

## Bài 5: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ HỆ CHOLINERGIC

**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được tác dụng và áp dụng điều trị của acetylcholin, pilocarpin và atropin
2. Phân tích được cơ chế tác dụng của nicotin và thuốc liệt hạch h
3. Nói rõ được tác dụng, cơ chế và áp dụng của 2 loại cura
4. Trình bày được cơ chế, triệu chứng và cách điều trị nhiễm độc các chất phong toả không hồi phục cholinesterase.

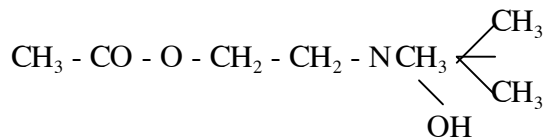
### 1. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ MUSCARINIC (HỆ M)

#### 1.1. Acetylcholin

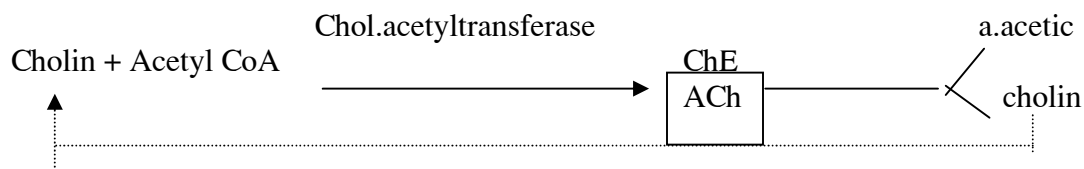
##### 1.1.1. Chuyển hóa

Trong cơ thể, acetylcholin (ACh) được tổng hợp từ cholin coenzym A với sự xúc tác của cholin - acetyltransferase.

Acetylcholin là một base mạnh, tạo thành các muối rất dễ tan trong nước



Sau khi tổng hợp, acetylcholin được lưu trữ trong các nang có đường kính khoảng 300 - 600 Å ở ngọn dây cholinergic dưới thể phức hợp không có hoạt tính. Dưới ảnh hưởng của xung động thần kinh và của ion Ca<sup>++</sup>, acetylcholin được giải phóng ra dạng tự do, đóng vai trò một chất trung gian hóa học, tác dụng lên các receptor cholinergic ở màng sau xinap, rồi bị thủy phân mất hoạt tính rất nhanh dưới tác dụng của cholinesterase (ChE) để thành cholin (lại tham gia tổng hợp acetylcholin) và acid acetic.

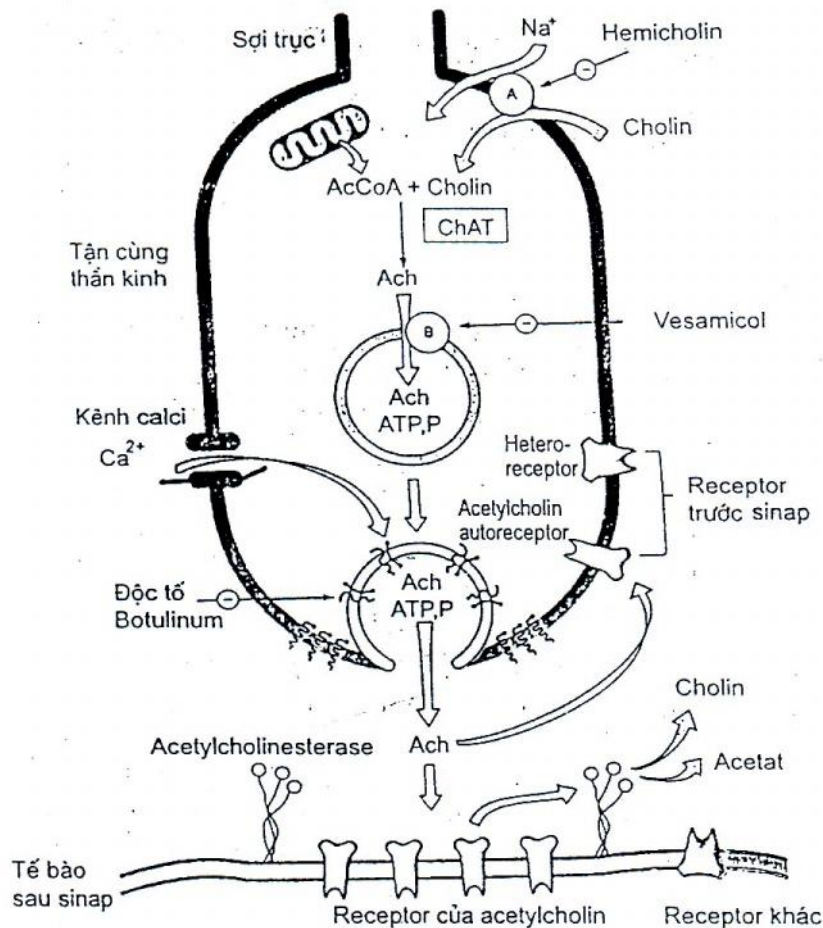


Có hai loại cholinesterase:

- Acetylcholinesterase hay cholinesterase thật (cholinesterase đặc hiệu), khu trú ở các nơron và bản vận động cơ vân để làm mất tác dụng của acetylcholin trên các receptor.

- Butyryl cholinesterase, hay cholinesterase giả (cholinesterase không đặc hiệu, thấy nhiều trong huyết tương, gan, tế bào thần kinh đệm (nevroglia). Tác dụng sinh lý không quan trọng, chưa hoàn toàn biết rõ. Khi bị phong toả, không gây những biến đổi chức phận quan trọng.

Quá trình tổng hợp acetylcholin có thể bị ức chế bởi hemicholin. Độc tố của vi khuẩn botulinus ức chế giải phóng acetylcholin ra dạng tự do.



Hình 5.1. Chuyển vận của ACh tại tận cùng dây phó giao cảm

Cholin được nhập vào đầu tận cùng dây phó giao cảm bằng chất vận chuyển phụ thuộc  $\text{Na}^+$  (A). Sau khi được tổng hợp, ACh được lưu giữ trong các nang cùng với peptid (P) và ATP nhờ chất vận chuyển thứ hai (B). Dưới tác động của  $\text{Ca}^{2+}$ , ACh bị đẩy ra khỏi nang dự trữ vào khe xinap.

### 1.1.2. Tác dụng sinh lý

Acetylcholin là chất dẫn truyền thần kinh có ở nhiều nơi trong cơ thể, cho nên tác dụng rất phức tạp:

- Với liều thấp (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tiêm tĩnh mạch chó), chủ yếu là tác dụng trên hạch phó giao cảm (hệ muscarinic):

. Làm chậm nhịp tim, giãn 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

Atropin làm mất hoàn toàn những tác dụng này.

- Với liều cao (1mg/ kg trên chó) và trên súc vật đã được tiêm trước bằng atropin sulfat để phòng toả tác dụng trên hệ M, acetylcholin gây tác dụng giống nicotin: kích thích

các hạch thực vật, tuỷ thượng thận (hệ N), làm tăng nhịp tim, co mạch, tăng huyết áp và kích thích hô hấp qua phản xạ xoang cảnh.

Vì có amin bậc 4 nên acetylcholin không qua được hàng rào máu - não để vào thần kinh trung ương. Trong phòng thí nghiệm, muốn nghiên cứu tác dụng trung ương, phải tiêm acetylcholin trực tiếp vào não, nhưng cũng bị cholinesterase có rất nhiều trong thần kinh trung ương phá huỷ nhanh. Acetylcholin là một chất dẫn truyền thần kinh quan trọng trong hệ thống thần kinh trung ương, được tổng hợp và chuyển hóa ngay tại chỗ, có vai trò kích thích các yếu tố cảm thụ (như các receptor nhận cảm hóa học), tăng phản xạ tủy, làm giải phóng các hormone của tuyến yên, tác dụng trên vùng dưới đồi làm hạ thân nhiệt, đáp trực tiếp vào vỏ não gây co giật...

### 1.1.3. Các receptor của hệ cholinergic

Receptor	Chất chủ vận	Chất đối kháng	Tổ chức (mô)	Đáp ứng	Cơ chế phân tử
Nicotinic muscle (Nm) (N- cơ vận)	Phenyltrimethyl ammonium	$\alpha$ tubocurarin	Tấm vận động thần kinh - cơ	Khử cực tại tấm vận động, co cơ	Mở kênh cation tại receptor Nm
Nicotinic neuron (Nn) (hạch tk)	Dimethylphenyl piperazin (DMPP)	Trimethaphan	Hạch thực vật Tuỷ thượng thận Trung ương TK	Khử cực sợi sau hạch Tiết catecholamin Chưa xác định	Mở kênh cation tại receptor Nn
Hậu hạch phó giao cảm M <sub>1</sub>	Oxotremorin	Atropin Pirenzepin	Hạch thực vật Trung ương TK	Khử cực chậm Chưa xác định	Kích thích phospholipase C để tạo IP <sub>3</sub> và DAG; tăng Ca <sup>2+</sup> trong cytosol
M <sub>2</sub> (M <sub>4</sub> )		Atropin AF; DX 15	Tim Xoang nhĩ Nút nhĩ thất Tâm thất	Chậm khử cực tự phát Giảm dẫn truyền Giảm lực	Hoạt hóa kênh K <sup>+</sup> Ức chế adenylcyclase (tác dụng trên protein

				co bóp	Gi)
M <sub>3</sub>		Atropin Hexahydro siladifenidol	Cơ trơn Tuyến tiết	Co thắt tăng tiết	Hoạt hóa kênh K <sup>+</sup>  Ức chế adenylcyclas e (tác dụng trên protein Gi)

#### 1.1.4. Áp dụng lâm sàng

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

Tác dụng giãn mạch của ACh chỉ xảy ra khi nội mô mạch còn nguyên vẹn. Theo Furchgott và cs (1984), ACh và các thuốc cường hệ M làm giải phóng yếu tố giãn mạch của nội mô mạch (endothelium- derived relaxing factor- EDRF) mà bản chất là nitric oxyd nên gây giãn mạch. Nếu nội mô mạch bị tổn thương, ACh không gây được giãn mạch.

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

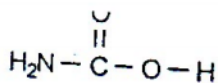
Ống 1 mL = 0,1 g acetylcholin clorid

#### 1.2. Các este cholin khác

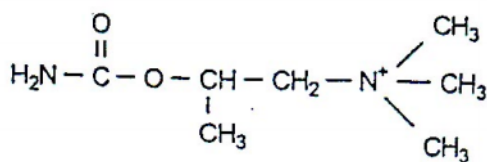
Nếu thay thế nhóm acetyl bằng nhóm carbamat thì bảo vệ được thuốc khỏi tác dụng của cholinesterase, do đó kéo dài được thời gian tác dụng của thuốc. Các thuốc đều có amin bậc 4 nên khó thấm được vào thần kinh trung ương.

##### 1.2.1. Betanechol (Urecholin)- Dẫn xuất tổng hợp

Tác dụng chọn lọc trên ống tiêu hóa và tiết niệu. Dùng điều trị chướng bụng, đầy hơi và bí đại sau khi mổ.



**Acid carbamic**



**Betanechol**

Chống chỉ định: hen, loét dạ dày - tá tràng.

Uống 5- 30 mg. Viên 5- 10- 25- 50 mg

Tiêm dưới da: 2,5- 5 mg, 3- 4 lần một ngày.

##### 1.2.2. CarbAChol

Dùng chữa bệnh tăng nhãn áp, nhỏ dung dịch 0,5 -1%

Còn 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, chướng bụng, bí đái sau mổ.

Uống 0,5- 2,0 mg/ ngày. Tiêm dưới da 0,5 - 1 mg/ ngày.

### 1.3. Muscarin

Có nhiều trong một số nấm độc loại Amanita muscaria, A.pantherina

- Tác dụng điển hình trên hệ thống hậu hạch phó giao cảm, vì vậy được gọi là hệ muscarinic. Mạnh hơn acetylcholin 5 - 6 lần và không bị cholinesterase phá hủy.

- Không dùng chữa bệnh. Nhưng có thể gặp ngộ độc muscarin do ăn phải nấm độc: đồng tử co, sùi bọt mép, mồ hôi lênh láng, khó thở do khí đạo co thắt, nôn ọe, ỉa chảy, đái dầm, tim đập chậm, huyết áp hạ...

Điều trị: atropin liều cao. Có thể tiêm tĩnh mạch từng liều 1 mg atropin sulfat.

### 1.4. Pilocarpin

Độc, bảng A

Là alkaloid của lá cây Pilocarpus jaborandi, P.microphyllus - Rutaceae, mọc nhiều ở Nam Mỹ. Đã tổng hợp được. Kích thích mạnh hậu hạch phó giao cảm, tác dụng lâu hơn acetylcholin; làm tiết nhiều nước bọt, mồ hôi và tăng nhu động ruột. Khác với muscarin là có cả tác dụng kích thích hạch, làm giải phóng adrenalin từ tuỷ thượng thận, nên trên động vật đã được tiêm trước bằng atropin, pilocarpin sẽ làm tăng huyết áp. Trong công thức, chỉ có amin bậc 3 nên thấm được vào thần kinh trung ương, liều nhẹ kích thích, liều cao ức chế.

Liều trung bình 0,01 - 0,02g

Thường chỉ dùng nhỏ mắt dung dịch dầu pilocarpin base 0,5 - 1% hoặc dung dịch nước pilocarpin nitrat hoặc clohydrat 1 - 2% để chữa tăng nhãn áp hoặc đối lập với tác dụng giãn đồng tử của atropin.

## 2. THUỐC ĐỐI KHÁNG HỆ MUSCARINIC (HỆ M)

### 2.1. Atropin

Độc, bảng A.

Atropin và đồng loại là alkaloid của lá cây Belladon (Atropa belladonna), cà độc dược (Datura stramonium), thiên tiên tử (Hyoscyamus niger)...

#### 2.1.1. Tác dụng

Atropin và đồng loại là những chất đối kháng tranh chấp với acetylcholin ở receptor của hệ muscarinic (ái lực > 0; hiệu lực nội tại = 0). Chỉ với liều rất cao và tiêm vào động mạch thì mới thấy tác dụng đối kháng này trên hạch và ở bản vận động cơ vân.

Vì vậy, các tác dụng thường thấy là:

- Trên mắt, làm giãn đồng tử và mất khả năng điều tiết, do đó chỉ nhìn được xa. Do 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 tăng nhãn áp.

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

- Làm nở khí đạo, nhất là khi nó đã bị co thắt vì cường phó giao cảm. Ít có tác dụng trên khí đạo bình thường. Kèm theo là làm giảm tiết dịch và kích thích trung tâm hô hấp, cho nên atropin thường được dùng để cắt cơn hen.

- Ít tác dụng trên nhu động ruột bình thường, nhưng làm giảm khi ruột tăng nhu động và co thắt.

- Tác dụng của atropin trên tim thì phức tạp: liều thấp do kích thích trung tâm dây X ở hành não nên làm tim đập chậm; liều cao hơn, ức chế các receptor muscarinic của tim, lại làm tim đập nhanh. Tim thỏ không chịu sự chi phối của phó giao cảm nên atropin không có ảnh hưởng.

- Atropin ít ảnh hưởng đến huyết áp vì nhiều hệ mạch không có dây phó giao cảm. Chỉ làm giãn mạch da, nhất là môi trường nóng, vì thuốc không làm tiết mồ hôi được, nên mạch càng giãn ra để chống với xu hướng tăng nhiệt.

- Liều độc, tác động lên não gây tình trạng kích thích, thao cuồng, ảo giác, sốt, cuối cùng là hôn mê và chết do liệt hành não.

Điều trị nhiễm độc bằng thuốc kháng cholinesterase (physostigmin) tiêm tĩnh mạch cách 2 giờ 1 lần và chống triệu chứng kích thích thần kinh trung ương bằng benzodiazepin.

### **2.1.2. Chuyển hóa**

Dễ hấp thu qua đường tiêu hóa và đường tiêm dưới da. Có thể hấp thu qua niêm mạc khi dùng thuốc tại chỗ, cho nên ở trẻ có thể gặp tai biến ngay cả khi nhỏ mắt. Khoảng 50% thuốc bị thải trừ nguyên chất qua nước tiểu.

### **2.1.3. Áp dụng lâm sàng**

- Nhỏ mắt dung dịch atropin sulfat 0,5 - 1% làm giãn đồng tử tối đa sau 25 phút, dùng soi đáy mắt hoặc điều trị viêm mống mắt, viêm giác mạc. Phải vài ngày sau đồng tử mới trở lại bình thường. Có thể dùng eserine salicylat (dung dịch 0,2%) hay pilocarpin hydrat hoặc nitrat (dung dịch 1%) để rút ngắn tác dụng của atropin.

- Tác dụng làm giãn cơ trơn 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 dãi, tránh ngừng tim do phản xạ của dây phế vị.

- Rối loạn dẫn truyền như tắc nhĩ thất (Stockes - Adams) hoặc tim nhịp chậm do ảnh hưởng của dây X.

- Điều trị ngộ độc nấm loại muscarin và ngộ độc các thuốc phong toả cholinesterase .

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

### **2.1.4. Chế phẩm và liều lượng**

Dùng dưới dạng base hoặc sulfat. Tiêm tĩnh mạch 0,1 - 0,2 mg; tiêm dưới da 0,25 - 0,50 mg (liều tối đa 1 lần: 1 mg; 24giờ: 2 mg); uống 1 - 2 mg (liều tối đa 1 lần: 2 mg; 24 giờ: 4 mg).

Atropin sulfat ống 1 mL = 0,25 mg; viên 0,25 mg

Atropin sulfat ống 1 mL = 1 mg (Độc bảng A), chỉ dùng điều trị ngộ độc các chất phong toả cholinesterase.

## **2.2. Homatropin bromhydrat (homatropini hydrobromidum)**

Độc, bảng A

Tổng hợp. Làm giãn đồng tử thời gian ngắn hơn atropin (trung bình 1 giờ). Dùng soi đáy mắt, dung dịch 0,5- 1%.

### **2.3. Scopolamin (scopolaminum; hyoscinum)**

Độc, bảng A

- Là alcaloid của cây *Scopolia carniolica*.

Tác dụng gần giống atropin. Thời gian tác dụng ngắn hơn. Trên thân kinh trung ương, atropin kích thích còn scopolamin thì ức chế cho nên được dùng chữa bệnh Parkinson, các cơn co giật của bệnh liệt rung, phối hợp với thuốc kháng histamin để chống nôn khi say tàu, say sóng.

Uống hoặc tiêm dưới da 0,25 - 0,5 mg

Liều tối đa mỗi lần 0,5mg; 24 giờ: 1,5mg

Viên Aeron có scopolamin camphonat 0,1mg và hyoscyamin camphonat 0,4mg; dùng chống say sóng, say tàu: uống 1 viên 30 phút trước lúc khởi hành.

### **2.4. Thuốc bán tổng hợp mang amoni bậc 4: Ipratropium**

Do gắn thêm nhóm isopropyl vào nguên tử N của atropin, ipratropium mang amoni bậc 4, không hấp thu được qua đường uống và không vào được thân kinh trung ương. Thường dùng dưới dạng khí dung để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và để cắt cơn hen. Chỉ 1% hấp thu vào máu và khoảng 90% liều khí dung được nuốt vào đường tiêu hóa và thải trừ theo phân. Tác dụng tối đa sau 30- 90 phút và  $t/2 > 4$  giờ.

Chế phẩm: Ipratropium bromid (Atrovent, Berodual) dạng khí dung định liều, 20  $\mu\text{g}$ / nhát bóp  $\times$  200 liều.

Người lớn mỗi lần bóp 2 nhát, mỗi ngày 3 - 4 lần.

## **3. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ NICOTINIC (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. Hiện nay các thuốc kích thích hạch được chia thành hai nhóm: nhóm đầu gồm nicotin và các thuốc tương tự, tác dụng kích thích trên các receptor nicotinic của hạch, bị hexametoni ức chế; nhóm sau gồm muscarin, pilocarpin, oxotremorin, thuốc phong toả cholinesterase... tác dụng kích thích trên các receptor muscarinic (hệ  $M_1$ ) của hạch, không bị hexametoni, mà bị atropin ức chế.

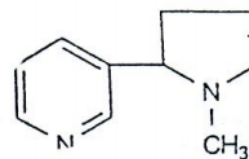
Serotonin, histamin và các đa peptid kích thích hạch có thể là trên các receptor đặc hiệu riêng.

Trong phần này chỉ nói tới các chất thuộc loại nicotin.

### **3.1. Nicotin ( $\alpha$ - pyridyl- metyl pyrrolidin)**

Độc, bảng A

Có trong thuốc lá, thuốc lầo dưới hình thức acid hũu cơ (0,5 - 8,0%). Khi hút thuốc, nicotin đợc giải phóng ra dưới dạng base tự do. Trung bình, hút 1 điếu thuốc lá, hấp thu khoảng 1 - 3 mg nicotin. Liều chết khoảng 60mg. Trên hạch thực vật, liều nhẹ (0,02- 1,0mg/ kg chó, tiêm tĩnh mạch) kích thích; liều cao (10 - 30 mg/ kg trên chó) làm liệt hạch do gây biến cực và sau đó là tranh chấp với acetylcholin.



Nicotin

Tác dụng:

- Trên tim mạch, gây tác dụng ba pha: hạ huyết áp 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
- Giảm 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 ngay sau đó, nicotin kích thích hạch giao cảm, trung tâm vận mạch và các cơ trơn, làm tim đập nhanh, tăng huyết áp, giãn đồng tử và tăng nhu động ruột. Đồng thời kích thích tuỷ thượng thận (coi như 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 nên 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 vì khói thuốc có oxyd carbon (gây carboxyhemoglobin trong máu người nghiện), có các base nitơ, các acid bay hơi, các phenol... là những chất kích thích mạnh niêm mạc. Ngoài ra còn có hắc ín (có hoạt chất là 3,4 - benzpyren, có thể là một trong những nguyên nhân gây ung thư phổi).

### 3.2. Các thuốc khác

- **Lobelin:**

Là alcaloid của lá cây lobelia inflata.

Tác dụng kém nicotin rất nhiều. Hầu như không còn được dùng trong lâm sàng nữa.

- **Tetramethylamoni (TMA) và dimethyl - phenyl- piperazin (DMPP)**

Tác dụng giống nicotin, kích thích cả hạch giao cảm và phó giao cảm nên tác dụng phức tạp, không được dùng trong điều trị. Hay được dùng trong thực nghiệm. DMPP còn kích thích thượng thận tiết nhiều adrenalin.

## 4. THUỐC PHÒNG BẾ HỆ NICOTINIC (HỆ N)

Đợc chia làm 2 loại: loại phong bế ở hạch thực vật, ảnh hưởng đến hoạt động của cơ trơn, và loại phong bế trên bản vận động của cơ vân.

### 4.1. Loại phong bế hệ nicotinic của hạch



Còn gọi là 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 của xinap của hạch.

Như ta đã biết, các hạch thần kinh thực vật cũng có cả hai loại receptor cholinergic là N và M<sub>1</sub>. Khi nói tới các thuốc liệt hạch là có nghĩa chỉ bao hàm các thuốc ức chế trên receptor N của hạch mà thôi.

Tuy các cơ quan thường nhận sự chi phối của cả hai hệ giao cảm và phó giao cảm, song bao giờ cũng có một hệ chiếm ưu thế. Vì vậy, tác dụng của các thuốc liệt hạch trên cơ quan thuộc vào tính ưu thế ấy của từng hệ (xem bảng dưới):

<i>Cơ quan</i>	<i>Hệ thần kinh chiếm ưu thế</i>	<i>Tác dụng của thuốc liệt hạch</i>
Động mạch nhỏ	Giao cảm	Giãn mạch, hạ huyết áp
Tĩnh mạch	Giao cảm	Giãn: ứ trệ tuần hoàn, giảm cung lượng tim
Tim	Phó giao cảm	Đập nhanh
Đồng tử	Phó giao cảm	Giãn
Ruột	Phó giao cảm	Giảm trương lực và nhu động, táo bón Bí tiểu tiện
Bàng quang	Phó giao cảm	Giảm tiết, khô miệng
Tuyến nước bọt	Phó giao cảm	

Trong lâm sàng, các thuốc liệt hạch thường được dùng để làm 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, do chúng có những đặc điểm sau:

- Cường độ ức chế giao cảm gây giãn mạch tỉ lệ với liều dùng
- Tác dụng mất đi nhanh sau khi ngừng thuốc, do đó dễ kiểm tra được hiệu lực của thuốc
- Các receptor adrenergic ngoại biên vẫn đáp ứng được bình thường nên cho phép dễ dàng điều trị khi có tai biến

Những tai biến và tác dụng phụ thường gặp là:

- Do phong bế hạch giao cảm, nên:
  - . Dễ gây hạ huyết áp khi đứng (phải để người bệnh nằm 10 - 15 phút sau khi tiêm)

Điều trị tai biến bằng adrenalin và ephedrin.

. Rối loạn tuần hoàn mạch não, mạch vành.

. Giảm tiết niệu.

- Do phong bế hạch phó giao cảm nên:

. Giảm tiết dịch, giảm nhu động ruột, làm khô miệng và táo bón.

. Giãn đồng tử, chỉ nhìn được xa.

. Bí đái do giảm trương lực bàng quang.

Các thuốc cũ (tetra ethyl amoni - TEA và hexameton) đều mang amoni bậc 4, khó hấp thu. Hiện còn 2 thuốc được sử dụng.

#### **4.1.1. Trimethaphan (Arfonad)**

Phong bế hạch trong thời gian rất ngắn. Truyền tĩnh mạch dung dịch 1 mg trong 1 mL, huyết áp hạ nhanh. Khi ngừng truyền, 5 phút sau huyết áp đã trở về bình thường

Dùng gây hạ huyết áp điều khiển trong phẫu thuật hoặc điều trị phù phổi cấp.

Ống 10 mL có 500 mg Arfonad, khi dùng pha thành 500 mL trong dung dịch mặn đẳng trương để có 1 mg trong 1 mL.

#### **4.1.2. Mecamylamin (Inversin)**

Mang N hóa trị 2, cho nên dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, có thể uống được. Tác dụng kéo dài 4-12 giờ. Dùng lâu tác dụng sẽ giảm dần

Uống mỗi lần 2,5 mg, mỗi ngày 2 lần. Tăng dần cho tới khi đạt được hiệu quả điều trị, có thể uống tới 30 mg mỗi ngày.

Viên 2,5 mg và 10 mg

Liều cao có thể kích thích thần kinh trung ương và phong tỏa bản vận động cơ vân.

### **4.2. Loại phong bế hệ nicotinic của cơ vân**

Cura và các chế phẩm

Độc, bảng B

#### **4.2.1. Tác dụng**

Cura tác dụng ưu tiên trên hệ nicotinic của các cơ xương (cơ vân), làm ngăn cản luồng xung tác thần kinh tới cơ ở bản vận động (Claude Bernard, 1856) nên làm giãn cơ. Khi kích thích trực tiếp, cơ vẫn đáp ứng được. Dưới tác dụng của cura, các cơ không bị liệt cùng một lúc, mà lần lượt là các cơ mi (gây sụp mi), cơ mặt, cơ cổ, cơ chi trên, 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, chức phận các cơ sẽ được hồi phục theo thứ tự ngược lại.

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

Hầu hết đều mang amin bậc 4 nên rất khó thấm vào thần kinh trung ương, không hấp thu qua thành ruột.

**4.2.2. Các loại cura và cơ chế tác dụng.** Theo cơ chế tác dụng, chia làm hai loại:

**4.2.2.1. Loại tranh chấp với acetylcholin ở bản vận động,** làm cho bản vận động không khử cực được, gọi là loại cura chống khử cực (antidépolarisant), hoặc loại giống cura (curarimimetic) hay pakicura (Bovet). Giải độc bằng các thuốc phong tỏa cholinesterase (physostigmin, prostigmin tiêm tĩnh mạch từng 0,5 mg, không vượt quá 3 mg. Có thể tiêm thêm atropin 1 mg để ngăn cản tác dụng cường hệ muscarinic của thuốc).

Loại này có tác dụng hiệp đồng với thuốc mê, thuốc ngủ loại barbiturat, thuốc an thần loại benzodiazepin

- d- Tubocurarin: là alcaloid lấy từ các cây loại Chondodendron tomentosum và Strychnos mà thổ dân Nam Mỹ đã dùng để tẩm tên độc. Tác dụng kéo dài vài giờ. Không dùng trong lâm sàng

- Galamin (flaxedil): tổng hợp. Có thêm tác dụng giống atropin nên làm tim đập chậm, không làm giải phóng histamin và kém độc hơn d- tubocurarin 10- 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.

Chế phẩm: Remiolan ống 5 mL = 0,1g galamin triethyl iodid. Liều 0,5 mg/ kg

- Pancuronium (Pavulon): là steroid mang 2 amoni bậc 4. Tác dụng khởi phát sau 4 - 6 phút và kéo dài 120- 180 phút. Ưu điểm chính là ít tác dụng trên tuần hoàn và không làm giải phóng histamin.

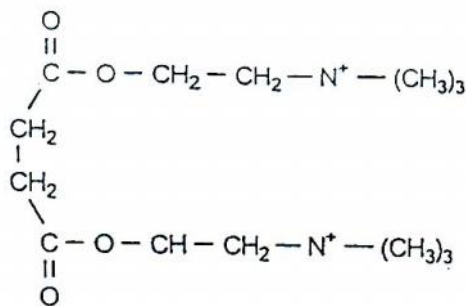
- Pipecuronium (Arduan): khởi phát tác dụng sau 2 - 4 phút và kéo dài 80- 100 phút.

Lọ chứa bột pha tiêm 4 mg + 2 mL dung môi. Tiêm tĩnh mạch 0,06 - 0,08 mg/ kg

4.2.2.2. Loại tác động như acetylcholin, làm bản vận động khử cực quá mạnh, (depolarisant) gọi là loại giống acetylcholin, (acetylcholinomimetic) hoặc leptocura (Bovet). Các thuốc phong bế cholinesterase làm tăng độc tính. Không có thuốc giải độc, tuy d - tubocurarin có tác dụng đối kháng. Trước khi làm liệt cơ, gây giật cơ trong vài giây.

-Decameton bromid: gây giật cơ và đau cơ, có thể gây tai biến ngừng thở kéo dài nên có xu hướng dùng succinylcholin thay thế.

Succinylcholin: là thuốc duy nhất của nhóm cura khử cực được dùng ở lâm sàng. Có cấu trúc hóa học như 2 phân tử ACh gắn vào nhau:



### *Succinylcholin*

Khởi phát tác dụng sau 1 - 1,5 phút và kéo dài chỉ khoảng 6- 8 phút, do bị cholinesterase trong huyết tương thủy phân. Succinylcholin đẩy K<sup>+</sup> từ trong tế bào ra nên có thể làm tăng K<sup>+</sup> máu 30- 50%, gây loạn nhịp tim.

Chế phẩm: Myo- relaxin ống 0,25g succinylcholin bromid. Tiêm tĩnh mạch từ 1 mg/ kg.

### **4.2.3. Chỉ định và liều lượng**

- Làm mềm cơ trong phẫu thuật, trong chỉnh hình, đặt ống nội khí quản.
- Trong tai mũi họng, dùng soi thực quản, gấp dị vật...
- Chống co giật cơ trong choáng điện, uốn ván, ngộ độc strychnin.

Khi dùng phải đặt ống nội khí quản. Không hấp thụ qua niêm mạc tiêu hóa nên phải tiêm tĩnh mạch. Liều lượng tùy theo từng trường hợp, có thể tiêm 1 lần hoặc truyền nhỏ giọt vào tĩnh mạch. Liều mê cơ đầu tiên thường là:

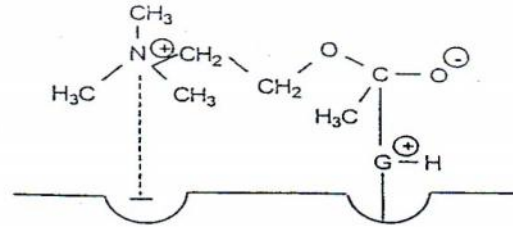
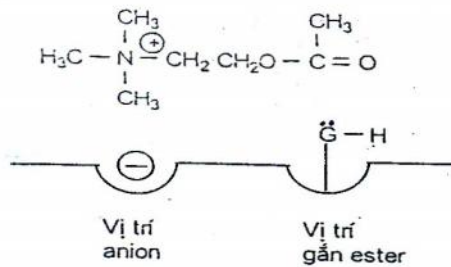
d- Tubocurarin	15 mg
Methyl d- tubocurarin	5 mg
Galamin (flaxedyl)	20- 100 mg
Decametoni	4 mg
Succinylcholin diiodua	30- 60 mg

Chú ý: một số thuốc khi dùng cùng với cura loại curarimimetic (d - tubocurarin) có thể có tác dụng hiệp đồng, làm tăng tác dụng liệt cơ của cura, nên cần giảm liều:

- Các thuốc mê như ether, halothan, cyclopropan.
- Các kháng sinh như neomycin, streptomycin, polymycin B, kanamycin.
- Quinin, quinidin

## 5. THUỐC KHÁNG CHOLINESTERASE

Cholinesterase là enzym thủy phân làm mất tác dụng của acetylcholin. Một phân tử acetylcholin sẽ gắn vào hai vị trí hoạt động của enzym; vị trí anion (anionic site) sẽ gắn với cation  $N^+$  của acetylcholin, còn vị trí gắn este (esteratic site) gồm một nhóm base và một nhóm acid proton ( $-C-H$ ) tạo nên một liên kết hai hóa trị với nguyên tử C của nhóm carboxyl của este:



### *Cholinesterase*

### *Phức hợp*

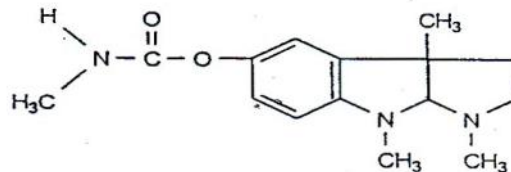
#### *Cholinesterase-acetylcholin*

Sau đó, phần gắn với vị trí anion sẽ được tách thành cholin, còn phần gắn với vị trí este sẽ phản ứng rất nhanh với nước để thành acid acetic. enzym được hoạt động trở lại. Các thuốc kháng cholinesterase làm mất hoạt tính của enzym, nên làm vững bền acetylcholin nội sinh, gây các triệu chứng cường hệ cholinergic ngoại biên và trung ương. Các thuốc được chia thành hai loại: loại ức chế có hồi phục (được dùng trong điều trị) và loại ức chế không hồi phục hoặc rất khó hồi phục (dùng làm thuốc diệt côn trùng hoặc chất độc chiến tranh).

#### 5.1. Loại ức chế có hồi phục

Các thuốc loại này kết hợp với cholinesterase hoặc chỉ ở một vị trí anion (như edrophonium tetraethylamoni) hoặc cả ở hai vị trí tác dụng của enzym (như physostigmin, prostigmin), nhưng không tạo thành phức hợp bền, cuối cùng vẫn bị thủy phân và enzym được hoạt hóa trở lại. Phần lớn đều chứa nhóm carbamat (-OCONR'R''). Vì là tác dụng gián tiếp làm vững bền acetylcholin nên không có tác dụng trên những cơ quan, bộ phận đã cắt bỏ thần kinh

Carbaril là thuốc diệt sâu nhóm carbamat, dùng trong nông nghiệp và trong vườn nhà vì ít độc.



### *Physostigmin*

#### 5.1.1. *Physostigmin (physostigminum; eserin)*

Độc, bảng A

Là alkaloid của hạt cây *Physostigma venenosum*. Vì có amin bậc 3, nên dễ hấp thụ và thấm được cả vào thần kinh trung ương

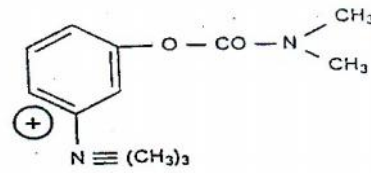
Dùng chữa tăng nhãn áp (nhỏ mắt dung dịch eserin sulfat hoặc salicylat 0,25 - 0,5%) , hoặc kích thích nhu động ruột (tiêm dưới da, ống 0,1% - 1 mL, mỗi ngày 1 - 3 ống).

Khi ngộ độc, dùng atropin liều cao.

#### 5.1.2. *Prostigmin (neostigmin, pros erin)*

Độc, bảng A

Vì mang amin bậc 4 nên khác physostigmin là có ái lực mạnh hơn với cholinesterase, và không thấm được vào thần kinh trung ương. Tác dụng nhanh, ít tác dụng trên mắt, tim và huyết áp. Ngoài tác dụng phong toả cholinesterase, prostigmin còn kích thích trực tiếp cơ vân, tác dụng này không bị atropin đối kháng.



**Prostigmin**

Áp dụng:

- Chỉ định tốt trong bệnh nhược cơ bẩm sinh (myasthenia gravis) vì thiếu hụt acetylcholin ở bản vận động cơ vân. Còn được 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 cura loại tranh chấp với acetylcholin

Liều lượng, chế phẩm:

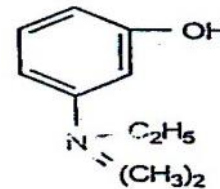
- Tiêm dưới da mỗi ngày 0,5 - 2,0 mg
- Uống mỗi ngày 30-90 mg vì thuốc khó thấm qua dạ dày và dễ bị phá huỷ

Ống 1 mL = 0,5 mg prostigmin methyl sulfat

### 5.1.3. Edrophonium clorid (Tensilon)

Chất tổng hợp

Tác dụng mạnh trên bản vận động cơ vân, là thuốc giải độc cura loại tranh chấp với acetylcholin. Tác dụng ngắn hơn prostigmin.



**Tensilon**

Trong bệnh nhược cơ, tiêm tĩnh mạch 2 - 5 mg; giải độc cura: 5- 20 mg

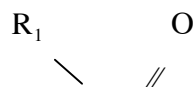
Ống 1 mL = 10 mg edrophonium clorid.

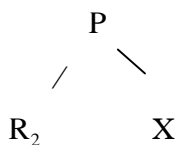
## 5.2. Loại ức chế không hồi phục hoặc rất khó hồi phục

**5.2.1. Các hợp chất của phospho hữu cơ:** các chất này kết hợp với cholinesterase chỉ ở vị trí gắn este. Enzym bị phosphoryl hóa rất vững bền, khó được thủy phân để hồi phục trở lại, đòi hỏi cơ thể phải tổng hợp lại cholinesterase mới. Vì vậy làm tích lũy nhiều acetylcholin ở toàn bộ hệ cholinergic từ vài ngày tới hàng tháng.

Ức chế mạnh cả cholinesterase thật cũng như giả. Trong lâm sàng, đánh giá tình trạng nhiễm độc bằng định lượng cholinesterase giả trong huyết tương.

Các chất ức chế cholinesterase loại phospho hữu cơ có công thức chung là:





Trong đó X có thể là halogen, cyanid (CN), thiocyanat, alkoxy, thiol, pyrophosphat...

Chỉ có DFP (di- isopropyl- fluo- phosphat) được dùng nhỏ mắt chữa bệnh tăng nhãn áp (dung dịch 0,01- 0,05%). Các dẫn xuất khác được dùng làm thuốc trừ sâu (TEPP, parathion,...), hoặc sử dụng làm hơi độc chiến tranh (tabun, sarin, soman...).

**5.2.2. Dấu hiệu nhiễm độc cấp:** các dấu hiệu nhiễm độc cấp phản ánh sự tràn ngập acetylcholin ở toàn bộ hệ cholinergic.

- Dấu hiệu kích thích hệ M: co đồng tử, sung huyết giác mạc, chảy nước mũi, nước bọt, dịch khí quản, co khí quản, nôn, đau bụng, tiêu chảy, tim đập chậm, hạ huyết áp.

- Dấu hiệu kích thích hệ N: mệt mỏi, giật cơ, cứng cơ, liệt và nguy hiểm hơn cả là liệt hô hấp.

- Dấu hiệu kích thích thần kinh trung ương: lú lẫn, mất đồng tác, mất phản xạ, nhịp thở Cheyne-Stokes, co giật toàn thân, hôn mê, liệt hô hấp, hạ huyết áp do trung tâm hành tuỷ bị ức chế.

Nguyên nhân dẫn tới tử vong là do suy hô hấp và tim mạch do cả 3 cơ chế kích thích hệ M, N và trung ương.

### 5.2.3. Điều trị nhiễm độc

**5.2.3.1. Thuốc huỷ hệ M: atropin sulfat liều rất cao.** Tiêm tĩnh mạch liều 1- 2 mg, cách 5- 10 phút một lần cho đến khi hết triệu chứng kích thích hệ M, hoặc bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc atropin (giãn đồng tử). Ngày đầu có thể tiêm tới 200 mg.

**5.2.3.2. Dùng thuốc hoạt hóa cholinesterase:** một số chất ưa nhân (nucleophylic agents) như hydroxylamin (NH<sub>2</sub>OH), acid hydroxamic (R- CO- NHOH) và oxim (R- CH = NOH) có khả năng giải phóng được enzym bị phospho hữu cơ phong tỏa và hoạt hóa trở lại. Chất thường dùng là pralidoxim (2- PAM) tác dụng lên ChE phosphoryl hóa, tạo oximphosphonat bị thải trừ và giải phóng cholinesterase.

Pralidoxim (2- PAM): lọ 1g kèm ống nước 20 mL. Mới đầu, tiêm tĩnh mạch 1 - 2g, sau đó truyền nhỏ giọt tĩnh mạch mỗi giờ 0,5g.

### 5.2.3.3. Điều trị hỗ trợ

Thay quần áo, rửa các vùng da có tiếp xúc với chất độc, rửa dạ dày nếu ngộ độc do đường uống. Hô hấp hỗ trợ, thở oxy. Chống co giật bằng diazepam (5 - 10 mg tiêm tĩnh mạch) hoặc natri thiopental (2,5% tiêm tĩnh mạch). Điều trị sốc.

## CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày sinh chuyển hóa, cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của acetylcholin.
2. Trình bày tác dụng của muscarin và điều trị ngộ độc muscarin.
3. So sánh acetylcholin và pilocarpin.
4. Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của atropin

5. *Phân tích cơ chế tác dụng của nicotin.*
6. *Phân tích cơ chế tác dụng của thuốc liệt hạch (ngừa hãm hệ N của hạch) và áp dụng lâm sàng.*
7. *Phân biệt 2 loại cura về cơ chế tác dụng, tác dụng và áp dụng lâm sàng.*
8. *Phân tích cơ chế tác dụng, tác dụng và cách điều trị ngộ độc th uốc phong tỏa không hồi phục cholinesterase.*