

1. THUỐC KÍCH THÍCH HỆ THẦN KINH 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 trong dây thần kinh cholinergic để tiếp tục hoạt động. Dưới ảnh hưởng của xung điện thần kinh và của ion Ca^{++} , acetylcholin được giải phóng ra ngoài tế bào, đóng vai trò trung gian hóa học, tác động lên các receptor cholinergic ở màng sau xinap, rồi bị thu phân một phần

rất nhanh dưới tác động của cholinesterase (ChE) để thành cholin (để tham gia tổng hợp acetylcholin) và acid acetic.

580) {this.resized=true; this.width=580;} border="0">

Có hai loại cholinesterase:

- Acetylcholinesterase hay cholinesterase thật (cholinesterase đặc hiệu), khu trú ở các nơron và bên trong đường dẫn để làm mất tác động 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 (neuroglia). Tác động sinh lý không quan trọng, chưa hoàn toàn biết rõ. Khi bị phong tỏa, không gây những biến đổi chức năng 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 ngoài tế bào.

580) {this.resized=true; this.width=580;} border="0">

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

Cholin được nhập vào đầu tế bào cùng dây phó giao cảm bằng kênh vận chuyển phụ thuộc Na^+ (A). Sau khi được tổng hợp, ACh được lưu giữ trong các nang cùng với peptid (P) và ATP như chất

vận chuyển thứ hai (B). Dưới tác động của Ca^{2+} , ACh bị đẩy ra khỏi nang để đi vào khe xinap.

1.1.2. Tác động sinh lý

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

- Với liều thấp (10 µg/kg tiêm tĩnh mạch chó), chủ yếu là tác động trên hệ thần kinh 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 đường tiêu hóa
- . Tăng tiết dịch, nước bọt và mồ hôi

Atropin làm mất hoàn toàn những tác động này.

- Với liều cao (1mg/ kg trên chó) và trên súc vật đã được tiêm trước bằng atropin sulfat để phòng tác động trên hệ M, acetylcholin gây tác động giống nicotin: kích thích các hạch thần kinh tự trị, tăng nhịp tim, co mạch, tăng huyết áp và kích thích hô hấp qua phản xạ xoang cơ nh.

Vì có amin bậc 4 nên acetyl cholin không qua được hàng rào máu - não để vào thần kinh trung ương. Trong phòng thí nghiệm, mùn nghiên cứu tác động trung ương, phải tiêm acetylcholin trực tiếp vào não, những cũng bị cholinesterase có sẵn nhiều trong thần kinh trung ương phá huỷ nhanh. Acetylcholin là một chất dẫn truyền thần kinh quan trọng trong hệ thần kinh trung ương, được tổng hợp và chuyển hóa ngay tại chỗ, có vai trò kích thích các yếu tố cảm thụ (nh

các receptor như cảm hóa học), tăng phản xạ tiêu hóa, làm giải phóng các hormone của tuyến yên, tác động trên vùng dưới đồi làm hệ thần kinh, tiếp nhận tín hiệu vào vỏ não gây co giật...

1.1.3. Các receptor của hệ cholinergic

580) {this.resized=true; this.width=580;} border="0">

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 bệnh hiên ho.

Tác động giãn mạch của ACh chỉ xảy ra khi nội mô mạch còn nguyên vẹn. Theo Furchgott và cs (1984), ACh và các thuốc cơ trơn 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

1 mg 1 mL = 0,1 g acetylcholin clorid

1.2. Các este cholin khác

Nếu thay thế nhóm acetyl bằng nhóm carbamat thì báo về được thuốc khi tác động của cholinesterase, do đó kéo dài được thời gian tác động 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 động chủ yếu trên hệ tiêu hóa và tiết niệu. Dùng để xử lý bệnh, đờ đẫn và bí đái sau khi mổ.

580) {this.resized=true; this.width=580;} border="0">

Chỉ định chủ yếu: 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 mỗi ngày.

1.2.2. CarbAChol

Dùng chủ yếu để tăng nhãn áp, nội dung dịch 0,5 -1%

Còn dùng làm chàm nhọt tim trong các cơn nhọt nhanh khởi phát, rồi loàn tuẩn hoàn ngoại biên

(viêm da ngứa mề đay, 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 động điển hình trên hệ thần kinh trung ương phó giao cảm, vì vậy động cơ gọi là hệ muscarinic. Một số nấm acetylcholin 5 - 6 lần và không bị cholinesterase phá hủy.

- Không dùng chữa bệnh. Nhúng có thể gây ngộ độc muscarin do ăn phải nấm độc: ngứa toàn thân, sùi bọt mép, mồ hôi lạnh lãng, khó thở do khí phế quản co thắt, nôn óe, vã mồ hôi, 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, bệnh A

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

Liều trung bình 0,01 - 0,02g

Thường dùng như một dung dịch của pilocarpin base 0,5 - 1% hoặc dung dịch nước của pilocarpin nitrat hoặc clohydrat 1 - 2% để chữa tăng nhãn áp hoặc để giảm tiết nước bọt atropin.

2. THUỐC ĐỐI KHÁNG HỆ MUSCARINIC (HỆ M)

2.1. Atropin

Độc, bệnh A.

Atropin và động cơ là alkaloid của lá cây Belladonna (Atropa belladonna), cà độc dược (Datura stramonium), thiên tiên tử (Hyoscyamus niger)...

2.1.1. Tác động

Atropin và động cơ là những chất đối kháng tranh chấp với acetylcholin ở receptor của hệ muscarinic (ái lực > 0; hiệu lực của nó = 0). Chúng với liều rất cao và tiêm vào động cơ mề đay thì mới thấy tác động đối kháng này trên hệ thần kinh và ở bệnh nhân động cơ vẫn.

Vì vậy, các tác động thần kinh thần kinh là:

- Trên mắt, làm giãn động cơ và mắt khô nắng điếu tiết, do đó chế nhìn động cơ xa. Do làm chế mi giãn ra nên các thông số chế nhãn cầu bị ép lên, làm tăng nhãn áp. Vì vậy, không động cơ dùng atropin cho bệnh nhân tăng nhãn áp.

- Làm ngừng tiết nước bọt miệng, giảm tiết mồ hôi, dịch dạ dày, dịch ruột

- Làm nở khí phế quản, nhất là khi nó đã bị co thắt vì chế chế phó giao cảm. Ít có tác động trên khí phế quản bình thường. Kèm theo là làm giảm tiết dịch và kích thích trung tâm hô hấp, cho nên atropin thần kinh động cơ dùng chế chế hen.

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

- Tác động của atropin trên tim thì phức tạp: liều thấp do kích thích trung tâm dây X hành não nên làm tim đập chậm; liều cao hơn, ức chế các receptor muscarinic của tim, lại làm tim đập

nhanh. Tim thất không chịu sự chi phối của phó giao cảm nên atropin không có ảnh hưởng.

- Atropin ít ảnh hưởng đến huyết áp vì nhịp tim mạch không có dây phó giao cảm. Chỉ làm giãn mạch da, nhất là môi trở nên nóng, vì thuốc không làm tiết mồ hôi để mất nhiệt, nên mạch càng giãn ra để chống lại xu hướng tăng nhiệt.

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

Điều trị triệu chứng 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

Được 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 trẻ có thể gặp tai biến ngay cả khi nhịp thở. Khoảng 50% thuốc bị thải trừ nguyên chất qua nước tiểu.

2.1.3. Áp dụng lâm sàng

- Nhịp thở dừng do chẹn atropin sulfat 0,5 - 1% làm giãn đường thở đã đa sau 25 phút, dùng soi đáy mắt hoặc để trẻ viêm màng mắt, viêm giác mạc. Phải vài ngày sau đường thở 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 động của atropin.

- Tác động làm giãn cơ trơn để dùng để cắt cơn hen, cơn đau túi mật, cơn đau thần kinh, đau dạ dày.

- Tiêm thuốc khi gây mê để tránh tiết mồ hôi mất nhiệt, tránh ngừng tim do phản xạ của dây phế quản.

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

- Điều trị ngộ độc nấm muscarin và ngộ độc các thuốc phong tỏa cholinesterase. Chống chỉ định: bệnh tăng nhãn áp, bí đái do phì đại tuyến tiền liệt.

2.1.4. Chống phác và liều dùng

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

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

Atropin sulfat uống 1 mL = 1 mg (Độc bằng A), chỉ dùng để điều trị ngộ độc các chất phong tỏa cholinesterase.

2.2. Homatropin bromhydrat (homatropini hydrobromidum)

Độc, bằng A

Tác dụng kép. Làm giãn đường thở thời gian ngắn hơn atropin (trung bình 1 giờ). Dùng soi đáy mắt, dung dịch 0,5- 1%.

2.3. Scopolamin (scopolaminum; hyoscinum)

Độc, bằng A

- Là alkaloid của cây *Scopolia carniolica*.

Tác động gần giống atropin. Thời gian tác động ngắn hơn. Trên thần 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, phải hấp thu với thuốc kháng histamin để chống nôn khi say tàu, say sóng.

Uống hoặc tiêm dưới da 0,25 - 0,5 mg

Liều trẻ em 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 thần kinh trung ương. Thuốc dùng đường hít

khí dung để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính và đờ cứng phế quản hen. Chỉ 1% hấp thu vào máu và khoảng 90% liên kết với protein huyết tương và được tiêu hóa và thải trừ theo phân. Tác dụng tức thì đạt sau 30- 90 phút và t/2 > 4 giờ.

Chỉ định: Ipratropium bromid (Atrovent, Berodual) dùng khí dung để hít, 20 µg/ nhát bóp x 200 liều.

Nguy hiểm: Ít hơn 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 liên quan đến nguy cơ mất cân bằng lý vì được dùng để nghiên cứu các thuốc tác động trên hệ thần kinh. Hiện nay các thuốc kích thích hệ thần kinh chia thành hai nhóm: nhóm dẫn xuất nicotin và các thuốc tổng hợp, tác động kích thích trên các receptor nicotinic của hệ thần kinh, bao gồm hexametonium; nhóm sau gồm muscarin, pilocarpin, oxotremorin, thuốc phong tỏa cholinesterase... tác động kích thích trên các receptor muscarinic (H1 M1) của hệ thần kinh, không bao gồm hexametonium, mà bao gồm atropin.

Serotonin, histamin và các đa peptide kích thích hệ thần kinh có thể là trên các receptor đặc biệt riêng. Trong phần này chỉ nói về các chất thuốc liên quan đến nicotin.

3.1. Nicotin (α- pyridyl- methyl pyrrolidin)

Độc, bán tổng hợp A

Có trong thuốc lá, thuốc lào dưới hình thức acid hữu cơ (0,5 - 8,0%). Khi hút thuốc, nicotin được giải phóng ra dưới dạng base

trung tính. Trung bình, hút 1 điếu thuốc lá, hấp thu khoảng 1 - 3 mg nicotin. Liên kết khoảng 60mg. Trên hệ thần kinh trung ương, liên quan (0,02- 1,0mg/ kg chó, tiêm tĩnh mạch) kích thích; liên quan cao (10 - 30 mg/ kg trên chó) làm liệt hệ thần kinh do gây bất cân bằng và sau đó là tranh chấp với acetylcholin.

Tác động:

- Trên tim mạch, gây tác động 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 đường tiêu, tăng tiết dịch, tăng nhu động ruột

Nguyên nhân của những tác động đó là do:

- Lúc đầu nicotin kích thích hệ thần kinh phó giao cảm và trung tâm ức chế tim ở hành não nên làm tim đập chậm, hạ huyết áp.

- Ngay sau đó, nicotin kích thích hệ thần kinh giao cảm, trung tâm vận mạch và các trung tâm, làm tim đập nhanh, tăng huyết áp, giảm đường tiêu và tăng nhu động ruột. Đường tiêu kích thích tuỷ sống thần kinh (coi như hệ thần kinh giao cảm ngoại vi) làm tiết adrenalin, qua các receptor nên có thể hóa học xoang cũng kích thích phần xương 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 gây nghiện.

Nicotin gây nghiện, nhưng khi cai thuốc thì không gây bệnh 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 gây thiếu oxy), có các acid bay hơi, các phenol...

là những chất kích thích mạnh mẽ niêm mạc. Ngoài ra còn có các hợp chất (có hoạt chất là 3,4 - benzopyren, có thể là một trong những nguyên nhân gây ung thư phổi).

3.2. Các thuốc khác

- Lobelin:

Là alkaloid của lá cây lobelia inflata.

Tác động kém nicotin rất nhẹ. Hiện nay không còn được dùng trong lâm sàng nữa.

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

Tác động giống nicotin, kích thích các hạch giao cảm và phó giao cảm nên tác động phức tạp, không được dùng trong điều trị. Hay được dùng trong thực nghiệm. DMPP còn kích thích thụ thể ng thụ thể nicotin adrenalin.

4. THUỐC PHÒNG BỆNH NICOTINIC (HỆ N)

Được chia làm 2 loại: loại phòng bệnh hạch thần kinh thực vật, như những người nghiện hút thuốc, và loại phòng bệnh trên bệnh viêm loét dạ dày.

4.1. Loại phòng bệnh hệ nicotinic của hạch

Còn gọi là thuốc liệt hạch, vì làm ngăn cản lưu thông xung tác thần kinh từ sợi tiền hạch tới sợi hậu hạch. Cơ chế chung là tranh chấp với acetylcholin tại receptor màng sau của xinap của hạch.

Như ta đã biết, các hạch thần kinh thực vật cũng có các hai loại receptor cholinergic là N và M 1. Khi nói tới các thuốc liệt hạch là có nghĩa chúng bao hàm các thuốc ức chế trên receptor N của hạch

mà thôi.

Tuy các cơ quan thụ động như não chi phối của các hạch giao cảm và phó giao cảm, song bao giờ cũng có một hệ chi phối từ thượng. Vì vậy, tác động của các thuốc liệt hạch trên cơ quan thụ động

tính từ thượng của từng hạch (xem bảng dưới):

580) {this.resized=true; this.width=580;}" border="0">

Trong lâm sàng, các thuốc liệt hạch thực vật được dùng để làm hạ huyết áp trong các cơn tăng huyết áp, hạ huyết áp đầu gối trong cơn xôn, và đôi khi để điều trị phù phổi cấp, do chúng có những đặc điểm sau:

- Các thuốc ức chế giao cảm gây giãn mạch toàn thân và liệt u dộng
- Tác động mất đi nhanh sau khi ngừng thuốc, do đó dễ kiểm tra được hiệu quả 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 động phụ thường gặp là:

- Do phong bế hạch giao cảm, nên:

. Dễ gây hạ huyết áp khi đứng (phải đứng ngả về phía trước 10 - 15 phút sau khi tiêm)

Điều trị tai biến bằng adrenalin và ephedrin.

. Rối loạn tuần hoàn mạch não, mạch vành.

. Giảm tiết nước bọt.

- Do phong bế hạch phó giao cảm nên:

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

. Giãn đồng tử, chế nhìn mờ xa.

. Bí đái do giảm truyền dẫn 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)

Phòng bệnh hạch trong thời gian rất ngắn. Truyen tính mạch dung dịch 1 mg trong 1 mL, huyết

áp

hấp nhanh. Khi ngừng truyền, 5 phút sau huyết áp đã trở về bình thường
Dùng gây mê huyết áp điếu khi nằm trong phẫu thuật hoặc điếu truyền phù phổi cấp.
1mg 10 mL có 500 mg Arfonad, khi dùng pha thành 500 mL trong dung dịch mà nồng độ truyền 1 mg 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 điếu. Tác động kéo dài 4 - 12 giờ. Dùng lâu tác động sẽ giảm dần
Uống mỗi 1-2 ngày 2,5 mg, mỗi ngày 2 lần. Tăng dần cho tới khi đạt được hiệu quả điếu truyền, 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 bình thường của vận.

4.2. Loại phong bế hệ nicotinic của vận

Cura và các chế phẩm

Độc, bệnh B

4.2.1. Tác động

Cura tác động đầu tiên trên hệ nicotinic của các cơ xương (cơ vận), làm ngăn cản lưu thông xung thần kinh tới cơ vận bình thường (Claude Bernard, 1856) nên làm giãn cơ. Khi kích thích trực tiếp,

cơ vận đáp ứng điếu. Đặc biệt tác động của cura, các cơ không bình thường cùng một lúc, mà nằm ở một là các cơ mi (gây sụp mí), cơ mắt, cơ cổ, cơ chi trên, chi dưới, cơ bàng quang, các cơ liên sườn và cuối cùng là cơ hoành, là một bệnh nhân ngừng hô hấp và chết. Vì tác động ngừng nên nếu điếu hô hấp nhân tạo, chức phận các cơ sẽ điếu hồi phục theo thứ tự ngược lại.

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

Hầu hết điếu 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 chế tác động. Theo chế tác động, chia làm hai loại:

4.2.2.1. Loại tránh chế vận acetylcholin bình thường điếu, làm cho bình thường điếu không khả năng điếu, gọi là loại cura chế chế chế (antidépolarisant), hoặc loại giải cứu cura (curarimimetic) hay pakicura (Bovet). Giải độc bệnh các thuốc phong tỏa cholinesterase (physostigmin, prostigmin tiêm tĩnh mạch 0,5 mg, không vượt quá 3 mg. Có thể thêm thêm atropin 1 mg để ngăn cản

tác động của hệ muscarinic của thuốc).

Loại này có tác động hấp thu vận thuốc mê, thuốc ngủ loại barbiturat, thuốc an thần loại benzodiazepin - d- Tubocurarin: là alkaloid lấy từ các cây loại Chondodendron tomentosum và Strychnos mà thực dân Nam Mỹ đã dùng để tửm tên điếu. Tác động kéo dài vài giờ. Không dùng trong lâm sàng

- Galamin (flaxedil): thuốc hấp thu. Có thêm tác động giải cứu atropin nên làm tim đập chậm, không làm giải phóng histamin và kém điếu hơn d- tubocurarin 10- 20 lần. Tác động phát triển chậm trên các nhóm chế khác nhau, thời gian làm giãn cơ bàng quang điếu bình thường khác nhau khá dài nên giải cứu an toàn ngừng hô hấp.

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

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

- Pipecuronium (Arduan): khi phát tác động sau 2 - 4 phút và kéo dài 80 - 100 phút. Liều chế

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 ngược nhện acetylcholin, làm biến đổi ngược kháng cholinergic quá mức nhện**, (depolarisant) gây

là loại gây ngược acetylcholin, (acetylcholinomimetic) hoặc leptocura (Bovet). Các thuốc phong bế cholinesterase làm tăng độ nhạy. Không có thuốc gây tê cục bộ, tuy d-tubocurarin có tác động đối kháng. Tránh khi làm liệt cơ, gây liệt cơ trong vài giây.

-Decametoni bromid: gây liệt cơ và đau cơ, có thể gây tai biến nặng nề kéo dài nên có xu hướng dùng succinylcholin thay thế.

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

Succinylcholin

Khi phát tác động sau 1 - 1,5 phút và kéo dài ít hơn 6- 8 phút, do bị cholinesterase trong huyết tương phân hủy. Succinylcholin đẩy K⁺ trong tế bào ra nên có thể làm tăng K⁺ máu 30- 50%, gây loạn nhịp tim.

Chỉ định: Myo- relaxin dùng 0,25g succinylcholin bromid. Tiêm tĩnh mạch 1 mg/ kg.

4.2.3. Chống đỡ nhện và liệt u lỵ

- Làm mất cảm giác trong phẫu thuật, trong chấn thương, đột ngột ngừng khí quản.

- Trong tai mũi họng, dùng soi thính quản, gắp dị vật...

- Chống co giật cơ trong choáng điện, uốn ván, ngộ độc strychnin.

Khi dùng phải ngừng ngừng khí quản. Không hấp thụ qua niêm mạc tiêu hóa nên phải tiêm tĩnh mạch. Liều dùng theo từng trường hợp, có thể tiêm 1 lần hoặc truyền như liệt vào tĩnh mạch. Liều mất cảm giác 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: mất cảm giác khi dùng cùng với cura loại curarimimetic (d- tubocurarin) có thể có tác động hiệp đồng, làm tăng tác động 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 phân hủy mất tác động của acetylcholin. Mất 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 mất nhóm base và mất nhóm acid proton (-G- H) tạo nên mất liên kết hai hóa trị với nguyên tử C của nhóm carboxyl của este:

580) {this.resized=true; this.width=580;} width="549" border="0" height="505">

Physostigmin

5.1.1. Physostigmin (physostigminum; eserine)

Độc, bản địa

Là alkaloid của cây Physostigma venenosum. Vì có amin bậc 3, nên dễ hấp thụ và thẩm thấu vào thần kinh trung ương

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

Khi ngộ độc, dùng atropin liều cao.

5.1.2. Prostigmin (neostigmin, proserin)

Độc, bản 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 động nhanh, ít tác động trên mắt, tim và huyết áp. Ngoài tác động phong tỏa cholinesterase, prostigmin còn kích thích trực tiếp cơ vân, tác động này không bị atropin đối kháng.

Áp dụng:

Prostigmin

- Chống độc trong bệnh nhược cơ bẩm sinh (myasthenia gravis) vì thiêu hủy acetylcholin ở bệnh nhân đờ đẫn cơ vân. Còn được dùng trong các trường hợp teo cơ, liệt cơ.

- Liệt ruột, bí đại sau khi mổ

- Nhức mắt chữa tăng nhãn áp

- Chẩn đoán để chữa loét tránh chẹn với acetylcholin

Liều dùng, cách pha:

- 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

1 ml = 0,5 mg prostigmin methyl sulfat

5.1.3. Edrophonium clorid (Tensilon)

Chỉ định ngắn hạn

Tác động mạnh trên bệnh nhân đờ đẫn cơ vân, là thuốc giúp để chữa loét tránh chẹn với acetylcholin. Tác động ngắn hạn prostigmin.

Trong bệnh nhược cơ, tiêm tĩnh mạch 2 - 5 mg; giúp để chữa:

5- 20 mg

1 ml = 10 mg edrophonium clorid. Tensilon

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 thành vĩnh viễn trí gắn este. Enzym bị phosphoryl hóa rất vững bền, khó được thủy phân để hồi phục trở lại, đòi hỏi cần thời gian hợp lý để cholinesterase mới. Vì vậy làm tích lũy nhiều acetylcholin ở toàn bộ hệ cholinergic từ vài ngày tới hàng tháng.

Ức chế mạnh cholinesterase thời gian ngắn như gi. Trong lâm sàng, đánh giá tình trạng nhiễm độc bằng cách dùng thuốc 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 như thuốc 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 hồi phục chức năng tránh (tabun, sarin, soman...).

5.2.2. Dẫn xuất uhiđrô mđc: các dẫn xuất uhiđrô mđc có phạm vi ảnh hưởng toàn bộ hệ cholinergic

toàn bộ hệ cholinergic.

- Dùng hiệu quả 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.

- Dùng hiệu quả kích thích hệ N: mất mồm, giãn cơ, liệt và nguy hiểm hơn cả là liệt hô hấp.

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

Nguyên nhân dẫn tới tử vong là do suy hô hấp và tim mạch do các 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 (nucleophilic agents) như hydroxylamin (NH₂OH), acid hydroxamic (R - CO- NHOH) và oxim (R - CH = NOH) có khả năng giải phóng đồng enzyme bị phospho hóa và hoạt hóa trở lại. Chất thường dùng

là pralidoxim (2- PAM) tác động lên ChE phosphoryl hóa, tạo oximphosphonat bền vững và giải phóng cholinesterase.

Pralidoxim (2- PAM): liều 1g kèm uống nước 20 mL. Mũi đầu, tiêm tĩnh mạch 1 - 2g, sau đó truyền nhỏ giọt tĩnh mạch mũi giọt 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 uống độc do đồng tử uống.

Hô hấp hỗ trợ, thở oxy. Chứng co giật bằng diazepam (5 - 10 mg tiêm tĩnh mạch) hoặc natri thiopental (2,5% tiêm tĩnh mạch).

Điều trị sốc.