phân tử có tác dụng nếu chứa cả hai thành phần (aglucon lẫn thành phần đường hoặc amino-đường.

- Với các macrolid có vòng 14 thì khi este hoá nhóm OH, hidrazon hoá, oxim hoá không làm thay đổi tính chất tác dụng.

- Nhóm dimethylamino là điều kiện tiên quyết cho tác dụng kháng sinh

* SẢN XUẤT (SINH TỔNG HỢP)

- Chúng vi sinh vật để sinh tổng hợp erythromycin là *S. erythraeus*

- Đại vòng được xây dựng từ : axetat, propionate, butyrate hoặc glucolat gắn với nhau theo kiểu đầu đuôi

- Thành phần đường: từ gluco, N-metyl, C-metyl của nhóm methiomin

- Thành phần môi trường: tinh bột, bột đậu nành, muối amoni.

- Nhiệt độ lên men 25-28°C

- pH = 8-9

- Xử lý tinh chế; Lọc; chiết với etyl, butyl axetat.

- Tinh chế qua cột.

* Các kháng sinh macrolid chính

- Erythromycin
- Oleandomycin

- Spiramycin
- * Các kháng sinh bán tổng hợp chính

- Mydecamycin
- Josamycin
- Azithromycin
- Clarithromycin

h. KHÁNG SINH LINCOSAMID

Trong nhóm này có *lincosamid* (20-279), đây là kháng sinh tự nhiên được phân lập ra từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces linconensis* vào năm 1962 và *clindamycin* (20-280) là chế phẩm bán tổng hợp đi từ lincosamid. Các kháng sinh nhóm lincosamid có phổ tác dụng và cơ chế tác dụng rất giống các kháng sinh macrolid (erythromycin, oleandomycin) nhưng cấu trúc lại khác hẳn.

Tính chất hoá lý của các kháng sinh lincosamid:

- Có phần đường nên dạng tự do tan trong nước
- Không hấp thụ UV nên định lượng bằng sắc ký lỏng (HPLC)

Phổ tác dụng

Tương tự kháng sinh macrolid cả về phổ và cơ chế tác dụng nhưng các lincosamid có một số đặc điểm riêng:

- Rất nhạy cảm với *Haemophilus*; nhạy cảm với *Clostridium perfringens* nhưng không nhạy cảm với chủng vi khuẩn ruột *Clostridium difficile*, loại có độc tố gây viêm ruột kết màng giả.
- Nhạy cảm với vi khuẩn yếm khí nói chung, loại có nguồn gốc ruột và sinh dục nói riêng nên thuận lợi khi dùng lincosamid để điều trị nhiễm khuẩn vùng bụng và vùng chậu.
- *Staphylococcus aureus* nhạy cảm và ít kháng lại các kháng sinh lincosamid, điều này tạo thuận lợi khi cần thay thế kháng sinh β -lactam trong điều trị.
- Clindamycin còn nhạy cảm với một vài dạng ký sinh trùng sốt rét.
- Không nhạy cảm với *Neisseria* và *Strept. faecalis*.

Sự kháng của vi khuẩn

- Có sự kháng chéo axit giữa lincomycin với các kháng sinh macrolid

Tác dụng không mong muốn

- Viêm ruột kết do có 1 số chủng vi khuẩn không chịu tác dụng của lincomycin sản xuất ra độc tố nồng độ cao gây viêm.

Tính chất dược động học

- Hấp thu tốt ở đường ruột, đào thải qua mật- ruột 60%

Các chế phẩm đại diện

- Lincomycin.HCl lỵ 0,5g x 2 lần / ngày (tiêm bắp)
- Clindamycin phosphate este. Uống hoặc tiêm bắp, tính mạch 0,6 - 2,7 g/ ngày

i. KHÁNG SINH POLYPEPTID (ĐA PEPTID)

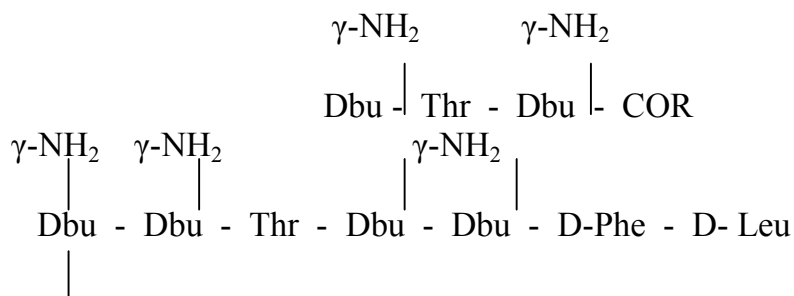
Là các chất có cấu trúc peptid, có tác dụng kháng khuẩn, được chiết suất từ môi trường nuôi cấy một số chủng của *Streptomyces* và *Bacillus*. Hiện dùng trong điều trị có các chất *polymyxin B*, *colistin*, *grammicin*, *tyrothridin* và *bacitracin*.

k. POLYMYCIN B SUBFAT

Polymyxin B được chiết suất ra từ môi trường nuôi cấy *Bacillus polymyxa* với thành phần gồm polymyxin B₁, B₂.

Polymycin B₁, B₂ là N-monoaxyl-đecapeptid gồm vòng peptid 7-axit amin nối với mạch nhánh cũng là một peptid 3 aminoaxit được kết thúc bằng gốc N-axyl (OC-R).

Sản phẩm được dùng là hỗn hợp của polymycin B₁ + B₂ ở dạng muối sunfat.



(Dbu = axit α,γ - diaminobutyric)

Polymyxin B₁ (20-281), R-CO: (+)- 6- methyloctanoyl

Polymyxin B₂ (20-282), R-CO: 6 - methylheptanoyl

Sản xuất :

- Nuôi cấy *Bacillus polymyxa* trong môi trường và nhiệt độ thích hợp
- Lọc lấy dịch lên men, thêm phụ gia tạo phức kết tủa với polymyxin, lọc thu cặn và rửa bằng nước.
- Hòa cặn vào dung dịch muối sunfat của một amin béo mạch thẳng, ngấn trong ancol: polymycin B sunfat được tạo ra, lọc tinh thể, kết tinh lại thu sản phẩm là hỗn hợp polymycin B₁, B₂, bột trắng ngà, rất tan trong nước, ít tan trong cồn.

Phổ tác dụng :

Hầu như không có tác dụng trên vi khuẩn Gram (+), trên vi khuẩn Gram (-): nhạy cảm với *Aerobacter*, *E. coli*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Shigella*, hầu hết *Vibro* và *Yersinia*.

Chỉ định :

Thay thế các kháng sinh cùng phổ tác dụng khi các kháng sinh này không còn hiệu quả, trong các trường hợp viêm não, viêm đường tiết niệu, nhiễm trùng máu do vi khuẩn Gram (-), nhạy cảm với polymycin B.

Liều dùng :

Người lớn, trẻ em tiêm 3 mg/kg/24h, chia 4 lần.

- Dùng ngoài : Thường dùng phối hợp với neomycin, gramicidin điều trị nhiễm khuẩn da, đặc biệt do trực khuẩn mủ xanh, dạng thuốc mỡ 0,05 - 0,1 %.

Độc tính:

- Suy thận
- Thần kinh : dị cảm chân tay và vùng quanh miệng, chóng mặt, trạng thái kích thích, mất phương hướng, giảm lực cơ, mất phản xạ gân.
- Suy hô hấp: liệt hô hấp do ức chế thần kinh cơ.

1. COLISTIN SUNFAT

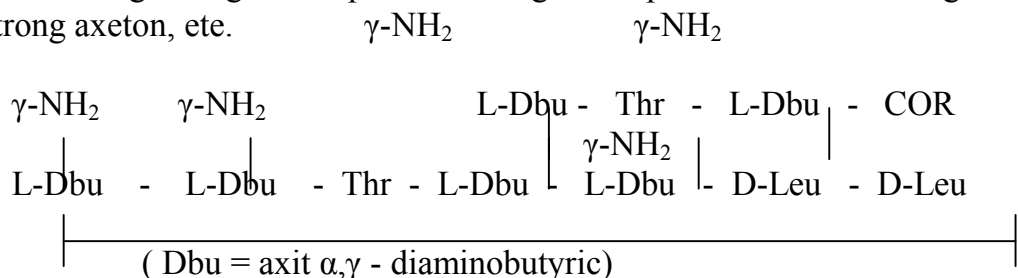
Nguồn gốc:

Colistin được lấy từ môi trường nuôi cấy *Bacillus Colistinum* phân lập từ đất của Nhật Bản. Hiện nay vẫn sản xuất colistin lên men loại chùng này.

Cấu trúc:

Colistin có cấu trúc gần giống với polymycin nhưng thứ tự các axit amin có khác

Colistin A, B (hay còn gọi là Polymyxin E1, E2) là bột mịn màu ánh vàng, không mùi, bền trong không khí và pH axit không bền ở pH kiềm. Dễ tan trong nước, không tan trong axeton, etc.



Colistin A (20-284), R-CO: (+) - 6 - methylloctanoyl (Polymyxin E₁)

Colistin B (20-285), R-CO: 6 - methylheptanoyl (Polymyxin E₂)

Phổ tác dụng :

Phổ tác dụng tương tự polymyxin B nhưng hiệu lực thấp hơn, không tác dụng với *Klebsiella pneumonia*, *Serratia marcescens*, *E. coli* và *Shigella*. Dùng trong điều trị các nhiễm khuẩn ngay cảm, dùng ngoài dung dịch 0,3 % điều trị nhiễm khuẩn tai ngoài; thường phối hợp với neomycin.

Thuốc ít bị vi khuẩn kháng; độc tính như polymyxin B, chú ý độc với thận nhất là sử dụng cho trẻ em.

Chỉ định:

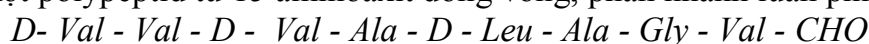
Chỉ sử dụng khi không dùng được các thuốc khác trong các điều trị sau:

- Điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa
- Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram (-), nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm khuẩn thận, nhiễm khuẩn đường niệu-sinh dục do các vi khuẩn nhạy cảm(dùng theo đường tiêm)
- Điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp
- Điều trị nhiễm khuẩn tai ngoài (nhỏ vào tai)

m. GRAMYCIDIN

Nguồn gốc:

Gramycidin được chiết ra từ dung dịch nuôi cấy *Bacillus brevis*. Chế phẩm là một hỗn hợp kháng sinh polypeptid có 4 đồng phân gramicidin A, B, C, D mà trong đó thành phần chủ yếu (87%) là gramicidin A. Gramicidin được cấu tạo là một polypeptid từ 15 aminoaxit đóng vòng, phân nhánh luân phiên, dạng L,D.



Thành phần chế phẩm được dùng: Gramicidin A (87,5%); B (7,1%); C (5,1%); D (0,3%); là bột kết tinh màu trắng ngà, không mùi, không tan trong nước, ete cacbua hidro. Tan trong etanol, piridin, axit axetic, tạo dung dịch keo với nước.

Công dụng : Do không tan trong nước, bị dịch cơ thể làm mất hoạt tính, độc tính cao, nên không dùng điều trị nhiễm khuẩn toàn thân. Thường kết hợp với các kháng sinh nhạy cảm với vi khuẩn Gram (-) như polymyxin B, neomycin điều trị nhiễm khuẩn da và mắt. Thuốc mỡ tra mắt nồng độ gramicidin 0,0025% (trong thành phần phối hợp với polymyxin B).

r. KHÁNG SINH NHÓM RIFAMYCIN

Nguồn gốc:

Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces mediteranei* phân lập được một số hợp chất kháng sinh có hiệu lực kháng khuẩn thấp đó là *rifamycin B, O, S, X*. (20-287, 20-288, 20-290)

Công thức chung:

Từ các kháng sinh tự nhiên (20-287) - (20-290) người ta đã bán tổng hợp ra các kháng sinh khác có hoạt lực mạnh hơn và được dùng trong thực tế điều trị đó là : *rifamycin SV* (20-201); *rifamide* (20-292); *rifampin* (20-293); *rifapentin* (20-294); *rifabutin* (20-295); *rifaximin* (20-296).

	R	R	R''	
<i>Rifamycin B</i> (20-287,	-OH	-OCH ₂ COOH	-H	1960
<i>Rifamycin O</i> (20-288),	=O	-(1,3-dioxolan-4-on)-2-yl	-H	1967
<i>Rifamycin S</i> (20-289),	=O	=O	-H	1960
<i>Rifamycin X</i> (20-290),	=O	=N ⁽⁺⁾ N ⁽⁻⁾	-H	1961
<i>Rifamycin SV</i> (20-291),	-OH	OH	-H	1960
<i>Rifamide</i> (20-292),	-OH	OCH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	-H	1963
<i>Rifampin</i> (20-293),	-OH	OH	công thức	1966
<i>Rifapentine</i> (20-294),	-OH	OH	công thức	1976
<i>Rifabutin</i> (20-295),	=O	công thức	công thức	1979
<i>Rifaximin</i> (20-296),	-OH	công thức	công thức	1981

Các hợp chất trong nhóm có phổ tác dụng cũng như cơ chế tác dụng gần giống như nhau.

Trong số các kháng sinh trong nhóm này thì *rifamycin* hay còn gọi là *rifampin* (20-293) là đã được sử dụng nhiều nhất.

p. RIFAMPICIN.

Rifampicin là kháng sinh bán tổng hợp sử dụng nhiều nhất, phổ biến nhất của nhóm, sử dụng trong điều trị bệnh lao, bệnh phong.

Rifampicin. (20-293) có tên gọi rifampin, rifadin là rifamycin SV (20-291) gắn nhóm thế (4-metyl-1-piperazinyl) imino metyl vào vị trí C-3 thay H. Sự thay đổi này làm cho rifampicin có nhiều ưu điểm so với rifamycin SV: hấp thu tốt ở đường tiêu hóa, chịu được axit dạ dày nên có thể dùng được bằng đường uống, thời gian tác dụng kéo dài hơn. Vì vậy rifampicin là chế phẩm được dùng phổ biến nhất.

- Tính chất vật lý hóa học: trong dung dịch không bền, liên kết este dễ thủy phân
- Cơ chế tác dụng: ức chế enzym tổng hợp RNA phụ thuộc DNA của vi khuẩn
- Dược động học : hầu như 100% hấp thu theo đường tiêu hóa
- Phổ tác dụng

Rifampicin là một kháng sinh phổ rộng, invitro có tác dụng tốt với cầu khuẩn Gram (+) và Gram (-) nhưng hiệu quả lâm sàng chưa được khẳng định.

Rifampicin. Nhạy cảm với hầu hết các vi khuẩn Gram (+), mạnh nhất trên *Staph. Pyrogens*, *Strep. Pyrogens* và *Strep. Viridans*; tác dụng trên một số vi khuẩn Gram (-): *H.influenza*, *Neisseria*. Đặc biệt nhạy cảm với *Mycobacterium tuberculosis* và *Myco. Leprae* (trực khuẩn lao và phong). Tuy nhiên các vi khuẩn nhạy cảm lại kháng lại rifampicin rất nhanh, trừ trực khuẩn lao và phong, vì lẽ đó hiện nay rifampicin ít được dùng điều trị rộng rãi mà chủ yếu chỉ sử dụng trong phác đồ phối hợp điều trị lao và phong: (Điều trị lao: INH + rifampicin + Dapson; điều trị phong: Rifampicin + Dapson).

Rifampicin cũng còn được dùng dự phòng viêm màng não, viêm phổi do *H.influenza*. một số dạng nhiễm khuẩn do *Neisseria*.

Chỉ định

- Điều trị lao kết hợp với các thuốc trị lao khác như INH, dapson. Ethambutol, streptomycin.
- Điều trị bệnh phong: kết hợp với Dapson
- Một số chỉ định khác
 - + Viêm màng não do *Haemophilus influenza* và *Neisseria meningitides*
 - + Điều trị nhiễm khuẩn nặng do các *Staphylococcus* kể cả các chủng đã kháng methicillin và đa kháng.
 - + Nhiễm *Mycrobacterium* không điển hình ở người bị AIDS cũng phải phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác cũng giống như điều trị lao.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với rifampicin
- Rối loạn chuyển hóa perthylin ở những người nhạy cảm do một cơ chế liên quan tới việc gây cảm ứng enzym Cytochrom P450 ở gan.

s. NHÓM KHÁNG SINH CHỐNG NẤM

Các kháng sinh này không tác động trên vi khuẩn chỉ tác dụng lên nấm.

* PHÂN LOẠI

Có loại có nguồn gốc sinh học, có loại có nguồn gốc tổng hợp hóa học

Nguồn gốc sinh học gồm có:

- Cấu trúc thuộc nhóm polyen: *nystatin* (20-297), *amphotericin* (20-298)
- *Grisepfulvin* (20-299)

* Nguồn gốc tổng hợp

- *5-flu-cytosine*
- Dẫn xuất imidazol *clotrimazole*, *miconazole*, *ketoconazole*, *itraconazol* vv...

Trong chương trình này chỉ đề cập các thuốc có nguồn gốc sinh học, còn các thuốc tổng hợp sẽ được đề cập tới trong chương các thuốc kháng nấm.

q. NYSTATIN (20-297) VÀ AMPHOTERICIN B (20-298)

Nystatin (20-297) là hợp chất được chủng *streptomycin noursei*, *S. aureus* và một số chủng *Streptomyces* khác sản sinh ra, còn *amphotericin* (20-298) do chủng *Streptomyces nodosus* sản xuất ra, cả hai đều có cấu trúc gần giống nhau chỉ có khác nhau về vị trí một số nhóm thế trong hợp chất. Cả 2 đều thuộc nhóm cấu trúc polyen vòng lacton 36 cạnh là loại đặc biệt của macrolit

- Sự khác nhau giữa *natamycin*, *nystatin* và *amphotericin* B về số liên kết đôi
- Dược lý và cơ chế tác dụng là thuốc kháng nấm phổ rộng
- Cơ chế tác dụng gắn kết với sterol của màng tế bào nấm
- Chỉ định dự phòng và điều trị nấm ở da và niêm mạc (miệng, đường tiêu hóa, âm đạo).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đái Duy Ban, *Thuốc chữa bệnh cho người và động vật*, NXB Khoa học và kỹ thuật.
2. Phan Đình Châu, *Hóa dược và kỹ thuật tổng hợp 3*, NXB Khoa học và kỹ thuật.
3. *Hóa dược - dược lý*, sách đào tạo dược sĩ trung học, NXB Y học.
4. Trịnh Thanh Đoan, Nguyễn Đăng Quang, Hoàng Trọng Yên, *Hóa hữu cơ*, NXB Giáo dục, 1992.
5. Đặng Như Tại, *Cơ sở hóa học lập thể*, NXB Giáo dục Hà Nội, 1998.
6. Nguyễn Minh Thảo, *Tổng hợp hữu cơ*, NXB Đại học Quốc gia Hà Nội.

MỤC LỤC

CHƯƠNG 1: Vitamin.....	1
Đại cương.....	1
1.1. Các vitamin tan trong chất béo	3
1.2. Các vitamin tan trong nước	20
CHƯƠNG 2: Chất kháng sinh	23
Đại cương.....	23
2.1. Định nghĩa kháng sinh	23
2.2. Cơ chế tác dụng	24
2.3. Đơn vị kháng sinh.....	24
2.4. Hoạt tính kháng sinh đặc hiệu	24
2.5. Phổ kháng khuẩn của kháng sinh	24
2.6. Hiện tượng kháng thuốc và bản chất kháng thuốc của vi sinh vật.....	24
2.7. Điều chỉnh sinh tổng hợp kháng sinh	26
2.8. Phân nhóm kháng sinh	27
2.9. Ý nghĩa kinh tế của kháng sinh	28
2.10. Các thuốc kháng sinh nhóm β -lactam.....	28
2.11. Các thuốc kháng sinh khác.....	54
Tài liệu tham khảo	97

CHƯƠNG 3. THUỐC TÁC DỤNG TỚI HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

3.1. Cấu tạo và hoạt động của hệ thần kinh thực vật

Phần của hệ thần kinh phục vụ cho sự bảo tồn, sinh sản và sinh trưởng của cơ thể được gọi là hệ thần kinh thực vật. Hệ thần kinh thực vật trực tiếp điều khiển hoạt động của các cơ quan tim, mạch máu, tiêu hóa, hô hấp, bài tiết và sinh sản. Hoạt động của các bộ phận nêu trên có liên quan đến các hoạt động ngoài ý muốn, nó có vai trò điều hòa để giữ cho cơ thể giữ được sự ổn định trong khi môi trường sống luôn luôn thay đổi. Do tính độc lập ít nhiều không phụ thuộc một cách tuyệt đối vào hệ thần kinh trung ương của nó nên hệ thần kinh thực vật còn được gọi là hệ thần kinh tự động.

Hệ thần kinh thực vật có cả phần trung ương và phần ngoại biên

Hệ thần kinh thực vật hình thành từ những trung tâm trong não vào tủy sống đi tới các tạng (gan, thận, lách ...) mạch máu và cơ trơn. Trước lúc tới các cơ quan thu nhận, các sợi này đều dừng lại tại hạch sinap. Vì vậy, có sợi trước hạch (hay tiền hạch) và có sợi sau hạch (hay hậu hạch). Khác với các bộ phận do hệ thần kinh trung ương điều khiển, các cơ quan do hệ thần kinh thực vật chi phối vẫn có thể hoạt động khi cắt đứt những sợi thần kinh dẫn đến chúng.

Hệ thần kinh thực vật được chia thành hai hệ: hệ giao cảm và hệ phó giao cảm. Hai hệ này khác nhau cả về giải phẫu và về chức phận sinh lý, chúng chi phối lẫn nhau.

Về mặt giải phẫu, hai hệ này có đặc điểm khác nhau:

Về điểm xuất phát:

Hệ giao cảm xuất phát từ những tế bào thần kinh sừng bên của tủy sống từ đốt sống cổ thứ bảy đến đốt sống lưng thứ ba (C_7-L_3).

Hệ phó giao cảm xuất phát từ não, hành não và tủy cùng. Ở não giữa và hành não, các sợi phó giao cảm đi cùng với các dây thần kinh trung ương: dây III đi vào mắt, dây VII vào các tuyến nước bọt, dây X vào các tạng trong ngực và trong ổ bụng. Ở tủy cùng, xuất phát từ đốt sống cùng thứ II đến thứ IV (S_2-S_4) để chi phối các cơ quan trong hố chậu.

Về hạch:

Hệ giao cảm: có ba nhóm hạch:

Nhóm chuỗi hạch cột sống nằm ở hai bên cột sống.

Nhóm hạch trước cột sống gồm hạch tạng, hạch mạc treo và hạch hạ vị đều nằm trong ổ bụng.

Nhóm hạch tận cùng gồm những hạch nằm cạnh trực tràng và bàng quang.

Hệ phó giao cảm:

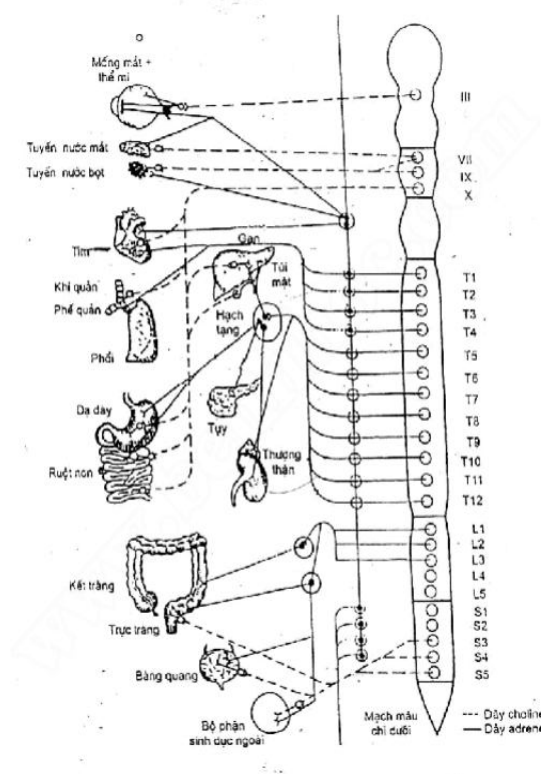
Các hạch nằm ngay cạnh hay trong thành cơ quan.

Về sợi thần kinh:

Hệ giao cảm: một sợi tiền hạch thường tiếp nối với khoảng 20 sợi hậu hạch cho nên khi kích thích giao cảm thì ảnh hưởng thường lan rộng.

Hệ phó giao cảm: một sợi tiền hạch thường chỉ tiếp nối với một sợi hậu hạch cho nên xung tác thần kinh thường không lan xa hơn so với xung tác giao cảm. Tuy nhiên đối với dây X thì ở đám nõi Auerbach và Meissner (được gọi là hạch) thì một sợi tiền hạch được tiếp nối với khoảng 8000 sợi hậu hạch.

Vì hạch nằm ngay cạnh các cơ quan nên các sợi hậu hạch phó giao cảm thường rất ngắn.



Về mặt chức phận sinh lý: Chức phận sinh lý của hai hệ giao cảm và phó giao cảm trên các cơ quan nói chung là đối kháng nhau.

Khi ta kích thích các dây thần kinh (trung ương và thực vật) thì ở đầu mút của các dây đó sẽ tiết ra những chất hóa học làm trung gian cho sự dẫn truyền giữa các dây tiền hạch với hậu hạch, hoặc giữa dây thần kinh với các cơ quan thu nhận. Chất hóa học làm trung gian cho sự dẫn truyền đó gọi là chất dẫn truyền thần kinh hay chất trung gian hóa học.

Hệ thống thần kinh của người có hàng chục tỷ nơron. Sự thông tin giữa các nơron đó cũng dựa vào các chất dẫn truyền thần kinh. Các thuốc ảnh hưởng đến chức phận thần kinh thường là thông qua các chất dẫn truyền thần kinh đó. Chất dẫn truyền thần kinh ở hạch giao cảm, phó giao cảm và hậu hạch phó giao cảm đều là acetylcholin, còn ở hậu hạch giao cảm là noradrenalin, adrenalin và dopamin (gọi chung là catecholamin). Các chất dẫn truyền thần kinh tác động đến màng sau xinap làm thay đổi tính thấm của màng với ion Na^+ , K^+ hoặc Cl^- do đó gây ra hiện tượng biến cực (khử cực hoặc ưu cực hóa). Ion Ca^{++} đóng vai trò quan trọng trong sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh.

Hình 3.1. Sinap và chất trung gian hóa học

Các chất dẫn truyền thần kinh 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 dây thần kinh để tránh bị phá hủy.

Dưới tác dụng của những luồng xung tác thần kinh, từ các hạt dự trữ đó, chất dẫn truyền thần kinh được giải phóng ra dưới dạng tự do, có hoạt tính để tác động tới các receptor. Sau đó chúng được thu hồi lại vào chính các ngọn dây thần kinh vừa giải phóng ra, hoặc bị phá hủy rất nhanh bởi các enzym đặc biệt. Acetylcholin bị cholinesterase thủy phân, còn noradrenalin và adrenalin thì bị oxy hóa và khử amin bởi catechol - oxy- methyl- transferase (COMT) và mono - amin- oxydase (MAO).

Một số điều đặc biệt đáng ghi nhớ trong hệ thần kinh thực vật là:

Dây giao cảm đi tới tuỷ thượng thận không qua một hạch nào cả. Ở tuỷ thượng thận, dây này tiết ra acetylcholin để kích thích tuyến tiết ra adrenelin. Vì vậy, thượng thận được coi như một hạch giao cảm khổng lồ.

Các ngọn dây hậu hạch giao cảm chi phối tuyến mồ hôi đáng lẽ phải tiết noradrenalin, nhưng lại tiết ra acetylcholin.

Các dây thần kinh vận động đi đến các cơ xương (thuộc hệ thần kinh trung ương) cũng giải phóng ra acetylcholin.

Trong não, các xung tác giữa các noron cũng nhờ acetylcholin. Ngoài ra còn có những chất trung gian hóa học khác như serotonin, catecholamin, acid - gama- amino- butyic (GABA)...

Hệ thống thần kinh thực vật trong não:

Không thể tách rời hoạt động của hệ thần kinh trung ương với hệ thần kinh thực vật. Giữa 2 hệ luôn luôn có mối liên quan chặt chẽ với nhau để đảm bảo tính thống nhất của cơ thể.

Những mối liên quan đó đã và đang được tìm thấy ở vùng dưới đồi, hệ viền (systema limbicus), hồi hải mã (hyppocampus), là những nơi có các trung tâm điều hòa thân nhiệt, chuyển hóa nước, đường, mỡ, điều hòa huyết áp, nội tiết, hành vi...

Trong hệ thần kinh trung ương cũng đã thấy các chất dẫn truyền thần kinh và các receptor như của hệ thống thần kinh thực vật ngoại biên.

3.2. Phân loại các thuốc hệ thần kinh thực vật

Có hai cách phân loại:

Phân loại theo phương diện giải phẫu và sinh lý

Thuốc cường giao cảm (sympathicomimetic): những thuốc có tác dụng giống như tác dụng kích thích giao cảm.

Thuốc cường phó giao cảm (para - sympathicomimetic): những thuốc có tác dụng giống như kích thích phó giao cảm.

Thuốc hủy giao cảm (sympathicolytic): thuốc có tác dụng kìm hãm tác dụng của giao cảm.

+Thuốc hủy phó giao cảm (parasympathicolytic): thuốc có tác dụng kìm hãm tác dụng phó giao cảm.

Phân loại theo phương diện dược lý:

Như chúng ta đã thấy, hoạt động của thần kinh là nhờ ở những chất trung gian hóa học, cho nên cách phân loại và gọi tên theo giải phẫu và sinh lý không nói lên được đầy đủ và chính xác tác dụng của thuốc.

Vì vậy, một cách hợp lý hơn cả, đứng về phương diện dược lý, ta chia hệ thần kinh thực vật thành 2 hệ. Các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật cũng mang tính đặc hiệu, tác dụng chọn lọc trên các receptor riêng đối với chúng.

Hệ phản ứng với acetylcholin, gọi là hệ cholinergic (gồm các hạch giao cảm, phó giao cảm; hậu hạch phó giao cảm; bản vận động cơ vân; một số vùng trên thần kinh trung ương).

Hệ phản ứng với adrenalin, gọi là hệ adrenergic (chỉ gồm hậu hạch giao cảm).

Các receptor của hệ cholinergic còn được chia làm 2 loại:

Loại nhận các dây hậu hạch (ví dụ tim, các cơ trơn và tuyến ngoại tiết) còn bị kích thích bởi muscarin và bị ngừng hãm bởi atropin, nên được gọi là hệ cảm thụ với muscarin (hay hệ M).

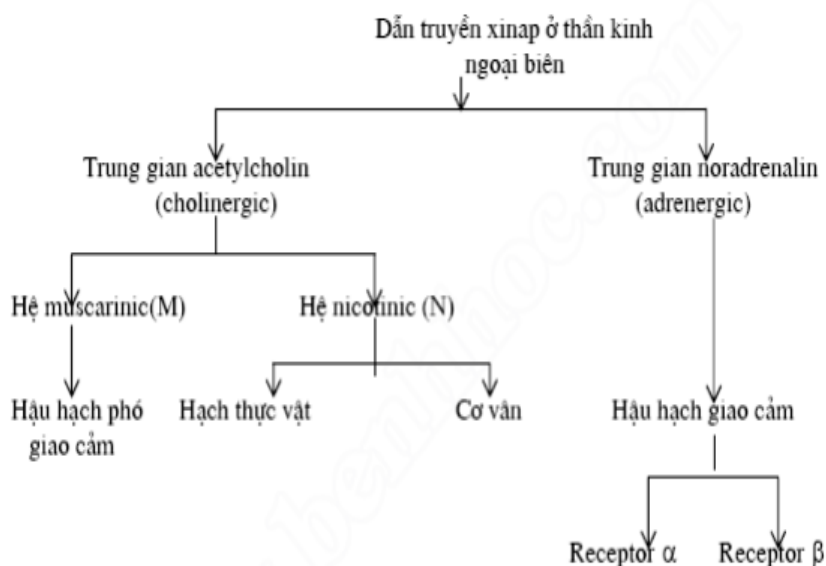
Loại nhận dây tiền hạch còn bị kích thích bởi nicotin, nên còn được gọi là hệ cảm thụ với nicotin (hay hệ N), hệ này phức tạp, bao gồm các hạch giao cảm và phó giao cảm, tuỷ thượng thân, xoang động mạch cảnh (bị ngừng hãm bởi hexameton) và bản vận động cơ vân thuộc hệ thần kinh trung ương (bị ngừng hãm bởi d - tubocurarin).

Cũng trên những cơ sở tương tự, các receptor của hệ adrenergic được chia làm 2 loại: alpha (α) và beta (β).

Các thuốc kích thích có thể tác động theo những cơ chế:

- . Tăng cường tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh
- . Phong toả enzym phân huỷ chất dẫn truyền thần kinh
- . Ngăn cản thu hồi chất dẫn truyền thần kinh về ngọn dây thần kinh.
- . Kích thích trực tiếp các receptor

Mối liên hệ của hệ thống thần kinh ngoại biên có thể thấy trong sơ đồ sau:



Các thuốc ức chế có thể là:

- Ngăn cản tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh
- Ngăn cản giải phóng chất dẫn truyền thần kinh
- Phong toả tại receptor.

3.3. Các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật.

Tùy thuộc thuốc tác dụng tới hệ cholinergic hoặc adrenergic mà chia thành hai nhóm chính sau:

3.3.1 Các thuốc tác dụng lên hệ cholinergic

Các thuốc thuộc nhóm này còn được phân ra theo đặc tính tiếp nhận chúng của receptor. Loại receptor đó bị kích thích bởi muscarine (hệ muscarinic M) hay bởi nicotine (hệ nicotinic N).

3.3.1.1. Các thuốc tác dụng lên hệ muscarinic (hệ M)

Tùy thuộc vào tác dụng kích thích hay kìm hãm của thuốc lên hệ M mà ta có thuốc cường hệ M hay ngừng hãm hệ M.

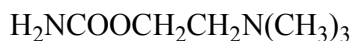
1. Các thuốc cường hệ M (cường hệ phó giao cảm)

Các thuốc này có tác dụng kích thích các tế bào thần kinh hệ M giống như chất trung gian hóa học acetylcholine hoặc có tác dụng làm tăng hoạt hóa acetylcholine ở trong tế bào, ngăn cản việc thủy phân của acetylcholine bằng việc làm tê liệt các emzim cholinesterase, kết quả trực tiếp làm cho nồng độ acetylcholine tăng lên và duy trì kéo dài.

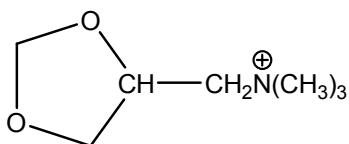
Các thuốc cường hệ M thường được sử dụng bao gồm các nhóm hợp chất sau: Acetylcholine (3-1) và các dẫn xuất: bentanecol (3-2), cacbachol (3-3), metacholine (3-4), oxaproponium (3-5), muscarine (3-6), pilocarpine (3-7), furtretonium-propionat (3-8), oxotreponium (3-9).



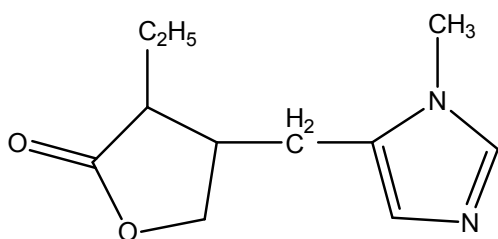
3-1: acetylcholine



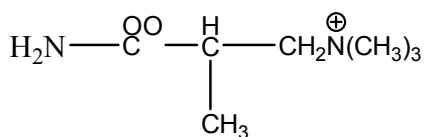
3-3: cacbachol



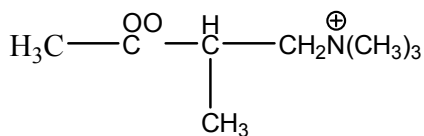
3-5: oxaproponium



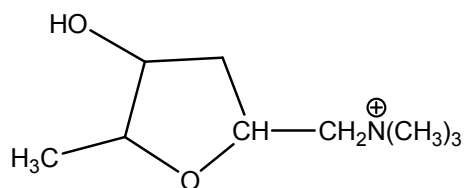
3-7: pilocarpine (Pilocapinum)



3-2: betanechol



3-4: metacholine



3-6: muscarine



3-8: furtretonium-propionat

Acetylcholine là một chất trung gian hóa học quan trọng trong cơ thể người và động vật, được tổng hợp từ choline và acetyl coenzim A với xúc tác enzym choline-acetyltransferase, nó được sợi sau hạch phó giao cảm tiết ra từ các ngọn các sợi tiết cholin (thần kinh vận động, xương cơ, sợi trước hạch phó giao cảm và phó giao cảm). Sau khi tổng hợp, acetylcholine được lưu trữ trong các nang đường kính khoảng $300-600\text{\AA}$ ở ngọn dây cholinergic dưới dạng phức hợp không hoạt tính. Dưới ảnh hưởng của xung thần kinh và của ion Ca^{2+} , acetylcholine được giải phóng ra dạng tự do, lúc đó nó đóng vai trò một chất trung gian hóa học, tác dụng lên các receptor cholinergic ở màng sau sinap, rồi bị thủy phân mất hoạt tính rất nhanh dưới tác dụng của enzym cholinesterase để thành cholin và axit axetic.

Quá trình tổng hợp acetylcholine có thể bị ức chế bởi hemi-cholin, còn độc tố của vi khuẩn batulinus ức chế việc giải phóng acetylcholine ra dạng tự do.

Tác dụng dược lý của acetylcholine:

Với liều thấp (10mg/kg tĩnh mạch cho chó), chủ yếu là tác dụng trên hậu hạch phó giao cảm (hệ muscarinic): làm chậm nhịp tim, giảm mạch, hạ huyết áp, tăng nhu động ruột, co thắt

phế quản, gây cơn hen, co thắt đồng tử, tăng tiết dịch nước bọt và mồ hôi. Atropine làm mất hoàn toàn những tác dụng này.

Với liều cao acetylcholine kích thích các hạch thực vật tủy thượng thận (hệ N), làm tăng nhịp tim, co mạch tăng huyết áp và kích thích hô hấp.

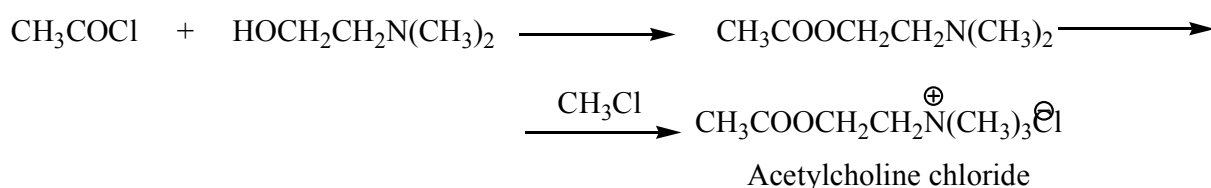
Áp dụng lâm sàng:

Vì acetylcholine bị phá hủy rất nhanh trong cơ thể nên ít được dùng trong lâm sàng. Chỉ dùng để làm giãn mạch trong bệnh tím tái đầu chi (bệnh Raynaud) hoặc các biểu hiện hoại tử.

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 0,05 – 0,1g, mỗi ngày 2-3 lần.

Tổng hợp:

Acetylcholine được tổng hợp bằng việc acetyl hóa dimethylamino-ethanol bằng acetyl clorua hoặc anhidric acetic sau đó cho este thu được tạo muối với methyl clorua để được acetylcholine clorid.

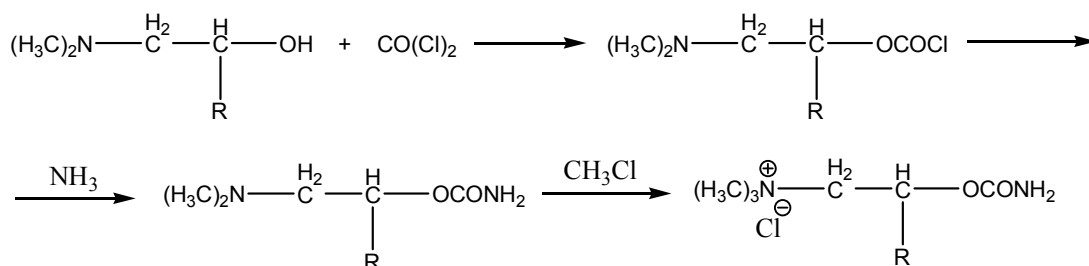


Betanechol (3-2), cacbachol (3-3) là dẫn xuất cacbamat, có thời gian tác dụng kéo dài hơn do các thuốc này không bị enzym cholinesterase phân hủy.

Betanechol tác dụng chọn lọc trên ống tiêu hóa và tiết niệu, dùng để điều trị chướng bụng, đầy hơi và bí đại sau khi mổ (uống 5-30mg, 3-4 lần một ngày). Còn cacbachol dùng để chữa bệnh tăng nhãn áp, nhỏ dung dịch 0,5-1%.

Cacbachol còn được dùng làm chậm nhịp tim trong các cơn nhịp nhanh kịch phát, rối loạn tuần hoàn ngoại biên (viêm động mạch, bệnh Raynaud), táo bón, trướng bụng, bí đại sau mổ. Uống 0,5-2mg/ngày. Tiêm dưới da 0,5-1,0mg/ngày.

Tổng hợp:



R = CH₃: bentanecol; R = H: cacbachol

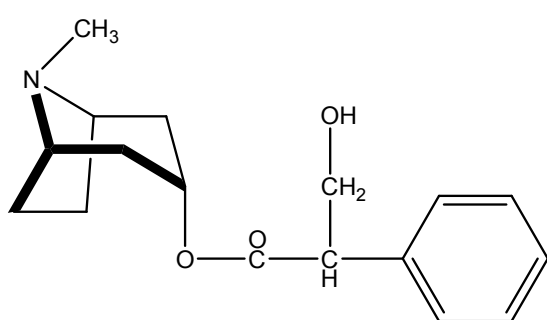
2. Các thuốc ngừng hãm hệ muscarinic (hệ M) hay còn gọi là các chất hủy phó giao cảm (parasympatholiticum)

Tác dụng hủy phó giao cảm có được là do ngăn cản tác dụng của acetylcholine giải phóng ra một cách sinh lý ở trong các đầu dây thực vật thụ cảm. Các chất có tác dụng kiểu này gồm có:

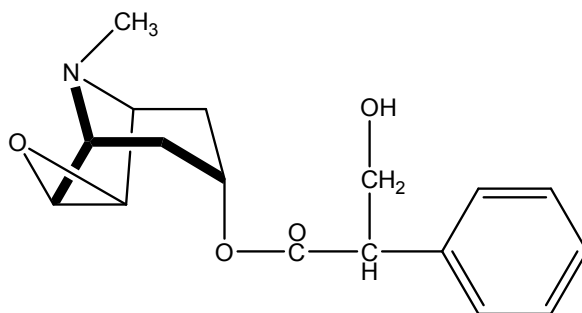
Các hợp chất ancaloit nhân tropan: bao gồm atropine (3-9), scopolamine (3-10).

Các hợp chất tổng hợp có bộ khung tropan gồm homatropine (3-11)

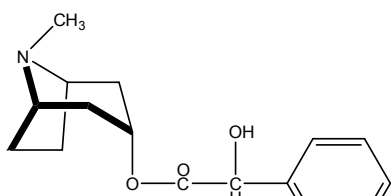
Các hợp chất tổng hợp không có bộ khung tropan đó là propanthelin bromide (3-12), methantheline bromide (3-13)



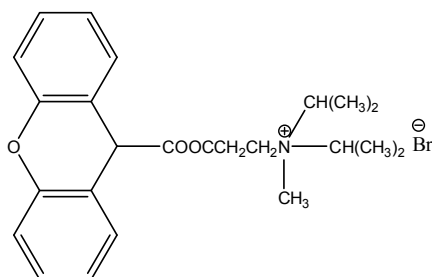
3-9: atropine



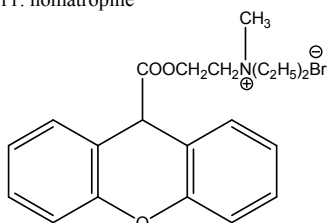
3-10: scopolamine



3-11: homatropine



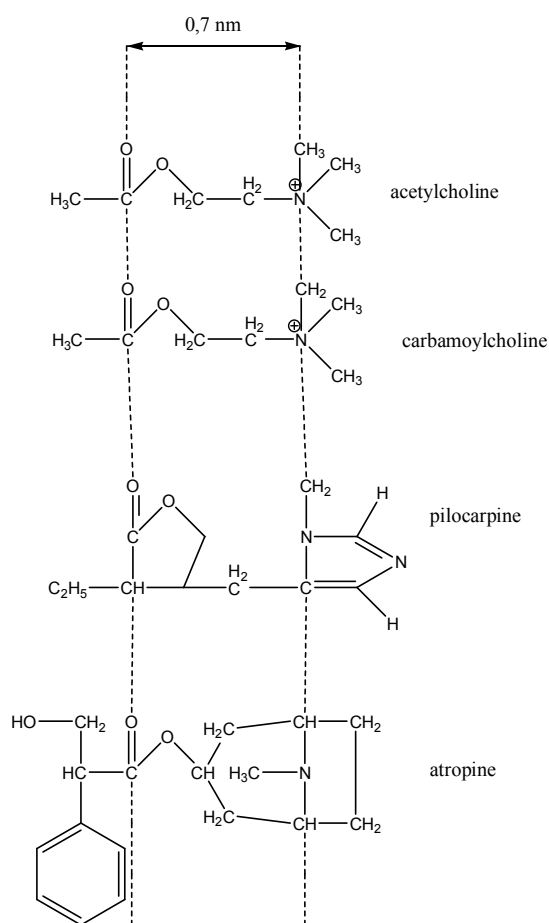
3-12: propantheline bromide



3-13: methantheline bromide

Atropine (3-9) là ancaloit của lá cây *Atropa belladonna*, cà độc dược, thiên niên tử.

Độc bản A.



Atropine là những chất đối kháng tranh chấp với acetylcholine ở receptor của hệ muscarinic. Có sự đối kháng tranh chấp này có lẽ được giải thích thông qua sự giống nhau về cấu trúc của chúng, khoảng cách từ liên kết este và nito trong các hợp chất này gần bằng nhau (gần bằng 0,7nm), như vậy có khả năng chúng đều gắn kết vào thụ thể cholinergic.

Các tropein gắn kết vào thụ thể làm ngăn cản sự gắn kết của acetylcholine. Như vậy, làm cho tác dụng cholin không được sinh ra. Ái lực của atropine tới receptor mạnh hơn của acetylcholine do đó dùng atropine để tạo ra tác dụng đối kháng với tác dụng của acetylcholine. Chỉ với liều cao và tiêm vào động mạch thì mới thấy tác dụng này trên hạch và bản vận động cơ vân.

Vì vậy tác dụng thường thấy là:

Trên mắt: làm giãn đồng tử và mất khả năng điều tiết do đó chỉ nhìn được xa. Do thuốc làm cơ mi giãn ra nên các ống thông dịch nhãn cầu bị ép lại, làm tăng nhãn áp. Vì vậy, không được dùng atropin cho những người bị tăng nhãn áp.

Làm ngừng tiết nước bọt lỏng, giảm tiết mồ hôi, dịch vị, dịch ruột.

Làm giảm nhu động ruột khi ruột bị tăng nhu động và co thắt.

Làm giãn cơ trơn, gây hạ huyết áp.

- Ức chế tác dụng của acetylcholine trong hệ thần kinh trung ương.

Áp dụng lâm sàng:

Làm thuốc nhỏ mắt atropin sunfat 0,5-1% dùng trong soi đáy mắt hoặc điều trị viêm mống mắt, viêm giác mạc.

Do tác dụng làm giãn cơ trơn nên được dùng để cắt cơn hen, cơn đau túi mật, cơn đau thận, đau dạ dày.

Tiêm trước khi gây mê để tránh tiết nhiều đờm rãi, tránh ngừng tim.

Điều trị ngộ độc do mẫn độc loại muscarin và ngộ độc các thuốc phong tỏa enzym cholinestase.

Chống chỉ định: bệnh tăng nhãn áp, bí đái do phì đại tuyến tiền liệt.

Điều chế atropin: chiết xuất từ rễ cây *Atropa belladonna*.

Scopolamine (3-10): là ancaloit của cây *Scopolia carniolica*.

Tác dụng gần giống atropine. Thời gian tác dụng ngắn hơn. Trên thần kinh trung ương atropine kích thích còn scopolamine thì ức chế cho nên dùng chữa bệnh Parkinson, các cơn co giật của bệnh liệt rung, phối hợp với thuốc kháng histamin để chống nôn khi say tàu xe, say sóng. Uống hoặc tiêm dưới da 0,25-0,5mg. Liều tối đa mỗi lần 0,5 mg, 1,5mg/ngày.

Viên Aeron chứa 0,1mg scopolamin camphonat và 0,4mg hyoscyamine camphonat dùng để chống say sóng, say tàu xe.

Uống 1 viên trước lúc khởi hành 30 phút.

Sản xuất scopolamine :

Rễ hoặc hạt dược liệu (*Datura innoxia*, *Scopolia carniola*...) được xay nhỏ, ngâm trong êt dầu hỏa để tách dầu, sáp. Sau đó ngâm ướt bột này với 60-70% trọng lượng dung dịch natri cacbonat 10%, sấy khô trong hai giờ. Kế đó, chiết với ete nóng trong hệ thống thiết bị kín theo phương pháp của chemnitius (một mẻ khoảng 500kg dược liệu). Chiết đi chiết lại 4-5 lần. Lọc thu lấy dịch chiết, cất thu hồi ete, cặn được hòa tan trong dung dịch axit acetic 5%, lọc loại chất không tan sau đó chiết 3 lần với ete. Pha nước muối chứa axetat của ancaloit được kiềm hóa với dung dịch natri cacbonat bão hòa sau đó chiết 3 lần với ete. Dịch ete đem

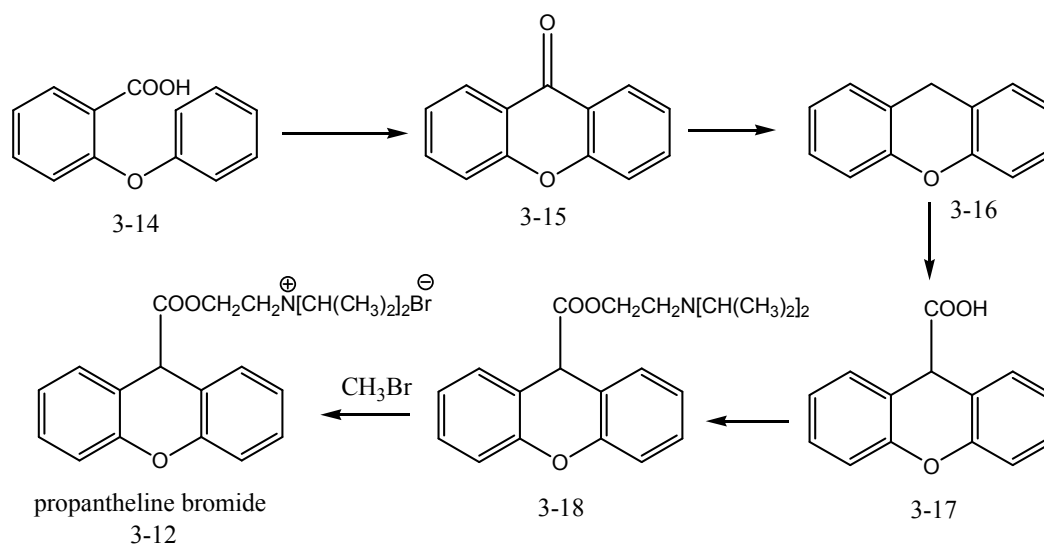
cất thu hồi ete. Cặn thu được có màu vàng là bazơ scopolamin. Hòa tan cặn trong etanol và tạo muối brom hidrit (kết tinh bằng việc hòa loãng với aceton).

Homatropin (3-11) :

Độc bản A. Là chất được tổng hợp từ tropanol và axit mandelic với sự có mặt của khí HCl (este hóa). Kết quả thu được homatropin hydroclorua. Thường sử dụng dưới dạng muối hidrobromua.

Homatropin có tác dụng giãn đồng tử thời gian ngắn hơn atropine. Dùng soi đáy mắt, dung dịch 0,5-1%.

Propantheline bromide (3-12) là hợp chất tổng hợp không chứa bộ khung tropan.



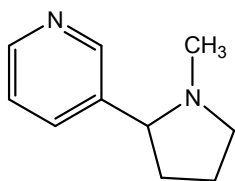
3.3.1.2. Các thuốc tác dụng lên hệ nicotinic (hệ N)

Các thuốc tác dụng trên hệ N cũng có loại thuốc cường hoặc hãm hệ N.

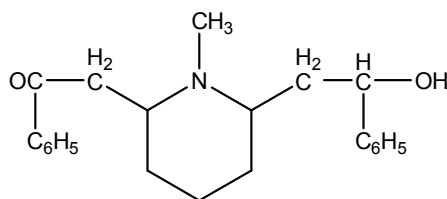
1. Các thuốc kích thích hệ nicotinic (cường hệ N)

Các thuốc này ít được dùng trong điều trị nhưng lại quan trọng về mặt dược lý vì được dùng để nghiên cứu các thuốc tác dụng trên hạch. Thuốc kích thích hạch được chia làm hai nhóm, nhóm thứ nhất là kích thích trên các receptor nicotinic (hệ N) của hạch bị hexametonium ức chế. Còn nhóm thứ 2 là các thuốc kích thích các receptor muscarinic (hệ M của hạch, không bị hexametonium ức chế mà bị atropine ức chế).

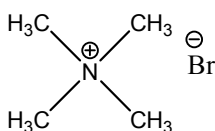
Các thuốc kích thích hệ N gồm có nicotine (3-19), lobeline (3-20), tetramethylanmonium bromide (3-21, TMA), 1,1-dimethyl-4-phenyl-piperazinium iodide (3-22, DMPP).



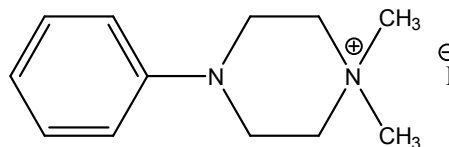
3-19: Nicotin



3-20:lobelin



3-21: tetrametylamonium bromide



3-22: DMPP

Nicotin (3-19) : thuốc độc bảng A

Nicotin có trong thuốc lá, thuốc lào (0,5-8%). Khi hút thuốc lá, nicotin được giải phóng ra dưới dạng bazơ tự do. Liều gây chết khoảng 69 mg (hút một điếu thuốc lá hấp thu khoảng 1-3 mg nicotin). Trên hạch thực vật, liều hệ gây kích thích, liều cao làm tê liệt hạch do gây biến cực và sau đó là tranh chấp với acetylcholine.

Tác dụng :

Trên tim mạch gây tác dụng 3 pha : hạ huyết tạm thời, tăng huyết áp mạnh rồi cuối cùng là hạ huyết áp kéo dài.

Trên hô hấp : kích thích làm tăng biên độ và tần số.

Giãn đồng tử, tăng tiết dịch, tăng nhu động ruột.

Nguyên nhân của những tác dụng đó là do :

Lúc đầu nicotin kích thích hạch phó giao cảm và trung tâm ức chế tim ở hành não nên làm tim đập chậm, hạ huyết áp nhưng sau đó nicotin kích thích hạch giao cảm, trung tâm vận hạch và các cơ trơn làm cho tim đập mạnh, tăng huyết áp, giãn đồng tử và tăng nhu động ruột. Đồng thời kích thích tủy thượng thận (nơi được coi là hạch giao cảm khổng lồ) làm tiết adrenalin, qua các receptor nhận cảm hóa học ở xoang cảnh, kích thích phản xạ lên trung tâm hô hấp, cuối cùng là giai đoạn liệt sau khi bị kích thích quá mức làm hạ huyết áp kéo dài.

Nicotin không dùng trong điều trị, chỉ dùng trong các phòng thí nghiệm hoặc để giết sâu bọ.

Nicotin gây nghiện nhưng khi cai thuốc thì không gây biến chứng như cai thuốc phiện.

Hút thuốc lá có hại đến tim, mạch, niêm mạc đường hô hấp, phổi vì trong khói thuốc có CO₂, nitor bazơ, các axit bay hơi là những chất kích thích niêm mạc, ngoài ra còn có các chất nhựa (có chứa 3,4-benzpyren, có thể là một trong các nguyên nhân gây ung thư).

Sản xuất nicotin : nicotin được chiết xuất từ thuốc lá, lá thuốc Lào (thường thì lấy phần phế thải của thuốc lá trong nhà máy sản xuất thuốc lá). Nicotin trong thuốc lá dưới dạng muối nên trước lúc chiết phải giải phóng ra dạng bazơ bằng việc xử lý với nước vôi. Tiếp đó bằng cách cất kéo hơi nước hoặc chiết với dung môi hữu cơ để chiết xuất lấy nicotin.

Lobelin (3-20) : là ancaloit của cây *Lobelia inflata*.

Lobeline tác dụng kém nicotin rất nhiều. Đặc biệt kích thích xoang cảnh và cung phản xạ làm tăng hô hấp, mặt khác còn làm giãn phế quản, dễ thở, nhất là trong trường hợp phế quản bị co thắt (do làm giải phóng adrenalin từ tủy thượng thận). Chỉ dùng khi trung tâm hô hấp còn kích thích phản xạ được (như khi ngộ độc oxit cacbon hoặc morphine). Nếu phản xạ đã mất (ngộ độc thuốc mê) thì không tác dụng, khi đó phải dùng corazol, niketamide.

Tiêm dưới da mỗi lần 10mg, tiêm tĩnh mạch mỗi lần 3mg. Mỗi ngày tiêm 2-4 lần. Ống 1ml chứa 0,01g lobeline hidroclorua.

Lobeline được sản xuất bằng cách chiết xuất từ lá cây *Lobelia inflata*.

Tetrametyl – amoni bromide (3-21) và 1,1-dimetyl-4-phenyl-piperazini iodide (DMPP).

Hai hợp chất này có tác dụng giống nicotin (hợp chất DMPP có hoạt lực mạnh hơn nicotin gấp 3 lần) kích thích cả hạch giao cảm, phó giao cảm nên tác dụng phức tạp, không được sử dụng trong điều trị.

2. Các thuốc ngừng hãm hệ nicotinic (hệ N)

Các thuốc ngừng hãm hệ N được chia ra làm 3 loại: loại làm ngừng hãm hạch thực vật, ảnh hưởng tới hoạt động của cơ trơn, làm ngừng hãm trên bản vận động cơ vân và loại làm giãn cơ vân do cơ chế trung ương.

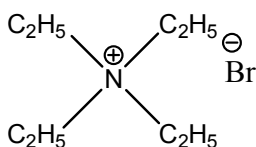
Các thuốc làm ngừng hãm hệ nicotinic của hạch

Các thuốc này còn gọi là thuốc phong tỏa hạch hay thuốc liệt hạch vì làm ngăn cản luồng xung tác thần kinh từ sợi tiền hạch tới sợi hậu hạch. Cơ chế chung là tranh chấp với acetylcholin tại receptor ở màng sau sinap của hạch.

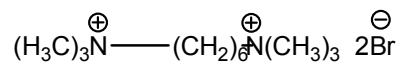
Tuy trong các cơ quan của cơ thể thường nhân sự chi phối của cả hai hệ giao cảm và phó giao cảm song bao giờ cũng có một sự chiếm ưu thế. Vì vậy, tác dụng của các thuốc liệt hạch trên từng cơ quan phụ thuộc vào tính ưu thế ấy của từng hệ.

Trong lâm sàng, các thuốc liệt hạch thường được dùng để hạ huyết áp trong các cơn tăng huyết áp, hạ huyết áp điều khiển trong mổ xẻ và đôi khi để điều trị phù phổi cấp.

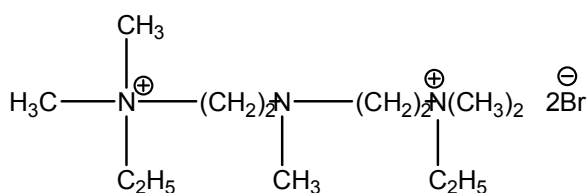
Các thuốc làm ngừng hãm hệ nicotinic của hạch gồm có: các muối bậc 4 là tetraethylamonium bromide (3-23), hexametoni (3-24), azamethonium bromide (3-25), pentolonium tartarate (3-26) và một số amin bậc hai, bậc ba như mecanylamine (3-27), pempidine (3-28).



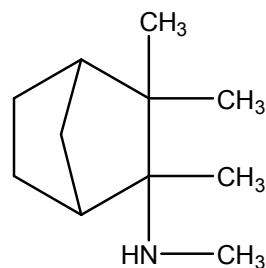
3-23: tetraethylamonium bromide



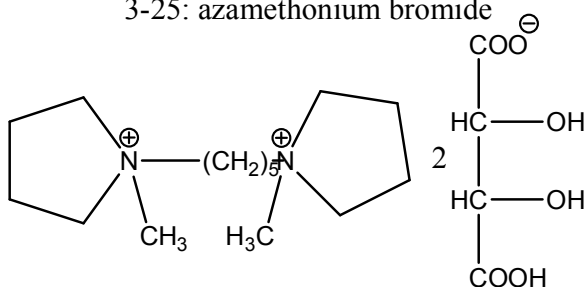
3-24: hexametoni bromide



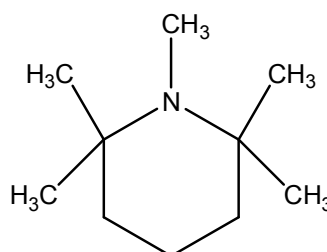
3-25: azamethonium bromide



3-27: mecanylamine

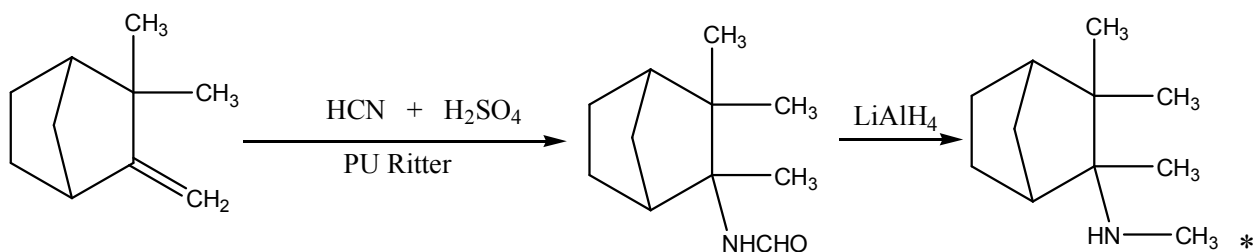


3-26: pentolonium tartarate



3-28: pempidine

Điều chế Mecanylamine:



Các thuốc làm ngừng hãm hệ nicotinic của cơ vân.

Thuốc làm ngừng hãm hệ nicotinic của cơ vân gồm có curae và chế phẩm của nó mà hoạt tính sinh học của curae là d-tubocurarine chloride. Các cura là thuốc độc bảng B.

Các cura này có tác dụng ưu tiên trên hệ nicotinic của các cơ xương (cơ vân) làm ngăn cản luồng xúc tác thần kinh tới cơ ở bản vận động nên làm giãn cơ. Dưới tác dụng của các thuốc cura các cơ không bị liệt cùng lúc mà lần lượt bị liệt theo thứ tự sau: các cơ mi (gây sụp mi),

cơ mặt, cơ cổ, cơ chi trên, cơ chi dưới, cơ bụng, các cơ liên sườn và cuối cùng là cơ hoành làm bệnh nhân ngừng hô hấp và chết.

Vì tác dụng ngắn nên nếu được hô hấp nhân tạo kịp thời thì chức phận các cơ sẽ được phục hồi theo thứ tự ngược lại.

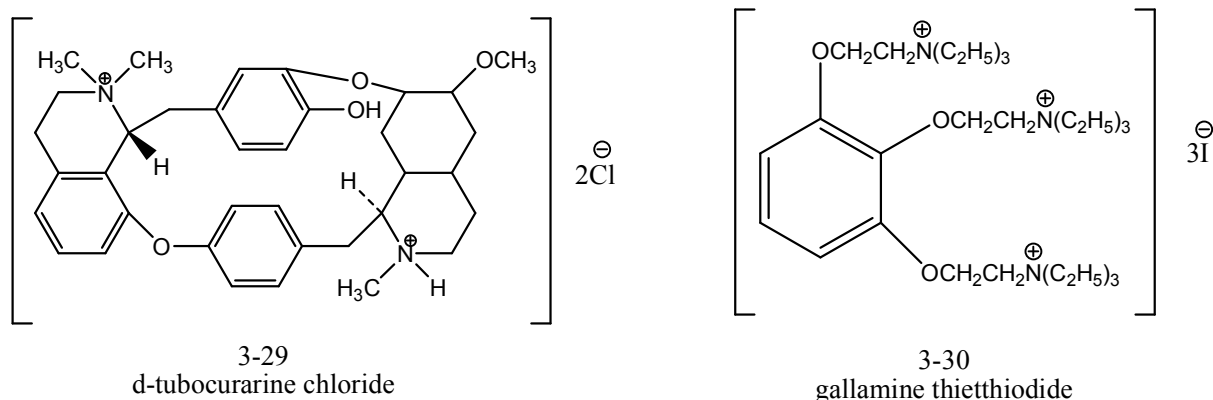
Ngoài ra, các cura cũng có tác dụng ức chế trực tiếp trung tâm hô hấp ở hành não và làm giãn mạch gây hạ huyết áp hoặc co thắt khí quản do giải phóng histamin.

Hầu hết các thuốc đều chứa nhóm chức muối amin bậc bốn nên rất khó thấm vào thần kinh trung ương, không hấp thu qua thành ruột.

Các cura theo cơ chế tác dụng có thể chia làm hai loại:

- Loại tranh chấp với acetylcholine ở bản vận động làm cho bản vận động không khử cực được gọi là loại khử cực (antidepolarisant) hoặc loại giống cura (curarimimetic). Giải độc thuốc này bằng các thuốc phong tỏa cholinesterase (physostigmin, prostigmin).

Các thuốc này gồm có d-tubocurarine (3-29) và gallamine triethiodide (3-30).



d-tubocurarine (3-29) là loại ancaloit lấy từ các loại cây Chondodendron tomentosum Strychnos mà thổ dân Nam Mỹ đã dùng để tẩm tên độc. Tác dụng kéo dài vài giờ.

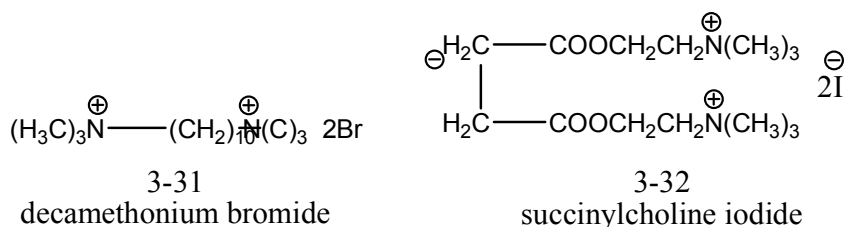
Gallamine (3-30) là thuốc tổng hợp, có thêm tác dụng giống atropine nên tim đập chậm, không giải phóng histamine và kém độc hơn d-tubocurarine 10 đến 20 lần. Tác dụng phát triển chậm trên các nhóm cơ khác nhau, thời gian làm giãn cơ bụng đến liệt cơ hoành khá dài nên giới hạn an toàn rộng hơn.

Loại tác động như acetylcholine:

Các thuốc này làm bản vận động khử cực quá mạnh, các tác động giống acetylcholine nên được gọi là loại giống acetylcholin (acetylcholinomimetic). Các thuốc phong tỏa

cholinesterase làm tăng độc tính của loại thuốc này. Không có thuốc giải độc, tuy d-tubocurarine có tác dụng đối kháng.

Các thuốc loại này gồm có decamethonium bromide (3-31) và succinylcholine iodide (3-32).



Decamethonium bromide (3-31) gây giât cơ và đau cơ, có thể gây tai biến ngừng thở kéo dài nên ngày nay có xu hướng dùng succinylcholin thay thế

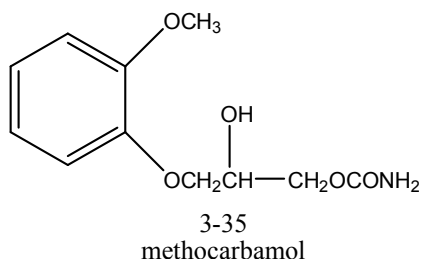
Succinylcholin iodide tác dụng rất ngắn, khoảng 5-10 phút do thuốc chuyển hóa nhanh trong cơ thể. Liều cao có thể gây tác động trên tim và tuần hoàn giống acetylcholine.

• Các thuốc làm giãn cơ vân do cơ chế trung ương:

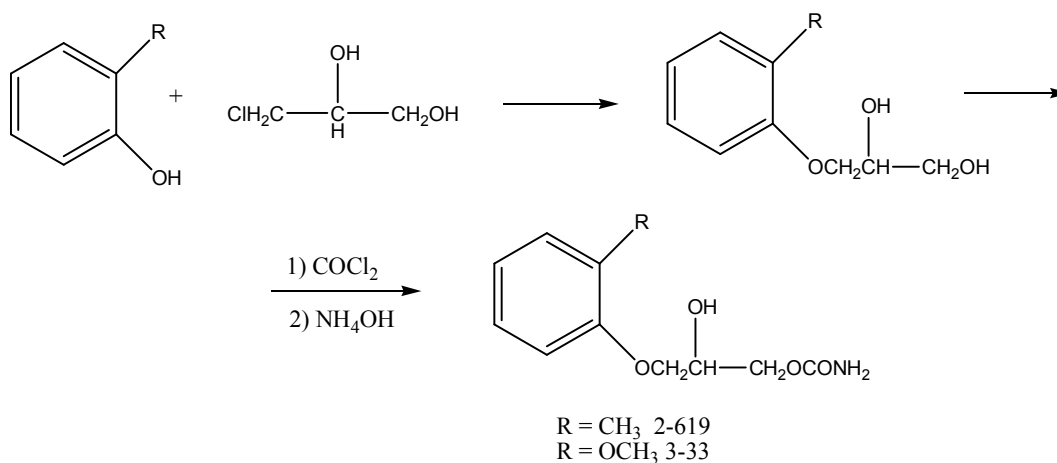
Các thuốc nhóm này có tác dụng ức chế chọn lọc trên các noron trung gian kiểm tra trương lực của cơ ở não hoặc tủy sống, do đó làm giảm trương lực của cơ vân và gây giãn cơ. Khác với các loại thuốc curare là ngay cả với liều độc cũng không ảnh hưởng đến truyền thần kinh cơ.

Các thuốc này được chỉ định trong trường hợp co thắt do thấp khớp hoặc thần kinh, viêm đa khớp, thoái hóa khớp, viêm thần kinh tọa, động kinh, choáng điện hoặc trong điều trị chỉnh hình.

Các thuốc này một phần đã đề cập trong phần thuốc có tác dụng giãn cơ như mephenesine (2-618), mephenesine carbamate (2-619), ngoài ra còn có thêm methocarbamol (3-33).



Tổng hợp mephenesine (2-618), mephenesine carbamate (2-619), methocarbamol (3-33) được thực hiện theo dãy phản ứng sau:



3.3.1.3. Các thuốc phong tỏa cholinesterase

Cholinesterase là enzym thủy phân làm mất tác dụng của acetylcholine (thủy phân acetylcholin thành cholin và axit acetic).

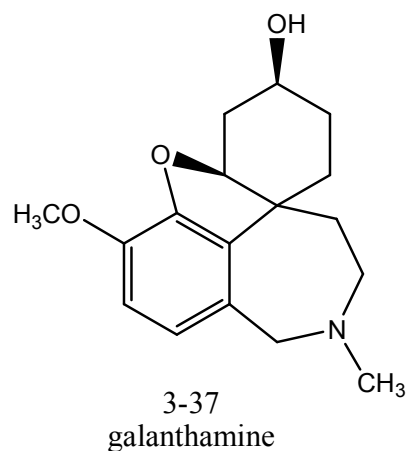
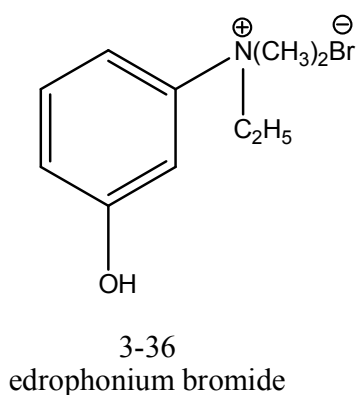
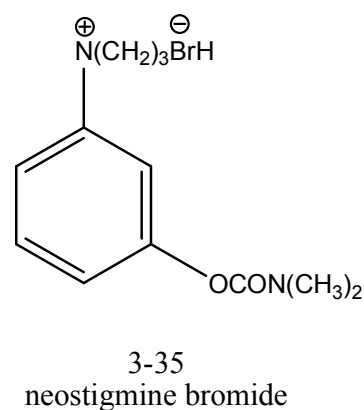
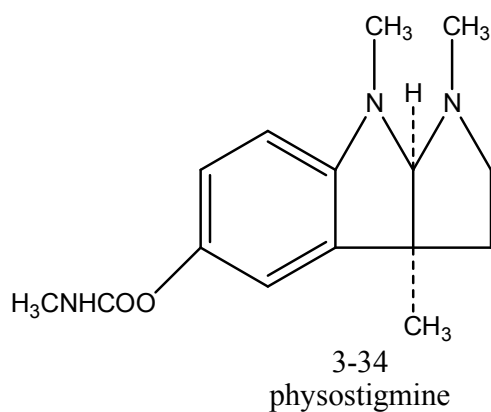
Các thuốc phong tỏa cholinesterase làm mất hoạt tính của enzym nên làm bền vững acetylcholine nội sinh gây các triệu chứng cường hệ cholinergic ngoại biên và trung ương.

Các thuốc phong tỏa cholinesterase được chia thành hai loại: loại phong tỏa có hồi phục (được sử dụng trong điều trị) và loại phong tỏa không hồi phục hoặc rất khó hồi phục (dùng làm thuốc diệt côn trùng hoặc chất độc chiến tranh).

1. Các thuốc phong tỏa cholinesterase có hồi phục

Các thuốc này kết hợp với cholinesterase hoặc chỉ ở một vị trí anion (ở N^+) như edrophonium hoặc ở cả hai vị trí tác dụng của enzym (ở cả N^+ lẫn CO của cacboxyl).

Trong nhóm này các thuốc thường hay sử dụng gồm có physostigmine (3-34), neostigmine (3-35), edrophonium bromide (3-36), galanthamine (3-37).



Physostigmine (3-34) là ancaloit của hạt cây *Physostigma venenosum*. Độc bảng A. Vì trong phân tử có chứa N amin bậc ba nên dễ hấp thu và thấm được cả vào thần kinh trung ương.

Thuốc được sử dụng để chữa tăng nhãn áp hoặc dùng để kích thích nhu động ruột (tiêm dưới da).

Khi ngộ độc dùng atropine liều cao.

Neostigmine (3-35): là thuốc tổng hợp, độc bảng A.

Vì trong phân tử có muối amin bậc 4 nên không thấm được vào thần kinh trung ương, có ái lực mạnh hơn với acetylcholinesterase. Tác dụng nhanh, ít tác dụng trên mắt, tim và huyết áp. Ngoài tác dụng phong tỏa cholinesterase, neostigmine còn kích thích trực tiếp cơ vân, tác dụng này không bị atropine đối kháng.

Chỉ định:

Chỉ định tốt trong bệnh nhược cơ bẩm sinh vì thiếu hụt acetylcholine ở bản vận động cơ vân, còn dùng trong các trường hợp teo cơ, liệt cơ.

Liệt ruột, bí đại sau khi mổ.

Nhỏ mắt chữa tăng nhãn áp.

Chữa ngộ độc các thuốc cura loại tranh chấp với acetylcholin.

Edrophonium chloride (3-36) là thuốc tổng hợp có tác dụng gần giống với neostigmine.

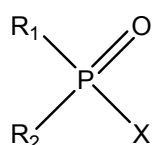
Galanthamine (3-37): là ancaloit của cây *Galanthus woronowi* và *galanthus nivalis*. Độc bằng A nhưng ngộ độc tổng hợp hơn physostigmin.

Chỉ định giống như neostigmin.

2. Các thuốc phong tỏa cholinesterase không phục hồi hoặc khó phục hồi

Các chất nhóm này đều là dẫn xuất của photpho hữu cơ, các chất này liên kết với cholinesterase ở vị trí cacbonyl của este, các enzym bị phosphoryl hóa rất bền, khó bị thủy phân để phục hồi trở lại nên đòi hỏi cơ tổng hợp phải tổng hợp lại cholinesterase mới.

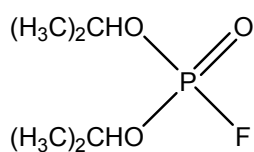
Các chất phong tỏa cholinesterase loại photpho hữu cơ có công thức chung là:



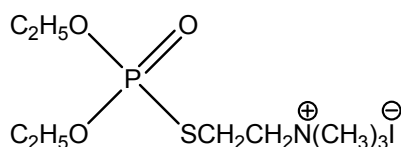
Trong đó R_1, R_2 là các ancoxy

X có thể là halogen, xianua, thioxianat, ancoxy, thiol, pyrophotphat.

Trong số các hợp chất loại này có isofluorophate (3-38) và echo thiophate (3-39) được dùng là thuốc nhỏ mắt chữa tăng nhãn áp còn các dẫn xuất khác chủ yếu được dùng làm thuốc trừ sâu (TEPP, parathion...) hoặc sử dụng làm hơi độc chiến tranh (tabun, sarin, soman).

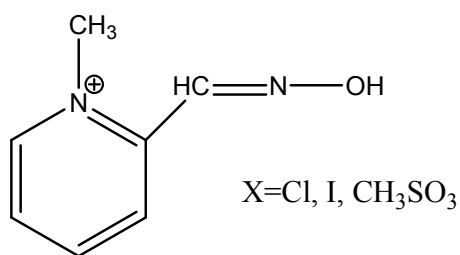


3-38
isifluorophate



3-39
echothiophate iodide

Có thể giải phóng được các enzym bị các thuốc photpho hữu cơ phong tỏa bằng một số tác nhân nucleophin như hydroxyl amin (NH_2OH), axit hydroxamic (R-CONH-OH) và oxim (R-CH=N-OH). Chất thường hay được sử dụng là muối clorua hay bromua của pralidoxime (3-40).



3.3.2. Các thuốc tác dụng trên hệ adrenergic

Hệ adrenergic là hệ hậu hạch giao cảm, giải phóng chất trung gian hóa học gọi chung là catecholamin. Các catecholamin gồm có adrenaline (được sản xuất chủ yếu ở tủy thượng thận), noradrenaline (được tạo ra ở các đầu mút các sợi giao cảm) và dopamine (ở một số vùng trên thân kinh trung ương).

3.3.2.1. Chuyển hóa của catecholamin

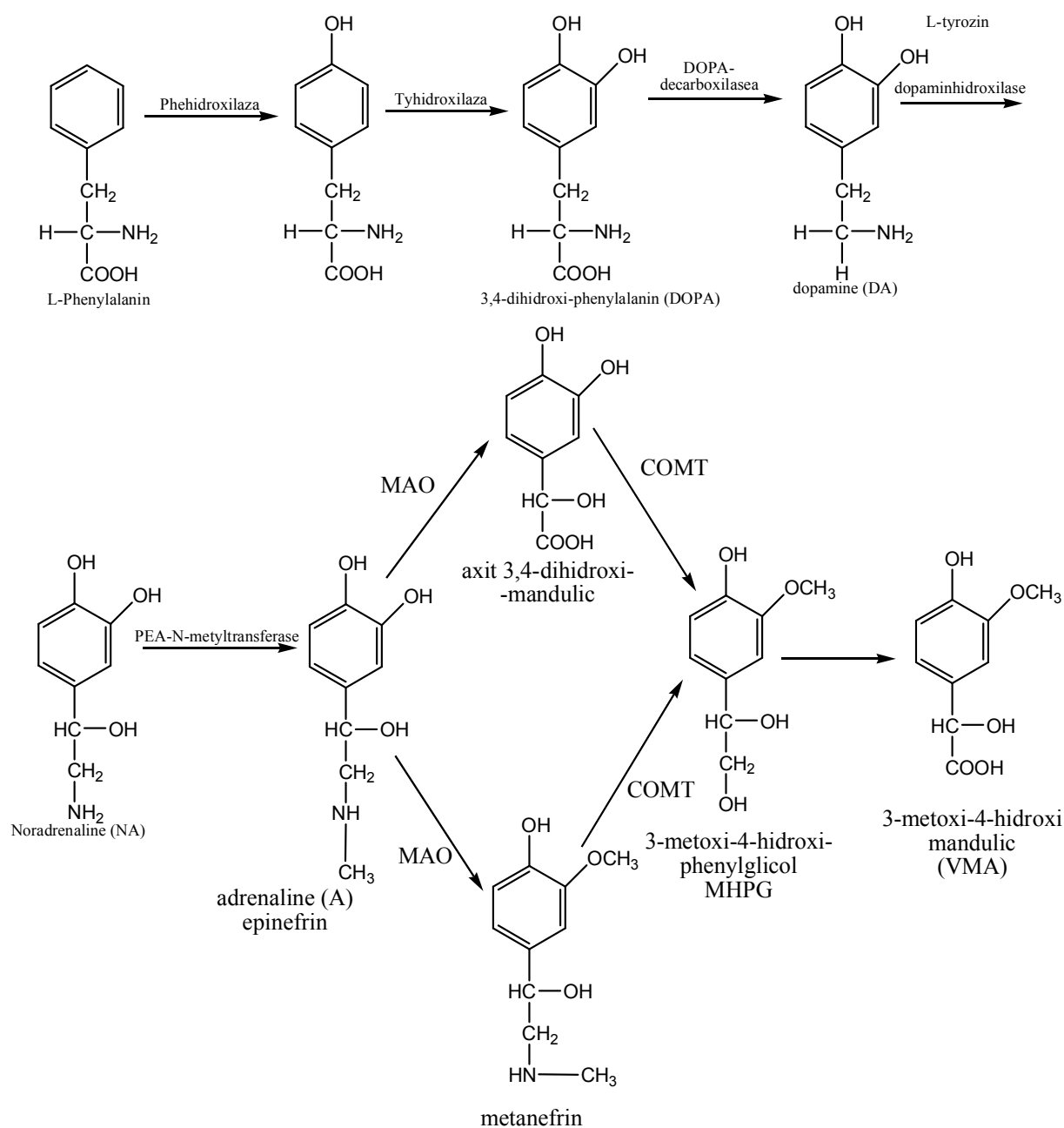
Các catecholamine được sản xuất chủ yếu các tế bào ưa chrom của tuyến tuỷ thượng thận và các sợi hậu hạch của hệ thống thần kinh giao cảm. Dopamine tác động như một chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitter) ở hệ thống thần kinh trung ương, được sản xuất trong thân các tế bào thần kinh ở vùng của thân não. Các catecholamine được sinh tổng hợp từ L-tyrosine và L-phenylalanine theo con đường sau:

Tyrosine $\rightarrow$ L-DOPA $\rightarrow$ Dopamine $\rightarrow$ Noradrenaline $\rightarrow$ Adrenaline

Các phản ứng trên được xúc tác bởi các enzyme sau: (1) tyrosine hydroxylase, (2) L-amino acid decarboxylase, (3) dopamine- β -hydroxylase và (4) phenylethanolamine-N-methyltransferase.

Các catecholamine trong cơ thể được thoái hoá thành metaadrenaline và metanoradrenaline cuối cùng thành vanillylmandelic acid (VMA) nhờ xúc tác của các enzyme catechol-O-methyltransferase (COMT) và monoaminoxidase (MAO) để được bài xuất ra nước tiểu.

Vai trò chính của catecholamines là giúp cơ thể thích ứng với stress cấp tính và mạn tính. Adrenaline chủ yếu ảnh hưởng đến các cơ tim và chuyển hóa, trong khi noradrenaline hoạt động như một chất gây co mạch (vasoconstrictor) ở các động mạch ngoại vi. Các catecholamine có tác dụng làm tăng nhịp tim, huyết áp, nhịp thở, trương lực cơ và tăng cảm giác trí tuệ. Chúng cũng làm giảm khối lượng máu đến da và làm tăng lượng máu đến các cơ quan nội tạng chính như não, tim và thận.



3.3.2.2. Thuốc cường hệ adrenergic (kích thích hệ adrenergic)

Là những thuốc có tác dụng giống adrenalin và noradrenalin, kích thích hệ hạch giao cảm nên còn gọi là thuốc cường giao cảm. Theo cơ chế tác dụng có thể chia các thuốc này làm hai loại:

- Loại tác dụng trực tiếp trên các receptor adrenergic sau xinap như adrenalin, noradrenalin, isoproterenol, phenylephrin
- Loại tác dụng gián tiếp do kích thích các receptor trước xinap, làm giải phóng catecholamin nội sinh như tyramin (không dùng trong điều trị), ephedrin, amphetamin và

phenyl - ethyl- amin. Khi dùng reserpin làm cạn dự trữ catecholamin thì tác dụng của các thuốc đó sẽ giảm đi. Trong nhóm này, một số thuốc có tác dụng kích thích thần kinh trung ương theo cơ chế chưa hoàn toàn biết rõ (như ephedrin, amphetamin), reserpin không ảnh hưởng đến tác dụng này; hoặc ức chế mono - amin- oxydase (MAOI), làm vững bền catecholamin.

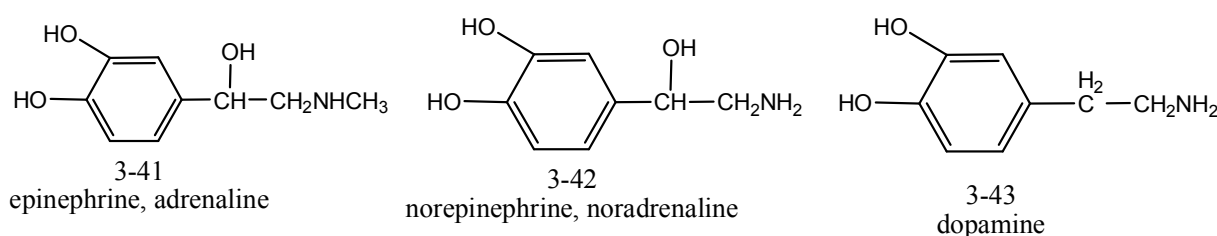
Còn theo vị trí tác dụng trên các loại receptor thì phân thành bốn loại sau: loại tác dụng cả trên receptor α và β , loại tác dụng trên receptor α , tác dụng trên receptor β , thuốc cường giao cảm gián tiếp.

1. Thuốc cường receptor α và β

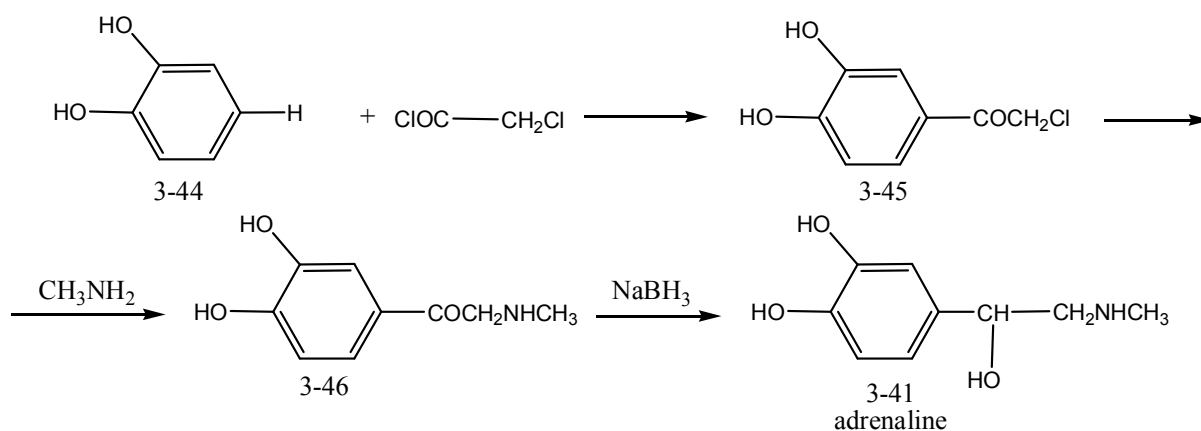
Là các thuốc tác dụng trực tiếp trên cả các receptor α lẫn β . Trong nhóm này gồm có các chất sau đây: Adrenalin (3-41), Noradrenalin (arterenol) (3-42), dopamine (3-43).

Cả ba hợp chất này đều là dẫn xuất của dihydroxyphenyl-etanolamin.

Tổng hợp: Do trong phân tử có 1 C bất đối nên có hai đồng phân quang học. Đồng phân quay phải (D-) có tác dụng kém hơn đồng phân quay trái (L-) 20 lần. Trong cơ thể, L-adrenaline được sinh ra ở phần tủy của tuyến thượng thận.



• Epinephrine, adrenaline (3-41)



Đọc bảng A.

Là hormon của tuyến thượng thận, lấy ở động vật hoặc tổng hợp. Chất tự nhiên là đồng phân tả tuyến có tác dụng mạnh nhất.

Adrenalin tác dụng cả trên α và β receptor.

- *Trên tim mạch:* Adrenalin làm tim đập nhanh, mạnh (tác dụng β) nên làm tăng huyết áp tối đa, tăng áp lực đột ngột ở cung động mạch chủ và xoang động mạch cảnh. Mặt khác, adrenalin gây co mạch ở một số vùng (mạch da, mạch tạng - receptor α) nhưng lại gây giãn mạch ở một số 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 chỉ tăng nhẹ trong thời gian ngắn. Vì lẽ đó adrenalin không được dùng làm thuốc tăng huyết áp.

Tác dụng làm giãn và tăng lưu lượng mạch vành của adrenalin cũng không được dùng trong điều trị co thắt mạch vành vì tác dụng này lại kèm theo làm tăng công năng và chuyển hóa của cơ tim.

Dưới tác dụng của adrenalin, mạch máu ở một số vùng co lại sẽ đẩy máu ra những khu vực ít chịu ảnh hưởng hơn, gây giãn mạch thụ động ở những nơi đó (như mạch não, mạch phổi) do đó dễ gây các biến chứng đứt mạch não, hoặc phù phổi cấp.

- *Trên phế quản:*

Ít tác dụng trên người bình thường. Trên người bị co thắt phế quản do hen thì adrenalin làm giãn rất mạnh, kèm theo là co mạch niêm mạc phế quản, làm giảm phù cho nên ảnh hưởng rất tốt tới tình trạng bệnh. Song adrenalin bị mất tác dụng rất nhanh với những lần dùng sau, vì vậy không nên dùng để cắt cơn hen.

- *Trên chuyển hóa:*

Adrenalin làm tăng huỷ glycogen gan, làm tăng glucose máu, làm tăng acid béo tự do trong máu, tăng chuyển hóa cơ bản, tăng sử dụng oxy của mô.

Áp dụng điều trị:

- Chống chảy máu bên ngoài (đắp tại chỗ dung dịch adrenalin hydroclorid 1% để làm co mạch).
- Tăng thời gian gây tê của thuốc tê vì adrenalin làm co mạch tại chỗ nên làm chậm hấp thu thuốc tê.
- Khi tim bị ngừng đột ngột, tiêm adrenalin trực tiếp vào tim hoặc truyền máu có adrenalin vào động mạch để hồi tỉnh.

- Sốc ngất: dùng adrenalin để tăng huyết áp tạm thời bằng cách tiêm tĩnh mạch theo phương pháp tráng bơm tiêm.

Liều trung bình: tiêm dưới da 0,1- 0,5 ml dung dịch 0,1% adrenalin hydroclorid. Liều tối đa: mỗi lần 1 ml; 24 giờ : 5 ml Ống 1 ml = 0,001g adrenalin hydroclorid

- **Noradrenalin (3-42):**

Độc bản A.

Là chất dẫn truyền thần kinh của các sợi hậu hạch giao cảm. Tác dụng mạnh trên các receptor α , rất yếu trên β , cho nên:

- Rất ít ảnh hưởng đến nhịp tim, vì vậy không gây phản xạ cường dây phế vị.
- Làm co mạch mạnh nên làm tăng huyết áp tối thiểu và huyết áp trung bình (mạnh hơn adrenalin 1,5 lần).
- Tác dụng trên phế quản rất yếu, vì cơ trơn phế quản có nhiều receptor β_2 .
- Tác dụng trên dinh dưỡng và chuyển hoá đều kém adrenalin. Trên nhiều cơ quan, tác dụng của NA trên receptor α kém hơn adrenalin một chút. Nhưng do tỷ lệ cường độ tác dụng giữa α và β khác nhau nên tác dụng chúng khác nhau rõ rệt. Trên thần kinh trung ương, noradrenalin có nhiều ở vùng dưới đồi. Vai trò sinh lý chưa hoàn toàn biết rõ. Các chất làm giảm dự trữ catecholamin ở não như reserpin, α methyl dopa đều gây tác dụng an thần. Trái lại, những thuốc ức chế MAO, làm tăng catecholamin thì đều có tác dụng kích thần.

Điều hòa thân nhiệt phụ thuộc vào sự cân bằng giữa NA, serotonin và acetylcholin ở phần trước của vùng dưới đồi.

Có thể còn tham gia vào cơ chế giảm đau: thuốc làm giảm lượng catechola min tiêm vào não thất ức chế được tác dụng giảm đau của morphin.

Chỉ định: nâng huyết áp trong một số tình trạng sốc: sốc nhiễm độc, nhiễm khuẩn, sốc do dị ứng...

Chỉ 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 vì làm co mạch kéo dài, dễ gây hoại tử tại nơi tiêm.

Ống 1 ml = 0,001g

- **Dopamin:**

Dopamin là chất tiền thân của noradrenalin và là chất trung gian hóa học của hệ dopaminergic. Có rất ít ở ngọn dây giao cảm. Trong não, tập trung ở các nhân xám trung ương và bó đen vân.

Trên hệ tim mạch, tác dụng phụ thuộc vào liều:

- Liều thấp 1- 2 $\mu\text{g/ kg/ phút}$ được gọi là “liều thận”, tác dụng chủ yếu trên receptor dopaminergic D1, làm giãn mạch thận, mạch tạng và mạch vành. Chỉ định tốt trong sốc do suy tim hoặc do giảm thể tích máu (cần phục hồi thể tích máu kèm theo).
- Tại thận, “liều thận” của dopamin làm tăng nước tiểu, tăng thải Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , tăng sản xuất prostaglandin E₂ nên làm giãn mạch thận giúp thận chịu đựng được thiếu oxy.
- Liều trung bình > 2 - 10 $\mu\text{g/ kg/ phút}$, tác dụng trên receptor β_1 , làm tăng biên độ và tần số tim. Sức cản ngoại biên nói chung không thay đổi.
- Liều cao trên 10 $\mu\text{g/ kg/ phút}$ tác dụng trên receptor α_1 , gây co mạch tăng huyết áp. Trong lâm sàng, tùy thuộc vào từng loại sốc mà chọn liều.

Dopamin không qua được hàng rào máu não.

Chỉ định: các loại sốc, kèm theo vô niệu.

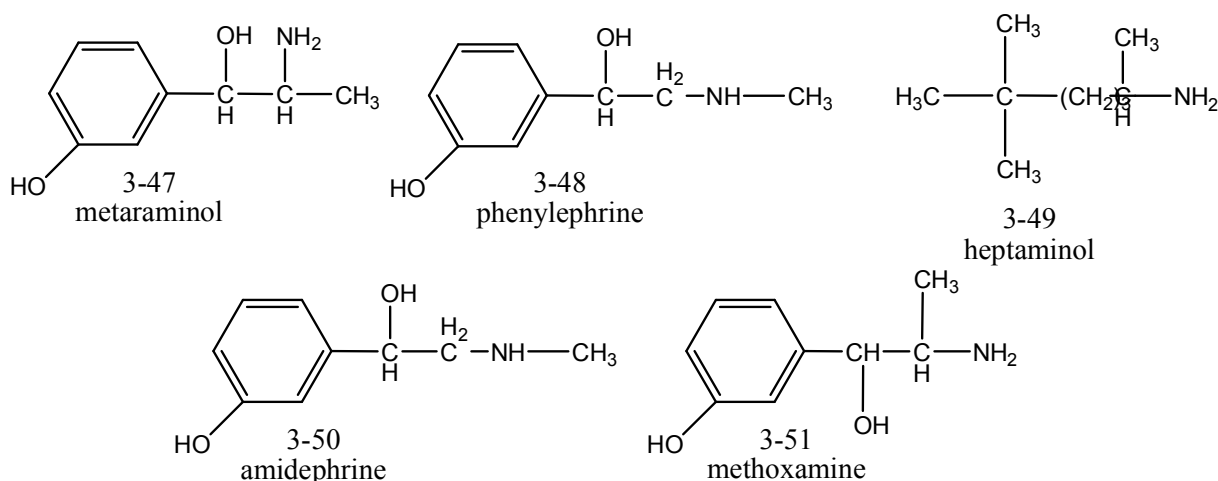
Ống 200 mg trong 5 ml. Truyền chậm tĩnh mạch 2 - 5 $\mu\text{g/ kg/ phút}$. Tăng giảm số giọt theo hiệu quả mong muốn.

Chống chỉ định: các bệnh mạch vành.

2. Thuốc cường receptor α

Trên cơ sở về hình thái học, các receptor α được chia thành hai loại tiền sinap và hậu sinap.

- Các receptor hậu sinap được gọi là α_1 : kích thích α_1 co kéo cơ trơn, hạ HA.
- Các receptor tiền sinap được gọi là α_2 : kích thích α_2 ngăn cản giải phóng noradrenalin nội sinh làm hạ HA và cũng làm hạ nhãn áp.
- Các chất chủ vận chọn lọc trên receptor α_1 bao gồm các hợp chất sau: metaraminol (3-47), phenylephrine (3-48), heptaminol (3-49), amidephrine (3-50), methoxamine (3-51).



Trừ heptaminol còn lại đều là dẫn xuất của phenyl ethyl amine. Trong đó, metaraminol, phenylephrine tác dụng ưu tiên trên receptor α_1 , heptaminol cường receptor α_1 và là chất được sử dụng phổ biến hơn cả.

• **Metaraminol (Aramin)**

Tác dụng ưu tiên trên receptor α_1 , làm co mạch mạnh và lâu hơn adrenalin, có thể còn do kích thích giải phóng noradrenalin, không gây giãn mạch thứ phát. Làm tăng lực co bóp của cơ tim, ít làm thay đổi nhịp tim, không kích thích thần kinh trung ương, không ảnh hưởng đến chuyển hóa. Vì mất gốc phenol trên vòng benzen nên vững bền hơn adrenalin.

Dùng nâng huyết áp trong các trường hợp hạ huyết áp đột ngột (chấn thương, nhiễm khuẩn, sốc).

Tiêm tĩnh mạch 0,5- 5,0 mg trong trường hợp cấp cứu. Truyền chậm tĩnh mạch dung dịch 10 mg trong 1 ml. Có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Ống 1 ml= 0,01g metaraminol bitartrat.

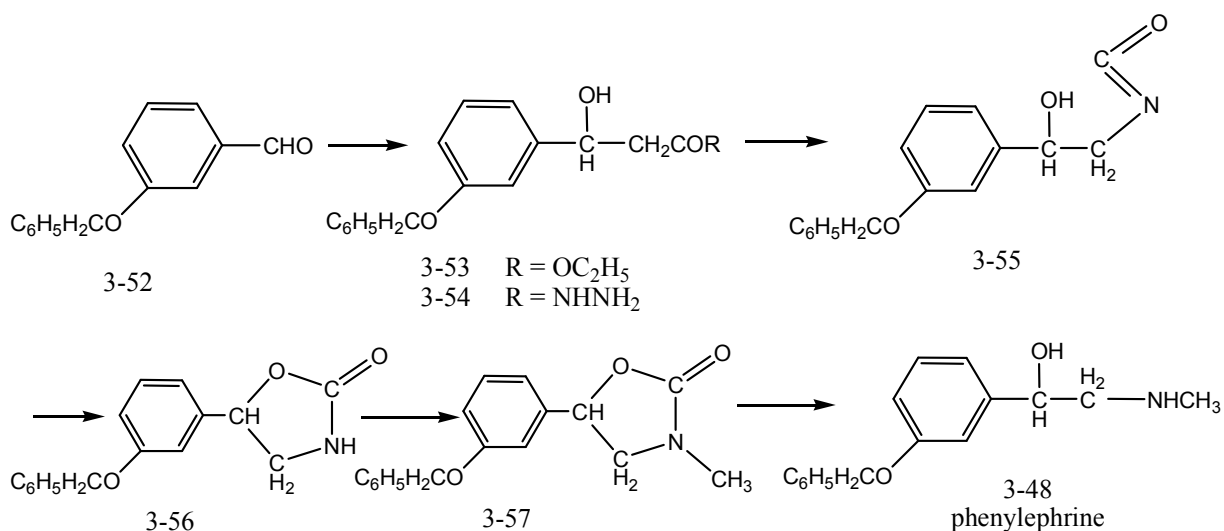
• **Phenylephrin (neosynephrin)**

Tác dụng ưu tiên trên receptor α_1 . Tác dụng co mạch tăng huyết áp kéo dài, nhưng không mạnh bằng NA. Không ảnh hưởng đến nhịp tim, không kích thích thần kinh trung ương, không làm tăng glucose huyết.

Chỉ định: như noradrenalin

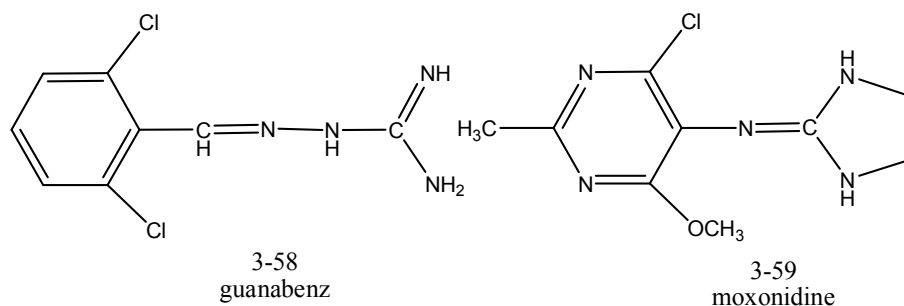
Tiêm bắp 5- 10 mg. Truyền chậm vào tĩnh mạch 10 - 15 mg trong 1000 mL dung dịch glucose đẳng trương. Còn dùng để chống xung huyết và giãn đồng tử trong một số chế phẩm chuyên khoa.

Tổng hợp pheylephrine (3-48):

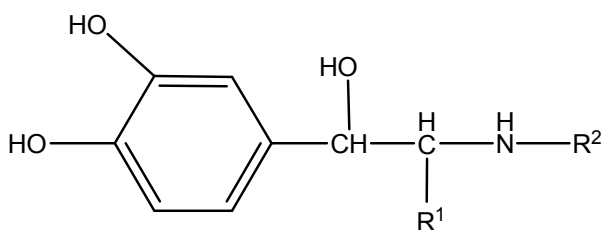


Việc tổng hợp xuất phát từ 3-benzyloxi-benzadehyt (3-52) bằng phản ứng Reformatski với etyl brom-kẽm axetat thu được este 3-53, sau đó xử lý hợp chất này với hidrazin nhận được hidrazi 3-54. Tiếp đó bằng phản ứng chuyển vị Curtius tạo ra hợp chất trung gian isocianat 3-55 (xử lý hợp chất 3-54 với axit nitro). Hợp chất 3-55 tự thực hiện cộng nội phân tử giữa nhóm hydroxyl với nhóm C=O của isocianat tạo thành hợp chất vòng oxazolidon 3-56 sau đó N-metyl hóa hợp chất này bằng metyl iodua trong sự hiện diện của natri amidua thu được hợp chất 3-57. Cuối cùng xử lý hợp chất 3-57 với axit mạnh đồng thời vừa tách loại cả nhóm benzyl lẫn cacbonat vòng để thu được phenylephrine 3-48.

• Các chất chủ vận chọn lọc trên thụ thể α_2 được biết đến gồm: guanabenz (3-58), moxonidine (3-59).



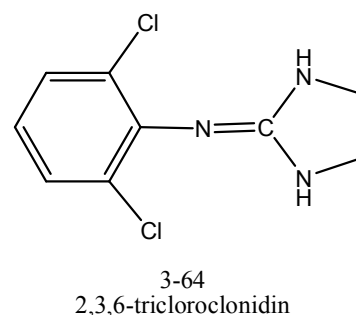
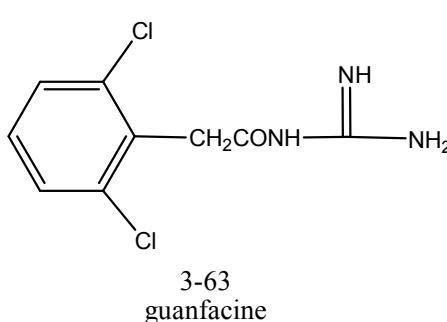
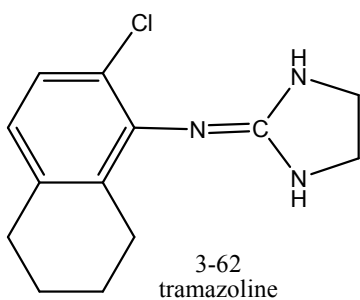
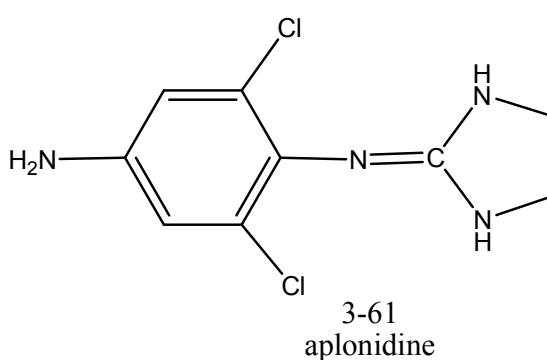
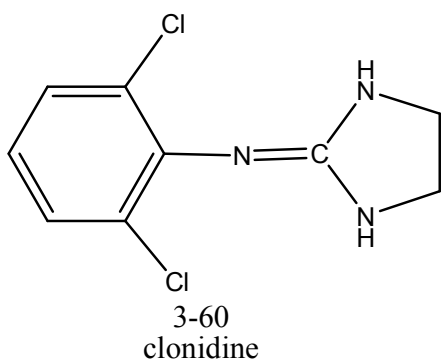
• Các chất chủ vận cả trên thụ thể α_1 và α_2 có tác dụng như noradrenalin, adrenalin, α -metyl-noradrenalin gồm có clonidine (3-60), aplonidine (3-61), tramazoline (3-62), guanfacine (3-63), 2,3,6-tricloro-clonidine (364).



3-41, $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$: adrenaline

3-42, $R^1 = H$, $R^2 = H$: noradrenaline

$R^1 = CH_3$, $R^2 = H$: α - methyl-noradrenaline



Trong các hợp chất trên clonidine là quan trọng hơn cả.

Clonidin (dicloro - 2, 6 phenyl- amino- imidazolin) có tác dụng cường receptor α_2 trước xinap ở trung ương vì thuốc qua được hàng rào máu- não. Tác dụng cường α_2 sau xinap ngoại biên chỉ thoáng qua nên gây tăng huyết áp ngắn. Sau đó, do tác dụng cường α_2 trung ương chiếm ưu thế, clonidin làm giảm giải phóng NA từ các noron giao cảm ở hành não, gây giảm nhịp tim, giảm trương lực giao cảm, giảm lưu lượng máu ở não, tạng, thận và mạch vành, đưa đến hạ huyết áp.

Clonidin làm cạn bài tiết nước bọt, dịch vị, mồ hôi, làm giảm hoạt tính của renin huyết tương, giảm lợi niệu. Đồng thời có tác dụng an thần, giảm đau và gây mệt mỏi. Một số tác giả cho rằng clonidin gắn vào receptor imidazolin ở thần kinh trung ương, là loại receptor mới đang được nghiên cứu.

Tác dụng không mong muốn: ngủ gà, khô miệng.

Chỉ định: tăng huyết áp thể vừa và nặng (xin xem bài “Thuốc chữa tăng huyết áp”).

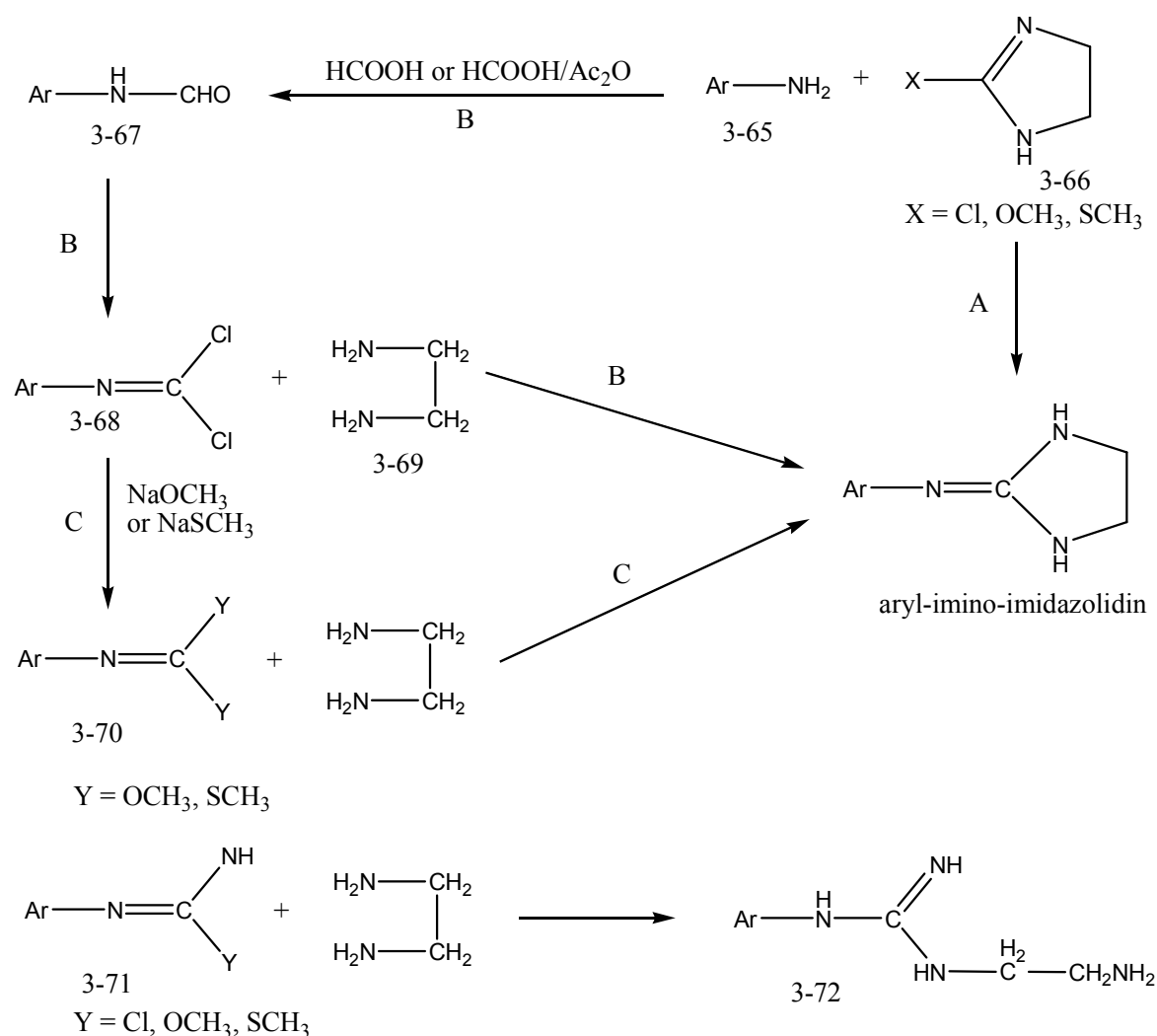
Chống chỉ định: trạng thái trầm cảm.

Không dùng cùng với guanetidin hoặc thuốc liệt hạch vì có thể gây cơn tăng huyết áp.

Liều lượng: viên 0,15 mg. Uống liều tăng dần tới 6 viên một ngày, tác dụng xuất hiện chậm.

Dùng cùng với thuốc lợi niệu, tác dụng hạ huyết áp sẽ tăng.

Tổng hợp clonidine (3-60) và các dẫn xuất có cấu trúc tương tự arylimino-imidazolidine như moxolidine (3-59), aplonidine (3-61), tramazoline (3-62), 2,3,6-tricloronidine (3-64).

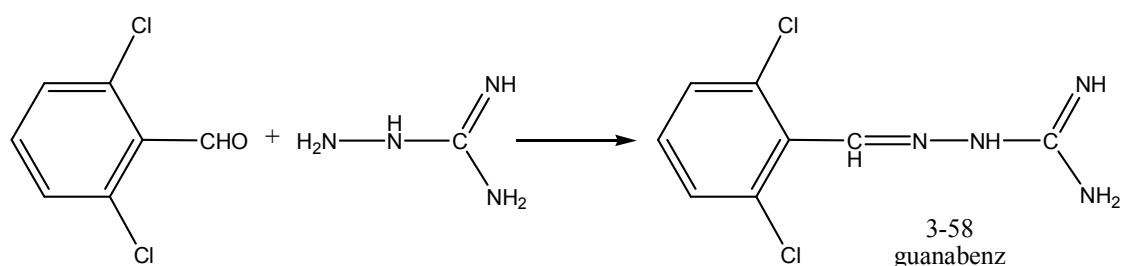


Bắt

đầu từ dẫn xuất aryl-amin 3-65, cho hợp chất này phản ứng với imidazolidin chứa nhóm tách loại 3-66 theo con đường A hoặc trước đó phản ứng với axit focmic hoặc anhydric hỗn tạp của axit acetic và axit focmic để được dẫn xuất N-formyl 3-6, sau đó cho hợp chất mới tạo thành tác dụng với hỗn hợp sunfinyl điclorua và sunfinyl diclorua thu được aryl-imino-

cacbonic axit diclorua 3-68, cuối cùng cho hợp chất 3-68 đóng vòng với etylen diamin 3-69 (con đường B) hoặc trước đó cho hợp chất 3-68 tác dụng với natri metylat hoặc natri thiometylát để tạo ra di-este của aryl –imino-cacbonat hoặc aryl-imino thiometylát 3-70, rồi sau đó ngưng tụ đóng vòng với etylen diamin-cacbonat hoặc aryl-imino thiometylát 3-70, rồi sau đó ngưng tụ đóng vòng với etylendiamin 3-69 (con đường C0 để nhận các hợp chất mong muốn loại aryl-imino-imidazolidin 3-59, 3-60, 3-61, 3-62, 3-64.

Tổng hợp guanabenz (3-58):



3. Thuốc cường receptor β

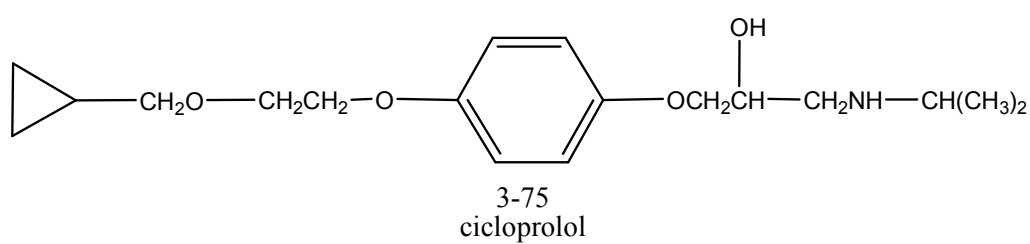
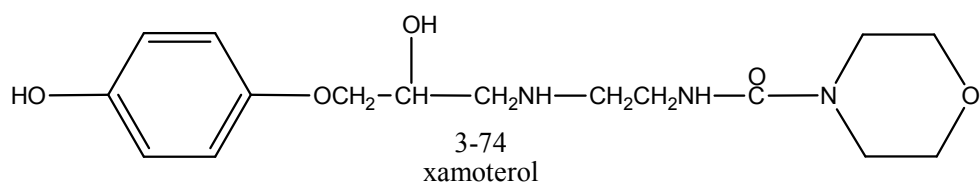
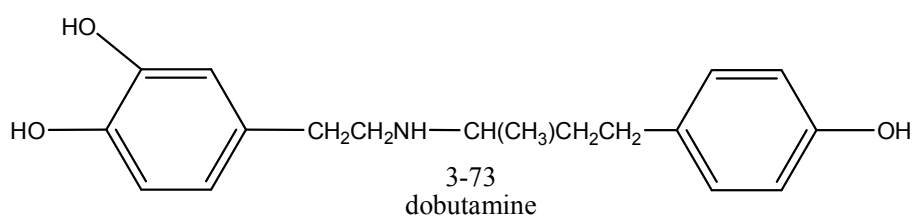
Các thụ thể β được chia ra thành hai loại β_1 và β_2 .

- Các thụ thể β_1 gồm cơ tim và cơ trơn ruột.
- Các thụ thể β_2 gồm các cơ trơn khác trong đó có các thụ thể ở phế quản, cơ tử cung, cơ mao mạch.

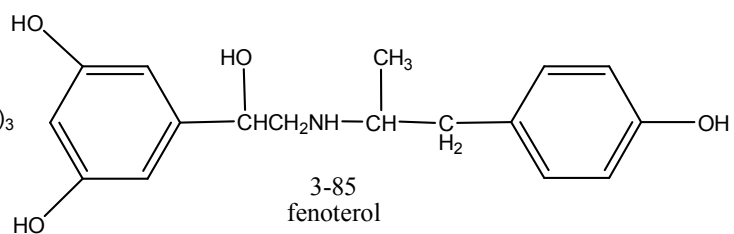
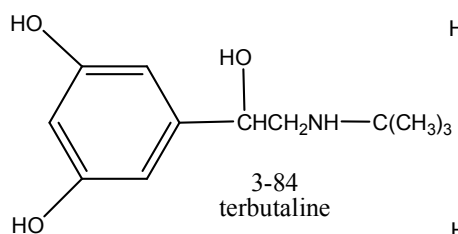
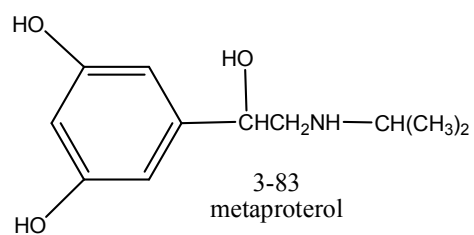
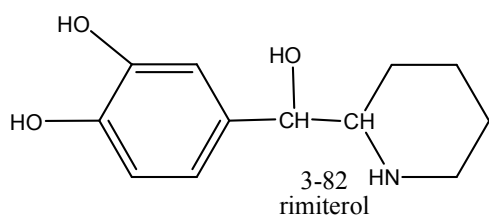
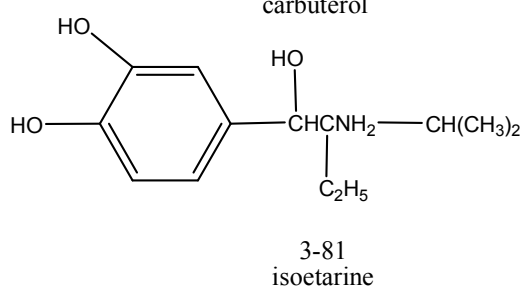
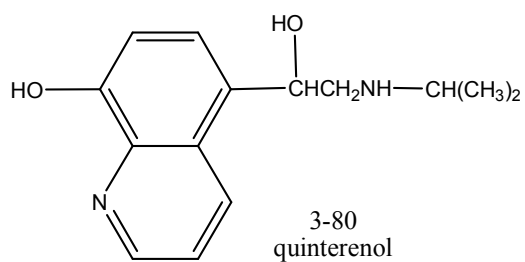
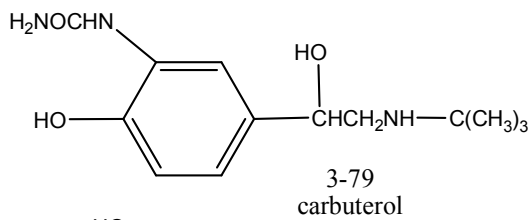
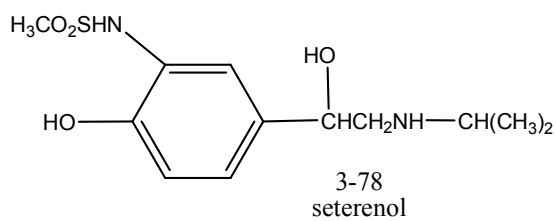
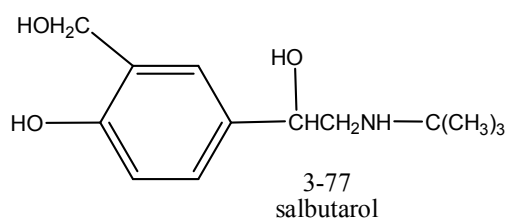
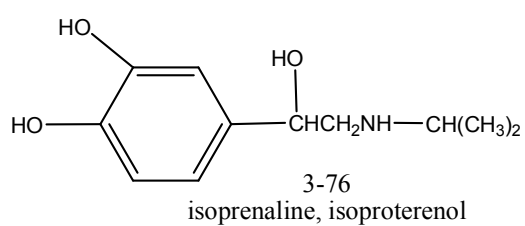
Có 4 tác dụng dược lý chính:

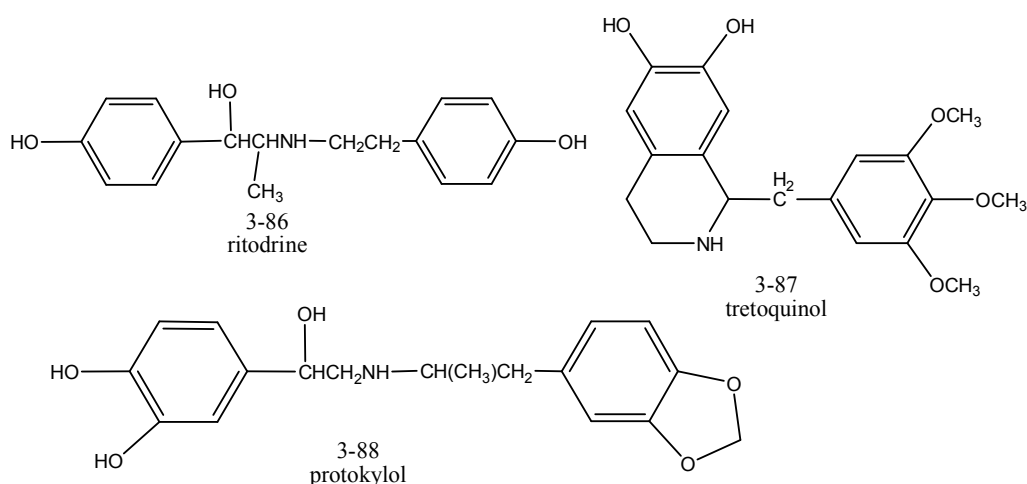
- Tác dụng giãn phế quản, dùng chữa hen: loại cường β_2 .
- Tác dụng giãn mạch: loại cường β_2
- Tác dụng kích thích β_1 làm tăng tần số, tăng lực co bóp của cơ tim, tăng tốc độ dẫn truyền trong cơ tim, tăng tưới máu cho cơ tim.
- Trên tử cung có chứa, thuốc cường β_2 làm giảm co bóp được dùng chống dọa xảy thai.

Trong các chất tác dụng chọn lọc trên thụ thể β_1 thì đáng chú ý nhất là các dẫn xuất của dopamine (3-73), cũng như những năm gần đây, người ta tìm ra một số chất có tác dụng chọn lọc trên thụ thể β_1 β_2 thuộc dẫn xuất aryloxi propanolamin như xamoterol (3-74), cicloprolol (3-75).



Trong số nhiều chất cường thụ thể chọn lọc loại β_2 thì đáng chú ý là các dẫn xuất của isoprenoline (3-76).





Các chất từ 3-76 đến 3-82 được gọi là cường thụ thể β_2 nhóm I (mạnh). Các chất từ 3-83 đến 3-88 được gọi là cường thụ thể β_2 nhóm II (yếu hơn).

- Isoprenaline (3-76) được chọn làm chất chuẩn về tác dụng cường thụ thể β_2 , có tác dụng giãn phế quản, giãn cơ trơn, làm giãn co cứng thành mạch, làm hạ huyết áp.

Liên quan đến cấu trúc và tác dụng:

Để hợp chất có tác dụng cường β_2 thì trong phân tử cần phải hội tụ đủ:

- Trong hợp chất có chứa một nhân thơm, trong nhân thơm có chứa nhóm hydroxyl ở vị trí para hoặc meta.
- Có nhóm OH ancol (đồng phân L có hoạt tính cao hơn đồng phân D)
- Trong phân tử có chứa nhóm amino và trên amino có nhóm thế iso-propyl hoặc tert-butyl thì sẽ tăng tác dụng.
- Nếu trên nhóm amino có nhóm thế trực tiếp nối với CH₂ thì hiệu lực tác dụng bị giảm và lúc này hoạt tính chọn lọc α/β sẽ tăng theo hướng ưu tiên đối với thụ thể β .

Do đó, các hợp chất cường β_1 , β_2 đều là dẫn xuất của hydroxyphenyl etanolamin hoặc hydroxyphenyl-etylamin.

Tác dụng dược lý: các thuốc này có 4 tác dụng dược lý chính sau đây

- Tác dụng giãn phế quản, dùng chữa hen: loại cường β_2 .
- Tác dụng giãn mạch: loại cường β_2
- Tác dụng kích thích receptor β_1 làm tăng tần số, tăng lực co bóp của cơ tim, tăng tốc độ dẫn truyền trong cơ tim, tăng tưới máu cholinesterase cơ tim.

- Trên tử cung có thai thuốc cường β_2 làm giảm co bóp, được dùng trong trường hợp có sự đe dọa sảy thai.

Tổng hợp các thuốc nhóm cường β_1

- Dobutamine (3-73): Công thức gần giống dopamin: tác dụng ưu tiên trên β_1 receptor. Tác dụng phức tạp do dobutamin raxemic có 2 đồng phân; đồng phân (-) dobutamin có tác dụng cường α_1 mạnh, gây tăng huyết áp; trong khi đồng phân (+) dobutamin lại có tác dụng đối lập hủy α_1 . Cả hai đồng phân đều có tác dụng cường β , nhưng đồng phân (+) 10 lần mạnh hơn đồng phân (-). Tác dụng của dobutamin raxemic là tổng hợp của cả hai đồng phân.

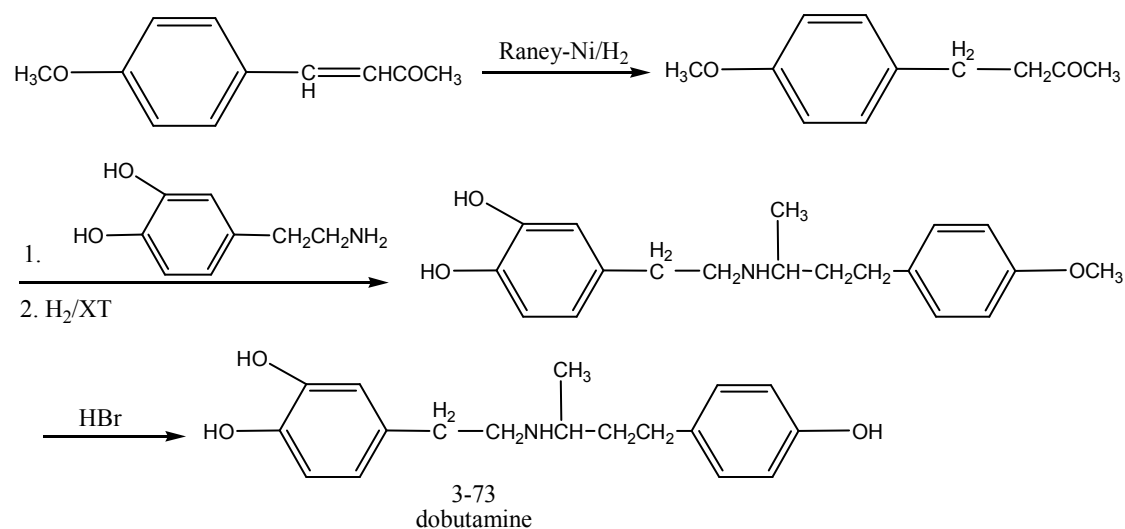
Trên tim, do dobutamin làm tăng co bóp mạnh và ít làm tăng nhịp, vì vậy không làm tăng nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim. Tác dụng kém isoproterenol. Ít tác dụng trên mạch nhưng làm giãn mạch vành. Tác dụng lợi niệu chủ yếu là do tăng lưu lượng tim.

Dùng trong hoặc sau phẫu thuật tim, bệnh về cơ tim, suy tim kèm nhồi máu cơ tim.

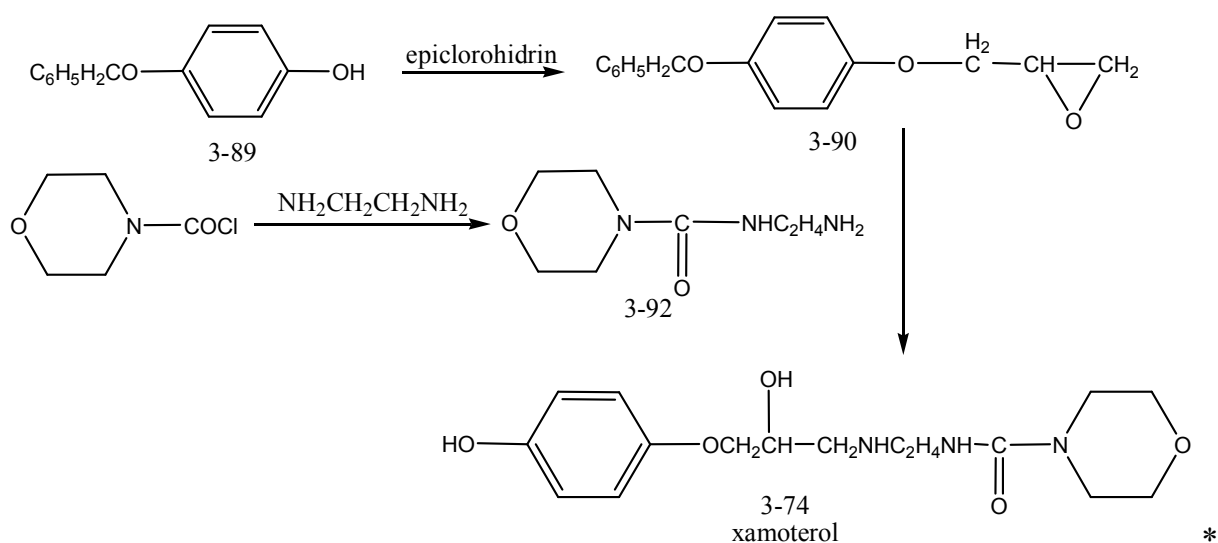
Vì thời gian bán thải chỉ khoảng 2 phút nên chỉ dùng bằng đường truyền chậm tĩnh mạch.

Chế phẩm: Dobutamin hydroclorid (Dobutrex) lọ 20 mL chứa 250 mg dobutamin. Khi dùng, hòa loãng trong 50 ml dung dịch dextrose 5%, truyền tĩnh mạch với liều 2,5 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$. Nếu nhịp tim tăng nhanh, giảm tốc độ truyền.

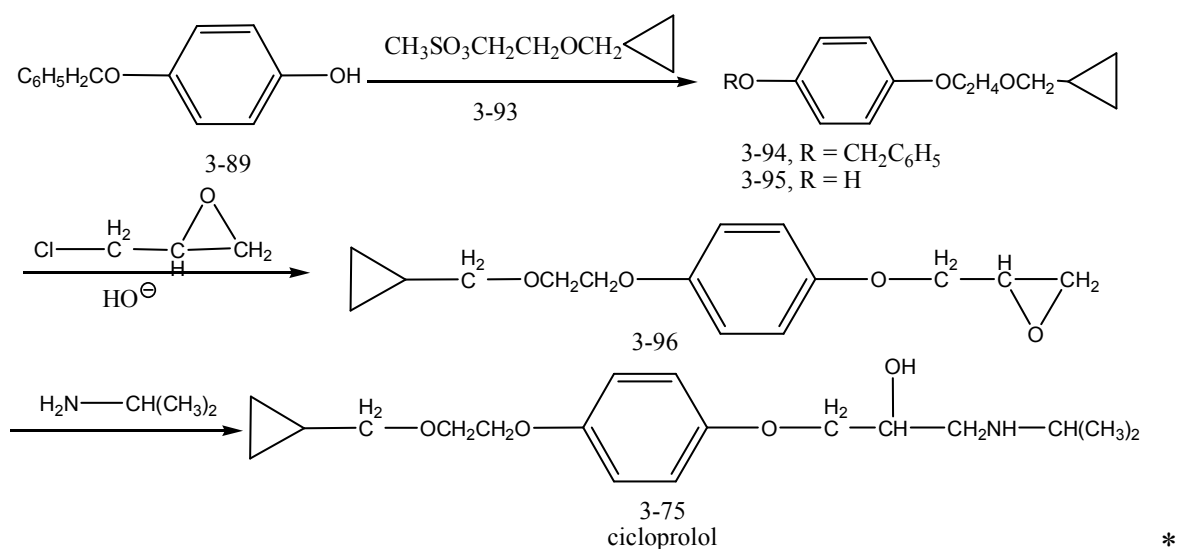
Tổng hợp:



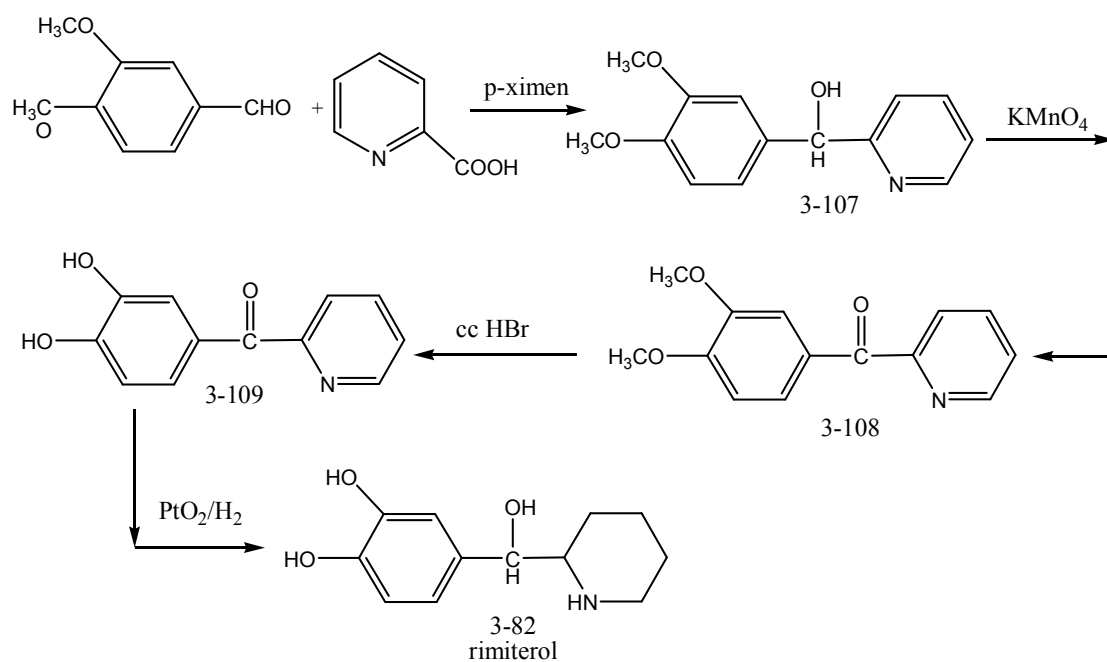
- Xamoterol (3-74)



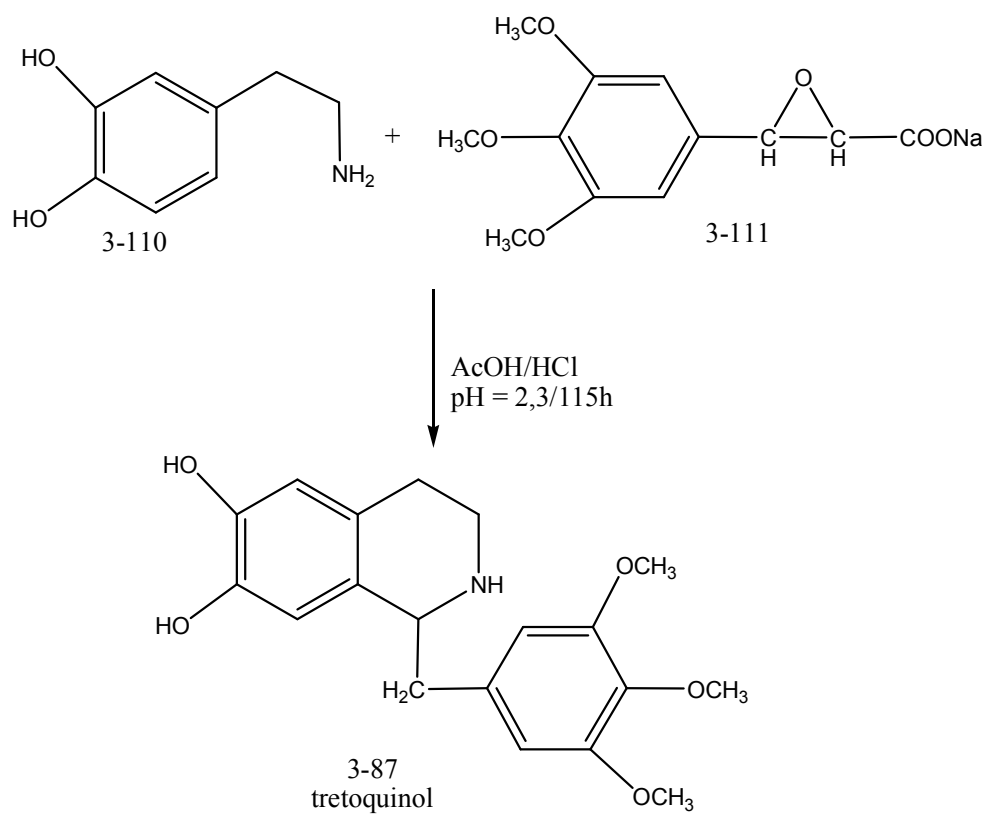
Ciclopriolol (3-75):



Phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất aryl-etanolamin (isoprenaline (3-76), salbutamol (3-77), soterol (3-78), cabuterol (3-79), quinterol (3-80), isoeutarine (3-81), metaproterenol (3-83), terbutaline (3-84), fenoterol (3-85), ritodrine (3-86), protokylol (3-88)).



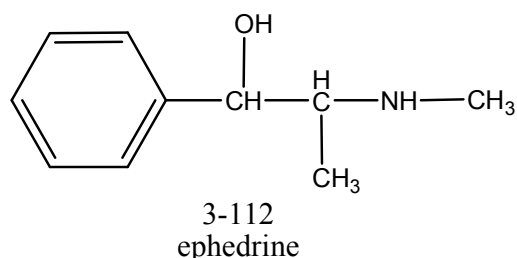
• Tổng hợp Tretoquinol:



4. Thuốc cường giao cảm gián tiếp

Là thuốc vừa có tác dụng gián tiếp làm giải phóng catecholamin ra khỏi nơi dự trữ, vừa có tác dụng trực tiếp trên receptor.

Thuốc có tác dụng như thế trong nhóm này là ephedrin (3-112) và là chất hay được sử dụng nhất.



• **Ephedrin** (ephedrinum)

Độc, bảng B.

Ephedrin là alcaloid của cây ma hoàng (*Ephedra equisetina* và *Ephedra vulgaris*).

Hiện nay đã tổng hợp được. Trong y học, dùng loại tả tuyền và raxemic.

Là thuốc vừa có tác dụng gián tiếp làm giải phóng catecholamin ra khỏi nơi dự trữ, vừa có tác dụng trực tiếp trên receptor.

Trên tim mạch, so với noradrenalin, tác dụng chậm và yếu hơn 100 lần, nhưng kéo dài hơn tới 10 lần. Làm tăng huyết áp do co mạch và kích thích trực tiếp trên tim. Dùng nhiều lần liên nhau, tác dụng tăng áp sẽ giảm dần.

Thường dùng chống hạ huyết áp và để kích thích hô hấp trong khi gây tê tuỷ sống, trong nhiễm độc rượu, morphin, barbiturat.

Kích thích trung tâm hô hấp ở hành não và làm giãn phế quản nên dùng để cắt cơn hen, tác dụng tốt trên trẻ em.

Trên thần kinh trung ương, với liều cao, kích thích làm mất ngủ, bồn chồn, run, tăng hô hấp.

Ephedrin dễ dàng hấp thu theo mọi đường. Vững bền với MAO. C chuyển hóa ở gan, khoảng 40% thải trừ nguyên chất qua nước tiểu.

Dùng dưới thể muối clohydrat hoặc sulfat dễ hòa tan. Uống 10- 60 mg / ngày. Liều tối đa 24h là 150 mg.

Tiêm dưới da, bắp thịt hoặc tĩnh mạch 10 - 20 mg/ ngày

Nhỏ niêm mạc (mắt, mũi) dung dịch 0, 5- 3%

Ống 1 ml = 0,01g ephedrin clohydrat

Viên 0,01g ephedrin clohydrat

Pseudoephedrin là đồng phân lập thể của ephedrin, ít gây tim nhanh, tăng huyết áp và kích thích thần kinh trung ương hơn ephedrin. Thường được dùng trong các chế phẩm nhỏ mũi chống xung huyết niêm mạc.

Tổng hợp ephedrine (3-112): có thể sử dụng các phương pháp chung để tổng hợp các dẫn xuất aryl-ethanol-amin đã mô tả trong phần thuốc cường receptor β với chất khởi đầu là propiophenon.

3.3.2.3. Thuốc hủy hệ adrenergic (adrenergic blocking agents)

Là những thuốc làm mất tác dụng của adrenalin và noradrenalin. Các thuốc này thường được dùng điều trị chứng tăng huyết áp, bệnh Raynaud, loạn nhịp tim, hội chứng cường tuyến giáp (tim nhịp nhanh, lồi mắt, giãn đồng tử, tăng hô hấp; chính là những dấu hiệu cường giao cảm).

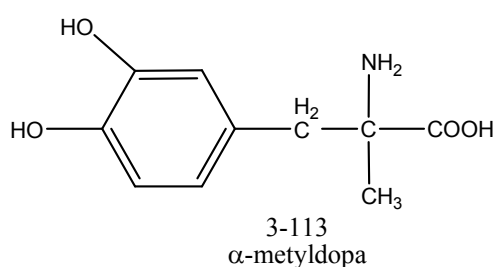
Các thuốc được chia thành hai nhóm:

- *Thuốc hủy giao cảm* (sympatholytic): là những thuốc phong tỏa noron adrenergic trước xinap, làm giảm giải phóng catecholamin, không có tác dụng trên receptor sau xinap, khi cắt các dây hậu hạch giao cảm thì thuốc mất tác dụng. Do thiếu chất dẫn truyền thần kinh nội sinh, tính cảm thụ của các receptor sau xinap với catecholamin ngoại lai sẽ tăng lên.
- *Thuốc hủy adrenalin* (adrenolytic) là những thuốc phong tỏa ngay chính các receptor adrenergic sau xinap, cho nên khi cắt đứt các sợi hậu hạch giao cảm, tác dụng của thuốc không thay đổi. Catecholamin cả nội sinh ngoại lai đều bị mất tác dụng.

1. Thuốc hủy giao cảm

Các thuốc hủy giao cảm tùy thuộc vào việc thuốc tác dụng vào khâu nào mà có thể phân thành bốn nhóm sau:

a. Ức chế tổng hợp catecholamin



Thuốc hay được dùng là α methyl dopa (3-113) phong tỏa dopa decarboxylase, làm dopa không chuyển thành dopamin và 5 - hydroxytryptophan không chuyển thành 5 - hydroxytryptamin (5 HT - serotonin). Do đó số lượng catecholamin và serotonin ở cả ngoại biên và thần kinh trung ương đều giảm. Mặt khác còn ngăn cản khả năng gắn catecholamin vào các hạt lưu trữ.

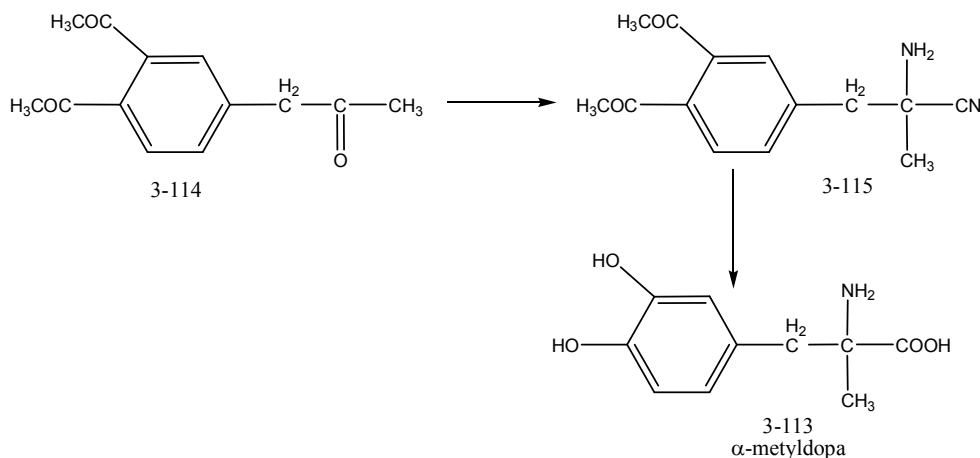
Ngoài ra, trong cơ thể α methyl dopa còn có thể chuyển thành α methyl noradrenalin, tác dụng như một chất trung gian hóa học giả chiếm chỗ của noradrenalin (xem bài “Thuốc chữa tăng huyết áp”)

Tác dụng phụ: mơ màng, ức chế tâm thần, chóng mặt, nhức đầu, khô miệng, phù. Không dùng khi có rối loạn tuần hoàn não và mạch vành, các trạng thái trầm cảm, rối loạn gan, thận.

Liều lượng: uống viên 250 mg. Có thể dùng tới 8 viên/ ngày. Chế phẩm: Dopegyt viên 0,25 g α methyl dopa.

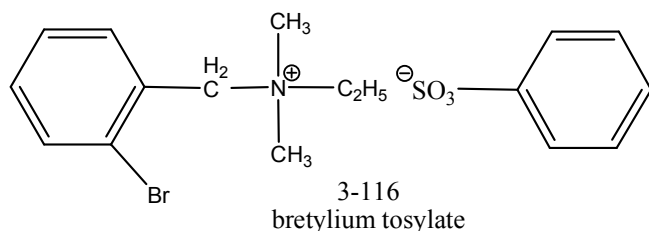
Carbidopa và bemerazid, ức chế dopa decarboxylase ở ngoại biên. Được dùng phối hợp với l - dopa để điều trị bệnh Parkinson.

Tổng hợp methyldopa:



b. Ngăn cản giải phóng catecholamin

Thuốc sử dụng: bretylium tosylate (3-116).



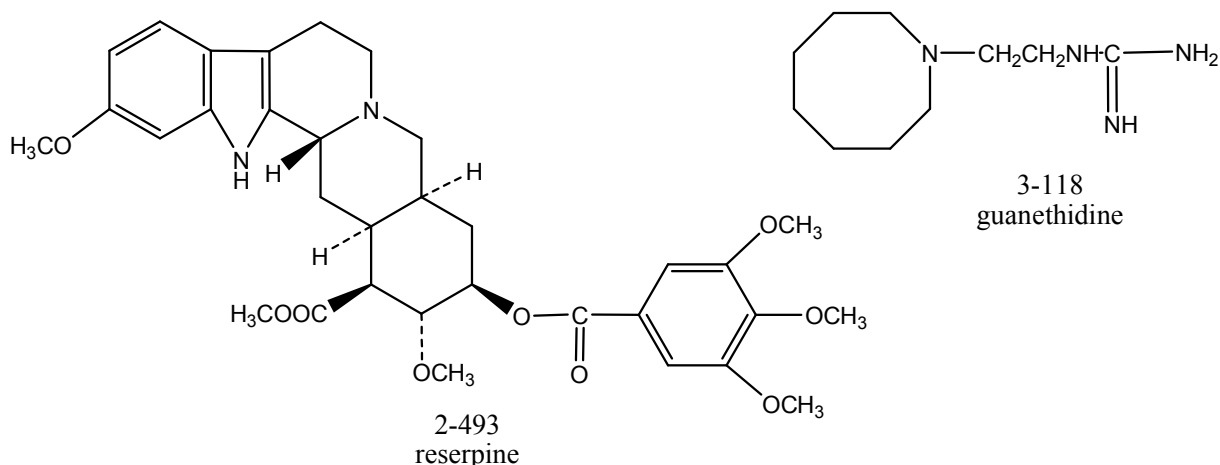
Cơ chế chưa thật rõ. Ước chế giải phóng catecholamin, nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng của adrenalin và noradrenalin ngoại lai. Có thể là bretylium đã làm cho màng các hạt lưu trữ giảm tính thấm với ion Ca^{++} mà làm cho catecholamin không được giải phóng ra.

Có tác dụng gây tê tại chỗ.

Vì có nhiều tác dụng phụ (như xung huyết niêm mạc mũi, khó thở, ỉa lỏng, hạ huyết áp, nhược cơ) cho nên còn ít được sử dụng ở lâm sàng.

c. Làm giảm dự trữ catecholamin trong các hạt

Thuốc có tác dụng kiểu này gồm: reserpine (2-493), guanethidine (3-118).



* Reserpin:

Làm giải phóng *từ từ* catecholamin từ các hạt lưu trữ ra ngoài bào tương để MAO phá hủy, do đó lượng catecholamin giảm ở cả trên thần kinh trung ương (gây an thần), cả ở ngoại biên (làm hạ huyết áp). Reserpin còn cản trở quá trình gắn catecholamin (cả nội sinh lẫn ngoại sinh) vào các hạt lưu trữ.

• Guanetidin (Ismelin)

Chiếm chỗ noradrenalin trong các hạt lưu trữ và trở thành chất trung gian hóa học giả. Khác reserpin là lúc đầu guanetidin gây tăng nhẹ huyết áp do làm giải phóng nhanh noradrenalin

ra dạng tự do, mặt khác guanetidin không thấm được vào thần kinh trung ương nên không có tác dụng an thần.

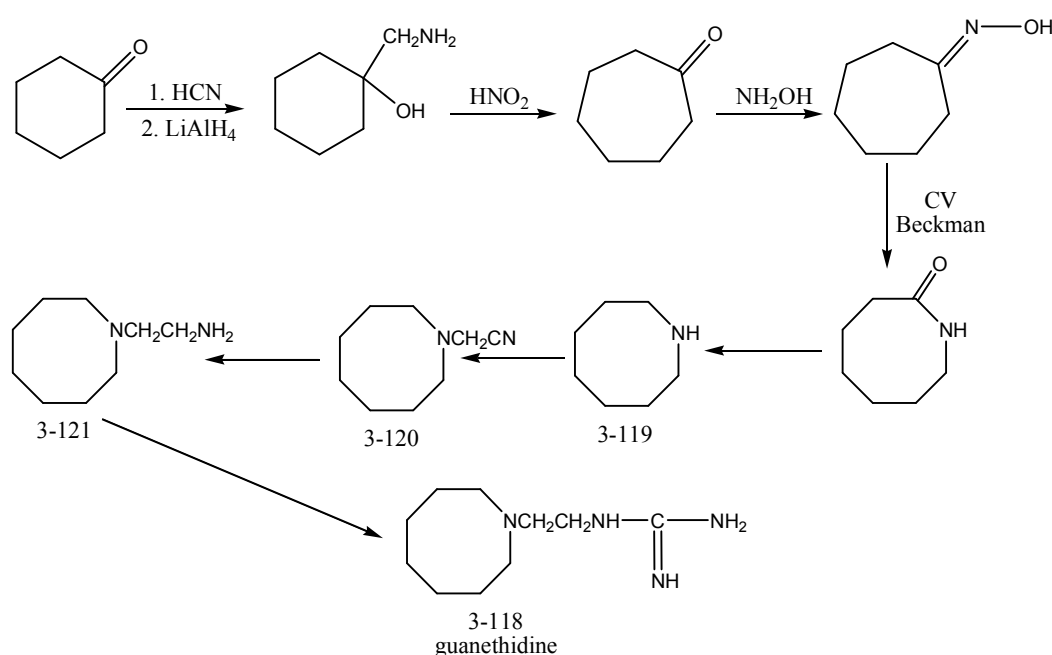
Tác dụng tối đa xuất hiện sau 2 - 3 ngày và mất đi 6 - 10 ngày sau khi ngừng thuốc.

Không dùng cho người bệnh có loét dạ dày, suy mạch vành, suy thận. Không dùng cùng với clonidin.

Liều lượng: lúc đầu uống 10 mg/ ngày, sau đó tăng dần tới 50 - 75mg/ ngày

Chế phẩm: viên 10 và 20 mg.

Tổng hợp guanethidine:



d. Thay thế catecholamin bằng các chất trung gian hoá học giả.

Một số chất không có tác dụng dược lý, nhưng chiếm chỗ của catecholamin và cũng được giải phóng ra dưới xúc tác kích thích dây giao cảm như một chất trung gian hóa học, được gọi là chất trung gian hóa học giả. Các thuốc loại này gồm có:

- α methyl dopa tạo thành α methyl noradrenalin.
- Thuốc ức chế MAO: tyramin chuyển thành octopamin.
- Guanetidin (3-118)

2. Các thuốc huỷ adrenalin

Các thuốc phong tỏa tác dụng trên receptor tương đối đặc hiệu hơn thuốc kích thích, nghĩa là nhiều thuốc kích thích có tác dụng cả trên hai loại receptor α và β , còn thuốc phong tỏa

thường chỉ tác dụng trên một loại receptor mà thôi. Do đó thuốc loại này được chia thành hai nhóm: thuốc hủy α và thuốc hủy β adrenergic.

a. Thuốc hủy α - adrenergic

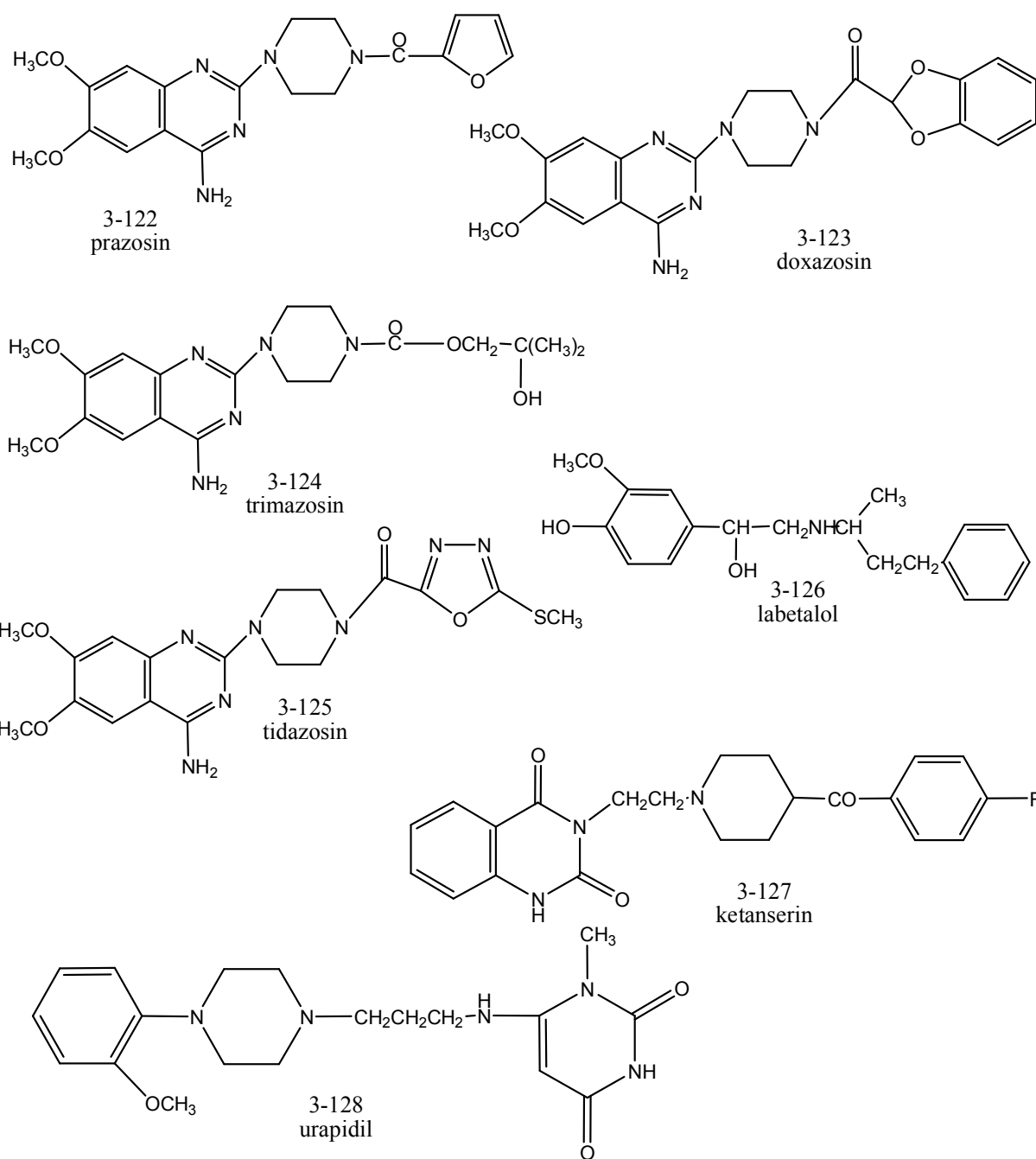
Vì phong tỏa các receptor α nên làm giảm tác dụng tăng huyết áp của noradrenalin, làm đảo ngược tác dụng tăng áp của adrenalin. Không ức chế tác dụng giãn mạch và tăng nhịp tim của các thuốc cường giao cảm vì đều là tác dụng trên các receptor β . Hiện tượng đảo ngược tác dụng tăng áp của adrenalin được giải thích là các mao mạch có cả hai loại receptor α và β , adrenalin tác dụng trên cả hai loại receptor đó, nhưng bình thường, tác dụng α chiếm ưu thế nên adrenalin làm tăng huyết áp. Khi dùng thuốc phong tỏa α , adrenalin chỉ còn gây được tác dụng kích thích trên các receptor β nên làm giãn mạch, hạ huyết áp.

Các thuốc hủy α - adrenergic còn được phân thành các nhóm:

- Thuốc tác dụng chọn lọc trên receptor α_1
- Thuốc tác dụng trên cả α_1 và α_2

Nhóm thuốc này được chỉ định trong các cơn tăng huyết áp, chẩn đoán u tuỷ thượng thận, điều trị bệnh Raynaud. Hiện đang nghiên cứu thuốc hủy α_1A để điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Nhược điểm chung là dễ gây hạ huyết áp khi đứng, nhịp tim nhanh, xung huyết niêm mạc mũi, co đồng tử, buồn nôn, nôn và tiêu chảy do tăng nhu động dạ dày - ruột. Các thuốc chỉ khác nhau về cường độ tiêu chảy và thời gian tác dụng.

- Thuốc tác dụng đối kháng trên α_2 : thuốc chống trầm cảm.
- Các thuốc có tác dụng hủy chọn lọc trên α_1 đang được sử dụng gồm prazosin (3-122), doxazosin (3-123), trimazosin (3-124), tiadazosin (3-125), labetalol (3-126), ketanserin (3-127) và urapidil (3-128).



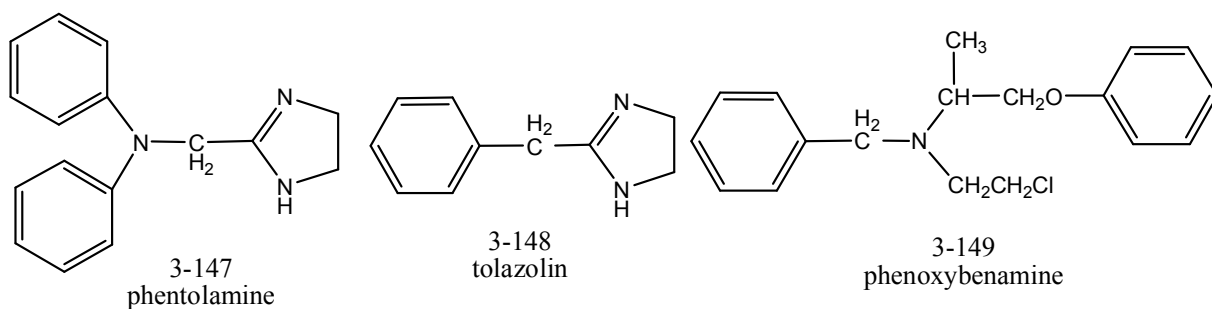
Prazosin (Minipress): chất điển hình phong tỏa α_1 .

Dùng điều trị tăng huyết áp, uống 1 – 20 mg một ngày.

- Các thuốc hỷ α - adrenergic tác dụng vừa cả trên receptor α_1 lẫn trên receptor α_2

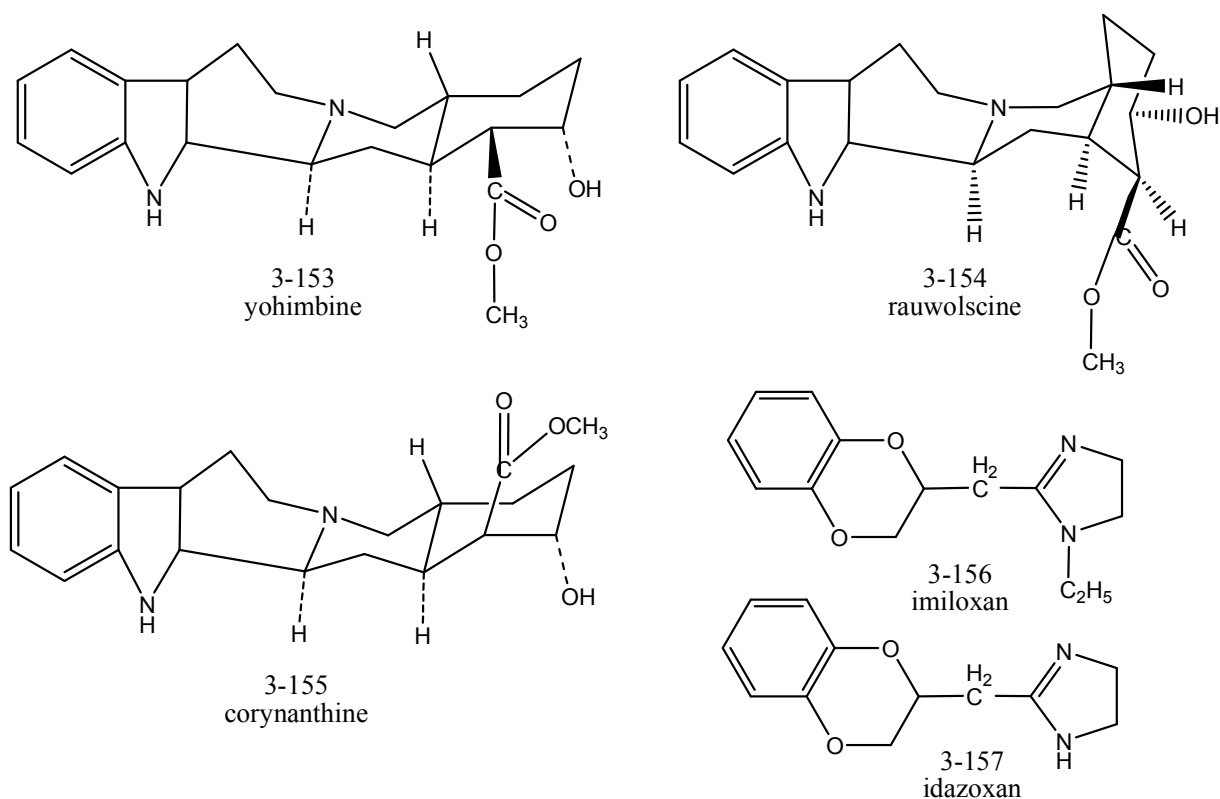
Các chất này có tác dụng làm tăng trương lực, hạ huyết áp.

Gồm các chất phentolamine (3-147), tolazolin (3-148) và phenoxy benzamine (3-149).



- Các chất có tác dụng đối kháng chọn lọc trên α_2

Gồm các chất yohimbine (3-153) và rauwolscine (3-154) là đồng phân cấu trúc của corynanthine (3-155), imiloxan (3-156), idazoxan (3-157).



b. Thuốc huỷ β adrenergic

Còn gọi là thuốc “phong tỏa β ” (“ β blocking agent”) có tác dụng ức chế tranh chấp với isoproterenol ở các receptor. Chất đầu tiên được tìm ra là dicloisoproterenol (Powell và Slater, 1958). Được dùng nhiều trong lâm sàng.

- *Tác dụng dược lý: có 4 tác dụng dược lý chính với mức độ khác nhau giữa các thuốc:*
- Khả năng huỷ giao cảm β : là tính chất chung duy nhất của tất cả các thuốc huỷ β :

- Trên tim: làm giảm nhịp tim (20 - 30%), giảm lực co bóp của cơ tim, giảm lưu lượng tim, giảm công năng và giảm sử dụng oxy của cơ tim, giảm tốc độ dẫn truyền của tổ chức nút. Chủ yếu là do huỷ β_1 .
- Trên khí quản: làm co, dễ gây hen. Chủ yếu là do huỷ β_2 , gây tác dụng không mong muốn.
- Trên thận: làm giảm tiết renin, hạ huyết áp trên người có HA cao.
- Trên chuyển hóa: ức chế huỷ glycogen và huỷ lipid
- Tác dụng làm ổn định màng: giống quinidin, làm giảm tính thấm của màng tế bào với sự trao đổi ion nên có tác dụng chống loạn nhịp tim.
- Có hoạt tính nội tại kích thích receptor β : một số thuốc phong tỏa β khi gắn vào các receptor đó lại có tác dụng kích thích một phần. Hiệu quả thực tế ít quan trọng, nhưng có thể hạn chế tác dụng làm giảm nhịp tim, giảm co bóp cơ tim, giảm co khí quản của chính nó.
- Tính chọn lọc: nhiều thuốc phong tỏa β đối lập với tất cả các tác dụng cường giao cảm của β (β_1 : tim và β_2 : mạch, khí quản). Nhưng một số thuốc lại chỉ phong tỏa được một trong hai loại receptor (β_1 hoặc β_2), vì thế phân biệt thành các loại phong tỏa chọn lọc trên giao cảm β :
 - Loại tác dụng chọn lọc trên β_1 hay loại chọn lọc trên tim (“cardioselectifs”), như practolol, acebutalol, atenolol. Thường dùng metoprolol (Lopressor) và atenolol (Tenormin). Lợi ích của loại thuốc này là: Do rất kém tác dụng trên β_2 của khí quản nên hạn chế được tai biến co thắt khí quản. Kém tác dụng trên β_2 của thành mạch sẽ có lợi cho điều trị cao huyết áp (giảm co mạch ngoại biên). Do rất kém tác dụng trên β_2 của thành mạch vành nên không bộc lộ tác dụng cường α -adrenergic (tác dụng co mạch vành của CA tuần hoàn trong máu). Bình thường, do có tác dụng β thì tác dụng của α bị lu mờ. Khi β bị phong tỏa thì tác dụng của α sẽ được bộc lộ ra. Do không ảnh hưởng đến các receptor trong huỷ glycogen nên không làm nặng thêm tình trạng hạ đường huyết. Loại có tác dụng chọn lọc trên β_2 , đứng đầu là Butoxamin, ít có ý nghĩa trong lâm sàng.
- *Chỉ định chính:*
 - Con đau thắt ngực, chủ yếu do làm giảm sử dụng oxy của cơ tim. Trong nhồi máu cơ tim, tiêu sợi mạch ngay từ giờ đầu sẽ làm giảm lan rộng ở nhồi máu và cải thiện được tiên lượng bệnh.
 - Loạn nhịp tim: nhịp nhanh xoang, nhịp nhanh trên thất, tim cường giáp, cuồng động nhĩ do nhiễm độc digital.

- Tăng huyết áp: do làm giảm lưu lượng tim, giảm sức cản ngoại biên, giảm tiết renin và giảm giải phóng noradrenalin (xin xem thêm bài “Thuốc chữa tăng huyết áp”)
- Một số chỉ định khác; cường giáp, migren, glôcôm góc mở (do làm giảm sản xuất thủy dịch), run tay không rõ nguyên nhân.

• *Chống chỉ định:*

- Suy tim là chống chỉ định chính vì nó ức chế cơ chế bù trừ của tim.
- Bloc nhĩ - thất vì thuốc có tác dụng làm giảm dẫn truyền nội tại trong cơ tim.
- Hen phế quản. Loại có tác dụng chọn lọc trên receptor β_1 dùng cho người hen ít nguy hiểm hơn, nhưng với liều cao, trong điều trị tăng huyết áp thì cũng bị mất tính chọn lọc.
- Không dùng cùng với insulin và các sulfamid hạ đường huyết vì có thể gây hạ đường huyết đột ngột.
- Có thai: không chống chỉ định tuyệt đối, nhưng đã gặp trẻ mới đẻ bị chậm nhịp tim, hạ đường huyết, suy hô hấp, thai chậm phát triển.
- *Các tác dụng không mong muốn* Được chia làm hai loại:
- Loại tai biến là hậu quả của sự phong tỏa receptor β .
- Tim: suy tim do làm yếu co bóp của cơ tim, chậm nhịp tim, nhĩ thất phân ly.
- Mạch: hội chứng Raynaud, tím lạnh đầu chi, đi khập khiễng, (thường gặp với propranolol, do β bị phong tỏa thì α sẽ cường). Các thuốc chọn lọc trên β_1 và có hoạt tính kích thích nội tại thì ít tai biến này hơn.
- Phổi: các thuốc có tác dụng huỷ $\beta_2 > \beta_1$ sẽ gây co khí quản, khó thở. Không dùng cho người hen.
- Thần kinh trung ương: mệt mỏi, mất ngủ, hay ngủ mê, ảo ảnh, trầm cảm, thường gặp hơn với các thuốc dễ tan trong mỡ vì dễ thấm vào tế bào thần kinh (propranolol, metoprolol), loại ít tan trong mỡ (atenolol, nadolol) ít tai biến hơn.
- Chuyển hoá: làm hạ đường huyết (cần thận trọng với người bị đái tháo đường), tăng triglycerid trong máu.
- Loại tai biến không liên quan đến tác dụng phong tỏa β .
- Hội chứng mắt - da - tai: xuất hiện riêng hoặc phối hợp với các tổn thương của mắt (viêm giác mạc, viêm củng mạc), da (sẩn ngứa lòng bàn tay, bàn chân, dày da), tai (điếc và viêm tai nặng). Đã gặp với practolol, điều trị trong 1 - 2 năm.

- Viêm phúc mạc xơ cứng: đau cứng bụng phúc mạc có những màng dày do tổ chức xơ . Sau khi ngừng thuốc hoặc điều trị bằng corticoid sẽ khỏi. Gặp sau khi điều trị kéo dài trên 30 tháng.
- Trên thực nghiệm, đã gặp ung thư tuyến ức, ung thư vú, lymphosarcom. Do đó cần theo dõi trên người khi dùng liều cao kéo dài.
- *Tương tác thuốc:*
 - Các thuốc gây cảm ứng các enzym chuyển hóa ở gan như phenytoin, rifampin, phenobarbital, hút thuốc lá, sẽ làm tăng chuyển hóa, giảm tác dụng của thuốc huỷ β .
 - Các muối nhôm, cholestyramin làm giảm hấp thu.
 - Các thuốc huỷ β có tác dụng hiệp đồng với thuốc chẹn kênh calci, các thuốc hạ huyết áp.
 - Indomethacin và các thuốc chống viêm phi steroid làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc huỷ β .

CHƯƠNG 4. THUỐC TÁC DỤNG TỚI TIM

4.1. *Cấu tạo, hoạt động của hệ tim mạch*

Hệ tim mạch (bao gồm tim và hệ tuần hoàn) là mạng lưới phân phối máu đến khắp các nơi trong cơ thể. Bằng mỗi nhát đập của tim, máu đi đến từng nơi trên cơ thể để thực hiện quá trình trao đổi khí (cung cấp oxy cho tế bào và lấy lại cacbonic) và trao đổi chất (cung cấp chất dinh dưỡng cho tế bào và thu gom chất thải từ tế bào). Có khoảng 7.571 lít máu chảy suốt chiều dài 96.500km qua lại các mạch máu mỗi ngày.

Tim là cơ quan chính trong hệ tuần hoàn, tim nhận thông tin nhu cầu từ các bộ phận trong cơ thể và điều chỉnh nhịp đập nhằm đáp ứng lượng máu cần thiết. Khi ngủ hoặc khi nghỉ ngơi, tim vẫn đập nhưng chỉ đủ để cung cấp một lượng oxy vừa đủ cho nhu cầu cơ thể.

Các mạch máu dẫn máu có nhiều khí oxy từ tâm thất trái đến nuôi các cơ quan gọi là động mạch. Tĩnh mạch có chức năng thu hồi máu chứa nhiều khí cacbonic từ các bộ phận đổ vào tâm nhĩ. Thành tĩnh mạch và động mạch đều có cấu tạo 3 lớp nhưng thành tĩnh mạch không có nhiều cơ như động mạch mà nó có nhiều van rải rác suốt chiều dài để ngăn chặn tình trạng máu chảy ngược trở lại.

Một hệ thống các mạch máu li ti tạo thành một mạng lưới nối các tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch gọi là hệ thống mao mạch. Tuy nhỏ nhưng mạng lưới mao mạch là nơi rất quan trọng diễn ra quá trình trao đổi khí và trao đổi chất với tế bào.

Chức năng của hệ tuần hoàn: Nếu hệ tuần hoàn không hoạt động, chúng ta không thể nào sống sót. Những thông số về nhịp tim, huyết áp được gọi là các dấu hiệu sinh tồn cho sự sống. Hệ tuần hoàn làm việc rất chặt chẽ với các hệ thống khác trong cơ thể. Nó cung cấp oxy và dưỡng chất cho cơ thể, đồng thời nó vận chuyển các chất thải từ cơ thể đến các cơ quan tương ứng để thải ra ngoài. Ngoài ra, hệ tuần hoàn còn phân phối các chất cần thiết như nội tiết tố, vitamin, khoáng chất và các chất dẫn truyền thần kinh cho mọi hoạt động cơ bản của tế bào.

• Một số bệnh lý thường gặp.

Các bệnh lý tim mạch là những bệnh lý thường gặp và có tỷ lệ tử vong rất cao. Đừng nghĩ rằng bệnh lý tim mạch chỉ xảy ra ở người lớn tuổi, dưới đây là một số bệnh lý tim mạch thường thấy ở tuổi trẻ:

- **Bệnh tim bẩm sinh:** Đây là các dị tật bất thường trong tim và hệ mạch máu lớn ngay khi sinh ra. Tim bẩm sinh hình thành từ khi còn ở trong bụng mẹ. Tim bẩm sinh gây ra những hậu quả nghiêm trọng, có thể tử vong hoặc nhẹ hơn là chậm phát triển thể chất.
- **Rối loạn nhịp tim:** Đây là tình trạng tim đập bất thường, có thể do bẩm sinh hoặc do mắc phải sau này. Trong rối loạn nhịp tim, nhịp đập bất thường, không đều, nhanh quá hoặc chậm quá đều có thể xảy ra. Hậu quả là ảnh hưởng xấu đến quá trình lưu thông của máu có thể gây ra các hậu quả nghiêm trọng.
- **Bệnh tim to:** Đây là hậu quả sau một thời gian dài bệnh lý của các buồng tim, sau đó làm hủy hoại tế bào cơ tim, cuối cùng là tình trạng suy yếu của cơ tim. Nhiều trường hợp phải thay tim.
- **Các bệnh lý mạch vành:** bệnh thường phát triển do tình trạng xơ vữa động mạch. Sự tích tụ chất béo, chất Calci trong các tế bào chết gây ra các cục máu đông trong lòng mạch máu gây ra tình trạng lấp tắc dòng chảy của mạch máu. Hậu quả sau cùng của bệnh lý mạch vành là nhồi máu cơ tim, có thể dẫn đến tử vong.
- **Bệnh tăng mỡ máu:** Quá nhiều Cholesterol trong máu gây ra các yếu tố nguy cơ nghiêm trọng cho các bệnh lý tim mạch. Trẻ béo phì rất nhiều khả năng bị bệnh lý tim mạch vì chắc chắn lượng Cholesterol máu cao.
- **Cao huyết áp:** Là hậu quả của một số bệnh lý mắc phải, khi ấy gọi là triệu chứng cao huyết áp. Bệnh cao huyết áp là hậu quả của lối sống quá nhiều căng thẳng, hút thuốc lá, chế độ ăn nhiều muối, nhiều mỡ, ít vận động. Trẻ em thường bị cao huyết áp triệu chứng do hậu quả của các bệnh lý có sẵn ở tim, thận.
- **Bệnh thấp tim:** hay còn gọi là viêm tim dạng thấp. Tình trạng thường xảy ra sau một viêm nhiễm ở vùng họng. Loại nhiễm trùng này gây ra vấn đề mạn tính ở tim, thường xảy ra ở độ tuổi từ 5 - 15. Nếu điều trị viêm họng đúng cách có thể ngăn ngừa được chứng bệnh này.

4.2. Các thuốc tác dụng tới tim

Các thuốc điều trị bệnh tim là những thuốc trong chừng mực nhất định có tác dụng giúp cho tim phần nào trở về trạng thái bình thường của nó. Các thuốc tác dụng lên tim được phân thành ba loại chính như sau:

Thuốc chữa cơn đau thắt ngực.

Thuốc chống loạn nhịp tim.

Thuốc trợ tim.

4.2.1. Thuốc chữa cơn đau thắt ngực

Nguyên nhân của cơn đau thắt ngực là do cơ tim bị thiếu oxy đột ngột vì mất thăng bằng giữa sự tăng nhu cầu oxy của cơ tim và sự cung cấp không đủ oxy của mạch vành.

Cơ tim chỉ chiếm 0,5% trọng lượng cơ thể, nhưng khi nghỉ ngơi cũng lưu giữ 5% lưu lượng tim. Cơ tim lấy 80- 90% oxy của dòng máu qua cơ tim. Khi cố gắng, khi xúc động hoặc dùng catecholamin, tim phải làm việc tăng, nhu cầu oxy chỉ được thoả mãn bằng tăng lượng máu cung cấp cho tim.

Từ lâu, để chống cơn đau thắt ngực, vẫn dùng thuốc làm giãn mạch vành. Tuy nhiên, nhiều thuốc ngoài tác dụng làm giãn mạch vành, lại đồng thời làm giãn mạch toàn thân, vì vậy một khối lượng máu đáng kể cần cung cấp cho tim thì lại chảy ra các vùng khác. Mặt khác, áp lực tĩnh mạch giảm, đòi hỏi tim phải làm việc nhiều hơn, và vì vậy lại càng tăng sử dụng oxy của tim. Khi một phần mạch vành bị tắc, vùng dưới chỗ tắc bị thiếu máu, chuyển hoá lâm vào tình trạng kỵ khí, làm tăng tạo thành acid lactic, adenosin, kali là những chất gây giãn mạch mạnh tại chỗ. Nếu cho thuốc giãn mạch, sự cung cấp máu sẽ tăng lên ở vùng lành, không có lợi gì cho vùng bị thiếu máu, trái lại, sự tưới máu cho vùng bị thiếu máu lại còn bị giảm đi. Hiện tượng này được gọi là “lấy trộm của mạch vành” (“vol coronarien”). Trong cơn đau thắt ngực mà nguyên nhân là do thiếu máu đột ngột của cơ tim thì việc cần trước hết là làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim, và hơn nữa là loại trừ tất cả những tác động đòi hỏi tim phải làm việc nhiều lên và chuyển hoá tăng lên.

Vì vậy, các thuốc chống cơn đau thắt ngực tốt cần đạt được những yêu cầu sau:

a) Tăng cung cấp oxy, tưới máu cho cơ tim.

- Bằng cách dùng thuốc hoặc dùng dụng cụ để can thiệp làm giãn mạch vành (dùng ống đặt vào mạch vành).
- Giảm áp suất của tâm trương hoặc giải quyết bằng phẫu thuật

b) Giảm sử dụng oxy bằng cách giảm công năng tim (tình trạng co bóp của cơ tim, nhịp tim).

- Làm giảm tần số của tim.
- Làm giảm áp suất động mạch (thận trọng).
- Làm giảm nhẹ lực co bóp của tim (những trường hợp tim yếu thì không sử dụng được).

- Làm giảm hiệu lực của tim (giảm lưu lượng máu ở tĩnh mạch hoặc làm tăng thể tích trên phút).

c) Làm giảm cơn đau. Tuy nhiên cần thấy rằng vị trí của vùng thiếu máu ở cơ tim không hoàn toàn có liên quan đến sự có mặt hoặc mức độ của cảm giác đau, nghĩa là có thể thiếu máu ở cơ tim mà không có đau.

Các thuốc điều trị (theo cơ chế tác dụng) được chia thành bốn loại:

- Loại điều trị cơn đau, giãn mạch: các este nitrat và nitrit hữu cơ. Loại thuốc này độc.
- Nhóm ức chế kênh canxi: có tác dụng làm giảm mạch, giảm công năng, nhịp đập của tim, giảm sự co bóp của tim.
- Nhóm thuốc phong tỏa receptor β – adrenergic: có tác dụng điều trị, củng cố, giảm công năng của tim, tiết kiệm sử dụng oxi của tim, ức chế trao đổi chất.
- Những nhóm khác: có tác dụng tăng cường dòng chảy của mạch vành.

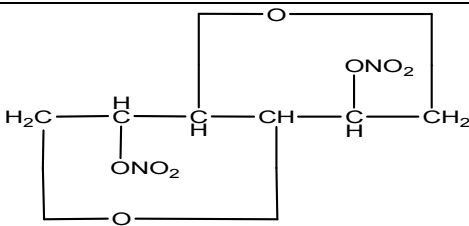
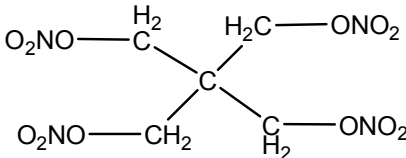
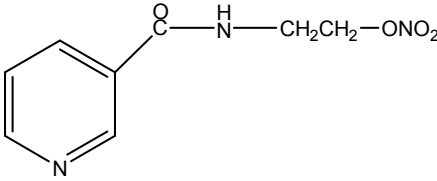
4.2.1.1. Các este hữu cơ nitrat, nitrit

Các nitrat hữu cơ là các este polyol của acid nitric, còn các nitrit hữu cơ là các este của acid nitơ. Este nitrat (C -O-NO₂) và este nitrit (C -O-NO) được đặc trưng bởi chuỗi C -O-N, trong khi các hợp chất nitro là C -NO₂. Như vậy, nitroglycerin là tên gọi không đúng của glyceryl trinitrat và không phải là hợp chất nitro, nhưng do dùng quen và quá phổ biến nên không sửa được.

Các thuốc nhóm này hoặc là dung dịch bay hơi (amyl nitrit 4-1), hoặc là dung dịch bay hơi nhẹ (nitroglycerin 4-2), hoặc là thể rắn (isosorbid dinitrat). Tất cả các hoạt chất trong nhóm này đều giải phóng nitric oxid (NO) tại mô đích ở cơ trơn thành mạch.

Các loại thường dùng ở lâm sàng là:

Tên	Công thức cấu tạo	Thời gian tác dụng
Amyl nitrit (4-1)	$(CH_3)_2CH-CH_2CH_2-ONO$	3-5 phút
Nitroglycerine (4-2)	$ \begin{array}{ccccc} H_2C & - & CH & - & CH_2 \\ & & & & \\ O_2NO & & ONO_2 & & ONO_2 \end{array} $	10-30 phút 8-12 giờ 24 giờ

Isosorbit dinitrate (4-3)		2-4 giờ 12 giờ
Pentaerytrol (4-4)		4-5 giờ 12 giờ
Nicorandil (4-5)		

* Tác dụng dược lý:

- Nitrat làm giãn mọi loại cơ trơn do bất kỳ nguyên nhân gây tăng trương lực nào. Không tác dụng trực tiếp trên cơ tim và cơ vân.
- Trên mạch, nitrat làm giãn mạch da và mặt (gây đỏ mặt) làm giãn mạch toàn thân. Tĩnh mạch giãn, làm giảm dòng máu chảy về tim (giảm tiền gánh). Động mạch giãn, làm giảm sức cản ngoại biên (giảm hậu gánh). Mặc dù nhịp tim có thể nhanh một chút do phản xạ giãn mạch, nhưng thể tích tâm thu giảm, công năng tim giảm nên vẫn giảm sử dụng oxy của cơ tim.
- Trên cơ trơn khác, nitrat làm giãn phế quản, ống tiêu hoá, đường mật, đường tiết niệu sinh dục.
- Dược động học

Các nitrat hữu cơ chịu ảnh hưởng rất mạnh của enzym gan glutathion - organic nitrat reductase, thuốc bị khử nitrat từng bước và mất hoạt tính.

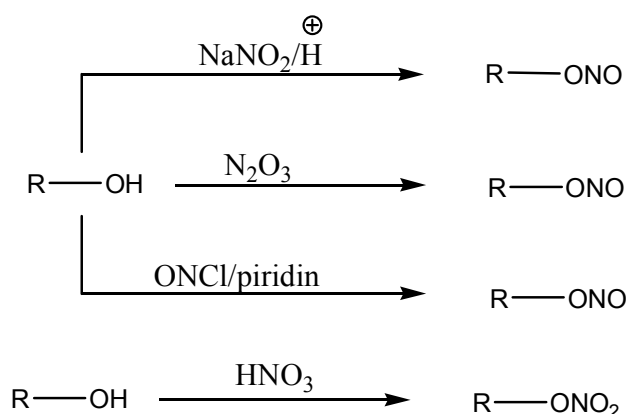
Nitroglycerin đặt dưới lưỡi, đạt nồng độ tối đa sau 4 phút, $t/2 = 1 - 3$ phút. Chất chuyển hoá dinitrat có hoạt tính giãn mạch kém 10 lần và $t/2$ khoảng 40 phút.

Isosorbid dinitrat đặt dưới lưỡi có pic huyết tương sau 6 phút và $t/2 = 45$ phút. Các chất chuyển hoá ban đầu là isosorbid - 2 - mononitrat và isosorbid - 5 - mononitrat vẫn còn tác dụng và có $t/2$ là từ 2 - 5 giờ.

- Độc tính.

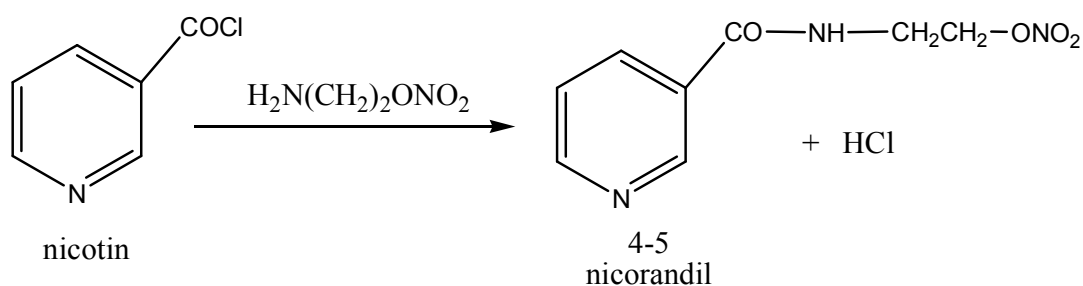
Độc tính cấp tính liên quan đến tác dụng giãn mạch: tụt huyết áp thể đứng, nhịp tim nhanh, đau nhói đầu. Các chế phẩm nitrat vẫn có thể dùng cho người có tăng nhãn áp, tuy nhiên không dùng được cho người có tăng áp lực nội sọ.

- Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của các nitrat – nitrit.
- Trong phân tử thường chứa 2-4 nhóm nitrat mới có tác dụng.
- Trong phân tử nếu còn có nhóm hydroxyl tự do thì làm giảm tác dụng.
- Các chất có tính thân dầu có tác dụng tốt hơn các chất có tính thân nước.
- Các hợp chất nitrat vô cơ có tác dụng kém hơn các nitrat của các ancol mạch thẳng.
- Các phương pháp chung điều chế: tạo este của axit nitrit và nitơ.



Nicorandil (4-5) có ưu điểm hơn so với nitroglycerin (4-2) là thời gian tác dụng dài hơn, ít tác dụng phụ hơn. Cơ chế tác dụng của nó cũng có điểm khác là nó tăng cường hoạt động của kênh kali, chính vì thế gây nên sự giãn mạch.

Điều chế nicorandil (4-5):



4.2.1.2. Thuốc chẹn dòng calci

Thuốc chẹn dòng calci còn gọi là thuốc ức chế calci, thuốc đối kháng với calci, thuốc chẹn kênh chậm calci.

Trong hiệu thế hoạt động của tim, Ca^{2+} có vai trò trong giai đoạn 2 (giai đoạn cao nguyên) và đặc biệt là trong khử cực của nút dẫn nhịp (pacemaker), nút xoang và nút nhĩ thất. Calci vào tế bào theo kênh chậm. Trong cơ tim, Ca^{2+} gắn vào troponin, làm mất hiệu quả ức chế của troponin trên bộ co thắt, do đó actin và myosin có thể tương tác với nhau để gây ra co cơ tim. Vì thế, các thuốc chẹn kênh calci làm giảm lực co bóp của cơ tim làm chậm nhịp tim và giảm dẫn truyền nhĩ thất.

- Cơ chế tác dụng chống cơn đau thắt ngực:
- Các thuốc chẹn kênh calci do làm giảm lực co bóp của cơ tim nên làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim (cơ chế chính).
- Trên thành mạch, các thuốc làm giãn mao động mạch, làm giảm sức cản ngoại biên, giảm huyết áp và giảm áp lực trong tâm thất, giảm nhu cầu oxy.
- Đối kháng với co thắt mạch vành. Tác dụng tốt trong điều trị các cơn đau thắt ngực chưa ổn định.
- Tác dụng phân phối lại máu trong cơ tim, có lợi cho vùng dưới nội mạc, là vùng rất nhạy cảm với thiếu máu.
- Chỉ định
- Dự phòng các cơn co thắt mạch vành
- Cơn đau thắt ngực do co thắt mạch vành (Prinzmetal) là chỉ định tốt nhất.
- Cơn đau thắt ngực do co thắt ngực không ổn định: tác dụng tương tự với thuốc chẹn β .

Có thể dùng phối hợp với các dẫn xuất nitro

- Tác dụng không mong muốn: Các tác dụng không mong muốn thường liên quan đến tác dụng giãn mạch như nhức đầu, cơn bốc hỏa, tụt huyết áp thể đứng. Nặng hơn là các dấu hiệu ức chế trên tim: tim nhịp chậm, nhĩ thất phân ly, suy tim sung huyết, ngừng tim.

- Các thuốc hay sử dụng:

Bảng 4.2: So sánh cường độ tác dụng trên tim và mạch của một số thuốc

Chất	Cơ tim	Tổ chức dẫn truyền	Cơ thành mạch
Nifedipine (4-6)	++	+	++++
Verapamil (4-12)	+++	+++	+++
Diltiazem (4-13)	++	++	++

Qua bảng trên cho thấy nifedipin và các thuốc cùng nhóm (xem “Thuốc chữa tăng huyết áp”) làm giãn mạch vành mạnh, ít ảnh hưởng đến hoạt động của cơ tim. Verapamil ức chế hoạt động của cơ tim mạnh nhất, dùng tốt cho điều trị loạn nhịp tim.

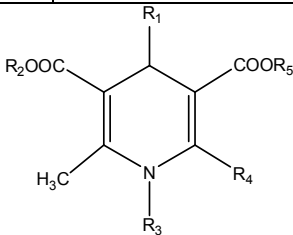
Các thuốc đối kháng với calci có tác dụng đến tế bào của cơ tim và tế bào cơ trơn thành mạch dựa vào cấu tạo hóa học được phân thành 5 nhóm:

- Nhóm I: dẫn xuất của 1,4 – dihidropiridin (nifedipine) (4-6).
- Nhóm II: dẫn xuất của verapamil (4-12).
- Nhóm III: dẫn xuất của diltiazem (4-13).

Ba nhóm này tác động chủ yếu đến kênh calci của cơ tim.

- Nhóm IV: dẫn xuất của diphenyl-alkyl-amin (cinnarizin (4-14), fendiline (4-16). Loại này tác dụng yếu hơn, độ chọn lọc thấp hơn ba nhóm trên.
- Nhóm V: Nhóm cấu trúc khác.

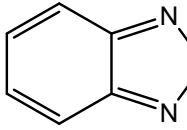
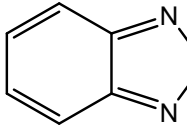
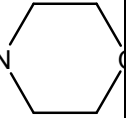
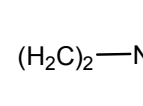
Bảng 4-3. Các thuốc chẹn dòng calci quan trọng đang sử dụng.

Tên (biệt dược)	Năm điều chế	Sử dụng
 1. Các dẫn xuất 1,4 – dihidropiridin		
Nifedipine (4-6)	1968	Mạch vành cấp và mãn, đau thắt ngực, tăng trương lực
Nitrendipine (4-7)	1972	Đau thắt ngực, các dạng khác nhau của tăng trương lực
Nisoldipine (4-8)	1979	Đau thắt ngực, trương lực có dương tính, không ảnh hưởng đến tần số tim
Nimodipine (4-9)	1981	Đau thắt ngực và giãn mao mạch não
Darodipine (4-10)	1987	Đau thắt ngực
Nicardipine (4-11)	1974	Đau thắt ngực, huyết áp cao
II. Dẫn xuất amin bậc ba của dihydropyridine		
Verapamil (4-12)	1966	Đau thắt ngực, loạn nhịp tim, cao huyết áp do động

		muối màng mở
III. Dẫn xuất benzo-thiazepin		
Diltiazem (4-13)	1971	Đau thắt ngực, có tác dụng không đáng kể tới lực cơ cơ âm tính
IV. Dẫn xuất của diphenyl-ankyl-amin		
Cinnarizine (4-14)	1959	Rối loạn tuần hoàn não và ngoại vi
Flunarizine (4-15)	1970	Giống như cinnarizine, các bệnh về tai trong
Fendiline (4-16)	1962	Tăng cường tuần hoàn mạch vành, nhồi máu cơ tim
Prenylamine (4-17)	1961	Đau thắt ngực
V. Các cấu trúc khác		
Perhexiline (4-18)	1966	Đau thắt ngực
Gallopamil (4-19)	1966	Đau thắt ngực, loạn nhịp tim, cao huyết áp
Tiopamil (4-20)		Giống như gallopamil
Pepridil (4-21)	1973	Đau thắt ngực, loạn nhịp tim
Ipriflavone (4-22)	1971	Đau thắt ngực

Một số dẫn xuất quan trọng của 1,4-dihidropindin

Công thức chung					
Tên	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Nifedipine (4-6)	2-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
Nitrendipine (4-7)	3-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅
Nisoldipine (4-8)	2-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Nimodipine (4-9)	2-NO ₂ C ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃

Darodipine (4-10)		C ₂ H ₅	H	CH ₃	C ₂ H ₅
felodipine	2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅
FR 7534	3-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	H	CH ₂ O H	C ₂ H ₅
Nilvadipnie	3-NO ₂ C ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	H	CN	
isradipine		CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃
flordipine	2-CF ₃ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	(H ₂ C) ₂ —N 	CH ₃	C ₂ H ₅
PO 219	3-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	H	CH ₃	(H ₂ C) ₂ —N  —N—C ₆ H ₅

Liên quan đến cấu trúc và tác dụng

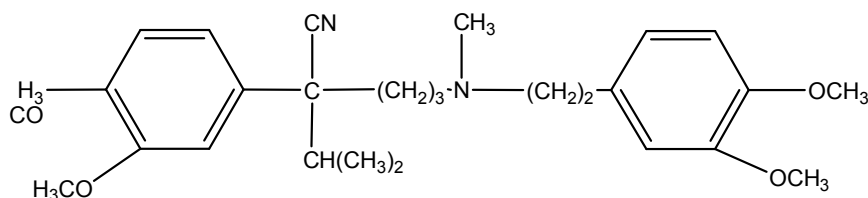
• Các dẫn xuất 1,4-dihidropiridin:

- Thường mất tác dụng khi H trên N của piridin thay bằng một nhóm thế khác. (trừ trường hợp của flordipine).
- Các nhóm cacboxylat ở vị trí C₃ và C₅ thay bằng các nhóm đẳng điện cấu điện tử sinh học khác (CN, SOR, NO₂, SO₂R) thì đều dẫn đến các hợp chất có tác dụng yếu hơn.
- Các hợp chất có ưu thế về tác dụng khi R₂ = R₅
- Nhóm phenyl ở C₄ có thể thay bằng nhóm dị vòng nhưng chỉ có một số nhóm có tác dụng.
- Trong nhóm phenyl ở C₄ có thể thay bằng nhóm NO₂ hoặc CF₃ ở vị trí 2 hoặc 3 mới có ảnh hưởng tốt.

- Ở vị trí C₂ có mạch nhánh ancoxi thì thường làm cho hợp chất có thời gian tác dụng kéo dài hơn.

- Các đồng phân quang học có tác dụng sinh hóa và dược học khác nhau.

• Các chất tương tự của verapamil (4-12):

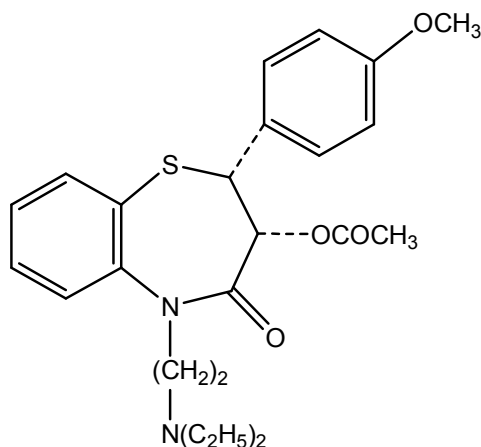


Các dẫn xuất và chất tương tự của verapamil muốn có tác dụng dược lý thì cần thiết phải có mặt đồng thời cả hai vòng thơm và chứa nhóm isopropyl ở cạnh nhóm phenyl.

Tác dụng của các đồng phân không gian của verapamil không giống nhau: đồng phân S (-) có tác dụng chặn dòng canxi mạnh hơn đồng phân R.

Nhóm amino trên mạch nhánh bị tạo muối bậc bốn thì hợp chất mất tác dụng.

• Các chất tương tự của diltiazem (4-13)



Diltiazem về mặt hóa học là dẫn xuất nhóm benzo- (1,5) tiazepin

Để cho hợp chất có tác dụng thì trên nguyên tử N phải có nhóm thế (nhóm thế tốt nhất là (C₂H₅)₂N(CH₂)₂).

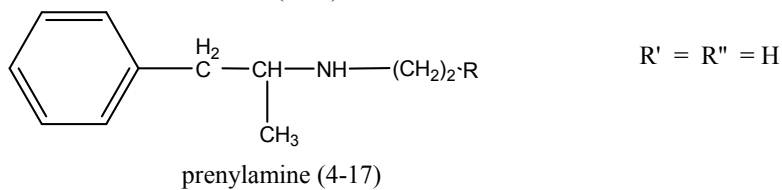
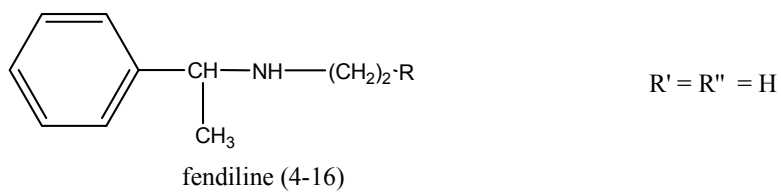
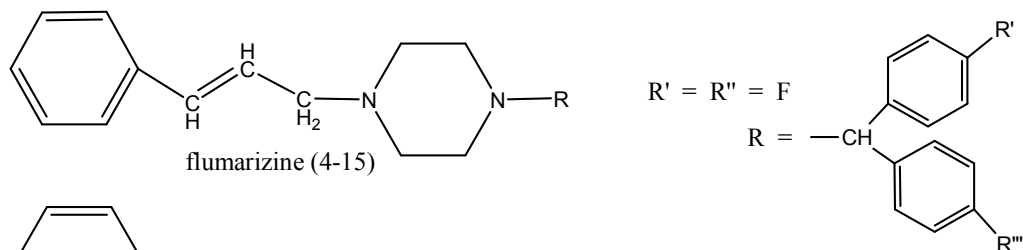
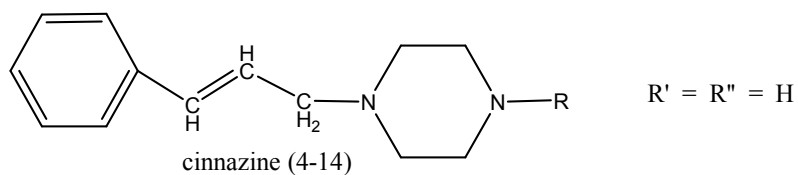
Vòng thơm gắn với tiazepin phải là vòng benzen gắn theo kiểu ngưng tụ và trong nhân benzen không được chứa bất kỳ nhóm thế nào.

Nhóm axetoxi và 4-metoxiphenyl thì đồng phân cis và đồng phân (+) có tác dụng tốt hơn.

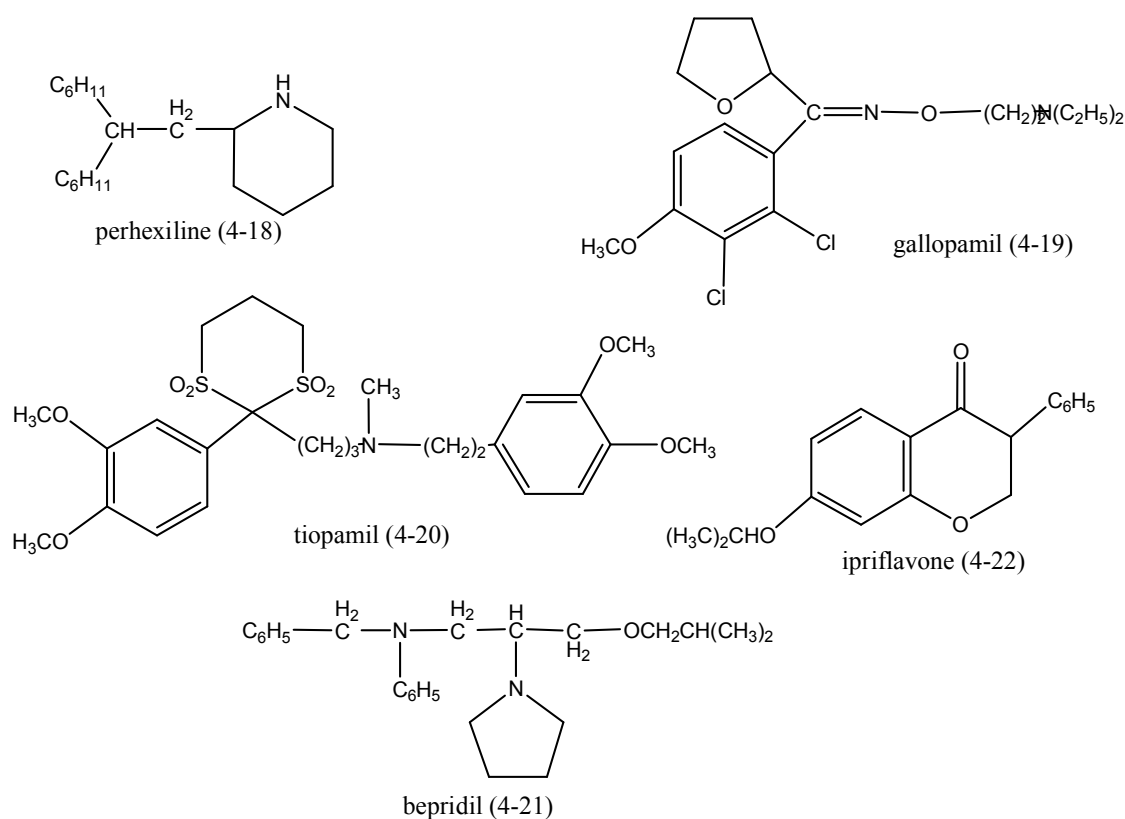
Vị trí nhóm axetoxi thay bằng nhóm axyl khác vẫn có thể có tác dụng.

• Các hợp chất là dẫn xuất của diphenyl-ankylamin (biệt dược stugeron)

Cấu trúc chung của các hợp chất này là nhất thiết phải có nhóm diphenylmetyl và trong nhân benzen nếu có nhóm thế thì phải là nhóm có hiệu ứng không gian bé.



- Các thuốc chặn dòng canxi thuộc nhóm cấu trúc khác:

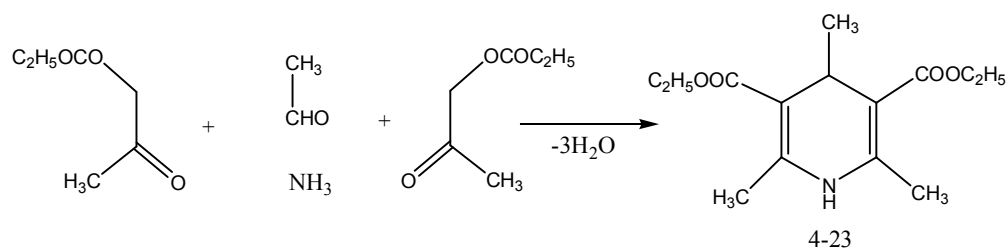


Tổng hợp các thuốc chẹn kênh canxi:

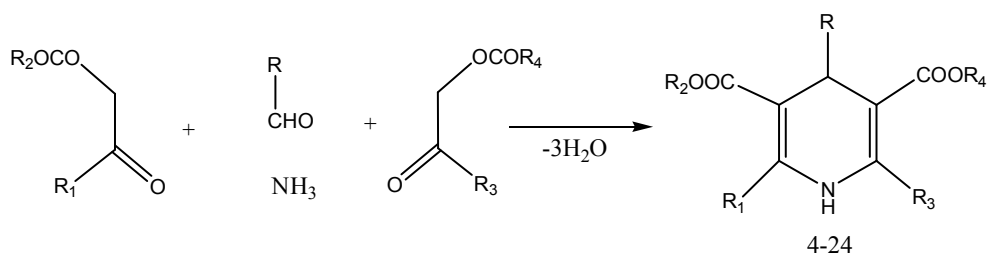
• Nhóm I: các dẫn xuất 1,4-dihidropiridin:

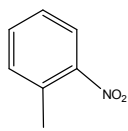
Các dẫn xuất 1,4-dihidropiridin thường được điều chế theo phương pháp tổng hợp piridin của Hantzsch hoặc theo một dạng cải tiến của phương pháp. Phương pháp này là phương pháp đầu tiên nhưng là phương pháp tốt nhất về kinh tế, hiệu suất 70-75%.

Từ etyl axetoaxetat, axetandehyt với sự có mặt của amoniac hợp chất 3,5 – etoxi-cacbonyl-2,4,6-trimetyl – 1,4-dihidropiridin (4-23) được tạo thành.

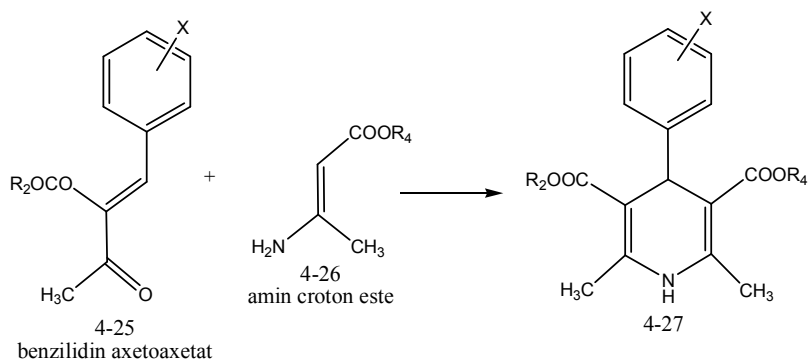


Nếu thay axetandehyt bằng các andehyt khác nhau và etyl axetoaxetat bằng dẫn xuất khác thì thu được một loạt các dẫn xuất 1,4-dihidropiridin (4-24) khác.



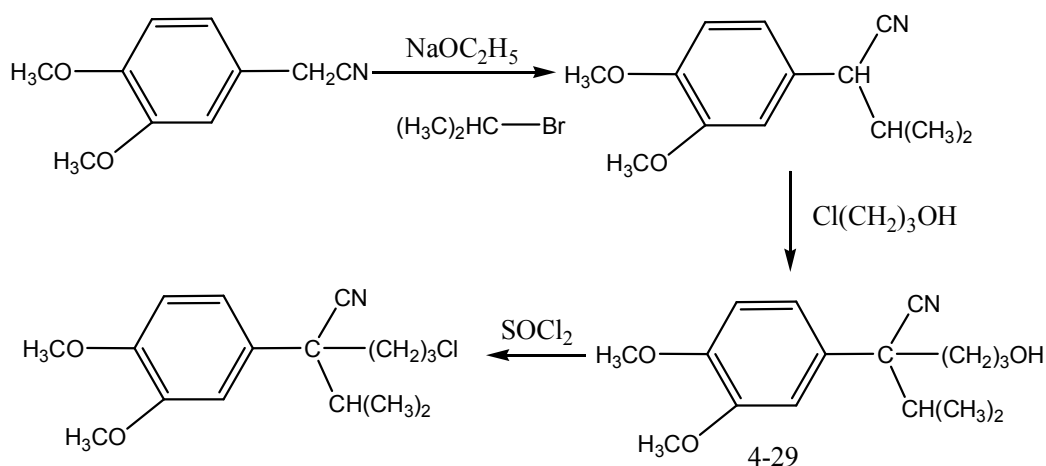
Với R là  và $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{CH}_3$ thì thu được infedipin, là thuốc quan trọng nhất trong nhóm này.

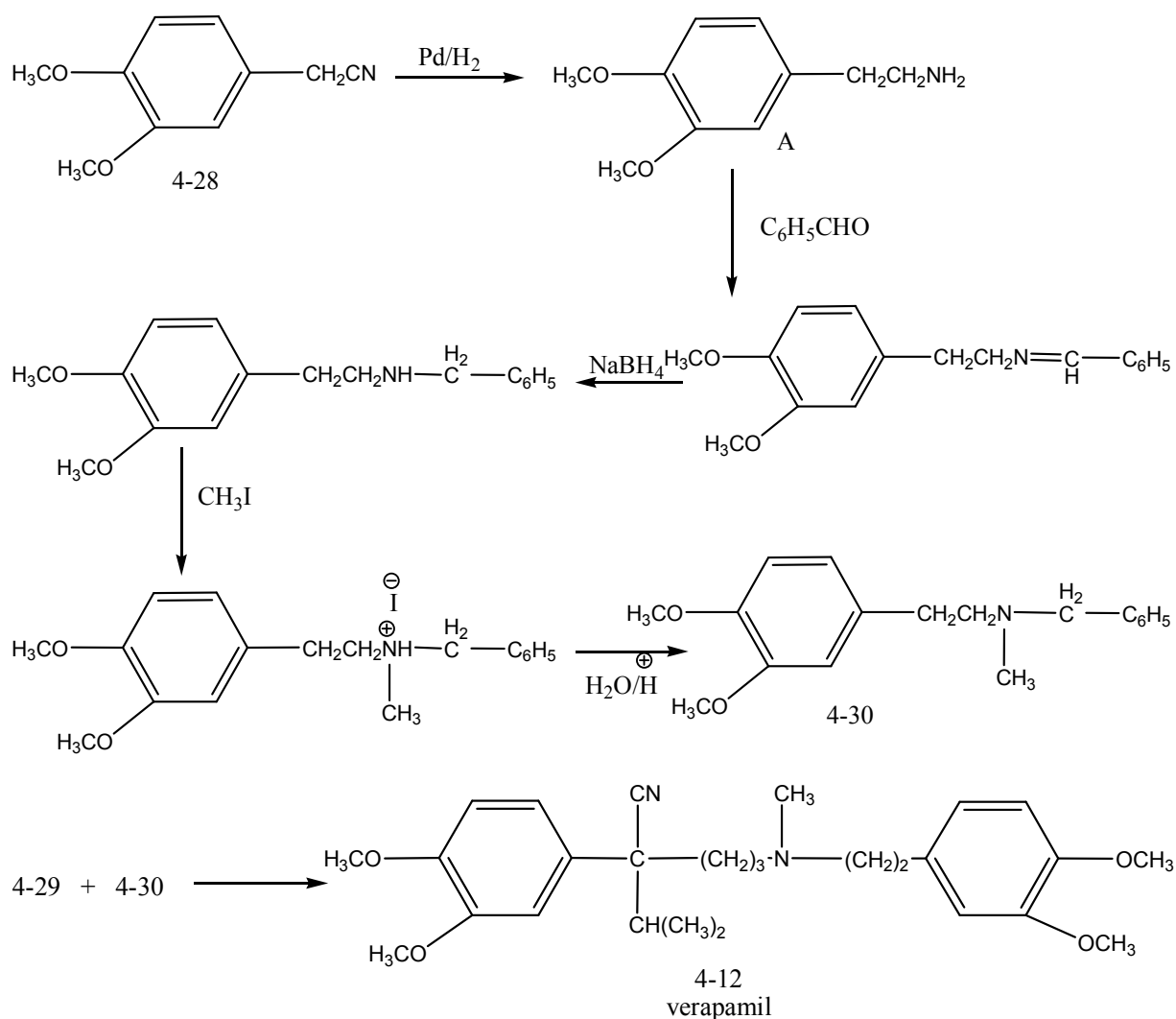
Hợp chất 1,4-dihidropiridin cũng có thể được tổng hợp từ 4-25 và 4-26



• Nhóm II: Verafamil (4-12)

Một trong những phương pháp tổng hợp verapamil là xuất phát từ 3,4-dimetoxiphenyl-axetonitrin (4-28) qua hai con đường khác nhau tạo hai sản phẩm trung gian là 4-29 và 4-30. Cho hai hợp chất này tác dụng với nhau để thu được verapamil (4-12).

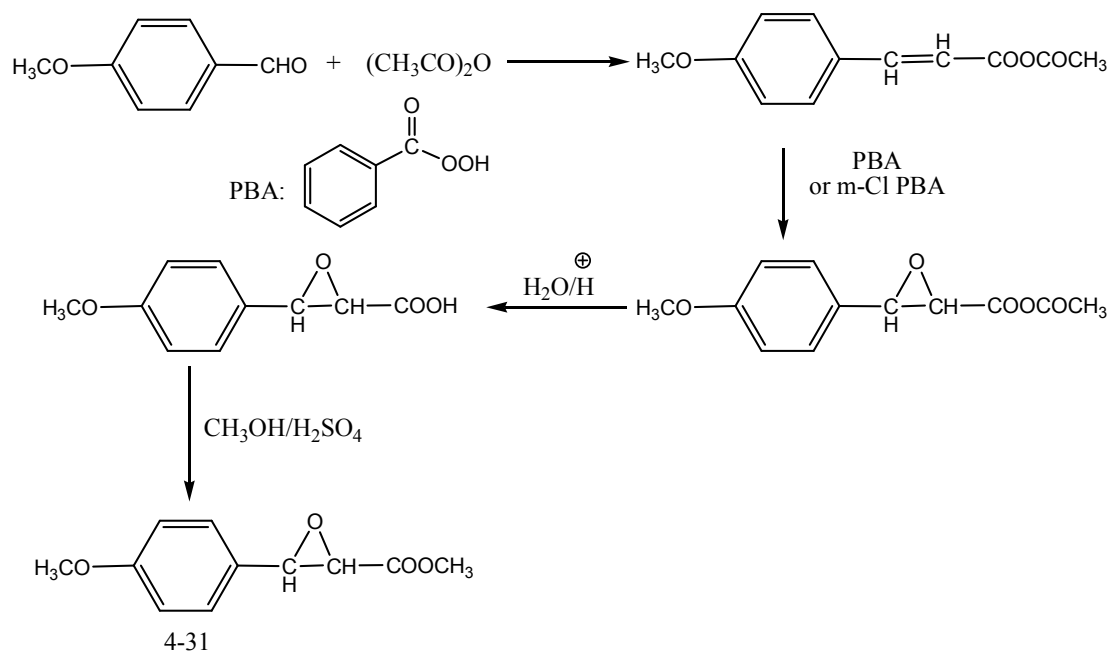


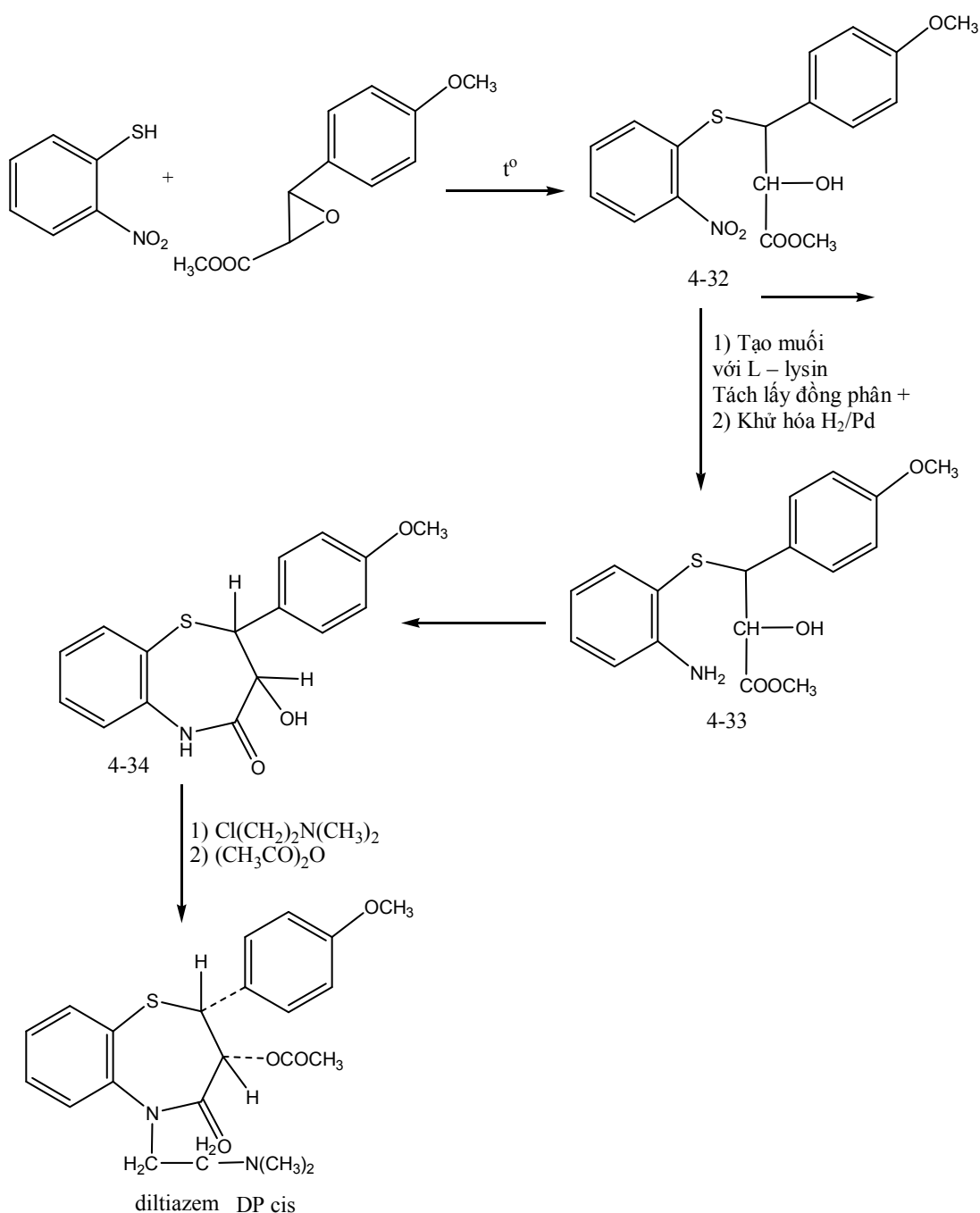


* Nhóm III Diltiazem (4-13)

Diltiazem được tổng hợp bắt đầu từ việc mở vòng epoxit hợp chất 4-31 với anion của 2-nitrothiophenol cho hợp chất 4-32, phân lập đồng phân bằng cinchonidin sau đó khử thành amin 4-33, tiếp tục đóng vòng thành hợp chất lactam 4-34. Chất này được ankyl hóa với 2-chloroetyldimetylamin, sử dụng natri dimetylsunfinyl như một bazo. Tiếp theo đó là axetyl hóa với anhidric axetic để được đồng phân d-diltiazem (4-13)

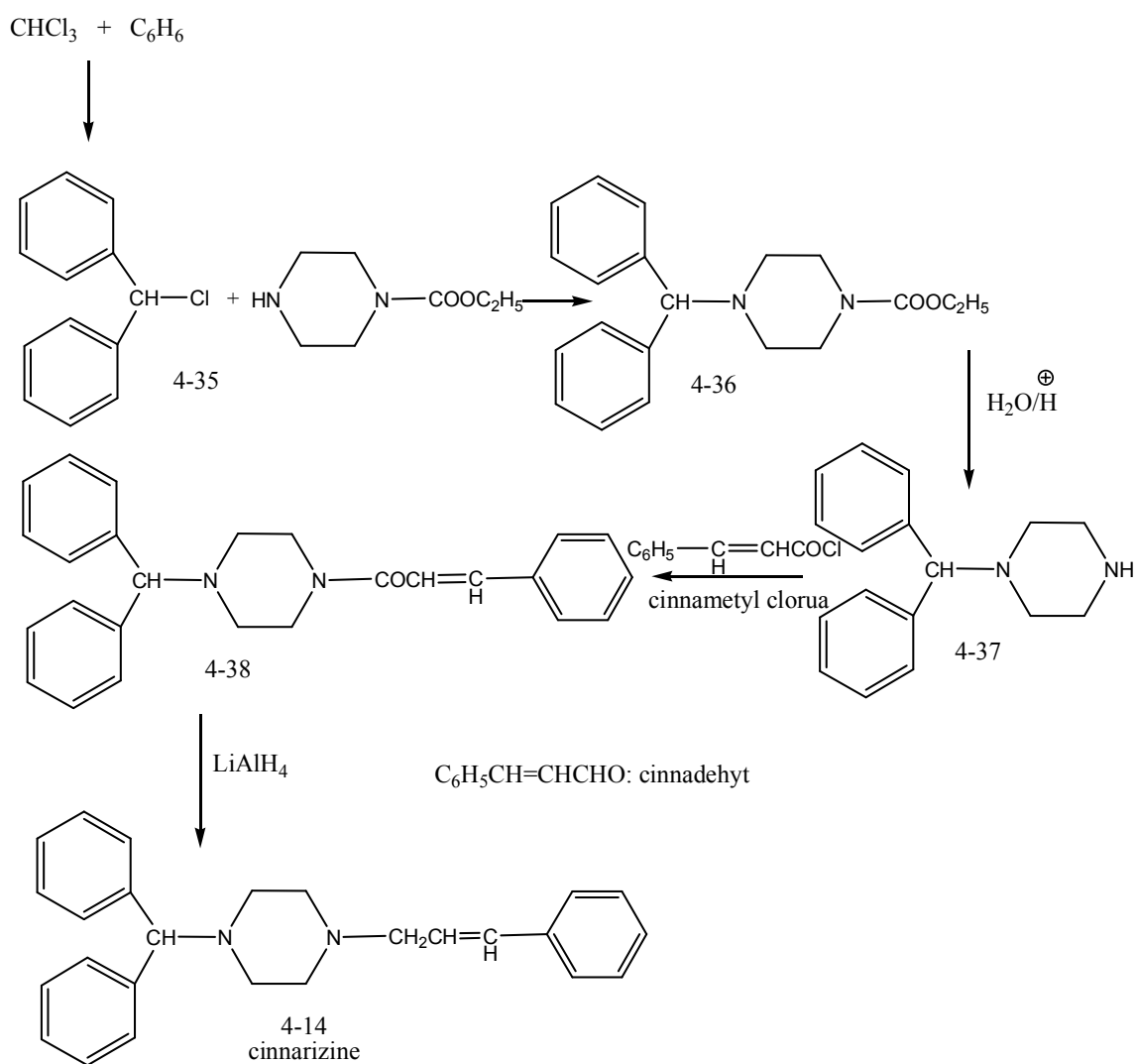
Điều chế 4-31



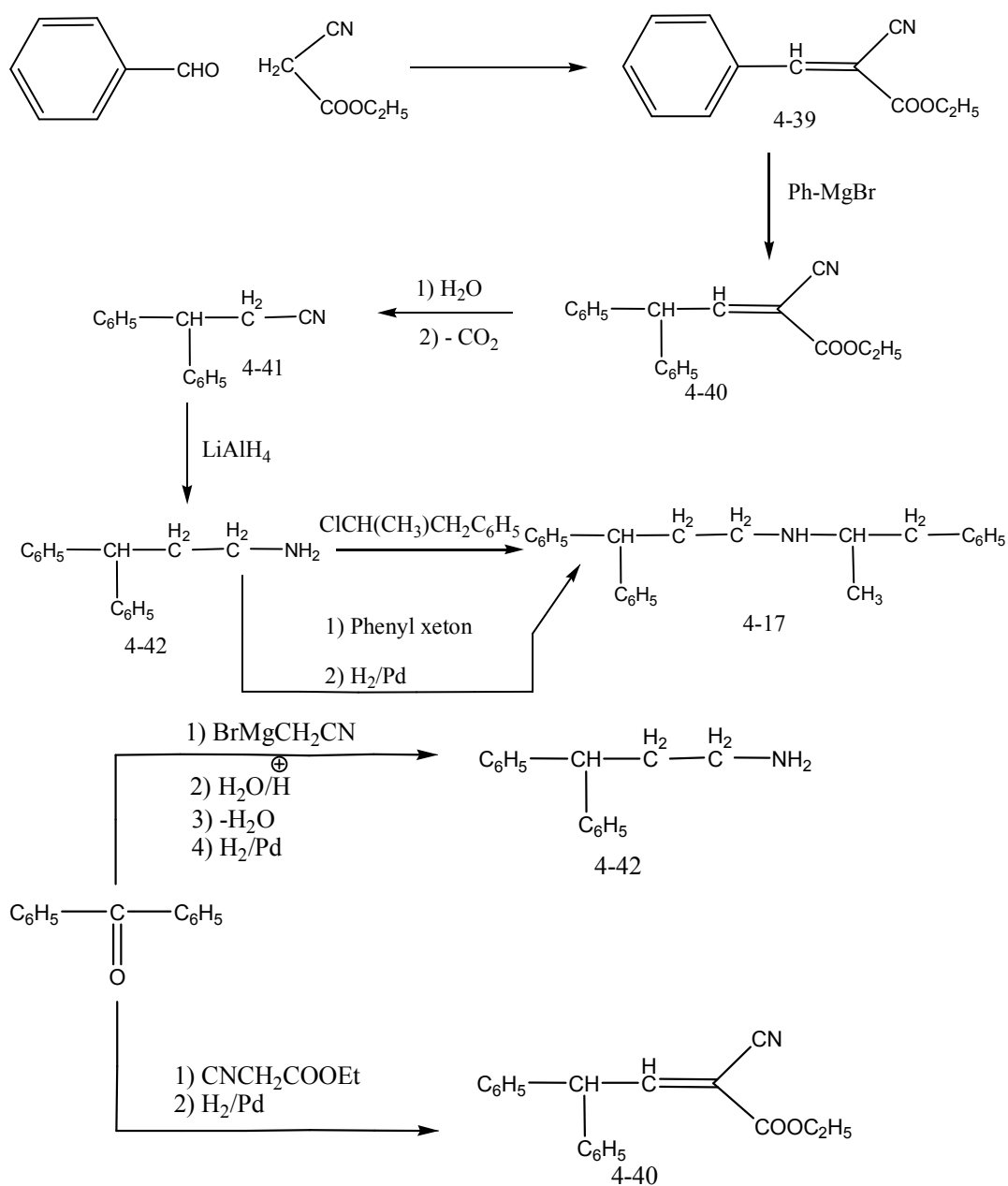


• Nhóm IV: các dẫn xuất của diphenyl-ankylamin

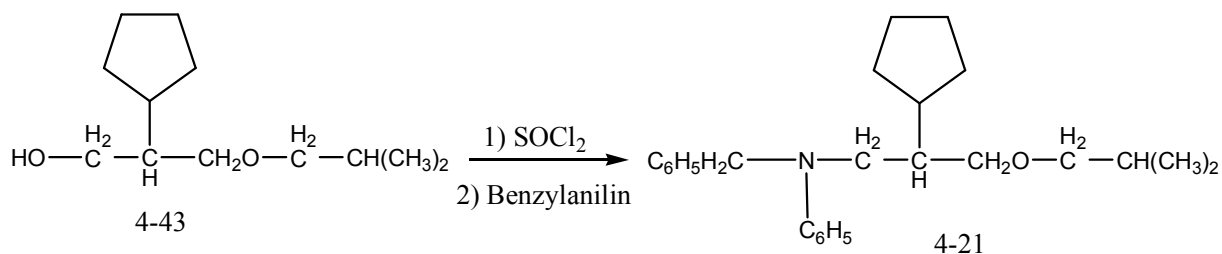
Cinnarizine (4-14) là dẫn xuất của benzhidrylamin. Để điều chế cinnarizine người ta cholinesterase benzhidryl clorua (4-35) tác dụng với N-etoxycarbonyl piperazin (4-36) sau đó thủy phân loại nhóm etoxycarbonyl để đi tới hợp chất diphenyl metyl piperazin 4-37 sau đó axyl hóa hợp chất này với cinnametyl clorua để được amit tương ứng 4-38, khử hóa hợp chất này bằng LiAlH_4 thu được cinnarizine (4-14)

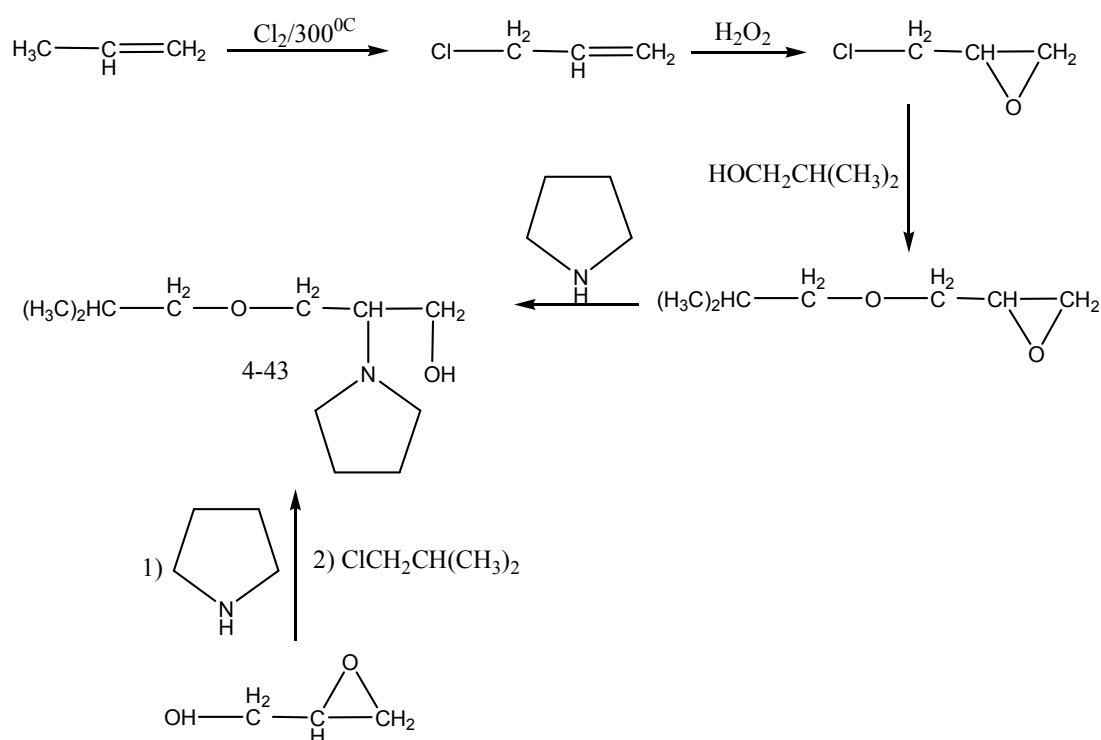


Prenylamine (4-17): benzadehyt và malonitrin este tổng hợp xianoeste 4-39. Tiếp theo đưa nhóm phenyl vào bằng cách cộng phenyl magie bromua vào nối đôi của 4-39 thu được 4-40. Sau đó thủy phân và decacboxyl hóa thu được 4-41, khử hóa nhóm nitrin thành amin 4-42, cuối cùng ankyt hóa amin cói 2-cloro-1-phenyl-propan thu được prenylamin. Hoặc đem 4-42 phản ứng với phenylaxeton rồi khử hóa với H_2/Pd .



• Nhóm V: các cấu trúc khác Tổng hợp bepridil (4-21):



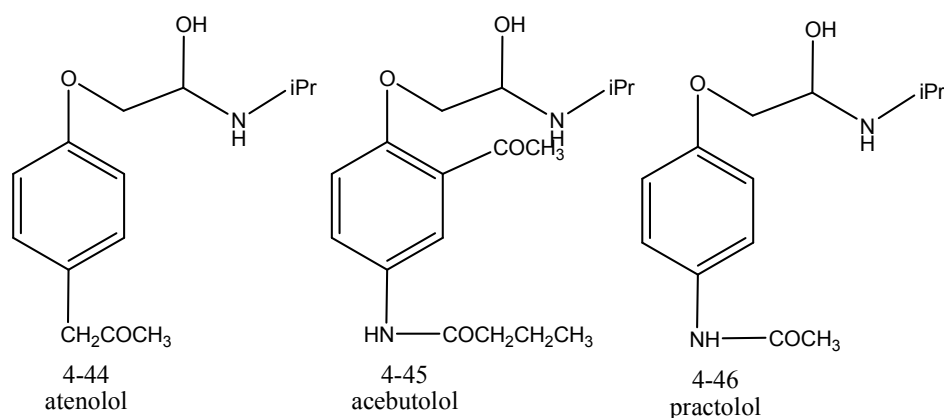


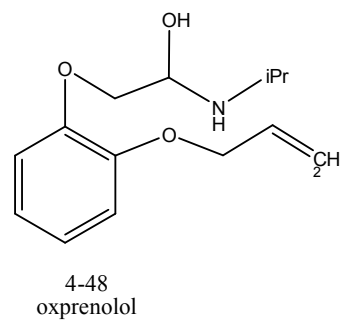
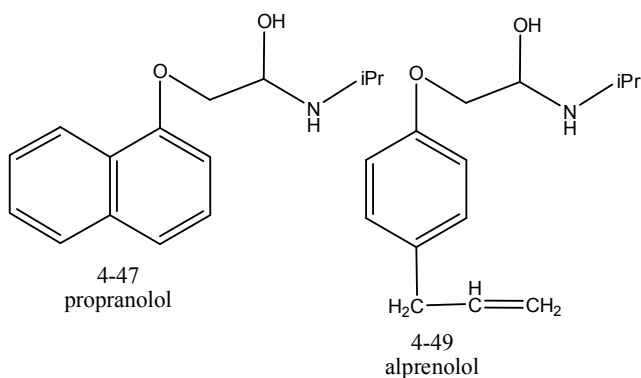
4.2.1.3. Các thuốc chữa đau thắt ngực loại hủy β - adrenergic

Cơ chế: tác dụng chống đau thắt ngực liên quan đến việc ức chế β - receptor của tim, không liên quan đến tác dụng ổn định màng và gây tê tại chỗ, làm giảm công năng của tim, tiết kiệm sử dụng oxy cho cơ tim, ức chế quá trình trao đổi chất của cơ tim.

Không dùng cho người có suy thất trái, vì có thể gây trụy tim mạch đột ngột. Không nên ngừng thuốc đột ngột và có thể gây hiện tượng “bật lại” làm nhồi máu cơ tim, đột tử.

Các thuốc sử dụng:

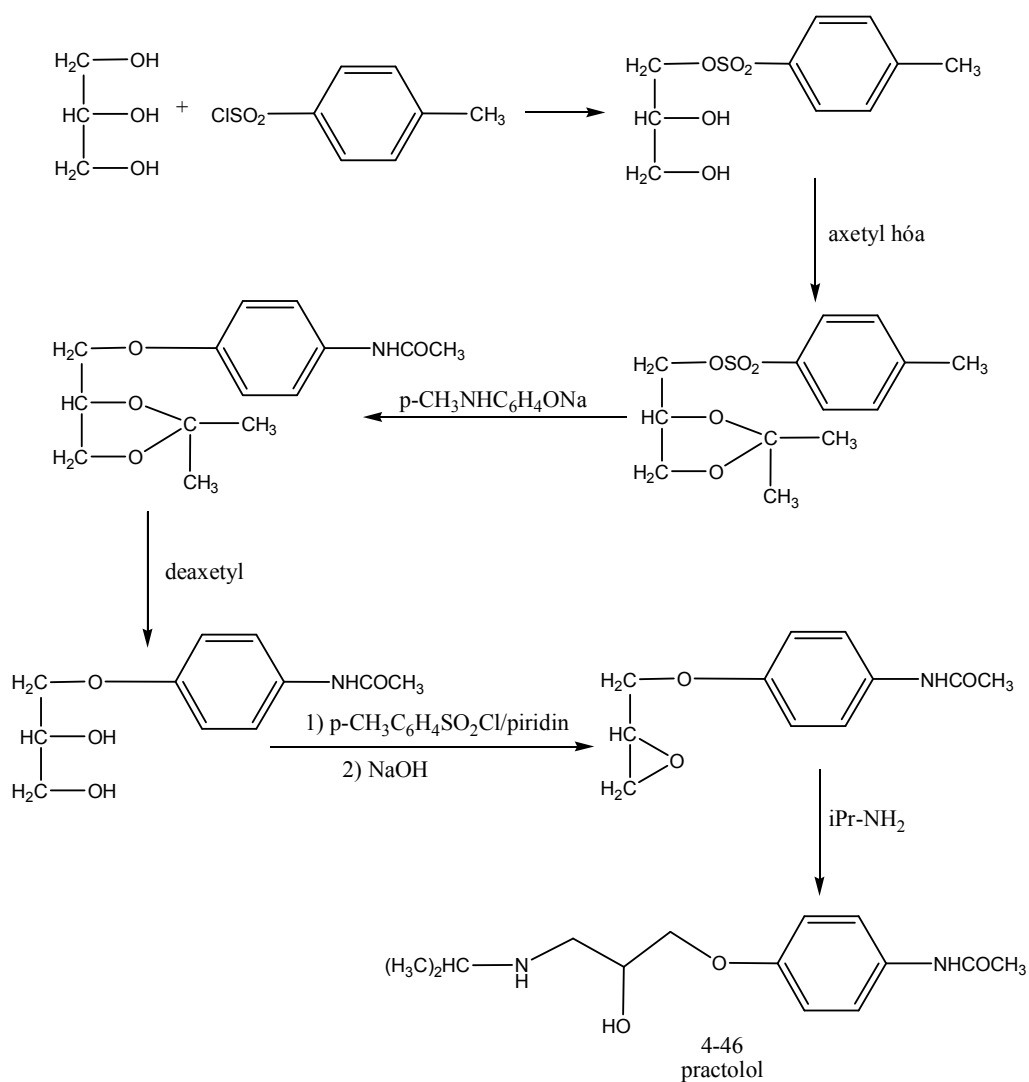




Tổng hợp practolol: có hai phương pháp

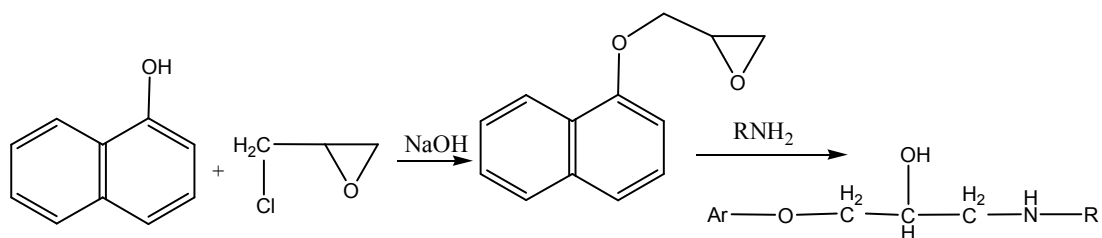
- Phương pháp 1:

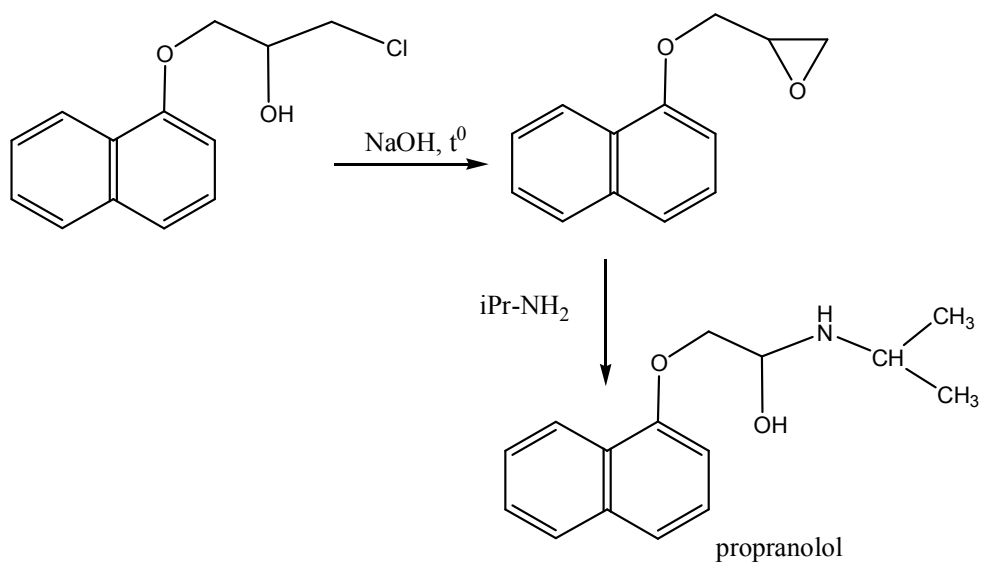
Việc tổng hợp các hợp chất dẫn xuất ete của 1-aminopropan-2,3-diol tương đối giống nhau, đều có chung giai đoạn tạo ete giữa nhóm phenolat và ankyl-halogenua. Ngoài ra, mỗi hợp chất khác nhau thì có thêm những bước phản ứng khác nhau để đưa những nhóm thế vào nhân benzen.



Việc tổng hợp các hợp chất 4-44, 4-45, 4-47, 4-48 đều có thể tiến hành theo phương pháp tương tự.

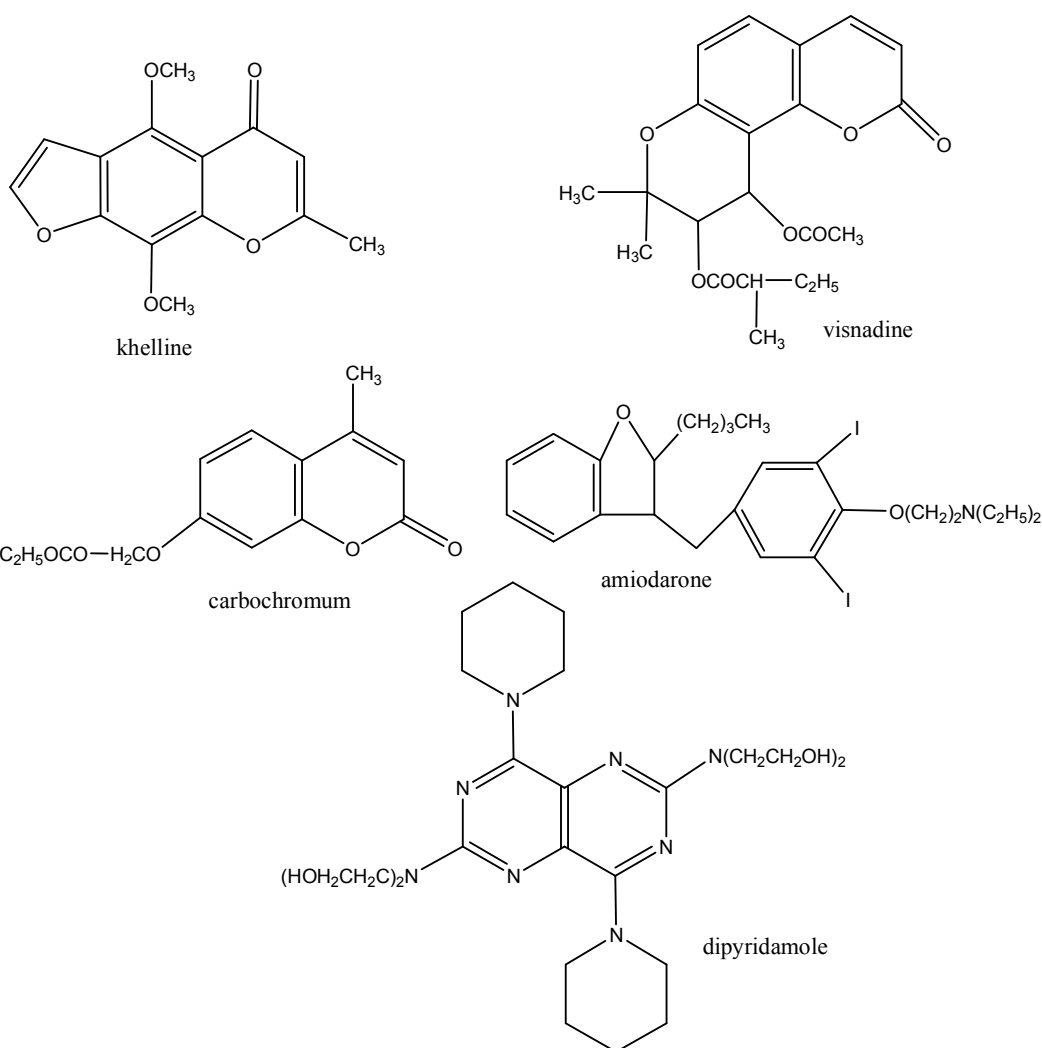
Phương pháp 2: không cholinesterase glycerin phản ứng trực tiếp với ArONa vì phản ứng không xảy ra hoặc xảy ra rất chậm.



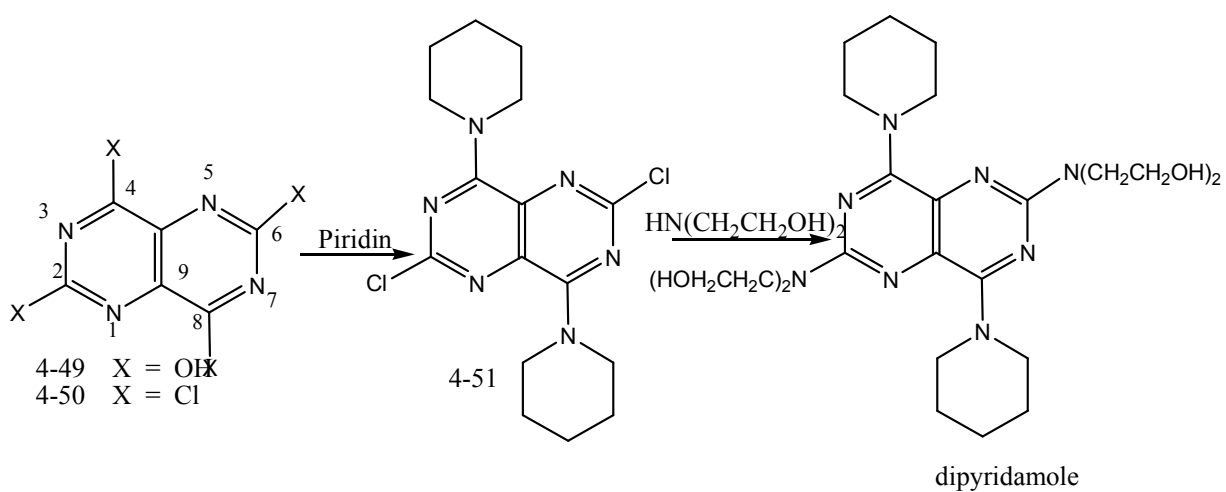


4.2.1.4. Các thuốc có tác dụng chống đau thắt ngực khác

- Thuốc từ thảo mộc: khelline và visnadine
- Thuốc tổng hợp: carbocromum, amiodarone, dipyridamole



Tổng hợp dipyridamol:



4.2.2. Các thuốc chữa loạn nhịp tim

4.2.2.1. Đại cương về hoạt động của tim

Suốt cả cuộc đời tồn tại của một quả tim, nó thực hiện bơm một khối lượng 160.000m^3 máu (trung bình $4.900\text{ cm}^3/\text{phút}$). Để thực hiện được chức năng này, cần thiết tim phải đập đều đặn.

Khi sự co bóp, phối hợp của các cơ tim không đồng đều sẽ gây ra loạn nhịp tim. Loạn nhịp tim có hai loại: đập nhanh hoặc đập chậm hơn. Do loạn nhịp tim, lưu lượng máu/1 phút bị biến đổi, do đó công suất của tim cũng thay đổi. Nặng hơn thì tim có thể ngừng hoạt động và có thể gây chết bất thành linh.

Cơ tim có khả năng phát ra các xung tác tự động theo chu kỳ do có khử cực tự phát trong thời kỳ tâm trương sau đó là tái khử cực. Khử cực và tái khử cực là kết quả của sự trao đổi các ion Na^+ , K^+ , Ca^{2+} qua màng tế bào.

4.2.2.2. Cơ chế hình thành sự loạn nhịp và các thuốc chống loạn nhịp

1. Loạn nhịp

Loạn nhịp tim là sự rối loạn hoạt động điện sinh học của tim về ba mặt: sự tạo thành xung động, dẫn truyền xung động, sự phối hợp giữa tạo thành và dẫn truyền xung động.

Rối loạn nhịp tim có nhiều loại, gặp ở tất cả các khoa lâm sàng và ngay cả ở những người bình thường, một người bệnh cùng một lúc có thể gặp nhiều loại rối loạn nhịp tim khác nhau, mặt khác từ rối loạn nhịp tim này có thể chuyển thành các rối loạn nhịp tim khác.

Ngay cả các thuốc điều trị rối loạn nhịp tim cũng có thể gây rối loạn nhịp tim. Nếu phân tích kỹ lưỡng từng trường hợp có loại loạn nhịp tim cần thiết phải điều trị, nhưng cũng có khi có những rối loạn nhịp tim không cần phải điều trị, những vấn đề này các thầy thuốc cần phải nắm vững để đáp ứng yêu cầu thực tiễn trong lâm sàng.

Các nguyên nhân gây rối loạn nhịp tim:

Rối loạn nhịp tim chức năng: xuất hiện ở những người bình thường có rối loạn tâm lý; lao động gắng sức; liên quan đến ăn uống; hút thuốc lá; uống chè, rượu, cà phê...

Rối loạn nhịp tim thực thể do tổn thương thực thể tại tim như: thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, viêm cơ tim, các bệnh van tim, các bệnh tim bẩm sinh...

Rối loạn nhịp tim do bệnh của các cơ quan khác, ví dụ: cường chức năng tuyến giáp, bệnh viêm phổi-phế quản cấp hay mạn tính, thiếu máu, rối loạn thăng bằng kiềm-toan và điện giải, do thuốc ...

Biểu hiện lâm sàng của rối loạn nhịp: Lâm sàng của rối loạn nhịp tim cũng phức tạp và phụ thuộc vào từng thể bệnh, từng loại và bệnh gây ra rối loạn nhịp. Một số rối loạn nhịp tim luôn phải cấp cứu vì có tỉ lệ tử vong cao do rối loạn huyết động nặng nề. Ví dụ: nhịp nhanh thất, rung thất, block nhĩ-thất cấp III, yếu nút xoang...

Phân loại rối loạn nhịp tim: Dựa vào cơ chế bệnh sinh của rối loạn nhịp tim, người ta chia thành 3 nhóm:

Rối loạn quá trình tạo thành xung động: nhịp xoang nhanh hoặc chậm, ngoại tâm thu, cuồng động và rung...

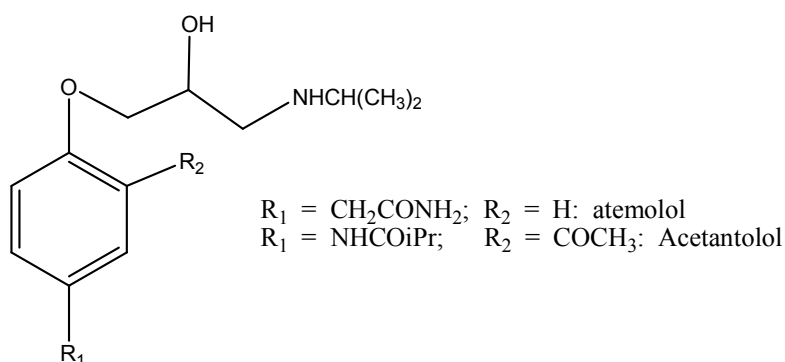
Rối loạn quá trình dẫn truyền xung động: block xoang nhĩ, block nhĩ-thất, block trong thất...

Kết hợp giữa rối loạn tạo thành xung động và dẫn truyền xung động: phân ly nhĩ- thất, hội chứng quá kích thích dẫn truyền sớm...

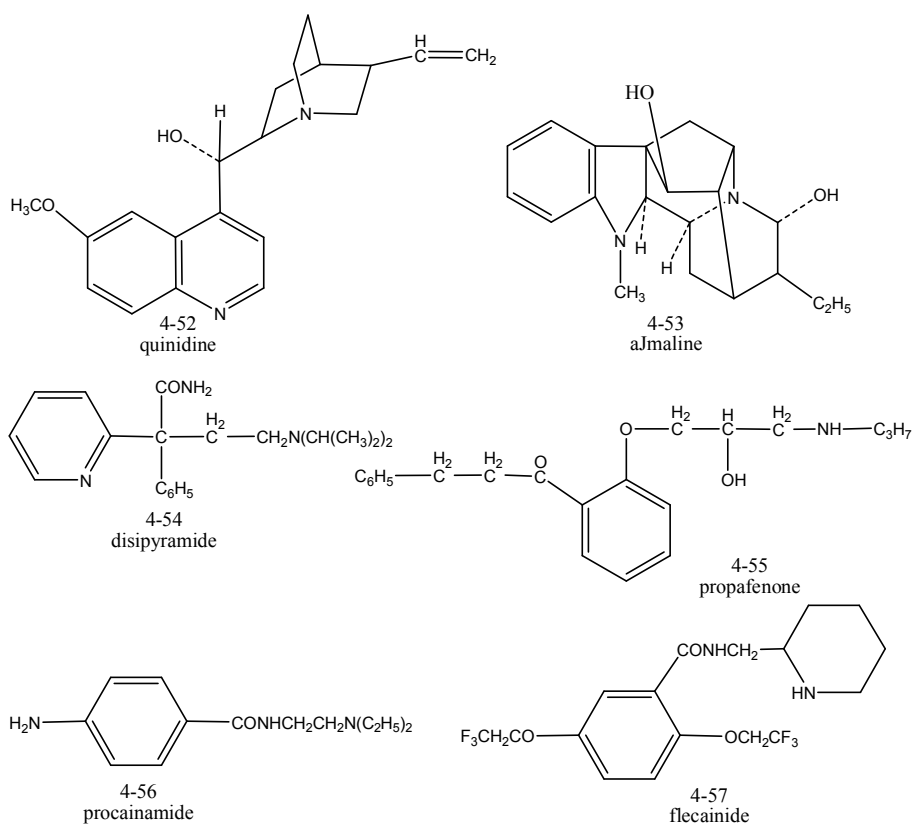
2. Các thuốc chữa loạn nhịp tim

Thuốc có tác dụng điều hòa tim và chống suy tim. Có 4 nhóm I, II, III, IV.

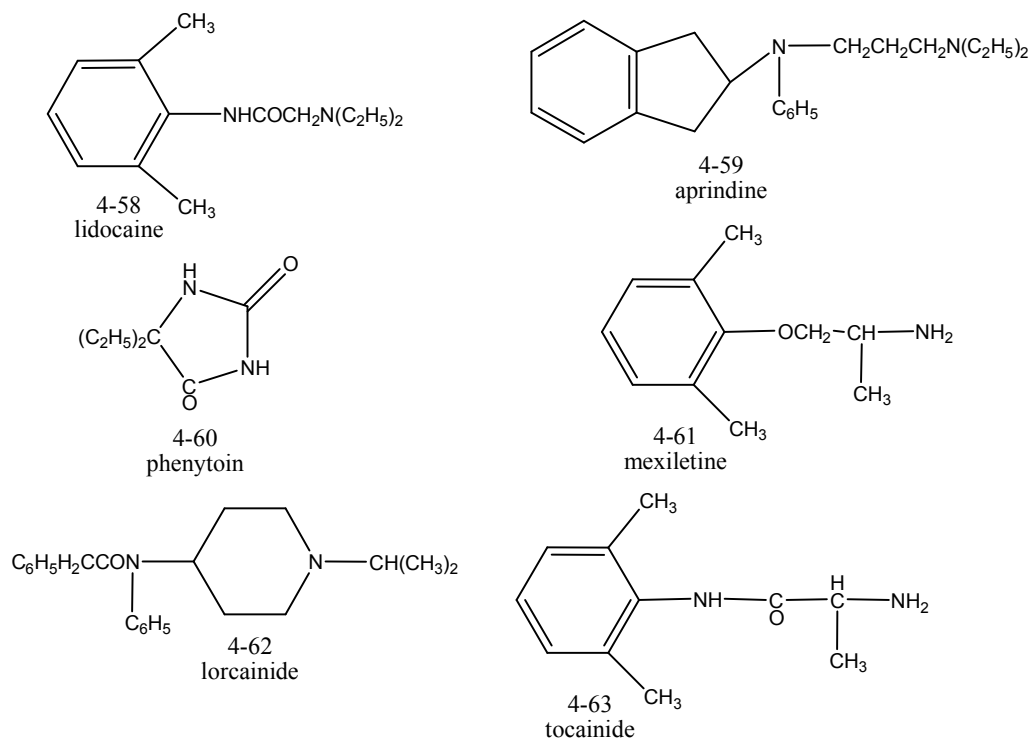
Cấu tạo của các thuốc chữa loạn nhịp tim



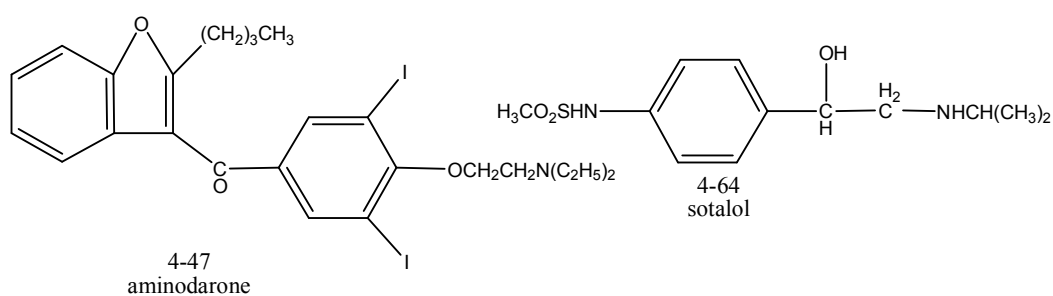
• Nhóm IA:



• Nhóm IB:

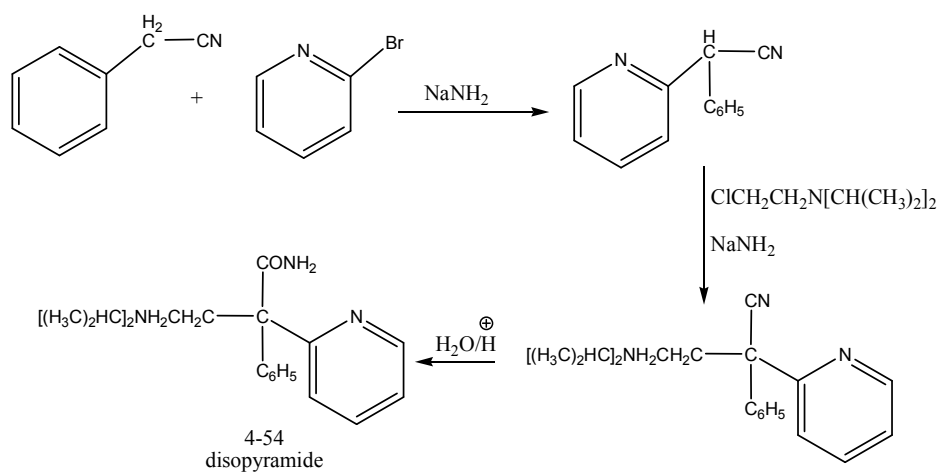


• Nhóm III:

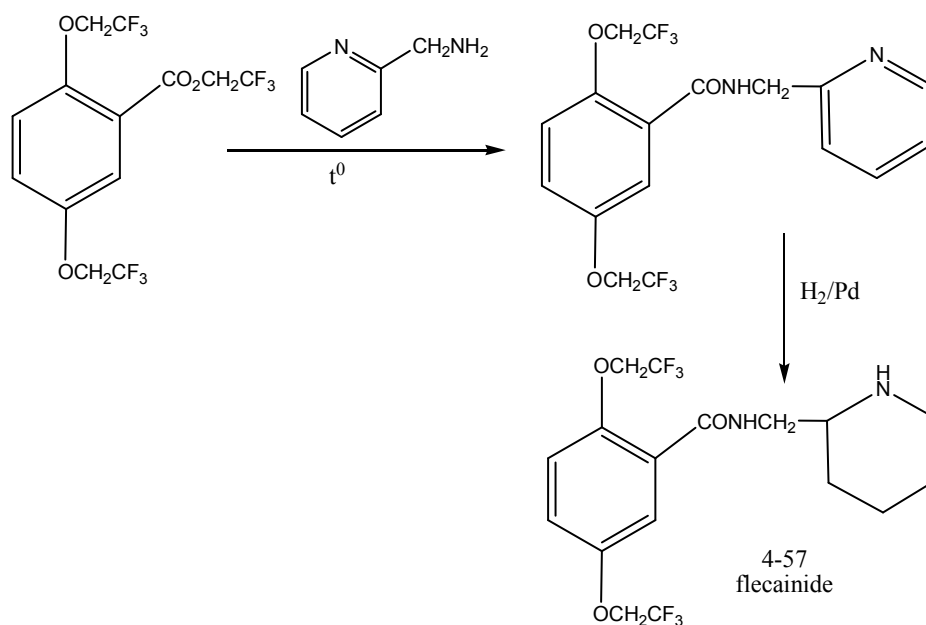


- Tổng hợp một số hợp chất có tác dụng chữa loạn nhịp.

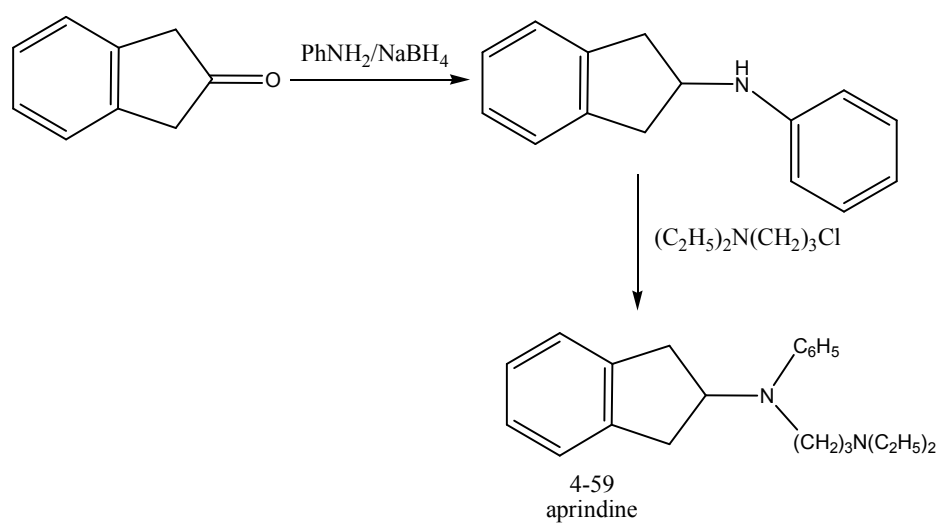
Disopyramide:



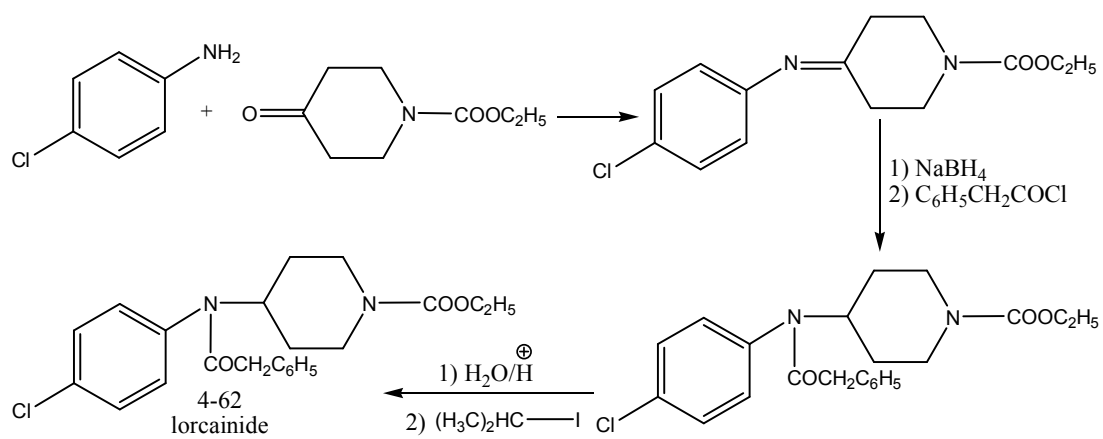
Flecainide



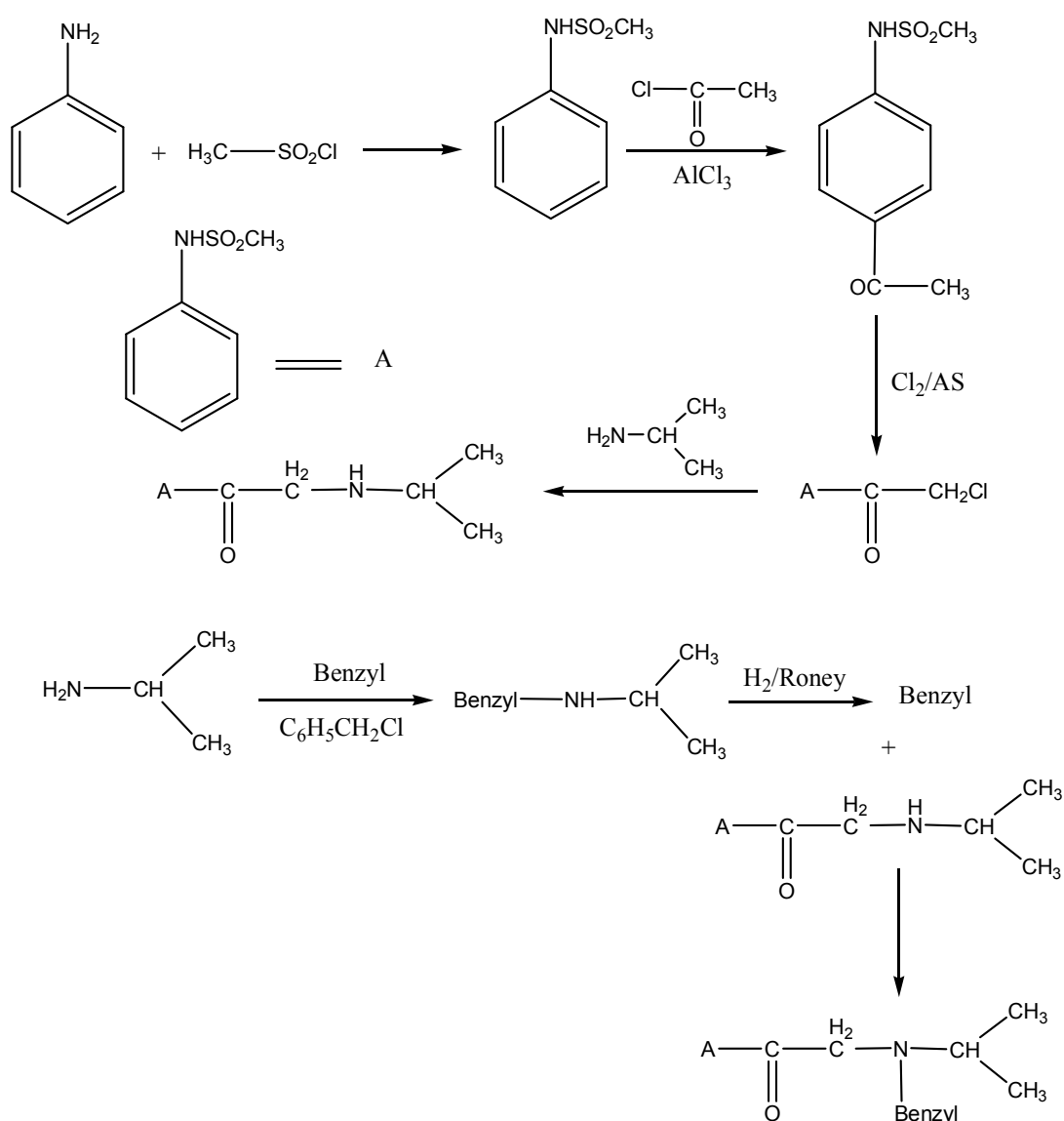
Aprindine (4-59)



Lorcainide (4-62)



Sotalol (4-64)



4.2.3. Các thuốc trợ tim

4.2.3.1. Đại cương

- Nhiệm vụ của tim: cung cấp máu cho tất cả các bộ phận của cơ thể và đáp ứng đầy đủ nhu cầu về dinh dưỡng.
- Suy tim là tình trạng bệnh lý do cơ tim hoạt động không hiệu quả. Các chuyên gia tim mạch ví tim như các máy bơm. Bị suy tim là chức năng của tim không hoàn thành, không đưa máu đủ nuôi cơ thể như bình thường. Khi đó, sự thiếu hụt này lại bắt tim bơm máu nhiều hơn. Hậu quả là máu tích tụ lại trong các mạch máu ngoại vi của phổi và làm cho người bệnh thường bị khó thở. “Suy tim bên T” (phù phổi) so với “suy tim bên P” (tăng áp lực tĩnh mạch cảnh, gan to ứ huyết, phù ngoại biên).

- Có hai loại suy tim:
- Cấp tính: đột ngột, gây sốc.
- Mãn tính:
 - Khi bạn cảm thấy mau mệt hơn đặc biệt khi đi lại hay làm một việc mà trước đây bạn cảm thấy bình thường.
 - Bạn không thể nằm đầu thấp để ngủ dù trước đây bạn ngủ rất tốt với tư thế ấy. Có khi bạn có những cơn khó thở vào lúc nửa đêm và muốn ngồi dậy để thở.
 - Bạn có thể phù chân (phù và ấn lõm vùng cẳng chân, bàn chân...), có thể kèm tĩnh mạch ở cổ dẫn rõ rệt.

Những nguyên nhân nào thường gặp trong suy tim?

Suy tim thường có nguyên nhân gây ra như huyết áp cao không điều trị, bệnh cơ tim thiếu máu, nhồi máu cơ tim, bệnh van tim (hẹp, hở van 2 lá, hẹp hở van động mạch chủ), bệnh tim bẩm sinh không điều chỉnh bằng phẫu thuật (thông liên thất, thông liên nhĩ, tứ chứng fallot, hẹp van động mạch phổi, còn ống động mạch...), viêm cơ tim, cường giáp không điều trị, suy thận mạn, loạn nhịp tim kéo dài...

Các cấp độ suy tim: theo hội tim New york có 4 cấp độ.

Cấp độ 1: tim còn chưa giảm công suất

Cấp độ 2: Với tải trọng lớn mới làm giảm công suất

Cấp độ 3: với tải trọng nhỏ đã làm giảm công suất

Cấp độ 4: trong trạng thái nghỉ đã bị giảm công suất.

Có mấy cách thức được dùng để điều trị suy tim?

1. Sử dụng thuốc : là phương thức bắt buộc cho các bệnh nhân như trình bày ở trên vì các thuốc này giúp cải thiện triệu chứng, tăng khả năng gắng sức, giảm nhập viện và kéo dài cuộc sống.
2. Cấy máy tạo nhịp-khử rung: là phương pháp áp dụng cho người có loạn nhịp và người có nguy cơ đột tử cao. Khi có loạn nhịp, máy sẽ phóng ra dòng điện đủ để xóa đi loạn nhịp giúp bệnh nhân không bị đột tử.
3. Tái đồng bộ tim: là phương pháp đặt điện cực vào buồng tim phải và xoang vành tim giúp tim kích thích đồng bộ, có tác dụng giảm triệu chứng, cải thiện chức năng tim và giảm tỉ lệ tử vong.

4. Phẫu thuật:

- Phẫu thuật điều trị nguyên nhân như phẫu thuật thay van tim nếu bệnh van tim, phẫu thuật điều chỉnh tim bẩm sinh, phẫu thuật bắt cầu động mạch vành cho bệnh tim thiếu máu và nhồi máu cơ tim, phẫu thuật bóc cơ tim cho bệnh cơ tim phì đại...
- Phẫu thuật ghép tim là biện pháp cuối cùng cho bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối.

Thuốc trợ tim là những thuốc có tác dụng làm tăng lực co bóp của cơ tim, dùng trong các trường hợp suy tim. Các thuốc được chia làm 2 nhóm:

- Thuốc loại glycosid được chỉ định trong suy tim mạn.
- Thuốc không phải glycosid dùng trong suy tim cấp tính.

4.2.3.2. Các glycosid trợ tim

Các thuốc loại này đều có 3 đặc điểm chung:

- Tất cả đều có nguồn gốc từ thực vật: các loài *Digitalis*, *Strophantus*...
- Cấu trúc hoá học gần giống nhau: đều có nhân steroid nối với vòng lacton không bão hòa ở C₁₇, gọi là aglycon hoặc genin, có tác dụng chống suy tim. Vị trí C₃ nối với một hoặc nhiều phân tử đường (ose), không có tác dụng dược lý nhưng ảnh hưởng đến dược động học của thuốc.
- Hiện chỉ còn digoxin và digitoxin được dùng ở lâm sàng. Digitoxin khác digoxin là không có OH ở C₁₂ vì thế ít tan trong nước hơn.
- Các thuốc tác dụng trên tim theo cùng một cơ chế. Đây là tác dụng chủ yếu: digitalis làm tâm thu ngắn và mạnh, tâm trương dài ra, nhịp tim chậm lại. Nhờ đó, tim được nghỉ nhiều hơn, máu từ nhĩ vào thất ở thời kỳ tâm trương được nhiều hơn, cung lượng tim tăng và nhu cầu oxy giảm. Do đó bệnh nhân đỡ khó thở và nhịp hô hấp trở lại bình thường. Digitalis còn làm giảm dẫn truyền nội tại và tăng tính trợ của cơ tim nên nếu tim bị loạn nhịp, thuốc có thể làm đều nhịp trở lại.

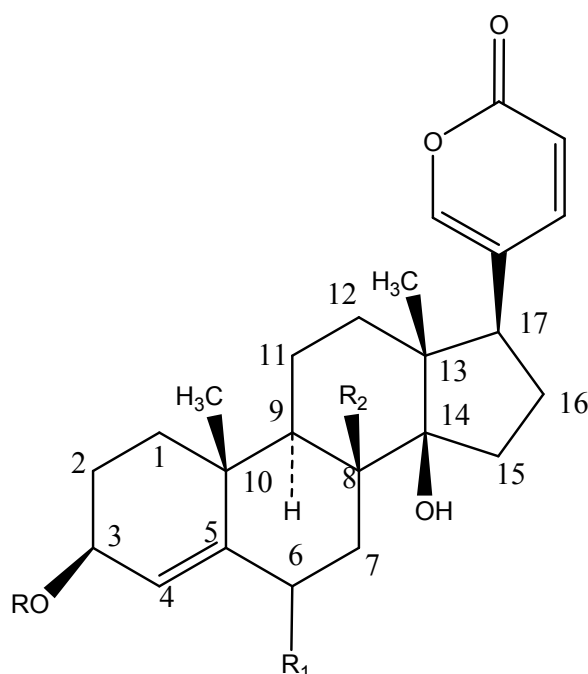
Ngoài ra còn có các tác dụng khác:

- Trên thận: digitalis làm tăng thải nước và muối nên làm giảm phù do suy tim. Cơ chế của tác dụng này là: một mặt, digitalis làm tăng cung lượng tim, nên nước qua cầu thận cũng tăng; mặt khác, thuốc ức chế ATPase ở màng tế bào ống thận làm giảm tái hấp thu natri và nước.
- Trên cơ trơn: với liều độc có thể khí quản và tử cung (có thể gây xảy thai).

- Trên mô thần kinh: digitalis kích thích trực tiếp trung tâm nôn ở sán não thất 4 và do phản xạ từ xoang cảnh, quai động mạch chủ.
- Áp dụng lâm sàng
- Chỉ định:
- Giảm tâm thất.
- Nhịp nhanh và loạn.
- Suy tim do tổn thương van.
- Chống chỉ định:
- Nhịp chậm.
- Nhịp nhanh tâm thất, rung thất.
- Viêm cơ tim cấp (bạch hầu, thương hàn...)
- Nghẽn nhĩ thất.
- Không dùng cùng với các thuốc sau, có thể gây chết đột ngột hoặc tăng độc của digitalis: calci (nhất là khi tiêm tĩnh mạch), quinidin, thuốc kích thích adrenergic, reserpin.

Một số loại glucozit có tác dụng chữa suy tim:

• **Scilaren (4-65):**

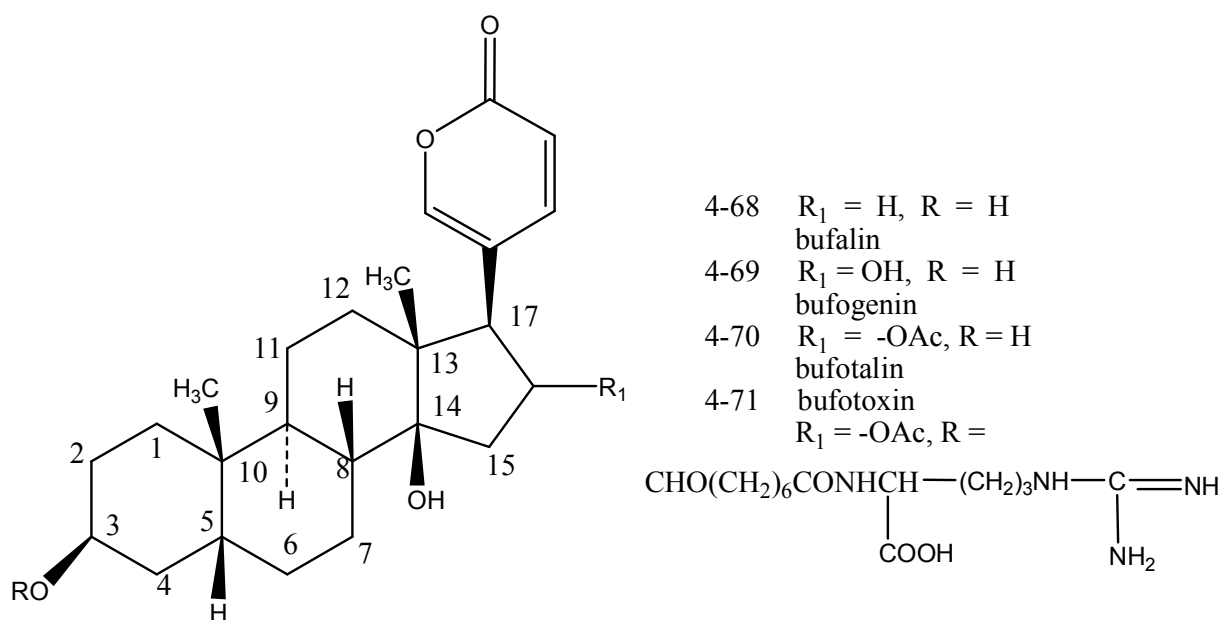


- 4-65 $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R = \text{scilabioz}$
scilaren
4-66 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R = \text{H}$
scilarenin
4-67 $R_1 = -\text{OAc}$, $R_2 = \text{OH}$, $R = \beta\text{-glucose}$
scilliroside

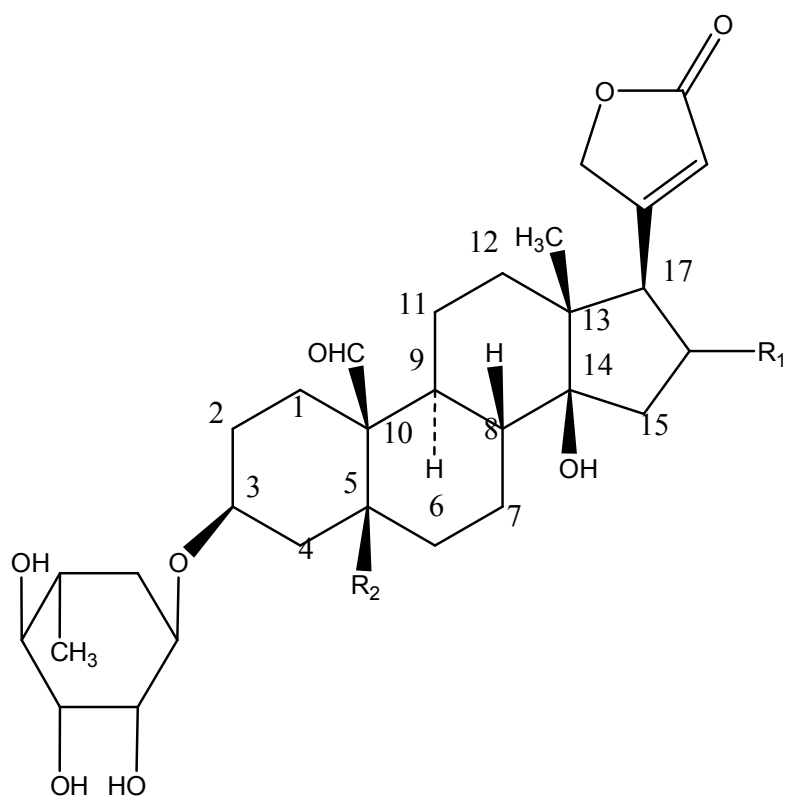
Scilaren có trong cây hành biển.



- **Bufodienolit** gồm bufalin, bufogenin, bufotalin và bufotoxin có trong da cóc.



- **Adonitoxin (4-73)**: có trong cây cỏ phức thọ

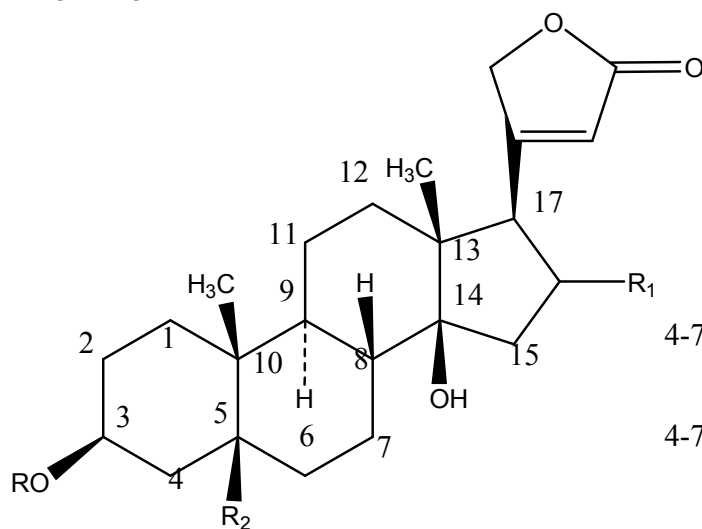


4-72 $R_1 = H, R_2 = OH$

convallatoxin

4-73 $R_1 = OH, R_2 = H$

adonitoxin

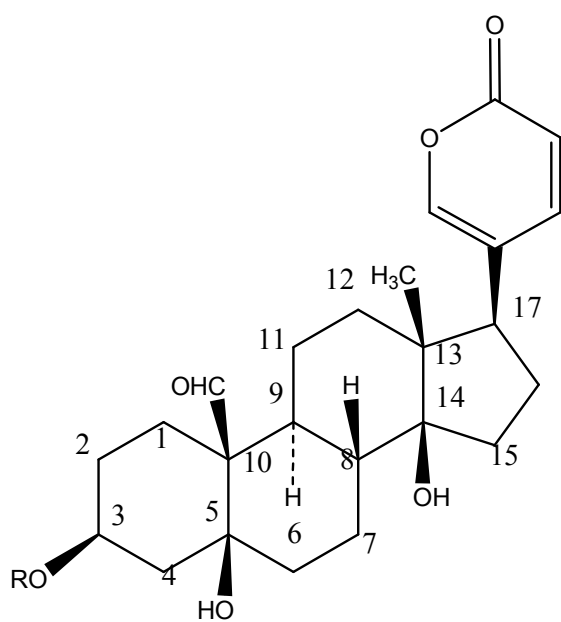


4-74 $R_1 = OAc, R_2 = \alpha\text{-L-arabino}$
hexopyranosyl

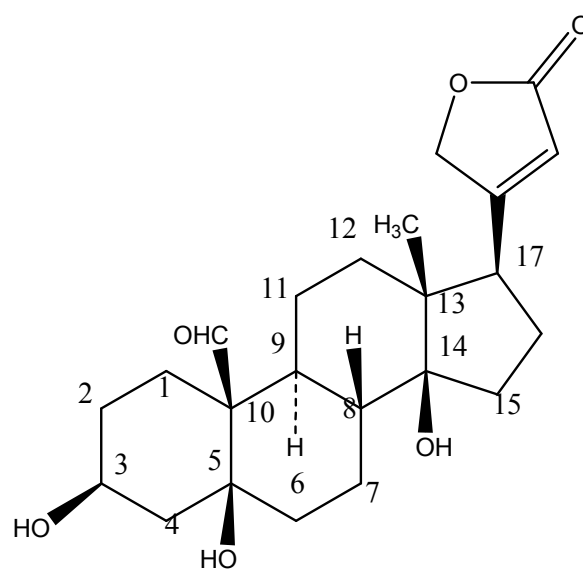
oleandrin

4-75 $R_1 = H, R_2 = \alpha\text{-L-glucopyranosyl}$
nerifolin

Cấu trúc của glucosid trợ tim: cis – trans – cis, của axit mật: trans – trans – trans, của
hormon: cis – trans – trans.



4-76 R = β -glucose ramnoz
hellebrin

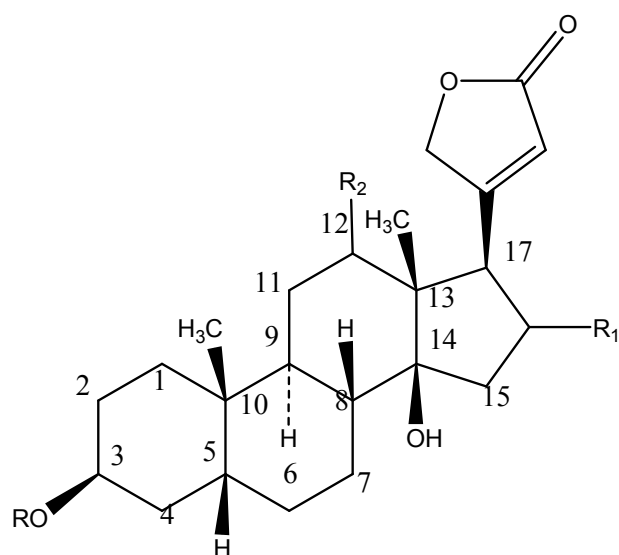
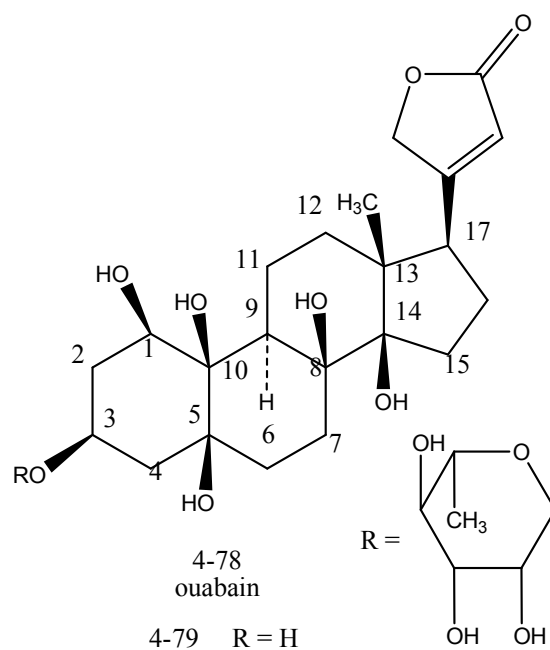


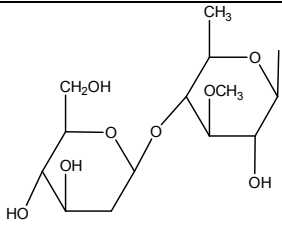
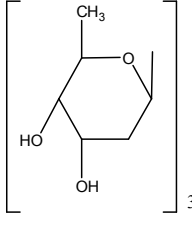
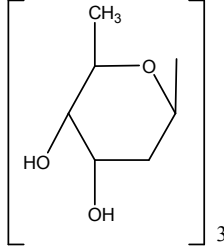
4-77
strophanthidin

4-

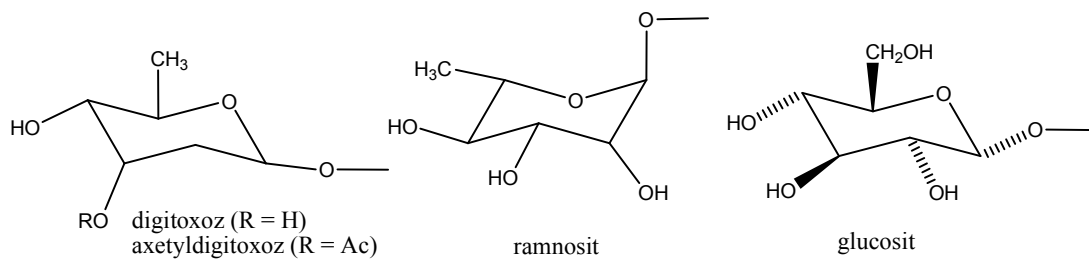
76 được chiết tách trong cây Hellebunomiger còn 4-77 được chiết từ hạt cây sùng trâu.



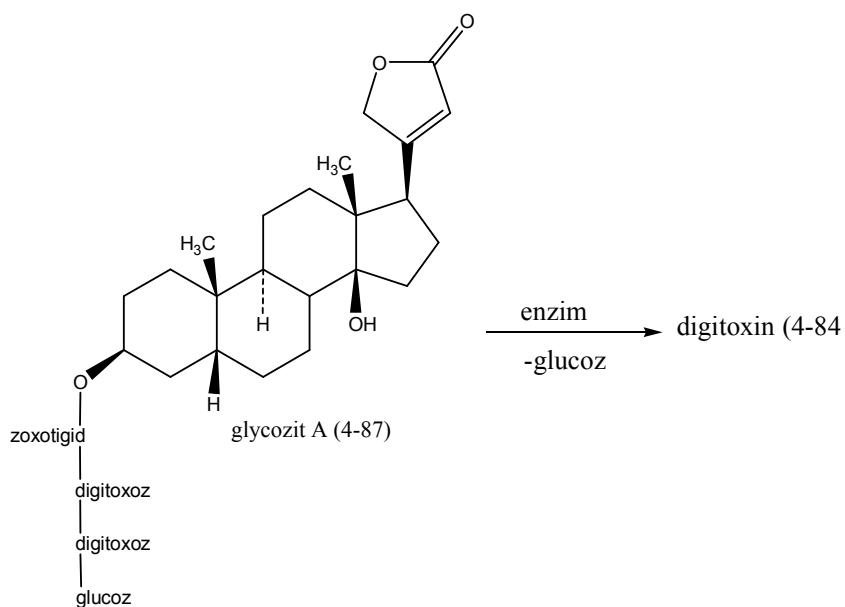


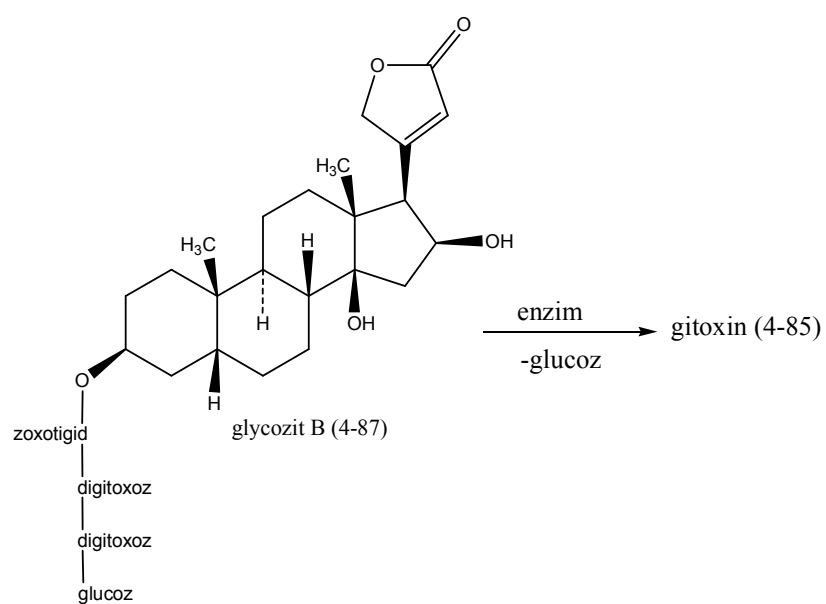
tt	tên	tên	R	R ₁	R ₂
1	4-80	digitalin		OH	H
2	4-81	Diginatigenin	H	OH	OH
3	4-82	digitoxigenin	H	H	H
4	4-83	digitoxigenin	H	H	OH
5	4-84	digitoxin		H	H
6	4-85	gitoxin		OH	H
7	4-86	gitoxigenin	H	OH	H

Thành phần đường:



Điều chế glucosit A (4-87) và glucosit B (4-48) từ digitalis purpurea: Thông thường, glucosit A và B được chiết từ cây D-purpurea nhưng rất khó do bị enzym phân hủy thành digitoxin và gitoxin.





Digitalis lanata: chứa 3 genin glycozit, các hợp chất này được gọi là lanatosit (digilanit) A (4-89), B (4-90) và C (4-91) được chiết từ D lanato.



- Độc tính thấp hơn, ít tích lũy trong cơ thể hơn.
- Không thể hiện tác dụng phụ khi phải dùng thuốc trong thời gian dài.
- Kéo dài được cuộc sống của người bệnh.

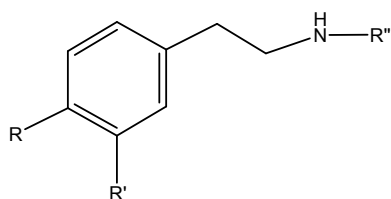
Như chúng ta đã đề cập, quá trình co bóp của cơ tim có quan hệ mật thiết với ion canxi. Từ vai trò nổi bật của ion canxi suy ra rằng một thuốc trợ tim hoặc trực tiếp hoặc gián tiếp làm tăng nồng độ canxi trong tế bào và làm tăng cường độ nhạy cảm của các yếu tố co bóp của cơ tim.

- Phân nhóm các hoạt chất có tác dụng trợ tim loại không phải glycosit:
- Nhóm tác dụng trực tiếp tới cAMP trong tế bào
- Các chất tác dụng chủ vận tới các thụ thể có trên màng tế bào (các thuốc cường β -adrenergic).
- Các chất chủ vận trên thụ thể histamin, glucagon, PGE_2 , tiroxine.
- Các chất hoạt hóa enzym adenylat-cyclase.
- Các chất hoạt hóa enzym protein-kinase.
- Các chất phong tỏa enzym phosphodiesterase.
- Nhóm tác dụng gián tiếp tới cAMP trong tế bào
- Các chất tác dụng chủ vận tới kênh canxi.
- Các chất làm tăng độ nhạy cảm của các yếu tố co bóp của tim.
- Các chất có tác dụng chủ vận tới kênh natri.
- Các loại thuốc có tác dụng co bóp dương tính ở các điểm tấn công khác

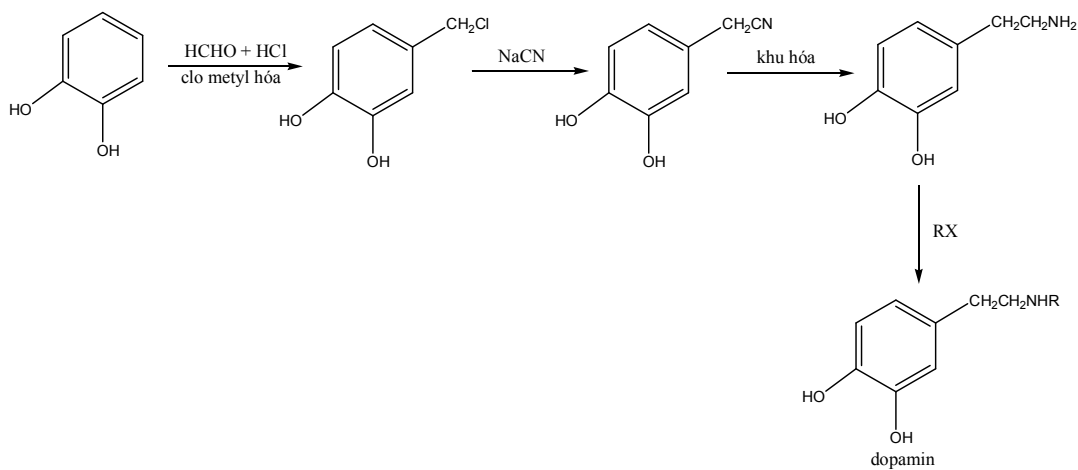
1. Các loại thuốc tác dụng trực tiếp tới cAMP

a) Các chất tác dụng chủ vận tới adrenergic receptor

- Tác dụng chính của chúng là kích thích thụ thể β_1 của tim nhưng ngoài ra thông thường nó còn có tác dụng tới các thụ thể α_1 , thậm chí nó cũng còn có thể tác dụng tới các thụ thể khác.
- Các thuốc trợ tim sử dụng và thử nghiệm trên lâm sàng: có 3 nhóm cấu trúc.
- **Nhóm I: phenyl etyl amin**

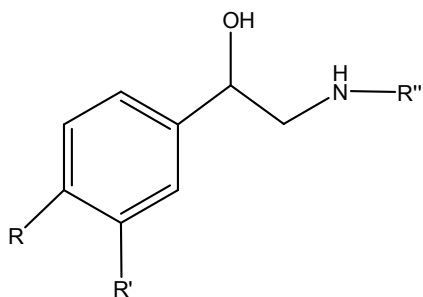


Phương pháp điều chế chung:



tt	Tên thuốc	R	R'	R''
1	Dopamine (4-92)	OH	OH	H
2	Dobutamine (4-93)	OH	OH	
3	Dopexamine (4-94)	OH	OH	
4	Ibopamine (4-95)	OCOCH(CH ₃) ₂	OCOCH(CH ₃) ₂	CH ₃

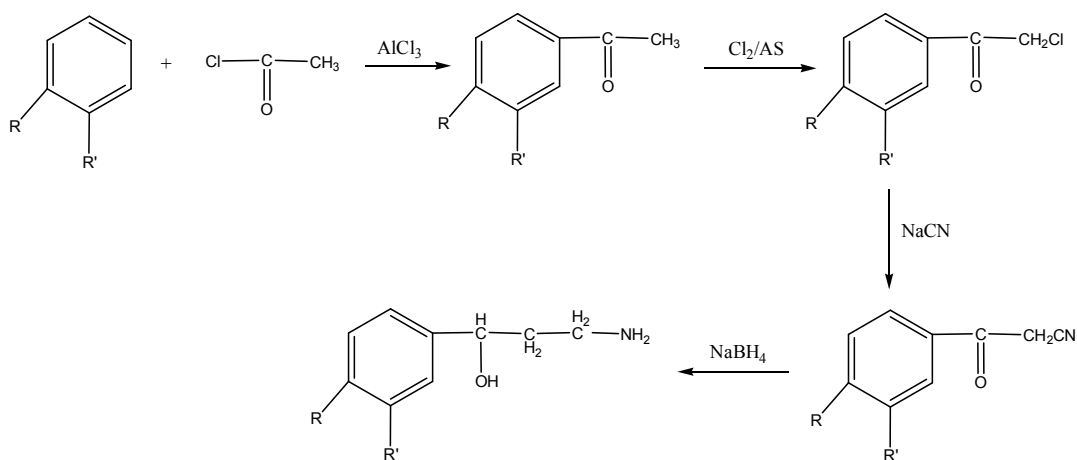
* Nhóm II: phenyl etanol amin



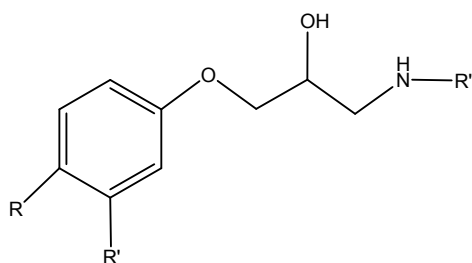
tt	Tên gọi	R	R'	R''
----	---------	---	----	-----

1	isoproterenol	OH	OH	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
2	Butopamine (4-96)	OH	H	
3	Denopamine (4-97)	OH	H	

Các phương pháp điều chế chung:



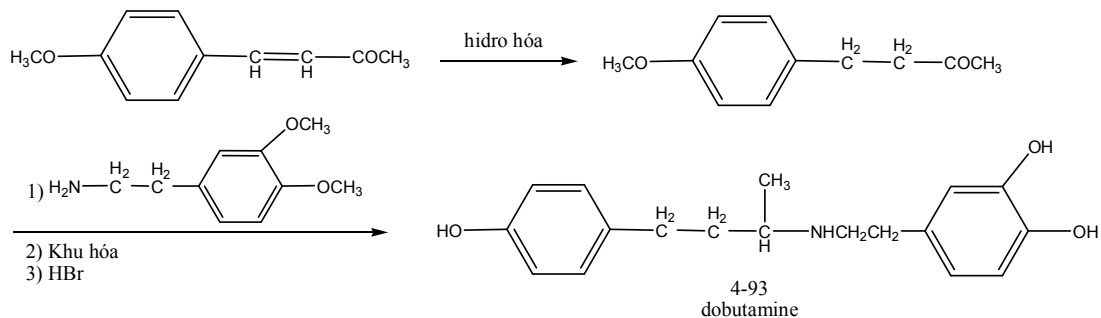
• Nhóm III: phenoxi pronanol amin



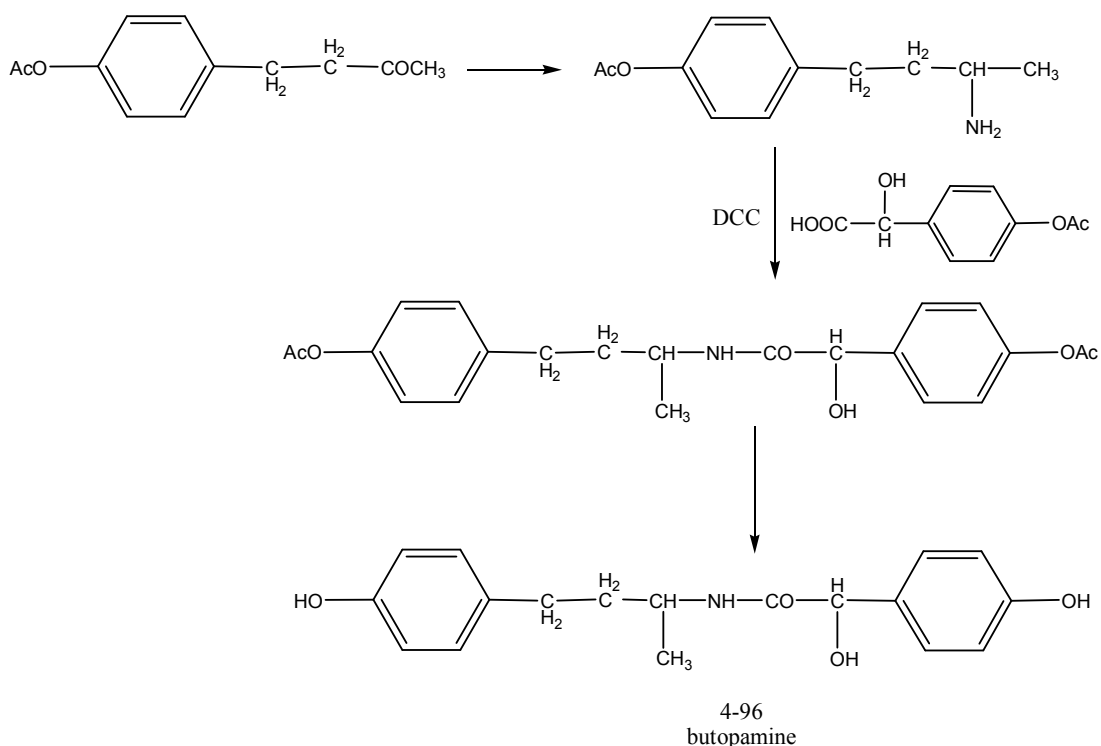
tt	Tên gọi	R	R'	R''
1	Prenalterol (4-98)	OH	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
2	xamoterol (4-99)	OH	H	

Tổng hợp một số chất đại diện của nhóm tác dụng trên adrenergic receptor:

• Dobutamin (4-93):



• Butopamine (4-96)



- Các nhược điểm chính của các thuốc trợ tim tác dụng chủ vận tới β_1 :
- Cũng làm tăng cường sự tiêu thụ oxi của cơ tim.
- Thường các loại thuốc này không có hiệu quả đường uống.
- Có khuynh hướng loạn nhịp tim.

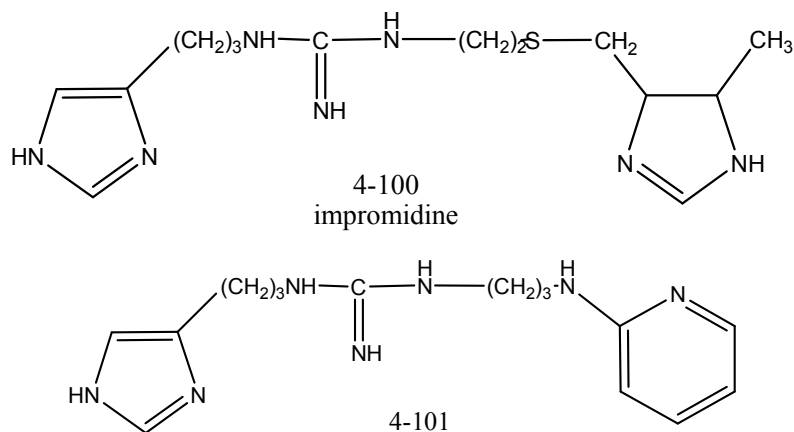
Do các nhược điểm này mà phạm vi sử dụng của các loại thuốc trên chủ yếu bị giới hạn tới các trường hợp bệnh cấp tính.

b) Các thuốc tác dụng chủ vận trên thụ thể H_2 (H_2 -receptor agonists)

- Tác dụng của các chất trợ tim liên hệ mật thiết với việc tăng cAMP.
- Thuốc phải có sự chọn lọc vì thụ thể H_2 có cả loại thụ thể của tim và có cả loại thụ thể histamin (H_1 và H_2).

- Tác dụng chủ vận trên thụ thể H_2 đối kháng với H_1 (vì đối kháng với H_1 gây nên việc giãn mạch vành).

Thuốc loại này có impromidine (4-100) và 4-101.



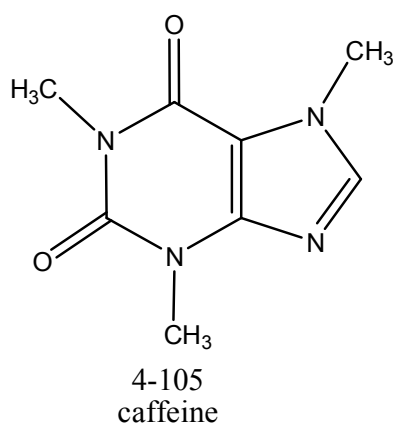
c) Các chất hoạt hóa enzym adenylat-cyclase

2. Các thuốc tác dụng gián tiếp tới cAMP

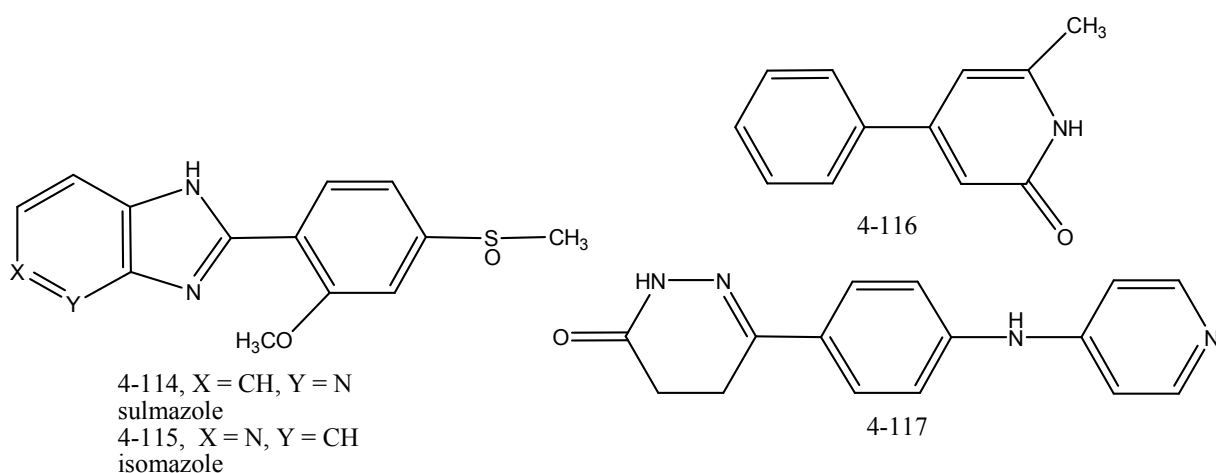
Các thuốc trợ tim tác dụng gián tiếp tới cAMP gồm ba loại:

- Các chất có tác dụng chủ vận tới kênh canxi.
- Các chất làm tăng cường độ nhạy cảm của các yếu tố co bóp theo hướng ion canxi.
- Các chất có tác dụng chủ vận tới kênh natri.

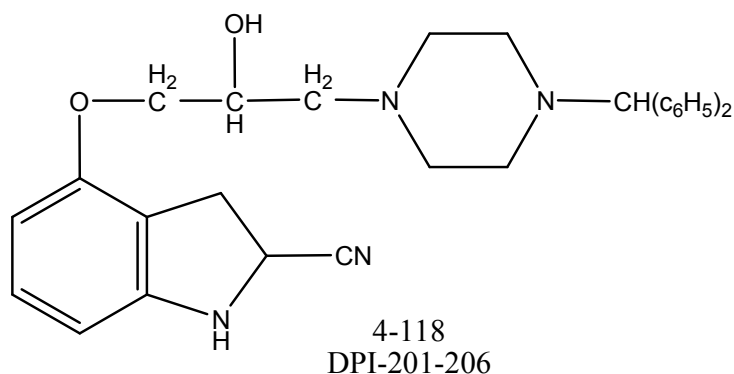
a) Các chất tác dụng chủ vận tới kênh canxi



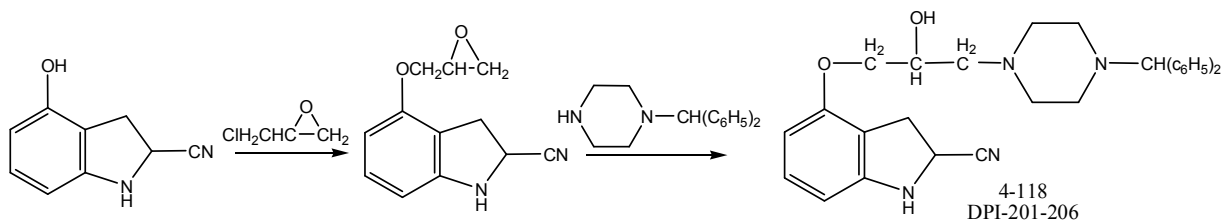
b) Các chất làm tăng cường độ nhạy cảm của các yếu tố co bóp theo hướng ion canxi



c) Các chất có tác dụng chủ vận tới kênh natri

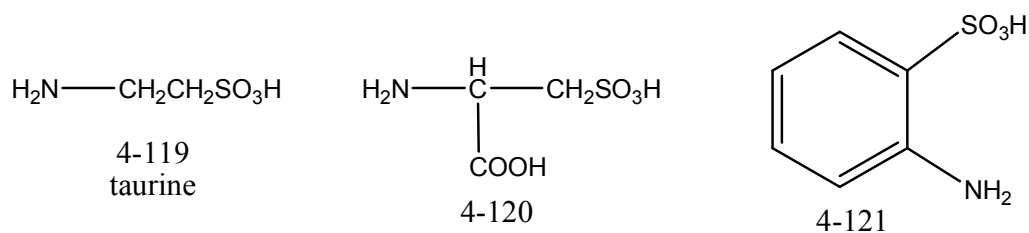


• Điều chế DPI-201-206



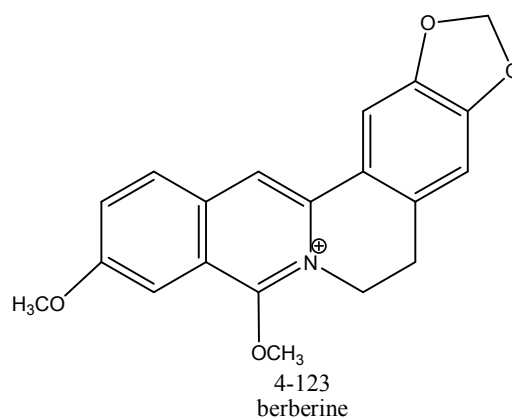
3) Các hợp chất có tác dụng co bóp dương tính ở các điểm tấn công khác

Sau khi phát hiện ra tác dụng co bóp dương tính (trợ tim) của taurine (4-119), người ta đã kiểm tra tác dụng của các hợp chất có cấu trúc tương tự (4-120, 4-121), kết quả cho thấy các chất này cũng có tác dụng tương tự taurine.



Cơ chế tác dụng của taurine (và của các hợp chất tương tự) là tăng nồng độ ion canxi trong tế bào.

Tác dụng co bóp dương tính và tác dụng giãn mạch của berberine (4-123) cũng được khẳng định. Tác dụng này có thể là do kết quả tác dụng tới hệ thống cAMP.



Chất này chiết trong cây vàng đắng.

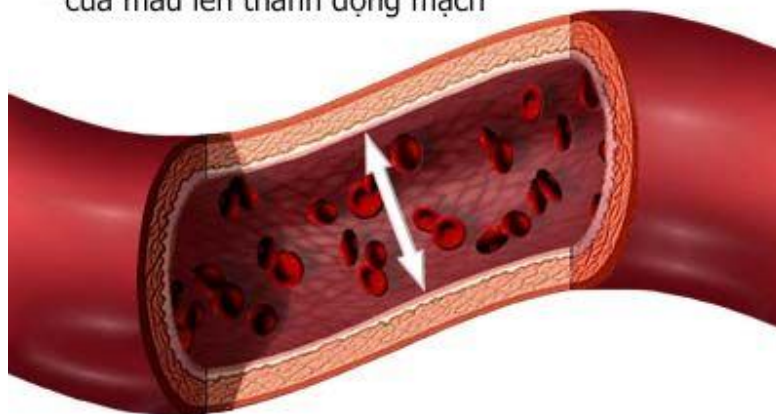
CHƯƠNG 5. CÁC THUỐC ĐIỀU CHỈNH HUYẾT ÁP

• **Huyết áp là gì?**

Huyết áp là số đo về lực tác động của máu lên thành động mạch. Huyết áp phụ thuộc vào lực bơm máu của tim, thể tích máu được bơm, kích thước cũng như độ đàn hồi của thành động mạch.

Huyết áp liên tục thay đổi tùy theo hoạt động, nhiệt độ, chế độ ăn, cảm xúc, tư thế, và sử dụng thuốc.

Huyết áp là thông số đo lực tác động của máu lên thành động mạch



Hình ảnh: **ADAM.**
Chú thích: GiaoDucSucKhoe.com

Huyết áp bao gồm 2 thông số:

Số trên (huyết áp tâm thu): Là trị số huyết áp cao nhất khi tim co bóp

Số dưới (huyết áp tâm trương): Là trị số huyết áp thấp nhất khi tim nghỉ ngơi.

• **Huyết áp bình thường là bao nhiêu?** Ở người lớn, huyết áp tâm thu dưới 120mmHg và huyết áp tâm trương dưới 80mmHg.

• **Các tình trạng làm ảnh hưởng đến huyết áp?**

Trị số huyết áp có thể bị ảnh hưởng khi bệnh nhân có một trong các yếu tố sau đây:

Bệnh lý tim mạch

Bệnh lý thần kinh

Các rối loạn về thận và đường tiết niệu

Tiền sản giật ở phụ nữ mang thai

Các yếu tố về tâm lý như stress, giận dữ, sợ hãi...

Cao huyết áp áo choàng trắng (Bệnh nhân cảm thấy lo lắng khi được thăm khám)

• **Khi nào thì chẩn đoán là cao huyết áp?**

Khi huyết áp tâm thu từ **140 mmHg** trở lên hoặc huyết áp tâm trương từ **90 mmHg** trở lên thì chẩn đoán là **cao huyết áp**.

Giá trị nằm giữa huyết áp bình thường và cao huyết áp (Huyết áp tâm thu từ 120-139 mmHg hoặc huyết áp tâm trương từ 80-89 mmHg) thì được gọi là **tiền cao huyết áp**.

Dấu hiệu sớm của tăng huyết áp:

Đa số những người bị tăng huyết áp ở giai đoạn đầu đều không có biểu hiện gì. Một số người có thể có những dấu hiệu sớm sau:

Đau đầu, đau giật giật ở hai bên thái dương, trán, hai hố mắt, lan dọc đỉnh đầu xuống gáy, đau từng cơn hoặc liên tục.

Choáng váng, giảm khả năng tập trung, rối loạn trí nhớ và mất ngủ, mặt nóng bừng.

Hồi hộp đánh trống ngực.

Giảm thị lực, dấu hiệu ruồi bay.

Chảy máu mũi...

Nguyên nhân của tăng huyết áp:

Đa số các trường hợp tăng huyết áp ở người lớn là không có căn nguyên hay còn gọi là tăng huyết áp nguyên phát, chiếm tới trên 95% số người bị tăng huyết áp. Số còn lại có thể có căn nguyên (tăng huyết áp thứ phát), tức là có nguyên nhân do bị mắc các bệnh lý về thận, bệnh nội tiết, bệnh lý tim mạch...

Có nhiều yếu tố có thể dẫn đến tăng huyết áp như:

- Hút thuốc lá.
- Thừa cân.
- Béo phì.
- Ăn mặn - ăn nhiều mỡ động vật.
- Căng thẳng thần kinh.
- Uống nhiều bia rượu.
- Tiền sử gia đình có người bị tăng huyết áp, tuổi từ 40 trở lên....

Những biến chứng và hậu quả thường gặp của tăng huyết áp:

Tăng huyết áp rất nguy hiểm bởi các biến chứng của nó có thể gây tử vong hoặc để lại những di chứng nặng nề (tai biến mạch máu não, suy tim, suy thận...) ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh và là gánh nặng cho gia đình, xã hội.

Tăng huyết áp có thể dẫn đến:

- Các bệnh tim mạch: Nhồi máu cơ tim, suy tim, phù phổi cấp...
- Các bệnh về não: Đột quỵ, xuất huyết não, nhũn não...
- Các bệnh về thận: Đái ra máu, đái ra protein, suy thận...
- Các bệnh về mắt: Giảm thị lực hoặc mù lòa...

Cách phòng chống tăng huyết áp: Mọi người có thể phòng bị tăng huyết áp bằng cách:

- Thực hiện lối sống lành mạnh:

Hàng ngày luyện tập thể dục thể thao, đi bộ 30-45 phút.

Hạn chế uống rượu bia.

Không hút thuốc lá.

Hạn chế ăn uống các chất béo, đặc biệt là mỡ động vật.

Hạn chế ăn mặn.

Hạn chế thức ăn có đường, giàu năng lượng.

Có chế độ làm việc, nghỉ ngơi hợp lý.

Thường xuyên kiểm tra huyết áp. Mọi người cần nhớ số đo huyết áp như nhớ số tuổi của mình.

Duy trì cân nặng hợp lý, không thừa cân (BMI 18,5 - 23).

• Khi nào thì chẩn đoán là hạ huyết áp?

Hạ huyết áp (huyết áp thấp) được chẩn đoán khi huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg hoặc giảm 25 mmHg so với bình thường.

Huyết áp thấp thực chất không phải là một bệnh, mà là một triệu chứng gặp trong một số bệnh nhưng cũng có thể gặp ở người bình thường.

Huyết áp thấp thường là do rối loạn chức năng của vỏ não của trung khu thần kinh vận mạch.

• Nguyên nhân hay gặp:

- Do cấu tạo cơ thể: Có những người thường xuyên có huyết áp thấp nhưng không trở ngại gì trong sinh hoạt, loại này không có triệu chứng gì trừ trường hợp bị ngất.

- Do các bệnh tim mạch.

- Tình trạng sốc do bất cứ nguyên nhân gì ví dụ như mất máu vì chấn thương, nôn liên tục, ỉa chảy nhiều làm mất nước...
- Suy tuyến thượng thận...
- Các bệnh nhiễm khuẩn kéo dài hoặc nhiễm khuẩn cấp tính
- Các bệnh gây suy mòn cho cơ thể.

Có ba loại huyết áp thấp sau:

- Hạ huyết áp kịch phát: Người bệnh ở trong tình trạng sốc do các nguyên nhân đã kể ở trên, chân tay thường lạnh, thân nhiệt hạ, tim đập yếu, huyết áp đột nhiên xuống thấp thậm chí không đo được.
- Hạ huyết áp kéo dài: người bệnh luôn cảm thấy mệt mỏi, dễ ngất, nhất là khi lao động chân tay, tinh thần không minh mẫn. Thường gặp trong các bệnh suy tim, hẹp van động mạch chủ, suy tuyến thượng thận, lao, xơ gan...
- Hạ huyết áp tư thế đứng: Người mắc chứng này thường đang nằm mà đứng dậy đột ngột thì huyết áp hạ xuống thấp làm cho người bệnh lịm đi, có khi ngất, đồng thời tim đập nhanh. Tất cả các triệu chứng qua đi nếu bệnh nhân lại nằm xuống. Người ta cho rằng, do tụ máu ở các tạng, chi dưới, đồng thời có rối loạn thần kinh giao cảm làm mất khả năng co mạch nên huyết áp hạ khi người bệnh đứng. Có thể gặp những bệnh này ở những người cắt đoạn thần kinh giao cảm thắt lưng, những người giãn tĩnh mạch chi dưới quá mức, người có thai, người thiếu máu, nhược cơ...

5.1. Các yếu tố quyết định tới huyết áp ở cơ thể người

Về cơ quan của cơ thể: tim, thận

Về hệ thần kinh: Bộ phận điều phối vận mạch huyết áp (TKTW).

Hệ thần kinh thực vật

Bộ phận nhận cảm áp

Về mạch: Động mạch chủ

Động mạch chủ vòng

Các mao mạch vùng ngoại vi: các ống dẫn máu từ tim ra: động mạch, tĩnh mạch.

Về máu: Độ nhớt của máu: loãng, đặc. Khi máu loãng hồng cầu trong máu giảm, độ nhớt của máu giảm. Khi máu đặc, ngược lại

Về các chất trung gian:

Các chất chuyển tải, noron thần kinh, adrenergic, các thụ thể

Các chất trung gian hóa học: A, NA, D

Hệ các enzym, renin – angiotensin

Hormon chống bài trừ nước tiểu

Thăng bằng muối và dịch thể

Huyết áp tăng được chia thành hai loại:

Tăng huyết áp thứ phát: khi huyết áp tăng chỉ là một triệu chứng của những tổn thương ở một trong các cơ quan như: thận, nội tiết, tim, mạch, não... Điều trị nguyên nhân, huyết áp sẽ trở lại bình thường.

Tăng huyết áp nguyên phát: khi nguyên nhân chưa rõ, lúc đó được gọi là bệnh tăng huyết áp. Điều trị khó.

Tất cả các thuốc chữa bệnh cao huyết áp đều là thuốc chữa triệu chứng chứ không chữa được nguyên nhân.

Cơ chế của bệnh tăng huyết áp: Cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp rất phức tạp, nhìn chung huyết áp phụ thuộc vào 2 yếu tố chính: - Cung lượng tim

- Sức cản ngoại vi

Tăng huyết áp xảy ra khi có tăng cung lượng tim hoặc tăng sức cản ngoại vi, hoặc tăng cả hai yếu tố đó. Các nghiên cứu cơ bản cho tới nay đều cho thấy hai yếu tố này phụ thuộc vào hàng loạt các yếu tố khác: Hệ TKTW, hệ TKTV, tủy, thượng thận, hormon, các ion Natri và Canxi cùng với hệ Renin – Angiotensin trong việc điều hòa huyết áp.

Các nhóm thuốc chữa tăng huyết áp:

- Nhóm tác dụng lên trung ương: tác dụng lên hành não, tủy, cơ quan điều hòa huyết áp.
- Nhóm tác dụng thông qua hệ TKTV: tác dụng lên receptor α , β của tim, thận, mạch máu.
- Nhóm tác dụng làm giãn mạch: tác dụng lên adrenalin α_1 , β_2 .
- Nhóm ức chế hệ rennin – angiotensin: điều hòa rennin, giữ lại các ion để tăng HA sau đó đào thải để hạ HA.
- Hệ các chất có tác dụng tới các vị trí khác: gây giãn mạch

5.2. Thuốc chữa tăng HA là những chất tác dụng lên TKTW

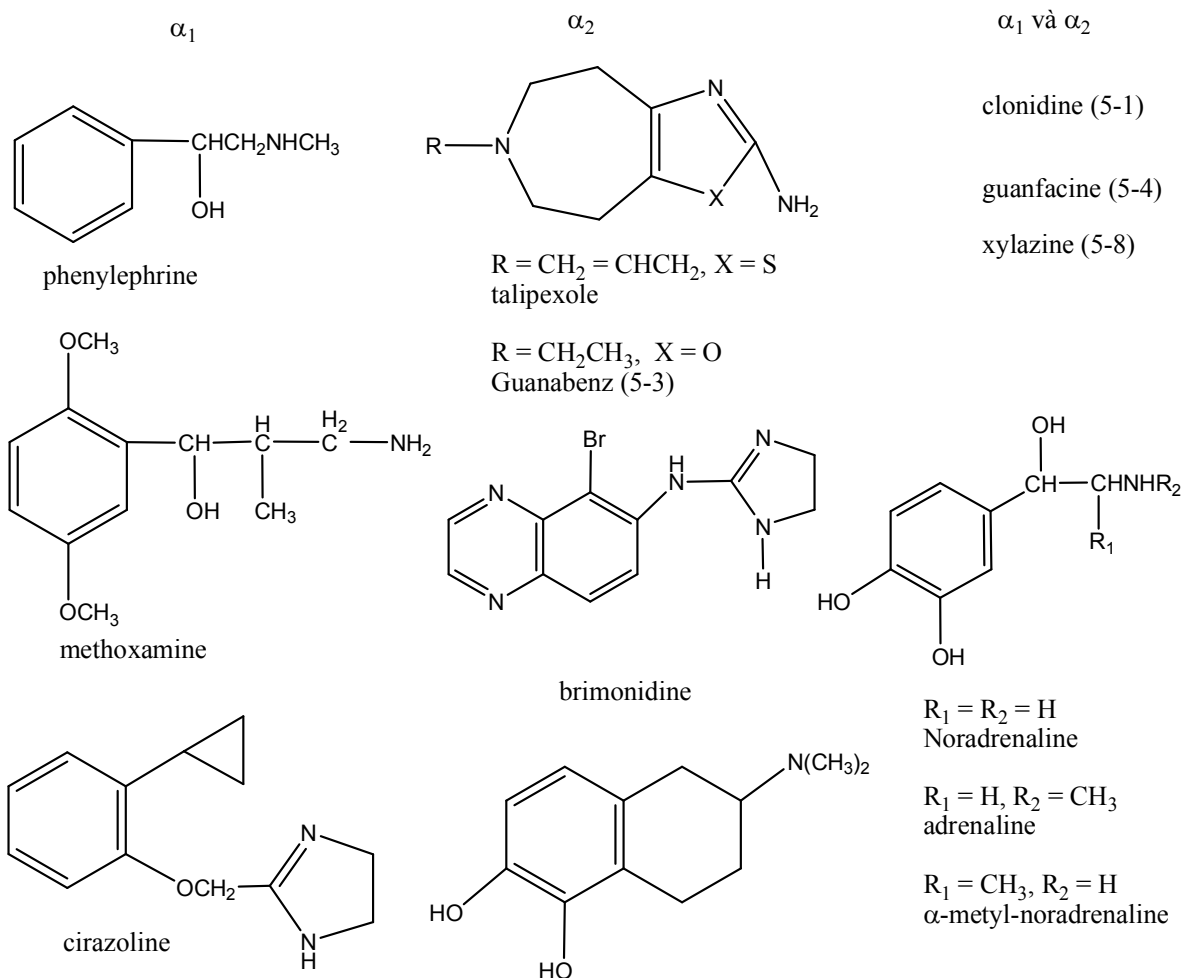
Nhóm thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương: Gồm có Reserpin, Methyldopa, Clonidin... Cơ chế của thuốc là hoạt hóa một số tế bào thần kinh gây hạ huyết áp. Hiện nay ít dùng do tác dụng phụ gây trầm cảm, khi ngừng thuốc đột ngột sẽ làm tăng vọt huyết áp.

Hai thụ thể tiếp nhận adrenalin là thụ thể α , β :

- α có α_1 và α_2 . α_1 có tác dụng co mạch còn α_2 là chủ thể tiền sinap điều hòa HA.

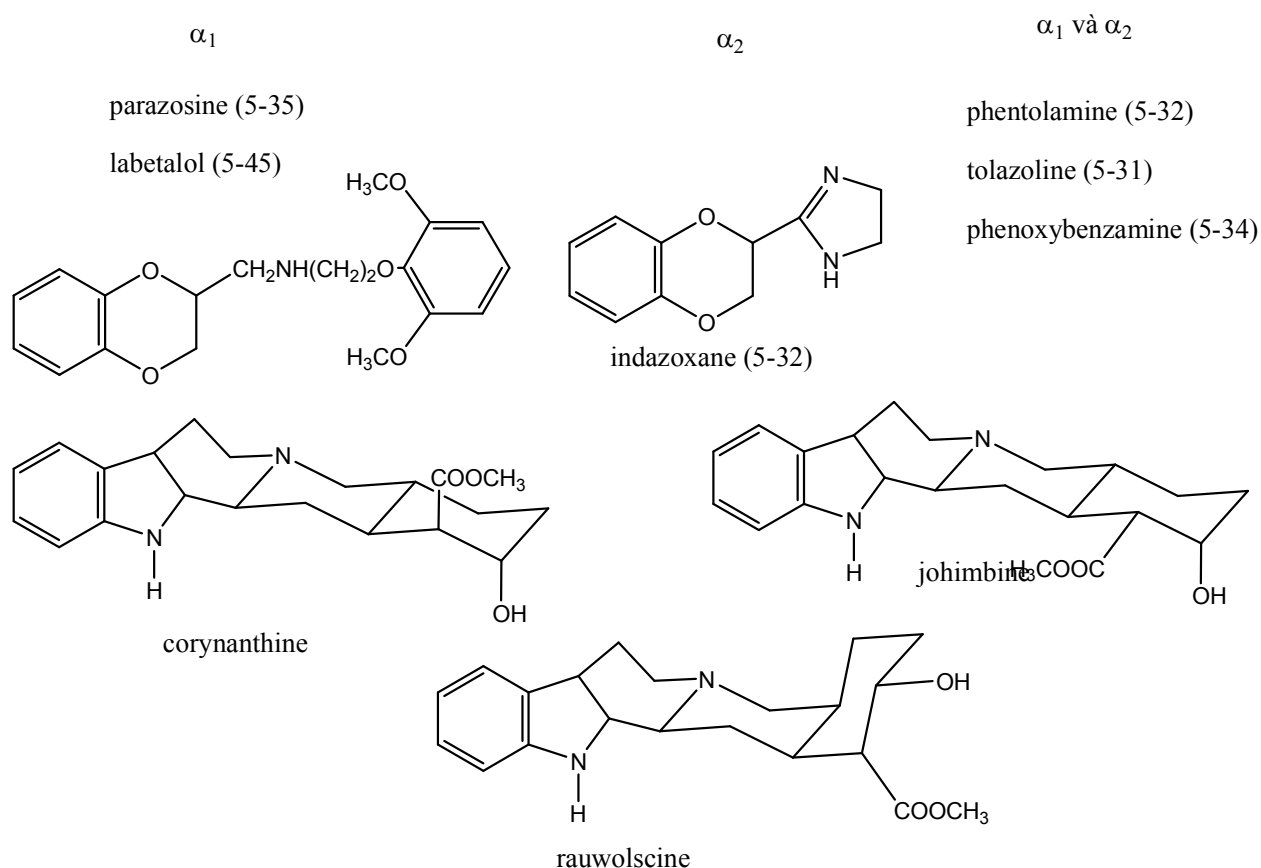
- β có β_1 và β_2 . β_1 chủ thể ở tim còn β_2 là chủ thể ở mạch.

• Các chất chủ vận trên α : có tác dụng hạ HA lên α_1 , α_2 hay cả α_1 và α_2 .



Loại tác dụng trên cả α_1 và α_2 có ở hậu sinap có tác dụng điều hòa lưu lượng tim, hiện đang được sử dụng nhiều

• Các chất đối kháng α :



* Các thụ thể tiền xinap phần lớn thuộc loại thụ thể α_2 .

• Các thụ thể hậu xinap thì thuộc loại vừa là thụ thể α_1 vừa cả thụ thể α_2 . Các thụ thể này ở trong các cơ quan khác nhau thì có vai trò khác nhau:

- α_2 : tiền sinap điều hòa HA

- α_1, α_2 : hậu sinap trong cơ trơn thành mạch điều hòa trương lực (α_1 co mạch nhanh, không phụ thuộc vào ion canxi; α_2 chỉ co mạch khi có dòng ion canxi vận chuyển vào tế bào).

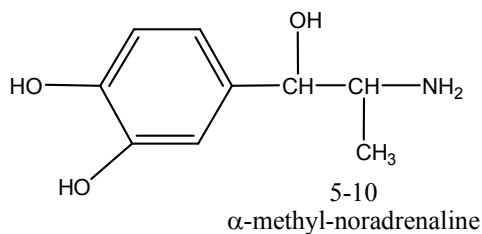
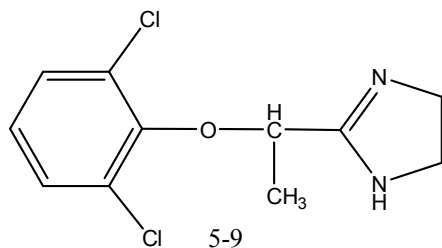
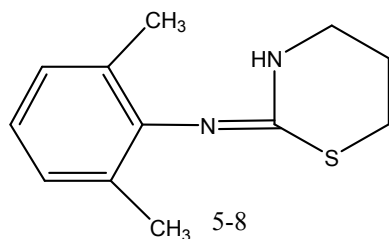
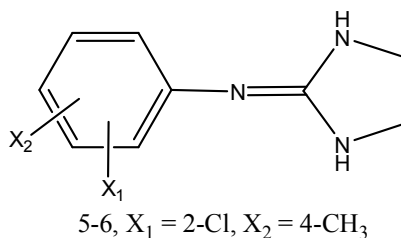
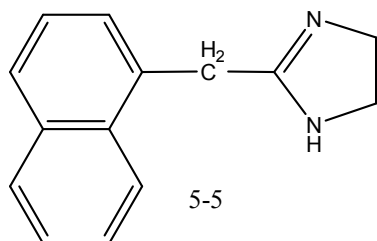
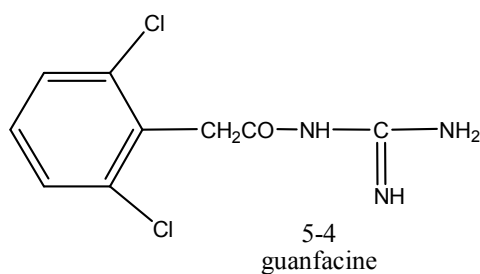
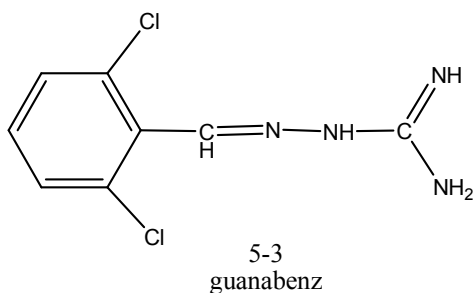
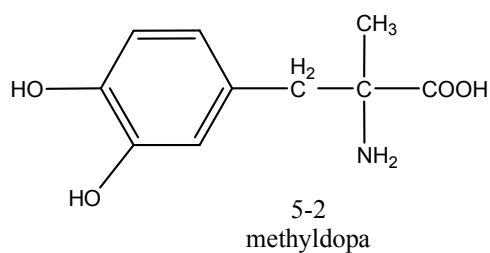
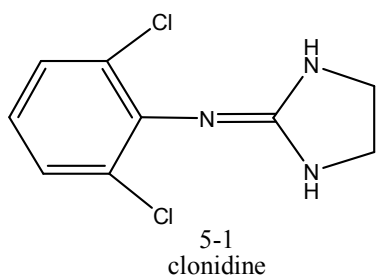
Các hoạt chất có tác dụng hạ HA tấn công tới TKTW quan trọng nhất và hiện đang được sử dụng nhiều nhất trong điều trị.

Bảng 5.1. Các hoạt chất quan trọng hạ HA thuộc loại tấn công vào TKTW

tên	Sử dụng, các tác dụng phụ
Clonidine (5-1)	Trước hết là dùng cho các trường hợp tăng trương lực mức độ trầm trọng ở loại nhẹ và trung bình, đôi khi dùng để điều trị nhức nửa đầu, giảm nhãn áp. Tác dụng phụ là an thần và trầm cảm, ức chế bài tiết, gây tăng glucos-máu, ngủ gà, tím tái. Các chất chống trầm cảm có thể chặn đứng được tác dụng hạ

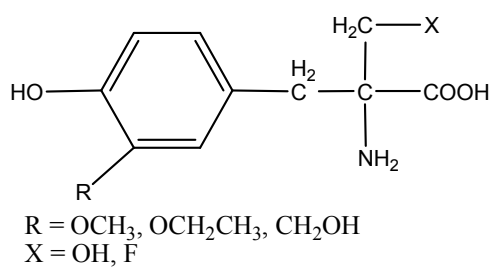
	HA. Dùng thuốc đột ngột có thể gây nên sự tăng HA một cách đột ngột Liều lượng: ngày đầu uống 1 viên 0,1 mg, liều duy trì 2-4 viên.
Methyldopa (5-2)	Sử dụng trong các trường hợp tăng trương lực mức độ trầm trọng loại nhẹ và trung bình còn tăng trương lực mức độ trầm trọng loại nặng thì kết hợp với các thuốc khác (ví dụ guanethidine). Tác dụng phụ: an thần gây nên sự tổn hại cho gan, đôi khi gây nên bất lực.
Guanabenz (5-3)	Dùng trong tăng trương lực mức độ trầm trọng loại nhẹ và trung bình. Tác dụng phụ: khô miệng, an thần.
Guanfacine (5-4)	Dùng trong tăng trương lực tất cả các dạng, trong trương lực mức độ trầm trọng nặng thì dùng kết hợp.

Công thức cấu tạo các chất hạ HA tấn công vào TKTW



Liên quan đến cấu trúc và tác dụng:

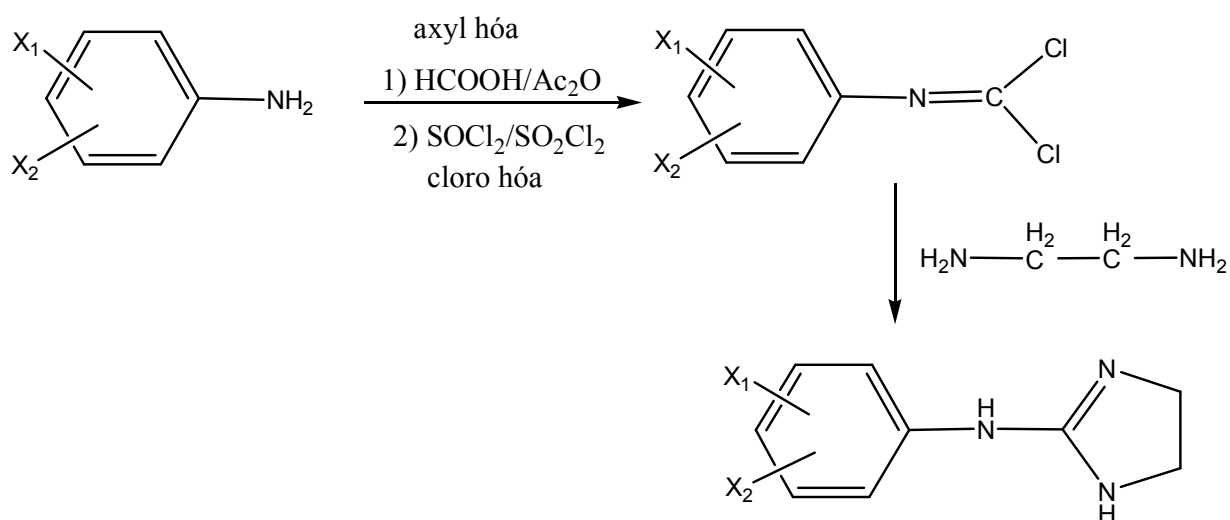
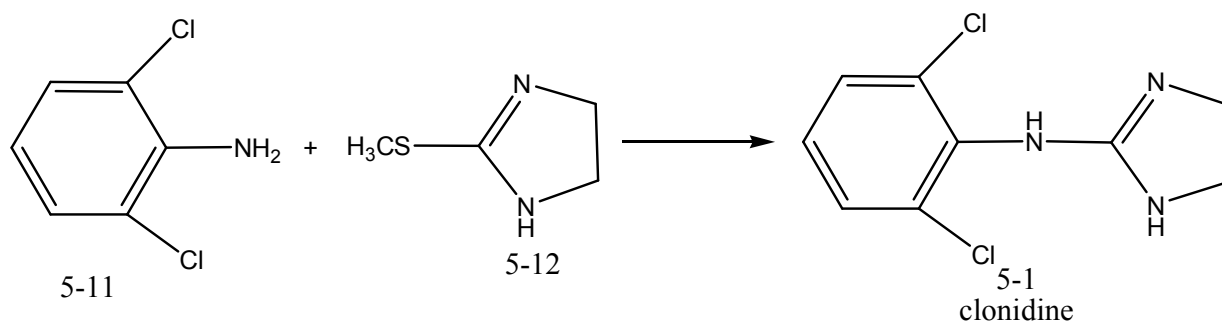
- Clonidine:
- Trong clonidine thay phenyl bằng dị vòng nên tác dụng kém hơn
- Thay dị vòng 5 cạnh bằng dị vòng khác không có tác dụng tốt hơn.
- Methyldopa: R = OH và X = H



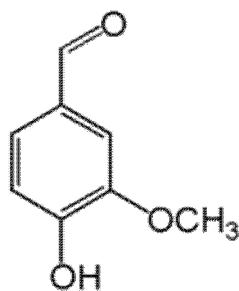
Tác dụng của các hợp chất này không đạt tới cường độ tác dụng như methyldopa.

Tổng hợp một số hợp chất:

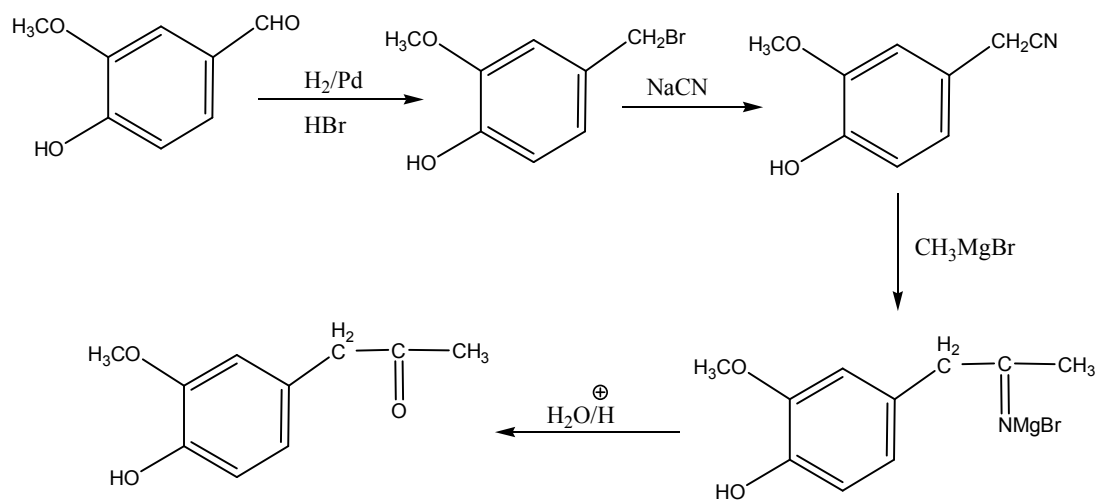
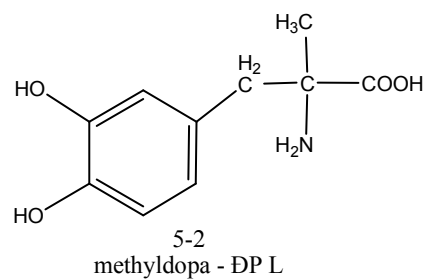
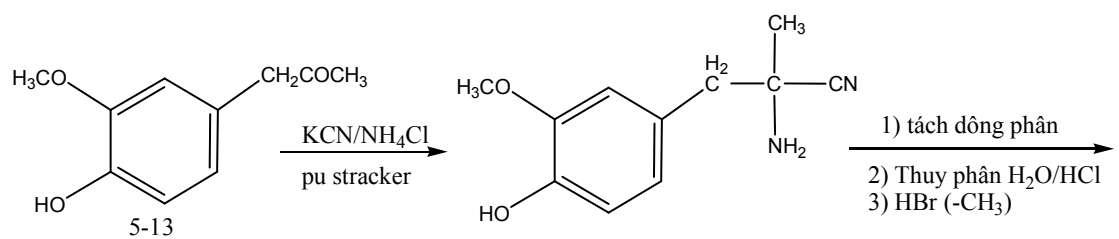
• Clonidine (5-1)



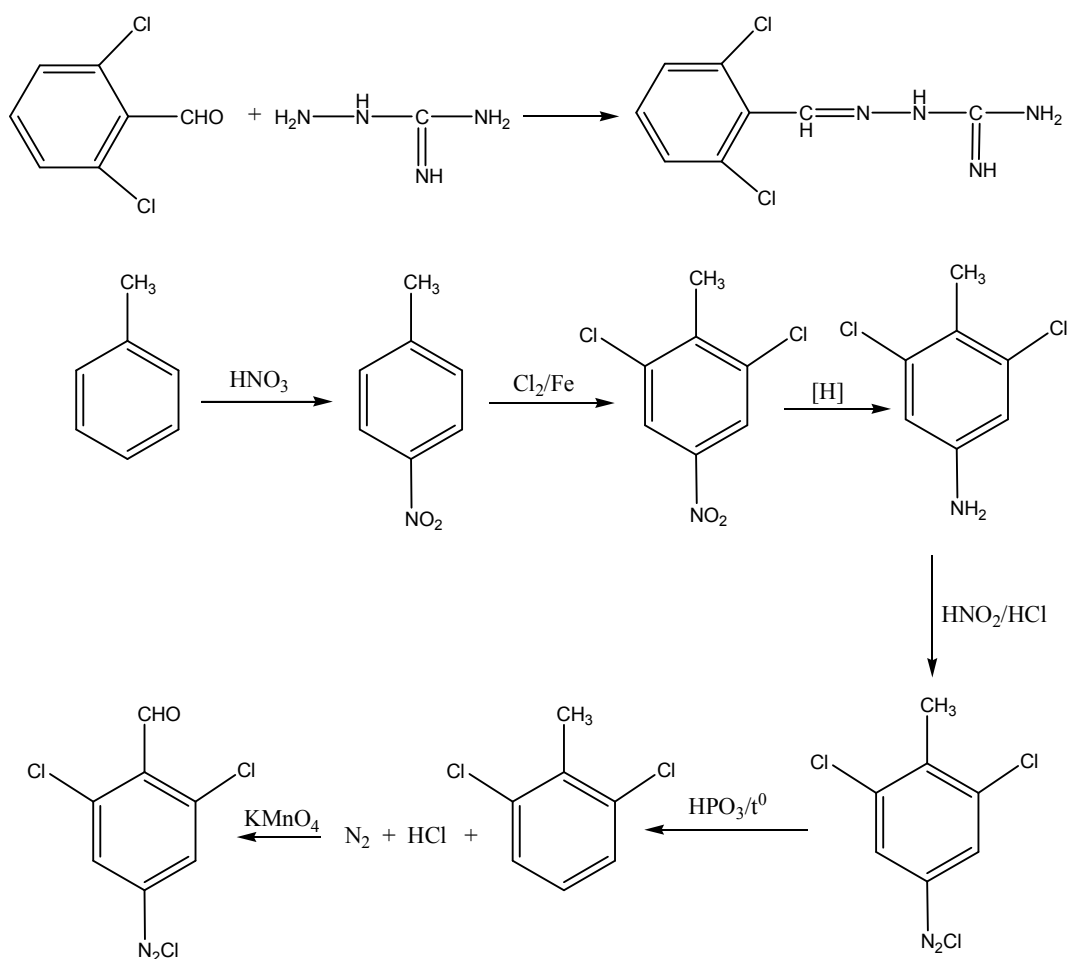
• Methyldopa (5-2):



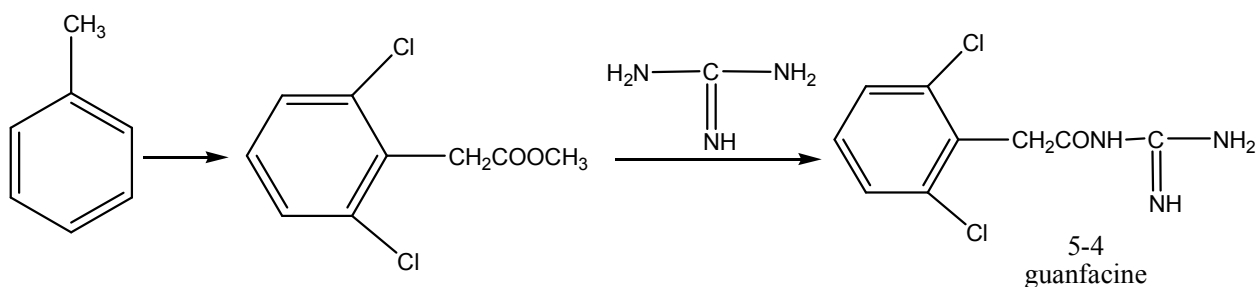
vanilin



Tổng hợp Guanabenz (5-3):



Tổng hợp guanfacine (5-4):



5.3. Thuốc hạ HA tác dụng thông qua hệ thần kinh thực vật

Các thuốc hạ HA tác dụng thông qua hệ thần kinh thực vật tùy theo vị trí và tính chất tác dụng của chúng có thể phân thành năm nhóm nhỏ sau:

5.3.1. Các chất đối kháng β - adrenoceptor

Thụ thể β có thụ thể β_1 (tim) và β_2 (phổi, hệ mạch).

Các thuốc đối kháng β có tác dụng chữa đau thắt ngực, chống loạn nhịp còn tác dụng hạ HA mới được phát hiện ra sau này và được chỉ định chủ yếu.

Sự tạo ra tác dụng hạ HA của chúng có vai trò của nhiều yếu tố:

- Ức chế sự điều chỉnh HA trung ương.
- Giảm công suất của tim (do sự ức chế của thụ thể β).
- Ngăn chặn sự giải phóng rennin bằng việc phong tỏa các thụ thể β (β -receptor) có trong thận.
- Chi phối tới thụ thể cảm áp (baroreceptor)
- Giảm trương lực giao cảm (có khả năng là tác dụng thông qua tiền sinap)
- Tăng cường sự nhạy cảm của hệ thống mạch, ngược với các chất giãn mạch nội sinh.

Cách sử dụng của các chất phong tỏa β : các chất phong tỏa β ngoài việc sử dụng để điều trị bệnh đau thắt ngực, chống loạn nhịp và các bệnh cao huyết áp trên các loại động vật còn được sử dụng để điều trị các loại bệnh khác như nhức nửa đầu, u tuyến thượng thận, rối loạn phát triển tim, rung tim.

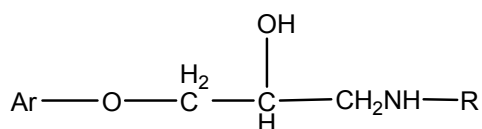
Các thuốc quan trọng thường được sử dụng trong điều trị được tổng kết lại trong bảng 5.2, công thức cấu tạo trong bảng 5.3.

Bảng 5.2. Những đặc trưng dược lý và sử dụng của các chất phong bế β -receptor quan trọng

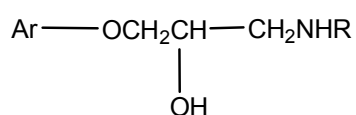
Tên	Hiệu lực Lấy propranolol = 1	$T_{1/2}$ trong huyết tương	Sử dụng
a) các chất phong bế không chọn lọc ($\beta_1 + \beta_2$)			
Aprenolol (5-15)	0,3	6	Triệu chứng rối loạn tuần hoàn tim, đau thắt ngực, tăng trương lực.
Bunolol (5-16)	50	2-3	
Nadolol (5-17)	0,5	14-18	Tăng trương lực (ngày một lần), đau thắt ngực.
Oxprenolol (5-18)	0,5-1	1-2	Rối loạn tuần hoàn nguồn gốc thần kinh giao cảm, loạn nhịp do dùng quá liều digitalis trợ tim
Penbutolol (5-19)	5-10	26	

Pindolol (5-20)	5-10	3-4	Tăng trương lực, bệnh mạch vành sau nhồi máu cơ tim, loạn nhịp
Propranolol (5-21)	1	3-5	Tăng trương lực, đau thắt ngực, rung tim, nhức nửa đầu
Sotalol (5-22)	0,3	5-12	Tăng trương lực, tăng vận động đau thắt ngực, nhịp tim nhanh
Timolol (5-23)	5-10	4	Tăng trương lực (thiên đầu thống) ngăn chặn ngừng tim và tái nhồi máu cơ tim.
Cloranolol (5-24)	5-10	4	Tăng trương lực, loạn nhịp.
b) Các chất phong bế chọn lọc (β_1)			
Acebutolol (5-25)	0,3	3	Tăng trương lực, tăng vận động, triệu chứng tim.
Atenolol (5-26)	1	6-8	Tăng trương lực, không gây nên giảm glucose huyết, nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp.
Celiprolol (5-27)	1	4-5	Tăng trương lực, đau thắt ngực (giãn phế quản).
Metoprolol (5-28)	0,5-2	3-4	Tăng trương lực, đau thắt ngực, sau nhồi máu cơ tim.
Practolol (5-29)	0,3	5-10	Các bệnh mạch vành
Tolamolol (5-30)	0,3-1	3-6	Đã bị đình chỉ sử dụng vì gây mù mắt.

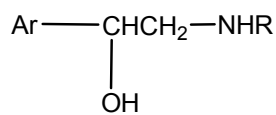
Cấu trúc chung:



Liên quan đến cấu trúc và tác dụng: về mặt hóa học, các chất phong tỏa β (chẹn β hay ức chế β) cơ bản đồng nhất hơn chất phong tỏa α . Các chất hiện dùng trong điều trị đại bộ phận là cấu trúc của 1-amino-3-(aryloxi)-2-propanol.



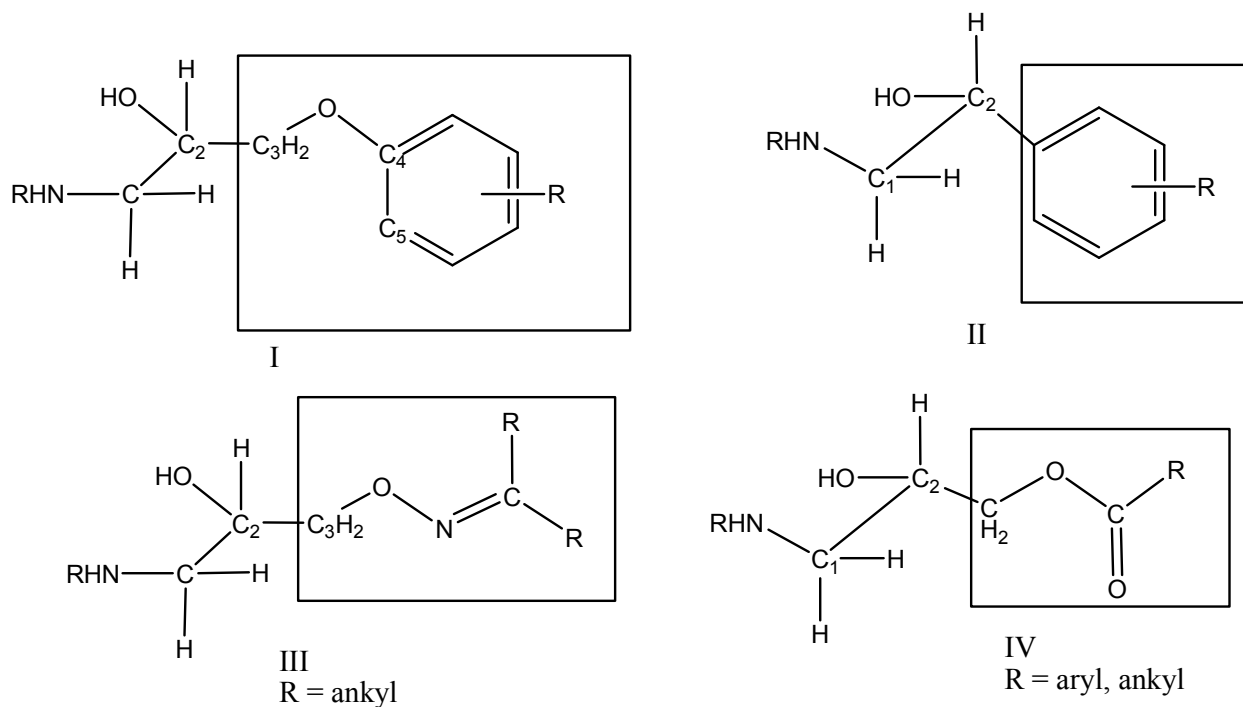
aryloxi-propanol amin



aryl etanol amin

Ar: aryl hoặc dị vòng thơm

R: iso-propyl hoặc tert-butyl



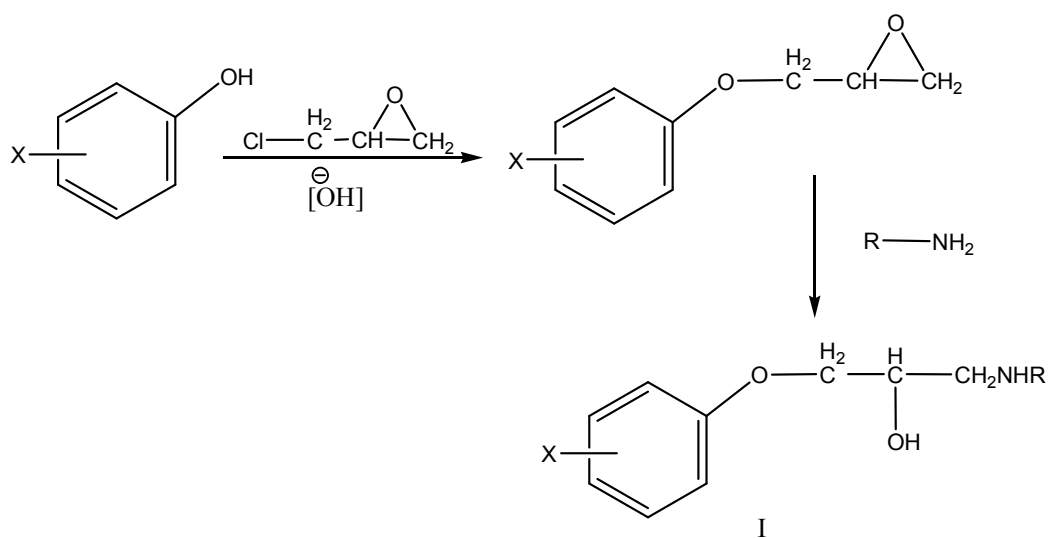
Hình 5.4. Sự so sánh cấu hình các nhóm hợp chất khác nhau có tác dụng phong tỏa β receptor.

Cấu trúc III và IV cũng tương tự như cấu trúc I và II. Do đó các chất phong tỏa β không cần thiết phải có aryl mà có thể là mạch thẳng nhưng thực tế chưa tìm được chất nào có tác dụng này.

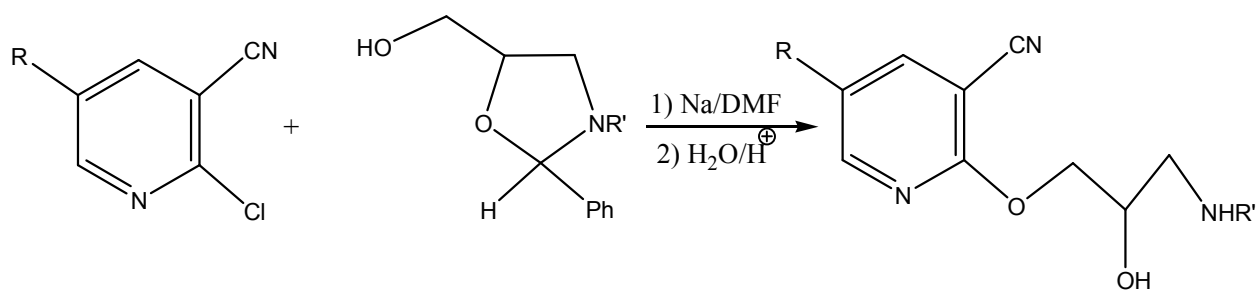
Cấu hình S có tác dụng mạnh hơn cấu hình R.

Tổng hợp các chất I:

* Với các dẫn xuất phenol

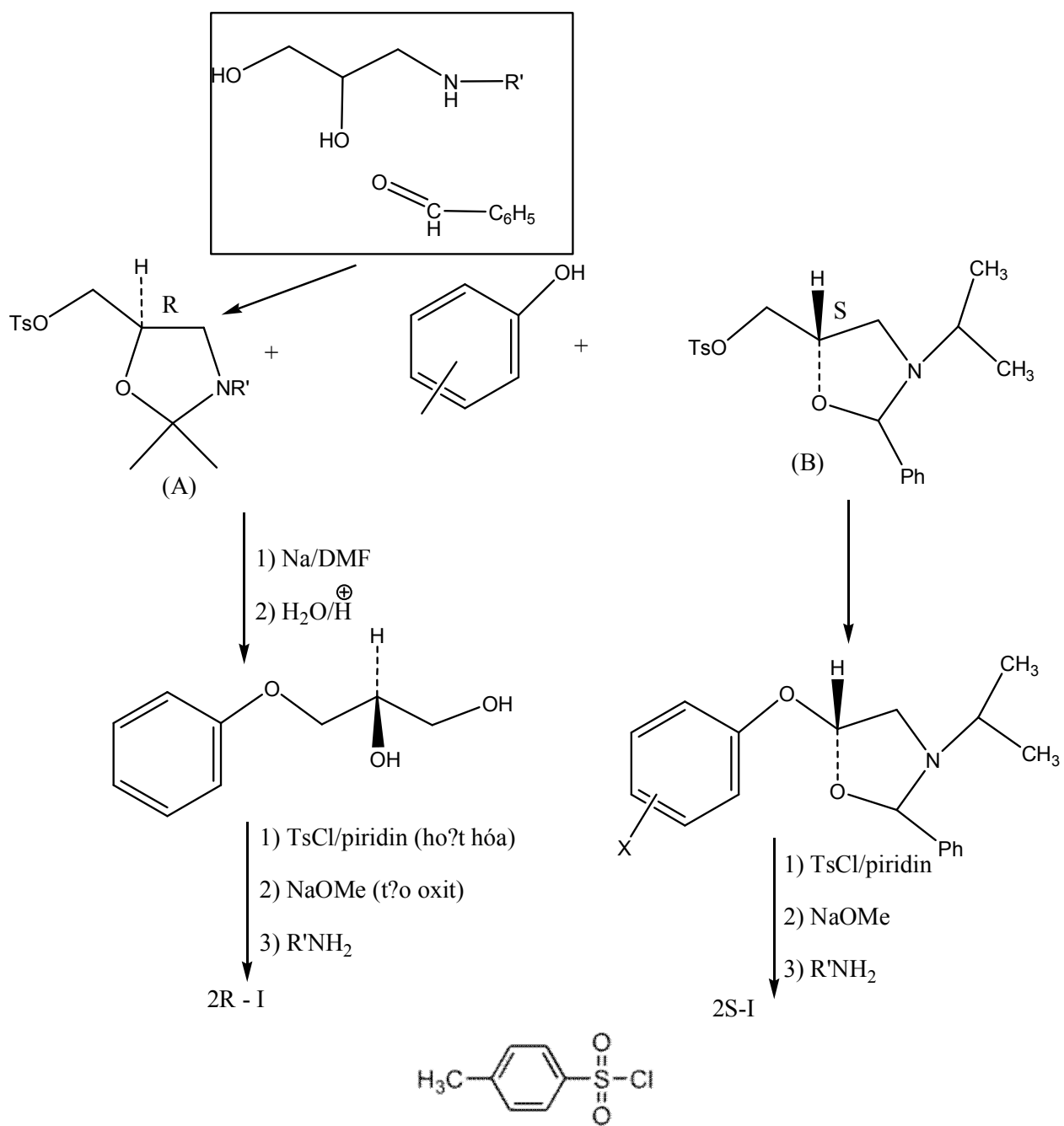


* Với các dẫn xuất dị vòng thơm thì xuất phát từ halogenua aryl:

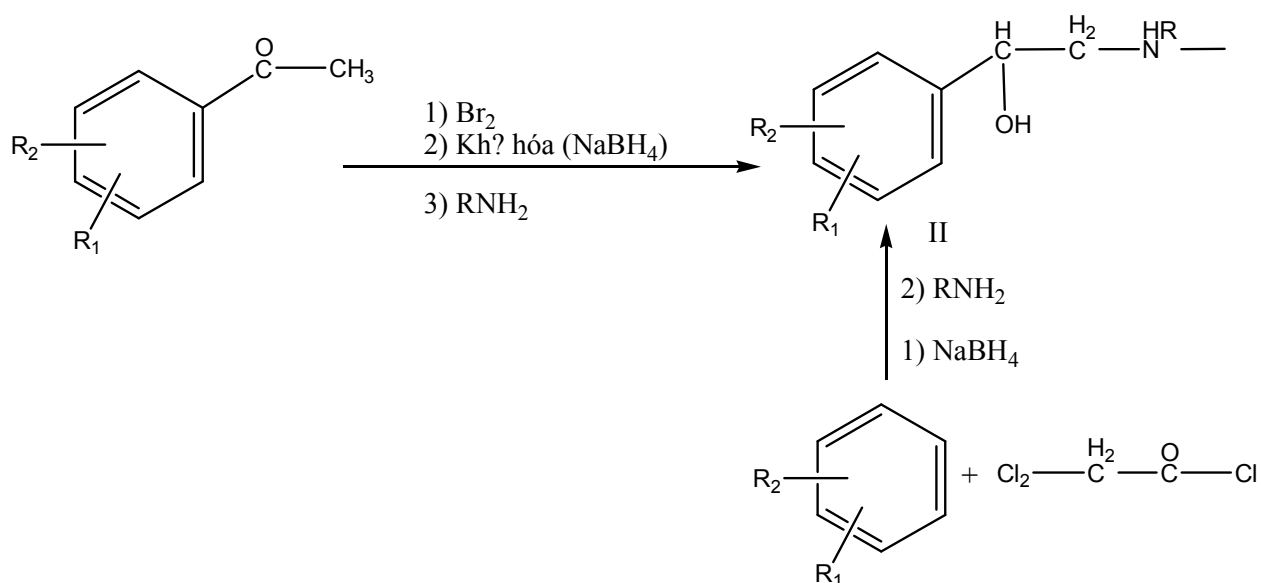


DMF: dimethyl formamide.

* Tổng hợp các đồng phân lập thể:



* Tổng hợp các dẫn xuất aryl-(ethanol-amin) II:

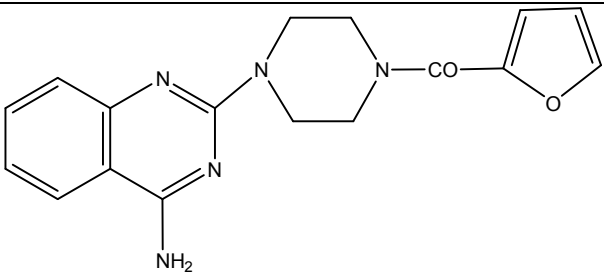


5.3.2. Các chất có tác dụng đối kháng β -adrenoceptor

Các chất có tác dụng đối kháng α -receptor quan trọng nhất về mặt điều trị.

Bảng 5.3. Một số chất đối kháng α -receptor quan trọng trong điều trị

Tên	Công thức cấu tạo	Sử dụng
Tolazodine (5-31)		Các bệnh về mạch ngoại vi
Phentolamine (5-32)		Điều trị u tế bào crom (u tuyến thượng thận) trước phẫu thuật
Phenoxybenzamine (5-34)		Các bệnh về mạch ngoại vi, trường hợp bị tê cứng (tăng cơ bắp giao cảm)

Prazosin (5-35)		Tăng trương lực nhẹ và trung bình
-----------------	--	-----------------------------------

Liên quan đến cấu trúc và tác dụng:

a) Các chất tương tự phenoxybenzamine (5-34)

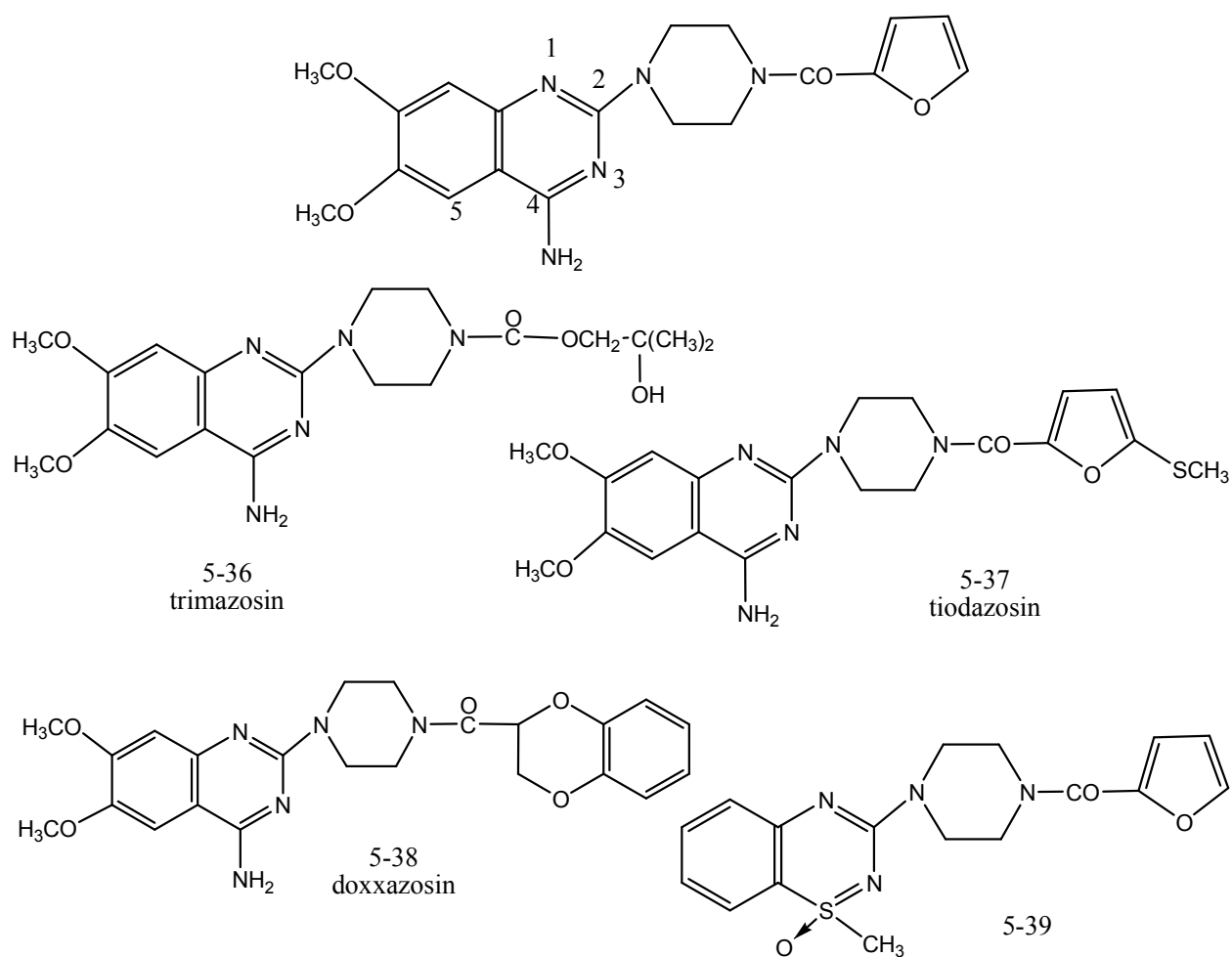
Để hợp chất có tác dụng phong tỏa α thì cấu trúc của chúng cần phải có các yêu cầu sau:

- Tối thiểu phải chứa một nhóm halogeno - etyl
- Cần phải chứa nito là amin bậc ba hoặc muối bậc 4 của nó
- Cần phải có mặt của nhân thơm.

b) Các chất tương tự prazosin (5-35)

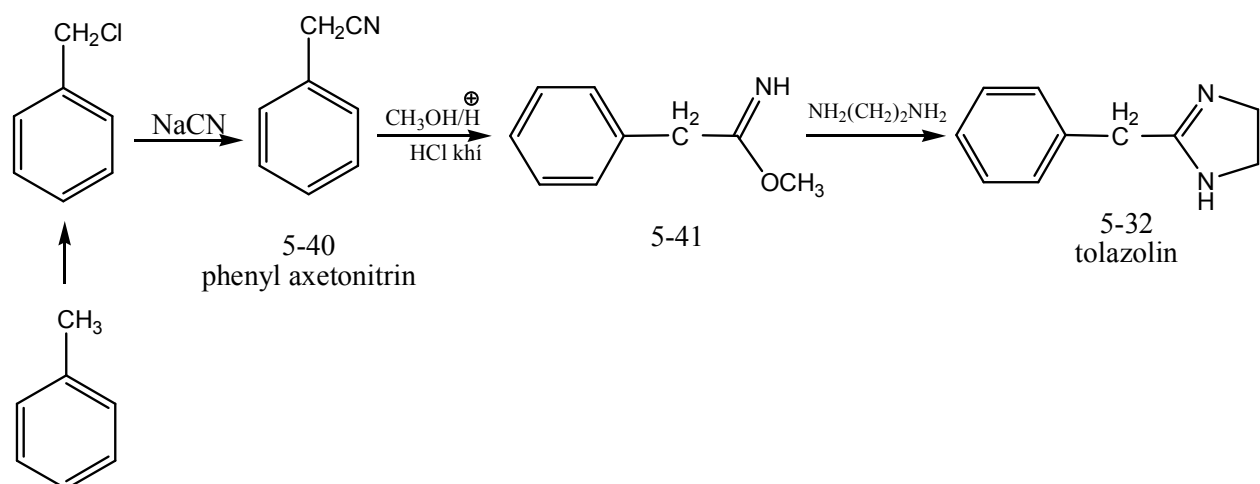
Trong hàng trăm chất là dẫn xuất quinazolin người ta đã chọn lọc được prazosin. Trong quá trình chọn lọc đó, người ta đã rút ra được những kết luận quan trọng liên quan đến cấu trúc và tác dụng như sau:

- Thông thường các hợp chất chứa nhóm đẳng cấu điện tử sinh học ở vị trí thứ hai của piperazin đều có hoạt tính.
- Các nhóm metoxi ở trong nhân thơm được thay thế bằng ankoxi khác hoặc hidroxi thì hợp chất điều chế ra có tác dụng bị giảm đi một cách đáng kể.
- Trong số các dẫn xuất của prazosin thì trimazosin (5-36), tiodazosin (5-37) và doxazosin (5-38) có tác dụng đối kháng trên α -receptor chọn lọc hơn prazosin.
- Phần cấu trúc amidin của prazosin thay bằng sunfoximin cũng nhận được hợp chất có tác dụng tương tự.

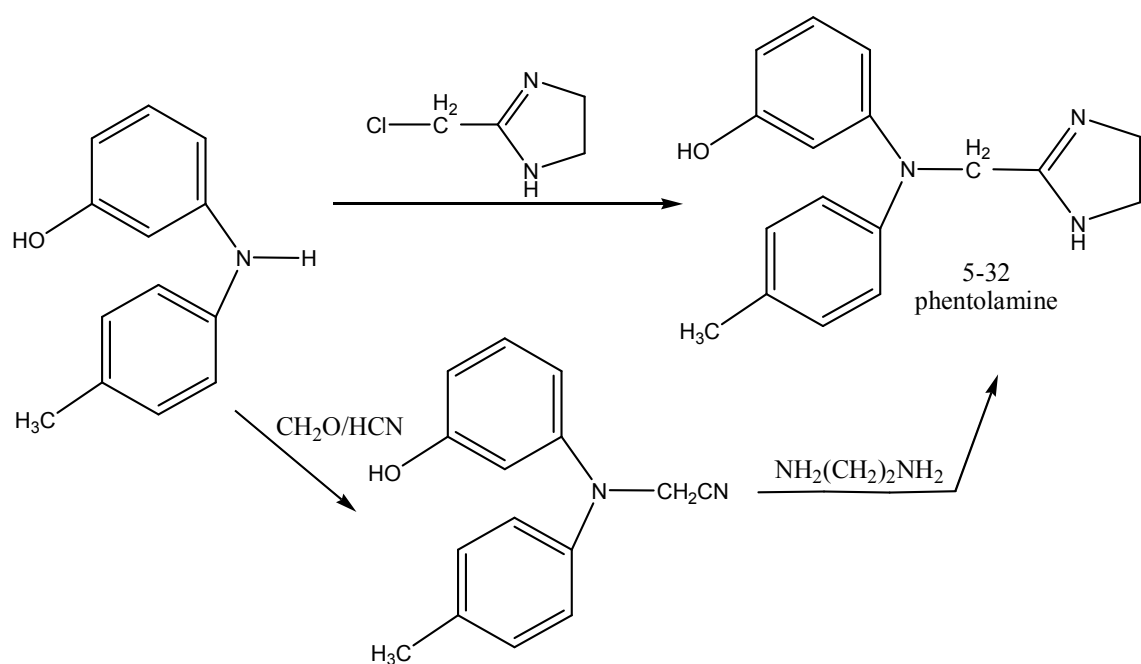


Tổng hợp:

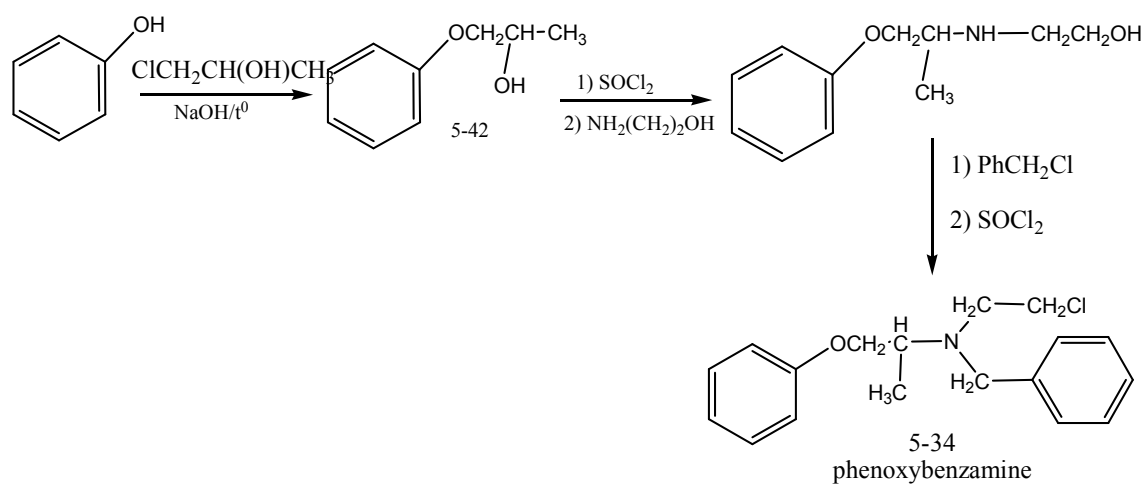
* Tolazoline (5-31):



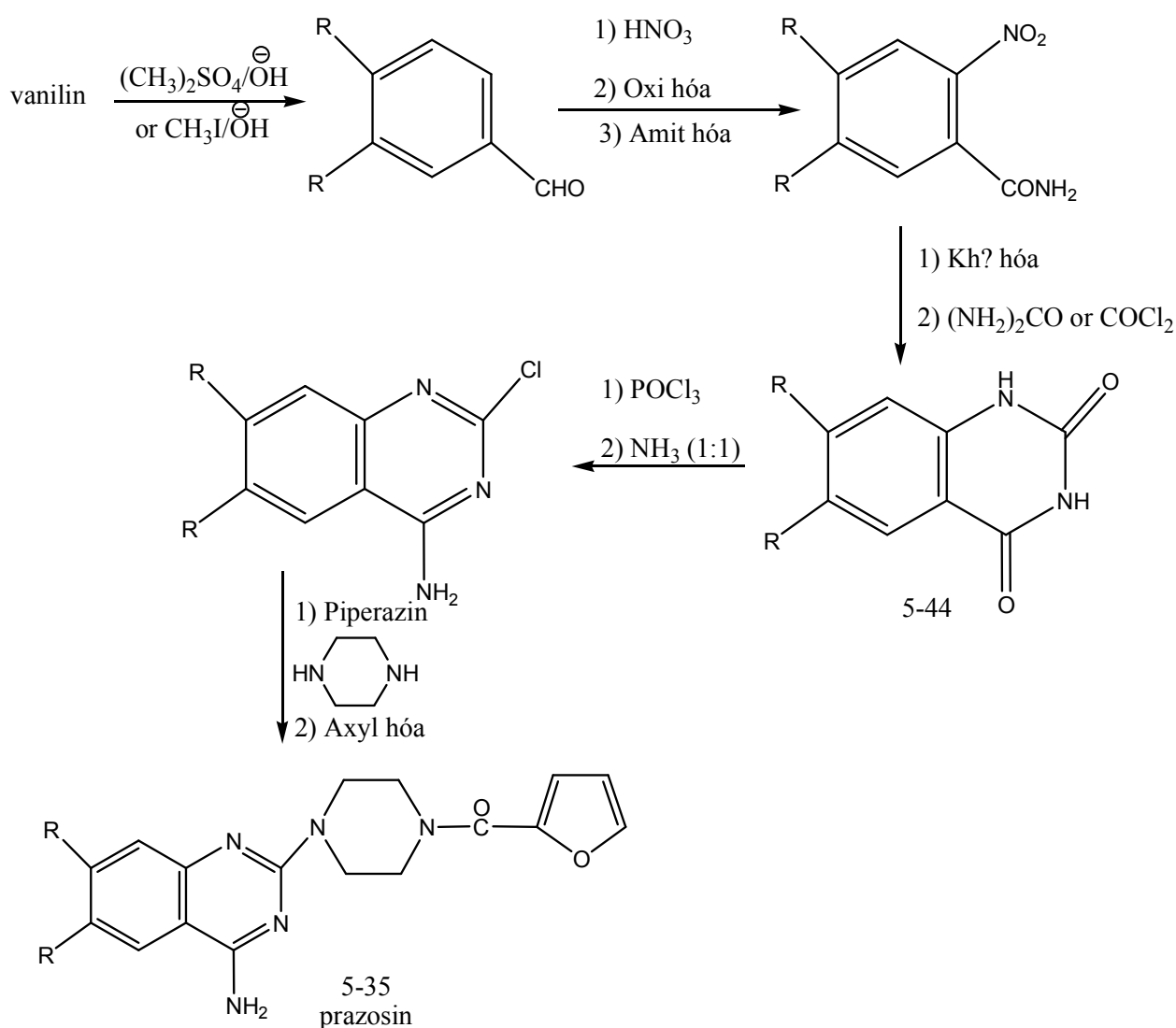
* Phentolamine (5-32):



* Phenoxybenzamine (5-34):



* Prazosin (5-35)



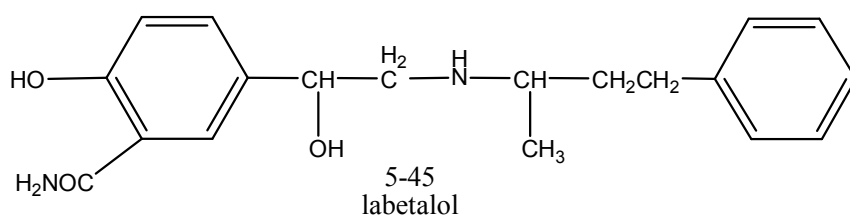
5.3.3. Các chất đối kháng cả trên α và β -adrenoceptor

Đặt vấn đề: Các chất ức chế không chọn lọc trên α -receptor ngoại biên có một tác dụng phụ khó chịu đó là làm nhịp tim nhanh. Với việc sử dụng đồng thời các chất có tác dụng ức chế β có thể chi phối một cách có hiệu quả tới tần số của tim, có thể duy trì được ở giá trị sinh lý bình thường. Trên cơ sở hiểu biết này, người ta cố gắng điều chế ra những hợp chất mà trong phân tử của nó mang tính chất phong tỏa cả α lẫn β (α làm nhanh còn β làm chậm, hai yếu tố này bì trừ cho nhau).

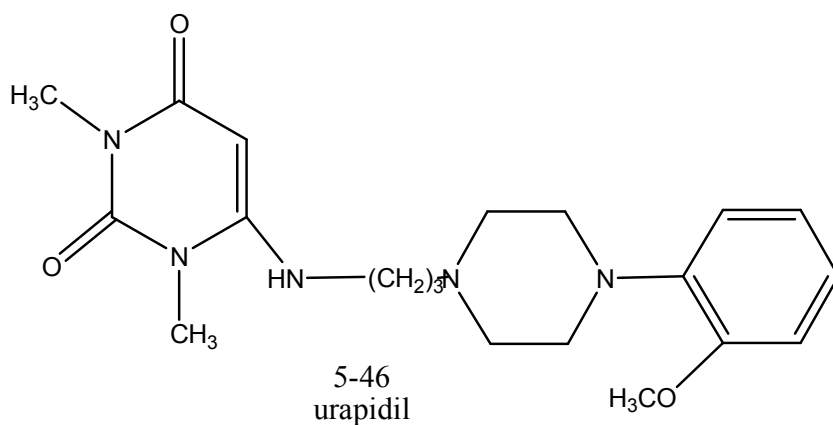
Labetalol có được tác dụng phong tỏa cả α lẫn β .

Các thuốc đang sử dụng:

* Labetalol:

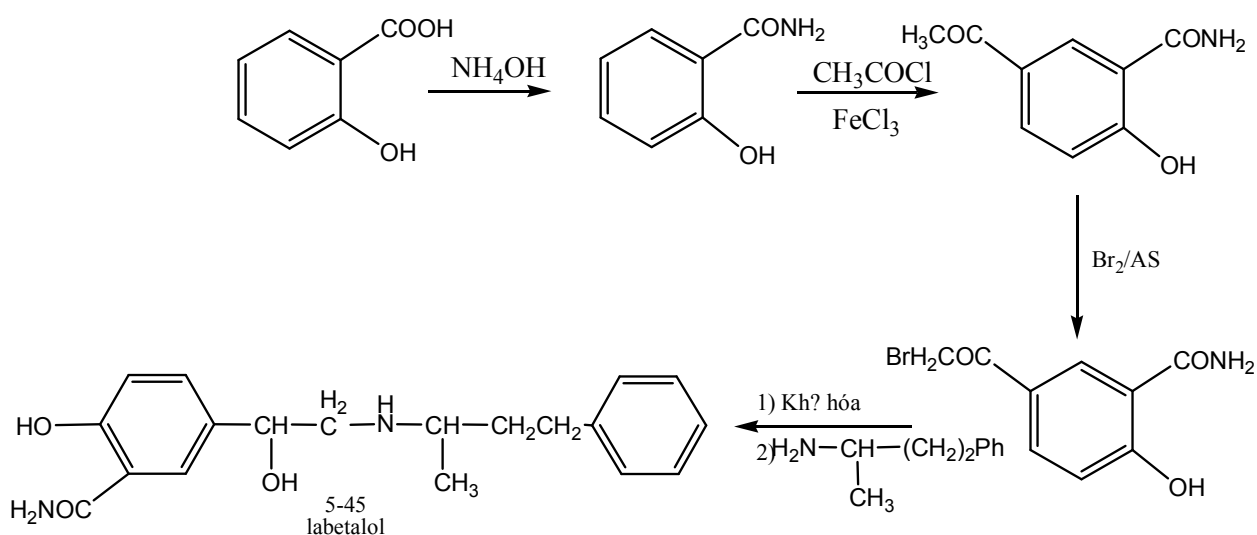


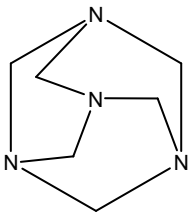
Trong labetalol có hai nguyên tử C^* nên có 4 đồng phân quang học đối quang nhau, sử dụng thuốc ở dạng hỗn hợp của 4 đồng phân. Labetalol có tác dụng phong tỏa cả α lẫn β được dùng để điều trị tăng trương lực u tế bào.



Urapidil phong tỏa α_1 và β_1 , có tác dụng tới TKTW, kích thích nhẹ α_2 -receptor.

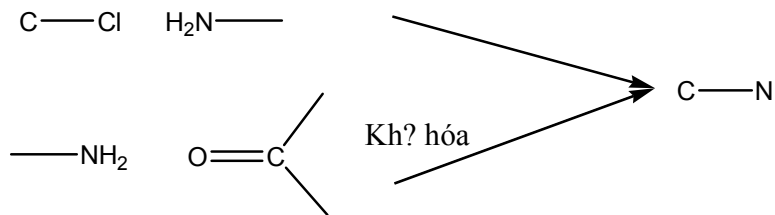
Tổng hợp một số hợp chất:



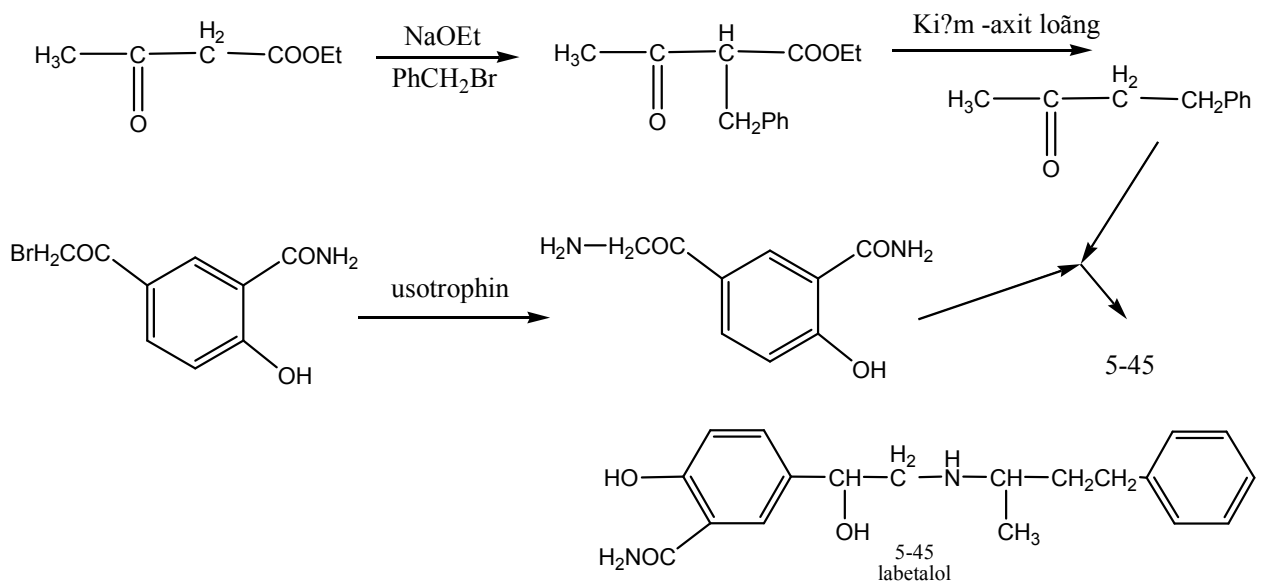


usotrophin - heksametylen tetraamin

Các cách hình thành liên kết C-N:



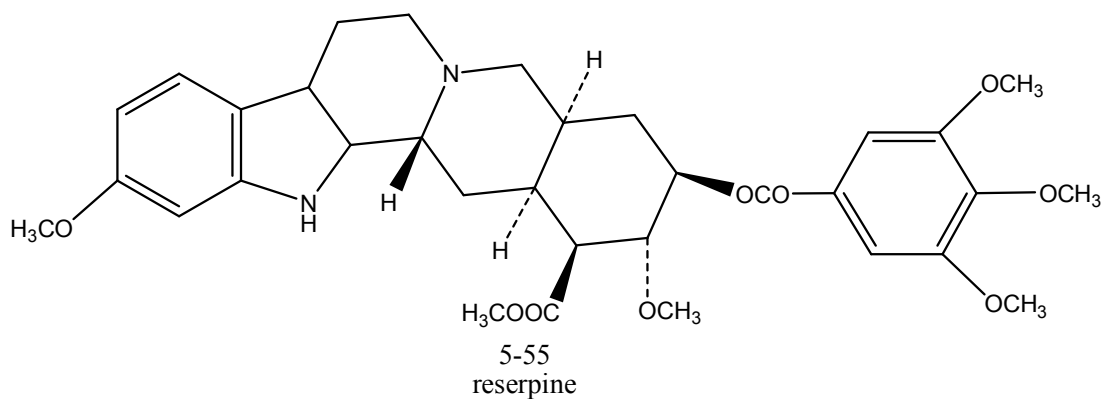
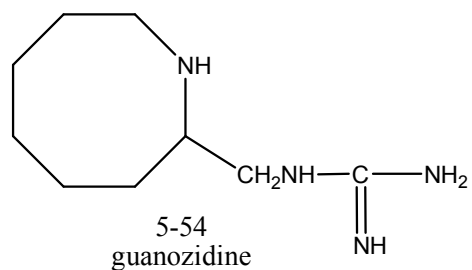
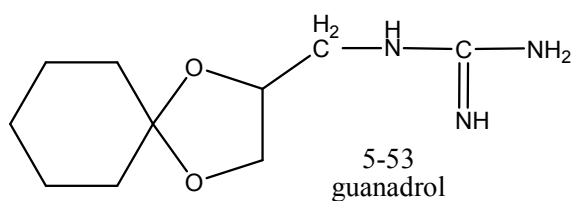
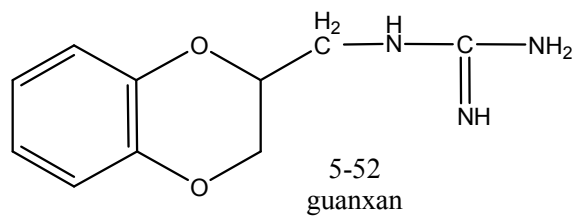
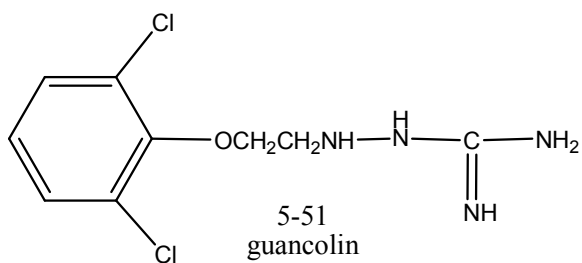
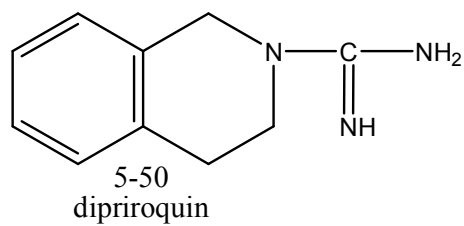
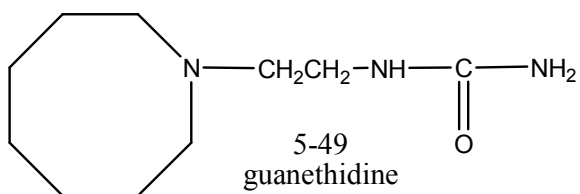
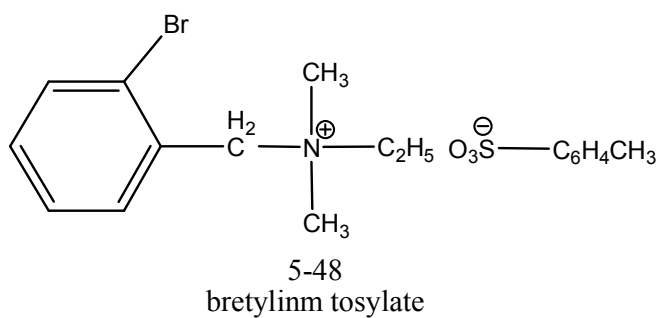
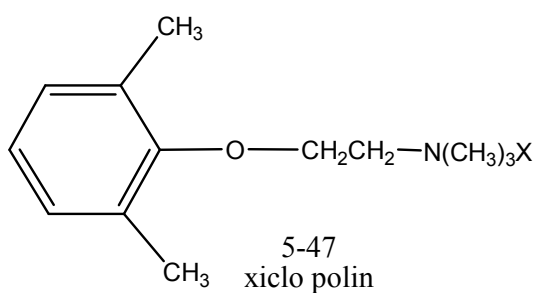
Cách khác điều chế 5-45:



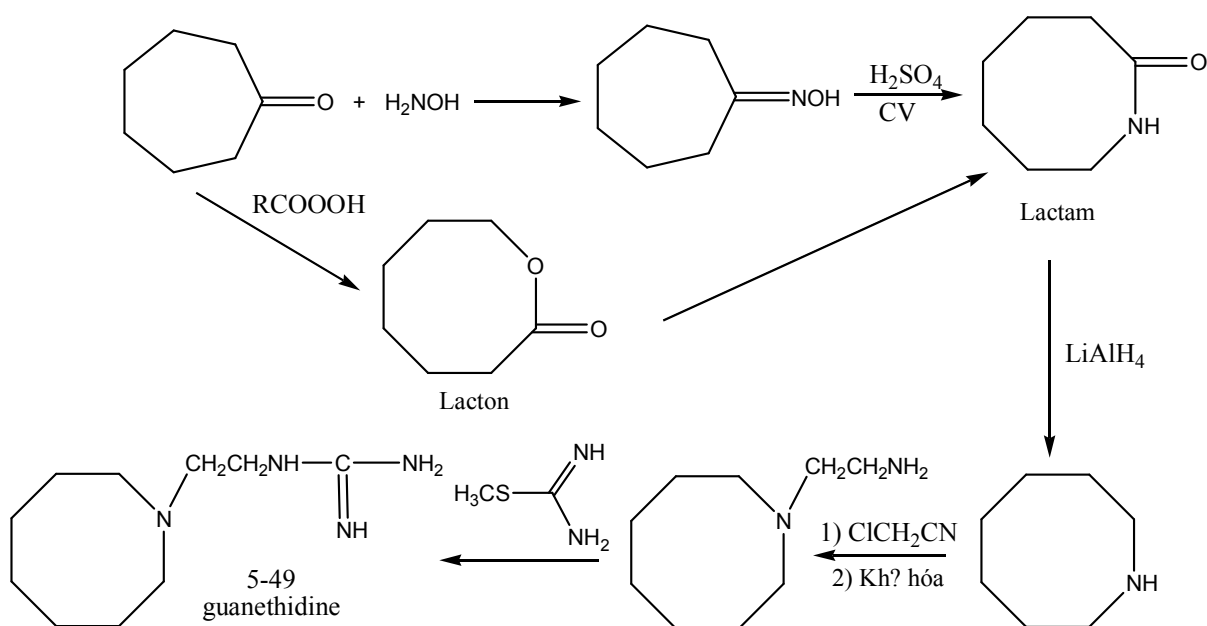
5.3.4. Các chất phong tỏa thần kinh adrenergic

Các thuốc thuộc nhóm tác dụng này gồm các hợp chất có tác dụng hạ HA trên cơ sở ngăn chặn sự giải phóng noradrenaline từ các tiền hạch thần kinh giao cảm.

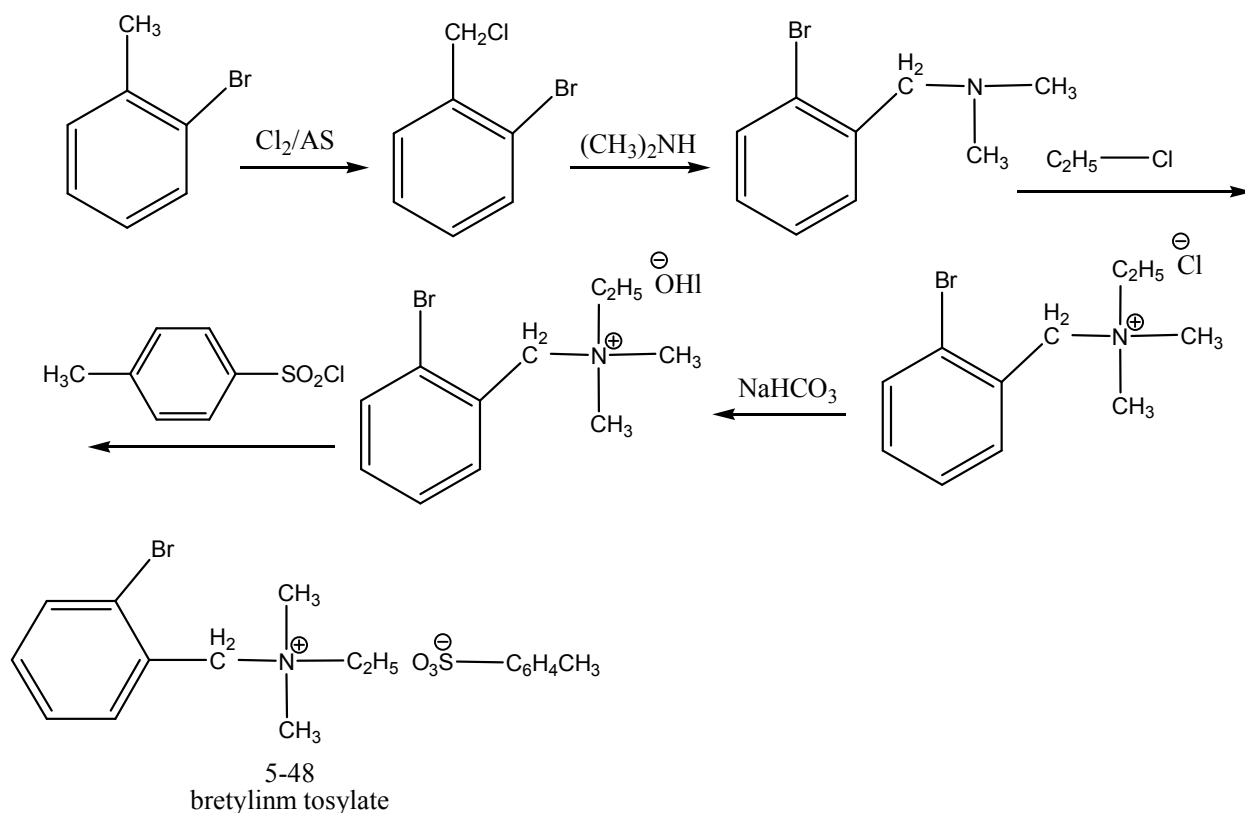
Các thuốc có tác dụng phong tỏa thần kinh adrenergic:



* Tổng hợp guanethidine (5-49):



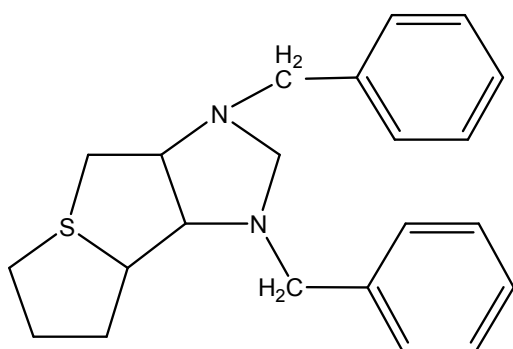
* Tổng hợp bretylinm tosylate 5-48:



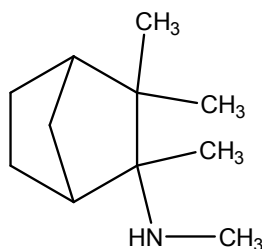
5.3.5. Các hợp chất phong bế hạch

Các thuốc có tác dụng này gồm các chất ngăn cản tác dụng của acetylcholine trên tế bào thần kinh hậu hạch.

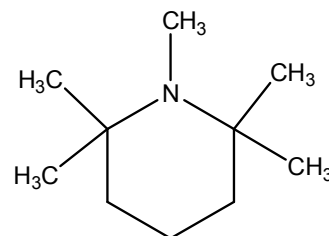
Các hợp chất có tác dụng hạ HA trên cơ sở ngăn cản hạch gồm có trimethaphan (5-56), mecamlamine (5-57), pempidine (5-58).



5-56
trimethaphan



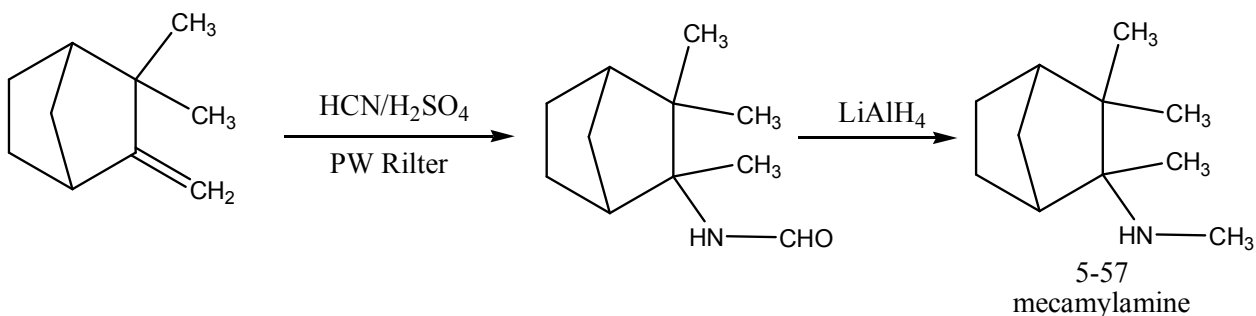
5-57
mecamlamine

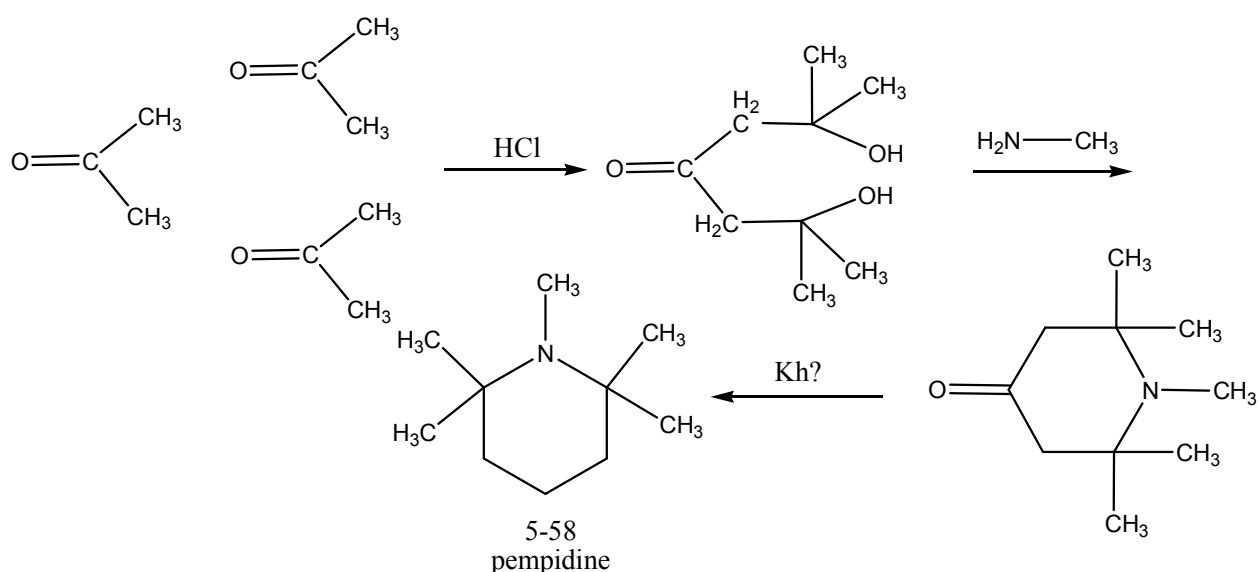


5-58
pempidine

* Trimethaphan (5-56) là sản phẩm trung gian của quá trình tổng hợp biotin, được điều chế ra vào những năm của thập kỷ năm mươi. Nó cũng đã được sử dụng để xử lý các trường hợp nguy kịch tăng trương lực và tăng phản xạ tự động.

* Mecamlamine (5-57) được điều chế ra vào năm 1955, đi từ campho với phản ứng Ritter thu được dẫn xuất N-formyl, sau đó khử amit với LiAlH_4 để thu được amin 5-57.





5.4. Các thuốc giãn mạch

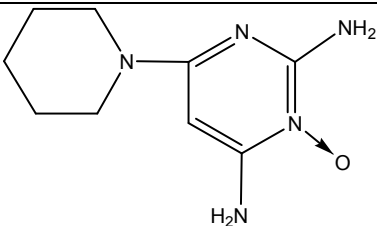
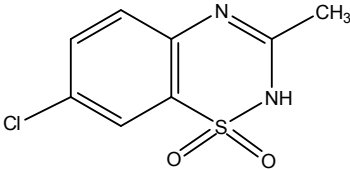
Ngày nay, các thuốc giãn mạch đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị các dạng khác nhau của bệnh tăng trương lực, thiếu năng tim (suy tim) cũng như nhiều bệnh về tim mạch.

Theo nghĩa mở rộng, thuốc giãn mạch ngoài các chất tác dụng giãn mạch trực tiếp thì cũng còn liệt kê vào đây các chất đối kháng canxi, các chất phong bế α -adrenoceptor tiền sinap, các chất chủ vận trên β_2 - adrenoceptor và các chất đối kháng của hệ renin-angiotensin.

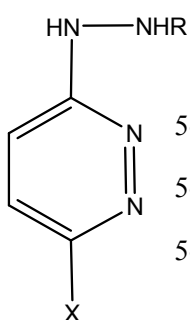
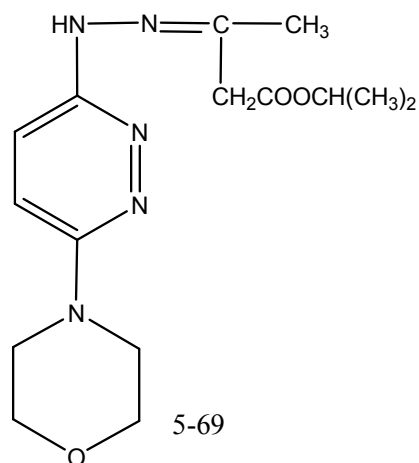
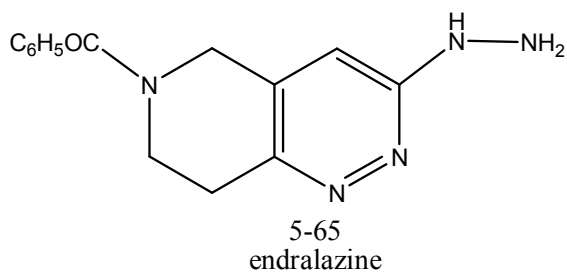
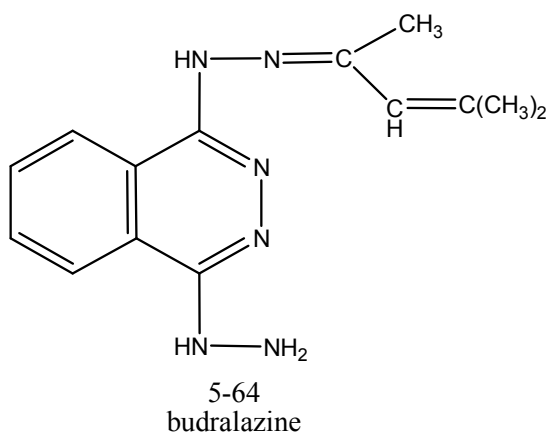
Các hoạt chất quan trọng nhất về mặt điều trị giãn mạch được tổng kết ở bảng sau

Bảng 5.4. Một số thuốc giãn mạch quan trọng đang được sử dụng phổ biến trong điều trị

Tên	Công thức	Phạm vi sử dụng
Hydralazine (5-59)		Dùng để điều trị tăng trương lực dài hạn (thường phối hợp với thuốc phong tỏa β . Tăng trương lực phổi sơ cấp.
Dihydralazine (5-60)		Giống như trên

Minoxidil (5-61)		Tăng trương lực trung bình và trầm trọng, bệnh thân kèm theo tăng trương lực. Tác dụng phụ: mọc tóc, mọc râu. Sau này dùng làm thuốc mọc tóc cho người hói.
Diazoxide (5-62)		Tăng trương lực nguy kịch, tăng insulin huyết
Odium nitropussid (5-63)	$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$	Tăng trương lực nguy kịch, giảm chảy máu tới mức tối thiểu khi phẫu thuật. Bổ trợ trong trường hợp thiếu năng tim cấp tính

Các dẫn xuất của piridazin 5-66, 5-67, 5-68 có tác dụng hạ huyết áp mạnh hơn hydralazine còn budralazine (5-64) và endralazine (5-65) thì có nhiều ưu điểm hơn vì ít gây tác dụng làm nhanh nhịp tim. Riêng 5-69 thì người ta thất rằng tác dụng hạ HA mạnh hơn và ít độc tính hơn hydralazine.

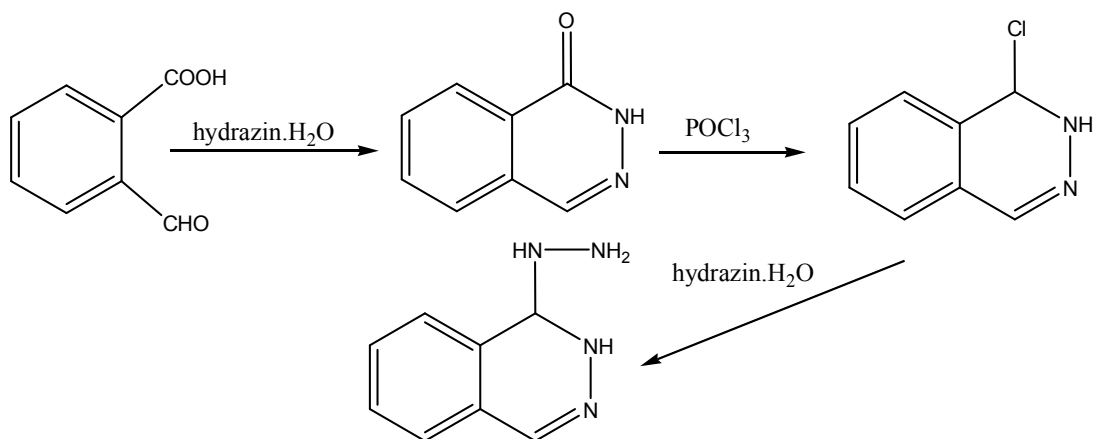


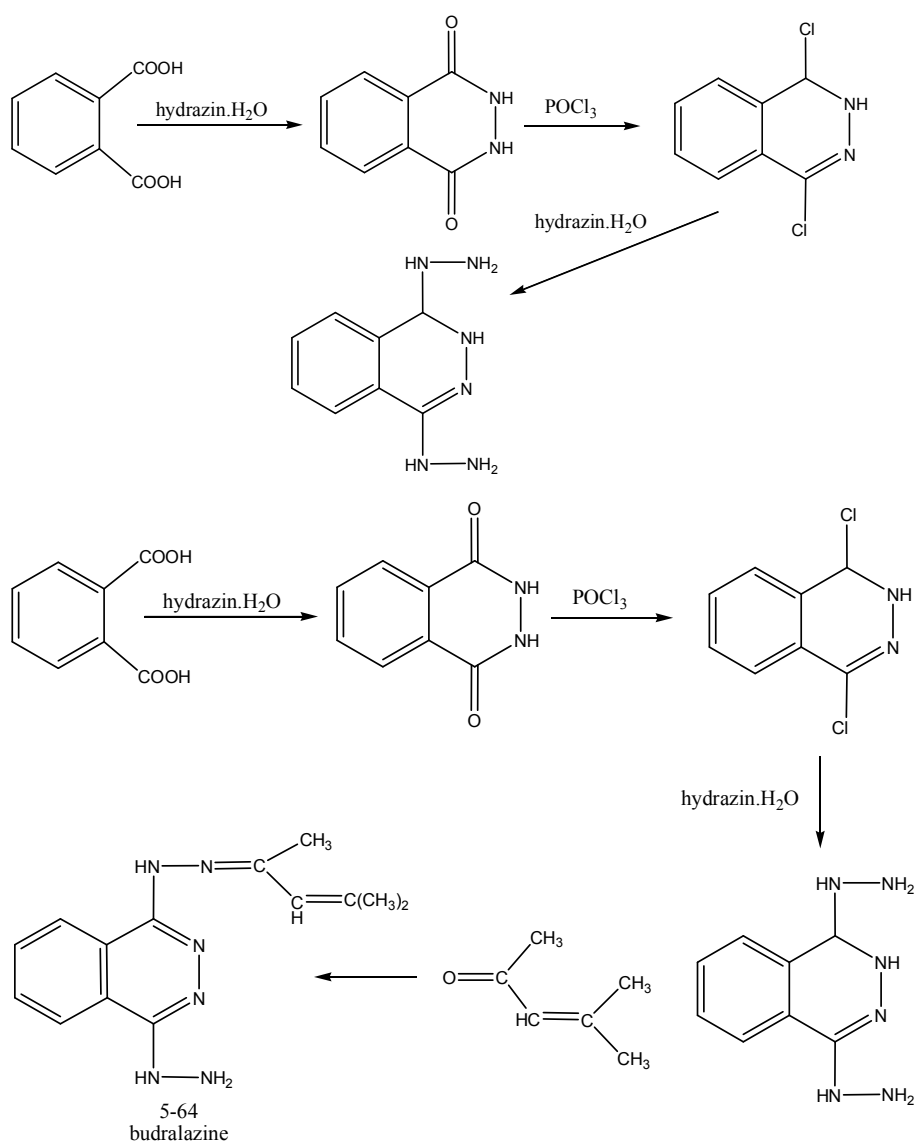
5-66: R = H, X = N(CH₂)₂OH

5-67: R = H, X = N(CH₃)CH₂CH(CH₃)OH

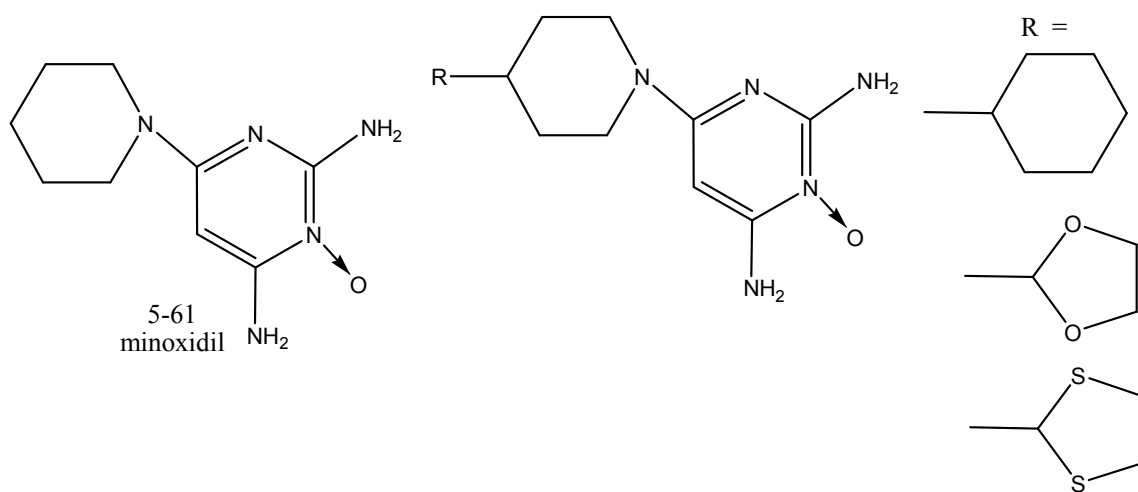
5-68: R = COOC₂H₅, X = N(CH₃)CH₂CH(CH₃)OH

* Tổng hợp hydralazine (5-59): có tác dụng trực tiếp làm giảm cơ tim, thành mạch. Có thể là di kích thích các paraceptor β -drenegic làm tăng nhịp tim do cơ chế phản xạ.



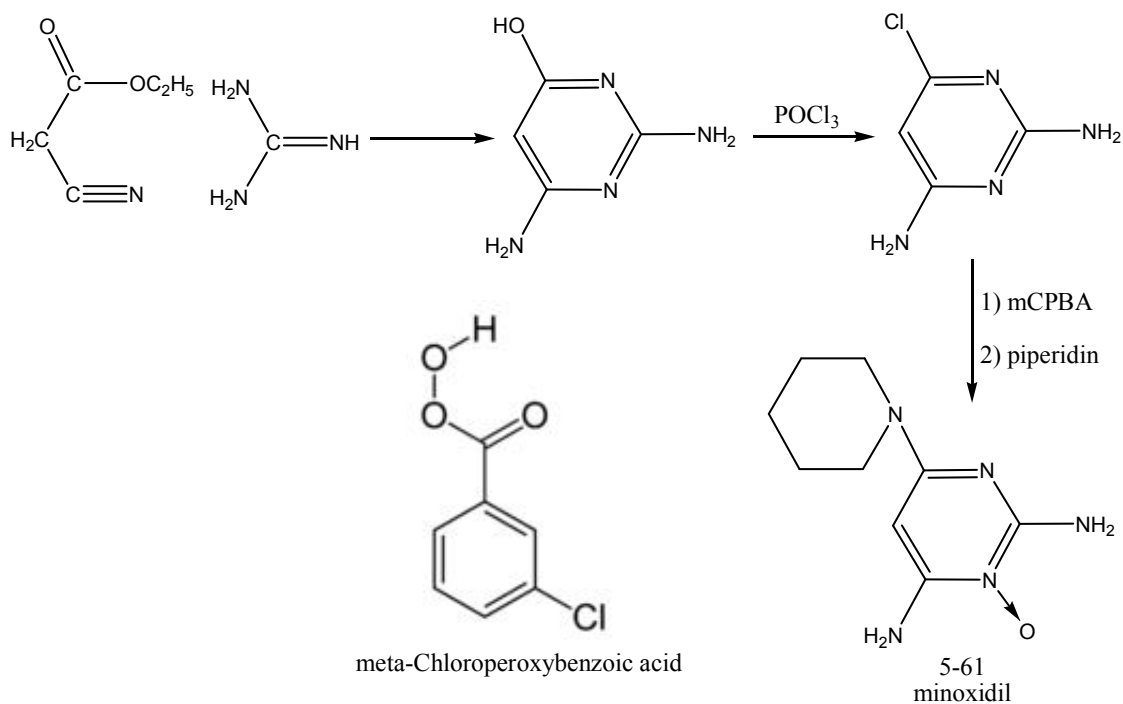


Các dẫn xuất của minoxidil (5-61):



5-61 ngoài tác dụng giãn mạch thì thuốc này còn có tác dụng gây mọc lông (bất lợi cho phụ nữ) nên còn được dùng trong điều trị hói đầu.

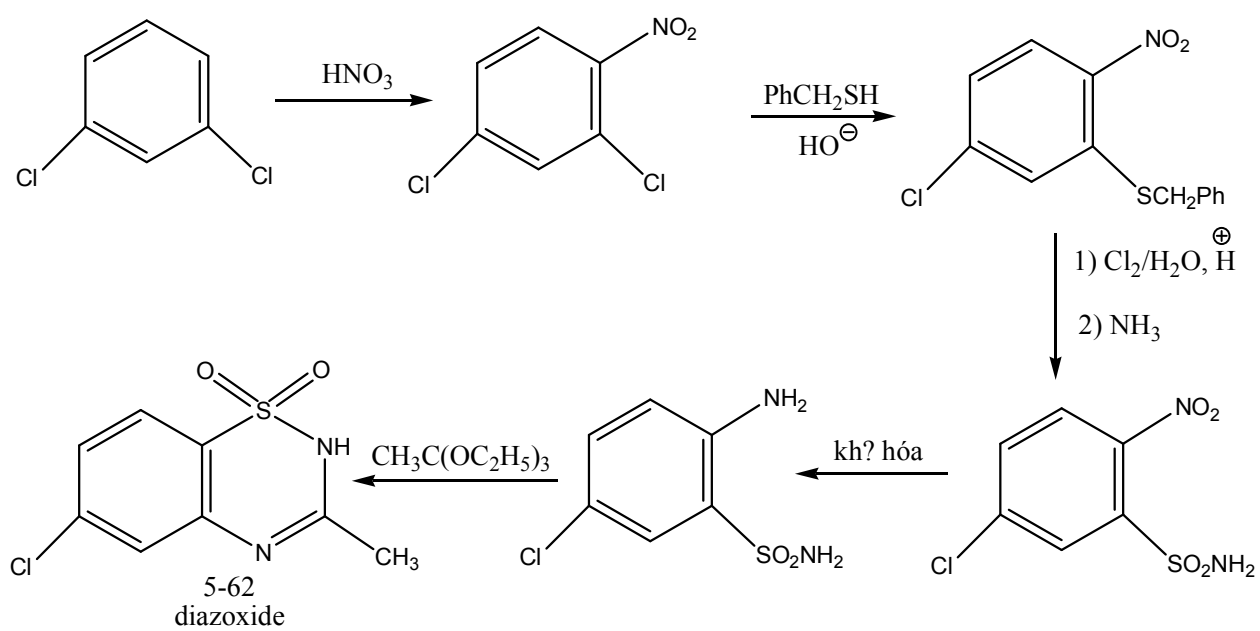
Tổng hợp minoxidil (5-61):



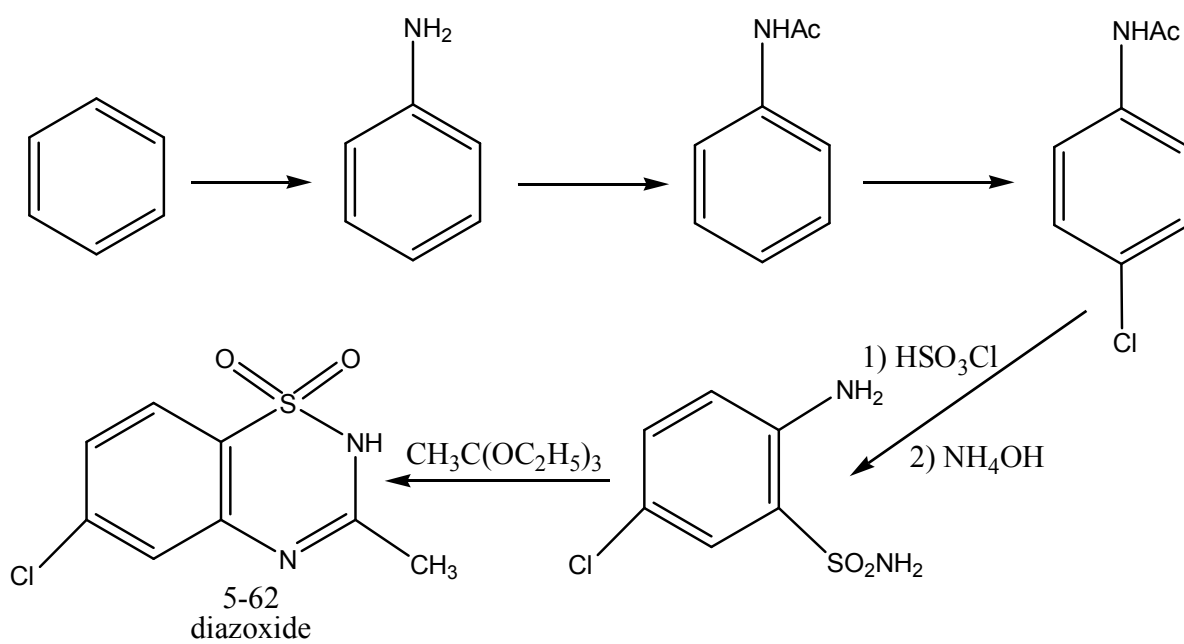
Diazoxide (5-62) có tác dụng làm giãn cơ trơn thành mạch theo cơ chế chưa rõ, có thể là do tương tác với Ca^{2+} .

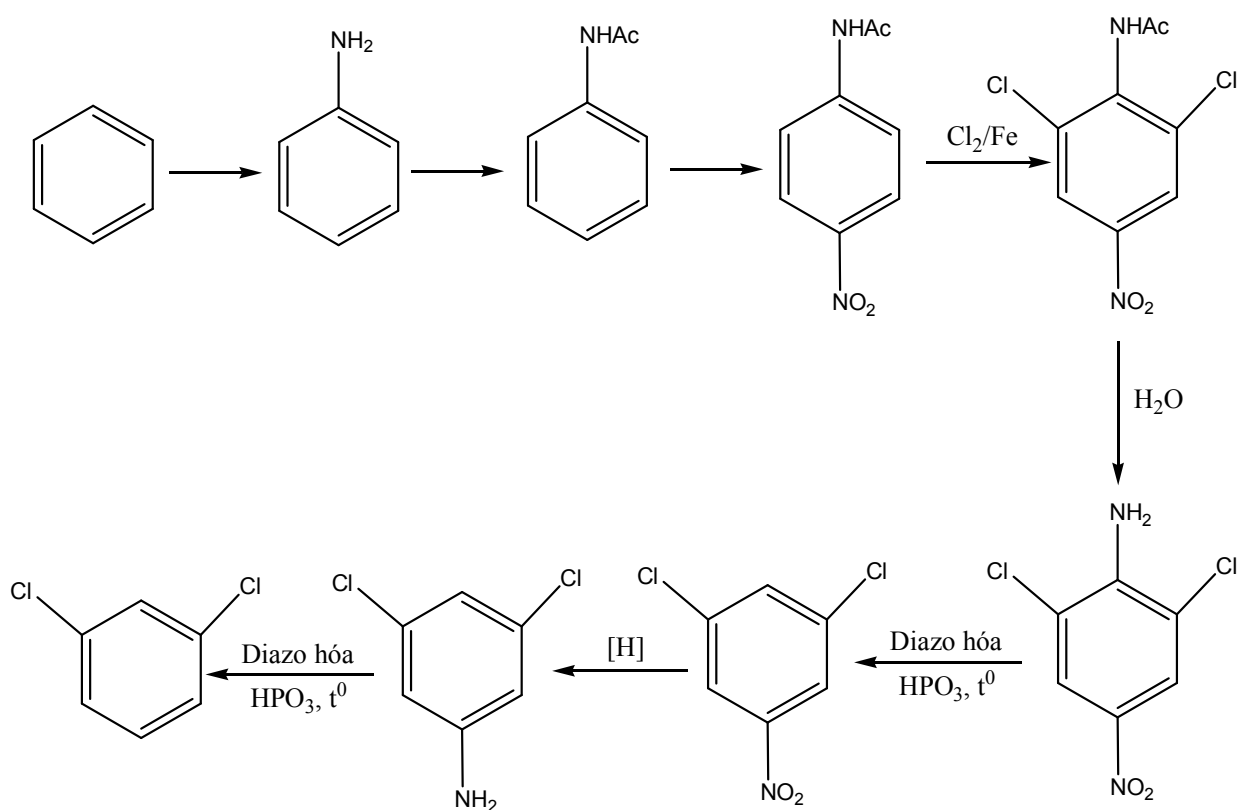
Tổng hợp diazoxide:

Cách 1:

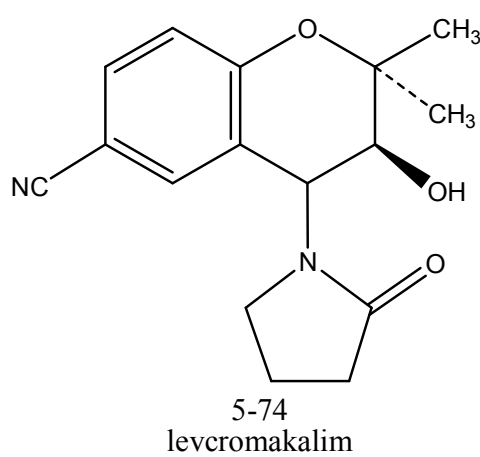
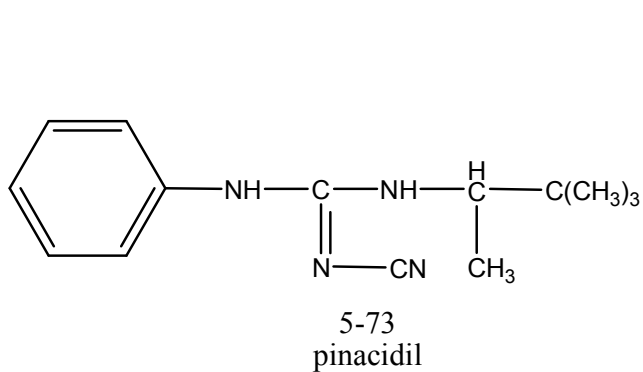


Cách 2:

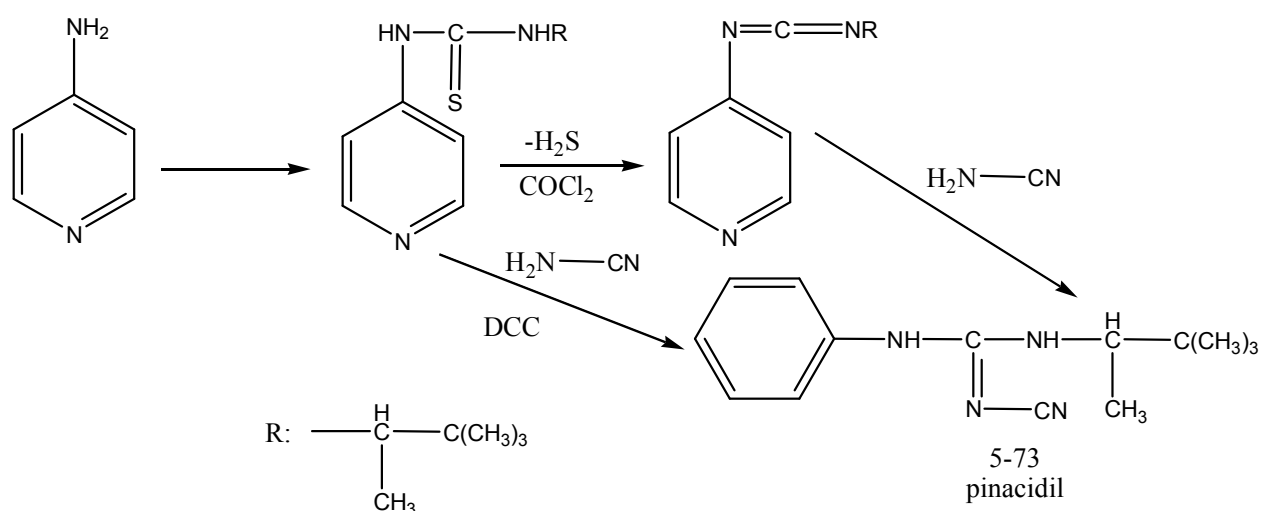




Các chất có tác dụng hạ huyết áp loại giãn mạch xuất hiện thời gian sau này phải kể đến pinacidil (5-73) và levchromakalin (5-74).



Tổng hợp pinacidil (5-73):



5.5. Các chất ức chế hệ Renin- angiotensin

5.5.1. Vai trò của hệ renin-angiotensin

Hệ renin-angiotensin (viết tắt tiếng Anh là RAS) hay còn gọi là Hệ renin-angiotensin-aldosterone (viết tắt tiếng Anh là RAAS) là một hệ thống các hormon làm nhiệm vụ điều hòa cân bằng huyết áp và (dịch ngoại bào) trong cơ thể người.

Khi thể tích máu trong cơ thể người hạ thấp khiến huyết áp giảm, thận sẽ bài tiết một men có tên là renin. Renin là enzyme protease xúc tác chuyển angiotensinogen thành angiotensin I, sau đó men chuyển ACE (angiotensin converting enzym) biến angiotensin I thành angiotensin II.

Angiotensin I là 1 decapeptid (chuỗi 10 peptid), angiotensin II là octapeptid (chuỗi 8 acid amin) và angiotensin III là heptapeptid (chuỗi 7 acid amin). Heptapeptid giúp tăng tiết aldosterone là một khoáng-cocticoit (mineralocorticoid) điều hòa chuyển hóa natri (sodium) và kali (potassium). Điều đó sẽ dẫn tới việc tăng lượng nước trong cơ thể, phục hồi huyết áp. Nếu hệ renin-angiotensin-aldosterone luôn ở tình trạng hoạt động thì huyết áp sẽ lên quá cao. Người ta đã bào chế ra nhiều loại thuốc tác động lên các bước khác nhau trong hệ này để làm giảm huyết áp. Những thuốc thuộc loại trên là một trong những phương pháp được dùng để điều trị chứng cao huyết áp trong các bệnh suy thận, suy tim, và các biến chứng của bệnh tiểu đường.

Hệ thống này có thể được hoạt hóa khi có sự giảm thiểu thể tích máu hay sụt giảm huyết áp (như trong xuất huyết).

1) Nếu lưu lượng nước qua các tế bào cận tiểu cầu nằm trong phức hợp cận tiểu cầu ở thận giảm xuống, sau đó các tế bào cận tiểu cầu giải phóng enzyme renin.

2) Renin sẽ tác động lên một protein trong huyết tương là angiotensinogen vốn đang ở dạng bất hoạt bằng cách cắt một đoạn zymogen, chuyển nó thành *angiotensin I*.

3) Angiotensin I sau đó được chuyển đổi thành *angiotensin II* bởi enzyme chuyển đổi angiotensin (viết tắt tiếng Anh là ACE)^[4] được tìm thấy chủ yếu ở mao mạch phổi.

4) Angiotensin II là chất có tác dụng sinh học cao của hệ renin-angiotensin, sẽ gắn lên các thụ thể nằm trên màng tế bào nội mô mao mạch, làm cho các tế bào này co thắt và mạch máu quanh chúng dẫn đến sự giải phóng aldosterone từ vùng cung ở thượng thận vỏ. Angiotensin II hoạt động như là hormon nội tiết, tự tiết, cận tiết, và kích thích tổ nội bào.

Tổng hợp sinh học của angiotensin theo 2 đường khác nhau: đường cổ điển biết từ lâu gồm renin và men chuyển ACE, và một đường khác mới biết sau này gồm những enzym khác, men chymase giữ vai trò như men chuyển và những enzym khác biến trực tiếp angiotensinogen thành angiotensin II.

Angiotensinogen là 1 glycoprotein trọng lượng phân tử từ 50 000 đến 100 000, do gan tổng hợp và phóng thích trong huyết tương và gắn vào globulin. Điều đó sẽ dẫn tới việc tăng lượng nước trong cơ thể, phục hồi huyết áp.

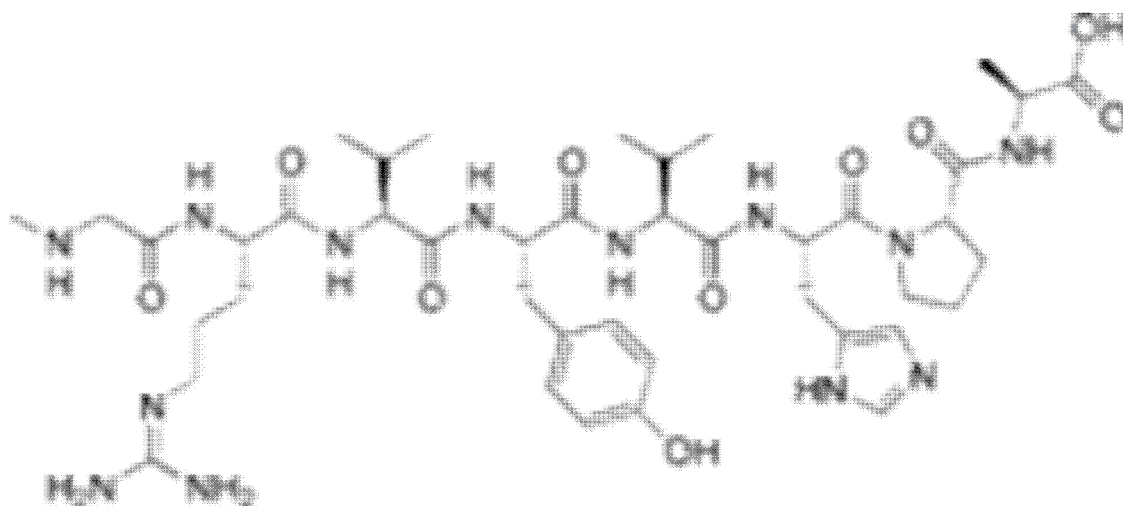
Các chất ức chế hệ renin-angiotensin được chia thành hai nhóm:

- Chất đối kháng angiotensin II
- Chất ức chế enzym chuyển hóa ACE

5.5.2. Các chất đối kháng angiotensin II

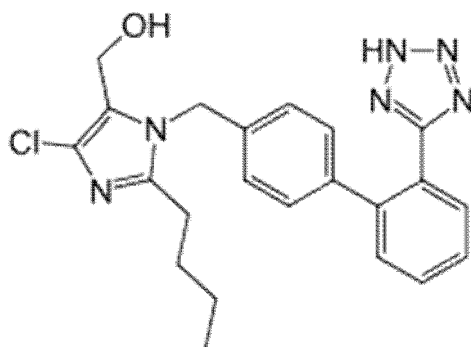
Chất tiêu biểu nhất là saralasin (5-75) một chất đối kháng angiotensin II là một angiotensin II tương tự. Công thức phân tử $C_{42}H_{65}N_{13}O_{10}$, phân tử lượng 912,06 được điều chế năm 1972, là một octapeptid, các axit amin nối nhau theo thứ tự:

Sar – Arg – Val – Tyr – Val – His – Pro – Ala



Khác với các octapeptit khác, saralasin có tác dụng đối kháng thì thứ tự cấu trúc của các axit amin phải là Alanin ở vị trí thứ nhất và Sarcosin ở vị trí thứ 8, sự có mặt của sarcosin trong phân tử không chỉ làm chậm sự phân hủy mà còn làm tăng hoạt tính thụ thể của hợp chất.

Losartan là một chất đối kháng angiotensin II receptor loại thuốc sử dụng chủ yếu để điều trị huyết áp cao (tăng huyết áp). Losartan là các chất đối kháng thụ thể angiotensin II đầu tiên được bán trên thị trường.



5.5.3. Các thuốc ức chế enzym chuyển hóa angiotensin

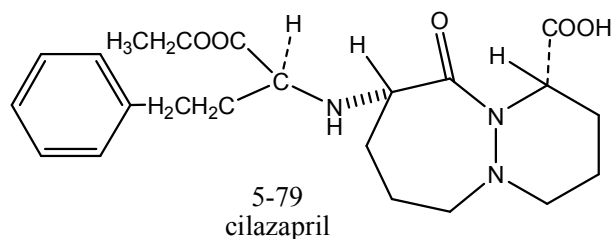
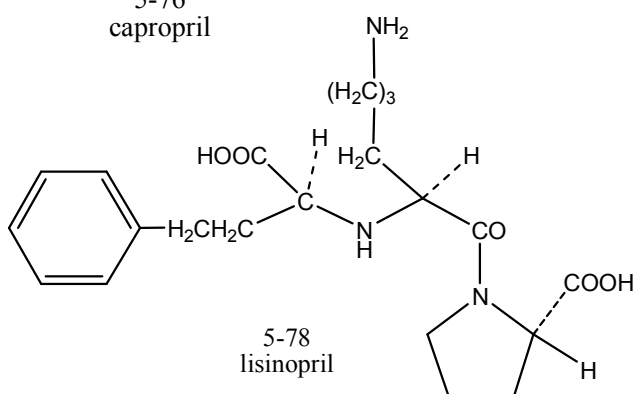
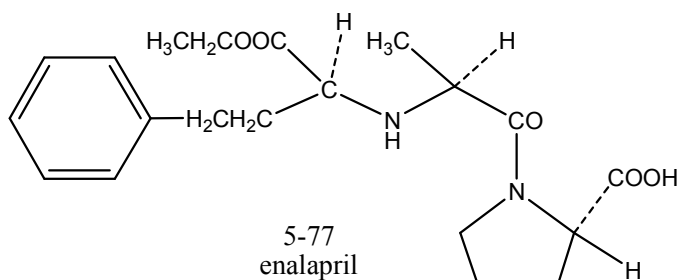
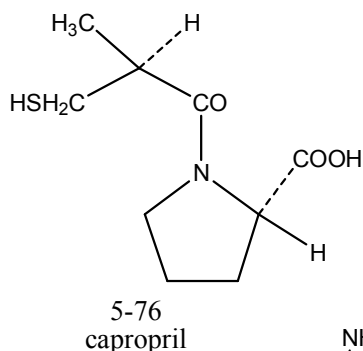
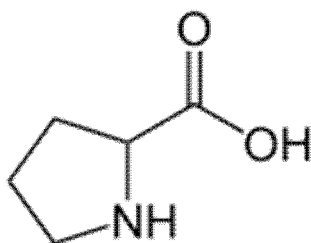
Cơ chế của thuốc là ức chế một enzym có tên là men chuyển angiotensin (angiotensin converting enzym, viết tắt ACE) bằng cách gắn ion kẽm (Zn) của men chuyển vào các gốc của ức chế men chuyển. Nhờ men chuyển angiotensin xúc tác mà chất sinh học angiotensin I biến thành angiotensin II và chính chất này gây co thắt mạch làm THA. Nếu men chuyển ACE bị thuốc ức chế (làm cho không hoạt động) sẽ không sinh ra angiotensin II, gây ra hiện tượng giãn mạch và làm hạ huyết áp. Thuốc hữu hiệu trong 60% trường hợp khi dùng đơn

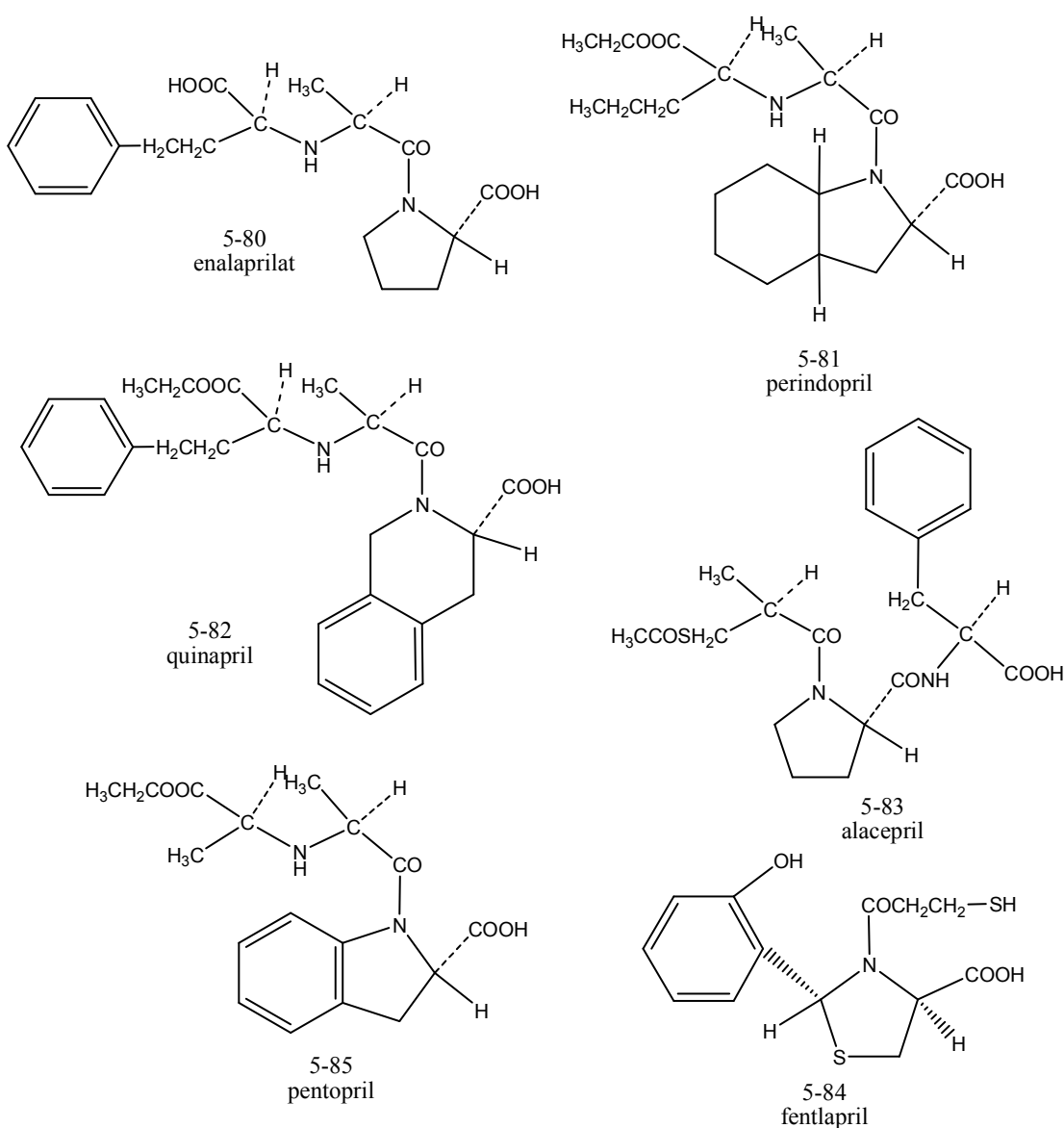
độc (tức không kết hợp với thuốc khác). Là thuốc được chọn khi bệnh nhân bị kèm hen suyễn (chống chỉ định với chẹn beta), đái tháo đường (lợi tiểu, chẹn beta).

Nhiều công trình nghiên cứu chứng minh được tác dụng có lợi của nhóm thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ABCD trial; CAPPP; FACET): giảm nhồi máu cơ tim 63%, giảm tử vong do mọi nguyên nhân 62%. Thuốc còn có ưu điểm không gây rối loạn mỡ máu, đường máu, acid uric khi dùng kéo dài.

Gồm có captopril, enalapril, benazepril, lisinopril, perindopril, quinepril, tradola-pril...

Liên quan đến cấu trúc và tác dụng: Là dẫn xuất của L-proline + amino propanoic
Proline (viết tắt là **Pro** hay **P**) là một α - amino acid, các đồng phân L phổ biến hơn S.





Tác dụng bất lợi là ho khan dai dẳng 10- 20% và 1% bị phù mạch (là tác dụng phụ khiến nhiều người bệnh bỏ thuốc không tiếp tục dùng). Nguyên do là vì men chuyển ACE không chỉ xúc tác biến angiotensin I thành angiotensin II gây THA mà còn có vai trò trong sự phân hủy một chất sinh học khác có tên là bradykinin. Nếu ức chế men ACE, bradykinin không được phân hủy ở mức cần thiết sẽ thừa và gây nhiều tác dụng, trong đó có ho khan. Thay vì ức chế men ACE, hướng nghiên cứu mới là tìm ra các thuốc có tác dụng ngăn không cho angiotensin II gắn vào thụ thể của nó (angiotensin II receptors, type 1) nằm ở mạch máu, tim, thận do đó sẽ làm hạ huyết áp.

Tổng hợp captopril 5-76:

CHƯƠNG 6. THUỐC TÁC DỤNG TỚI CÁC CƠ QUAN TẠO MÁU VÀ TỚI MÁU

6.1. Vai trò sinh học của máu

Máu là một tổ chức di động được tạo thành từ thành phần hữu hình là các tế bào (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) và huyết tương.

Chức năng chính của của máu là cung cấp các chất nuôi dưỡng và cấu tạo các tổ chức cũng như loại bỏ các chất thải trong quá trình chuyển hóa của cơ thể như khí carbonic và acid lactic.

Máu cũng là phương tiện vận chuyển các của các tế bào (cả tế bào có chức năng bảo vệ cơ thể lẫn tế bào bệnh lý) và các chất khác nhau (các amino acid, lipid, hormone) giữa các tổ chức và cơ quan trong cơ thể. Các rối loạn về thành phần cấu tạo của máu hay ảnh hưởng đến sự tuần hoàn bình thường của nó có thể dẫn đến rối loạn chức năng của nhiều cơ quan khác nhau.

Thành phần cấu tạo của máu:

Thành phần hữu hình chiếm đến 40% thể tích máu toàn bộ. Huyết tương chiếm 60% thể tích còn lại của máu.

Các thành phần hữu hình gồm:

- Hồng cầu: chiếm khoảng 96%. Ở động vật có vú, hồng cầu trưởng thành mất nhân và các bào quan. Hồng cầu chứa haemoglobin và có nhiệm vụ chính là vận chuyển và phân phối ôxy.
- Bạch cầu: chiếm khoảng 3% là một phần quan trọng của hệ miễn dịch có nhiệm vụ tiêu diệt các tác nhân gây nhiễm trùng và phát động đáp ứng miễn dịch của cơ thể.
- Tiểu cầu: chiếm khoảng 1%, chịu trách nhiệm trong quá trình đông máu. Tiểu cầu tham gia rất sớm vào việc hình thành nút tiểu cầu, bước khởi đầu của quá trình hình thành cục máu đông trong chấn thương mạch máu nhỏ.

Huyết tương là dung dịch chứa đến 96% nước, 4% là các protein huyết tương và rất nhiều chất khác với một lượng nhỏ, đôi khi chỉ ở dạng vết. Các thành phần chính của huyết tương gồm:

- Albumin
- Các yếu tố đông máu
- Các globulin miễn dịch (immunoglobulin) hay kháng thể (antibody)

- Các hormone
- Các protein khác
- Các chất điện giải (chủ yếu là Natri và Clo, ngoài ra còn có can xi, kali, phosphate).
- Các chất thải khác của cơ thể.

Trong cơ thể, dưới tác động của cơ tim, hệ thần kinh thực vật và các hormone, máu lưu thông không theo quy luật của lực trọng trường. Ví dụ não là cơ quan nằm cao nhất nhưng lại nhận lượng máu rất lớn (nếu tính theo khối lượng tổ chức não) so với bàn chân, đặc biệt là trong lúc lao động trí óc.

Chức năng của máu

- Hô hấp: Huyết sắc tố lấy oxy từ phổi đem cung cấp cho tế bào và vận chuyển khí CO₂ từ tế bào ra phổi để thải ra ngoài.
- Dinh dưỡng: Máu vận chuyển các chất dinh dưỡng: Axit amin, axit béo, glucose từ những mao ruột non đến các tế bào và các tổ chức trong cơ thể.
- Bài tiết: Máu đem cặn bã của quá trình chuyển hóa đến các cơ quan bài tiết.
- Điều hòa hoạt động của cơ thể: Máu chứa các hormon do các tuyến nội tiết tiết ra có tác dụng điều hòa trao đổi chất và các hoạt động khác.
- Điều hòa thân nhiệt: Máu chứa nhiều nước có tỷ lệ nhiệt cao, có tác dụng điều hòa nhiệt ở các cơ quan trong cơ thể.
- Bảo vệ cơ thể: Trong máu có nhiều loại bạch cầu có khả năng thực bào, tiêu diệt vi khuẩn. Máu chứa kháng thể và kháng độc tố có tác dụng bảo vệ cơ thể.

6.2. Các chất có tác dụng tới quá trình tạo máu

Quá trình tạo máu hay bị thiếu máu cũng là quá trình tạo hồng cầu hoặc thiếu hồng cầu. Trong quá trình này thì muối sắt, vitamin B₁₂ và axit folic là những chất đóng vai trò sinh học rất quan trọng là những yếu tố không thể thiếu trong quá trình tạo máu.

6.2.1. Các muối sắt

Đời sống của người và động vật không thể thiếu được sắt vì sắt giữ hai chức năng vô cùng quan trọng đối với cơ thể sống:

- Sự hô hấp của tế bào (đóng vai trò là chất xúc tác trong các quá trình oxi hóa).
- Làm cầm máu cho các tế bào hồng cầu, tạo ra hemoglobin (hình thành màng tế bào ở tủy xương).

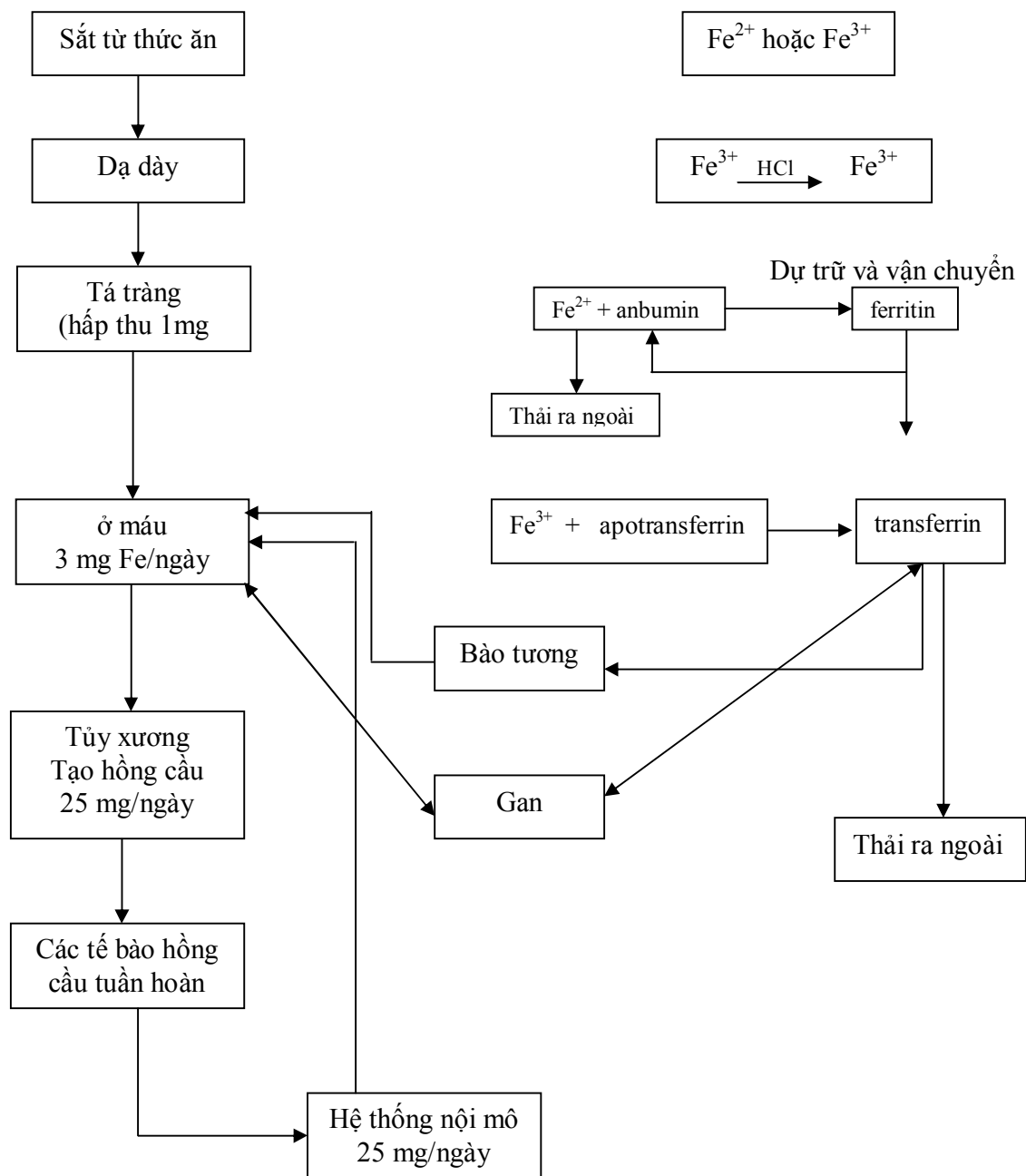
Có thể phân chia các hợp chất của sắt thành hai nhóm:

- Sắt II (ferro): các hợp chất muối ferro có pH trung tính, không làm kết tủa anbumin, do đó không ảnh hưởng đến màng nhầy cơ thể, được hấp thu qua dạ dày và ruột vì các hợp chất ferro thường có thể hòa tan được trong lipoit.
- Sắt III (ferri): dung dịch nước của hợp chất ferri phân ly mạnh do đó trong một chừng mực nào đó có tính axit làm kết tủa anbumin, tấn công vào màng nhầy của dạ dày gây ra đau đớn và rối loạn tiêu hóa. Nồng độ đậm đặc có thể có tính ăn mòn mạnh vì nó kết tủa anbumin dưới dạng ferrianbuminat. Tác dụng này của hợp chất ferri được sử dụng để làm giảm chảy máu bề mặt.

Ferrihem: sắt hồng cầu huyết tố.

- Sắt được vận chuyển đi nhờ các anbumin.
- Hemoglobin là chất quan trọng trong vận chuyển sắt (một phân tử chứa 4 nguyên tử sắt) ngoài ra còn có các anbumin khác ferritin, hemosiderin và tranferrin.
- Mức tiêu thụ sắt hằng ngày ở người bình thường là 30-40mg.

Khi cơ thể thừa sắt, gan giảm sản xuất apoferritin làm cho apoferritin trong máu và mật giảm và cũng làm giảm hấp thu sắt. Trong trường hợp ăn quá nhiều sắt, sắt vào máu nhiều dẫn đến lắng đọng hemosiderin trong các tế bào võng - nội mô, gây độc hại cho tế bào này.



Các muối sắt hay dùng: ferrosunfat.7H₂O (chứa 20% sắt), ferrofumarat (19% sắt), ferrolactat, ferrihydroxit + dextran (tiêm).

6.2.2. Vitamin B₁₂

1. Đại cương

Vitamin B₁₂ dùng đơn thuần có thể đồng nghĩa với cyanocobalamin, dạng dược chất thường dùng nhất trên thực tế của vitamin B₁₂. Vitamin B₁₂ tham gia phản ứng tổng hợp

thymidylate, một thành phần trong phân tử ADN, cung cấp nguyên liệu để tổng hợp ADN, góp phần vào quá trình phân chia tế bào và trưởng thành tế bào trong cơ thể.

Vitamin B₁₂ thuộc nhóm vitamin hòa tan trong nước - Vitamin B₁₂ có công thức cấu tạo rất phức tạp, Vitamin B₁₂ cũng là chất khó phân tích nhất trong thực phẩm dinh dưỡng bởi vì lượng vitamin B₁₂ hiện diện trong hợp chất quá thấp, nên đòi hỏi phải có những phương pháp để cô đọng và loại bỏ những tạp chất không cần thiết, trước khi vitamin B₁₂ được phân tích. Thiếu hụt vitamin B₁₂ gây ra thiếu máu ác tính, xáo trộn hệ thần kinh

Vitamin B12 được phân lập đầu tiên từ gan vào năm 1948 do hai nhóm nghiên cứu của Folker và Smith, cũng trong năm này E.L.Rickes cũng phát hiện ra chủng *Streptomyces* cũng sản sinh ra Vitamin B12, đây là yếu tố mở ra khả năng đưa vào sản xuất quy mô công nghệ sau này.

Cấu trúc của Vitamin B12 được tìm thấy vào năm 1955.

Trọng lượng phân tử: 1355.36

Công thức hóa học: $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$

Tên theo hệ thống IUPAC: α -(5,6-dimethylbenzimidazolyl)cobamidcyanide

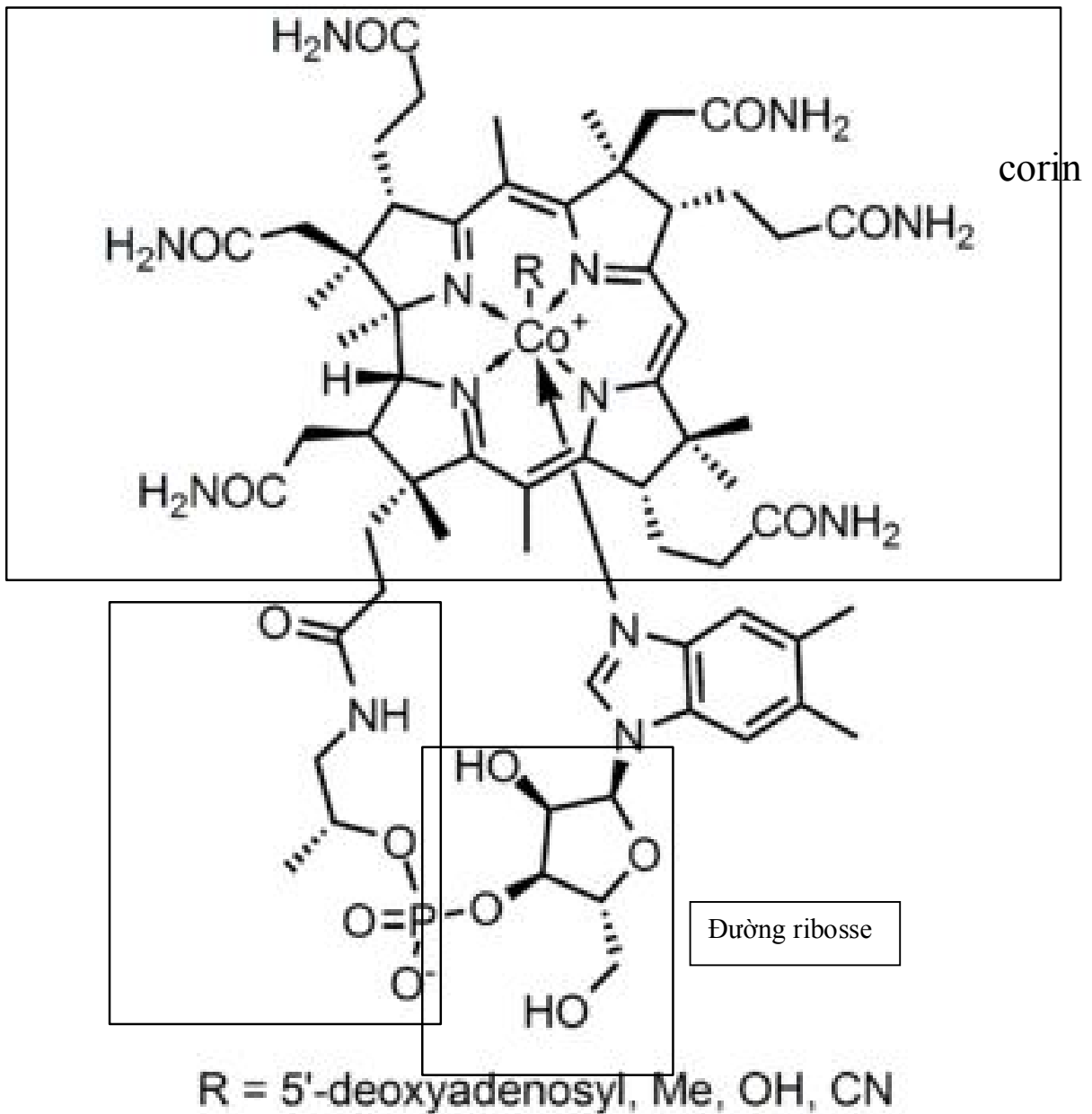
Tên theo hệ thống CAS: Cyanocobalamin

Phân tử chứa nguyên tử coban, khi thủy phân nó cho một nucleotit trong đó bazơ là 5,6-dimetyl-benzimidazol, đường ribose và một phân tử H₃PO₄, một nhóm ciano, hệ vòng lớn chứa nguyên tố coban ở trung tâm có tên là corin. Công thức cấu tạo của Vitamin B₁₂:

Corin: - 8 nhóm CH₃

- 4 nhóm propionyl amit

- 8 axetyl amit



Vitamin B12 do vi khuẩn tổng hợp từ thiên nhiên, sau đó mới đi vào chu trình thức ăn của các động vật, chủ yếu từ các động vật ăn cỏ. Động vật và thực vật không tự tổng hợp được vitamin B12. Trong thực phẩm của chúng ta, vitamin B12 có trong thức ăn nguồn gốc động vật như thịt (nhất là nội tạng, đặc biệt là gan), trứng, sữa. Các thức ăn thực vật như rau, trái nếu không "dính" vi khuẩn thì không có vitamin B12.

Vitamin B12 trong thức ăn đều ở dạng phức hợp với protein. Trong chế biến, vitamin B12 khá bền vững với nhiệt độ, trừ khi trong môi trường kiềm và nhiệt độ quá 100°C . Thịt luộc ở 170°C trong 45 phút mất 30% B12. Sữa nấu sôi 2-5 phút mất 30% B12. Khi có sự hiện diện

của vitamin C, B12 trở nên ít bền vững với nhiệt độ hơn và có thể bị phá hủy những lượng đáng kể.

Sự hấp thu vitamin B12 cần có yếu tố nội tại (một protein do tế bào thành của niêm mạc dạ dày tiết ra) và enzyme phân hủy protein của tụy. Vitamin B12 được hấp thu bởi đoạn cuối ruột non.

Dự trữ vitamin B12 trong cơ thể chủ yếu nằm ở gan. Ở người bình thường, tổng số vitamin B12 dự trữ khoảng 1-10mg. Trong khi đó nhu cầu tối thiểu hàng ngày của B12 chỉ bằng 0,1mcg. Do đó khi cơ thể không được cung cấp vitamin B12 trong thời gian dài (khoảng 5 năm trở lên) lượng B12 trong cơ thể mới cạn kiệt và tình trạng thiếu vitamin B12 mới xảy ra.

Vai trò của vitamin B₁₂:

Vitamine B12 là đồng yếu tố của hai loại phản ứng men thiết yếu:

- *Đồng phân hóa*
- *Vận chuyển nhóm methyl* (transmethyl hóa).

Hai loại phản ứng này có những vai trò quan trọng liên quan đến những vấn đề sau.

- *Tạo máu*: Trong tủy xương, vitamine B12 can dự vào cùng một lúc quá trình trưởng thành và sự nhân lên của hồng cầu. Trường hợp thiếu vitamine B12, suy nhiều dòng tế bào dẫn đến tăng kích thước của các tế bào được sinh ra. Điều này làm cho hồng cầu không lồ, được gọi là tế bào lớn.
- *Tính toàn vẹn của hệ thần kinh*: Thiếu vitamine B12 đưa đến thoái biến dây thần kinh ngoại biên, tê sống và đôi khi não. Điều này bắt đầu bởi tổn thương vỏ bảo vệ của các đầu tận cùng dây thần kinh.
- *Tính hiệu quả của hệ miễn dịch, và đặc biệt tiết ra kháng thể.*
- *Quá trình nhân đôi của ADN trong tế bào.*
- *Tổng hợp methionin.*

Nhìn chung, vitamine B12 rất cần thiết cho quá trình nhân lên của tế bào. Thiếu B12 ảnh hưởng một cách đặc biệt đến tất cả các mô mà trong đó quá trình nhân đôi xảy ra nhanh chẳng hạn ở máu, niêm mạc ruột non, nội mạc tử cung. Vitamine B12 tham gia vào chức năng của hệ thống thần kinh (trí nhớ, khả năng học...) và quá trình phát triển hài hòa ở trẻ em.

Tác hại của việc thiếu vitamin B12:

Biểu hiện thiếu vitamin B12: Thiếu vitamin B12 gây thiếu máu, các triệu chứng thần kinh và những triệu chứng khác.

Thiếu máu do thiếu vitamin B12 là thiếu máu nguyên bào khổng lồ. Loại thiếu máu này có những đặc trưng về hình thể tế bào máu thấy trên xét nghiệm. Trên thực tế, hầu hết các trường hợp thiếu máu nguyên bào khổng lồ là do thiếu vitamin B12 hoặc acid folic. Người bệnh xanh xao, yếu, dễ mệt, ăn mất ngon, hồi hộp đánh trống ngực, đau đầu, khó thở, ngất xỉu.

Các biểu hiện về thần kinh thể hiện đối xứng trên cơ thể và kéo dài nhiều tháng, gồm:

- Dị cảm, tức có những cảm giác tê rần, nhột nhạt như kiến bò.
- Giảm cảm nhận về cảm giác rung.
- Giảm cảm giác vị thể đưa đến chứng thất điều, đi đứng xiêu vẹo.
- Khả năng trí óc giảm sút. Thậm chí có thể hoang tưởng.

Những triệu chứng khác:

- Lở lưỡi, đau lưỡi.
- Táo bón.
- Hạ huyết áp thể đứng.

Khi được điều trị, các triệu chứng thần kinh cải thiện chậm nhất.

Các nguyên nhân dẫn đến thiếu vitamin B12:

Trong thực tế, thiếu vitamin B12 rất hiếm gặp. Hầu hết thiếu vitamin B12 ở người là do kém hấp thu B12, do thiếu yếu tố nội tại hay giảm hoặc mất chức năng hấp thu đặc hiệu của đoạn cuối ruột non.

Những người dễ bị thiếu vitamin B12 gồm:

- Những người ăn chay trường, hoàn toàn không ăn thịt cá, trứng, sữa trong nhiều năm.
- Người có bệnh ở dạ dày, đặc biệt là bị viêm teo niêm mạc dạ dày.
- Người đã cắt bỏ một phần hay toàn bộ dạ dày.
- Người có bệnh ở ruột non, phần ruột bệnh bao gồm cả phần cuối ruột non như bệnh Celiac, bệnh Sprue, bệnh viêm ruột vùng, đã cắt đoạn ruột hoặc nối tắt ruột.
- Người uống vitamin C nhiều.
- Người nghiện rượu mãn tính, thiếu tất cả các vitamine nhóm B.

- Người lớn tuổi.
- Những người được điều trị lâu bằng các thuốc tác động đến chuyển hóa vitamine B12 như Metformin (glucophage, ghicinan) một thuốc điều trị tiểu đường. Thuốc chống loét dạ dày như: cimetidine hay ranitidine. Colchicin được dùng để chữa bệnh gout. Neomycin. Thuốc ngừa thai làm giảm lượng vitamine B12.

Chỉ định và cách thức dùng tùy theo triệu chứng và nguyên nhân.

- Thiếu cung cấp được điều chỉnh dễ dàng bằng cách bổ sung bằng đường ăn uống.
- Thiếu bởi bệnh của chuyển hóa, cũng có thể chữa lành bằng đường ăn uống.
- Thiếu do kém hấp thu, đòi hỏi phải dùng đường tiêm.

Chỉ định dùng B12 rất nhiều, kết quả từ các quan sát lâm sàng, người ta sử dụng thường xuyên vitamine B12, đơn độc hay kết hợp, với B1 và B6:

- Để hỗ trợ chống đau do bệnh thần kinh, đau thần kinh tọa, đau thần kinh cổ, cánh tay, bệnh thần kinh gây đau, viêm dây thần kinh thị giác.
- Để hoạt hóa chuyển hóa chung, chống mệt mỏi (liều cao).
- Bệnh xơ cứng rải rác.
- Khử độc cyanure.
- Thuốc nhỏ mắt trong viêm kế mạc là vết thương giác mạc.
- Nhưng nhu cầu sử dụng thường gặp là bổ sung thêm để ngừa tính biến đổi của hoạt động trí tuệ ở những người lớn tuổi, giống như B9.

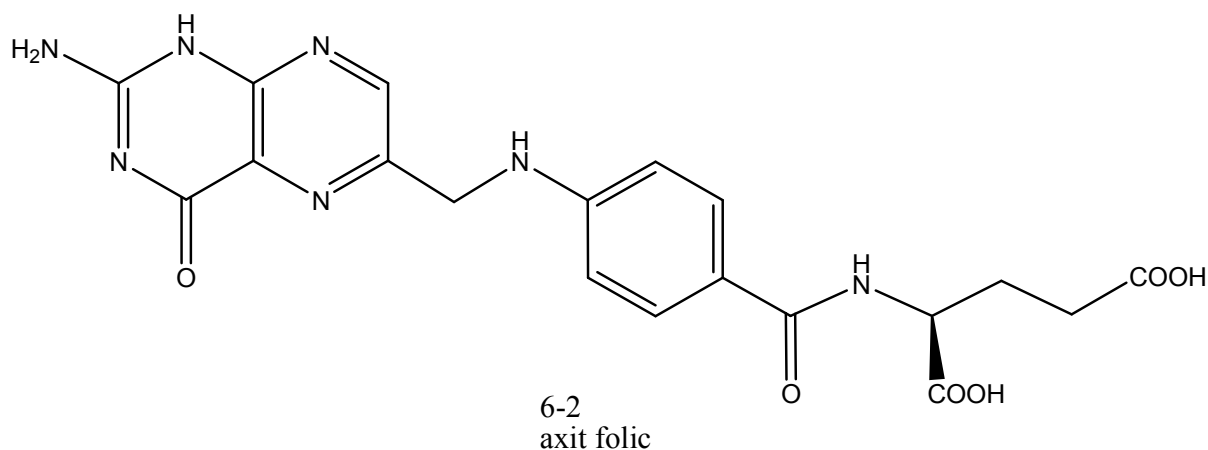
Dùng Vitamine B12 thường xuyên hay dùng liều cao hơn khuyến cáo của bác sĩ có nguy hiểm không?

Ở người, không ngộ độc do quá liều. Tuy nhiên, với người trưởng thành đã nhận kéo dài liều cao vitamine B12, có nghiên cứu cho rằng có sự xuất hiện kháng thể chống B12. Cũng phải tính đến rằng ở liều cao có nguy cơ phát triển u ác tính, vì hoạt động của vitamine lên quá trình phát triển của u.

Có một vài phản ứng miễn dịch dị ứng (biểu hiện da) sau khi tiêm như: ngứa, nổi mề đay, đỏ da, trứng cá, nước tiểu có màu đỏ, đau chỗ tiêm. Một vài người cũng dị ứng với vitamine B12 bằng đường tiêu hóa.

6.2.3. Axit folic B₉

Axit folic (hay Vitamin M và Folacin), và Folat (dạng anion) là các dạng hòa tan trong nước của vitamin B9, cần thiết cho dinh dưỡng hằng ngày của cơ thể người để phục vụ các quá trình tạo mới tế bào. Nhu cầu về chất này tăng cao ở phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh. Chất này có mặt tự nhiên trong thức ăn và cũng có thể thu từ thuốc uống bổ trợ.



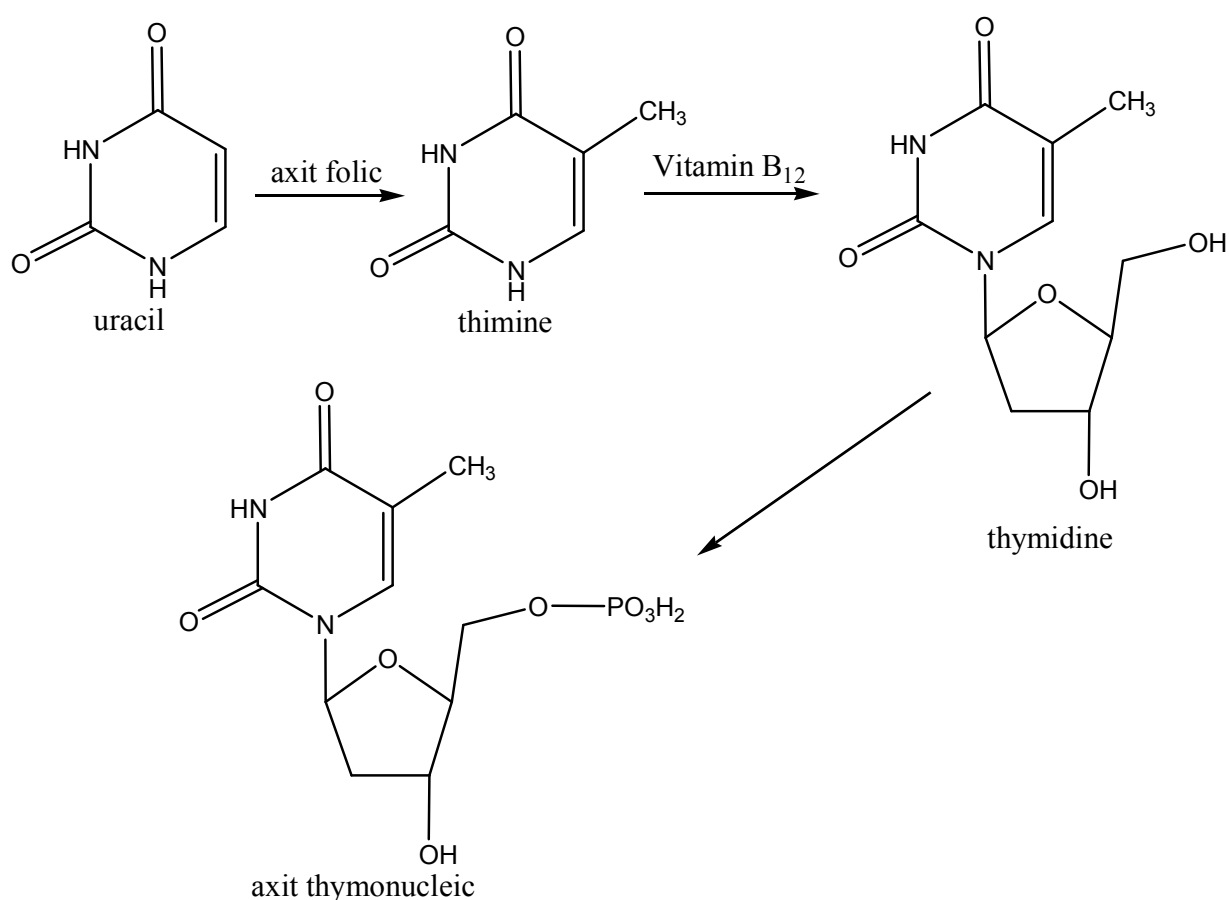
Danh pháp IUPAC:

N-[4(2-Amino-4-hydroxy-pteridin-6-ylmethylamino)- benzoyl]-L(+)-glutamic acid.

Tên khác: Axit pteroyl-L-glutamic, Vitamin B9, Vitamin M, Folacin

Công thức phân tử: $C_{19}H_{19}N_7O_6$

Đặc trưng của axit folic là tham gia trong các phản ứng chuyển tải nhóm metyl trong quá trình trao đổi chất, tham gia vào quá trình sinh tổng hợp axit thymonucleic- một chất quan trọng trong phát triển thành tế bào. Trong quá trình tổng hợp axit thymonucleic trong cơ thể từ uracil vừa có vai trò xúc tác của axit folic vừa có cả vai trò của xúc tác vitamin B₁₂:



Cả axit folic lẫn vitamin B₁₂ đều là chất xúc tác sinh học cực kỳ quan trọng, khi thiếu chúng sẽ gây nên những rối loạn nghiêm trọng trong đời sống của tế bào.

Các nguyên nhân gây thiếu hụt axit folic:

Acid folic có nhiều trong tự nhiên.

1. Trong rau xanh (màu xanh càng đậm càng tốt như rau dền, củ cải, bông cải...), trong nấm, đậu lima, bánh mì bằng bột mì nguyên chất, bắp, đậu Hà Lan, đậu nành, cà rốt, cà chua, chuối, cam, chanh, bưởi, gan, thận, trứng, đậu, sữa... Tất cả những phụ nữ muốn mang thai nên ăn thêm những thực phẩm này hàng tháng trước khi có thai.
2. Trong thuốc viên liều 400 microgram, uống ngày 1 viên từ 3 tháng trước khi có thai đến khi sinh.
3. Trong dạng axit folic uống, 1 bịch khoảng 1 ly đầy chứa đủ lượng axit folic cần dùng hàng ngày. Dạng này thích hợp cho những người không muốn dùng thuốc viên.

Một chú ý nhỏ là axit folic rất dễ bị hủy hoại qua nhiệt độ và ánh sáng. Nguyên nhân gây thất thoát thành phần axit folic trong nguồn thực phẩm xanh là: Ngâm, rửa quá kỹ; luộc rau

cải quá lâu. Điều đó gây ra sự thiếu hụt nguồn dự trữ axit folic trong cơ thể, cho dù bạn có một chế độ dinh dưỡng hoàn toàn hợp lý.

Nguyên nhân thiếu acid folic:

- + Trong khẩu phần ăn thiếu acid folic
- + Quá trình tổng hợp acid folic bị rối loạn ...
- + Nhu cầu tăng ở phụ nữ mang thai và trẻ em đang bú...
- + Nghiện rượu...
- + Một số chất gây ức chế men dihydrofolatreductase như methotrexat, trimethoprim cũng gây nên sự thiếu hụt axit folic.

Hậu quả của thiếu acid folic:

- + Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ ở trẻ em, có biểu hiện: giảm bạch cầu, tiểu cầu,...
- + Tiêu chảy do thiếu acid folic và đạm động vật, bệnh hay gặp ở vùng nhiệt đới : Bệnh gây thiếu máu và rối loạn hấp thu mỡ. Có biểu hiện: viêm lưỡi, viêm miệng, thiếu máu hồng cầu khổng lồ, thiếu dịch vị, tiêu chảy phân mỡ...
- + Dị tật ống thần kinh: thai nhi sẽ thiếu một phần não, chẻ đôi đốt sống, nứt đốt sống, có khi thai vô sọ dẫn đến tình trạng chết trước hay ngay sau khi sinh.
- + Khẩu phần ăn phụ nữ mang thai thiếu acid folic: thiếu máu hồng cầu to, bong nhau thai

Ngừa thiếu acid folic:

- + Chăm sóc thai sản và chế độ dinh dưỡng cho phụ nữ mang thai cho con bú. Phụ nữ mang thai sử dụng đủ chất đạm, rau xanh, trái cây, sữa có bổ sung các dưỡng chất, acid folic... ngừa thiếu máu, dị tật ống thần kinh thai nhi.
- + Khẩu phần ăn cho trẻ đủ các chất dinh dưỡng, cân đối và hợp lý. Trong khẩu phần ăn luôn đủ rau xanh và trái cây để cung cấp các vitamin C, nhóm B và acid folic, sữa có bổ sung các dưỡng chất, acid folic, ngừa thiếu máu...
- + Theo dõi sức khỏe thường xuyên mỗi tháng cho trẻ dưới 2 tuổi và mỗi 3 tháng cho trẻ trên 2 tuổi. Sử dụng và thực hiện chấm biểu đồ tăng trưởng cân nặng và chiều cao cho trẻ nhỏ mỗi tháng.

Dùng axit folic quá liều

Mặc dù axit folic rất cần thiết cho cơ thể, tuy nhiên nếu dùng quá nhiều, axit folic có thể gây tác hại không nhỏ cho sức khỏe. Nó gây tăng sinh tế bào. Sự tăng sinh nhanh chóng sẽ dẫn

đến thoái hóa tủy sống bán cấp. Đối với những người có khối u, axit folic cũng gây tăng sinh tế bào, làm cho khối u phát triển nhanh hơn.

Thừa axit folic còn có thể gây ra chứng ngứa, nổi ban, mề đay và rối loạn tiêu hóa. Trên thực tế, có thể rất nhiều người (đặc biệt là trẻ em) đã gặp các phản ứng này nhưng không biết nguyên nhân là do thừa axit folic.

Tuy nhiên, cách “giải độc” chất này lại rất đơn giản. Axit folic là một sinh tố tan được trong nước, chỉ cần uống thật nhiều nước để lượng axit dư thừa được thải ra ngoài cơ thể qua đường tiêu.

Chỉ định:

- Thiếu máu hồng cầu to. Ở những bệnh nhân này khi điều trị cần kiểm tra dấu hiệu tổn thương thần kinh do thiếu hụt vitamin B₁₂ vì axit folic không điều trị được tổn thương thần kinh do thiếu vitamin B₁₂ gây ra.

- Phòng và điều trị sự thiếu hụt axit folic do một số thuốc ức chế dihydrofolatreductase như methotrexat, trimethoprim và thuốc hạn chế hấp thu và dự trữ axit folic (thuốc tránh thai).

- Axit folic làm giảm tác dụng của một số thuốc chống động kinh nên thận trọng khi dùng phối hợp.

- Ngoài ra, thuốc còn được dùng trong các trường hợp giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, đái ra porphyrin.

6.2.4. Erythropoietin

Erythropoietin (EPO) là chất kích thích chính yếu của quá trình tạo hồng cầu để đáp ứng với tình trạng thiếu oxy. Thiếu vắng hormon này, tình trạng thiếu oxy không làm tăng hoặc làm tăng không đáng kể hoạt động tạo hồng cầu. Bình thường, tình trạng thiếu oxy sẽ làm tăng đáng kể sự sản xuất erythropoietin, kéo theo là sự tăng sản xuất hồng cầu cho đến khi tình trạng thiếu oxy được giải quyết.

Ở người bình thường, 90% lượng erythropoietin trong cơ thể được sản xuất ở thận (phần còn lại chủ yếu được sản xuất ở gan).

Erythropoietin do thận sản xuất ở dạng chưa hoạt động gọi là erythogenin. Nhờ kết hợp với một globulin (do gan sản xuất) erythogenin chuyển thành erythropoietin hoạt động.

Vai trò:

- Kích thích tạo tế bào tiền nguyên hồng cầu từ tế bào gốc.
- Kích thích tổng hợp hemoglobin
- Kích thích vận chuyển hồng cầu lưới từ tủy xương ra máu ngoại vi.

Chế phẩm: Epoetinalpha (Epogen, Eprex) Dung dịch tiêm-2000IU-4000iu và 10.000 iu.

Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da.

Nhóm Dược lý: Thuốc tác dụng đối với máu

Thành phần: Erythropoietin người tái tổ hợp

Chỉ định:

- Điều trị thiếu máu liên quan đến bệnh nhân suy thận mãn bao gồm bệnh nhân lọc máu và bệnh nhân không lọc máu.
- Thiếu máu ở bệnh nhân HIV.
- Thiếu máu ở bệnh nhân ung thư do sử dụng hoá trị liệu.
- Giảm sự truyền máu ở bệnh nhân phẫu thuật.
- Thiếu máu ở trẻ sinh non.

Chống chỉ định:

Không dùng thuốc cho các bệnh nhân:

- Cao huyết áp động mạch không kiểm soát.
- Có tiền sử mẫn cảm với human albumin.
- Có tiền sử mẫn cảm với các chế phẩm có nguồn gốc từ tế bào động vật có vú.
- Tương tác với thành phần của thuốc.

Tác dụng phụ:

Đau đầu, đau khớp, mệt mỏi, buồn nôn, tiêu chảy.

Chú ý đề phòng:

Thận trọng với bệnh nhân có tai biến co giật.

6.2.5. Các kim loại và vitamin khác có tác dụng chống thiếu máu

* Đồng: nghiên cứu trên súc vật thực nghiệm, thiếu đồng kèm theo giảm hấp thu sắt ở đường tiêu hóa và giảm giải phóng sắt từ hệ thống liên võng nội mô, kết quả làm giảm tổng hợp hemoglobin và cytochromoxydase gây thiếu máu.

Đồng sunfat dùng uống 0,1mg/kg thể trọng hoặc 1-2mg trong 24h.

* Coban clorid: uống 200-300mg trong 24h. Trong cơ thể, ion coban kích thích giải phóng Erythropoietin làm tăng số lượng hồng cầu.

* Vitamin B₆: tăng sinh hồng cầu ở những bệnh nhân thiếu máu do rối loạn tổng hợp hemoglobin và sự tích tụ sắt trong các tế bào tiền hồng cầu nhưng không tác dụng ở những trường hợp thiếu máu do cloramphenicol và chì.

* Riboflavin: uống vitamin B₂ làm tăng sinh số hồng cầu và huyết sắc tố trong máu.

6.3. Các dịch thay thế huyết tương

Khi thể tích huyết tương bị giảm do mất nước và muối đơn thuần (tiêu chảy, nôn nhiều) thì chỉ cần truyền nước và điện giải là đủ. Nhưng nếu do mất nhiều máu hoặc huyết tương như trong sốc xuất huyết, bỏng nặng, thì phải truyền máu, huyết tương hoặc các dịch thay thế có áp lực keo cao.

Các sản phẩm thiên nhiên (máu, huyết tương của người) là tốt nhất, nhưng đắt và có nhiều nguy cơ (phản ứng miễn dịch, lan truyền viêm gan siêu vi khuẩn B hoặc C, lan truyền AIDS).

Vì vậy, các dịch thay thế huyết tương đã được nghiên cứu và sử dụng. Các dịch này cần phải có bảy tính chất sau:

- Tồn tại trong tuần hoàn đủ lâu, nghĩa là có áp lực keo tương tự với huyết tương, có trọng lượng phân tử tương đương với albumin huyết tương (~ 40.000).
- Không có tác dụng dược lý khác.
- Không có tác dụng kháng nguyên, không có chí nhiệt tố.
- Không có tương tác hoặc phản ứng chéo với nhóm máu.
- Giữ ổn định lâu khi bảo quản hoặc thay đổi của nhiệt độ môi trường.
- Dễ khử khuẩn
- Độ nhớt thích hợp với sự tiêm truyền.

Dưới đây là một số dịch truyền đạt tiêu chuẩn hiện đang được dùng:

- Gelatin đã biến tính.
- Các loại dung dịch polime: polivinyl pyrolydon, dextran.

6.3.1. Các chế phẩm của máu người

Máu người đã được phân theo nhóm máu và đã xử lý với các tác nhân bảo quản (thường dùng dung dịch mang tính axit giữa citrat + dexotroz). Máu tươi của người không

chứa các đại tế bào, giàu abumin được làm lạnh sâu (-20°C). Ngay trước lúc sử dụng được hâm nóng lên 37°C .

Ưu điểm: đủ các tính chất của máu, đủ chất dinh dưỡng nhưng có nhược điểm là máu dễ bị nhiễm bệnh và khó bảo quản.

6.3.2. Gelatin đã được biến tính

Được sản xuất từ collagen của xương, thủy phân cho tới khi đạt được các phân tử protein có trọng lượng phân tử khoảng 3.000. Có nhiều dạng:

- Plasmion: chứa 30g gelatin lỏng trong 1 lít, có thêm thành phần các ion Na^+ , K^+ , Mg^{++} và Cl^- tương tự như huyết tương, không có Ca^{++} . Chất đệm là lactat. Đựng trong lọ 500 mL.
- Plasmagel: chứa 30g gelatin lỏng trong 1 lít dung dịch muối đẳng trương, thêm 27 mEq Ca^{++} (cho nên không được dùng cho bệnh nhân đang được điều trị bằng digitalis). Không có chất đệm. Đựng trong lọ 500 mL.
- Plasmagel không muối, có đường (Plasmagel désodé glucosé): chứa 25 g gelatin trong 1 lít dung dịch glucose đẳng trương, không có muối, Ca^{++} và chất đệm (tránh bị thừa muối). Đựng trong lọ 500 mL.

+ Ưu điểm của gelatin lỏng là dễ bảo quản, không cần xác định nhóm máu trước khi truyền.

+ Nhược điểm:

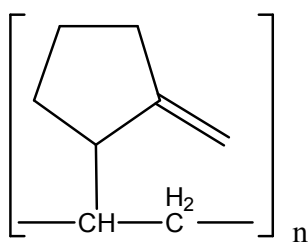
- Không giữ được lâu trong cơ thể, khoảng 75% bị thải trừ qua nước tiểu trong 24h.
- Vẫn còn phản ứng kháng nguyên: dị ứng biểu hiện ở da, hiếm gặp phản ứng tim mạch.
- Có rối loạn đông máu: giảm protrombin, fibrinogen, tiểu cầu, kéo dài thời gian chảy máu.
- Gây protein- niệu giả. Nếu dùng Plasmagel, chú ý có thể làm tăng calci huyết.
- Phải hâm nóng trước khi dùng vì rất quánh khi gặp lạnh.

6.3.3. Các polime

Các polime được sử dụng để làm dung dịch thay thế huyết tương có dextran và polyvinyl pyrrolidone.

1. Polyvinyl pyrrolidone

Polyvinyl - pyrrolidone (PVP) là chất tổng hợp, có trọng lượng phân tử khoảng 40.000. Đựng trong lọ 500 mL



- Ưu điểm: tương đối dễ bảo quản, giá thành vừa phải.
- Nhược điểm: còn phản ứng kháng nguyên, gây protein - niệu giả và nhất là bị giữ lâu trong hệ liên võng nội mạc.

2. Dextran

Là chất trùng phân có trọng lượng phân tử rất cao, được tạo ra từ glucose dưới tác động của vi khuẩn *Leuconostoc mesenteroides*.

Phân hai loại:

* Loại có trọng lượng phân tử cao. Khoảng 80.000. Đựng trong lọ 250 và 500 mL. Thái trừ qua chuyển hóa.

- Ưu điểm: dễ bảo quản, giá không đắt lắm.

- Nhược điểm:

+ Tạo phức hợp fibrinogen- dextran, gắn vào hồng cầu, làm tăng dính tiểu cầu, vì vậy có thể gây rối loạn đông máu.

+ Rất ít độc, nhưng có thể gây phản ứng quá mẫn ngay từ lần truyền đầu tiên vì mẫn cảm với dextran tự nhiên gặp trong một số thức ăn.

* Loại có trọng lượng phân tử thấp: Khoảng 40.000. Đựng trong lọ 250 và 500 mL (Rheomacrodex). Thái trừ bằng chuyển hóa và qua thận.

- Ưu điểm: làm dễ dàng tuần hoàn của hồng cầu trong mao mạch.

- Nhược điểm: giá thành còn cao và gây rối loạn đông máu. Chú ý là sau khi truyền, có thể làm sai lệch việc xác định nhóm máu và glucose máu.

Ngoài ra còn có các dung dịch điện giải. Các loại hay dùng.

* Dung dịch đẳng trương

* Dung dịch nước muối sinh lý (NaCl 0,9%)

- Ưu: Rẻ, phổ biến.

- Nhược: dễ gây toan máu do lượng Cl⁻ cao. Truyền nhiều và nhanh dễ gây ứ nước ngoại bào và phù phổi cấp.

* Ringer lactat (dung dịch Hartman)

- Vào cơ thể, lactat chuyển thành bicarbonat (do gan) và kiềm hóa máu (chỉnh được toan nhẹ).

- Có thêm K⁺ và Ca²⁺.

- Truyền 1 lít sẽ tăng được 200- 300 mL thể tích tuần hoàn, vì vậy cần truyền 1 lượng gấp 3 lần thể tích bị mất. Nhưng không được giữ lâu trong máu nên cần truyền liên tục.

* Dung dịch ưu trương

- Các loại dung dịch: NaCl 1,2- 1,8- 3,6- 7,2- 10 và 20%. Trên thị trường có sẵn loại 10- 20%, ống 10- 20 mL. Khi dùng, pha với glucose 5% để đạt nồng độ mong muốn.

Đặc điểm:

- ASTT quá cao, dễ gây phù.

- Làm giảm kết tập tiểu cầu, tăng nguy cơ chảy máu.

- Làm giãn mạch nội tạng: thận, tim. Tăng co bóp tim

- Làm giảm phù não, giảm tăng áp lực nội sọ tốt hơn so với dung dịch keo

6.4. Các thuốc tác dụng đến đông máu

6.4.1. Đại cương

Đông máu là phản ứng bảo vệ, giữ cho cơ thể khỏi bị mất máu khi bị thương. Hiện tượng đông máu chỉ xảy ra ở nơi mạch máu bị tổn thương. Máu chảy trong mạch không bị đông là do bề mặt bên trong thành mạch máu trơn nhẵn, tiểu cầu không bị vỡ, và do đó không có tromboplastin nội sinh tham gia quá trình đông máu, đồng thời các tế bào lót thành mạch máu có khả năng tiết ra chất chống đông máu tự nhiên.

Bản chất của quá trình đông máu là một loạt những phản ứng hoá học, mà kết quả của phản ứng này là chất hoạt hoá cho phản ứng sau, cuối cùng hình thành sợi tơ huyết. Các sợi tơ huyết đan xen vào nhau thành tấm lưới, giữ lấy các tế bào máu, tạo thành cục máu nhỏ bít kín vết thương.

6.4.2. Cơ chế đông máu

Đông máu là một quá trình lí hoá phức tạp gồm nhiều phản ứng liên tiếp với sự tham gia của 13 yếu tố. Theo quy ước quốc tế, các yếu tố đông máu được đánh số La Mã từ I đến XIII, như bảng sau:

Các yếu tố	Tên gọi và vai trò
I	Fibrinogen, là một loại globulin, do gan tổng hợp đưa vào máu
II	Protrombin, là 1 protein huyết tương do gan sinh ra. Sự tổng hợp protrombin liên quan chặt chẽ đến sự hấp thụ vitamin K. Nếu rối loạn hấp thụ vitamin K ở đường tiêu hóa sẽ dẫn đến giảm protrombin.
III	Tromboplastin - enzym tạo ra khi tiểu cầu bị vỡ, hoặc mô bị tổn thương
IV	Ion Ca^{++} có trong huyết tương, có tác dụng hoạt hóa protrombin
V	Proaccelerin, một loại globulin, do gan sinh ra, làm tăng tốc độ đông máu
VI	Dạng hoạt hoá của yếu tố V
VII	Proconvectin, yếu tố xúc tiến tạo Trombin
VIII	Yếu tố chống chảy máu A, có trong huyết tương, có vai trò quan trọng trong sự tạo thành tromboplastin nội sinh. Nếu thiếu yếu tố này, máu vẫn đông nhưng cục máu mềm, dễ di động.
IX	Yếu tố chống chảy máu B, cũng là 1 protein huyết tương, cần cho sự tạo thành tromboplastin.
X	Yếu tố Stuart, có trong huyết tương, do gan sinh ra tương đối bền vững có tác dụng trong sự tạo thành tromboplastin và chuyển protrombin thành trombin.
XI	Protromboplastin - có sẵn trong huyết tương, có vai trò tập trung tiểu cầu
XII	Yếu tố Hageman, có trong huyết tương, có tác dụng hoạt hoá sự đông máu
XIII	Yếu tố ổn định fibrin, có sẵn trong huyết tương, có tác dụng củng cố sợi fibrin thêm vững chắc.

Đông máu là một quá trình phức tạp và thể chia thành 3 giai đoạn chính:

+ **Giai đoạn 1.** Hình thành và giải phóng Tromboplastin nội sinh và ngoại sinh hoạt động (hay trombokinaza), với sự tham gia của các yếu tố IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII.

Khi tổ chức bị tổn thương, tiểu cầu chạm vào mép vết thương, bị vỡ ra, giải phóng Tromboplastin chưa hoạt động (là Tromboplastin nội sinh)

Mặt khác, các mô ở bờ vết thương cũng giải phóng ra Tromboplastin (gọi là Tromboplastin ngoại sinh)

Các tromboplastin này dưới tác dụng của các ion Ca^{2+} và protein trong huyết tương, được biến đổi thành trombokinaza (là dạng Tromboplastin hoạt động)

+ **Giai đoạn 2.** Hoạt hoá protrombin thành trombin

Nhờ sự tham gia của yếu tố V, tromboplastin dạng hoạt hoá. Dưới tác dụng của tromboplastin hoạt động và các yếu tố V, VIII, IX, XII, vitamin K, protrombin do gan tiết ra ở dạng chưa hoạt động, được biến đổi thành trombin hoạt động (yếu tố V được hoạt hóa thành accelerin, tác dụng với tromboplastin thành protrombinaza. Enzim này biến protrombin thành trombin dạng hoạt động)

+ **Giai đoạn 3. Tạo thành sợi fibrin**

Dưới tác dụng của trombin và các yếu tố IV, XIII, chất fibrinogen ở dạng hoà tan liên kết lại với nhau thành các sợi mảnh fibrin (sợi tơ huyết). Các sợi tơ huyết đan xen vào nhau thành mạng lưới, quấn lấy các tế bào máu thành cục máu, bít kín lỗ vết thương. Sau khi hình thành một thời gian, cục máu sẽ co lại và trên mặt cục máu đông sẽ có dịch trong, màu vàng nhạt, đó là huyết thanh. Huyết thanh là huyết tương bị lấy đi fibrinogen cùng với một số yếu tố đông máu khác.

6.4.3. Các thuốc làm đông máu

Có hai loại: đông máu toàn thân và đông máu tại chỗ

6.4.3.1. Thuốc làm đông máu toàn thân

1. Nhóm vitamin K

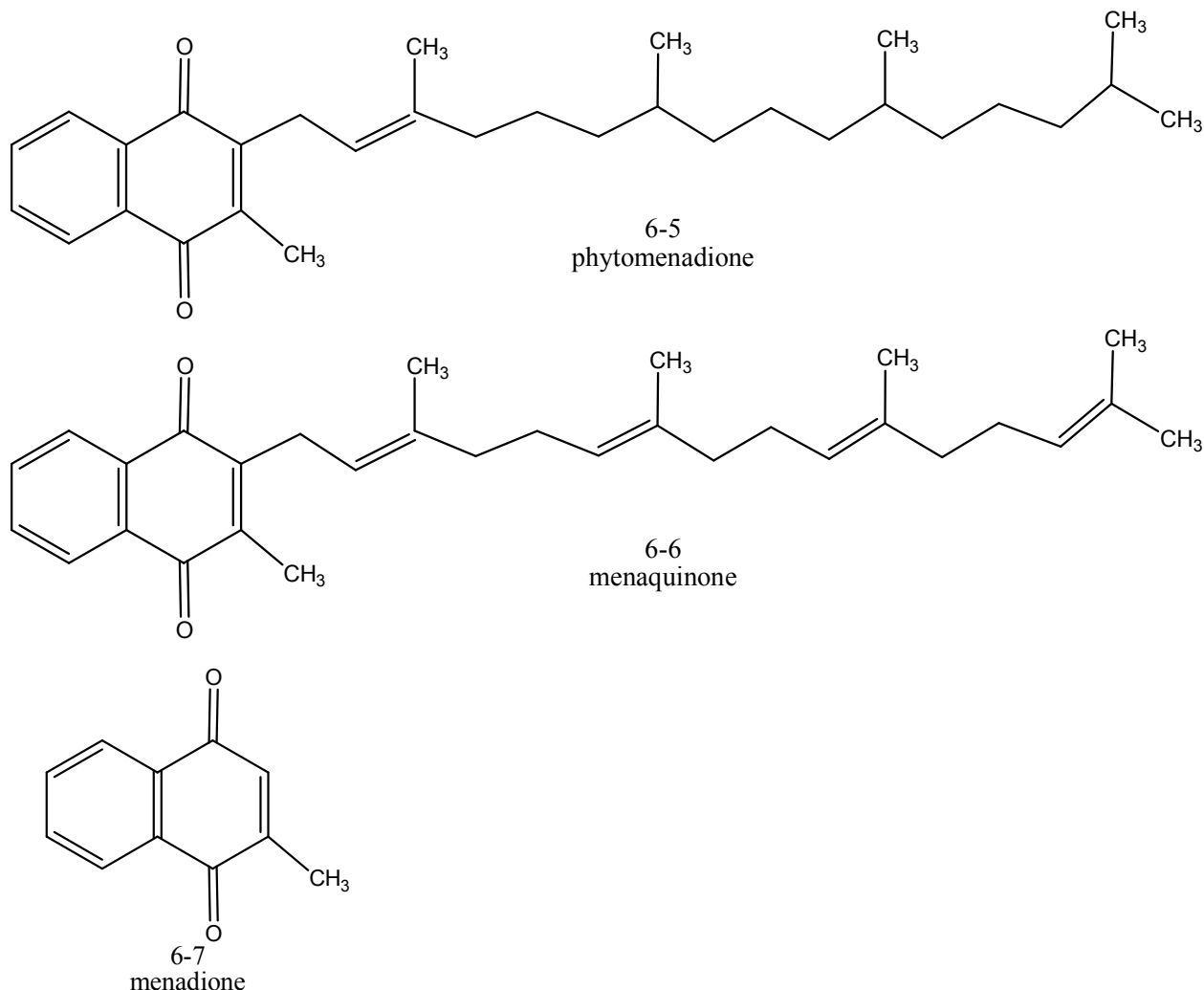
Vitamin K là một cái tên tập hợp mà bản thân nó bao gồm các dẫn xuất của naphthoquinon có tác dụng làm giảm khả năng chảy máu. Trong số đó thì vitamin K₁ (2-metyl-3-phityl-1,4-naphthoquinon) là có ý nghĩa hơn cả.

Vitamin K sử dụng trong làm đông máu có ba dạng:

- Vitamin K₁ (phytomenadionen (6-5), phylloquinon) có nguồn gốc thực vật.
- Vitamin K₂ (menaquinon (6-6)) do vi khuẩn gram âm đường ruột tổng hợp.

- Vitamin K₃ (menadion (6-7)) có nguồn gốc tổng hợp.

Vitamin K tan trong lipid, nhưng riêng vitamin K₃ ở dạng muối natribisulfite hoặc muối tetra natri tan trong nước vào cơ thể bị chuyển hóa thành vitamin K₃.



Vai trò sinh lý: Vitamin K giúp cho gan tổng hợp các yếu tố đông máu như prothrombin (II), VII, IX và X.

Dấu hiệu của sự thiếu hụt: Nhu cầu hàng ngày khoảng 1μg/kg. Khi thiếu hụt sẽ xuất hiện bầm máu dưới da, chảy máu đường tiêu hóa, răng miệng, đái ra máu, chảy máu trong sọ.

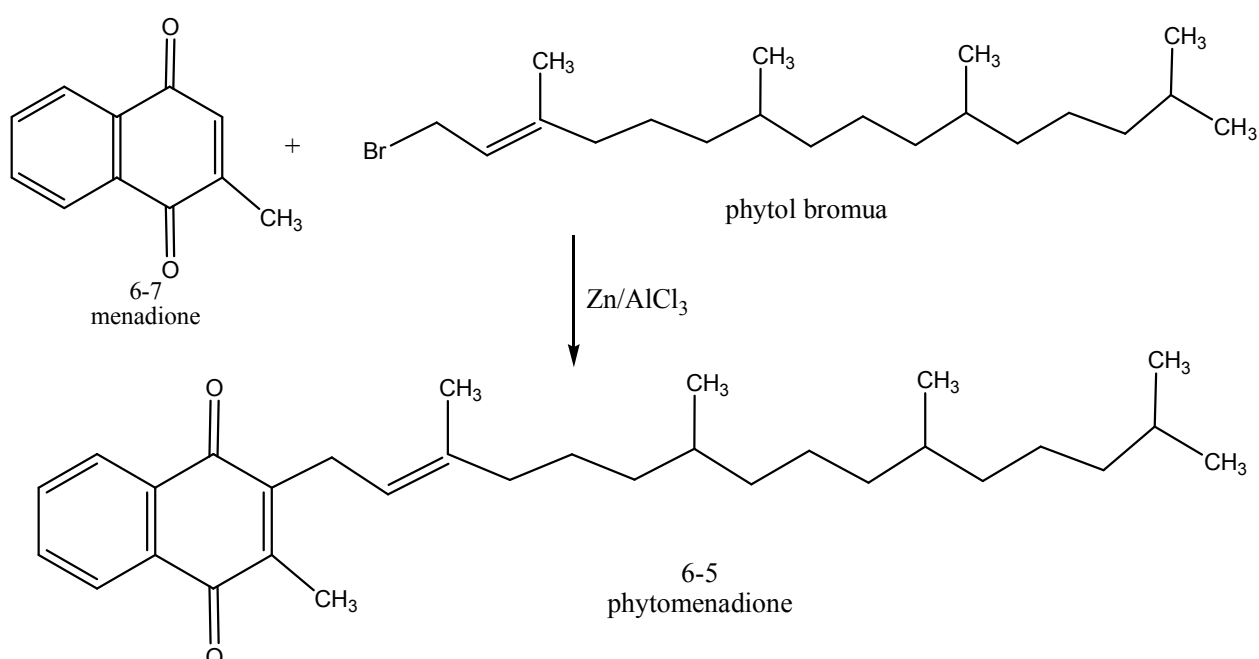
Được động học: Vitamin K tan trong dầu, khi hấp thu cần có mặt của acid mật. Loại tan trong dầu thông qua hệ bạch huyết vào máu, còn dạng tan trong nước hấp thu đi trực tiếp vào máu. Vitamin K₁ được hấp thu nhờ vận chuyển tích cực còn K₂, K₃ được hấp thu nhờ

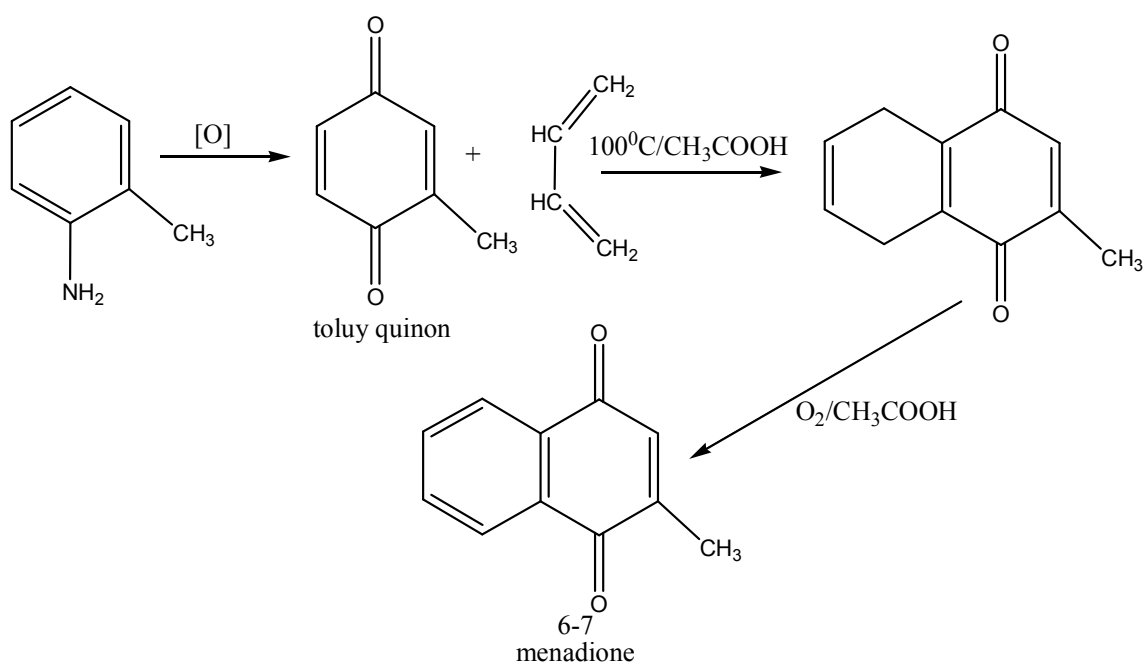
khuyết tán thụ động. Sau hấp thu vitamin K₁ tập trung nhiều ở gan và bị chuyển hóa nhanh thành chất có cực thải ra ngoài theo phân và nước tiểu.

Độc tính: Mặc dù có phạm vi điều trị rộng, nhưng có thể gặp thiếu máu tan máu và chết do vàng da tan máu ở trẻ dưới 30 tháng tuổi dùng vitamin K₃. Vitamin K₃ còn gây kích ứng da, đường hô hấp, gây đái albumin, gây nôn và có thể gây tan máu ở người thiếu G6PD.

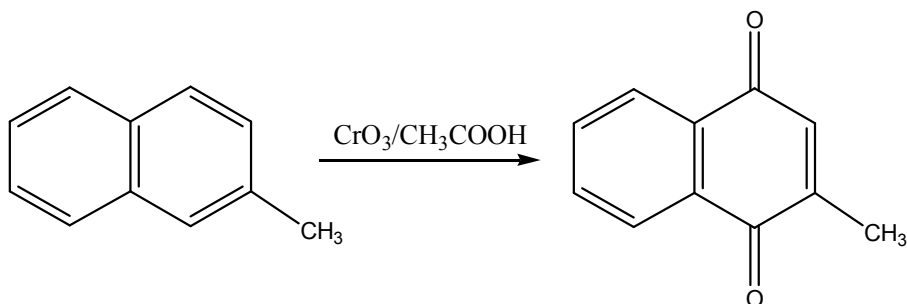
* Tổng hợp vitamin K:

Vitamin K₁ (phylloquinone (6-5)) ngoài việc chiết xuất từ các loại rau xanh thì vào những năm 1939, người ta cũng đã tổng hợp nó từ 2-metyl-naphthoquinon:





Quy mô công nghiệp:



2. Các thuốc làm đông máu khác

- Calci clorid CaCl_2 : Ca^{+2} cần để hoạt hóa các yếu tố VIII, IX và X để chuyển prothrombin sang thrombin.

- Coagulen: Là tinh chất máu toàn phần, đặc biệt có tinh chất của tiểu cầu. Dùng trong ngoại khoa ở người bệnh ưa chảy máu và trong những trạng thái chảy máu (ban chảy máu, đi ngoài ra máu v.v...).

- Carbazochrom (Adrenoxyl): Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thấm thành mạch, nên làm giảm thời gian chảy máu. Tác dụng sau khi tiêm 6 - 24 giờ (tiêm bắp 1,5 - 4,5 mg mỗi ngày hoặc uống 10 - 30 mg mỗi ngày). Chữa chảy máu do giòn mao mạch hoặc phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt.

- Ethamsylat và dobesilat calci: Làm tăng sức kháng mao mạch, giảm tính thấm thành mạch. Dùng phòng chảy máu cấp trong phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt, rong kinh.

- Vitamin P (flavonoid, rutosid rutin và dẫn xuất):

+ Rutosid và dẫn xuất nguồn gốc thực vật có hoạt tính vitamin P đều giảm tính thấm thành mạch và làm tăng sức kháng mao mạch do ức chế sự tự oxy hóa của adrenalin, và ức chế COMT ở gan, do đó kéo dài tác dụng của hormon này. Hoạt tính vitamin P biểu hiện rõ trên sự tổng hợp mucopolysacharid và glycoprotein của mô liên kết.

6.4.3.2. Thuốc làm đông máu tại chỗ

1. Enzym làm đông máu

Có hai loại enzym:

- Thrombokinase (prothrombinase): Là tinh chất của phủ tạng người và động vật, thường lấy ở não và phổi. Tinh chất này chứa thrombokinase và cả những yếu tố đông máu khác. Tác dụng không chắc chắn bằng thrombin. Dùng khi chảy máu ít, tại chỗ, thường xuyên (chảy máu cam, răng miệng) và cả trong trường hợp chảy máu nhiều (phối hợp với băng chặt).

- Thrombin: Chuyển fibrinogen thành fibrin đơn phân, rồi thành fibrin polymer không tan trong huyết tương. Chỉ dùng tại chỗ, tuyệt đối không tiêm tĩnh mạch (vì máu đang chảy sẽ gây đông máu nguy hiểm). Uống để chữa chảy máu dạ dày.

2. Những loại khác không phải enzym

- Các keo cao phân tử giúp tăng nhanh đông máu: Pectin, albumin v.v...

- Gelatin, fibrin dạng xốp tăng diện tiếp xúc, qua đó hủy tiểu cầu nhiều hơn, máu đông nhanh hơn.

- Muối kim loại nặng: Làm biến chất albumin, làm kết tủa fibrinogen và các protein khác của máu. Hay dùng dung dịch FeCl_3 10% bôi tại chỗ hoặc tắm bông FeCl_3 đắp lên vết thương.

- Thuốc làm săn: Làm co mao mạch nhỏ, nên chống đông. Thường dùng tanin, muối Al, Pb, Zn hoặc KMnO_4 pha loãng.

6.5. Các thuốc chống đông máu

Cục máu đông là kết quả của một loạt các hiện tượng xảy ra trong quá trình cầm máu với 3 giai đoạn chính là: co mạch, kết tập tiểu cầu, đông máu. Cục máu đông được hình thành trong cơ thể do nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra các cơn đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, đột quy, thuyên tắc khối tĩnh mạch... và đều để lại hậu quả nặng nề cho bệnh nhân, thậm chí có thể gây tử vong. Do vậy, việc sử dụng thuốc chống đông máu trong dự phòng và điều trị các bệnh do nguyên nhân huyết khối đóng vai trò rất quan trọng.

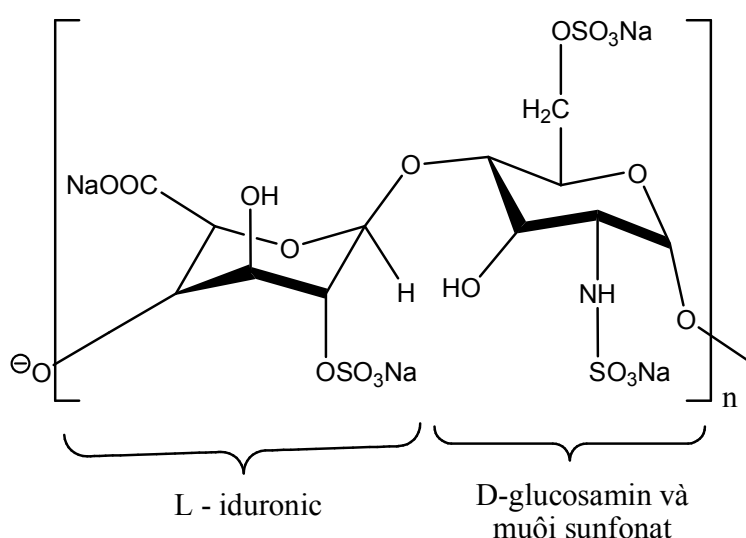
Có 3 nhóm thuốc chống đông máu chính được sử dụng trên lâm sàng với bản chất và cơ chế tác dụng khác nhau.

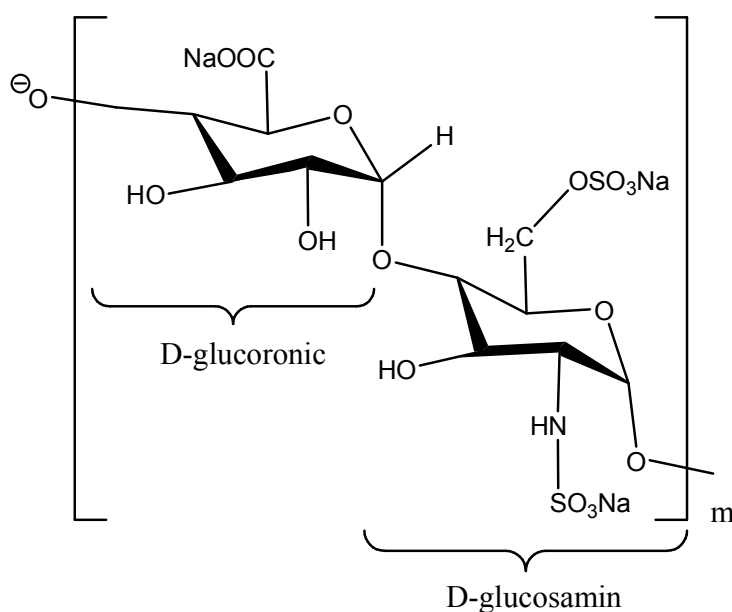
6.5.1. Heparin và các chế phẩm tương tự

Được gọi là Heparin vì chất này đầu tiên được phát hiện thấy nhiều ở gan động vật. Ngoài gan ra, heparin còn được tìm thấy ở thận, phổi, hạch bạch huyết, niêm mạc ruột. Sau này được tìm thấy ở dưỡng bào của các mô liên kết của cả gan, phổi, thận, tim, hạch bạch huyết. Dưỡng bào thường tập trung gần mạch máu để khi có đông máu ở mạch, heparin sẽ có ngay tại chỗ.

Hiện nay heparin được chiết xuất từ niêm mạc ruột lợn hoặc phổi trâu, bò hoặc bán tổng hợp.

Heparin là một polisaccharid (glucosaminoglican). Một đơn vị cấu trúc có tác dụng sinh học của heparin là tetrasaccharid được tạo thành từ hai disaccharid là D-glucosamin-axit L-iduronic (6-13) và D-glucosamin-axit D-glucoronic (6-14). Mỗi một mạch chứa 8-15 đơn vị này. Heparin có tính axit mạnh.





Trong thực tế điều trị hiện nay có 2 loại heparin: heparin thường (trọng lượng phân tử trung bình 12.000 - 15.000) và heparin trọng lượng phân tử thấp (trọng lượng trung bình 5.000).

Cơ chế và tác dụng chống đông máu: Heparin có tác dụng chống đông máu nhanh cả bên trong và ngoài cơ thể. Tác dụng của heparin tùy thuộc vào chiều dài chuỗi polysaccharid, tức là phụ thuộc vào trọng lượng phân tử heparin. Tác động chính của thuốc là chống thrombine. Thuốc tăng cường tác động của đồng yếu tố protein, antithrombine, trung hòa thrombine và như vậy nó chống lại sự chuyển dạng fibrinogen thành fibrin. Tác dụng này xảy ra tức thì. Cường độ của nó phụ thuộc vào tỷ lệ giữa số lượng heparin lưu hành và nồng độ thrombine hình thành. Ở nồng độ huyết tương cao (trên 30 microgam/ml) heparin ngăn chặn hoàn toàn sự chuyển dạng nói trên. Ở nồng độ huyết tương thấp hơn (2-10 microgam/ml) nó làm chậm đi sự hình thành fibrin và tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình tự bảo vệ sinh lý chống lại sự đông máu nội mạch và hình thành huyết khối. Heparin bị bất hoạt trong trường hợp cơ thể nhiễm toan.

Ứng dụng lâm sàng: Heparin được dùng dự phòng và điều trị các bệnh do huyết khối: dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu; điều trị thuyên tắc do huyết khối; dự phòng thành lập cục máu đông trong chạy thận nhân tạo; kết hợp trong điều trị hội chứng mạch vành cấp. Heparin trọng lượng phân tử thấp: Mặc dù heparin thường là một thuốc đã được sử dụng từ lâu và có ưu điểm là giá thành rẻ. Nhưng hiện nay, nó đã dần được thay thế bằng các heparin

trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, nadroparin) trong một số trường hợp do những ưu điểm nổi bật của chúng. Enoxaparin tiện dụng hơn do có thể tiêm dưới da, trong khi heparin thường phải tiêm tĩnh mạch; thời gian bán thải của enoxaparin dài hơn heparin thường 2 - 3 lần nên chỉ cần dùng 1 lần/ngày. Enoxaparin tác dụng chọn lọc lên yếu tố xa nên tác dụng ổn định, có thể dùng liều cố định theo cân nặng; còn heparin thường phải điều chỉnh liều theo tác dụng chống đông. Hơn nữa, hiệu quả của enoxaparin bằng hoặc hơn heparin thường, mà tác dụng phụ như chảy máu hay giảm tiểu cầu cũng ít gặp hơn.

6.5.1.2. Các heparinoit

Heparinoids là glycosaminoglycans là dẫn xuất của heparin, có nguồn gốc tự nhiên cũng như bán tổng hợp hoặc tổng hợp toàn phần mà tác dụng của chúng tương tự như heparin.

6.5.1.3. Hirudin

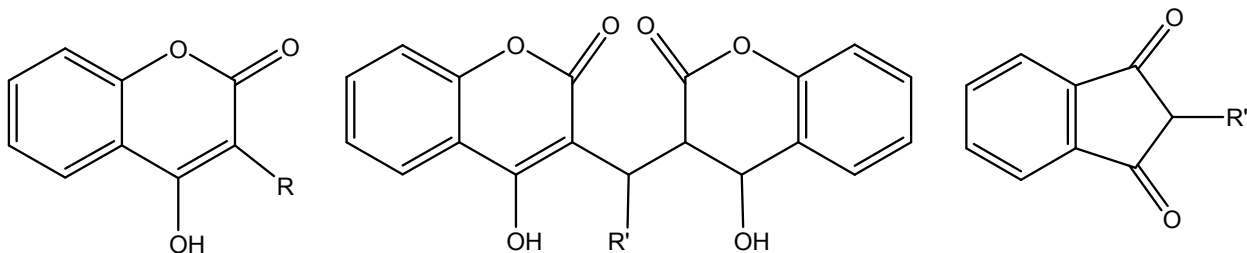
Hirudin là macropeptide có 65 acid amin, trọng lượng phân tử 7000 - 9000 được chứa trong tuyến đơn bào ở trong thực quản của ếch, vắt, có tác dụng chống đông máu do ngăn cản tác dụng của thrombin thông qua sự tạo phức với thrombin làm cho fibrinogen không chuyển thành fibrin.

Trong một số trường hợp, hirudin có lợi thế hơn các thuốc chống đông máu, làm tan huyết khối thường được sử dụng. Chẳng hạn như heparin, hirudin không can thiệp vào các hoạt động sinh học của các protein huyết thanh cũng như hoạt động mà không cần sự có mặt của antithrombin III.

6.5.2. Nhóm thuốc ức chế sự tổng hợp của các yếu tố đông máu ở gan (kháng vitamin K)

Đây là những thuốc chống hình thành cục máu đông dùng theo đường uống và có thể điều trị lâu dài cho người bệnh. Tác dụng của chúng kéo dài hơn của heparin nhưng xuất hiện muộn. Hơn nữa thế kỷ trước, người ta đã chứng minh các chất gây chảy máu cho các loài động vật ăn cỏ có trong cây cỏ ngọt, kể từ đó bằng con đường tổng hợp đã điều chế ra nhiều dẫn xuất có tác dụng chống đông máu. Có hai nhóm cấu trúc chính

- Các dẫn xuất của coumarine: 4-hidroxicoumarin (I), bishidroxicoumarin
- Các dẫn chất của indanedione



* Cơ chế tác dụng: Do dẫn xuất coumarin và indandion có cấu trúc gần giống vitamin K, nên ức chế cạnh tranh enzym epoxid -reductase làm cản trở sự khử vitamin K - epoxid thành vitamin K (yếu tố cần thiết cho quá trình tạo các tiền yếu tố đông máu).

Vì có khả năng làm giảm tỷ lệ thrombin và làm chậm sự hình thành thrombine, tạo thuận lợi cho tác dụng antithrombine sinh lý nên các AVK có tác dụng phòng ngừa sự hình thành huyết khối.

Hiệu quả điều trị không có ngay tức thì. Để tác động trên tỷ lệ prothrombine, thời gian gần cần thiết là 5 ngày, 36 giờ đối với yếu tố X, 24h đối với yếu tố IX, 4 giờ đối với yếu tố VII. Điều trị lâu dài là cần thiết để có được một sự giảm đông ổn định.

* Tác dụng phụ:

- Dùng liều cao, kéo dài gây rối loạn thẩm phân mao mạch, xuất huyết, rất nguy hiểm ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng, chấn thương, cao huyết áp.

- Dị ứng, rụng tóc, viêm gan, thận, tăng bạch cầu ưa acid, nhưng lại giảm hoặc mất bạch cầu hạt.

- Nước tiểu đỏ màu da cam.

- Warfarin: diệt khuẩn

* Chỉ định :

- + Phòng hoặc chữa bệnh tắc nghẽn mạch như: viêm tĩnh mạch, tắc mạch phổi, nhồi máu cơ tim.

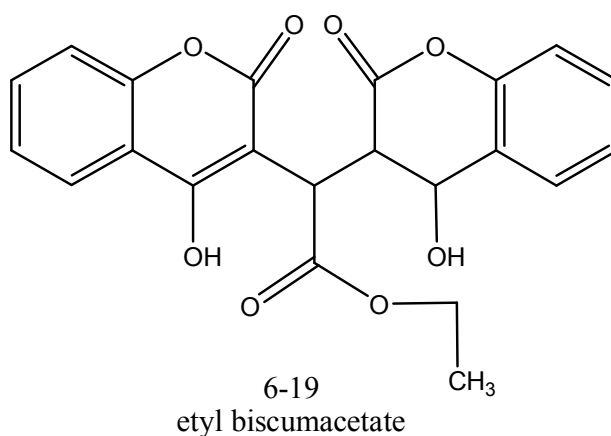
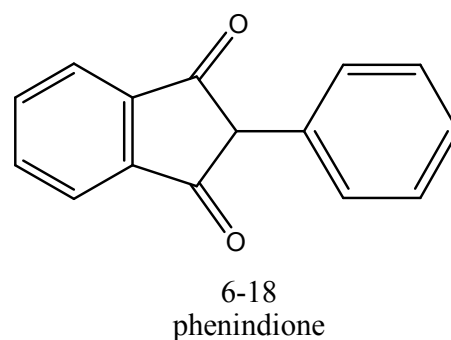
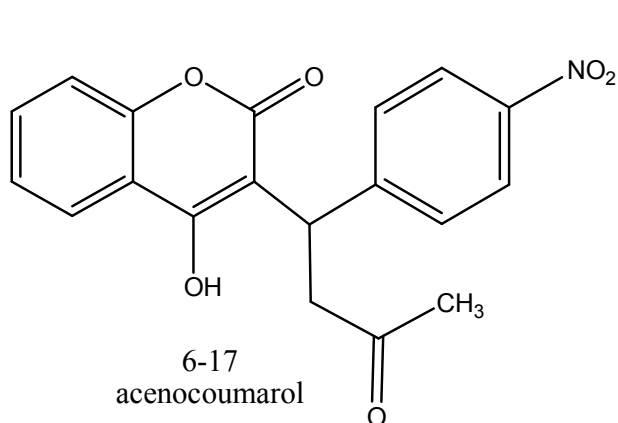
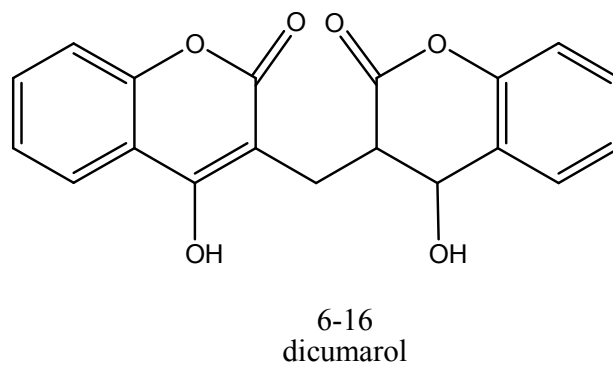
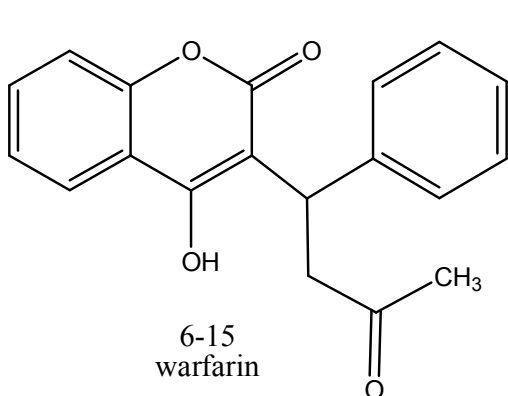
* Chống chỉ định: Phụ nữ có thai, cho con bú. Thuốc có thể đi qua rau thai, qua sữa. Nồng độ thuốc trong rau thai và trẻ em bú mẹ cao có thể gây xuất huyết cho thai nhi và trẻ bú mẹ. Nếu uống thuốc vào 3 tháng đầu thai kỳ có thể gây cho trẻ sơ sinh một số dị thường ở mũi, mắt, xương; cao huyết áp, viêm tụy cấp; loét dạ dày - tá tràng tiến triển; tai biến mạch máu não và tạng chảy máu.

* Các thuốc chính: theo thời gian tác dụng được chia thành ba loại chính

- Loại có ái lực cao với receptor, liều dùng thấp nhưng tác dụng bền: warfalin (6-15), dicumarol (6-16).

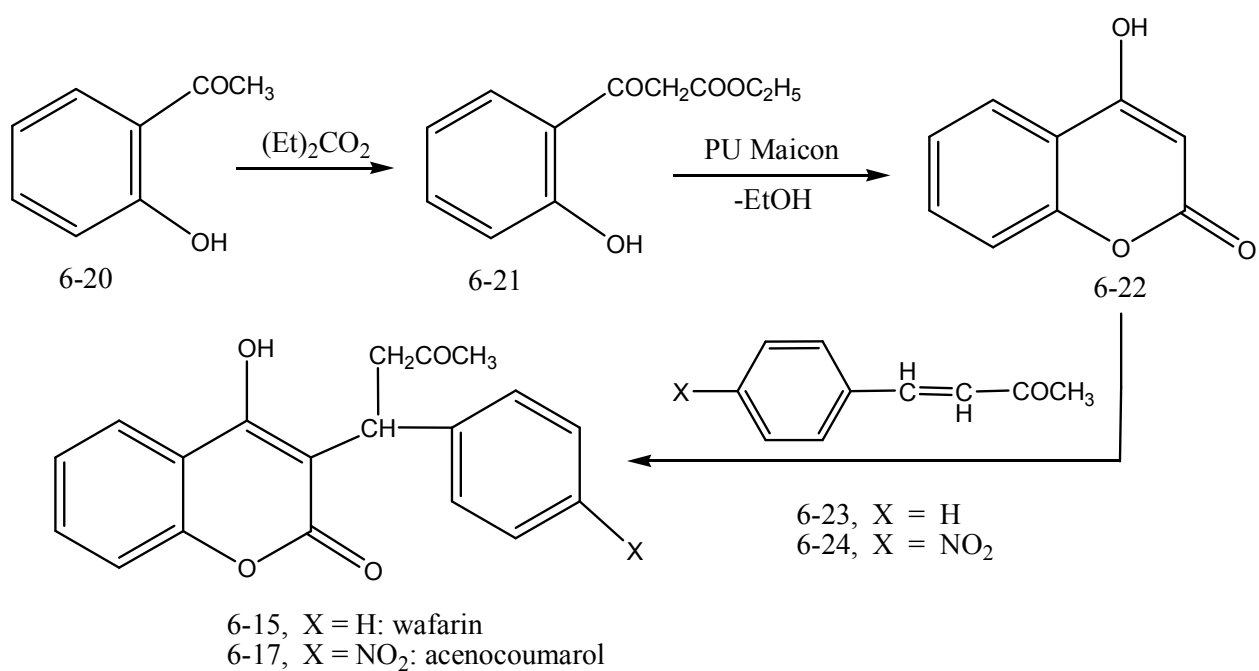
- Loại có tác dụng trung bình: acenocumarol (6-17), phenindione (6-18).

- Loại có tác dụng nhanh: etyl biscoumacetate (6-19).

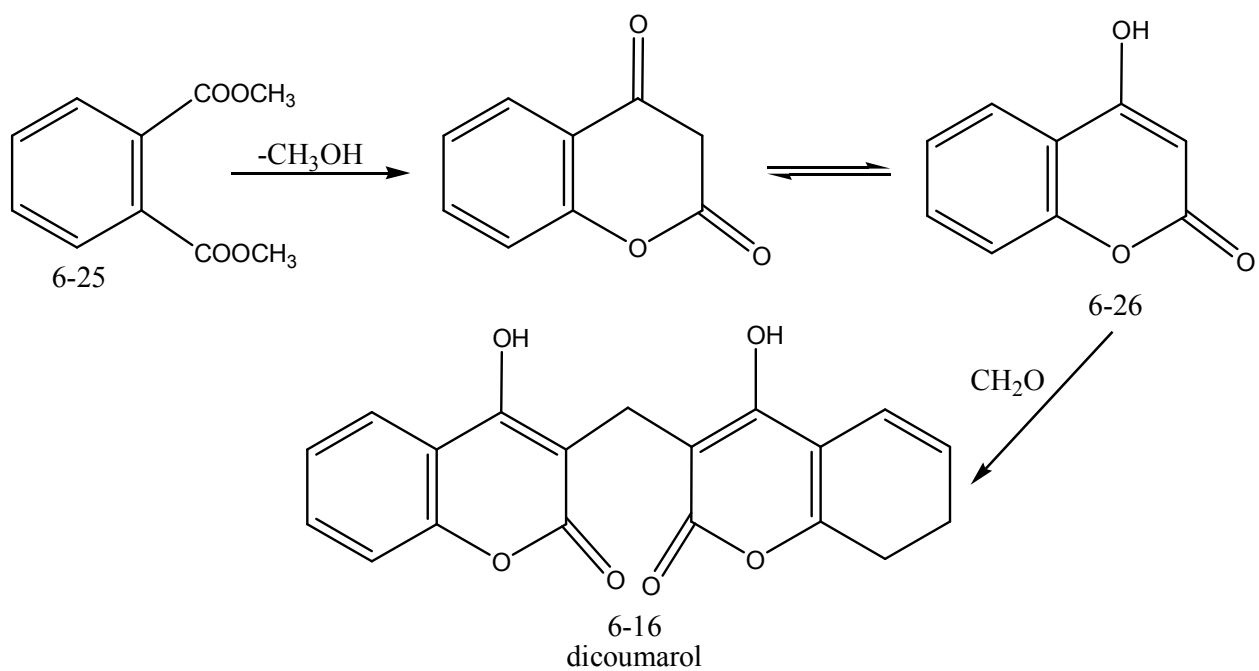


* Tổng hợp một số dẫn xuất của coumarin và indandion:

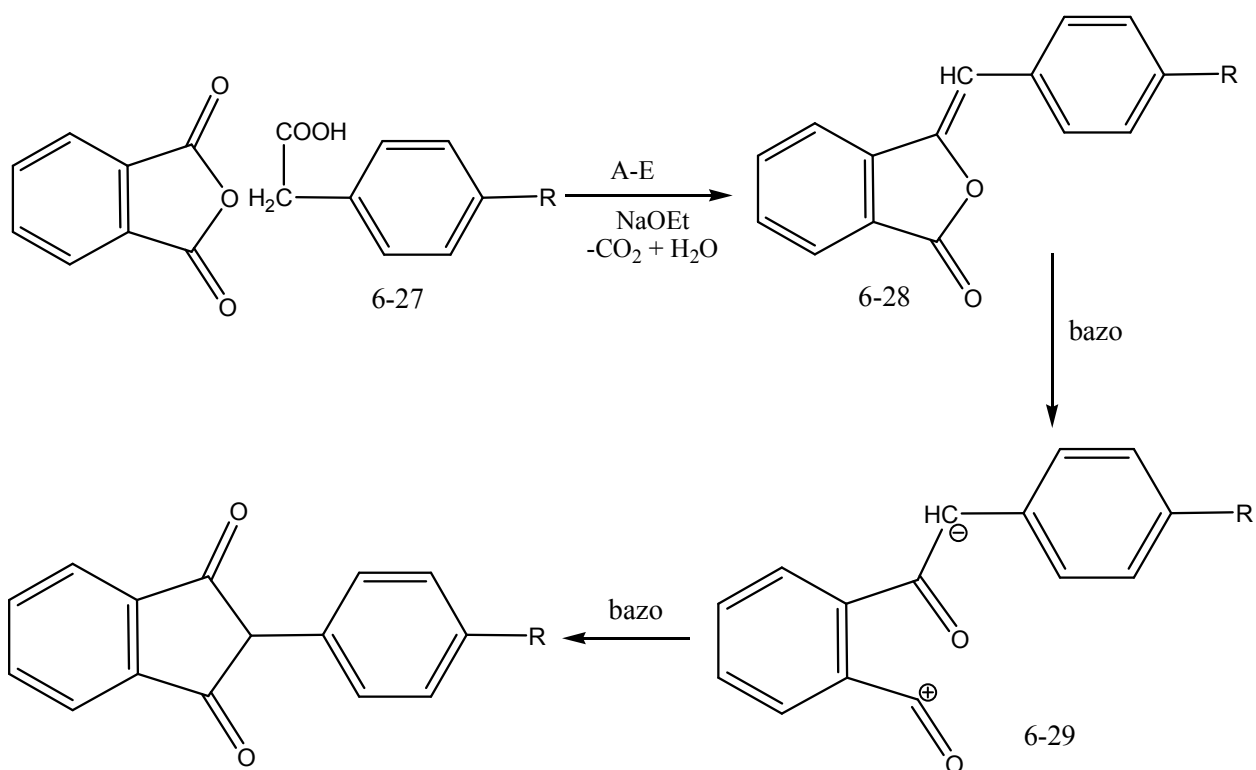
Tổng hợp wafarin (6-15) và acenocoumarol (6-17):



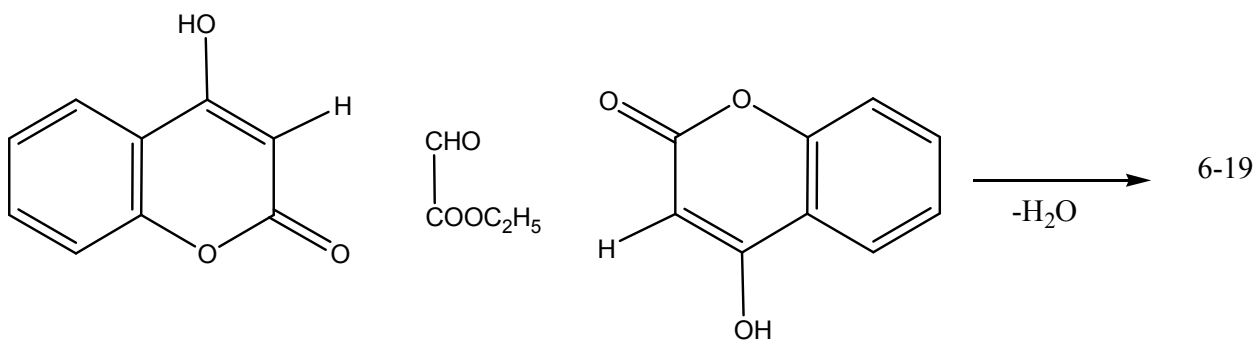
Tổng hợp dicoumarol (6-16)



Tổng hợp phenidione (6-18):



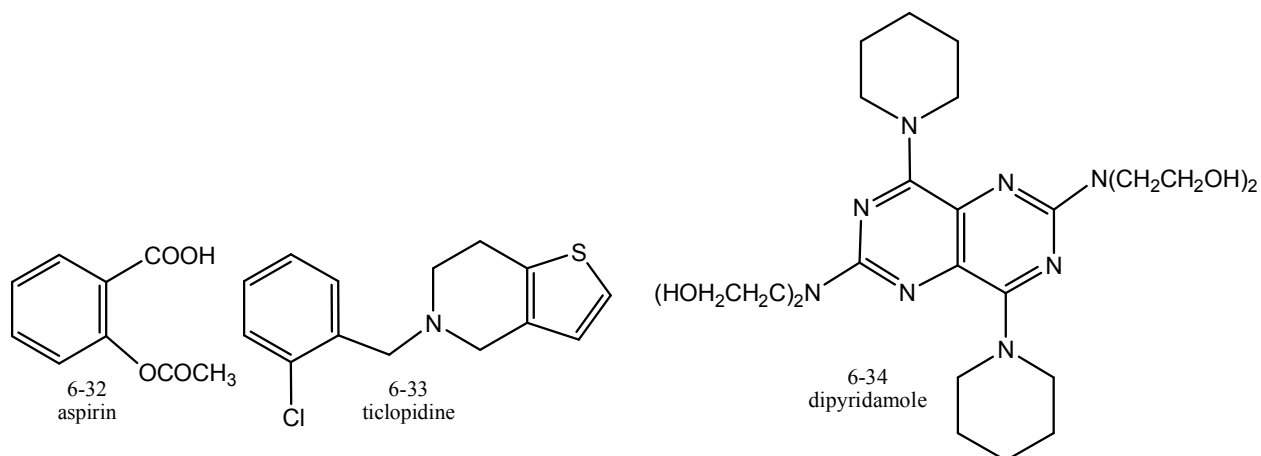
Tổng hợp etyl biscoumacetate:



6.5.3. Các thuốc chống kết dính tiểu cầu

Tiểu cầu là các đại bào của tủy sống, là những tế bào không nhân, hình đĩa, tích điện âm mạnh, đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn khởi đầu của quá trình đông máu. Trên bề mặt màng tiểu cầu có chứa các yếu tố đông máu I, V, VII và có các fibrinogen receptor (Gp IIb/IIIa) có đặc tính kết dính và kết tụ nên khi thành mạch bị tổn thương các tiểu cầu dính vào nơi bị tổn thương và dính vào nhau thành từng lớp tạo ra nút trắng tiểu cầu còn gọi là đính cầm máu Hayem. Trong quá trình kết dính, tiểu cầu còn giải phóng ra phospholipid giúp thúc đẩy quá trình tạo ra phức hợp prothrombinase.

Sự kết dính tiểu cầu là yếu tố tạo ra mảng xơ vữa động mạch và gây nên tắc mạch. Hiện có một số thuốc chống kết dính tiểu cầu được sử dụng trong lâm sàng để phòng và điều trị huyết khối như: thuốc chống viêm phi steroid (aspirin), dipyridamol, ticlopidin, clopidogrel và thuốc ức chế glycoprotein IIb/IIIa.



* Aspirin (acid acetylsalicylic): Ngoài tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm, aspirin còn có tác dụng chống đông vón tiểu cầu.

- Dùng liều thấp duy nhất 10mg/kg cân nặng, cách quãng 48 giờ, aspirin ức chế 90% cyclooxygenase của tiểu cầu, rất ít ảnh hưởng đến cyclooxygenase của nội mô mao mạch nên ảnh hưởng không đáng kể sự tổng hợp của prostacyclin I₂. Do vậy, tác dụng chống kết dính tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu ở liều này là tối đa. Dùng liều cao aspirin không chỉ ức chế COX ở tiểu cầu mà còn ức chế COX ở nội mô mao mạch nên hiệu quả chống kết dính tiểu cầu không cao.

- Ngoài ức chế COX ở tiểu cầu, aspirin còn làm ổn định màng tiểu cầu, hạn chế sự giải phóng ADP và phospholipid nên giảm sự kết dính tiểu cầu và tăng thời gian chảy máu.

- Chỉ định: dùng aspirin trong phòng và điều trị huyết khối động - tĩnh mạch với liều duy trì 75 mg/ngày..

- Chống chỉ định và tác dụng không mong muốn (xin xem bài thuốc hạ sốt, giảm đau và chống viêm).

- Hết sức thận trọng khi phối hợp aspirin với thuốc chống kết dính tiểu cầu khác và thuốc chống đông máu như heparin, dẫn xuất coumarin.

* Dipyridamol (Persantone, Peridamol): Vừa có tác dụng giãn mạch vành, vừa có tác dụng chống đông vón tiểu cầu do :

- Ức chế sự nhập adenosin vào tiểu cầu và ức chế adenosin desaminase làm tăng adenosin trong máu. Adenosin tác động lên A₂-receptor làm giảm sự đông vón tiểu cầu.
- Ức chế phosphodiesterase làm tăng AMP v trong tiểu cầu.
- Chỉ định: thuốc được phối hợp với warfarin trong phòng huyết khối ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo.

* Ticlopidin (Ticlid): Do ticlopidin tương tác với glycoprotein IIb/III a receptor của fibrinogen làm ức chế sự gắn fibrinogen vào tiểu cầu hoạt hóa, ngăn cản sự kết dính tiểu cầu.

6.5.4. Các thuốc làm tiêu fibrin

Cục máu đông có thể tan trở lại nhờ quá trình tiêu fibrin. Đó là quá trình ngược với đông máu. Bình thường, enzym plasmin xúc tác cho sự tiêu fibrin trong máu ở thể không hoạt tính gọi là plasminogen. Trong điều kiện nhất định, các chất hoạt hóa (kinase, activator) được giải phóng ra khỏi tổ chức, hoạt hóa plasminogen tạo thành plasmin. Plasmin vừa tạo thành giúp fibrin trở thành chất phân hủy tan được.

Các thuốc làm tăng tiêu fibrin có hai loại:

- Loại enzym phân hủy protein.
- Loại chất hoạt hóa plasminogen: chất hoạt hóa máu và hoạt hóa ở mô.

6.5.4.1. Các enzym thủy phân protein

Mỗi một loại men proteaz có nguồn gốc từ động vật và các chất độc từ nọc rắn có nguồn gốc enzym phân hủy được fibrin (cả fibrinogen) nên về mặt lý thuyết có thể sử dụng để phá tan các cục máu. Các proteaz có nguồn gốc lên men cũng phá hủy được fibrin nhưng tất cả các enzym phân hủy anbumin này không chỉ phá hủy fibrin mà những nhân tố đông máu khác cũng như những anbumin khác của huyết tương cũng bị phân hủy. Vì tác dụng không đặc hiệu này của chúng mà không được sử dụng trong điều trị.

6.5.4.2. Các chất hoạt hóa plasminogen

Chất hoạt hóa plasminogen là những chất giúp giải phóng chất hoạt hóa (kinase, activator) để hoạt hóa plasminogen hoặc tăng tổng hợp plasminogen và cuối cùng làm cho fibrin trở thành chất phân hủy tan được. Thường dùng ethylestrenol, phenformin,

nicotinamid. Dùng khi cơ thể không tự giải phóng được chất hoạt hóa, ví dụ khi ứ máu tĩnh mạch do tai biến huyết khối tĩnh mạch, hoặc phòng tái phát viêm tĩnh mạch.

1. Urokinase (Abbokinase)

Là endopeptidase, gồm 2 chuỗi đa peptid chứa 411 acid amin, trọng lượng phân tử 53000, được phân lập từ nước tiểu người (URO = urine = nước tiểu) hoặc từ nuôi cấy tế bào phôi thận người.

Urokinase xúc tác cho phản ứng cắt liên kết peptid của plasminogen (plasminogen có 791 acid amin) tạo thành lys-plasminogen và chuyển thành plasmin. Lysin cuối cùng của plasmin là vị trí gắn có ái lực cao với fibrin giúp cho sự thủy phân fibrin.

2. Streptokinase (SK, Streptase)

Gồm một chuỗi đapeptid, phân tử lượng 48000, được phân lập từ liên cầu tan máu nhóm A. Streptokinase kết hợp với plasminogen theo tỷ lệ đồng phân tử (equimolar) tạo thành phức hợp SK-plasminogen. Phức hợp này cắt liên kết arginin -valin ở vị trí 560 của plasminogen chuyển thành SK-plasmin có hoạt tính tiêu fibrin.

Ngoài tiêu fibrin, Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều thấp thời gian bán thải khoảng 18 phút streptokinase còn xúc tác cho phản ứng thủy phân nucleoprotein thành các base purin tự do và pyrimidin nucleotid, do vậy làm loãng các dịch đông đặc như mủ. Nhưng khi tiêm liều cao hoặc liều thấp kéo dài thì thời gian bán thải đạt 83 phút vì hết hiện tượng kết hợp kháng thể kháng streptokinase do đã bão hòa. Thuốc bị chuyển hóa và thải trừ qua thận.

- Trong quá trình dùng thuốc có thể gặp một số tác dụng không mong muốn: chảy máu, dị ứng hay gặp vào ngày thứ 8, nên sau khi dùng thuốc 8 ngày, cần phải chuyển sang dùng thuốc khác.

3. Anistreplase (Aminase)

Là phức hợp của plasminogen người tinh khiết và streptokinase của vi khuẩn đã được acetyl hoá để bảo vệ vị trí hoạt động của enzym. Khi sử dụng, nhóm acetyl được thủy phân, giải phóng phức hợp streptokinase - chất tiền hoạt hoá thành phức hợp, hoạt hoá plasminogen thành plasmin. Thuốc có tác dụng trên plasminogen của cục máu đông mạn hơn plasminogen tự do nên làm tan cục huyết khối nhanh.

Ngoài cơ chế trên thuốc còn làm giảm yếu tố V, VIII và chất ức chế tiêu fibrin o-2-antiplasmin.

4. Chất hoạt hoá plasminogen mô (t-PA, Alteplase)

Là một protease sản phẩm của kỹ thuật tái tạo gen chứa 527 acid amin có tác dụng trên plasminogen gắn với fibrin mạnh gấp vài trăm lần plasminogen tự do. Khi lượng fibrin thấp tác dụng chuyển plasminogen thành plasmin thấp. Thuốc có thời gian bán thải ngắn 5 - 10 phút. Trong nhồi máu cơ tim cấp tiêm tĩnh mạch 15 mg sau đó truyền tĩnh mạch 50 mg trong 30 phút và trong 60 phút tiếp theo truyền 35 mg (tổng liều truyền trong 90 phút không vượt quá 100 mg).

5. Reteplase (r-PA, Retavase, Rapilysin)

Là chất hoạt hoá plasminogen tái tổ hợp thuộc thể hệ thứ 3, tác dụng giống Alteplase nhưng cường độ và thời gian xuất hiện tác dụng nhanh hơn. Thuốc được dùng trong nhồi máu cơ tim cấp khởi đầu tiêm chậm tĩnh mạch 10 đơn vị trong 2 phút sau đó cứ 30 phút tiêm thêm 10 đơn vị.

6. Tenecteplase (Metalyse)

Thuốc mới có tác dụng tiêu fibrin và chỉ định như reteplase, tiêm tĩnh mạch toàn bộ liều 500-600 mcg/kg nhưng không vượt quá 50mg.

Chỉ định và chống chỉ định của các thuốc tiêu fibrin

* Chỉ định:

- Tắc nghẽn động, tĩnh mạch
- Nhồi máu cơ tim
- Viêm mủ, động máu màng phổi hoặc ở các khớp xương hay các hạch dùng streptokinase tại chỗ.

- Bơm vào ống dẫn lưu mủ để tránh tắc (streptokinase).

* Chống chỉ định

- Sau khi phẫu thuật chưa quá 8 ngày; mới đẻ hoặc sảy thai chưa quá 4 ngày; cao huyết áp nghiêm trọng, quá trình cầm máu bất thường; cơ địa dị ứng; mới dùng streptokinase chưa quá 6 tháng; mới bị bệnh do liên cầu; có thai (thuốc không qua rau thai, nhưng đề phòng bong rau sớm); chảy máu đường tiêu hóa nặng trong vòng 3 tháng; tiền sử tai biến mạch máu não; viêm màng ngoài tim cấp; phẫu thuật động mạch chủ; viêm tụy cấp; bệnh gan nặng.

6.5.5. Thuốc chống tiêu fibrin

Có trạng thái bệnh làm tiêu nhanh fibrin, gây chảy máu trầm trọng, ví dụ khi người bị bệnh tăng plasmin trong máu. Plasmin không những làm tiêu fibrin, mà còn kết hợp với một số yếu tố đông máu và hủy hoại chúng, làm cơ chế đông máu càng rối loạn.

Những phân tử mới sinh do fibrin bị hủy cũng kết hợp lại với fibrin để cho phức hợp không đông được nữa. Những chất phân hủy này còn làm cho tiểu cầu không ngưng kết thành cục được. Kết quả làm chảy máu trầm trọng.

Thuốc làm giảm sự tiêu fibrin sẽ có tác dụng cầm máu. Thuốc chống tiêu fibrin có hai loại:

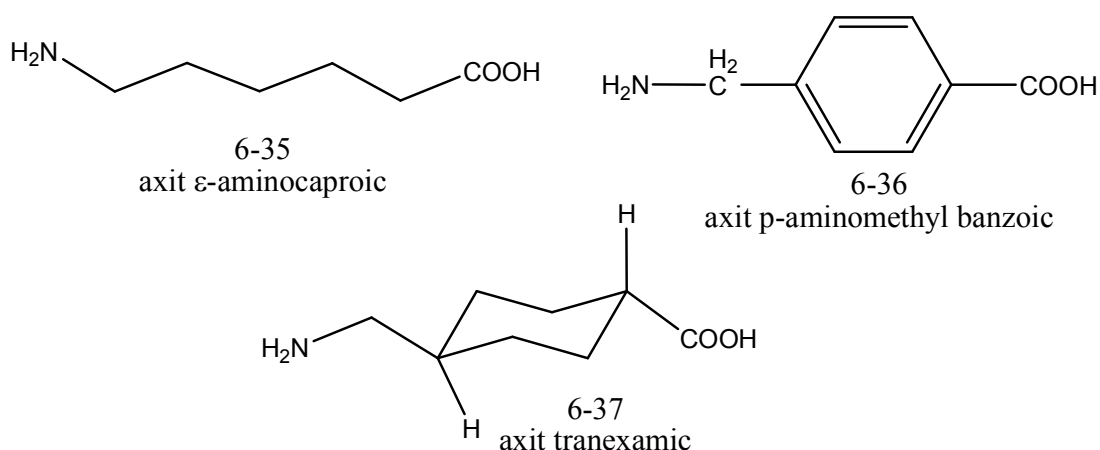
- Thuốc là các chất ức chế có nguồn gốc tự nhiên (aprotinin) là các chất có cấu trúc polipeptit, có tác dụng ức chế protease. Do cấu trúc là polipeptit nên thuốc chỉ hiệu quả ngoài đường tiêu hóa nên việc sử dụng bị hạn chế.

- Là các đa peptit base. Aprotinin (Trasylo1) là thuốc ức chế protease gồm 58 acid amin, có 3 cầu nối disulfur, phân tử lượng 6500, lấy từ tuyến mang tai, phổi, gan. Điều chế đất tiền, thời gian bán thải ngắn: 150 phút; chỉ tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch với liều lượng tùy thuộc vào chỉ định. Phòng chảy máu khi phẫu thuật tim mở liều 2000000 đơn vị, chảy máu do tăng plasmin máu khởi đầu 500000-1000000 đơn vị.

Thuốc tạo phức với plasmin để cho phức hợp mới “aprotinin -plasmin” không có hoạt tính plasmin. Aprotinin còn ức chế được các enzym hủy protein khác nữa, như trypsin, chymotrypsin, kalikrein.

Aprotinin thải qua nước tiểu dưới dạng mất hoạt tính, nên không dùng để chống tiêu fibrin đường tiết niệu. Dùng nhiều lần có thể gây những phản ứng quá mẫn ở người có cơ địa dị ứng.

- Các chất ức chế tổng hợp: trong số các chất ức chế tổng hợp sử dụng thành công trong điều trị hiện nay phải kể tới các thuốc sau



* Acid ω - aminocaproic

Có cấu trúc giống lysine có tác dụng chống tiêu fibrin nhờ hai nhóm amin và carboxyl cách nhau 0,7nm, ức chế sự hoạt hóa của plasminogen, kìm hãm không cho plasmin tác động lên fibrin, làm cho fibrin không bị giáng hóa bởi plasmin nữa.

Thuốc không ức chế được các chất hoạt hóa plasminogen (kinase, activator). Thuốc có thể uống 24 gam chia làm 4 lần trong ngày hoặc tiêm chậm tĩnh mạch 5 - 7,5g để dự phòng hoặc điều trị chảy máu.

* Acid tranexamic (Cyclokapron) là đồng đẳng và có tính chất, tác dụng giống acid ω - aminocaproic, có thể tiêm tĩnh mạch hoặc uống để phòng chảy máu sau mổ tuyến tiền liệt, nhỏ răng ở người bị hemophilia hoặc quá liều thuốc tiêu cục máu đông hoặc phụ nữ bị đa kinh với liều 2 - 4g/24 giờ, chia làm 3 lần.

Áp dụng điều trị của thuốc chống tiêu fibrin

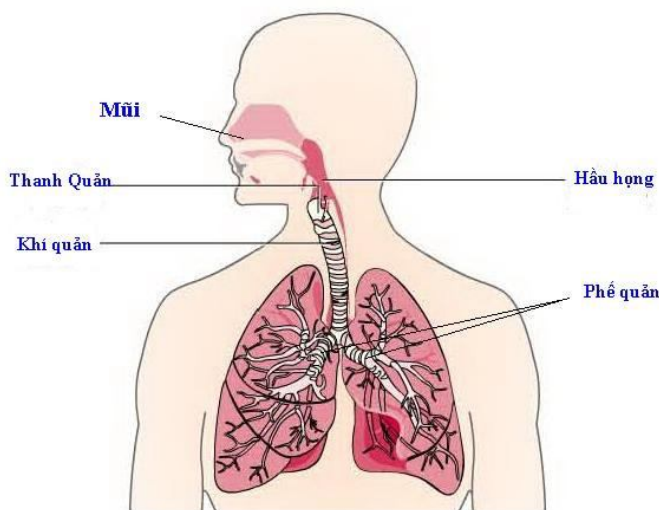
- Chỉ định: Dùng trong trạng thái tiêu fibrin nguyên phát, tiêu fibrin cấp, dự phòng chảy máu sau phẫu thuật tạo hình, tai mũi họng, cắt bỏ tuyến tiền liệt v.v...

- Chống chỉ định: Độ tính của Acid ω - aminocaproic và acid tranexamic rất ít, tuy nhiên cần dùng thận trọng khi suy thận nặng (có thể gây tích lũy thuốc), khi có tiền sử hoặc đã có biểu hiện huyết khối tắc tĩnh mạch hoặc động mạch.

CHƯƠNG 7. THUỐC TÁC DỤNG TỚI CÁC CƠ QUAN HÔ HẤP

7.1. Hệ hô hấp

Hệ hô hấp: gồm có mũi, thanh quản, khí quản, phế quản và phổi, có nhiệm vụ đưa ô-xi trong không khí vào phổi và thải khí cac-bô-nic ra môi trường ngoài.



Hầu họng giống như một ngã tư giao nhau giữa một bên là mũi & khí quản, bên còn lại là miệng & thực quản. Điều này có nghĩa là lượng không khí hít vào có thể mang theo bụi bặm chứa mầm bệnh gây ra viêm nhiễm cho hệ hô hấp lẫn hệ tiêu hóa trên, mà cụ thể là vùng hầu họng.

Thanh quản là đoạn đầu tiên của ống dẫn khí vào cơ thể. Thanh quản có chứa hai dây thanh có chức năng chính trong việc phát ra các âm tiết khác nhau trong ngôn ngữ & những âm thanh khác phát ra từ mũi miệng.

Khí quản là một ống có cấu tạo chủ yếu là sụn, bắt nguồn từ thanh quản rồi chạy song song với thực quản bên trong lồng ngực. Đầu còn lại của khí quản được chia là hai nhánh lớn để dẫn khí vào từng phổi qua vô số các nhánh dẫn khí được phân chia tiếp theo (gọi là **tiểu phế quản**) đến từng vị trí trong mô phổi. Các tiểu phế quản dẫn khí đến phổi làm thổi phồng các túi khí bên trong phổi (gọi là **phế nang**), nơi diễn ra quá trình trao đổi khí với hồng cầu. Từ hai nhánh phế quản vào hai phổi, sự phân chia thành các tiểu phế quản & tiểu tiểu phế quản cần thiết để dẫn khí cho cả 300-400 phế nang cho mỗi buồng phổi.

Quá trình trao đổi khí xảy ra do việc tiếp xúc giữa hồng cầu với không khí giàu oxy trong phế nang. Các hemoglobin có trong hồng cầu bắt giữ lấy các phân tử oxy & nhả ra các phân tử CO₂ vào phế nang. Đây là chức năng cơ bản và thiết yếu nhất của hệ hô hấp.

Hiển nhiên CO₂ sẽ bị thải ra ngoài trong thì thở ra, còn O₂ được đem đến cung cấp cho tế bào để đốt cháy nhiên liệu tạo ra năng lượng cho mọi hoạt động của cơ thể. Quá trình này cứ tiếp diễn từng ngày, từng giờ, từng phút, từng giây để duy trì chức năng cơ bản của sự sống.

Cơ hoành đóng vai trò chủ đạo trong quá trình hít thở. Một khi cơ hoành đẩy lên trên, tạo ra một sức nén làm nhỏ lồng ngực lại và có tác dụng đẩy khí ra ngoài, gọi là **thì thở ra**. Tương tự, để hít vào, cơ hoành sẽ hạ xuống làm gia tăng thể tích bên trong lồng ngực, kéo theo sự giãn nở của hai buồng phổi làm cho không khí tuồn đầy vào bên trong, gọi là **thì hít vào**. Nín thở là một động tác cố gắng làm bất động cơ hoành và thể tích lồng ngực được giữ nguyên, khí sẽ không lưu chuyển ra vào.

Những bệnh lý gặp phải ở hệ hô hấp:

Hen suyễn: Trên 20 triệu người Mỹ mắc chứng bệnh này và đây là nguyên nhân chính làm gián đoạn việc học hành của trẻ. Suyễn lâu ngày dẫn đến tình trạng nhiễm trùng phổi mạn tính gây ra tắt nghẽn, co hẹp đường thở. Tình trạng hen suyễn không chỉ là những dạng trầm trọng như Bạn thường thấy. Những trường hợp có xuất hiện khó thở mỗi khi hít phải các chất gây kích thích như khói thuốc lá, bụi bặm hoặc lông xúc vật cũng đã là tình trạng của suyễn rồi.

Viêm phế quản: Viêm phế quản thường thấy ở những người hút thuốc hoặc làm việc trong môi trường nhiều bụi bặm hoặc các hóa chất gây độc. Khi viêm phế quản, các niêm mạc phế quản tăng tiết dịch quá mức gây ra tình trạng kích thích ho nhiều và tăng khạc đàm dãi.

Cảm cúm: Cảm cúm gây ra bởi 200 loại virus khác nhau & gây viêm nhiễm ở đường hô hấp trên (mũi, họng & thanh quản). Cảm cúm là bệnh thường thấy nhất gây ra nhiễm trùng hô hấp. Các triệu chứng bao gồm sốt nhẹ, ho, đau đầu, chảy nước mũi, hắt hơi & đau họng.

Ho: Ho là một triệu chứng chứ không phải là một bệnh lý. Có nhiều loại ho do nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra. Triệu chứng ho có thể của một bệnh lý rất nhẹ hoặc

thậm chí của một bệnh lý trầm trọng như ung thư phổi chẳng hạn. Một số bệnh lý gây ho thường gặp là cảm cúm, suyễn, viêm xoang, dị ứng, viêm phổi, ...

Bệnh tăng tiết đàm nhớt: là một bệnh lý có liên quan đến di truyền gây ra tình trạng bất thường chất nhầy ở bên trong lòng đường thở, gây hẹp đường thở gây ra khó thở & phổi dễ bị nhiễm trùng hơn.

Viêm phổi: Viêm phổi là tình trạng nhiễm khuẩn sâu bên trong hai buồng phổi. Viêm phổi có thể do virus (influenza), có thể do vi khuẩn (thường thấy do vi khuẩn *Streptococcus Pneumoniae*). Viêm phổi gây ra sốt, tổn thương các nhu mô phổi, khó thở.

Thuốc sử dụng để điều trị các bộ phận của hệ thống hô hấp:

- Thuốc tác dụng tới niêm mạc mũi
- Thuốc làm giãn phế quản
- Thuốc có tác dụng long đờm
- Thuốc chống ho
- Thuốc kích thích hô hấp, thuốc hồi sức hô hấp
- Thuốc chữa hen

7.2. Các nhóm thuốc tác dụng tới hệ hô hấp

7.2.1. Thuốc tác dụng tới niêm mạc mũi

Mũi như ngôi nhà không cửa, vì vậy bụi bặm vi trùng, virút gây bệnh thường xuyên có mặt trong mũi của chúng ta. Nếu không làm vệ sinh hàng ngày, mũi sẽ dơ như nhà không được quét dọn vậy. Cũng chính vì mũi thông với môi trường bên ngoài nên khi chữa hết viêm mũi đợt này, sau đó không giữ gìn kỹ có thể bị tiếp đợt sau làm cho chúng ta nghĩ viêm mũi, viêm xoang không điều trị hết.

Thường thì người ta nói viêm mũi, nặng nữa vào xoang thì nói viêm xoang. Khi viêm mũi xoang thì niêm mạc mũi bị sung huyết sưng nề làm chảy mũi nghẹt mũi.

Viêm mũi có nhiều loại, viêm mũi do nhiễm khuẩn, viêm mũi do nhiễm virút, viêm mũi do dị ứng thời tiết... Viêm mũi theo thời tiết gọi là viêm mũi dị ứng theo mùa. Khi cơ thể khỏe mạnh thì thời tiết có thay đổi cũng ít bị bệnh. Nhưng khi người không khỏe lại thêm có cơ địa dị ứng thì chỉ cần thay đổi thời tiết, hay hít phải bụi bặm hoặc hít phải hóa chất cũng có thể sổ mũi, hắt hơi...

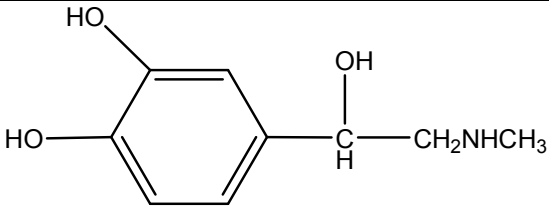
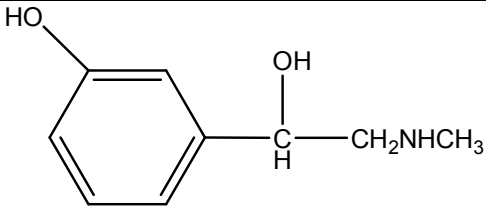
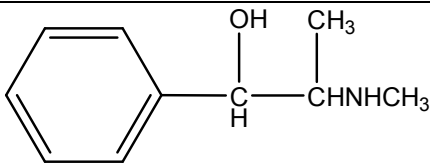
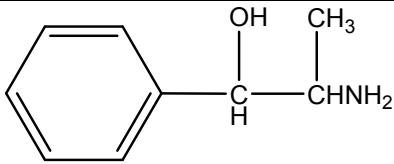
Triệu chứng của viêm mũi:

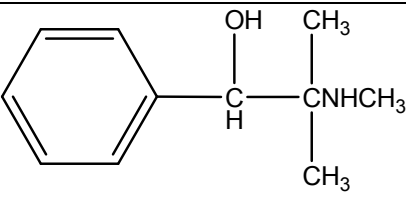
- Đau họng thường xuyên
- Khàn giọng
- Nghẹt mũi thường xuyên mà không có các triệu chứng khác.
- Thường phải thở bằng miệng (đặc biệt lúc ngủ) và hay gặp ở trẻ em.
- Ngủ thường hay ngáy
- Trẻ em hay bị nhiễm trùng tai giữa
- Thường hay bị nhức đầu mà không có nguyên nhân khác
- Ho, đặc biệt trẻ em lúc nằm ngủ ban đêm
- Mũi mất cảm giác về mùi
- Thường hay bị rối loạn giấc ngủ.

Các thuốc tác dụng tới niêm mạc mũi: chia thành 3 nhóm cấu trúc

7.2.1.1. Các dẫn xuất của β -phenyl-etylamin

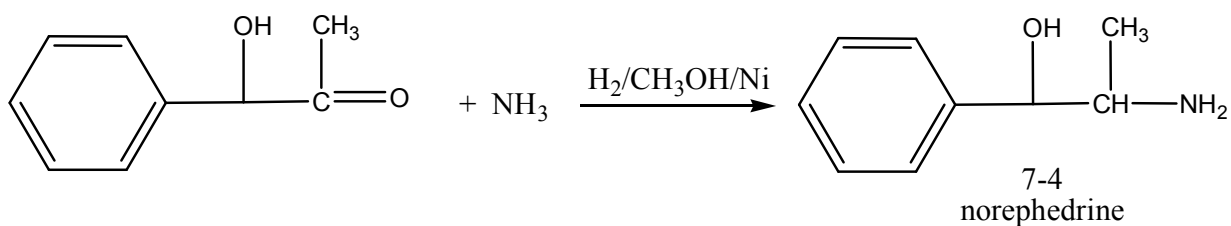
Một số hợp chất quan trọng có tác dụng tới niêm mạc mũi

Epinephrine (7-1)	
Phenylephrine (7-2)	
Ephedrine (7-3)	
Norephedrine (7-4)	

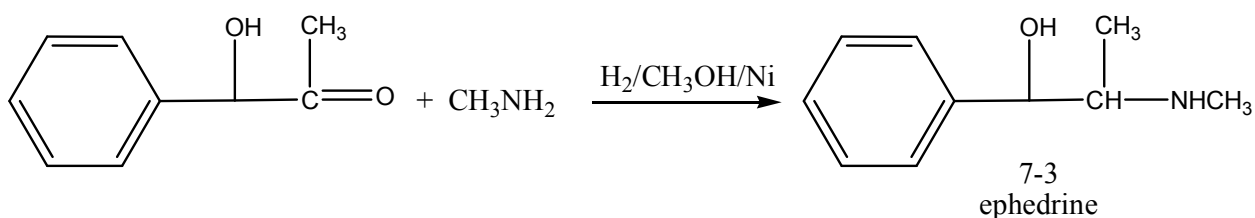
Mephentermine (7-5)	
---------------------	--

Tổng hợp một số hợp chất:

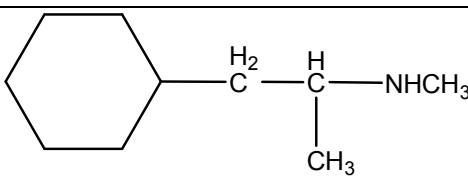
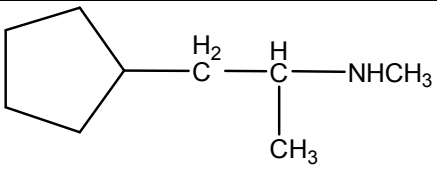
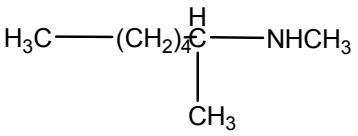
* Norephedrine (7-4): từ 1-phenyl-1-hydroxy-propanon-2:



* Ephedrine:

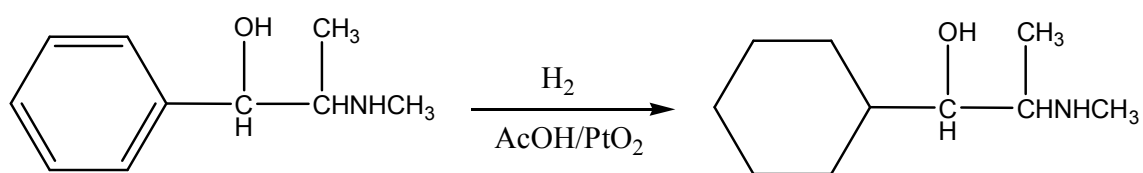


7.2.1.2. Các dẫn xuất của ankyl –etylamin

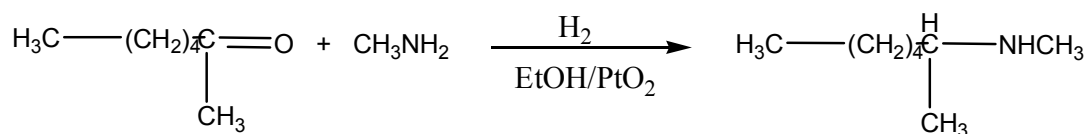
Tên	Công thức
Propylhexedrine (7-6)	
Cyclopentamine (7-7)	
Tuaminoheptane (7-8)	

Tổng hợp một số hợp chất:

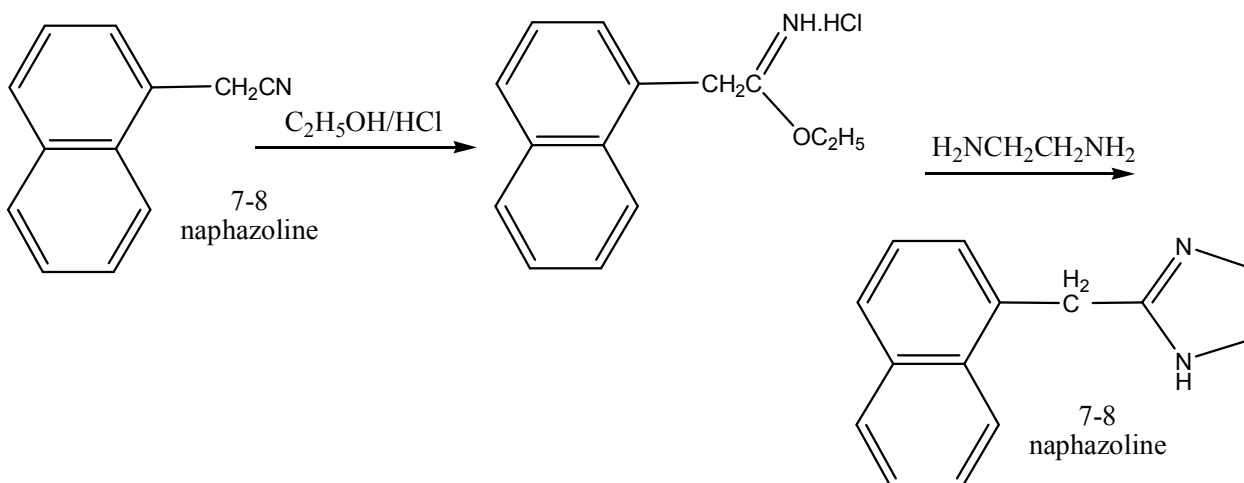
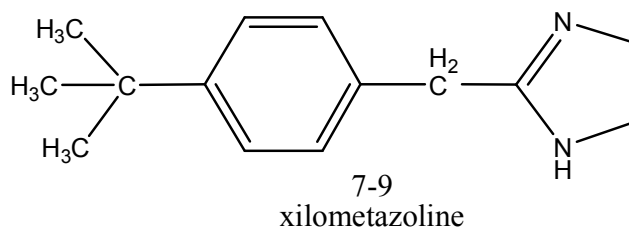
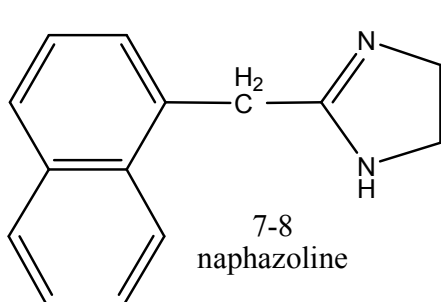
* Propylhexedrine (7-6):

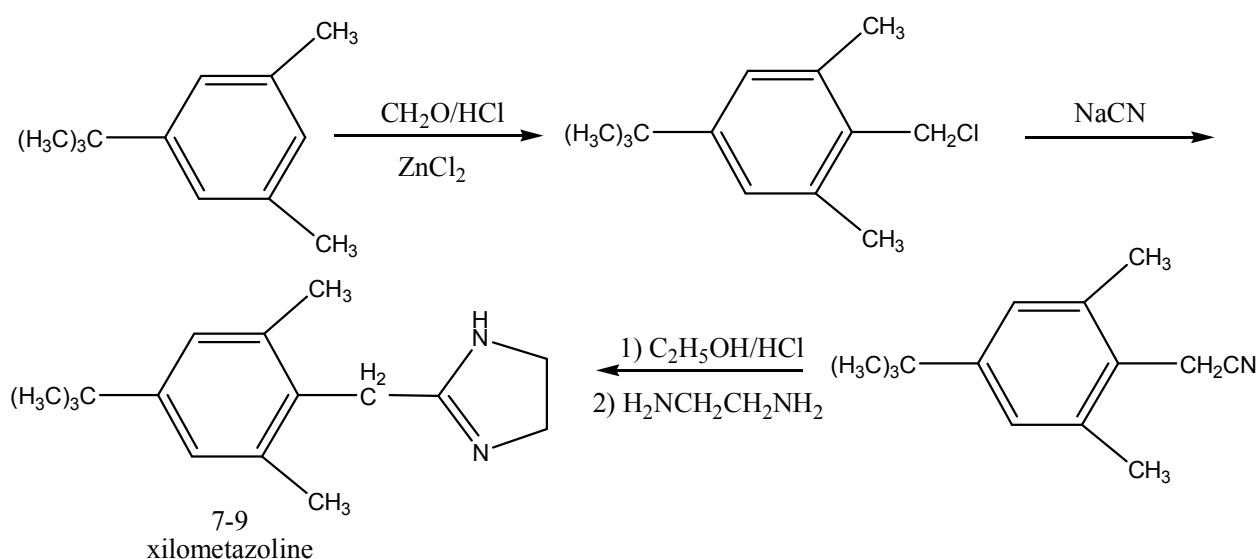


* Tuaminoheptan (7-7):



7.2.1.3. Các dẫn xuất của imidazol





7.2.2. Thuốc làm giãn phế quản

Trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) và hen phế quản, ngoài việc tránh các tác nhân kích thích niêm mạc hô hấp (khói thuốc lá, bụi, dị nguyên không khí), sử dụng liệu pháp oxygen, thuốc kháng viêm và kháng sinh khi cần thiết; việc điều trị chủ yếu vẫn phải dùng đến thuốc giãn phế quản (PQ) nhằm giảm triệu chứng khó thở và cải thiện chức năng hô hấp.

Hiện nay, có ba loại thuốc giãn PQ chính được sử dụng trong lâm sàng:

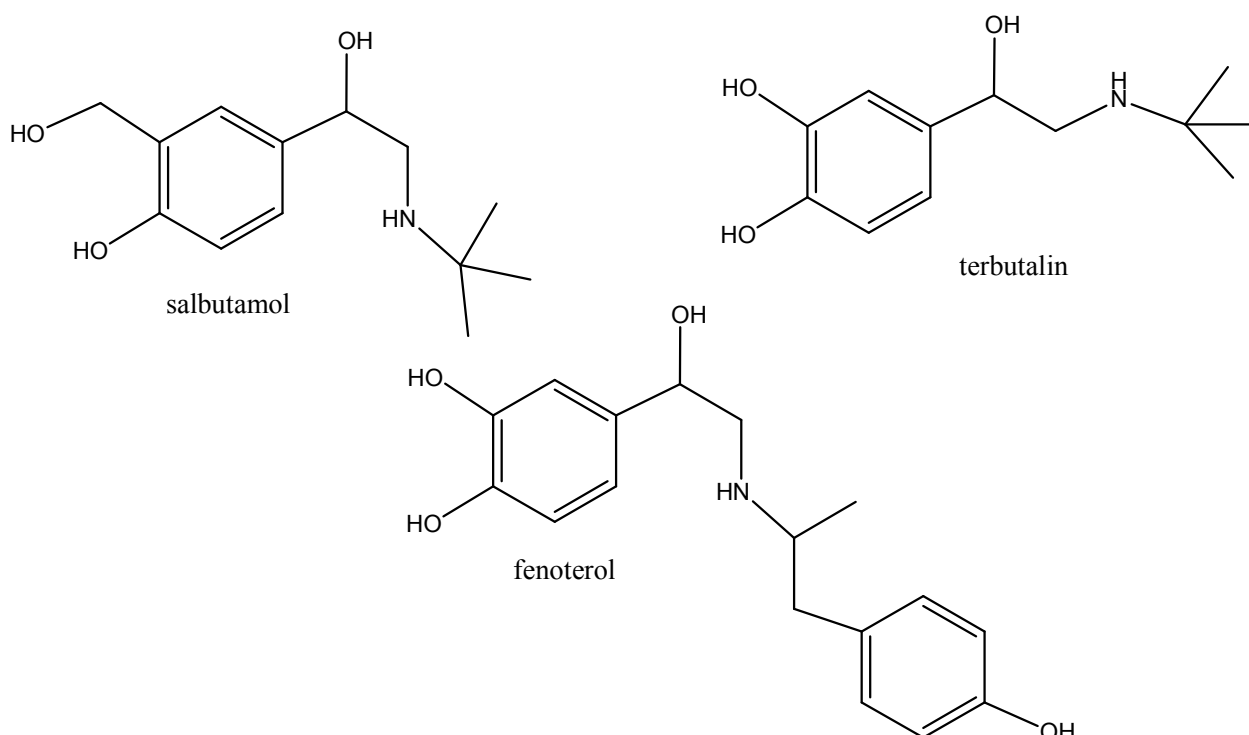
- Chủ vận β_2
- Kháng-cholinergic
- Methyl-xanthin

7.2.2.1. Thuốc Chủ vận β_2

Thuốc chủ vận β_2 là thuốc được chọn đầu tay trong các bệnh hô hấp có hiện tượng co thắt phế quản. Các thụ thể giao cảm β_2 chủ yếu hiện diện trong phổi và được phân bố khắp hệ thống đường dẫn khí và phế nang. Cơ chế gây giãn PQ của thuốc chủ vận β_2 là trực tiếp gắn với các thụ thể β_2 trên bề mặt tế bào cơ trơn, gây giãn cơ. Mặt khác, thuốc chủ vận β_2 còn ức chế sự phóng thích chất trung gian từ các tế bào viêm, cải thiện sự thanh thải chất tiết ở đường hô hấp.

Các thuốc chính hiện dùng là salbutamol, terbutalin và fenoterol. Đa số đều là những chế phẩm được dùng ở dạng thuốc hít. Tác dụng giãn PQ kéo dài khoảng 4 đến 6 giờ

và được gọi là thuốc chủ vận β_2 tác dụng ngắn, để phân biệt với những thuốc chủ vận β_2 mới hơn (salmeterol và formoterol), có tác dụng giãn phế quản dài đến 12 tiếng.



Salbutamol là một thuốc chủ vận β_2 có tính chọn lọc cao và là thuốc an toàn nhất thuộc nhóm này. Terbutalin cũng có tính chọn lọc tương tự đối với thụ thể giao cảm β_2 và còn được dùng dưới dạng thuốc uống (tiền dược bambuterol). Fenoterol có hiệu lực giãn PQ mạnh như salbutamol.

Salmeterol khởi phát tác dụng chậm hơn (chừng 15 phút) so với các thuốc tác dụng ngắn; do đó không thích hợp để dùng trong cơn hen cấp. Tác dụng kéo dài của nó thuận lợi cho việc kiểm soát các cơn hen về đêm và giữa khó thở khi gắng sức. Formoterol cũng là một chủ vận β_2 chọn lọc, có tác dụng giãn PQ khởi phát nhanh và kéo dài hơn salmeterol. Trong hen phế quản, hiệu lực giãn PQ của formoterol khi dùng với liều hít 12-24 mg ngày 2 lần, tỏ ra bằng hoặc lớn hơn hiệu lực của salbutamol, fenoterol hoặc terbutalin.

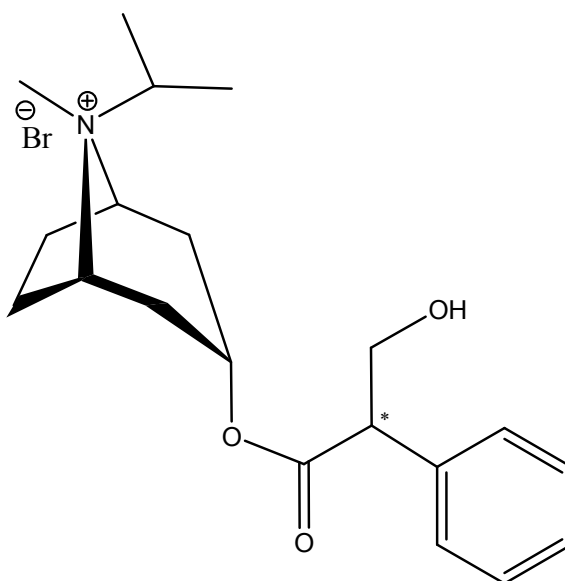
Các tác dụng phụ của thuốc chủ vận β_2 khi dùng đường uống hoặc tĩnh mạch thường xảy ra hơn khi dùng dạng hít. Tác dụng phụ thường thấy là: nhịp tim nhanh (kích thích phản xạ đối với các thụ thể β_1 ở tim sau khi giãn kháng sức ngoại biên), run, tăng đường huyết và giảm kali-máu. Khi dùng lâu dài, cơ thể sẽ quen dần với những tác dụng phụ này. Tuy vậy, tác dụng phụ của chủ vận β_2 có thể trở thành vấn đề quan trọng đối với số

đông bệnh nhân BPTNMT, ngay cả khi dùng thuốc hít, vì bệnh này phải cần đến thuốc giãn PQ liều cao nhiều hơn so với hen phế quản.

7.2.2.2. Thuốc kháng-cholinergic

Thần kinh đối giao cảm ở đường hô hấp chủ yếu chi phối các đường dẫn khí lớn ở phổi. Thuốc kháng-cholinergic ức chế tác động của acetylcholin được tiết ra ở đầu tận sợi đối giao cảm trên cơ trơn - đó là một tác động thông qua thụ thể muscarinic M_3 làm co cơ trơn - nên có tác dụng giãn PQ nhờ giảm trương lực đối giao cảm của cơ trơn đường hô hấp. Do vậy, thuốc kháng-cholinergic ít có tác dụng trên người bình thường mà chỉ thể hiện tác dụng giãn PQ trên những bệnh nhân bị co thắt phế quản dưới tác động của kích thích đối giao cảm.

Thuốc kháng-cholinergic được dùng nhiều nhất hiện nay là ipratropium bromid. Hợp chất này có hoạt tính tại chỗ và kém được hấp thu qua phổi và đường tiêu hóa, nên thường được dùng dưới dạng hít. Một thuốc mới là oxitropium bromid, cũng là một chất đối kháng thụ thể muscarinic không chọn lọc, có tác dụng dài hơn nhưng khởi phát muộn hơn và không mạnh bằng ipratropium bromid.



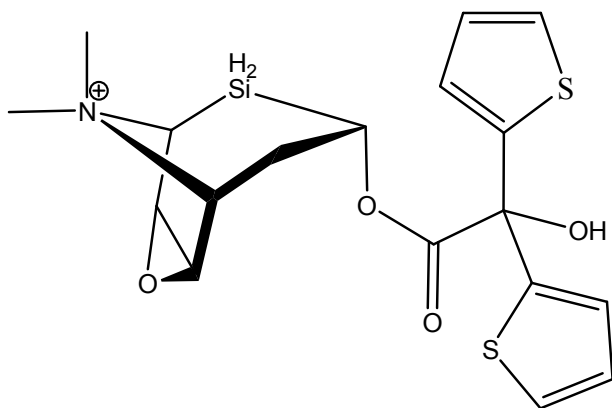
Thuốc kháng-cholinergic được xem là hữu hiệu trong điều trị BPTNMT hơn là trong hen phế quản. Tuy nhiên, trong hen phế quản cũng có một trương lực đối giao cảm nhất định, nhất là ở người già bị hen kèm viêm phế quản, nên cũng có đáp ứng với loại thuốc này. Thuốc kháng-cholinergic vẫn hữu ích cho bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp được các thuốc giãn PQ khác dùng điều trị hen. Trong hen phế quản, nhóm thuốc này

không hiệu quả bằng thuốc chủ vận b_2 vì chúng chỉ ngăn ngừa sự co thắt phế quản qua trung gian đối giao cảm.

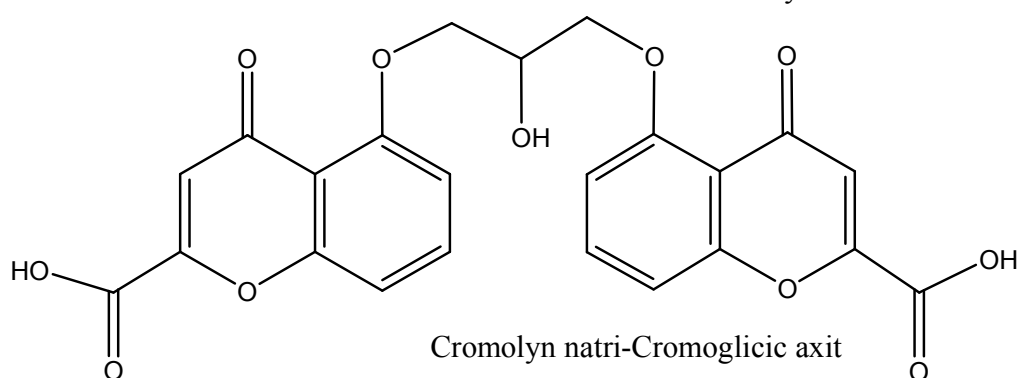
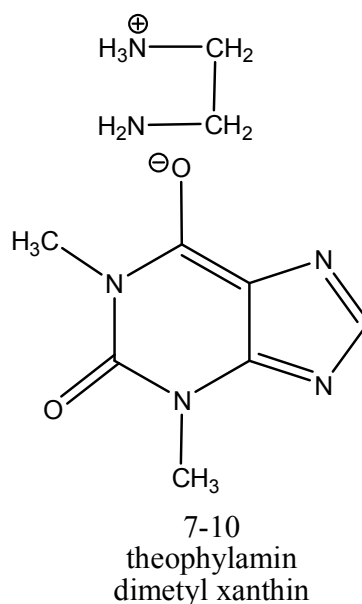
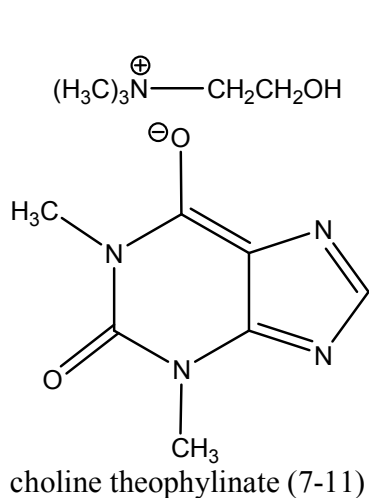
Ipratropium bromid ít được hấp thu nên không thấy độc tính toàn thân. Những nghiên cứu lâm sàng còn thấy ipratropium bromid và oxitropium bromid không ảnh hưởng đến sự thanh thải chất tiết ở phổi, hoặc trên thể tích và độ quán của đàm trên bệnh nhân BPTNMT.

Tác dụng phụ đáng lưu ý nhất là ức chế tiết nước bọt khi dùng liều cao hơn liều điều trị. Đôi khi có thể thấy co thắt phế quản nghịch thường do sự ức chế thụ thể M_2 tiền tiếp hợp trên sợi đối giao cảm (bình thường ức chế sự phân tiết acetylcholin).

Tiotropium bromid - một thuốc kháng-cholinergic mới - có tác dụng kéo dài, chỉ cần dùng ngày một lần dưới dạng hít, đang được nghiên cứu sử dụng trong BPTNMT. Về cấu trúc, đây là một hợp chất ammoni hóa trị có liên quan với ipratropium bromid. Do đó, người ta hy vọng tiotropium bromid cũng hữu hiệu và an toàn khi dùng trong BPTNMT và hen phế quản.



7.2.2.3. Các dẫn xuất xanthin



Theophyllin là thuốc cường giao cảm thông dụng nhất thuộc nhóm này, có dạng uống và tiêm tĩnh mạch, nhưng không có dạng hít.- Những nghiên cứu giữa thập niên 90 cho thấy ngoài tác dụng giãn PQ thuốc còn có tác dụng kháng viêm. Tuy vậy, theophyllin làm giảm oxygen ở tuần hoàn não, nên có thể gây co giật khi dùng liều cao.

Những tác dụng khác của thuốc là: lợi tiểu, kích thích cơ tim và kích thích hô hấp. Tác dụng phụ của thuốc bao gồm buồn nôn, nhức đầu, nhịp tim nhanh, khó ngủ.

Tác dụng giãn PQ của theophyllin không mạnh bằng tác dụng của thuốc chủ vận β_2 và thuốc kháng-cholinergic. Hơn nữa, liều giãn PQ thường cao hơn liều chống hen và gần với liều gây độc tính. Cơ chế gây giãn PQ của theophyllin nói chung chưa được hiểu rõ. Hiện nay, theophyllin ít được dùng như một thuốc giãn PQ vì không an toàn bằng các thuốc giãn PQ mới.

Cromolyn natri thường được dùng như một điều trị hỗ trợ trong hen phế quản. Cơ chế tác dụng của thuốc vẫn chưa được biết rõ. Có giả thuyết cho rằng thuốc này có tác dụng ổn định các tế bào viêm ức chế sự phóng thích các chất trung gian từ- những tế bào này, nhưng tác dụng này rất- khó chứng minh trên người. Thuốc chỉ có tác dụng dự phòng co thắt phế quản, nhưng không hữu ích một khi tình trạng co thắt phế quản đã xảy ra. Trên lâm sàng, cromolyn natri thường dùng dưới dạng thuốc hít cho bệnh nhân hen phế quản còn trẻ. Đối với bệnh nhân BPTNMT, thuốc có rất ít tác dụng.

Trong bệnh hen phế quản và BPTNMT, điều trị bằng thuốc giãn PQ chỉ là điều trị triệu chứng, thường được chỉ định trong các đợt trở nặng hoặc có triệu chứng khó thở cấp do co thắt phế quản. Xu hướng chung hiện nay trong việc sử dụng thuốc giãn PQ là:

- Ít dùng methylxanthin vì những tác dụng phụ toàn thân khó kiểm soát, đặc biệt là khi dùng đường tĩnh mạch trên bệnh nhân lớn tuổi hoặc ở trẻ em;

- Cromolyn natri chỉ có tác dụng dự phòng co thắt phế quản, được sử dụng hạn chế trên bệnh nhân hen như một điều trị hỗ trợ, chứ không phải là thuốc giãn PQ thật sự, và hoàn toàn không có tác dụng trong BPTNMT;

- Thuốc chủ vận β_2 có tác dụng chọn lọc được dùng như thuốc giãn PQ đầu tay trong các bệnh đường hô hấp, đặc biệt trong hen phế quản, và tùy yêu cầu điều trị (cắt cơn nhanh, dự phòng cơn hen hoặc khó thở về đêm) mà chọn thuốc có tác dụng ngắn (salbutamol, terbutalin) hoặc kéo dài (salmeterol, formoterol), nhưng không nên dùng dài hạn vì sẽ bị lờn thuốc;

- Thuốc kháng-cholinergic (ipratropium bromid, oxitropium bromid, tiotropium bromid) được ưu tiên sử dụng trong BPTNMT, có thể sử dụng dài ngày với hiệu quả cao khi dùng phối hợp với thuốc chủ vận β_2 dưới dạng hít;

- Các thuốc giãn PQ hiện đang thông dụng trên lâm sàng đều được dùng ở dạng khí dung, nên bệnh nhân cần được hướng dẫn cách dùng đúng kỹ thuật để đạt hiệu quả cao nhất.

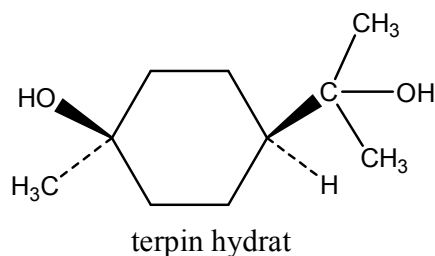
Hướng nghiên cứu hiện nay về thuốc giãn PQ là phát triển những thuốc mới có tác dụng chủ vận chọn lọc hơn nữa trên thụ thể giao cảm β_2 hoặc các thuốc ức chế chọn lọc thụ thể đối giao cảm M_2 và M_3 ; đánh giá khả năng dung nạp khi điều trị lâu dài với thuốc kháng-cholinergic và/hoặc phối hợp thuốc kháng-cholinergic với chủ vận β_2 . Những nghiên cứu này hiện nay chỉ mới được thực hiện trên một số ít bệnh nhân. Khả năng áp dụng thuốc giãn

PQ mới trên lâm sàng cho bệnh nhân hen và BPTNMT phải chờ cho đến khi có kết luận rõ ràng.

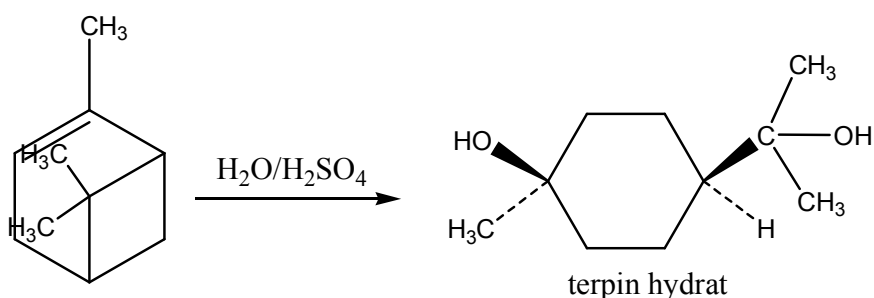
7.2.3. Thuốc long đờm

Thuốc long đờm là những thuốc có tác dụng làm tăng bài tiết chất nhờn và làm dịu bài tiết.

7.2.3.1. Thuốc làm tăng bài tiết chất nhờn (chất nhờn đặc)



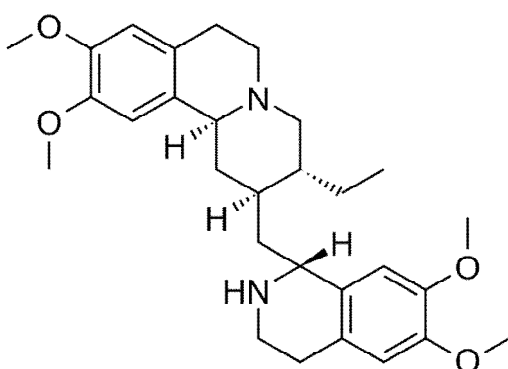
Terpin hydrat là một chất long đờm, thường được sử dụng để làm lỏng chất nhầy trong các bệnh viêm phế quản cấp tính hoặc mãn tính và bệnh liên quan. Nó có nguồn gốc các loại dầu như tinh dầu nhựa thông, húng tây và bạch đàn.



Loại thuốc này thường được dùng dưới dạng kết hợp và bằng đường uống.

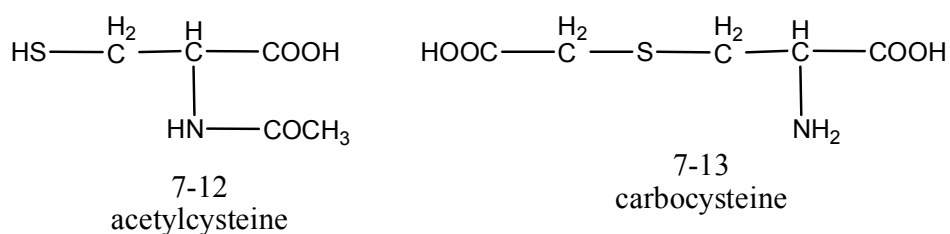
7.2.3.2. Thuốc làm dịu bài tiết chất nhờn loãng

Có nhiều nhóm cấu trúc khác nhau có tác dụng sinh học này. Một trong số nhóm đó là các siro của cây ipecacuana (hoạt chất emetine), siro của antimony-kali-tartarat, natri citrat, amoni clorua và kali iodua.



7.2.3.3. Thuốc làm tan dịch nhầy

Thuốc tác động trên giai đoạn gel của niêm dịch bằng cách cắt đứt cầu nối disulfur của các glycoprotein để tổng ra ngoài.



* Acetylcystein

- Dược động học: Sau khi hít qua miệng hoặc nhỏ thuốc vào khí quản, phần lớn thuốc tham gia vào phản ứng sulfhydryl - disulfid, số còn lại được biểu mô phổi hấp thu. Sau khi uống, acetylcystein được hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa và bị gan khử acetyl thành cystein và sau đó được chuyển hóa.

- Tác dụng: Acetylcystein được dùng làm thuốc tiêu chất nhầy và thuốc giải độc khi quá liều paracetamol. Thuốc làm giảm độ quánh của đờm ở phổi có mủ hoặc không bằng cách tách đôi cầu nối disulfua trong mucoprotein và tạo thuận lợi để tổng đờm ra ngoài bằng ho, dẫn lưu tư thế hoặc bằng phương pháp cơ học.

Acetylcystein cũng được dùng tại chỗ để điều trị không có nước mắt. Acetylcystein dùng để bảo vệ chống gây độc cho gan do quá liều paracetamol, bằng cách duy trì hoặc khôi phục nồng độ glutathion của gan là chất cần thiết để làm bất hoạt chất chuyển hóa trung gian của paracetamol gây độc cho gan.

- Chống chỉ định : Tiền sử hen (nguy cơ phản ứng co thắt phế quản với tất cả các dạng thuốc chứa acetylcystein). Quá mẫn với acetylcystein.

- Tác dụng phụ: Acetylcystein có giới hạn an toàn rộng. Tuy hiếm gặp co thắt phế quản rõ ràng trong lâm sàng do acetylcys-tein, nhưng vẫn có thể xảy ra với tất cả các dạng thuốc chứa acetylcystein. Thường gặp: buồn nôn, nôn. Ít gặp: Buồn ngủ, nhức đầu, ù tai. Viêm miệng, chảy nước mũi nhiều. Phát ban, mày đay. Hiếm gặp: co thắt phế quản kèm phản ứng dạng phản vệ toàn thân. Sốt, rét run.

- Quá liều : Quá liều acetylcystein có triệu chứng tương tự như triệu chứng của phản vệ, nhưng nặng hơn nhiều đặc biệt là giảm huyết áp. Các triệu chứng khác bao gồm suy hô hấp, tan máu, đông máu rải rác nội mạch và suy thận. Tử vong đã xảy ra ở người bệnh bị quá liều acetylcystein trong khi đang điều trị nhiễm độc paracetamol. Quá liều acetylcystein xảy ra khi tiêm truyền quá nhanh và với liều quá cao.

7.2.4. Thuốc chữa ho

Có rất nhiều nguyên nhân gây ho và phản xạ ho là cơ chế tự vệ sinh lý quan trọng của cơ thể để tống ra ngoài các dị vật ở phần trên của đường hô hấp có thể gây tắc đường thở ra ngoài. Tuy nhiên, nếu ho quá mức thì việc điều trị triệu chứng ho là rất cần thiết.

Chỉ dùng thuốc giảm ho trong trường hợp ho không có đờm, ho nhiều làm người bệnh mệt mỏi, mất ngủ. Không dùng thuốc làm giảm ho trong trường hợp ho có đờm (trong bệnh viêm phế quản mạn, giãn phế quản...) vì ho được coi như cơ chế bảo vệ có lợi, làm sạch đường thở.

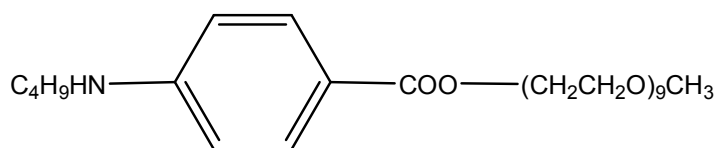
Các thuốc giảm ho được chia làm 2 loại:

- *Thuốc giảm ho ngoại biên*
- *Thuốc giảm ho trung ương*

7.2.4. Thuốc giảm ho ngoại biên

Có tác dụng làm giảm nhạy cảm của các receptor gây phản xạ ho ở đường hô hấp. Có thể dùng mật ong, glycerol (làm dịu ho do có tác dụng bảo vệ, bao phủ các receptor cảm

giác ở họng); benzonatat, bạc hà còn gọi là menthol (có tác dụng gây tê các ngọn dây thần kinh gây phản xạ ho nên làm giảm ho).



7-14
benzoatate (menthol)

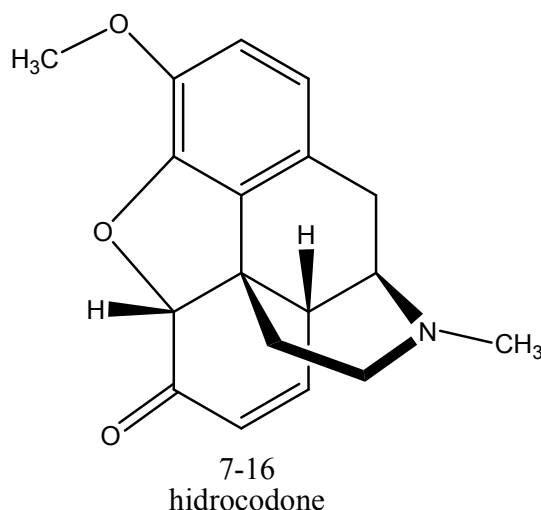
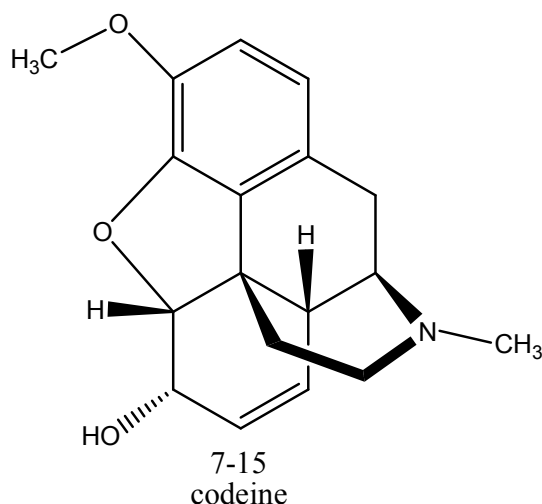
Benzonatát có tác dụng giảm ho. Nó có tác dụng gây tê tương tự benzocaine và làm tê liệt cảm giác dẫn trong phổi. Benzonatat xuất hiện tác dụng 15-20 phút sau khi uống, tác dụng kéo dài giờ. Thuốc không liên quan đến các thuốc giảm đau gây nghiện như codein (thường dùng để giảm ho).

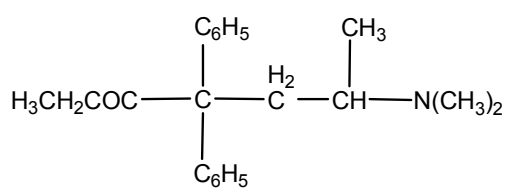
Tác dụng phụ: phản ứng có hại hay gặp nhất khi dùng benzonatat là bình thản, đau đầu, hoa mắt, táo bón, buồn nôn và nôn.

7.2.4.2. Thuốc giảm ho tác dụng lên trung ương

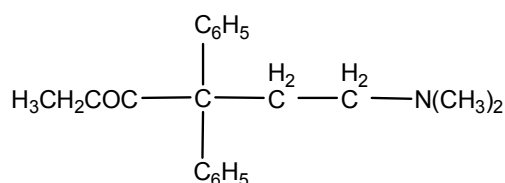
Các thuốc này ức chế trực tiếp trung tâm ho ở hành tủy, đồng thời có tác dụng an thần nên ức chế nhẹ cả trung tâm hô hấp. Các thuốc loại này là các chất có cấu trúc là dẫn xuất của ancaloit morphin (các chất có tính gây nghiện) và một số cấu trúc không có tính gây nghiện khác.

1. Các thuốc giảm ho có tính chất gây nghiện

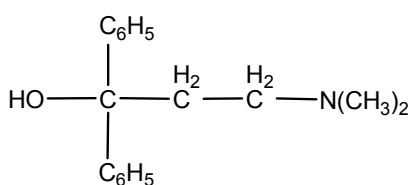




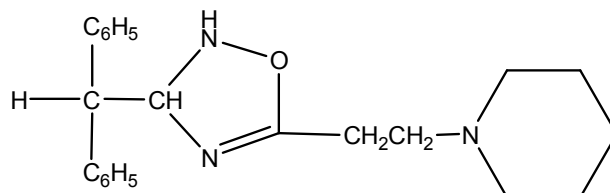
7-17
methadone



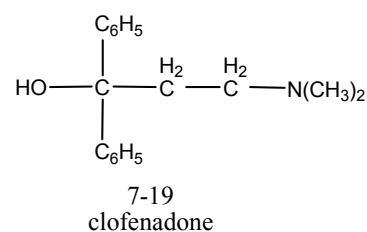
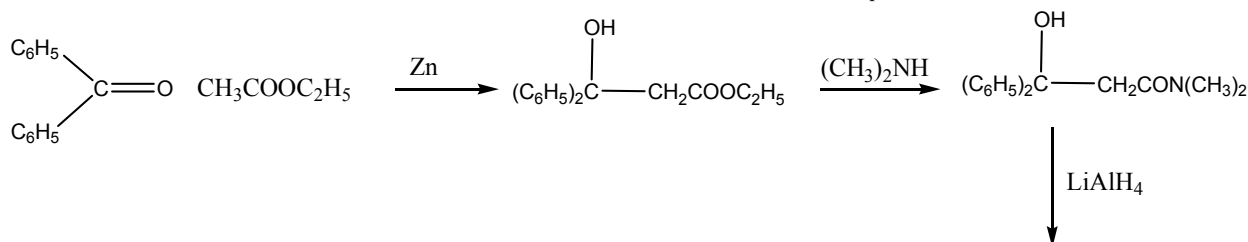
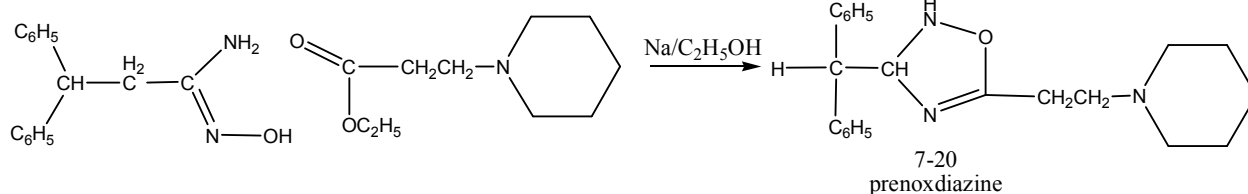
7-18
normethadone



7-19
clofenadone

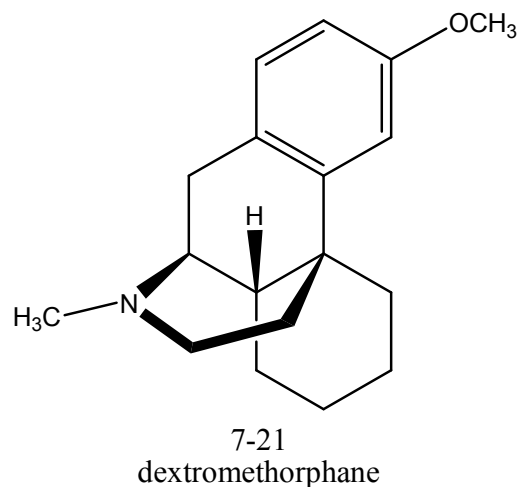
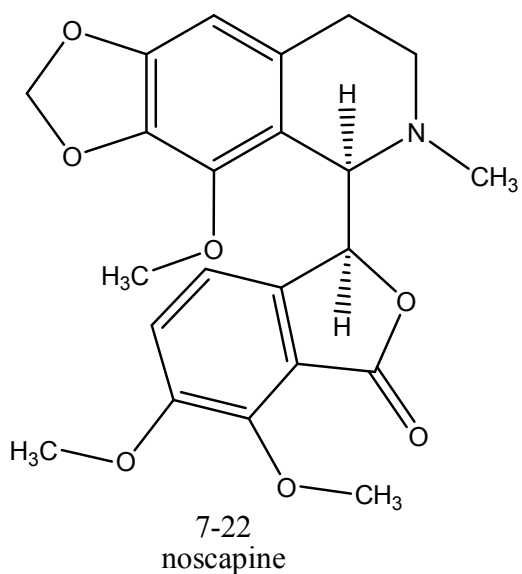


7-20
prenoxiazine



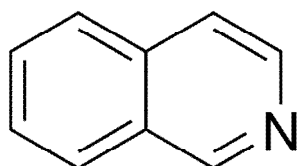
7.2.4.2.2. Các thuốc giảm ho không gây nghiện

Các thuốc giảm ho không gây nghiện bao gồm nhiều nhóm cấu trúc hóa học khác nhau và có cơ chế tác dụng khác nhau. Chất giảm ho không gây nghiện hay được sử dụng ngoài prenoxiazine còn có dextromethorphan (7-21) và noscapine (7-22).



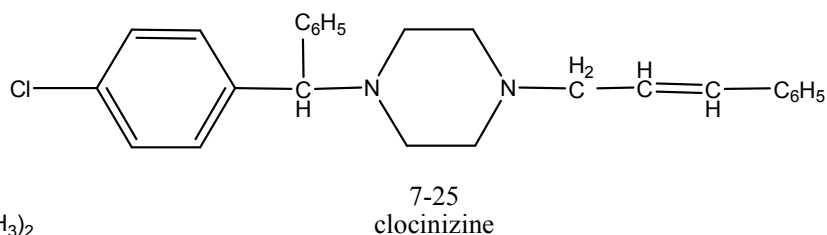
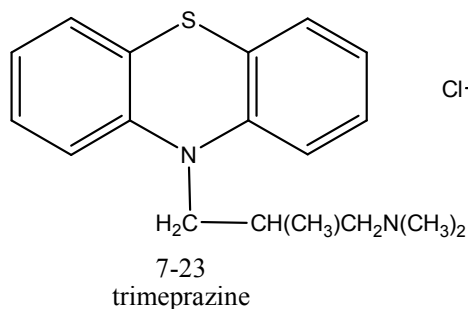
Tác dụng giảm ho của dextromethorphan không mạnh bằng codeine nhưng không gây nghiện nên ngày càng được ưa dùng. Thuốc không dùng cho người suy hô hấp, người hen và trẻ em dưới 15 tuổi.

Noscapine là ancaloit không có tác dụng giảm đau của thuốc phiện, có cấu trúc isoquinolein như papaverin, có tác dụng giảm ho trung ương và ngoại biên nhưng cũng chỉ bằng $\frac{1}{2}$ của codeine. Không ức chế hô hấp và không gây nghiện.



7.2.4.3. Các thuốc giảm ho nhóm kháng histamin

Một số thuốc có tác dụng kháng histamin H_1 trung ương và ngoại biên đồng thời vừa có tác dụng chống ho do dị ứng đường hô hấp trên, kháng serotonin, kháng cholinergic và an thần. Các chất loại này được dùng làm thuốc chống ho gồm trimeprazine 7-23 và clocinizine có tác dụng làm khô các chất tiết, giảm lượng đàm sinh ra.



Trong trường hợp khác, ví dụ như ho do viêm phế quản, kháng histamin có thể gây nguy hiểm do làm khô chất tiết khiến khó khạc đàm. Tác dụng phụ là gây buồn ngủ, khô miệng, táo bón, tiểu khó (có thể gây bí tiểu ở người bị u xơ tiền liệt tuyến).

7.2.5. Các thuốc kích thích hô hấp, hồi sức hô hấp

Kích thích hô hấp là cách để điều trị hen phế quản (astma bronchiale) nhưng kích thích hô hấp cũng có thể giữ một vai trò quan trọng trong việc bảo vệ người bệnh khỏi tác dụng của chất độc tới trung tâm hô hấp.

Suy hô hấp cấp là trạng thái suy sụp chức năng hô hấp hình thành nhanh chóng, xảy ra trên một bệnh nhân không có tiền căn bệnh lý hô hấp, đòi hỏi phải điều trị ngay, nếu không sẽ đe dọa sinh mệnh bệnh nhân.

Suy hô hấp có rất nhiều nguyên nhân khác nhau, nhưng trong mọi trường hợp cần thực hiện các yêu cầu thực hiện các yêu cầu bắt buộc để đảm bảo lưu thông đường thở và thông khí hỗ trợ.

Suy hô hấp là một tình trạng bệnh lý cấp cứu thường gặp trong các khoa hồi sức cấp cứu, trong và sau mổ, trong một số các bệnh nội, ngoại khoa, lây, nhi ...

Kích thích có thể đạt được bằng cách tác dụng trực tiếp hoặc thông qua thụ thể điều hành hô hấp và tuần hoàn.

Nguyên nhân của suy hô hấp:

Gồm 2 hội chứng lớn:

1. Do tắc nghẽn đường hô hấp
2. Do các nguyên nhân từ trong lòng khí phế quản

* Triệu chứng của suy hô hấp:

+ Khó thở:

Khi thiếu oxy kèm theo tăng hay giảm CO_2 đều gây khó thở.

Khi khó thở có thể chia làm 3 mức độ:

- Độ 1: khó thở khi gắng sức, nhịp thở chưa thay đổi, chưa co kéo các cơ hô hấp.
- Độ 2: khó thở liên tục, thường xuyên, co kéo các cơ hô hấp, cơ trên đòn, cánh mũi phập phồng, nhịp thở thường tăng > 25 l/p, thở thường sâu, có khi có tiếng rít, khò khè ...
- Độ 3: khó thở dữ dội, như ai chẹn cổ, gắng sức mà thở, nhịp thở thường nhanh có khi đến > 40 l/p, biên độ có khi rất sâu.

- Có khi lại thở yếu, chậm nhịp thở giảm < 13 l/p, biên độ nông, có khi thở ngáp cá.

+ Xanh tím:

Khi khó thường kèm theo xanh tím có thể:

- Xanh tím ở môi và các đầu chi khi Hb > 5g/100 ml PaO₂ dưới 85% nhưng các đầu chi còn ấm.

- Có thể có tím tái cả da, chân tay lạnh, có shock kèm theo.

- Có khi lại đỏ tía, vã mồ hôi: trong trường hợp thừa CO₂.

+ Rối loạn tâm thần kinh:

Não tiêu thụ 1/5 số oxy toàn cơ thể dẫn đến khi thiếu oxy, não chịu hậu quả sớm nhất, nhất là tình trạng thiếu O₂ + CO₂ giảm hoặc tăng trong máu.

- Nếu nhẹ thì kích thích hốt hoảng, khó chịu.

- Nặng hơn: Giãy dụa, lẫn lộn, mất phản xạ.

- Rất nặng: Rối loạn ý thức, lơ đãng, li bì hoặc bán mê khi có hôn mê.

+ Rối loạn tim mạch:

- Nhịp tim: thường là nhanh xoang hoặc có nhịp nhanh bộ nổi, có khi → rung nhĩ → rung thất.

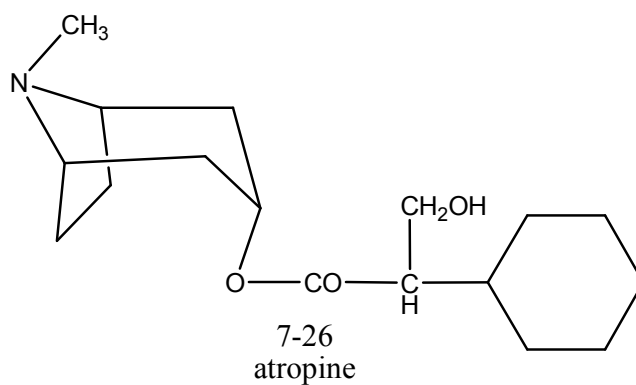
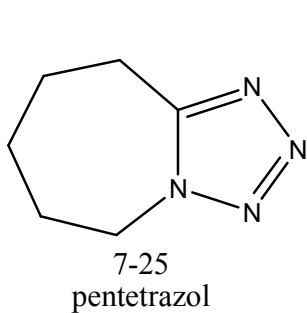
- HA lúc đầu có thể tăng cả tối đa + tối thiểu hoặc chỉ tăng tối đa, tiểu thiểu bình thường, giai đoạn sau thì huyết áp giảm.

- Mạch nhanh theo nhịp tim, giai đoạn sau thì không bắt được.

- Ngừng tim: do thiếu oxy quá nặng hoặc PaCO₂ tăng quá mức, cần cấp cứu ngay.

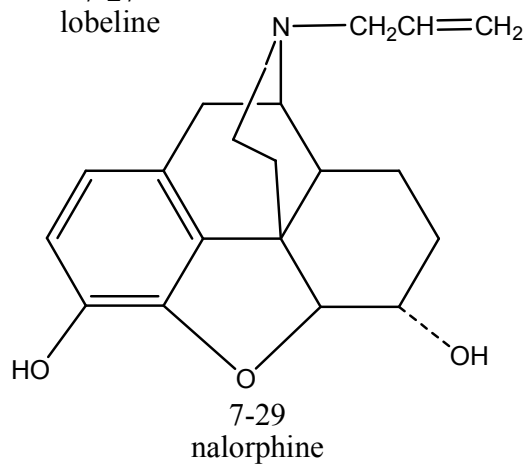
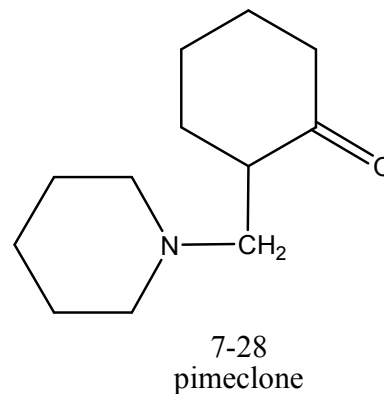
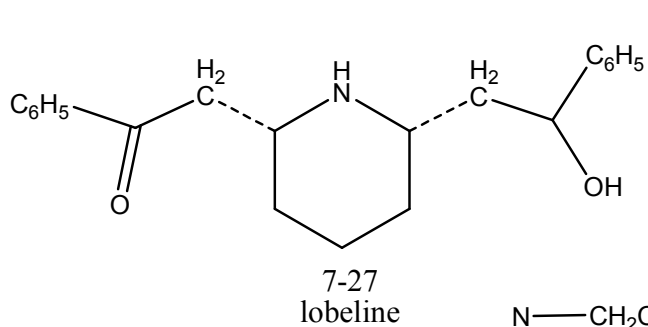
7.2.5.1. Các thuốc kích thích trực tiếp tới trung tâm hô hấp

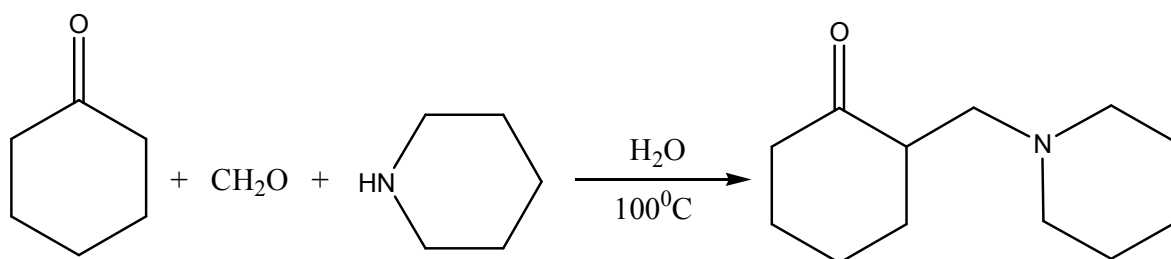
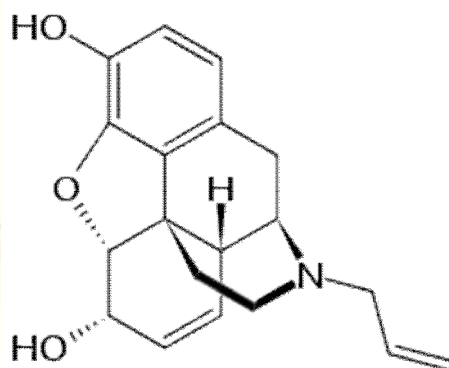
Nồng độ CO₂ của không khí tăng cũng làm cho hô hấp tăng và làm tăng độ sâu của quá trình hô hấp. Người ta sử dụng hiện tượng này để kích thích hô hấp bằng việc sử dụng CO₂. Ngoài ra còn có các chất khác có tác dụng kích thích hô hấp nữa đó là pentetrazol (7-25), atropine (7-26) thậm chí cả etyl ancol.



7.2.5.2. Các thuốc kích thích trung tâm hô hấp thông qua thụ thể điều hòa hô hấp và tuần hoàn

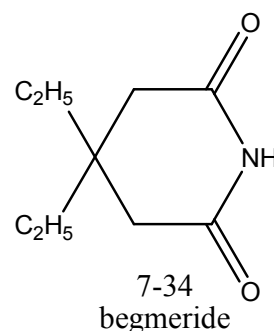
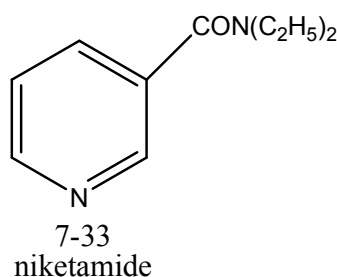
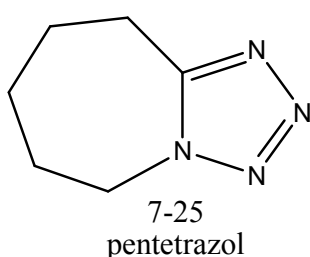
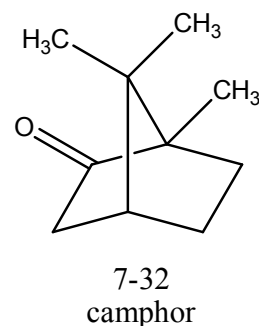
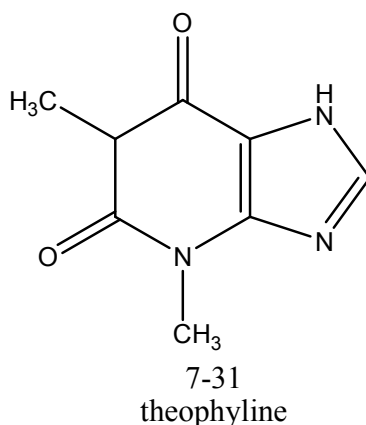
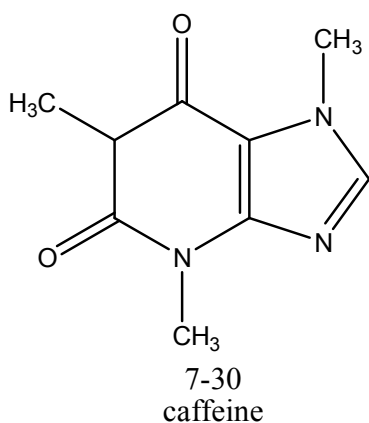
Các hợp chất tác dụng loại này là gồm nhiều chất có cấu trúc hóa học khác nhau. Trong đó đáng chú ý nhất là lobeline (7-27), pimeclone (7-28), nalorphine (7-29)





7.2.5.3. Các thuốc dùng trong hồi sức hô hấp

Dùng cho người bị bệnh tim và bệnh trầm trọng.



Nikethamid kích thích thần kinh trung ương ưu tiên trên hành tủy, đặc biệt trên trung tâm hô hấp và tuần hoàn, làm tăng nhịp thở, tăng độ nhạy cảm CO₂ của trung tâm hô hấp, tăng sức co bóp cơ tim, tăng nhịp tim. Điều trị các trường hợp truy mạch, sốc, suy tuần hoàn, trẻ sơ sinh bị ngạt thở, hô hấp và tuần hoàn bị suy yếu trong khi mắc các bệnh nhiễm khuẩn nặng. Chứng tim bị suy nhược ở người già, người bị suy nhược. Cấp cứu cho các trường hợp bị ngộ độc carbon oxyd, các barbituric...

Theophylline trực tiếp làm dẫn cơ trơn của đường phế quản và các mạch máu phổi. Người ta đã chứng minh rằng theophylline có hiệu lực trên tính co thắt của cơ hoành ở người bình thường và vì đó cải thiện sự co thắt ở bệnh nhân bị bệnh tắc nghẽn đường thở mạn tính. Theophylline cũng là một chất kích thích hô hấp trung ương. Chỉ định: Làm giảm triệu chứng hoặc phòng ngừa hen phế quản và tình trạng co thắt phế quản còn đảo ngược được ở người viêm phế quản mạn tính và khí thũng phổi. Con ngừng thở ở trẻ thiếu tháng.

Long não có tác dụng hưng phấn trung khu thần kinh, tăng cường hô hấp và tuần hoàn, nhất là trung khu thần kinh đang ở trạng thái ức chế thì tác dụng càng rõ. Cơ chế tác dụng là lúc chích dưới da thuốc kích thích tại chỗ gây phản xạ hưng phấn.

7.2.6. Các thuốc chữa hen

Hen suyễn là bệnh viêm mạn tính đường dẫn khí (phế quản). Viêm mạn tính đi kèm với sự quá nhạy cảm của đường dẫn khí dẫn đến các cơn suyễn tái đi tái lại của các triệu chứng khò khè, khó thở, nặng ngực và ho, đặc biệt xảy ra vào ban đêm hay sáng sớm. Các cơn suyễn đi kèm với việc lan rộng của sự tắc nghẽn đường dẫn khí bên trong phổi mà thường là hồi phục tự nhiên hay do điều trị.

Hen suyễn là một bệnh lý mạn tính trên đường dẫn khí ở phổi. Các đường dẫn khí này cũng được gọi là các phế quản (ngày xưa gọi là cuống phổi). Hen suyễn là một bệnh mạn tính - bệnh mạn tính có nghĩa là nó không bao giờ mất đi cả.

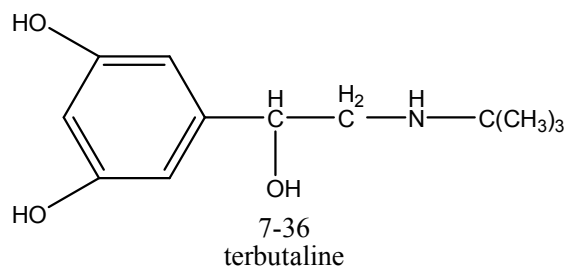
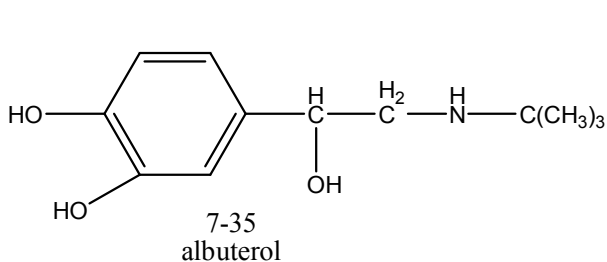
Hen suyễn là một bệnh lý có hai vấn đề chủ yếu xảy ra sâu bên trong đường dẫn khí của phổi.

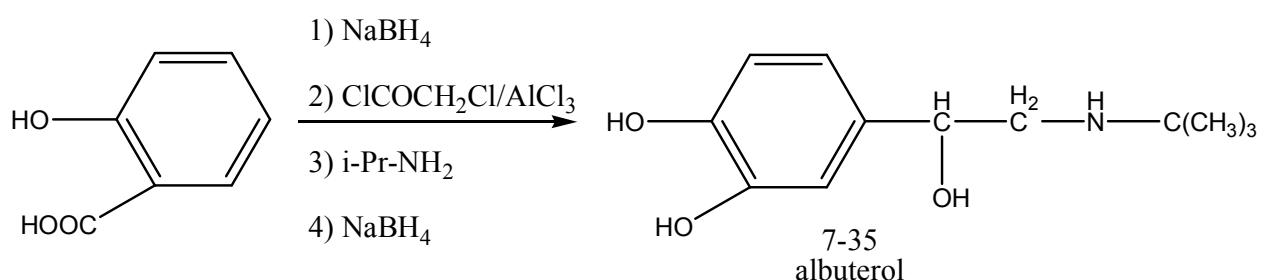
- Co thắt đường dẫn khí Các cơ quanh đường dẫn khí siết chặt hay thắt chặt lại với nhau. Sự co thắt này cũng còn gọi là “co thắt phế quản”, và có thể gây cản trở không cho không khí được hít vào hay thở ra tại phổi.
- Viêm đường dẫn khí Nếu bị hen suyễn đường dẫn khí ở phổi luôn luôn bị viêm, và trở nên sưng nhiều hơn và kích ứng khi bắt đầu có hen suyễn. Bác sĩ của bạn có thể gọi sự sưng này là “viêm”. Viêm có thể làm giảm lượng không khí mà bạn có thể hít vào hay thở ra khỏi phổi của bạn. Trong một số trường hợp, các tuyến nhầy trên đường dẫn khí tiết quá nhiều chất nhầy đặc, và hệ quả là làm tắc nghẽn đường dẫn khí. Lúc này bạn có cảm giác ngộp thở dù bạn đang ở nơi đầy không khí.

Tùy thuộc vào cơ chế tác dụng, có bốn loại thuốc chữa hen.

1. Các amin cường giao cảm

Trước đây người ta hay dùng adrenaline, ephedrine nhưng hiện nay chỉ dùng một số thuốc chọn lọc cường β_2 của khí quản như albuterol hay salbutamol (7-35) và terbutaline (7-36).





Bricanyl dùng để điều trị hen phế quản, viêm phế quản mãn, khí phế thũng & các bệnh phổi khác có kèm co thắt Bricanyl dạng tiêm : Dùng cắt cơn co thắt phế quản trong các trường hợp cấp tính hoặc bán cấp, làm giãn cơ trơn tử cung trong các trường hợp dọa sanh non.

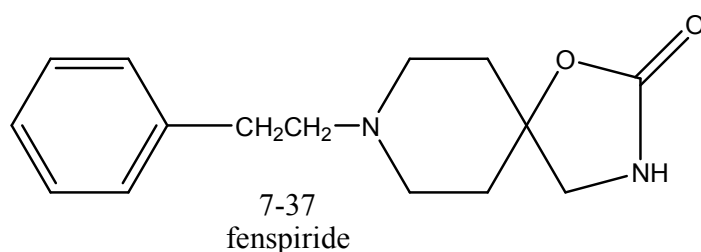
2. Theophylline và các dẫn xuất

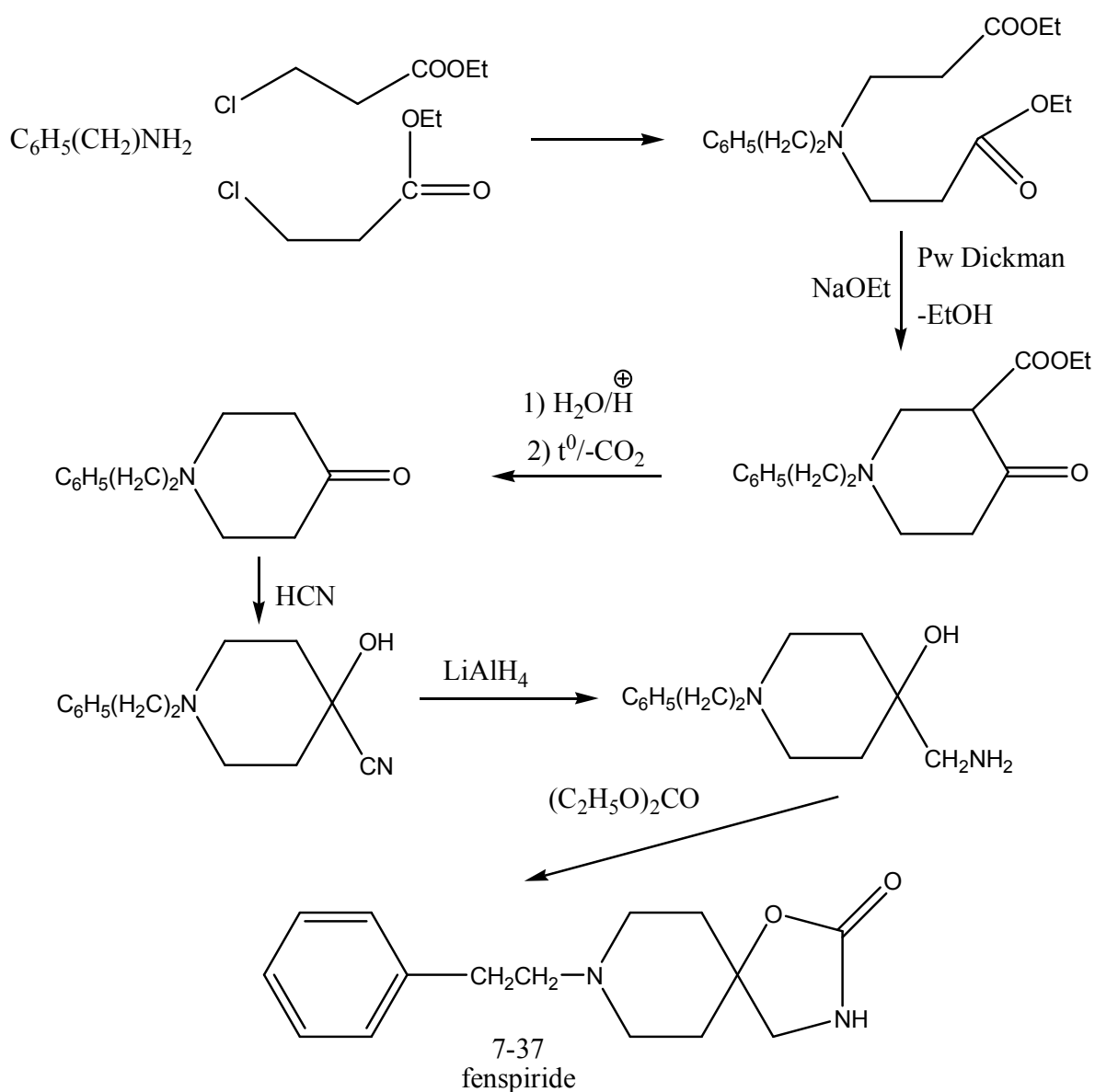
Xem phần 7.2.2.2

Các thuốc này có tác dụng làm giãn phế quản đồng thời kích thích trung tâm hô hấp ở hành tủy, làm tăng nhịp và biên độ thấp.

3. Fenspiride

Fenspiride (7-37) là một chất tổng hợp có tác dụng đối kháng với các chất trung gian hóa học của quá trình viêm tại đường hô hấp gây phù nề, tăng xuất tiết và co thắt phế quản. Thuốc hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa và đạt nồng độ tối đa trong máu sau 6 h, tồn tại lâu trong máu. Thải trừ qua thận và phân.

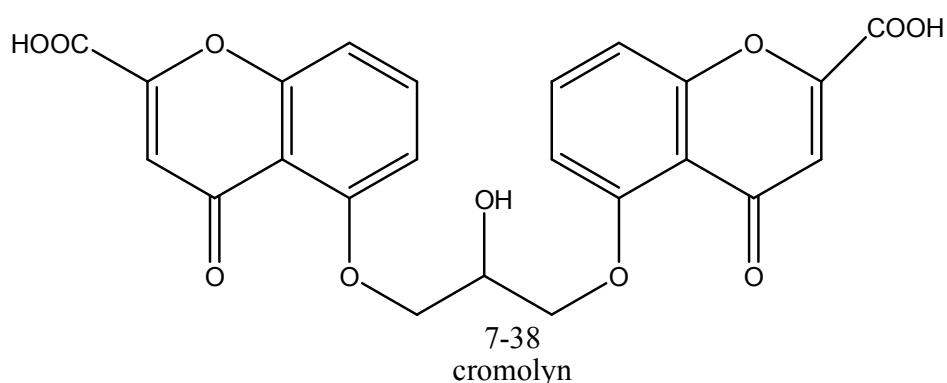




Chỉ định: thuốc sử dụng ở người bị bệnh hen, viêm phế quản mạn tính kèm suy hô hấp hay ở những người biểu hiện hô hấp dị ứng, sổ mũi.

4. Cromolyn và muối của nó

Chế phẩm sử dụng trong điều trị hen là muối dinatri của cromolyn 7-38 hay còn gọi là axit cromoglycat.



Cromolyn có tác dụng ức chế phosphodiesterase của màng dưỡng bào làm tăng AMP vòng, có tác dụng làm bền vững màng. Bình thường khi tiếp xúc với phức hợp kháng nguyên – kháng thể màng dưỡng bào bị khử cực đột ngột làm Ca^{2++} thành linh xâm nhập vào trong tế bào, giải phóng ra các chất trung gian hóa học từ các hạt trong bào tương. Vì làm bền vững màng, cromolyn có tác dụng làm khó khử cực do đó ức chế được sự giải phóng các trung gian hóa học của dưỡng bào.

Cromolyn không có tác dụng làm giãn phế quản trực tiếp, không có tác dụng chống viêm, không kháng Histamin. Nó chỉ có tác dụng dự phòng chứ không có tác dụng điều trị khi cơn hen xuất hiện. Dùng dưới dạng khí dung.

CHƯƠNG 8. THUỐC HẠ NHIỆT GIẢM ĐAU

8.1. Đại cương

- Trung tâm điều hòa nhiệt:

Sốt là trạng thái tăng thân nhiệt xảy ra do điểm chuẩn bị nâng lên cao hơn bình thường. Khi đó, các đáp ứng tăng thân nhiệt xuất hiện và đưa thân nhiệt tăng lên bằng điểm chuẩn mới gây nên sốt.

Chất gây sốt ngoại sinh bao gồm các sản phẩm giáng hoá, độc tố của vi khuẩn hoặc toàn bộ vi sinh vật.

Chất gây sốt nội sinh là các cytokin được tiết ra từ bạch cầu mono, đại thực bào, bạch cầu hạt trung tính, bạch cầu lympho... Các chất gây sốt nội sinh thường được tiết ra khi các tế bào trên thực bào hoặc nhận diện các chất gây sốt ngoại sinh.

Khi bắt đầu cơn sốt sẽ có các biểu hiện như ớn lạnh, co mạch, run. Khi hết cơn sốt thì giãn mạch, ra mồ hôi.

- Thuốc hạ nhiệt giảm đau: Thuốc chống viêm không steroid là loại thuốc có tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm không có cấu trúc steroids. Là thuốc giảm đau, nhưng khác với các thuốc opiat, NSAIDs là thuốc giảm đau ngoại vi và không có tác dụng gây nghiện. Những thuốc tiêu biểu của nhóm này gồm có aspirin, ibuprofen, diclofenac, và naproxen đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị từ lâu. Paracetamol (acetaminophen) có tác dụng chống viêm không đáng kể, nhưng lại có tác dụng hạ sốt và giảm đau rất tốt, nên đôi khi vẫn được xếp trong nhóm này.

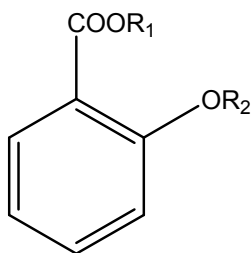
- Cơ chế tác dụng của thuốc hạ nhiệt giảm đau: Thuốc tác dụng trực tiếp lên cơ chế gây sốt: Khi vi khuẩn, nấm, độc tố...(gọi chung là chất gây sốt - pyrogen ngoại lai) xâm nhập vào cơ thể sẽ kích thích bạch cầu sản xuất các chất gây sốt nội tại. Chất này hoạt hóa men cylo-oxygenase (COX), làm tổng hợp PG (nhất là PG E₁ và E₂) từ acid arachidonic của vùng dưới đồi. PG sẽ gây sốt do làm tăng quá trình tạo nhiệt (rung cơ, tăng hô hấp, tăng chuyển hóa) và giảm quá trình thải nhiệt (co mạch da...). Thuốc hạ sốt do ức chế COX làm giảm tổng hợp PG do đó làm giảm quá trình gây sốt nên có tác dụng hạ sốt. Thuốc không tác động lên nguyên nhân gây sốt nên chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng.

8.2. Phân loại các thuốc hạ nhiệt giảm đau

Người ta phân loại dựa trên tác dụng dược lý hoặc dựa trên cấu trúc hóa học của chúng. Có ba nhóm sau:

- Nhóm axit salixilic và các dẫn xuất của nó.
- Nhóm dẫn xuất của anilin.
- Nhóm các dẫn xuất của pirazolon

8.2.1. Các thuốc hạ nhiệt nhóm dẫn xuất của axit salixilic



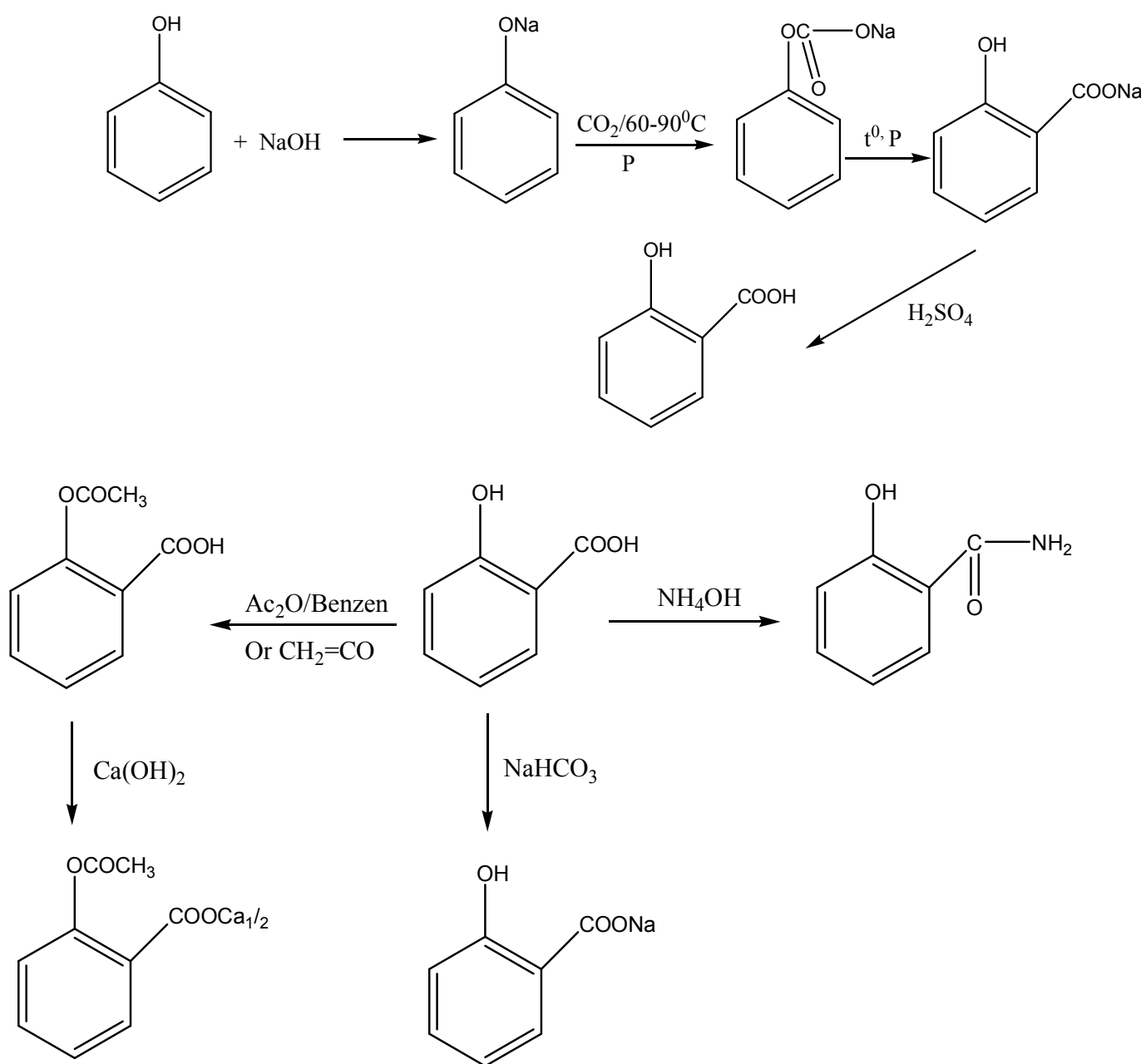
$R_1 = H, R_2 = H$
 $R_1 = Na, R_2 = H$
 $R_1 = H, R_2 = COCH_3$
 $R_1 = Ca, R_2 = COCH_3$
 $R_1 = NH_2, R_2 = H$

Tính thể hình kim, không màu, n hệ, óng ánh, không mùi, vị chua và hơi ngọt, khó tan trong nước. Do kích ứng mạnh niêm mạc nên không dùng để uống. Dùng ngoài da, dung dịch 10% để chữa chai chân, hột com, nấm da...

Đặc điểm tác dụng:

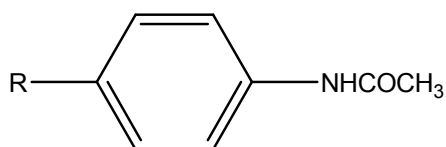
- Tác dụng hạ sốt và giảm đau trong vòng 1 - 4 giờ với liều 500 mg/lần. Không gây hạ thân nhiệt.
- Tác dụng chống viêm: chỉ có tác dụng khi dùng liều cao, trên 3g/ngày. Liều thấp chủ yếu là hạ sốt và giảm đau.

Niêm mạc dạ dày - ruột sản xuất ra PG, đặc biệt là PG E₂, có tác dụng làm tăng tạo chất nhày và có thể là cả kích thích phân bào để thay thế các tế bào bị phá hủy. Như vậy, vai trò của PGE là để bảo vệ niêm mạc đường tiêu hóa. Aspirin và các thuốc chống viêm phi steroid nói chung, với mức độ khác nhau, ức chế cyclooxygenase, làm giảm PG, tạo điều kiện cho HCl và pepsin của dịch vị gây tổn thương cho niêm mạc sau khi "hàng rào" bảo vệ bị suy yếu. Vì vậy, không được dùng thuốc cho những người có tiền sử loét dạ dày và phải uống thuốc sau bữa ăn.



8.2.2. Các thuốc hạ nhiệt giảm đau thuộc dẫn xuất của anilin

Các dẫn xuất của anilin đã được sử dụng làm thuốc hạ sốt giảm đau bao gồm acetanilit (17-6), N-acetyl-p-amino-phenol (17-7, paracetamol) và phenaxetine (17-8).



17-6, R = H

17-7, R = OH

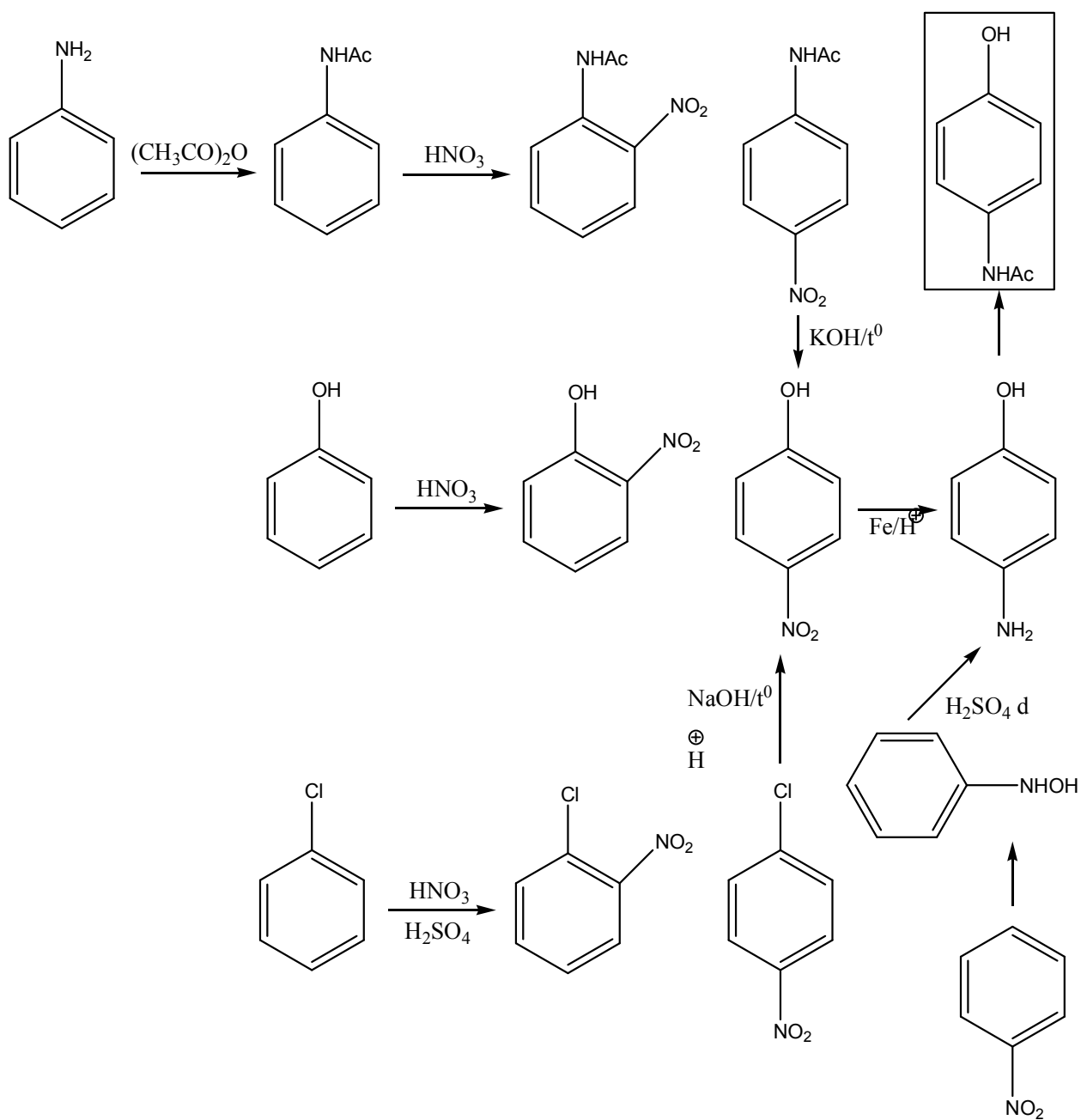
17-8, R = OC₂H₅

- Dược động học: Hấp thu nhanh qua ống tiêu hóa, sinh khả dụng là 80-90%, hầu như không gắn vào protein huyết tương. Chuyển hóa lớn ở gan và một phần nhỏ ở thận, cho các dẫn xuất glucuro và sulfo-hợp, thải trừ qua thận.

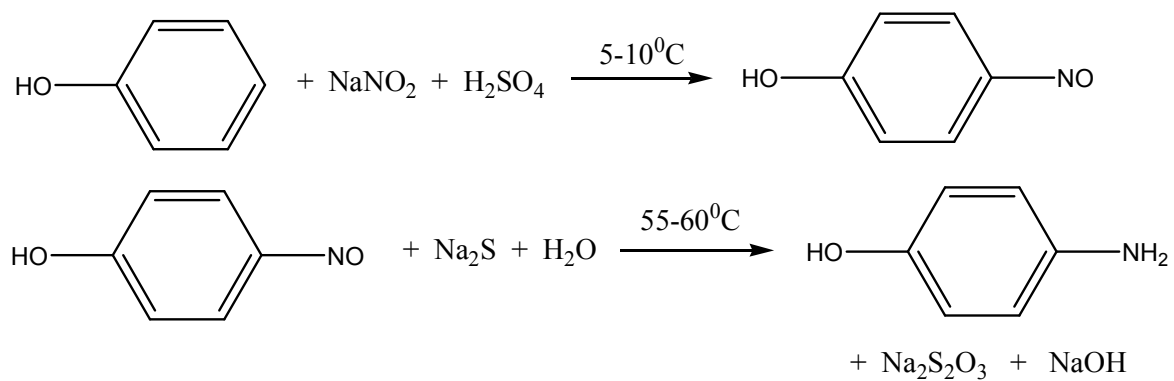
- Đặc điểm tác dụng: Khác với các dẫn xuất trên, các dẫn xuất anilin chỉ có tác dụng hạ sốt và giảm đau tương tự như aspirin, không có tác dụng chống viêm và thải trừ acid uric, không kích ứng tiêu hóa, không ảnh hưởng đến tiểu cầu và đông máu.

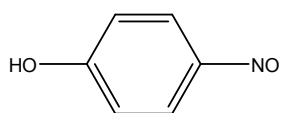
- Độc tính: Với liều điều trị hầu như không có tác dụng phụ, không gây tổn thương đường tiêu hóa, không gây mất thăng bằng kiềm toan, không gây rối loạn đông máu. Tuy nhiên, khi dùng liều cao (>10g) sau thời gian tiềm tàng 24 giờ, xuất hiện hoại tử tế bào gan có thể tiến triển đến chết sau 5-6 ngày. Nguyên nhân là paracetamol bị oxy hóa ở gan cho N-acetyl parabenzoquinonimin. Bình thường, chuyển hóa này bị khử độc ngay bằng liên hợp các glutathion của gan. Nhưng khi dùng liều cao, N-acetyl parabenzo quinonimin quá thừa sẽ gắn vào protein của tế bào gan và gây hoại tử tế bào. Biểu hiện bằng đau hạ sườn phải, gan to, vàng da, hôn mê gan, toan máu, GPT, GOT và LDH đều tăng. Bệnh nhân thường chết sau 6-7 ngày. Nếu điều trị sớm bằng N-acetyl-cystein (NAC) là tiền chất của glutathion, bệnh nhân có thể qua khỏi, nếu sau 36 giờ gan đã bị tổn thương thì kết quả điều trị sẽ kém.

Tổng hợp paracetamol:

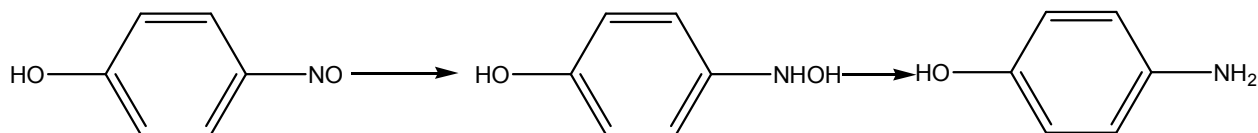


Trong phòng thí nghiệm:

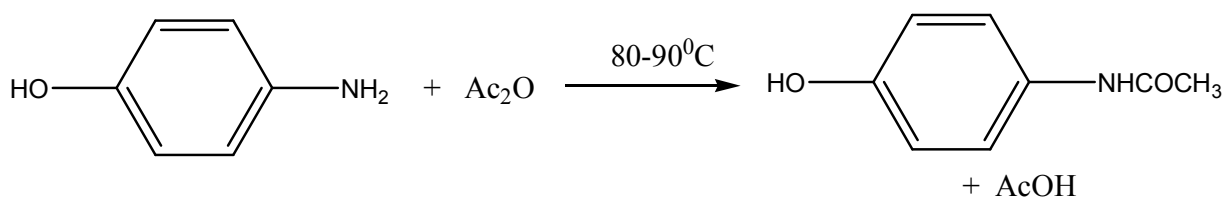




tan trong Na_2S ($\text{NaOH} + \text{S}$ bột) vì có dư NaOH , đun sôi thu được dung dịch, sau đó làm lạnh đến $55-60^\circ\text{C}$ và cho chất phản ứng vào:

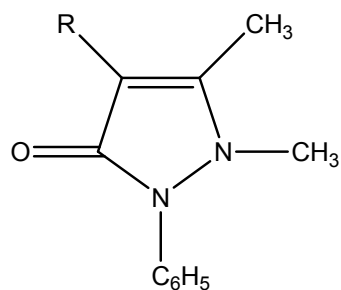


Nếu t° thấp hơn, phản ứng chỉ dừng lại ở $-\text{NHOH}$ còn nếu nhiệt độ cao hơn thì NH_2 bị oxi hóa thành $\text{C}=\text{NH} \rightarrow \text{CO}$



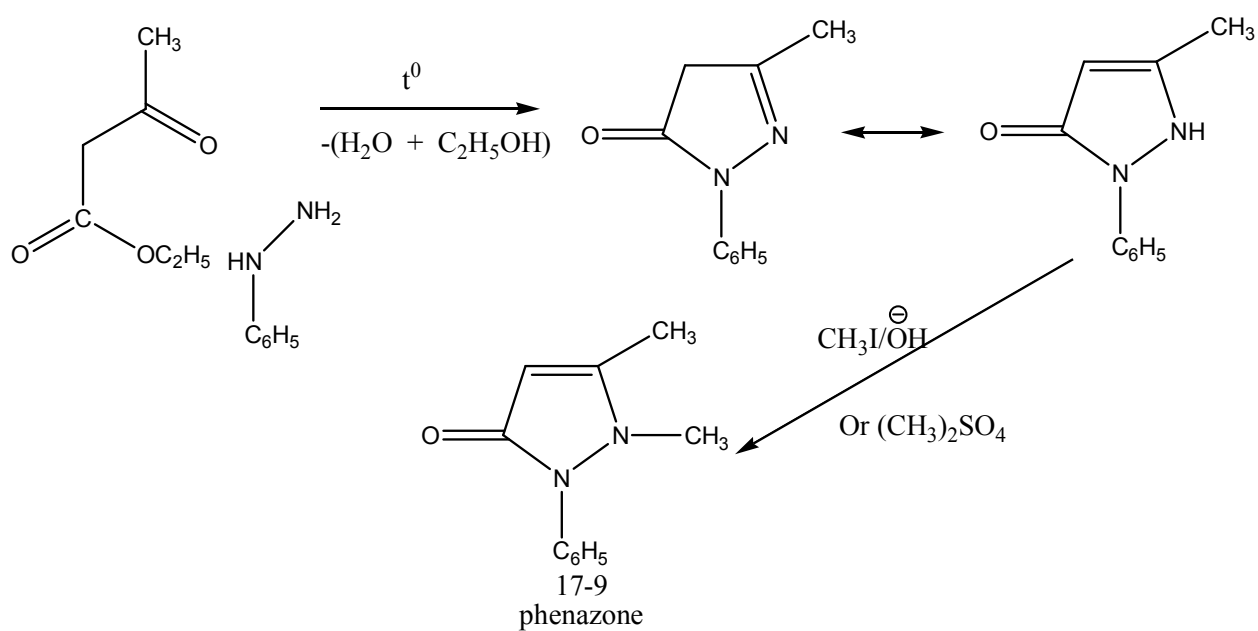
Nếu nhiệt độ thấp thì phản ứng xảy ra rất lâu vì Ac_2O không sôi nhưng nếu nhiệt độ cao thì NH_2 bị oxi hóa. Do đó, để tăng tốc độ phản ứng làm sôi phản ứng lên vài phút sau đó nhiệt tỏa ra của phản ứng sẽ làm phản ứng xảy ra nhanh hơn.

8.2.3. Các thuốc hạ nhiệt giảm đau thuộc dẫn xuất pirazolon



17-9, $\text{R} = \text{H}$
 17-10, $\text{R} = \text{N}(\text{CH}_3)_2$
 17-11, $\text{R} = \text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$

Tổng hợp phenazone (17-9):



Tổng hợp aminophenazone 17-10:

