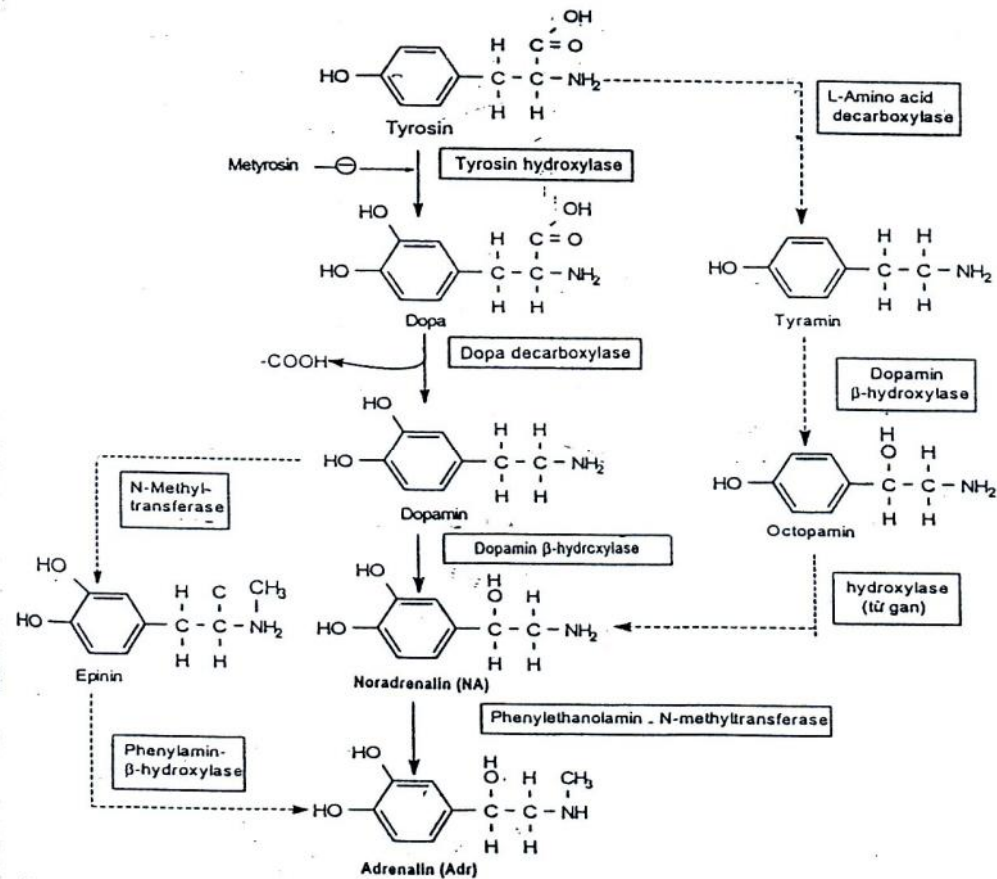


Bài 6: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ ADRENERGIC

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

1. Trình bày được chu trình chuyển hóa của catecholamin tại ngọn dây thần kinh giao cảm
2. Phân biệt được tác dụng của adrenalin, noradrenalin và DA
3. Phân biệt được tác dụng của thuốc cường β_1 và β_2 : Isoproterenol, dobutamin và salbutamol
4. Phân tích được cơ chế tác dụng của các thuốc huỷ giao cảm
5. Trình bày được tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc huỷ α giao cảm
6. Phân biệt được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc huỷ β_1

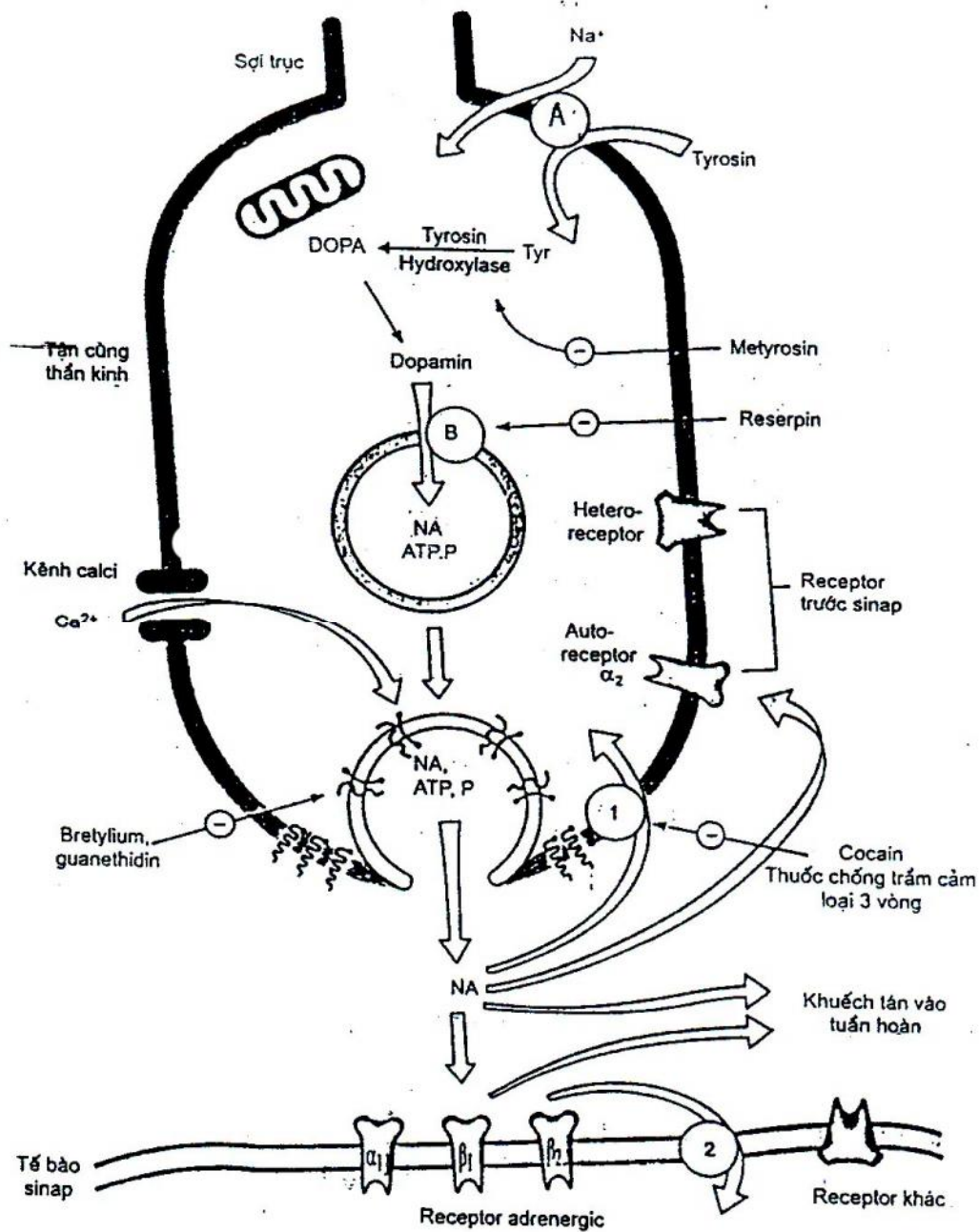
Hệ adrenergic là hệ hậu hạch giao cảm, giải phóng chất trung gian hóa học gọi chung là catecholamin vì đều mang nhân catechol (vòng benzen có hai nhóm -OH ở vị trí ortho và một gốc amin ở chuỗi bên. Các catecholamin gồm có adrenalin (được sản xuất chủ yếu ở tuỷ thượng thận) noradrenalin (ở đầu tận cùng các sợi giao cảm) và dopamin (ở một số vùng trên thân kinh trung ương).



Hình 6.1. Sinh tổng hợp catecholamin

1. CHUYỂN HÓA CỦA CATECHOLAMIN

Catecholamin được sinh tổng hợp từ tyrosin dưới tác dụng của một số enzym trong tế bào ưa crôm ở tuỷ thượng thận, các noron hậu hạch giao cảm và một số noron của thần kinh trung ương theo sơ đồ trên (hình 6.2)



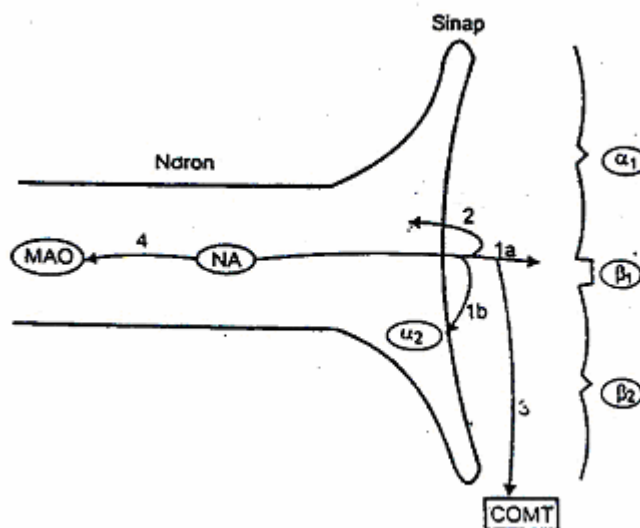
Hình 6.2. Chuyển vận của catecholamin tại tận cùng dây giao cảm

Tyrosin được vận chuyển vào đầu tận cùng dây giao cảm nhờ chất vận chuyển phụ thuộc Na^+ (A). Tyrosin được chuyển hóa thành dopamin (DA) rồi được chất vận chuyển (B) đưa vào các túi dự trữ (các hạt). Chất vận chuyển này cũng vận chuyển cả noradrenalin (NA) và vài amin khác. Trong túi dự trữ, DA được chuyển hóa thành NA. Điện thế hoạt động làm mở kênh calci, Ca^{2+} vào tế bào, giải phóng NA từ túi dự trữ.

Sau khi được tổng hợp, một phần catecholamin sẽ kết hợp với ATP hoặc với một dạng protein hòa tan là chromogranin để trở thành dạng không có hoạt tính, không bị các enzyme phá hủy, lưu lại trong các “kho dự trữ” là những hạt đặc biệt nằm ở bào tương (khoảng 60%), còn một phần khác (khoảng 40%) vẫn ở dạng tự do trong bào tương, dễ di động, nằm ở ngoài hạt. Giữa hai dạng này luôn có sự thăng bằng động, khi dạng tự do giảm đi thì lại được bổ sung ngay từ các kho dự trữ. Lượng noradrenalin trong bào tương điều chỉnh hoạt tính của tyrosin hydroxylase theo cơ chế điều hòa ngược chiều: khi noradrenalin tăng thì hoạt tính của enzyme giảm, và ngược lại. Mặt khác, các chất cường receptor α_2 làm giảm giải phóng noradrenalin ra khe xinap và do đó trữ lượng của noradrenalin trong bào tương sẽ tăng lên.

Theo giả thiết của Burn và Rand (1959 - 1962) dưới ảnh hưởng của xung tác thần kinh, ngọn dây giao cảm lúc đầu tiết ra acetylcholin, làm thay đổi tính thấm của màng tế bào, do đó Ca^{++} từ ngoài tế bào thâm nhập được vào trong tế bào, đóng vai trò như một enzyme làm vỡ liên kết ATP - catecholamin, giải phóng catecholamin ra dạng tự do.

Sau khi được giải phóng, một phần noradrenalin sẽ tác động lên các receptor (sau và trước xinap), một phần chuyển vào máu tuần hoàn để tác dụng ở xa hơn rồi bị giáng hóa, còn phần lớn (trên 80%) sẽ được thu hồi lại, phần nhỏ khác bị mất hoạt tính ngay trong bào tương.



Hình 6.3. Số phận của noradrenalin khi được giải phóng

1. Tác dụng trên receptor sau (1a) và trước (1b) xinap
2. Thu hồi
3. Vào tuần hoàn và bị chuyển hóa bởi COMT
4. Chuyển hóa trong bào tương bởi MAO

Catecholamin bị mất hoạt tính bởi quá trình oxy hóa khử amin do hai enzyme MAO (mono - amin — oxydase) và COMT (catechol- oxy- transferase) để cuối cùng thành acid 3- methoxy- 4 hydroxy mandelic (hay vanil mandelic acid - VMA) thải trừ qua nước tiểu.

MAO có nhiều trong ti thể (mitochondria), vì vậy nó đóng vai trò giáng hóa catecholamin ở trong tế bào hơn là ở tuần hoàn. Phong toả MAO thì làm tăng

catecholamin trong mô nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng của catecholamin ngoài lại.

COMT là enzym giáng hóa catecholamin ở ngoài tế bào, có ở màng xinap và ở nhiều nơi nhưng đậm độ cao hơn cả là ở gan và thận. Phong toả COMT thì kéo dài được thời gian tác dụng của catecholamin ngoại lai.

Receptor: Adrenalin và noradrenalin sau khi được giải phóng ra sẽ tác dụng lên các receptor của hệ adrenergic. Ahlquist (1948) chia các receptor đó thành hai loại α và β do chúng có tác dụng khác nhau trên các cơ quan (bảng sau).

Ta thấy rằng tác dụng cường α có tính chất kích thích, làm co thắt các cơ trơn, chỉ có cơ trơn thành ruột là giãn. Ngược lại, tác dụng cường β có tính chất ức chế, làm giãn cơ, trừ cơ tim lại làm đập nhanh và đập mạnh.

Land, Arnold và Mc Auliff (1966) còn chia các receptor β thành hai nhóm β_1 (tác dụng trên tim và chuyển hóa mỡ) và nhóm β_2 (làm giãn mạch, giãn khí đạo và chuyển hóa đường). β_2 trước xinap kích thích làm tăng giải phóng NA, có vai trò điều hòa ngược với α_2 .

Theo đề xuất của Langer (1974), các receptor α được chia thành hai loại: loại α_1 là receptor sau xinap, làm co mạch tăng huyết áp, loại α_2 là receptor trước xinap, có tác dụng điều hòa, khi kích thích sẽ làm giảm giải phóng noradrenalin ra khe xinap, đồng thời làm giảm tiết renin, gây hạ huyết áp. Các receptor α_2 có nhiều ở hệ giao cảm trung ương. Hiện cũng thấy có receptor α_2 ở sau xinap của mạch máu và tế bào cơ trơn (làm co), mô mỡ và các tế bào biểu mô xuất tiết (ruột, thận, tuyến nội tiết)

Dopamin chủ yếu tác dụng ở thần kinh trung ương, ở thận và các tạng, trên các receptor đặc hiệu đối với nó gọi là các receptor dopaminergic (receptor delta - δ)

Bảng 6.1: Các receptor adrenergic

Receptor	Chất chủ vận	Chất đối kháng	Mô	Đáp ứng	Cơ chế phân tử
α_1	Adr \geq NA >>Iso Phenylephrin	Prazosin	- Cơ trơn thành mạch - Cơ trơn sinh dục tiết niệu - Gan - Cơ trơn ruột - Tim	Co thắt Co thắt Huỷ glycogen Tân tạo đường Ưu cực hóa và giãn Tăng co bóp, loạn nhịp	Kích thích phospholipase C để tạo IP ₃ và DAG; tăng Ca ⁺⁺ cytosol - Hoạt hóa kênh K ⁺ phụ thuộc vào Ca ⁺⁺ - Ức chế dòng K ⁺
α_2	Adr \geq NA >> Iso Clonidin	Yohimbin	- Tế bào β của tụy - Tiểu cầu - Tận cùng sợi TK - Cơ trơn thành mạch	Giảm tiết insulin Ngưng kết Giảm tiết NA Co	- Ức chế adenylyclase (Gi) - Hoạt hóa kênh K ⁺ - Ức chế kênh Ca ⁺⁺ - Tăng luồng Ca, tăng Ca ⁺⁺ trong cytosol
β_1	Iso > Adr = NA Dobutamin	Metoprolol	- Tim	Tăng tần số, biên độ và tốc độ dẫn	Hoạt hóa adenylyclase và

			- Tế bào gân câu thận	truyền A-V Tăng tiết renin	kênh Ca
β_2	Iso>Adr >> NA Terbutalin	ICI 118551	- Cơ trơn (mạch khí quản, ruột...) - Cơ vân - Gan	- Giảm - Huỷ glycogen gắn K^+ - Hủy glycogen - Tân tạo đường	Hoạt hóa adenylcyclase
β_3	Iso=NA>Adr BRL 37344	ICI 118551 CGP 20712A		Huỷ lipid	Hoạt hóa adenylcyclase

Iso*: Isoproterenol

Adr: adrenalin

NA: noradrenalin

Ghi chú của bảng 3:

- Mọi receptor β đều kích thích adenylcyclase thông qua protein G_s và làm tăng AMPv, ngoài ra còn làm kênh calci cảm ứng với điện thế của cơ vân và cơ tim.

- Receptor α_2 , trái lại, ức chế adenylcyclase thông qua protein G_i , đồng thời hoạt hóa kênh kali, ức chế kênh calci.

- Receptor α_1 kích thích làm tăng calci nội bào thông qua 2 chất trung gian Diacylglycerol (DAG) và Inositol triphosphat (IP_3).

2. THUỐC CƯỜNG HỆ ADRENERGIC

Là những thuốc có tác dụng giống adrenalin và noradrenalin, kích thích hậu 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 monoamin- oxydase (MAOI), làm vững bền catecholamin.

2.1.Thuốc cường receptor alpha và beta

2.1.1.Adrenalin

Độc, 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.

2.1.1.1.Tác dụng

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, từ đó phát sinh các phản xạ giảm áp qua dây thần kinh Cyon và Hering làm cường trung tâm dây X, vì vậy làm tim đập chậm dần và huyết áp giảm. Trên động vật thí nghiệm, nếu cắt dây X hoặc tiêm atropin (hoặc methylatropin) trước để cắt phản xạ này thì adrenalin chỉ làm tim đập nhanh mạnh và huyết áp tăng rất rõ.

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.

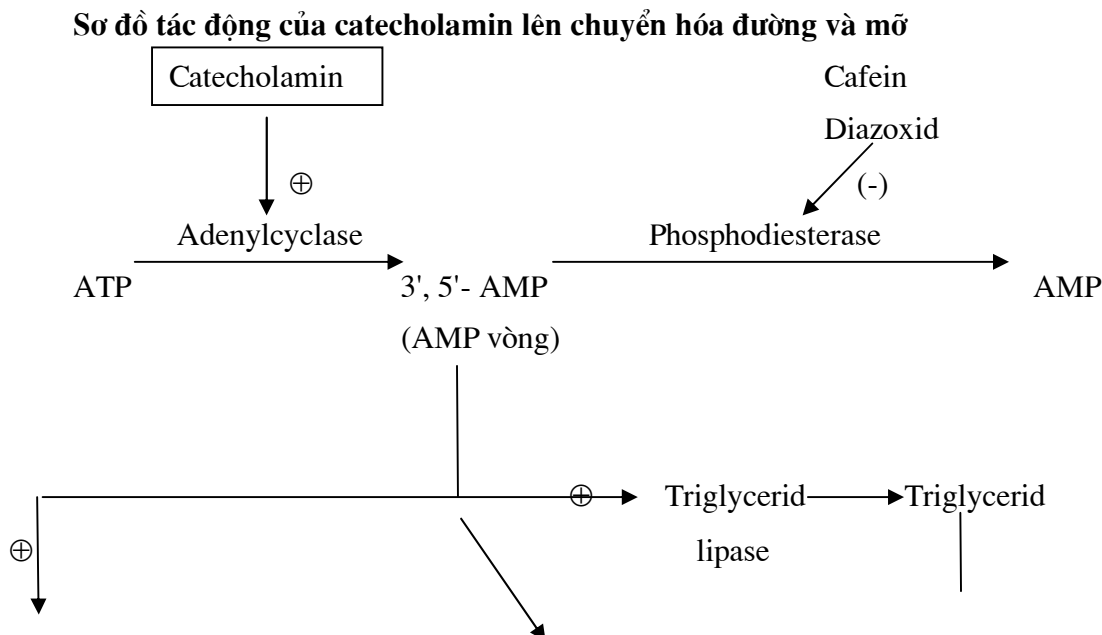
- Trên phế quản:

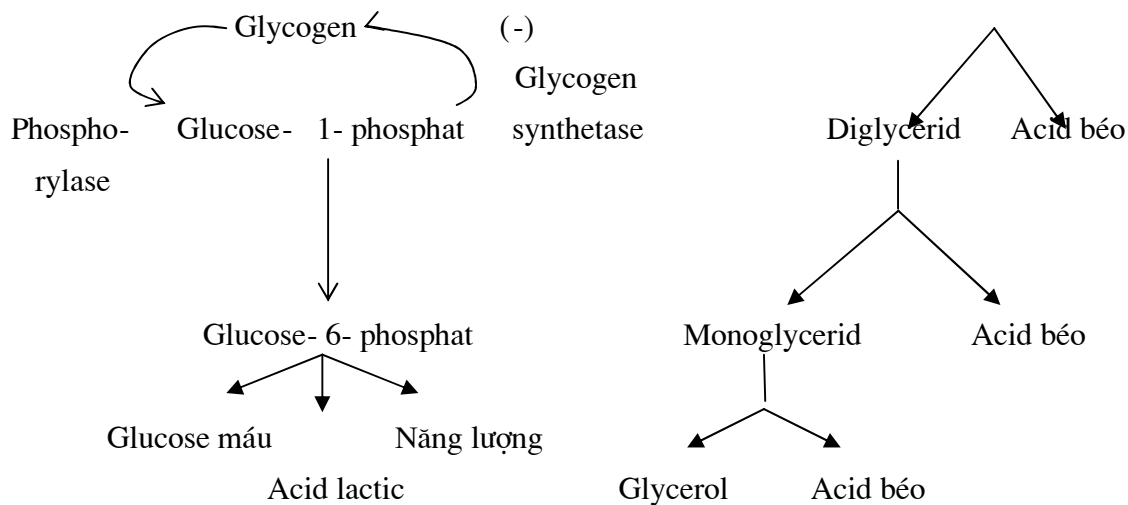
Ít tác dụng trên người bình thường. Trên người bị co thắt phế quản do hen thì adrenalin làm giãn rất mạnh, kèm theo là co mạch niêm mạc phế quản, làm giảm phù nề nên ảnh hưởng rất tốt tới tình trạng bệnh. Song adrenalin bị mất tác dụng rất nhanh với những lần dùng sau, vì vậy không nên dùng để cắt cơn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

Các cơ chế tác dụng của adrenalin hay catecholamin nói chung là làm tăng tổng hợp adenosin 3' - 5'- monophosphat (AMP- vòng) từ ATP do hoạt hóa adenylyclase (xem sơ đồ)





2.1.1.2. 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

2.1.2. Noradrenalin (arterenol)

Độc, bảng A

Là chất dẫn truyền thần kinh của các sợi hậu hạch giao cảm. Tác dụng mạnh h 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 chung 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 catecholamin 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

2.1.3. 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ được gọi là "liều thận", tác dụng chủ yếu trên receptor dopaminergic D_1 , 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 E_2 nên làm giãn mạch thận giúp thận chịu đựng được c thiếu oxy.

- Liều trung bình > 2- 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$, tác dụng trên receptor β_1 , làm tăng biên độ và tần số tim. Súc cản ngoại biên nói chung không thay đổi.

- Liều cao trên 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$. Tăng giảm số giọt theo hiệu quả mong muốn.

Chống chỉ định: các bệnh mạch vành

2.2. Thuốc cường receptor α

2.2.1. 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.

2.2.2. 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.

2.2.3. Clonidin (Catapressan)

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.

2.3. Thuốc cường receptor β

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.

2.3.1. Isoproterenol (Isoprenalin, Isuprel, Aleudrin, Novodrin, Isopropyl noradrenalin)

Tác dụng ưu tiên trên β receptor (β_1 và β_2). Làm tăng nhịp tim, tăng sức co bóp của cơ tim và cung lượng tim, gây giãn mạch, hạ huyết áp, làm giãn khí quản nhanh và mạnh (gấp 10 lần adrenalin), đồng thời làm giảm tiết dịch niêm mạc nên cắt cơn hen rất tốt.

Dùng trong các trường hợp nhịp tim chậm thường xuyên, nghẽn nhĩ thất hoàn toàn, loạn nhịp do nhồi máu cơ tim: truyền tĩnh mạch 0,5mg trong 250 - 500 ml dung dịch glucose 5%. Tác dụng tăng đường huyết kém adrenalin vì còn trực tiếp kích thích tế bào tụy tiết insulin.

Trong hen phế quản và tràn khí phế mạc mạn tính, đặt dưới lưỡi viên 10 mg, 2 - 3 lần/ ngày. Không uống vì bị chuyển hóa nhanh.

Ống Novodrin 1 mL = 0,5 mg isoprenalin clohydrat

Viên 10- 20 mg isoprenalin sulfat

Phun dịch 1 phần nghìn

2.3.2. *Dobutamin* (Dobutrex)

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.

Chỉ định: suy tim cấp sau mổ tim, 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 μ g/ kg/ phút. Nếu nhịp tim tăng nhanh, giảm tốc độ truyền.

2.3.3. *Thuốc cường ưu tiên (chọn lọc) receptor β_2*

Là thuốc thường được dùng để điều trị cắt cơn hen. Tuy nhiên, liều cao cũng vẫn kích thích cả β_1 , làm tăng nhịp tim. Vì vậy hướng nghiên cứu tới vẫn là tìm cách thay đổi cấu trúc để có các thuốc tác dụng ngày càng chọn lọc trên β_1 hơn và có sinh khả dụng cao hơn. Đồng thời dùng thuốc dưới dạng khí dung để tránh hấp thu nhiều thuốc vào đường toàn thân, để gây tác dụng phụ (tim đập nhanh, run tay)

Các thuốc cường β_2 dùng dưới dạng khí dung, ngoài tác dụng làm giãn phế quản còn có thể ức chế giải phóng leucotrien và histamin khỏi dưỡng bào ở phổi (xem thêm bài "Thuốc điều chỉnh rối loạn hô hấp")

Chống chỉ định: bệnh mạch vành, loạn nhịp tim, cao huyết áp nặng, đái tháo đường, cường giáp. Dùng kéo dài liên tục, tác dụng có thể giảm dần do số lượng receptor β_2 ở màng tế bào sau xinap giảm ("down regulation")

2.3.3.1. *Terbutalin*

Do có vòng resorcinol trong cấu trúc nên không bị COMT methyl hóa. Sau khi dung, tác dụng kéo dài được 3- 6 giờ.

2.3.3.2. *Albuterol (Salbutamol - Ventolin)*

Tính chất dược lý và chỉ định điều trị như terbutalin. Dùng đường uống hoặc khí dung. Sau khi dung, tác dụng tối đa vào phút thứ 15 và duy trì được 3 - 4 giờ.

- Viên giải phóng chậm (Volmax): 4- 8 mg × 2 lần/ ngày

- Khí dung định liều (Ventolin): 100 µg/ nhát bóp × 2 nhát/ lần × 3- 4lần/ ngày cách nhau 4 tiếng.

2.3.2.3. *Ritodrin*

Dùng làm giãn tử cung, chống đẻ non (xem bài " Thuốc tác dụng trên tử cung"). Hấp thu nhanh qua đường uống nhưng sinh khả dụng chỉ được 30%. Thải trừ qua nước tiểu 90% dưới dạng liên hợp. Tiêm tĩnh mạch, 50% thải trừ dưới dạng nguyên chất.

2.4. Thuốc cường giao cảm gián tiếp

2.4.1. *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 tuyến 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 (hiện tượng quen thuốc nhanh: tachyphylaxis)

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 để 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 xun g huyết niêm mạc.

2.4.2. Amphetamin

Là thuốc tổng hợp phenylisopropanolamin. Tác dụng dược lý theo kiểu ephedrin, gián tiếp làm giải phóng noradrenalin (và có thể còn cả dopamin và serotonin) ra khỏi nơi dự trữ. Khác ephedrin là thấm vào thần kinh trung ương nhanh, tác dụng kích thích mạnh tâm trạng và sự nhanh nhẹn do tác động lên vỏ não và hệ liên võng hoạt hóa (vì vậy, được xếp vào loại doping, cấm dùng trong thi đấu thể thao). Còn có tác dụng gây chán ăn, dùng để chống béo phì.

Một số dẫn xuất của amphetamin (methamphetamin, dimethoxyamphetamin...) kích thích thần trung ương rất mạnh, gây loạn thần, đều xếp vào chất ma túy.

2.4.3. Phenylpropanolamin

Ít tác dụng trung ương hơn. Ở ngoại biên, tác dụng co mạch thường được dùng để chống ngạt mũi, là thuốc phối hợp trong viên thuốc chống cảm cúm (Atussin, Decolgen). Tuy nhiên, gần đây thấy nhiều tác dụng phụ trên tim mạch nên có xu hướng không dùng nữa.

3. THUỐC HUỖ HỆ ADRENERGIC

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 huỷ giao cảm* (sympatholytic): là những thuốc phong tỏa nơron 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 huỷ 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.

1.1. Thuốc huỷ giao cảm

Các thuốc có thể có tác dụng ở những khâu sau:

1.1.1. Ức chế tổng hợp catecholamin

Thuốc hay được dùng là α methyl dopa (Aldomet) 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 benserazid, ức chế dopa decarboxylase ở ngoại biên. Được dùng phối hợp với l-dopa để điều trị bệnh Parkinson.

1.1.2. Làm giảm dự trữ catecholamin trong các hạt

* *Reserpin:*

Làm giải phóng từ từ catecholamin từ các hạt lưu trữ ra ngoài bào tương để MAO phá huỷ, 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

1.1.3. Ngăn cản giải phóng catecholamin

Bretylium (Darentin)

Cơ chế chưa thật rõ. Ức 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.

1.1.4. 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:

- α methyl dopa tạo thành α methyl noradrenalin
- Thuốc ức chế MAO: tyramin chuyển thành octopamin
- Guanetidin

1.2. 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 huỷ α và thuốc huỷ β adrenergic.

1.2.1. Thuốc huỷ α - adrenergic

Vì phong tỏa các receptor α nên làm giảm tác dụng tăng huyết áp của nor adrenalin, 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.

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 huỷ 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.

1.2.1.1. Nhóm haloalkylamin:

Có phenoxybenzamin (dibenzylin) và diben amin.

Về hóa học, có công thức gần giống như mù tạc nitơ (nitrogen mustard). Khi vào cơ thể, amin bậc 3 được chuyển thành etylen amoni, chất này gắn chặt vào các receptor α theo liên kết cộng hóa trị (chủ yếu là receptor α_1), gây ức chế rất mạnh và kéo dài (tới 24 giờ cho một lần dùng thuốc) theo kiểu ức chế một chiều.

Liều lượng: phenoxybenzamin, viên nang 10 mg, uống 2 - 10 viên/ ngày

1.2.1.2. Dẫn xuất imidazolin

Có tolazolin (Priscol, Divascon) và phentolamin (Regitin)

Ức chế tranh chấp với noradrenalin ở receptor α_1 và α_2 nên tác dụng yếu và ngắn hơn phenoxybenzamin nhiều.

Liều lượng: Priscol uống hoặc tiêm bắp 25 - 50 mg/ ngày. Regitin uống 20 - 40 mg/ ngày

Còn dùng để chẩn đoán u tuỷ thượng thận: nghiệm pháp được coi là dương tính nếu người bệnh nghỉ ngơi, hoàn toàn yên tĩnh, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 5 mg phentolamin, sau vài phút làm huyết áp tối đa và tối thiểu hạ khoảng 4 - 5 cmHg, duy trì được 7 phút rồi trở lại huyết áp ban đầu trong 10- 15 phút.

3.2.1.3. Prazosin (Minipress): chất điển hình phong tỏa α_1 . Dùng điều trị tăng huyết áp, uống 1 - 20 mg một ngày. (xin xem bài "Thuốc chữa tăng huyết áp")

3.2.1.4. Alcaloid nhân indol:

Các alcaloid của nấm cựa gà (ergot de seigle; *Secale cornutum*; *Claviceps purpurea*), được chia thành hai nhóm: loại huỷ giao cảm và làm co bóp tử cung (gồm ergotamin, ergotoxin) và loại làm co bóp tử cung đơn thuần (ergometrin).

Với liều thấp, ergotamin có tác dụng cường giao cảm nhẹ vì ngăn cản thu hồi noradrenalin ở ngọn dây giao cảm. Liều cao, trái lại có tác dụng phong toả receptor α . Ngoài ra còn có tác dụng trực tiếp làm co cơ trơn, nên có thể làm co mạch tăng huyết áp, hoặc hoại tử đầu chi và vách mũi trong trường hợp nhiễm độc mạn tính do ăn lúa mạch ẩm mốc, làm co thắt ruột, phế quản và tử cung.

Chỉ định: cắt cơn migren, rối loạn thời kỳ mãn kinh, chảy máu tử cung sau sỏ rau

Dẫn xuất hydro hóa của các ergot (như dihydroergotamin, hydroergotoxin) có tác dụng phong toả α tăng lên trong khi tác dụng co cơ trơn giảm xuống. Ngoài tác dụng phong toả receptor α , tác dụng hạ huyết áp của ergotamin còn được giải thích là làm giảm trương lực trung tâm vận mạch và kích thích trung tâm phó giao cảm. Do đó được dùng làm thuốc giãn mạch, hạ huyết áp: uống 4- 6 mg/ ngày, hoặc tiêm dưới da 0,1 - 0,5 mg/ ngày.

Chống chỉ định: có thai, rối loạn mạch vành

- Yohimbin: là alcaloid của *Corynantheyo himbe* có nhiều ở Châu Phi. Cấu trúc hóa học gần giống reserpin, tranh chấp với NA tại receptor α_2 . Dễ vào thần kinh trung ương. Tác dụng yếu và ngắn, nên ít được dùng trong điều trị.

Trong lâm sàng còn dùng làm thuốc cường dương, vì ngoài tác dụng giãn mạch còn kích thích phản xạ tuỷ.

Liều lượng: Yohimbin clorhydrat 5 - 15 mg/ ngày

1.2.2. Thuốc huỷ β adrenergic

Còn gọi là thuốc "phong toả 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.

1.2.2.1. 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 toả 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.

1.2.2.2. Chỉ định chính

- Cơ đau thắt ngực, chủ yếu do làm giảm sử dụng oxy của cơ tim. Trong nhồi máu cơ tim, tiêm tĩnh 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, glacom góc mở (do làm giảm sản xuất thủy dịch), run tay không rõ nguyên nhân.

1.2.2.3. 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.

1.2.2.4. 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 cơ 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 toả 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.
- Thân 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 thân 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 toả 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, dầy 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 dầy 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.

1.2.2.5. 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 .

1.2.2.6. Phân loại

	Không có tác dụng "chọn lọc trên tim"		Có tác dụng "chọn lọc trên tim"	
	<i>Ổn định màng</i>	<i>Không ổn định màng</i>	<i>Ổn định màng</i>	<i>Không ổn định màng</i>
<i>Không cường nội tại β</i>	Propranolol	Sotalol Timolol		Esmolol Atenolol
<i>Có cường nội tại β</i>	Alprenolol Oxprenolol	Pindolol	Acebutolol Metoprolol Practolol	

Sự phân loại này giúp cho chọn thuốc trong điều trị. Thí dụ bệnh nhân có rối loạn co thắt phế quản thì nên dùng loại có tác dụng "chọn lọc trên tim"; bệnh nhân có nhịp tim chậm thì dùng loại "có cường nội tại β "

1.2.2.7. Một số thuốc chính

* *Propranolol* (Inderal, Avlocardyl)

Là isopropyl aminonaphthyl oxypropranolol. Có tác dụng phong tỏa như nhau trên cả β_1 và β_2 , không có hoạt tính nội tại kích thích.

Tác dụng:

- Trên tim: làm giảm tần số, giảm lực co bóp, giảm lưu lượng tim tới 30%. Ức chế tim là do tác dụng riêng của propranolol ngăn cản calci nhập vào tế bào cơ tim, giảm nồng độ calci trong túi lưới nội bào.
- Trên mạch vành: làm giảm lưu lượng 10 - 30% do ức chế giãn mạch. Làm giảm tiêu thụ oxy của cơ tim.
- Trên huyết áp: làm hạ huyết áp rõ sau 48 giờ dùng thuốc. Huyết áp tối thiểu giảm nhiều.
- Ngoài ra còn có tác dụng chống loạn nhịp tim, gây tê (do tác dụng ổn định màng) và an thần

Chỉ định:

- Tăng huyết áp, loạn nhịp tim, nhịp nhanh xoang, cường động nhĩ, nhịp nhanh trên thất, bệnh cường giáp, suy mạch vành. Uống liều hàng ngày 120 - 160 mg

Viên 40 và 160 mg

- Dùng trong cấp cứu loạn nhịp tim do nhiễm độc digital hay do thông tim, do đặt ống nội khí quản.

Tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg. Ống 5 mg

Chống chỉ định: ngoài chống chỉ định chung, propranolol không được dùng cho người có thai hoặc loét dạ dày đang tiến triển.

Thuốc được dễ dàng hấp thu qua đường tiêu hóa do tan nhiều trong mỡ. Gắn vào protein huyết tương tới 90 - 95%, đậm độ tối đa trong máu đạt được sau khi uống từ 1 - 2 giờ. Chuyển hóa thành hydroxy- 4- propranolol và acid naphthoxyl acetic rất nhanh tại gan nên chỉ khoảng 25% liều uống vào được vòng tuần hoàn, $t/2$: 3 - 5 giờ.

Viên 40 mg. Uống trung bình 2 - 4 viên / ngày, chia làm nhiều lần

Ống 1 mL = 1 mg. Dùng cấp cứu, tiêm tĩnh mạch rất chậm, từ 1 - 5 mg/ ngày

* *Pindolol* (Visken);

Có tác dụng cường nội tại β và không ảnh hưởng đến vận chuyển của ion Ca^{++} nên làm tăng lực co bóp và tần số của tim. Thường dùng trong các trường hợp có loạn nhịp chậm với liều uống 5 - 30 mg/ ngày. Tan vừa trong mỡ, sinh khả dụng 75% và $t/2 = 3 - 4$ giờ.

* *Oxprenolol* (Trasicor):

Dùng điều trị cao huyết áp, cơn đau thắt ngực, loạn nhịp tim. Uống 160 - 240 mg/ ngày.

* *Atenolol* (Tenormin): Tác dụng chọn lọc trên β_1 - rất tan trong nước nên ít thấm vào thân kinh trung ương, sinh khả dụng 50%, $t/2 = 5 - 8$ giờ. Uống 50- 100 mg/ ngày.

* *Metoprolol* (Lopressor). Có tác dụng chọn lọc trên tim (β_1) nên đỡ gây cơn hen phế quản (β_2). Uống 50- 150 mg/ ngày. Hấp thu nhanh qua đường uống, sinh khả dụng 40% và $t/2 = 3 - 4$ giờ.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày sinh chuyển hóa của catecholamin tại ngọn dây giao cảm.
 2. Trình bày sự phân loại các receptor của hệ giao cảm: vị trí, đáp ứng và chất chủ vận.
 3. Phân tích, so sánh tác dụng và áp dụng điều trị của adrenalin, noradrenalin và dopamin.
 4. Phân biệt tác dụng của thuốc cường β_1 và β_2 giao cảm.
 5. Trình bày cơ chế tác dụng, tác dụng và áp dụng lâm sàng của isoproterenol, dobutamin và albuterol (Salbutamol, Ventolin).
 6. Phân tích cơ chế của các thuốc huỷ giao cảm.
 7. Trình bày đặc điểm tác dụng và áp dụng điều trị của thuốc huỷ α giao cảm, nêu 2 thuốc thí dụ.
 8. Trình bày tác dụng dược lý và áp dụng lâm sàng của thuốc huỷ β .
- Trình bày các tác dụng không mong muốn của thuốc huỷ β .