

PGS.TS. PHẠM HỮU ĐIỀN – TS. NGUYỄN QUYẾT TIẾN

# GIÁO TRÌNH HOÁ DƯỢC

DÀNH CHO SINH VIÊN ĐẠI HỌC NGÀNH HOÁ



NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

---

Mã số: 01.01.14/73 - ĐH 2008

# Mục lục

Lời nói đầu .....	5
<b>Chương I. ĐẠI CƯƠNG VỀ HÓA DƯỢC .....</b>	<b>7</b>
I.1. Khái niệm về hoá dược .....	7
I.2. Quá trình phát hiện và phát triển một loại thuốc .....	15
I.3. Một số phương pháp điều chế hợp chất đổi quang tinh khiết .....	23
I.4. Biến đổi các chỉ số động dược học bằng con đường hoá học .....	31
Câu hỏi ôn tập .....	52
Bài tập.....	53
<b>Chương II. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THẦN KINH .....</b>	<b>55</b>
II.1. Đại cương về hệ thần kinh .....	55
II.2. Thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương .....	60
II.3. Thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thực vật .....	93
II.4. Tổng hợp thuốc tác dụng lên hệ thần kinh .....	119
Câu hỏi ôn tập .....	131
Bài tập.....	131
<b>Chương III. HÓA HỌC TRỊ LIỆU .....</b>	<b>134</b>
III.1. Đại cương về hóa học trị liệu .....	134
III.2. Thuốc kháng vi khuẩn .....	135
III.3. Thuốc kháng ki sinh trùng .....	162
III.4. Thuốc chống nấm .....	172
III.5. Thuốc chống giun sán .....	175
III.6. Thuốc chữa bệnh nhiễm virut .....	179
III.7. Thuốc chống ung thư .....	186
III.8. Tổng hợp thuốc hóa trị liệu .....	193
Câu hỏi ôn tập .....	198
Bài tập.....	198
<b>Chương IV. THUỐC TÁC DỤNG LÊN CƠ QUAN VÀ LÊN MÁU .....</b>	<b>201</b>
IV.1. Thuốc tim, mạch .....	201
IV.2. Thuốc tác dụng lên hệ thống tiết niệu .....	234
IV.3. Thuốc tác dụng lên hệ thống tiêu hoá .....	244
IV.4. Thuốc tác dụng lên hô hấp .....	252
IV.5. Tổng hợp thuốc tác dụng lên cơ quan .....	254
Câu hỏi ôn tập .....	258
Bài tập.....	259

<b>Chương V. HOOC MÔN VÀ CÁC THUỐC TUYÉN NỘI TIẾT .....</b>	<b>261</b>
V.1. Đại cương về hooc môn .....	261
V.2. Các hooc môn, amino axit, peptit và protein .....	270
V.3. Hooc môn steroid .....	303
V.4. Các hợp chất prostaglandin .....	317
V.5. Vitamin .....	318
V.6. Thuốc chống dị ứng ( <i>Antihistaminica</i> ) .....	330
V.7. Tổng hợp vitamin .....	336
<i>Câu hỏi ôn tập</i> .....	340
<i>Bài tập</i> .....	341
<b>Tài liệu tham khảo .....</b>	<b>343</b>
<b>Danh mục các chữ viết tắt .....</b>	<b>344</b>
<b>Index .....</b>	<b>346</b>

## LỜI NÓI ĐẦU

Hoá dược – một chuyên ngành của dược học, dựa trên cơ sở các định luật chung của hoá học, nghiên cứu các phương pháp điều chế, xác định cấu trúc, tính chất hoá học của các hợp chất dùng làm thuốc. Hoá dược còn nghiên cứu mối tương quan giữa hoạt tính sinh học và cấu trúc của hợp chất dùng làm thuốc, các phản ứng xảy ra trong cơ thể và trong quá trình bào quản thuốc. Có thể nói, hoá dược là môn khoa học liên ngành của Sinh học, Hoá học và Công nghệ.

Cùng với sự phát triển của các môn khoa học khác, những năm gần đây Hoá dược đã có những bước phát triển vượt bậc. Dựa trên những thành tựu nghiên cứu về Sinh hoá, Y sinh học phân tử, những nghiên cứu mới về cơ chế tác dụng, sự hấp thu, chuyển hoá thuốc trong cơ thể, công nghệ sản xuất enzym quy mô công nghiệp, các kỹ thuật chụp phổi Röen-ghen hai và ba chiều, kỹ thuật đồ họa vi tính... việc nghiên cứu và phát triển các loại thuốc trở nên hiệu quả hơn, thời gian một hoạt chất đi từ phòng thí nghiệm ra đến thị trường được rút ngắn hơn, đáp ứng kịp thời nhu cầu ngày càng cao của công tác phòng và chữa bệnh.

Đối với các nhà khoa học, việc tìm hiểu cơ chế tác dụng của hợp chất sử dụng làm thuốc, mối tương quan giữa hoạt tính sinh học và cấu trúc của chúng, tác dụng được lý của các nhóm chức... là những công việc đòi hỏi nhiều nỗ lực tìm tòi, sáng tạo nhưng cũng không kém phần lì lợt. Gần đây, do nhu cầu phát triển của chuyên ngành Hoá dược, một số trường đại học đã đưa vào giảng dạy chuyên đề Hoá dược cho sinh viên ngành Hoá học. Vì lẽ đó, chúng tôi biên soạn cuốn sách này nhằm cung cấp thêm tư liệu cho bạn đọc có nhu cầu tìm hiểu về chuyên ngành Hoá dược. Sách được chia làm 5 chương với các nội dung chính như sau.

*Chương I* trình bày các khái niệm chung về Hoá dược, các bước tiến hành để tìm kiếm và phát hiện một loại thuốc mới, các phương pháp chuyên hoá để tạo ra các chất mới có hoạt tính cao hơn...

*Chương II* giới thiệu các nhóm thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thực vật và hệ thần kinh trung ương, cơ chế tác dụng của thuốc.

*Chương III* giới thiệu các loại thuốc thuộc nhóm hoá trị liệu như thuốc kháng sinh, kháng lao và phong, thuốc chống sốt rét, chống lỵ amip...

*Chương IV* gồm các loại thuốc tác dụng lên cơ quan và máu, gồm các thuốc tim mạch, lợi niệu, thuốc điều chỉnh rối loạn hô hấp, chữa thiếu máu, đông máu,...

*Chương V* giới thiệu các hooc môn, thuốc tuyến nội tiết, vitamin. ...

Các chương I, II do PGS.TS. Phạm Hữu Điền biên soạn, các chương III, IV, V do TS. Nguyễn Quyết Tiến biên soạn. Sau mỗi chương đều có một số câu hỏi ôn tập và bài tập. Những phần chữ in nhỏ là phần đọc tham khảo thêm.

Cuốn sách là giáo trình học tập cho sinh viên đại học, hệ cử nhân khoa học, Khoa Hoá học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội, đồng thời cũng là tài liệu tham khảo cho sinh viên các trường có học về hoá học, các cán bộ giảng dạy, nghiên cứu về Hoá học hữu cơ nói chung, Hoá dược nói riêng. Một điều đáng lưu ý là do tính đặc thù của các dược phẩm, nên các tên thuốc thường được *giữ nguyên tên thương phẩm* mà không được Việt hoá, tránh khả năng nhầm lẫn thuốc khi sử dụng.

Sách được biên soạn lần đầu trong hoàn cảnh eo hẹp về thời gian nên chắc chắn không tránh khỏi thiếu sót. Các tác giả rất mong nhận được nhiều ý kiến phê bình, đóng góp xây dựng của bạn đọc để lần xuất bản sau cuốn sách được hoàn thiện hơn. Mọi góp ý xin gửi về theo các địa chỉ sau: [dienhp@gmail.com](mailto:dienhp@gmail.com) hoặc [tiennq@ich.vast.ac.vn](mailto:tiennq@ich.vast.ac.vn).

#### Các tác giả

# **Chương I**

## **ĐẠI CƯƠNG VỀ HÓA DƯỢC**

### **I.1. KHÁI NIỆM VỀ HÓA DƯỢC**

#### **1.1. Đối tượng nghiên cứu của hóa dược**

Dược học là một môn khoa học chuyên nghiên cứu và điều chế thuốc phòng và chữa bệnh. Dược học bao gồm các chuyên ngành: dược liệu và vi sinh – kháng sinh, hóa dược, bào chế. Như vậy, Hoá dược là một trong số các môn khoa học chuyên ngành quan trọng của dược học, chuyên nghiên cứu, sản xuất và kiểm nghiệm các hợp chất hoá học làm thuốc, có nguồn gốc vô cơ và hữu cơ.

Trong dược phẩm, có những chất có tác dụng chữa bệnh (gọi là *hoạt chất*) và những chất không có tác dụng chữa bệnh (gọi là *chất trợ* hay *tá dược*). Tá dược, theo quan điểm của Y học hiện đại, mặc dù không có tác dụng chữa trị bệnh, nhưng lại có tác dụng tối ưu hoá hiệu quả của hoạt chất, làm tăng độ bền của hoạt chất và tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình điều chế và sử dụng thuốc. Như vậy, đối tượng nghiên cứu của Hoá dược là các hoạt chất vô cơ, hữu cơ và các tá dược. Trong khuôn khổ cuốn sách này, chúng tôi chỉ đề cập đến các hợp chất hữu cơ có hoạt tính sinh học được sử dụng làm thuốc.

#### **1.2. Lược sử phát triển môn Hoá dược**

Từ cổ xưa, trong lúc đi tìm kiếm thức ăn, loài người đã dần tích lũy được nhiều kinh nghiệm về cách lựa chọn cây, con nào có tác dụng phòng, chữa bệnh và cây, con nào độc hại với cơ thể. Các kinh nghiệm này được lưu truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác bằng cách truyền miệng, thông qua các tài liệu ghi chép, các bài thuốc gia truyền... Ta có thể thấy được sự phát triển của môn Hoá dược thông qua một số dấu mốc quan trọng sau.

Dưới 3.000 năm trước công nguyên, những ghi chép đầu tiên về cách bào chế thuốc (hoà trộn, sắc thuốc, keo bôi) của người tiền sử đã được lưu

lại nhờ các kí tự hình nêm trên các tấm đất sét, được phát hiện ở Nipos (*Nippus*, 1948).

Các tấm đất sét này được ghi ở thời kì *Xume* cách chúng ta khoảng 5.000 năm, trên đó ghi lại khoảng 250 loài cây thuốc dân gian... *Hình 1.1* là hình ảnh của một trong số những tấm đất sét thời kì *Xume* đó, hiện đang được lưu giữ, bảo quản tại Viện Bảo tàng Quốc gia Luân-Đôn (Vương quốc Anh).



**Hình 1.1** . Tấm đất sét thời kì *Xume* ghi lại các loài cây thuốc dân gian bằng các kí tự hình nêm.

Dưới 2.700 năm trước công nguyên, cuốn “*Bản cáo*” của *Trung Quốc*, cùng thời với các triều đại vua chúa *Trung Hoa*, đã ghi chép lại một lượng rất lớn các cây thuốc chữa bệnh. Sau này, vào thế kỉ thứ 16 sau công nguyên, *Lý Thời Chân* đã biên soạn lại cuốn *Bản cáo* nổi tiếng trên.

Năm 1973, người ta đã phát hiện ra trong các phế tích của *Elba (Xiri)* hàng nghìn phiến đá ghi chép các chi dẫn về được học của vùng lưỡng hà và những trao đổi về việc trị bệnh bằng cây thuốc đã có khoảng 2.000 năm trước công nguyên.

*Hipocrat*, một thầy thuốc *Hi Lạp* nổi tiếng, người được coi là cha đẻ của nền Y học hiện đại, đã dành cả cuộc đời mình cho việc nghiên cứu cách sử dụng các cây thuốc để trị bệnh, các tính năng, tác dụng của chúng. Ông đã để lại cho đời sau một lượng lớn các công trình nghiên cứu vô giá, trong đó có cuốn “*Hipocratum*”, ghi chép khoảng trên 250 thảo dược, được công bố vào năm 280 trước công nguyên.

**Bảng 1.1.** Một số biệt dược có nguồn gốc thực vật

Cây thuốc	Biệt dược	Năm, người phân lập, quốc gia	Tác dụng dược học
Cây thuốc phiện	Morphin	1804, Seguin, Pháp	Giảm đau
Vỏ cây liễu	Axit salixylic	1825, Fontana, Italia	Giảm đau và sốt
Vỏ cây canh-ki-na	Quinin	1820 Pelletier và Caventou, Pháp	Chống sốt rét
Vỏ cây coca	Cocain	1860, Newman, Úc	Gây tê
Cây cà độc dược	Atropin	1831, Mein, Úc	Giãn đồng tử
Cây bà chó	Colchicin	1884, Hoaude, Pháp	Chống biếng ăn, chữa gút (gout)
Cây dừa cạn	Vinblastin	1958, Noble, Mỹ	Chống ung thư
Vỏ cây thông đỗ	Taxol	1971, Wani, Mỹ	Chống ung thư

Ở Việt Nam, đại danh y *Tuệ Tĩnh* (tên thật là *Nguyễn Năng Tĩnh*, sống ở thế kỷ 14) là một nhà sư (*Tuệ Tĩnh thiền sư*) chuyên làm thuốc, cứu nhân độ thế. Ông là người có tinh thần dân tộc cao, muôn xây dựng nền Y học nước nhà với phương châm “thuốc Nam Việt chữa người Nam Việt” và được coi là vị thánh thuốc nam. Ông đã để lại hai tác phẩm vô giá là cuốn “*Hồng nghĩa giác tư Y thư*” tóm tắt công dụng của 630 vị thuốc và 13 phương gia giảm (xuất bản năm 1723), cuốn “*Nam dược thần hiệu*” gồm 11 quyển, ghi chép thực tế của 3932 phương thuốc (xuất bản năm 1761, Viện Nghiên cứu Đông y dịch và Nhà xuất bản Y học xuất bản lần đầu năm 1960).

Hải Thương Lân Ông Lê Hữu Trác (1720 - 1790), đại danh y của Việt Nam. Ông đề cao y đức, hết lòng cứu chữa người bệnh, không phân biệt giàu nghèo, sang hèn. Bộ “*Hải thương y tông tâm linh*” của ông (gồm 66 quyển) là bộ bách khoa thư về Y học cổ truyền Việt Nam, đề cập đến các quan điểm y lí sâu sắc, giới thiệu những phương pháp và kinh nghiệm chữa bệnh cụ thể, hiệu nghiệm.

Ngày nay, thừa kế di sản của các bậc tiền nhân, phát huy tinh thần dân tộc, độc lập, tự chủ, sáng tạo và hội nhập, các nhà khoa học Việt Nam nói chung, các nhà khoa học Y dược, Hoá dược, Hoá sinh, Hoá học các hợp chất

thiên nhiên nói riêng... đã và đang tìm cách làm phong phú thêm vốn hiểu biết về các cây thuốc cổ truyền, tác dụng dược lí, hoá dược của chúng, đem những thành tựu nghiên cứu khoa học trong Y dược trở lại phục vụ công tác phòng và chữa bệnh cho nhân dân.

### 1.3. Phân loại thuốc

Theo quan niệm hiện nay, "*thuốc là chất có nguồn gốc động, thực vật hay hoá chất có thể ở dạng một hoạt chất hay hỗn hợp các hoạt chất có nguồn gốc xác định, được dùng cho người hay sinh vật để chuẩn đoán, phòng hay chữa bệnh, không chế hay cải thiện điều kiện bệnh lí hay sinh lí*".

Theo định nghĩa trên ta thấy rằng khái niệm về thuốc không chỉ bó hẹp trong phạm vi chữa bệnh, mà còn là các phương thuốc phòng bệnh, cải thiện điều kiện về sức khỏe, giúp thăng bằng cơ thể. Một điều đáng lưu ý là thuốc không phải là phương tiện duy nhất để chữa bệnh (ví dụ: trẻ sơ sinh bú sữa không đúng quy cách sẽ bị ia chảy, vì thế cần phải điều chỉnh bữa ăn của trẻ cho hợp lí). Ranh giới giữa thuốc và chất độc nhiều khi không rõ ràng, thường thi thuốc và chất độc chi khác nhau về liều lượng, công dụng, cách dùng (ví dụ: strichnin – Hoạt chất trong cây Mã tiền - ở liều điều trị có tác dụng tăng cường hô hấp, tăng cường hoạt động của cơ, nhưng với liều cao hơn có thể gây tử vong).

Thành phần cơ bản của thuốc gồm một hay nhiều hoạt chất kết hợp với các phụ gia không phải là hoạt chất, còn gọi là tá dược. Thuốc thường tồn tại dưới dạng bào chế hoặc dạng đóng gói. Các hoạt chất mang lại cho thuốc các hoạt tính trị liệu, còn các tá dược mang lại cho thuốc sự thuận lợi khi bào chế, sử dụng, bảo quản và nâng cao hiệu quả sử dụng thuốc. Cần lưu ý rằng, mặc dù tá dược không có hoạt tính nhưng chúng có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc giải phóng hoạt chất và vì thế có thể làm thay đổi tác dụng trị liệu của hoạt chất. Một số tá dược có thể gây nên các tác dụng phụ không mong muốn (phản ứng không dung nạp của cơ thể người bệnh), ví dụ lactozơ gây ra dị ứng, vì thế khi sử dụng thuốc phải thận trọng, theo đúng chỉ dẫn của bác sĩ.

Người ta phân loại thuốc theo nhiều tiêu chí khác nhau như theo dạng bào chế, theo cách đưa thuốc vào cơ thể... .

Theo cách bào chế người ta phân loại thuốc thành các dạng sau.

- a. **Dạng thuốc bột:** Thuốc dùng để uống, bôi, xoa, rắc vết thương, hoặc dưới dạng bán thành phẩm để chế các dạng thuốc khác: bột đơn, bột kép.
- b. **Dạng thuốc cốt:** Chứa một lượng đường khá lớn, từ 60-90%, là dạng thuốc thích hợp với trẻ em.
- c. **Cao thuốc:** Được bào chế bằng cách cô đặc các dịch chiết từ dược liệu thảo mộc, động vật, tùy theo mức độ cô khác nhau mà ta có các loại cao khác nhau: cao lỏng, cao mềm, cao đặc, cao khô...
- d. **Thuốc viên:** Gồm các dạng viên nén, bao đường, viên nang, nhộng, tròn. Đây là dạng bào chế thuốc quan trọng nhất, chiếm trên 50% số thuốc có mặt trên thị trường do những đặc tính ưu việt của chúng như dễ sử dụng (bệnh nhân tự dùng thuốc bằng đường uống), dễ bảo quản, sản xuất lượng lớn với giá thành hạ. Việc đóng khuôn các viên nén được thực hiện bằng máy (áp suất nén tới 200-300Mpa, công suất 100-1000 viên nén/phút) vì vậy các tá dược phải đáp ứng được yêu cầu về tính chảy và độ nén tốt.
- e. **Cồn thuốc:** Người ta dùng cồn làm dung môi để hoà tan hoá chất hoặc chiết xuất hoạt chất có trong dược liệu thảo mộc hay động vật.
- f. **Thuốc nước:** là các dung dịch thuốc hâm, thuốc sắc, poxio. Đối với thuốc sử dụng đường tiêm thì nước là tá dược chính của thuốc phải đảm bảo an toàn đặc biệt khi tiêm vào cơ thể. Người ta dùng nước đạt tiêu chuẩn “dùng cho mục đích điều chế thuốc tiêm PPI” (chưng cất nước nhiều lần và qua kiểm tra y tế ngặt nghèo).
- g. **Sirô thuốc:** Dạng lỏng, sánh, vị ngọt với trên 64% là đường.
- h. **Dầu thuốc:** Tá dược chính là dầu, làm dung môi để hoà tan các hợp chất.
- i. **Thuốc mỡ:** Thể chất mềm, trơn, dễ bôi trơn lên da, niêm mạc, tá dược chính là dầu, mỡ, sáp.
- j. **Thuốc đạn:** Bào chế dạng viên đạn để đặt hậu môn, thể rắn ở nhiệt độ thường, hoá lỏng ở  $36-37^{\circ}\text{C}$  (nhiệt độ cơ thể).

k. **Thuốc trúng:** Hình trúng, đặt trong phụ khoa, thê rắn ở nhiệt độ thấp, hoà lòng ở nhiệt độ 36-37°C (nhiệt độ cơ thể).

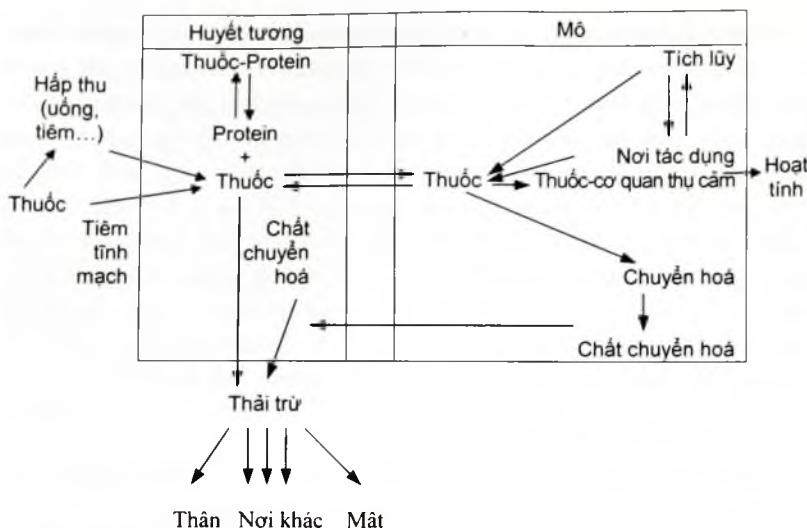
Theo cách đưa thuốc vào cơ thể, người ta phân loại thuốc thành các nhóm sau:

- a. **Thuốc theo đường tiêu hoá:** Chủ yếu là các thuốc theo đường uống do thuốc ngấm nhanh (chỉ sau 30 phút thuốc đã có tác dụng), không đòi hỏi dụng cụ, kĩ thuật đặc biệt nào, có thể dùng cùng một lúc nhiều loại thuốc... Tuy nhiên thuốc sử dụng theo đường uống có nhược điểm là tác dụng chậm (đặc biệt là khi cấp cứu), một số không hấp thu qua đường tiêu hoá hoặc bị dịch vị phá huỷ. Ngoài đường uống, thuốc còn có thể được đưa vào cơ thể qua con đường thụt (đưa thuốc vào trực tràng) hoặc thuốc đặt (đặt vào hậu môn hay đưa vào âm đạo để chữa bệnh tại chỗ hay để đưa thuốc trực tiếp vào máu không qua gan).
- b. **Thuốc theo ngoài đường tiêu hoá:** Phần lớn thuốc loại này là thuốc tiêm do có những ưu điểm như: đưa thuốc vào cơ thể nhanh (đặc biệt là các trường hợp cấp cứu, bệnh nhân mê man bất tỉnh), không bị dịch vị phá huỷ. Tuy nhiên kĩ thuật sử dụng phức tạp, gây đau và trong một số trường hợp xảy ra phản ứng thuốc, khó cứu chữa. Ngoài ra, còn có các loại thuốc ngọt, xông, hít (oxi, menthol...), bôi, xoa, sát trùng (thuốc mỡ, thuốc nước...).

Các phương pháp bào chế thuốc, liều lượng, cách dùng... là các khái niệm vượt quá phạm vi của cuốn sách này, vì vậy nếu bạn đọc quan tâm đến các vấn đề trên có thể tìm đọc các tài liệu về Y dược có liên quan.

#### 1.4. Số phận thuốc trong cơ thể

Thuốc được đưa vào cơ thể bằng nhiều con đường khác nhau, sau khi hấp thu sẽ phát huy tác dụng, thuốc được coi như là vật lạ và cơ thể tìm mọi cách để loại trừ. Hình 1.2 cho thấy sự vận chuyển thuốc trong cơ thể từ lúc hấp thu cho đến khi bị loại trừ ra khỏi cơ thể.



**Hình 1.2.** Sự vận chuyển của thuốc trong cơ thể.

Trong quá trình hấp thu, phân phổi, chuyển hoá, tích lũy và thải trừ, thuốc phải vượt qua nhiều màng sinh học để sang vị trí mới. Thuốc vào cơ thể trải qua ba giai đoạn chính sau.

#### a. Giai đoạn hấp thu

Thuốc từ nơi tiếp nhận (uống, tiêm...) được chuyển vào vòng tuần hoàn lớn. Con đường hấp thu chủ yếu là qua da (thuốc thẩm qua hàng rào biểu bì, qua tuyến bã, nang lông như tinh dầu, thuốc mỡ, cao dán, thuốc xoa bóp...).

Tại niêm mạc lưỡi, thuốc được thẩm qua và đi vào tĩnh mạch lưỡi, tĩnh mạch hàm trong, tĩnh mạch chủ trên, qua tim đi vào vòng tuần hoàn lớn, tránh được sự chuyển hoá ở gan.

Ở dạ dày, dịch vị dạ dày có tính axit cao ( $\text{pH} = 1,0$  đến  $1,5$ ) nên cần sử dụng các loại thuốc có  $\text{pKa} > 2,5$  và không bị phân li với phân kỵ nước có hệ số phân tán “lipit/nước” cao như salixilat ( $\text{pKa} = 3,0$ ), barbirurat ( $\text{pKa} = 7,0$ ), sử dụng thuốc lúc đói (dạ dày rỗng).

Ngoài ra, thuốc còn được hấp thu qua các cơ quan như ruột non (các thuốc có tính bazơ yếu như ephedrin, atropin, amphetamin... hấp thu tốt, do ở ruột non, độ axit yếu hơn ở dạ dày), ruột già (khả năng hấp thu kém hơn ở ruột non, thường hay sử dụng thuốc đạn để chữa bệnh tại chỗ khi viêm kết trực tràng, trĩ, táo bón... hoặc tác dụng toàn thân như thuốc ngủ, giảm đau, hạ sốt...), đường dưới da (tiêm dưới da, viên cáy dưới da...), qua các cơ (tuần hoàn máu trong cơ vân đặc biệt phát triển nên thuốc tiêm qua cơ nhanh tác dụng hơn tiêm dưới da, tuyệt đối cấm dùng tiêm bắp những chất gây hoại tử như canxi clorua...), qua tĩnh mạch (tác dụng nhanh sau 15 giây, liều chính xác và kiểm soát được; không tiêm tĩnh mạch thuốc trong dung môi dầu, dịch treo, gây tắc phổi, cấm sử dụng chất làm tan máu hoặc độc đối với tim).

#### b. Giai đoạn phân phổi thuốc

Việc phân phổi thuốc trong cơ thể phụ thuộc vào thể trạng cơ thể (*tính chất màng, tính chất của mao mạch, nồng độ pH môi trường dịch thể*), vào thuốc (*độ tan trong nước và trong lipit, ái lực của thuốc đối với thụ thể...*).

Sau khi hấp thu, thuốc qua máu chuyển tới nơi phát huy tác dụng. Vào máu, thuốc được chia làm hai dạng: dạng kết hợp với huyết tương và dạng tự do. Trong máu, protein huyết tương có nhiệm vụ thu nhận và vận chuyển thuốc.

Thuốc không thể phản ứng với mọi phân tử sinh học trong cơ thể mà thường chỉ gắn đặc hiệu với một loại phân tử gọi là thụ thể (*receptor*) để phát huy hoạt tính chữa bệnh hay ức chế hoạt tính của các thuốc khác (*goi là chất đối kháng*).

Trong một số trường hợp, thuốc có thể được tích lũy, tích tụ ổn định tại một bộ phận nào đó của cơ thể, ví dụ: melanin tích lũy ở biểu mô sắc tố là nguyên nhân gây ra bệnh của võng mạc, có thể dẫn đến mù loà hay tetracyclin tích tụ trong xương gây đen và hỏng men răng...

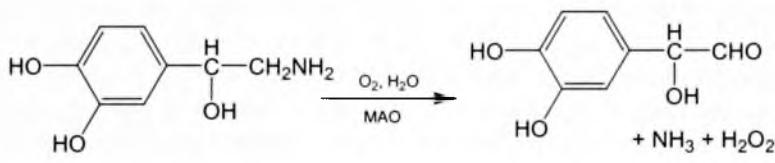
#### c. Giai đoạn chuyên hoá thuốc

Phần lớn các thuốc sau khi hấp thu được chuyên hoá thành các chất có tính phân cực cao, ít tan trong lipit, dễ bị thải trừ khỏi cơ thể. Do vậy, sau khi chuyên hoá, thuốc trở nên mất tác dụng (mất hoạt tính). Một số chất phải qua chuyên hoá mới có tác dụng như DOPA (chuyên hoá thành dopamin,

chóng bệnh Parkinson), cyclophotphamit (biến đổi thành andophotphamit, kháng tế bào ung thư)...

Bản chất của sự chuyển hoá thuốc trong cơ thể là các phản ứng hoá học như các phản ứng oxi hoá – khử, phản ứng thuỷ phân, phản ứng axetyl hoá, este hoá...

Ví dụ: enzym *monoaminoxidaza* (MAO) nằm ở ti thể tế bào gan (*mytocondrium gan*), thận, hệ thần kinh, xúc tác cho phản ứng oxi hoá – khử amin như catecholamin, serotonin, làm mất tác dụng của nhiều thuốc có chứa nhóm amino.



#### d. Giai đoạn thải trừ thuốc

Thuốc sau khi qua chuyển hoá, mất hoạt tính, được thải trừ khỏi cơ thể qua thận (chủ yếu là các thuốc tan trong nước, thải trừ trong vòng 24 giờ sau khi đi vào cơ thể), qua bộ máy tiêu hoá (bài tiết theo dịch vị, theo phân), đường hô hấp (các chất khí dễ bay hơi), đường da, các tuyến bài tiết (qua niêm mạc mắt, mũi, mồ hôi, tuyến sữa), đường nhau thai...

## I.2. QUÁ TRÌNH PHÁT HIỆN VÀ PHÁT TRIỂN MỘT LOẠI THUỐC

Phần này đề cập đến vai trò của các nhà hoá học phối hợp cùng với các nhà khoa học chuyên ngành khác như: Sinh học, Dược lí học, Y học... trong nỗ lực chung nhằm tìm ra một loại thuốc mới phục vụ cho việc chữa bệnh.

Người ta đã tổng kết rằng quá trình từ lúc phát hiện ra hoạt chất đến khi đưa được thuốc ra thị trường phải trải qua sáu giai đoạn chính sau.

## **2.1. Giai đoạn một: Đề cử đích sinh học**

Trong quá khứ, phần lớn các loại thuốc mới được phát hiện nhờ các yếu tố ngẫu nhiên, may rủi hoặc dựa vào các bài thuốc cổ truyền dân tộc người ta tiến hành các nghiên cứu phân lập, xác định thành phần có hoạt tính... Ngày nay, việc phát hiện, phát triển một loại thuốc mới được tiến hành từ giai đoạn nghiên cứu tim hiểu về nguồn gốc của bệnh tật, các yếu tố lây nhiễm và kiểm soát bệnh tật ở mức phân tử và sinh lý học. Trên cơ sở các nghiên cứu này mà người ta xác lập được đích sinh học của thuốc.

*Đích sinh học của thuốc là nơi người ta có thể thực hiện các phép thử, qua đó có thể đánh giá được sự đổi của đích nghiên cứu dưới tác dụng của thuốc.* Đích sinh học có thể là một vật thể như protein, polysacarit... Phép thử thông thường là cố định phân tử thuốc lên đích (binding). Đích sinh học cũng có thể là một chức năng nào đó như: hoạt tính của enzym, chuyển hóa một hoạt chất, biến đổi cấu hình, cấu dạng của hoạt chất, diệt tế bào hay kích thích tế bào phát triển.

Đích sinh học do các nhà sinh học đề xuất dựa trên cơ sở khoa học và năng lực hiện có của các hãng dược phẩm và không quá phức tạp (*đích sinh học phải thuộc loại mới, chưa có ai đăng ký bảo hộ bản quyền*).

## **2.2. Giai đoạn hai: Sàng lọc**

Quá trình tìm kiếm một loại thuốc mới để điều trị một loại bệnh cụ thể nào đó (đích sinh học), thường bắt đầu từ công việc sàng lọc một lượng lớn các hợp chất hay dịch chiết để tìm ra các hoạt chất hay dịch chiết có khả năng ức chế hay kích thích thụ thể đại diện cho đích sinh học. Ví dụ: nếu đích sinh học là *kinaza protein* thì các chất được thử nghiệm về khả năng ức chế enzym *kinaza*.

Một trong các chức năng quan trọng của quá trình sàng lọc là tìm ra chất có hoạt tính chọn lọc (*còn gọi là “hits”*) đối với một đích sinh học đã cho. Trường hợp lí tưởng nhất là sau khi sàng lọc phát hiện ra chất có khả năng tương tác với chỉ một đích sinh học đã chọn mà không có các tương tác với các đích sinh học khác. Người ta còn quan tâm đến quá trình sàng lọc chéo (*cross-screening*) là sự tương tác của các *hits* với các đích sinh học tương tự để nghiên cứu các tác dụng phụ của chất (ví dụ: độc tính của chất đối với

dịch sinh học). Các phép sàng lọc phải đảm bảo được các yêu cầu: *đơn giản, tin cậy và đặc thù*.

Có ba cách sàng lọc phổ biến.

#### a. Kiểu sàng lọc đơn lè

Đây là kiểu sàng lọc *in vitro* (*trong ống nghiệm*) kinh điển sử dụng một lượng nhỏ các chất với một đích sinh học đã xác định từ trước. Ví dụ: để nghiên cứu hoạt tính kháng nấm, kháng khuẩn của một vài dịch chiết hay hoạt chất, người ta sử dụng phương pháp Vandam Bergher – Vlietlink tiến hành trên vi phiến 96 giếng, mỗi giếng chứa 100 $\mu$ l dung dịch (*cột đầu tiên và sau cùng thường được bỏ trống*). Nấm, vi khuẩn, một số tế bào ung thư kiểm định được nuôi cấy và duy trì trong môi trường dinh dưỡng tương ứng (ví dụ: môi trường *Trupcase soya Borth* cho vi khuẩn, môi trường *Sabouraud dextrose Borth* cho nấm). Các chủng vi sinh vật được hoạt hoá trước khi tiến hành thử nghiệm.

Mẫu thử được hoà tan trong dung môi hữu cơ thích hợp (ví dụ: dung môi DMSO), pha loãng rồi nhô vào các giếng. Vi sinh vật kiểm định sau khi hoà loãng bằng môi trường dinh dưỡng, đạt ngưỡng  $10^8$  vi sinh vật/ml (*tương đương với nồng độ 0 đơn vị McLand*), ủ ấm ở 370C trong vòng 24 giờ (*đối với vi khuẩn*), ở 300C trong vòng 48 giờ (*đối với nấm*). Dựa vào kết quả xác định nồng độ ức chế tối thiểu (*MIC,  $\mu$ g/ml*) ta có thể xác định được sơ bộ chất nào có hoạt tính ức chế sự phát triển của vi sinh vật kiểm định ( *$MIC < 100 \mu\text{g/ml}$* ) và chất nào không có hoạt tính ( *$MIC > 100 \mu\text{g/ml}$* ).

Phương pháp sàng lọc đơn lè này có ưu điểm là đơn giản, dễ sử dụng, rẻ tiền, không đòi hỏi phải có những trang thiết bị phức tạp, đắt tiền. Tuy vậy phương pháp này có một số hạn chế như lượng chất được sàng lọc cũng như đích sinh học rất hạn chế, tính hệ thống của kết quả thử nghiệm thấp... Hiện nay, ở Việt Nam các phòng thí nghiệm sinh học của các trường đại học và các viện nghiên cứu chủ yếu sử dụng phương pháp sàng lọc này.

#### b. Kiểu sàng lọc lưu lượng cao

Đây là quá trình sàng lọc *in vitro*, một lượng lớn các chất theo phương pháp tự động hoá trên một đích sinh học định trước (*còn gọi là phương pháp robot*). Kiểu sàng lọc này đã được các nhà khoa học thực hiện từ những năm 90 của thế kỉ trước và đến nay đã có những phát triển vượt bậc, đạt tới quy

mô công nghiệp. Số liệu thống kê dưới đây cho thấy lưu lượng các chất được sàng lọc theo phương pháp robot tăng trưởng với tốc độ cao (*bảng 1.2*).

*Bảng 1.2.* Số liệu thống kê lưu lượng chất được sàng lọc

Năm	Lưu lượng (số chất sàng lọc/thời gian)
1900 – 1992	1000 chất/tuần
1994 – 1995	10000 chất/tuần
1996 – 1997	1000 chất/ngày
1998 – 2000	10000 chất/ngày

Nguyên tắc của phép sàng lọc robot cũng giống như phép sàng lọc đơn lẻ, bao gồm các bước như: chuẩn bị các đích sinh học (*enzym, thụ thể, tế bào bị bệnh, ký sinh trùng cần loại bỏ...*), chuẩn bị pha dung dịch các mẫu chiết hay hợp chất cần sàng lọc, các vi phiến 96 giếng... Việc đưa các mẫu chiết hay hợp chất vào các giếng có thể được tiến hành bằng cách sử dụng pipet 8 đầu hay sử dụng robot pipet (*ví dụ robot Bimek 2000 của hãng Beckman*). Điểm khác biệt của phương pháp sàng lọc robot so với phương pháp đơn lẻ là hệ thống thử nghiệm được tự động hoá hoàn toàn, từ khâu lấy mẫu, đưa mẫu vào đúng vị trí vi phiến, đặt các bản mẫu vào tủ ám, đọc và xử lí kết quả thử nghiệm có sự trợ giúp của máy tính. Các kết quả thử nghiệm có thể được thể hiện dưới dạng bảng hoặc đồ thị.

Phương pháp sàng lọc robot có những ưu điểm vượt trội là cho phép sàng lọc nhanh một lượng lớn các chất hay dịch chiết một cách hoàn toàn tự động, cho kết quả nhanh, chính xác. Kết quả thử nghiệm có tính hệ thống cao, giá thành hạ. Tuy nhiên phương pháp này đòi hỏi phải có những trang thiết bị hiện đại, một lượng mẫu thử nghiệm đủ lớn (*không phải lúc nào ta cũng có đủ số lượng mẫu cần thiết cho các phép thử*).

#### c. Kiểu sàng lọc ảo

Đây là phương pháp sàng lọc hoạt tính dựa trên cơ sở dữ liệu về cấu trúc của hợp chất và sự tương ứng giữa cấu trúc và hoạt tính với sự trợ giúp của máy tính (*còn gọi là phương pháp sàng lọc in silico*). Thông thường người ta

phải có đủ dữ liệu về cấu trúc của ít nhất 50 hợp chất có cùng một loại hoạt tính sinh học nào đó để làm cơ sở cho các phép sàng lọc tiếp theo.

Như chúng ta đã biết, cấu trúc của một chất và hoạt tính sinh học của chúng có một mối tương quan nhất định. Để có được sự tương tác hoá học, các trung tâm phản ứng của hợp chất và hốc tiếp nhận của cơ quan thụ cảm (*receptor site*) phải tiếp cận ở một khoảng cách đủ nhỏ để có thể sắp xếp lại các liên kết hoá học. Muốn vậy, chúng phải phù hợp với nhau về hình dạng, kích thước... thuận lợi cho việc hình thành liên kết *Van der Waals*, tránh được lực đẩy *Van der Waals* giữa chúng (*tương tự như sự phù hợp giữa chìa khóa và ổ khoá*). Bằng sự trợ giúp của máy tính, ta có thể số hoá các thông số về cấu trúc của các hợp chất đã biết trước (*độ âm điện, độ dài liên kết, tính bão hòa của các liên kết, tính axit – bazơ của phân tử, độ phân cực...*) và lập phương trình phụ thuộc tuyến tính của hoạt tính vào các biến số (*Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR*) như sau:

$$\text{Hoạt tính} = \text{Hằng số} + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + \dots + a_n \cdot x_n$$

Ở đây:  $x_i$  là các biến số

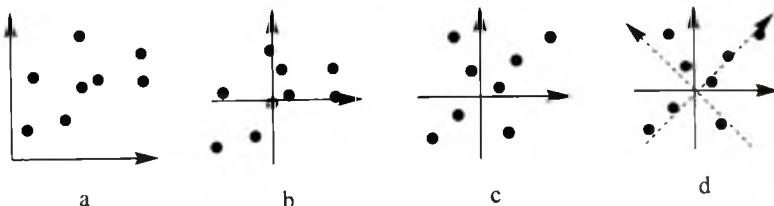
– Thông số  $i$  là thông số cấu trúc thứ  $i$  của phân tử hợp chất

–  $a_i$  là hệ số phụ thuộc tuyến tính ( $a_i > 0$  nếu biến số thứ  $i$  có ảnh hưởng tích cực đến hoạt tính,  $a_i < 0$  nếu biến số thứ  $i$  không có ảnh hưởng gì đến hoạt tính).

Sau nhiều thao tác như lập bảng số liệu, vectơ hoá số liệu bằng phép đưa chúng lên không gian toạ độ n chiều, đưa gốc toạ độ vào nơi có mật độ vectơ tập trung, loại bỏ một số điểm phân tán để cuối cùng tìm ra được một tập hợp các điểm có xác suất đáp ứng cao nhất phương trình đã nêu ở trên.

*Hình 1.3* mô tả sơ lược quá trình xử lí số liệu theo *QSAR*. Để đơn giản hoá ta chỉ thực hiện với hai biến số nhằm tìm ra một biến số độc lập. Thông thường người ta bắt đầu bằng việc di chuyển gốc toạ độ (*hình 1.3.a*) sang vị trí mới là trọng tâm của vùng các điểm thực nghiệm (*hình 1.3.b*), điều này không làm thay đổi bài toán đang xem xét. Sau đó người ta “giảm” các toạ độ bằng cách chia cho căn bậc hai của phương sai. Thao tác này không làm phức tạp thêm biến số bằng cách xoá bỏ những ảnh hưởng qua lại không thực sự quan trọng từ các biến số (*hình 1.3.c*). Sau cùng, người ta xác định “đường toạ độ chính” tương ứng với các hướng dọc theo tập hợp các điểm

(hình 1.3.d). Một số đường toạ độ có thể vuông góc với nhau, số điểm tập hợp trên chúng dù lớn (những đường có tập hợp điểm thấp được xem như là những điểm nhiễu và thường được bỏ qua).



**Hình 1.3.** Sàng lọc hoạt tính với sự trợ giúp của máy tính  
(*Sàng lọc ào in silico, phương pháp QSAR*).

- a. Tập hợp điểm thực nghiệm
- b. Di chuyển gốc tọa độ
- c. Loại bỏ “nhiễu”
- d. Xác định tọa độ chính

Dựa vào kết quả ở trên, ta có thể dự đoán hợp chất với các thông số cấu trúc cho trước sẽ có hoạt tính hay không, hoặc ngược lại, với loại hoạt tính đã cho thì những kiểu cấu trúc như thế nào thì hợp chất sẽ có hoạt tính.

Ưu điểm của phương pháp này là không tốn kém, kết quả sàng lọc nhanh, độ chính xác tương đối cao. Tuy nhiên, phương pháp này cũng gặp một số trở ngại là việc số hoá cấu trúc đòi hỏi nhiều các thông số phức tạp, dữ liệu cung cấp phải đủ lớn, hệ thống máy tính phải đủ mạnh. Ta cũng cần lưu ý là máy tính chỉ là công cụ trợ giúp con người trong việc tính toán, chứ không thể thay thế thực nghiệm, vì vậy phương pháp sàng lọc ào muôn có được kết quả tốt thì không thể tách rời kết quả thực nghiệm.

### 2.3. Giai đoạn ba: Phát hiện chất dẫn đường

Sau khi qua sàng lọc, các chất có biểu hiện “*dương tính*” có thể trở thành chất dẫn đường. Đó là các chất có triển vọng sử dụng trong công nghiệp dược, chưa được bắt kì hãng dược phẩm nào đăng ký bảo hộ bản quyền (để tránh sự cạnh tranh hay kiện tụng) và có hoạt tính sinh học, có tác dụng được lí ở điều kiện gần giống với cơ thể người.

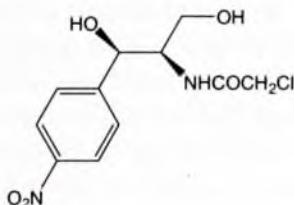
Các chất có biểu hiện “*dương tính*” sau lần sàng lọc đầu tiên phải trải qua lần sàng lọc thứ hai, gọi là sàng lọc thứ cấp, để khẳng định lại kết quả.

Người ta ước tính cứ khoáng trên 50 chất “*đường tinh*” mới tìm ra được một chất trở thành chất dẫn đường.

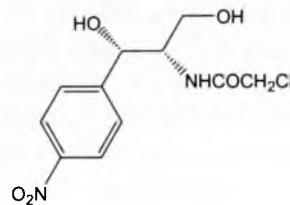
## 2.4. Giai đoạn bốn: Tối ưu hoá chất dẫn đường

Thông qua chuỗi các phản ứng hóa học người ta có thể làm thay đổi cấu trúc của chất dẫn đường nhằm mục đích cải thiện hoạt tính sinh học và các tính chất được động học của chúng (*khả năng hấp thu, phân bố, cơ chế hấp thu và thái trừ...*). Trong giai đoạn nghiên cứu này, một số tác dụng phụ (*ví dụ: độc tính*) của hợp chất cũng được quan tâm nghiên cứu.

Phần lớn các chất sử dụng làm thuốc có chứa một hay nhiều trung tâm bất đối, các đối quang khác nhau thường có hoạt tính sinh học khác nhau, một số đối quang thậm chí còn gây độc. Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc kiểm soát cấu hình lập thể của chất dẫn đường trong quá trình biến đổi cấu trúc của chúng. Chúng ta sẽ đề cập vấn đề này sâu hơn ở *mục I.4*.



(a)



(b)

**Hình 1.4.** Tính không trùng vật - ảnh và hoạt tính sinh học của chloramphenicol

(a) Cấu hình (R,R): có hoạt tính kháng vi khuẩn (*antibacteria*)

(b) Cấu hình (S,S) : không có hoạt tính.

## 2.5. Giai đoạn năm: Lựa chọn sản phẩm tiềm năng làm thuốc

Mục đích của giai đoạn này là nghiên cứu các chất đã qua tuyển chọn sơ bộ để lựa chọn ra một số chất có triển vọng làm thuốc. Trong giai đoạn này, các chất tiềm năng phải được điều chế với một lượng khá lớn, đủ để phục vụ cho các nghiên cứu bồi trợ về dược lí, độc tính và được động học trên động vật (*nghiên cứu trên cơ thể sống, in vivo*). Thông thường người ta chọn ra khoảng 3 đến 4 chất tiềm năng để dự phòng, thay thế khi chất tiềm năng

chính xuất hiện những tính chất không mong muốn ngoài dự kiến. Các tác dụng phụ của thuốc, giới hạn an toàn của thuốc, thành phần của thuốc... là các vấn đề hết sức quan trọng của thuốc - đều được xem xét nghiên cứu ở giai đoạn này.

## 2.6. Giai đoạn sáu: Thủ nghiệm tiền lâm sàng

Trong giai đoạn này, người ta sản xuất một lượng đủ lớn thuốc thử nghiệm theo đúng các tiêu chuẩn về dược phẩm và tiến hành các thử nghiệm độc tính lặp lại. Đây là những nghiên cứu cần thiết, làm cơ sở cho các nghiên cứu lâm sàng sau này.

Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu của 6 giai đoạn nói trên, người ta bắt đầu lập hồ sơ xin phép được nghiên cứu lâm sàng của loại thuốc mới. Ở mỗi pha lâm sàng, các kết quả được chuyển đến cơ quan có thẩm quyền quyết định xem có nên tiếp tục các nghiên cứu hay dừng lại. Cuối cùng là giai đoạn lập hồ sơ xin phép Bộ Y tế cho phép lưu hành thuốc trên thị trường. Theo thống kê, chỉ khoảng 40% các sản phẩm của giai đoạn thử nghiệm tiền lâm sàng có may mắn chuyển sang giai đoạn lâm sàng và 8% trong số đó có thể được đưa ra thị trường. Để ra được một loại thuốc mới, người ta ước tính cần thời gian trung bình là 8 năm/một loại thuốc, với chi phí lên đến 900 triệu USD (mức của năm 2005) cho các khâu từ sàng lọc, thử hoạt tính... ra đến thị trường. Đôi lại, doanh số thu về cho mỗi loại thuốc mới đạt trung bình 400 triệu USD/năm.

Đối với các nước đang phát triển, việc đầu tư để ra một loại thuốc mới đôi khi vượt quá khả năng về tài chính cũng như cơ sở vật chất, con người. Vì vậy, người ta có xu hướng sản xuất các loại thuốc đã hết thời hạn bảo hộ bản quyền hoặc sản xuất các thuốc mới dưới sự cho phép của các hãng độc quyền. Tuy vậy, các loại thuốc đã hết thời hạn bảo hộ bản quyền có nguy cơ bị kháng thuốc rất cao (đặc biệt là các thuốc kháng sinh) nên việc đầu tư theo hướng này sẽ gặp phải những rủi ro nhất định.

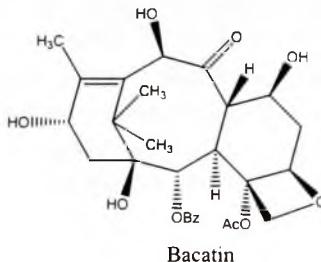
### I.3. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHỈ HỢP CHẤT ĐÓI QUANG TINH KHIẾT

Như ta đã biết, phần lớn các chất có hoạt tính sinh học là những hợp chất quang hoạt, có tính không trùng vật - ánh. Theo thống kê người ta nhận thấy, trên 33% tổng số các hợp chất đã biết là các hợp chất có tính không trùng vật - ánh. Những hợp chất mới được tổng hợp hay phân lập từ tự nhiên có cấu trúc càng ngày càng phức tạp, tinh vi với nhiều trung tâm bất đối称 hơn.

Để tổng hợp các phân tử đổi quang tinh khiết, người ta có thể sử dụng nhiều phương pháp khác nhau. Dưới đây là một số phương pháp tổng hợp phổ biến nhất.

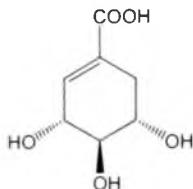
#### 3.1. Bán tổng hợp từ các hợp chất tự nhiên

Hợp chất tự nhiên được phân lập, chiết tách từ các nguồn thiên nhiên như động vật, thảo mộc, vi sinh vật, sinh khối nấm men... với một lượng đủ lớn cho các chuyên hoá sau này. Hợp chất chiết tách từ tự nhiên có thể là chất có hoạt tính sinh học (trường hợp chung), không có hoặc có hoạt tính không cao (trường hợp riêng), sẽ được chuyên hoá thành các hợp chất mới có hoạt tính sinh học cao hơn.



Từ lá cây Thông đò (*Taxus baccata*) mọc hoang ở các vùng núi đá cao trên 1000m các nhà khoa học đã chiết tách được bacatin, một tecpen khung 3 vòng ngưng tụ, có khả năng kháng tế bào ung thư. Từ bacatin người ta đã tổng hợp được taxol và taxotere là những chất có khả năng kháng tế bào ung thư cao hơn bacatin hàng trăm lần.

Từ quả hồi (*Illicum verum*) người ta chiết tách ra được axit shikimic (hiệu suất đạt khoảng 6%). Từ axit shikimic, sau một dãy các chuyên hoá người ta thu được oseltamivir photphat (*tamiflu, một dược phẩm của hãng Rosche, Thụy Sỹ*) là chất có khả năng kháng virus chủng H5N1 (gây nên dịch cúm gà) trong khi bản thân axit shikimic lại không có hoạt tính sinh học này.



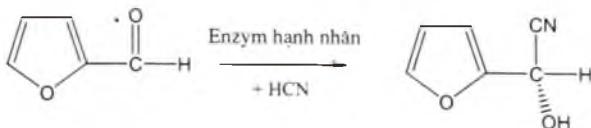
Axit shikimic

### 3.2. Tồng hợp bằng xúc tác enzym

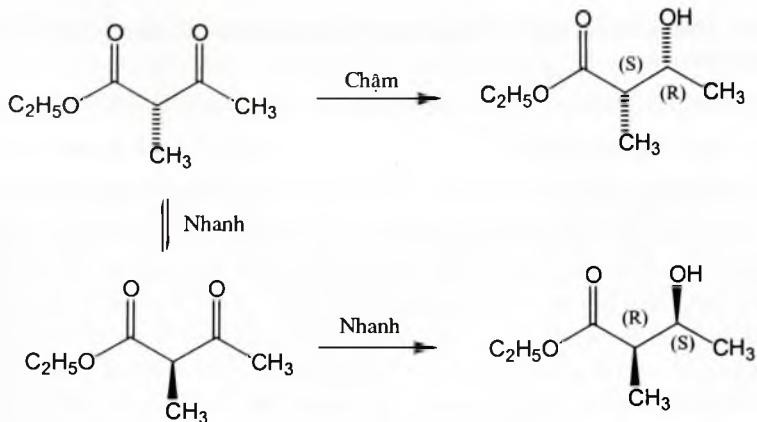
Enzym, chất xúc tác sinh học, thường được cấu tạo từ protein liên kết với phần nhô khác protein (goi là *coenzym*). Enzym có hoạt tính và độ chọn lọc rất cao, mỗi enzym chỉ tác dụng với một hoặc một số chất và chỉ chuyên hóa chúng theo một kiểu phản ứng nhất định, làm tăng tốc độ phản ứng lên đến hàng triệu, hàng tỷ lần nhưng bản thân enzym lại không bị biến đổi sau phản ứng. Xúc tác enzym có tính đặc hiệu rất cao vì thế rất thích hợp cho việc tổng hợp các hợp chất đôi quang tinh khiết.

Dưới đây là một số ví dụ về việc sử dụng enzym xúc tác cho một số phản ứng tổng hợp các chất hoạt động quang học.

Enzym chiết từ hạt hạnh nhân có hoạt tính cao trong phản ứng tổng hợp chọn lọc các (*R*)-xianhidrin từ andehit tương ứng.



Sử dụng enzym bánh mì người ta có thể khử hoá 1,3-dixeton thành một đôi đối quang với hiệu suất khác biệt.



### 3.3. Phương pháp tách riêng từng đồng phân quang

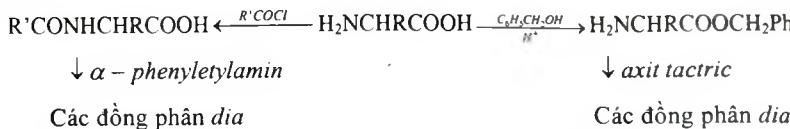
Người ta sử dụng một số kĩ thuật nhằm tách riêng từng đồng phân quang học ra khỏi hỗn hợp các chất đối quang. Năm 1948, *Luis Pasteur* cho bay hơi chậm dung dịch nước của muối kép natri amoni tactrat và thu được những tinh thể lớn của muối này. Vì muối natri amoni tactrat tồn tại hai dạng đồng phân đối quang và hai dạng đồng phân này kết tinh riêng biệt bên cạnh nhau từ hỗn hợp raxemic của chúng nên *Luis Pasteur* đã dùng kép nhặt riêng các tinh thể này một cách dễ dàng.

Phương pháp này có ưu điểm là đơn giản, không cần sử dụng đèn hoá chất hay trang thiết bị phức tạp, có ứng dụng thực tế (ví dụ trong phản ứng tổng hợp axit *L*-glutamic, (-)-menthol, dihidroxiphenylanalin dược phẩm...). Tuy nhiên phạm vi ứng dụng của phương pháp hạn chế: các chất đối quang phải kết tinh được với kích thước đủ lớn.

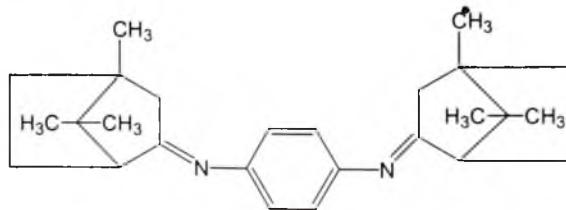
Cải tiến phương pháp của *Luis Pasteur*, người ta đã tác dụng lên biến thể raxemic một tác nhân bất đối xứng khác và thu được kết quả là một đôi đồng phân lập thể không đối quang (cặp đồng phân *dia*). Dựa vào sự khác nhau về tính chất hóa - lí (độ tan, áp suất hơi bão hòa, hệ số hấp phụ...) người ta có thể tách riêng từng đồng phân *dia* và thuỷ phân chúng để thu nhận từng đồng phân đối quang ban đầu.

*Ví dụ:* Từ hỗn hợp raxemic của các amino axit, người ta đã tiến hành axyl hoá và este hoá để tạo ra các đồng phân quang hoạt không đối quang.

Thuỷ phân các dẫn xuất này người ta thu nhận được các amino axit quang hoạt riêng rẽ.



Cũng có thể tách riêng từng đôi quang ra khỏi hỗn hợp racemic bằng cách sử dụng phương pháp sắc kí. Người ta cho hỗn hợp racemic đi qua cột nhồi chứa chất hấp phụ có tính không trùng vật – ảnh và rửa dài bằng dung môi có độ phân cực tăng dần. Một trong hai đôi quang sẽ bị giữ lại trong cột lâu hơn so với đôi quang kia do tạo thành phức *dia* với chất hấp phụ, vì vậy ta có thể tách riêng từng đôi quang. Có ba kiểu sắc kí cơ bản là: sắc kí lỏng, sắc kí khí và sắc kí lớp mỏng. Ví dụ: sử dụng phương pháp sắc kí lỏng, chất hấp phụ là lactozơ, người ta đã tách được hỗn hợp racemic của *p*-phenylene-*bis*-iminocamphor thành các đôi quang riêng rẽ với độ tinh khiết cao (khoảng 100%).



### *p*-Phenylen-bis-iminocamphor

Phương pháp tách đôi quang nhờ sắc kí có ưu điểm là nhanh, đơn giản, dễ sử dụng. Tuy nhiên kĩ thuật này phải sử dụng đến các vật liệu hấp phụ có tính không trùng vật ảnh ít thông dụng, giá thành cao, ví dụ như cyclodextrin, polyglycidylmetacrylat... Hàng Novacep (Pháp) hiện nay đang là hàng dẫn đầu thế giới về lĩnh vực này.

### **3.4. Phương pháp tổng hợp bất đối xứng**

Thuật ngữ tổng hợp bắt đôi xứng dùng để chỉ những phản ứng hóa học chuyên hoá những hợp chất đầu không có tính quang hoạt thành các sản phẩm quang hoạt, có tính không trùng ánh - vật.

Các phương pháp tiến hành tổng hợp bất đối xứng rất phong phú, trong đó có các loại phản ứng sử dụng xúc tác bất đối xứng, phản ứng khử, phản ứng oxi hoá bất đối xứng...

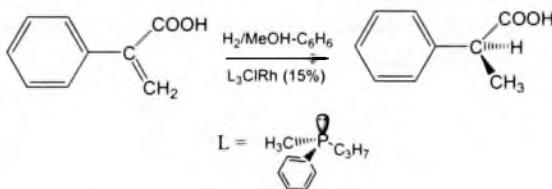
#### a. Xúc tác bất đối xứng

Đây là phương pháp phổ biến nhất để tổng hợp một cách nhanh chóng và chọn lọc các chất đối quang. Những nhà khoa học đầu tiên đặt nền móng cho phương pháp này là *Sabatier* (lĩnh vực xúc tác dị thê bất đối, giải Nobel 1912), *Wilkinson* (lĩnh vực xúc tác đồng thê bất đối, giải Nobel 1973). Trong trường hợp xúc tác dị thê, hỗn hợp các chất tham gia phản ứng cho đi qua chất hấp phụ có chứa chất xúc tác bất đối (thường là phức chất của kim loại chuyển tiếp). Trường hợp xúc tác đồng thê, phản ứng đi qua giai đoạn kết hợp với một phức chất cơ kim loại tan trong dung dịch.

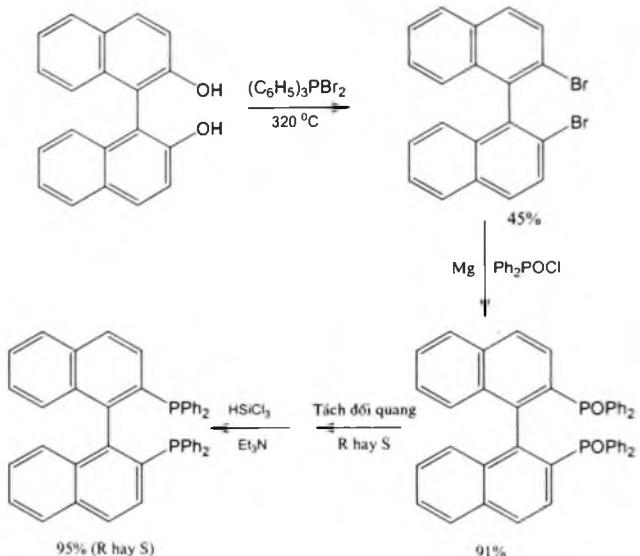
Dưới đây là một số ví dụ về việc sử dụng các xúc tác bất đối để tổng hợp các hợp chất hoạt động quang học.

#### Phản ứng khử

Năm 1968, *Knowles* (giải Nobel 2002) đã khử hoá axit 2-phenylacrylic bằng hỗn hợp  $H_2$ /methanol trong benzen nhờ xúc tác phức Rh-photophin chứa nguyên tử photpho không trùng vật - ành. Sau phản ứng, *Knowles* đã thu nhận được axit (*S*)-2-phenylpropanoic quang hoạt (hiệu suất 15,5%).

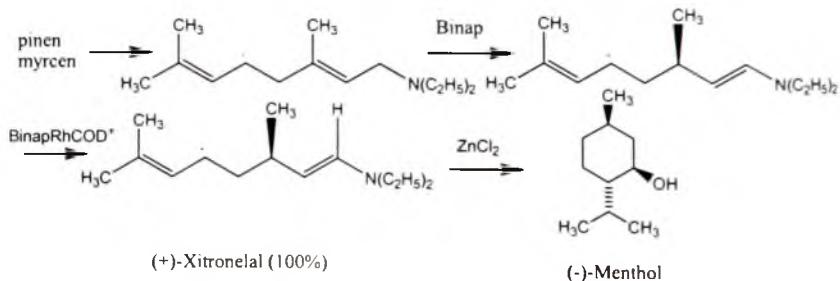


Trong lĩnh vực khử hoá bất đối xứng, *Noyori* (Nhật Bản, giải Nobel 2001) có những đóng góp quan trọng. Ông là một trong số các nhà khoa học đã sáng tạo ra Binap, một loại phối tử đặc biệt cấu tạo từ photophin thơm.



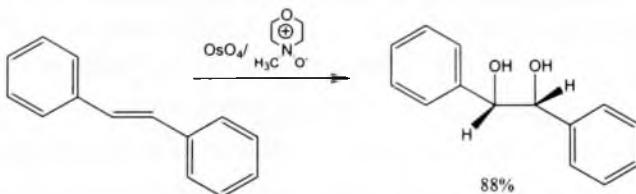
**Hình 1.5.** Sơ đồ tổng hợp Binap

Binap được sử dụng với quy mô lớn, ví dụ trong phản ứng tổng hợp menthol từ một tecpen thiên nhiên, thay vì sử dụng phương pháp tổng hợp truyền thống (khử hoá nhân thơm, tách riêng đồng phân lập thể không đổi quang ra khỏi hỗn hợp raxemic...) người ta đã sử dụng xúc tác của Rodi và Binap theo sơ đồ chuyền hoá sau.

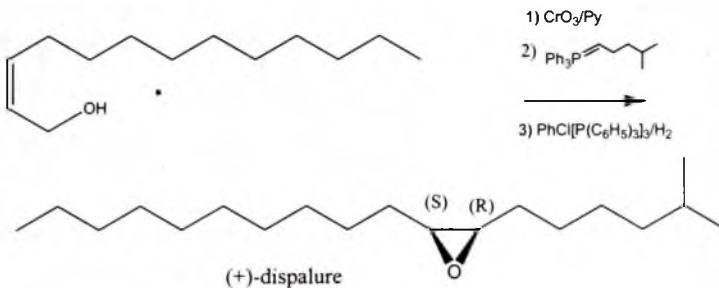


### *Phản ứng oxi hoá*

Khác với phản ứng khử, phản ứng oxi hoá bắt đôi khó kiêm soát hơn, thường gặp trong các phản ứng epoxi hoá anken hoặc ancol không no, dihidroxi hoá anken... Ví dụ: sử dụng hệ xúc tác oxi hoá chọn lọc đôi quang của Sharpless, tác nhân oxi hoá là *N*-oxit-*N*-methylmorphin, người ta có thể thu nhận được một diol quang hoạt từ anken tương ứng.



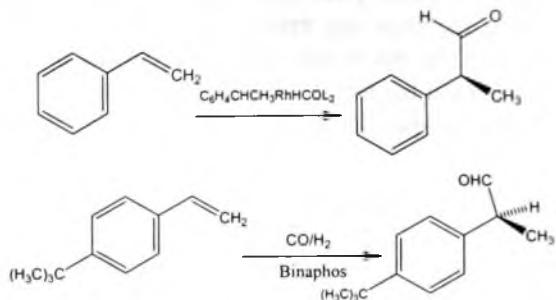
Phản ứng đi qua các giai đoạn hoạt hoá phức chất bởi một amin bậc 4, kết hợp với hợp chất chưa no và cuối cùng là oxi hoá sản phẩm trung gian bằng *N*-oxit-*N*-methylpholin. Dispalure, một pheromon có nhiều ứng dụng trong nông nghiệp (thuốc bảo vệ thực vật), đã được tổng hợp ở quy mô công nghiệp theo sơ đồ sau:



### *b. Hydroformyl hoá anken*

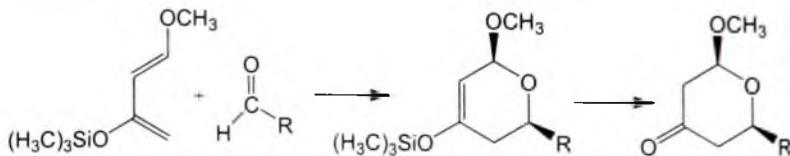
Hydroformyl hoá anken là một trong số các phản ứng quan trọng và có nhiều ứng dụng thực tế. Phản ứng phải đi qua các giai đoạn: cộng hợp, oxi hoá, tách loại – khử hoá với sản phẩm là các andehit bất đối và tiền chất của

anol. Xúc tác cho loại phản ứng này có thể là các phức ion kim loại chuyển tiếp như Co, Rh, Ir và Pt. Dưới đây là một vài ví dụ.



### c. Phản ứng cộng đóng vòng Diels-Alder

Trong phản ứng cộng đóng vòng Diels-Alder, nếu ta sử dụng dien có nhóm chức, thì sản phẩm có cấu hình *cis*- (hay *endo*). Tính chọn lọc lập thể của phản ứng càng tăng khi ta sử dụng xúc tác là phức của kim loại chuyển tiếp. Dưới đây là một ví dụ tổng hợp theo phương pháp cộng đóng vòng Diels-Alder.



Ngoài ra còn một số các phương pháp khác, bạn đọc có thể tham khảo thêm ở các tài liệu chuyên ngành “*Tổng hợp hữu cơ bất đối xứng*”.

## **I.4. BIẾN ĐỔI CÁC CHỈ SỐ ĐỘNG DƯỢC HỌC BẰNG CON ĐƯỜNG HÓA HỌC**

### **4.1. Giới thiệu chung**

Trong quá trình tìm kiếm các hoạt chất mới, các nhà hoá dược thường đi từ một hợp chất cơ bản có hoạt tính sinh học đã biết (*cấu trúc dẫn đường*), thay đổi hoạt tính của nó theo hướng mong muốn (*làm tăng hoạt tính, đưa các tác dụng phụ trở thành tác dụng chính chữa bệnh...*) nhờ các biến đổi hoá học. Việc biến đổi này có thể thực hiện theo 2 hướng.

- 1. Để tạo ra hoạt tính đã biết, cần tạo ra các tính chất hóa học cần thiết*
- 2. Làm thay đổi các thông số động dược học của các hoạt chất*

Tính chất của hoạt chất do toàn bộ cấu trúc phân tử quyết định. Giữa tính chất của hoạt chất và động dược học của nó có một mối quan hệ khăng khít, liên quan đến một đơn vị cấu trúc cơ bản, còn gọi là “*đơn vị chức năng sinh học*” (*bio-functional unit*). “*Đơn vị chức năng sinh học*” có thể là một tính chất phụ nào đó, hỗ trợ cho việc xây dựng các tính chất mới của phân tử.

Việc phân loại các “*đơn vị chức năng sinh học*” mang lại nhiều ý nghĩa thực tế trong việc tìm kiếm các chất có tính chất động dược học mới và nhờ đó có thể thiết lập được các nguyên tắc tổng quát cho từng loại thuốc nhất định.

### **4.2. Các dạng “đơn vị chức năng sinh học”**

Việc phân phối một hợp chất có hoạt tính sinh học đến một vị trí nào đó trong cơ thể do một số nhóm chức hay do một đơn vị cấu trúc của nó quyết định. Nhóm chức hay đơn vị cấu trúc đó được gọi là các “*đơn vị dẫn đường*”. Nếu các đơn vị này tồn tại ở dạng bền, giữ được hoạt tính thì được gọi là các “*đơn vị cố định*” (*fix-unit*), còn nếu các đơn vị này chỉ liên kết với cơ quan tiếp nhận (*cơ quan thụ cảm*) trong một khoảng thời gian nhất định thì được gọi là các “*đơn vị chuyên tiếp*” (*transferable unit*). *Bảng 1.3* giới thiệu một số đơn vị dẫn đường quan trọng và một số đặc tính cơ bản của chúng.

**Bảng 1.3. Các dạng “đơn vị dẫn đường”**

<b>Đơn vị dẫn đường</b>	<b>Đặc tính</b>
Đơn vị “hạn chế”	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Đảm bảo tính ưa nước hoặc ưa mỡ cho thuốc. Bằng đặc tính này, nó hạn chế sự vận chuyển và sự phân bố của thuốc trong cơ thể.</li> <li>- Các đơn vị này có thể là cố định (fix- a), hoặc tạm thời (b). Chúng có thể ở dạng cation (<math>a_1, b_1</math>), anion (<math>a_2, b_2</math>) hay hidrocacbon (<math>a_3, b_3</math>).</li> </ul>
Đơn vị “hỗ trợ”	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cân bằng sự tương hỗ các tính chất ưa nước và ưa mỡ của thuốc, qua đó hỗ trợ thuốc dễ dàng thẩm nhập vào các phân kí nước <i>lipophyl</i> và ưa nước <i>hidrophyl</i>.</li> <li>- Các đơn vị này có thể là cố định (fix- a), hoặc tạm thời (b).</li> </ul>
Đơn vị “chọn lọc”	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quyết định cơ chế của các quá trình vận chuyển tích cực, đảm bảo sự tích tụ thuốc chọn lọc ở các cơ quan nhất định.</li> <li>- Các đơn vị này có thể là cố định (fix- a), hoặc tạm thời (b).</li> </ul>
Đơn vị “nhạy cảm enzym”	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nhạy cảm với sự tấn công của enzym, các đơn vị này có thể dễ bị phân huỷ bằng sự hoạt hoá sinh học chọn lọc (a) hoặc bằng sự ức chế sinh học chọn lọc (b).</li> </ul>

Một số nhóm chức trong phân tử có vai trò quyết định đến tốc độ hấp thu, ức chế hoặc đào thải chất, quyết định đến mối tương quan “*thời gian – nồng độ*” của thuốc trong cơ thể (hay nói một cách khác, quyết định đến thời gian bán phân huỷ của thuốc). Các nhóm chức này được gọi là các “đơn vị thời gian”. Bảng 1.4 giới thiệu sự phân loại các dạng “đơn vị thời gian”.

**Bảng 1.4.** Các dạng “đơn vị thời gian”

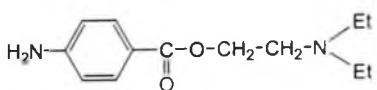
Đơn vị thời gian	Đặc tính
Đơn vị “ít tan”	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thông thường, chúng là các đơn vị tạm thời dễ di rời có mặt trong phân tử, khả năng tan trong nước nhò.</li> <li>- Được sử dụng để điều chế các chế phẩm thuốc nhà chậm.</li> </ul>
Đơn vị “dễ tan”	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thông thường, chúng cũng là các đơn vị tạm thời dễ di rời có mặt trong phân tử và làm tăng khả năng tan trong nước của phân tử.</li> <li>- Được sử dụng để điều chế các chế phẩm tiêm ven, nhanh chóng đạt được nồng độ điều trị trong máu.</li> </ul>
Đơn vị “nhạy cảm”	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sự có mặt hoặc sự mất ổn định của nhóm này sẽ làm giảm thời gian bán phân huỷ của thuốc.</li> <li>- Bảo vệ các nhóm này sẽ làm tăng thời gian tác dụng của thuốc.</li> <li>- Loại bỏ hoặc ổn định nhóm này cũng làm tăng thời gian tác dụng của thuốc.</li> </ul>
Đơn vị “phong bế”	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tạm thời phong bế thuốc, qua đó có thể tránh được tác dụng của thuốc tại nồng độ ban đầu trong máu cao và các tác dụng phụ có thể xảy ra trong giai đoạn đầu.</li> </ul>

#### **4.2.1. Các đơn vị dẫn đường**

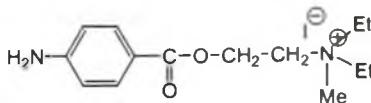
##### **4.2.1.1. Các đơn vị “hạn chế”**

###### **a. Các nhóm liên kết cố định cation**

Các cation hình thành trong dịch thể (ví dụ: phân tử bị proton hoá, các amoni bậc 4...) không có khả năng thâm nhập vào các bộ phận hay tế bào qua màng lipit, bị giữ lại trong dịch thể ngoài tế bào. Ví dụ: các thuốc chứa các muối amoni bậc 4 là các bazơ yếu, trong cơ thể chúng tồn tại dưới dạng không phân li, chủ yếu ở dạng ura mờ (*dễ tan trong lipit*). Các amin có khả năng tác dụng lên hệ thần kinh trung ương. Sau khi muối hoá, tác dụng này biến mất. Ví dụ: atropin có tác dụng lên hệ thần kinh trung ương (*CNS: Central Nervous System*), nhưng methylatropinium iodua không có hoạt tính này. Procain (1.1 - Novocain) có hoạt tính gây tê cục bộ, nhưng sau khi methyl hoá (1.2) hoạt tính gây tê biến mất.

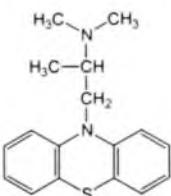


### 1.1 Procain



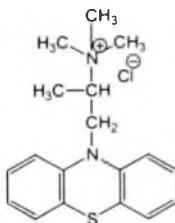
### 1.2 Methylprocainium iodua

Tồn tại một số cặp thuốc có hoạt tính anticholinerg (*kháng thụ thể phó giao cảm*) hoặc antihistamin (*kháng histamin*), ở dạng amin và dạng muối amoni chúng đều có hoạt tính, nhưng ở dạng muối amoni, chúng mất tác dụng lên hệ thần kinh trung ương (1.3 và 1.4 hoặc 1.5 và 1.6).



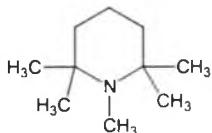
### 1.3 Prometazin

Anti-histamin và an thần mạnh



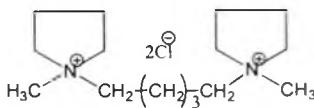
### 1.4 Thiazinamium

Anti-histamin, không có hoạt tính an thần



### 1.5 Pempidin

Phong bế hạch thần kinh và tác dụng lên CNS



### 1.6 Pentolonium clorua

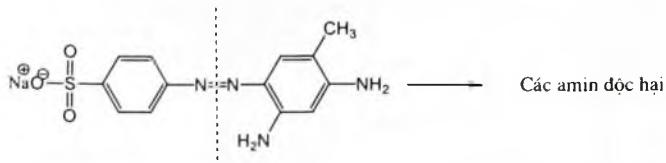
Phong bế hạch thần kinh,  
không tác dụng lên CNS

#### b. Các nhóm liên kết cố định anion

Các nhóm này có thể quan sát thấy ở các phụ gia thực phẩm (*tác dụng đến màu, mùi vị, sự ổn định*). Để ức chế hoạt tính được học của chúng, cần tạo ra liên kết giữa chúng với các nhóm thế có độ phân cực lớn và trong trạng thái ion phân li. Để đạt được mục đích này, chỉ các nhóm có tính axit mạnh (như axit sunphonic) mới phù hợp do các ion onium về mặt được học không phải là các chất trung tính, chúng thường là các chất có hoạt tính *anticholinerg*, phong bế hạch thần kinh, dẫn cơ...

Các muối ura nước của các axit được hấp thu qua ruột chậm, không được tái hấp thu qua thận và nhanh chóng bị đào thải ở trạng thái ban đầu. Do vậy, chúng ít gây ra các tác dụng phụ như gây độc tế bào.

Cần chú ý khi sử dụng phẩm màu thực phẩm *azo* do trong cơ thể người, nhóm *azo* có khả năng bị khử thành amin. Rất có thể, một số các amin độc hại tan trong mỡ được tạo ra, gây ngộ độc cho cơ thể (ví dụ: từ phân tử 1.7).

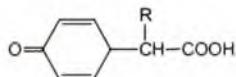


### 1.7 Phẩm màu FK

Các nhóm dạng này cũng có thể quan sát được ở các chất hidroxiquinolin có chứa nhóm  $-\text{SO}_3\text{H}$ .

#### c. Các nhóm liên kết cố định hidrocacbon

Để điều chỉnh tỷ lệ “*ái nước/ái mỡ*” cho phù hợp, người ta có thể gắn vào phân tử các đơn vị hidrocacbon thơm, chuỗi parafin hay cycloparafin. Bằng cách này, người ta cũng có thể chuyển hướng đào thải thuốc từ thận sang gan (và giải phóng qua mật) và có thể được kiểm chứng bằng kỹ thuật chụp tia ron-ghen. Ví dụ: Hoạt chất Diodon (1.8) là chất phản quang ron-ghen, nếu  $\text{R} = \text{H}$ , hoạt chất có thể được đào thải qua thận, còn  $\text{R} = n\text{-Bu}$  hoạt chất sẽ được đào thải qua gan.

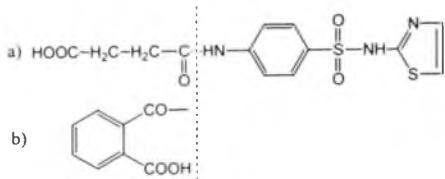


### 1.8 Diodon

#### d. Đơn vị di rời anion

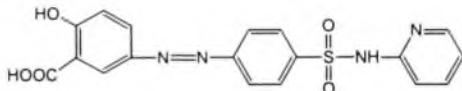
Đơn vị di rời có chức năng điều chỉnh sự hấp thu và phân bố của thuốc trong cơ thể. Bằng cơ chế sinh hoá, nó có khả năng rời khỏi phân tử và tạo ra trạng thái có hoạt tính của thuốc (*được gọi là sự hoạt hoá sinh học*). Trong số các nhóm di dời như thế này, người ta không phát hiện thấy các nhóm di

rời có đặc tính cation, có thể là do các nhóm di rời cation bùn thán nó đã có hoạt tính dược học. Các đơn vị di rời anion có vai trò quan trọng trong việc điều trị nhiễm khuẩn đường ruột. Ví dụ: các *N*-axylsunphonamit (1.9a,b) hoặc các amit có chứa các nhóm cacboxyl tự do (1.10) đều có tác dụng tốt cho mục đích này.



1.9a Succinoyl-sunfatiazol

1.9b Fталoyl-sunfathiazol



1.10 Salazosunphaphyridin

Các nhóm cacboxyl ở ruột (có pH axit) phân lớn đều tồn tại ở trạng thái phân li ion, gây khó khăn cho sự hấp thu của các phân tử. Do vậy, thời gian lưu lại của chúng trong hệ thống ruột tăng và dần dần mất hoạt tính do bị phân huỷ.

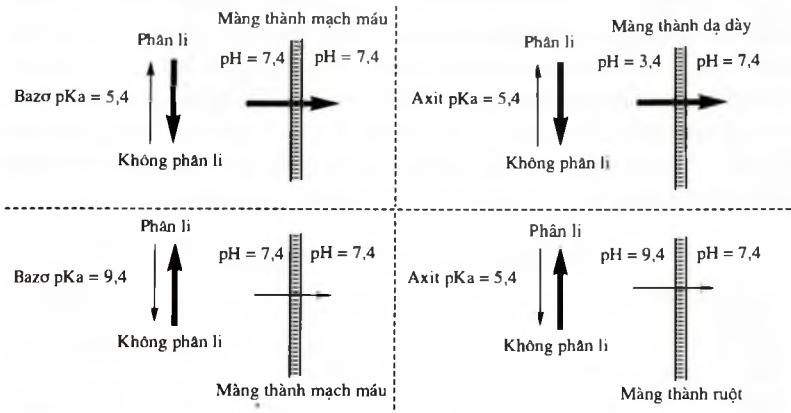
#### e. Các đơn vị di rời hydrocarbon

Các hợp chất chứa iốt sử dụng trong kĩ thuật chụp tia ron-ghen cần có một phần tan tốt trong lipit. Nếu mục đích nghiên cứu cấu trúc một hốc tiếp nhận nào đó, thì chất sử dụng không được trộn lẫn với dịch của hốc và phải bám tốt vào thành hốc. Tuy nhiên, các chất sử dụng làm chất tương phản ở nơi sử dụng sẽ dần dần bị hấp thu, có thể gây ra sự kích thích cảm ứng. Để giải quyết vấn đề này, người ta thường đưa vào phân tử một nhóm kị nước như trường hợp propyl este của hợp chất 1.8 (Diodon) được sử dụng trong kĩ thuật chụp ron-ghen phổi. Nhóm propyl là nhóm rời đóng vai trò hạn chế.

#### f. Các đơn vị nhạy cảm đối với nồng độ $H^+$

Sự khác biệt về độ pH giữa các cơ quan đóng vai trò quan trọng trong việc phân bố các phân tử bazơ hoặc axit.

Các dược phẩm có tính bazơ yếu sẽ tập trung ở nơi (cơ quan) có tính axit hơn, ngược lại, các thuốc có tính axit yếu sẽ có nồng độ lớn hơn ở các vị trí có tính bazơ hơn. **Hình 1.6** cho chúng ta thấy sự thâm nhập của các axit và bazơ yếu qua màng thành dạ dày, ruột và mạch máu. Bên trái là các giá trị  $pK_a$  của các hợp chất, bên phải là các giá trị pH của các bộ phận được ngăn cách bằng màng lipit.



**Hình 1.6.** Tác dụng của sự chênh lệch  $pK_a$  và pH đối với sự thâm nhập của các axit và bazơ yếu qua màng lipit.

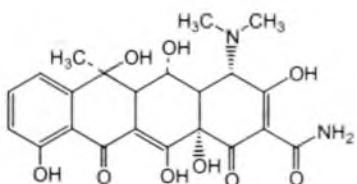
Trong việc hình thành sự chênh lệch nồng độ, các nhóm có giá trị  $pK_a$  gần nồng độ pH sinh học - được gọi là *các đơn vị nhạy cảm pH* - đóng vai trò quan trọng nhất. Thực tế là sự chênh lệch pH của dịch trong ( $pH=7,2$ ) và ngoài ( $pH = 6,8$ ) tế bào không lớn. Nồng độ của thuốc bazơ có giá trị  $pK_a = 7,2$  bên trong dịch tế bào vẫn lớn hơn bên ngoài tế bào, thậm chí bằng việc thở chậm hoặc hô hấp  $CO_2$  sự chênh lệch tiếp tục tăng (tác dụng của các thuốc chứa các amin bậc 3 có hoạt tính giảm huyết áp sẽ tăng). Đối với các thuốc barbiturat (*thuốc ngủ, an thần*) có tính axit yếu, cũng bằng phương pháp này ti lệ “dịch máu/tế bào” sẽ giảm, nếu thở nhanh hoặc sử dụng  $NaHCO_3$  thì tỉ lệ đó sẽ tăng (*hoạt tính an thần sẽ giảm trong trường hợp trước và tăng ở trường hợp sau*).

#### 4.2.1.2. Các đơn vị “hỗ trợ”

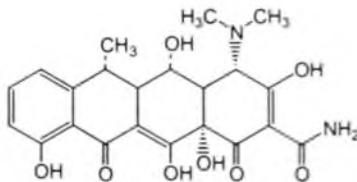
Tính chất đặc trưng của các đơn vị này là làm cho các phân tử có tính ái mờ trung bình, tạo cho chúng khả năng vượt qua cả màng tế bào lipit và lớp ngăn cản *hypophyl* (dịch giữa các mô).

##### a. Các đơn vị hỗ trợ liên kết cố định

Các nhóm thê ankyl hoặc halogen của các dẫn xuất phenol, các nhóm ankyl của thuốc diệt cỏ ankylnitrophenol được coi là các đơn vị hỗ trợ liên kết cố định. Quá trình vận chuyển thuốc được hỗ trợ là bằng việc loại bỏ nhóm phân cực làm cho phân tử có tính ái mờ hơn. Đó là kết quả của sự biến đổi oxytetracyclin (1.11) thành doxycyclin (1.12). Trong hệ thống ruột, sau khi loại bỏ nhóm OH 1.11 vốn là chất hấp thu rất kém trở thành hợp chất 1.12 có khả năng hấp thu tốt hơn và ít gây tổn hại cho ruột hơn.



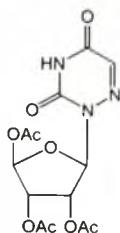
1.11 Oxytetracyclin



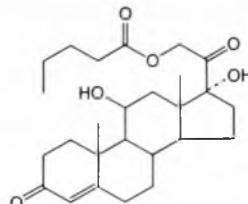
1.12 Doxycyclin

##### b. Các đơn vị hỗ trợ di rời

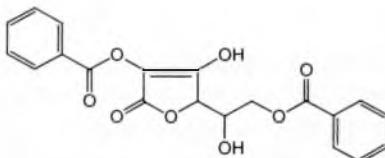
Để làm giảm tính ưa nước, tăng khả năng hấp thu, người ta thường biến đổi các nhóm phân cực ( $-OH$ ,  $-COOH$ ,  $-NH_2...$ ) của phân tử thành este hoặc uretan. Ví dụ: thuốc điều trị ung thư 6-azauridin được thay thế bằng thuốc triacetyl-6-azauridin (1.13), thuốc chống viêm hydrocortizon được thay bằng hydrocortizonyl valerat (1.14), axit ascorbic (vitamin C) được thay bằng axit 2,6-dibenzoyl-ascorbic (1.15), hoặc axit nicotinic hay axit salicylic (tăng cường hấp thu qua da) thay thế bằng các este của chúng (là các nhóm thê  $\beta$ -hydroxy-etyl- hoặc tetrahydrofurfuryl).



1.13 Triacetyl-6-azauridin



1.14 Hydrocortizonyl valerat



1.15 Axit 2,6-dibenzoyl-ascorbic

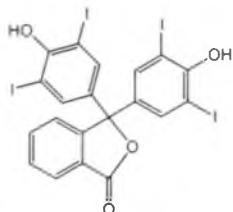
Các amino axit sử dụng cho việc tổng hợp các catecholamin cũng được este hoá để việc vận chuyển của chúng có thể dễ dàng vượt qua các màng tế bào và bảo vệ các chất này không bị mất tác dụng (*do enzym decarboxylaza của gan phân huy*). Cùng mục đích này, người ta đã biến đổi các amin có hoạt tính sinh học (*amphetamine, ephedrin...*) thành các cacbamat, các chất này dễ dàng đến được hệ thống thần kinh trung ương và bị thuỷ phân ở đó. Vì có nhóm cacbamat nên chúng có hoạt tính an thần, nhưng tác dụng mới này chỉ nhận biết được trong thời gian đầu, khi phản ứng thuỷ phân chưa kết thúc.

Thuốc diệt cỏ (*herbicide*) axit 2,4-dichlorophenoxyacetic có khả năng thâm nhập vào lá cây qua màng *lipophyl*. Để tăng cường khả năng việc hấp thu và thâm nhập của thuốc, người ta đã tiến hành este hoá bằng butoxietanol và cho kết quả rất khả quan.

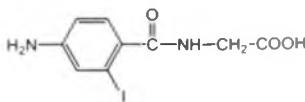
#### 4.2.1.3. Các đơn vị “chọn lọc”

Vì mục đích tạo ra sự phân bố theo hướng mong muốn, người ta thường gắn vào phân tử có hoạt tính sinh học các nhóm chọn lọc tham gia vào các quá trình vận chuyển (*đường, amino axit...*), các nhóm này được gọi là các đơn vị chọn lọc.

a. Các đơn vị chọn lọc liên kết cố định



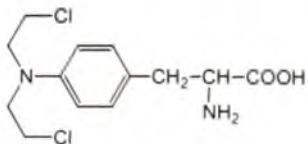
1.16



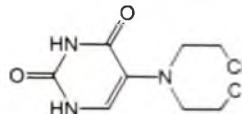
1.17

Người ta quan sát thấy rằng phenolphthalein nhanh chóng bị đào thải qua gan. Giả định rằng, tính chất này của nó vẫn tồn tại nếu các nhóm hydroxi của phenol được thay thế bằng các nguyên tử iốt (1.16) vốn hấp thu các tia ron-ghen tốt, như vậy chúng ta sẽ tạo ra những chất phản quang mới. Thực tế đã chứng minh nhận định trên là đúng thông qua việc kiểm tra gan và mật bằng tia ron-gen. Cũng trên cơ sở này, người ta cũng đã tạo ra được hợp chất 1.17 thích hợp cho việc khám chữa thận.

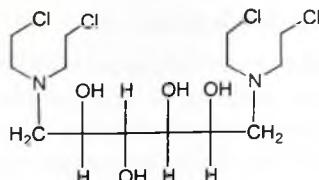
Trong quá trình sinh tổng hợp protein của tế bào ung thư, nhu cầu tiêu thụ các amino axit và gluxit tăng mạnh. Để ngăn chặn quá trình sinh tổng hợp này, người ta sử dụng các hợp chất bis-2-cloetylamin vốn có khả năng liên kết tốt với các amino axit, cạnh tranh với tế bào ung thư và điều tiết các amino axit này. Người ta tổng hợp một dãy các chất có khả năng liên kết với các amino axit mạnh hơn các tế bào ung thư như: sarkolizin (1.18), uracyl (1.19), degranol (1.20), các dẫn xuất steroit, purin và oligopeptit.



1.18 Sarkolizin



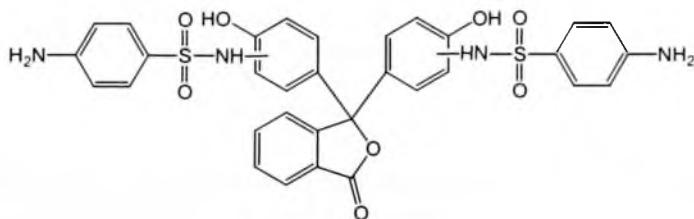
1.19 Uracyl



**1.20 Degranol**

*b. Các đơn vị di rời chọn lọc*

Phenolphthalein và axit folic có thể được sử dụng làm *đơn vị di rời chọn lọc* cho sự vận chuyển dù nhu cầu sunphanylaminit (1.21) đến gan và vùng nhiễm bệnh lân cận của nó. Tại đây thuốc sẽ phát huy tác dụng điều trị bệnh sau khi đã loại bỏ *đơn vị chọn lọc* bằng cách thuỷ phân.



**1.21**

Trong một số trường hợp, nhóm di rời chọn lọc (*hoặc đơn vị chọn lọc không cố định*) cũng có thể đóng vai trò như một phôi tử (*ligand*) của phức chất. Ví dụ, khi bị nhiễm độc kim loại nặng, để khử độc thì cách tối ưu nhất là tạo ra các phức tạo kim loại dạng *hydrophyl* có thể đào thải dễ dàng qua thận ra ngoài cơ thể. Để tránh sự tái hấp thu, quá trình đào thải phải nhanh, điều này có thể đạt được khi người ta đưa vào chất tạo phức một đơn vị liên kết cố định hỗ trợ.

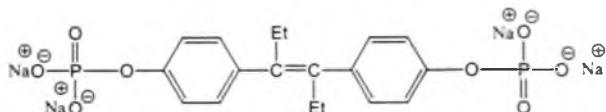
Trong một số trường hợp khác, cần phải tạo ra các phức có khả năng tan tốt trong mỡ. Ví dụ: hợp chất 8-hydroxiquinolin và các dẫn xuất halogen của nó được sử dụng để điều trị kí sinh trùng hoạt động theo nguyên tắc sau: chúng tạo phức với các kim loại và các phức này thâm nhập qua màng tế bào của kí sinh trùng đến đúng vị trí hốc tiếp nhận, gây ngộ độc tế bào...

#### 4.2.1.4. Các đơn vị nhạy cảm enzym

Những chất thâm nhập vào cơ thể (ngoại trừ các chất phân cực, dễ bị đào thải như các hợp chất oni, muối amoni, hoặc các dẫn xuất clo tích tụ trong mỡ) sẽ bị hệ thống enzym của cơ thể phân huỷ bằng các quá trình oxi hoá, khử, ngưng tụ... sau đó bị đào thải ra khỏi cơ thể. Các nhóm trong phân tử chịu sự biến đổi đó được gọi là **các đơn vị nhạy cảm enzym** (hay các nhóm dễ bị thương tổn). Nếu trong số các sản phẩm phân huỷ mà vẫn tìm thấy chất có hoạt tính sinh học thì quá trình trên được gọi là **quá trình hoạt hoá sinh học chọn lọc**, ngược lại, nếu các sản phẩm phân huỷ không còn hoạt tính thì được gọi là **quá trình ức chế sinh học chọn lọc**.

##### a. Hoạt hoá sinh học chọn lọc

Quá trình này được phát hiện khi sử dụng thuốc 1.22.

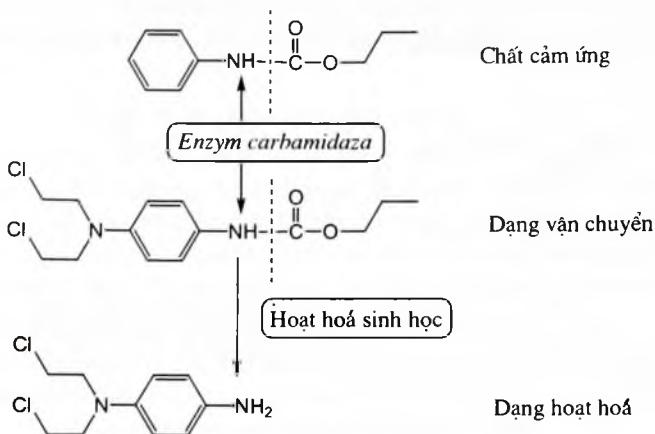


1.22

Người ta đã đề xuất dùng chất 1.22 để điều trị ung thư tiền liệt tuyến trên cơ sở lập luận rằng, estrogen vốn không có hoạt tính (*trong dạng vận chuyển*), nhưng dưới tác dụng của enzym *phosphataza* có trong tuyến tiền liệt, sẽ bị biến đổi thành chất có hoạt tính cao. Thực nghiệm đã chỉ ra rằng, sự hoạt hoá sinh học không chỉ giới hạn trong các tế bào đích mà còn xảy ra trong gan và xương vì enzym *phosphataza* cũng có mặt trong các tế bào của các cơ quan trên.

Trong nỗ lực phát triển các loại thuốc mới, *Danielli* đã phát hiện rằng, khi sử dụng uretan để gây ngộ độc tế bào ung thư thì cùng trong thời gian này, lượng enzym *carbamidaza* phân huỷ uretan cũng tăng nhanh, do đó xảy ra sự nhòm thuốc. Để sử dụng hiệu quả thuốc chống ung thư, *Danielli* đã gợi ý cách nâng cao hiệu quả của thuốc như sau: trước tiên hãy cho người bệnh sử dụng thuốc uretan (*chất cảm ứng - inductor*) để tạo ra lượng lớn enzym *carbamidaza* trong các tế bào ung thư, sau đó cho người bệnh sử dụng thuốc chống ung thư thích hợp. Từ dạng vận chuyển, dạng hoạt hoá sinh học của

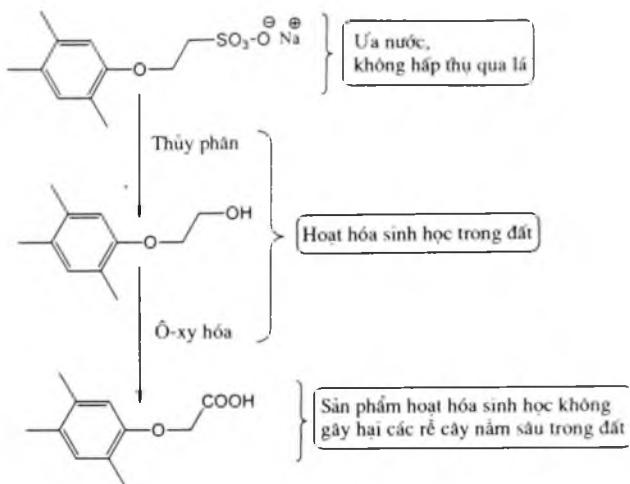
thuốc (có khả năng gây độc tế bào) được giải phóng ra sau khi đã thuỷ phân liên kết amit (xem sơ đồ *hình 1.7*).



*Hình 1.7.* Sơ đồ nguyên tắc hoạt hóa sinh học thuốc.

Người ta đã áp dụng nguyên tắc này cho hầu hết các dẫn xuất của bis-2-chloethylamin. Theo nguyên tắc này chúng ta không chỉ thu nhận được tính hoạt hóa sinh học chọn lọc đối với các tế bào đích, mà còn tạo ra được các enzym carbamidaza trong các tế bào khác dưới tác dụng của uretan.

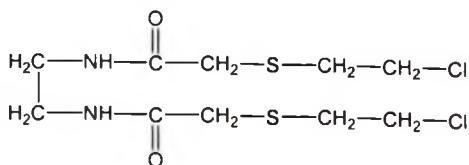
Nguyên tắc hoạt hóa sinh học chọn lọc còn có thể quan sát thấy ở một số thuốc diệt cỏ. Các chất tan tốt trong nước, ví dụ este 2,4-dinitrophenoxetyl-sunphonat, không thể hấp thu được vào lá có tính *lipophyl*. Chúng sẽ thâm vào lớp trên của đất, nhanh chóng bị thuỷ phân, giải phóng ra axit và được hấp thu bởi các rễ cây nằm gần mặt đất. Nếu rễ cây (*cây ăn quả*) nằm sâu hơn, nó sẽ không chịu tác dụng của thuốc diệt cỏ và vẫn phát triển bình thường (xem *hình 1.8*).



**Hình 1.8.** Sơ đồ hoạt hóa sinh học của thuốc diệt cỏ

### b. Úc ché sinh học chọn lọc

Tác dụng của thuốc chỉ nên hạn chế tại nơi sử dụng và trong khoảng thời gian ngắn. Giải pháp khả thi là đưa vào phân tử hợp chất một đơn vị nhạy cảm enzym nào đó. Ví dụ trong điều trị bệnh ung thư theo kĩ thuật truyền ven nên sử dụng chất có tác dụng gây độc tế bào nhanh, ví dụ như hợp chất 1.23 dưới đây.



1.23

Từ vị trí sử dụng, thuốc thâm nhập vào máu và nhanh chóng bị thuỷ phân dưới tác dụng của các enzym *amidaza* của gan. Phân tử 1.23 tạo ra 2 tác nhân ankyl hoá và ít gây độc đối với các tế bào bình thường.

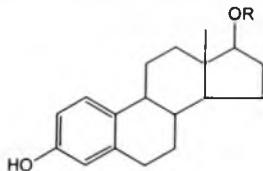
#### 4.2.2. Biến đổi tương quan “thời gian – nồng độ” bằng việc thay đổi đặc tính của phân tử

Để thay đổi tốc độ các quá trình động dược học thành phần, các nhà hoá học thường đưa vào cấu trúc các đơn vị tạo tính không tan và tan cho phân tử.

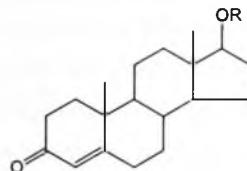
##### 4.2.2.1. Các đơn vị tạo tính không tan

Môi trường vận chuyển vật chất (dịch ngoài tế bào) có tính ưa nước (*hydrophil*). Tăng tính ưa mỡ (*lipophil*) bằng cách este hoá các chức ancol, cacboxylic có thể làm giảm tốc độ hấp thu thuốc theo đường tiêm (tiêm cơ hoặc tiêm dưới da). Việc giảm tốc độ hấp thu sẽ kéo dài hoặc làm chậm lại thời gian phát huy tác dụng của thuốc do cần có thời gian để thủy phân este, giải phóng hoạt chất (*thời gian hoạt hoá sinh học*).

Có nhiều dược phẩm hoạt động theo nguyên tắc phân nhả chậm (*depot*) nói trên như: các chế phẩm steroid, các kháng sinh (*antibioticum*), các vitamin...

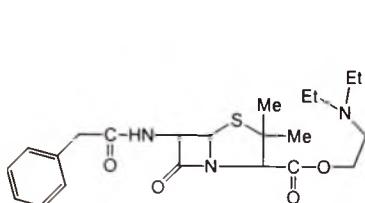


Dẫn xuất ostradiol (estrogen)

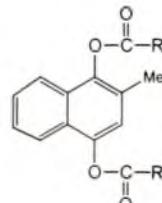


Dẫn xuất testosteron (androgen)

RO: propionat, valerat, heptanoat, palmitat, stearat,  $\beta$ -pentylpropionat, trimetylacetat

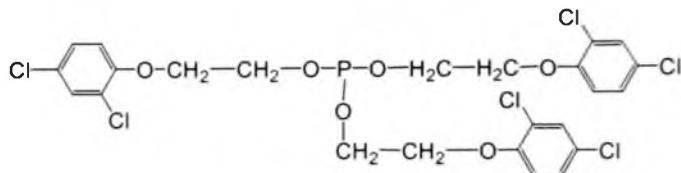


Penethacyllin



Vitamin K<sub>4</sub>

Các nhóm bảo vệ đôi khi còn có tác dụng bảo vệ dạng hoạt hoá của thuốc, tránh cho thuốc bị úc chế sớm. Một ví dụ khác về thuốc diệt cỏ: hoạt chất *tris*-(2,4-diclo-phenoxietyl)-phosphit (1.24) có tính ái mõ, không bị nước rửa trôi trên bề mặt đất, tồn tại và bị thuỷ phân chậm, bị oxi hoá sau 3 đến 7 tuần sử dụng.



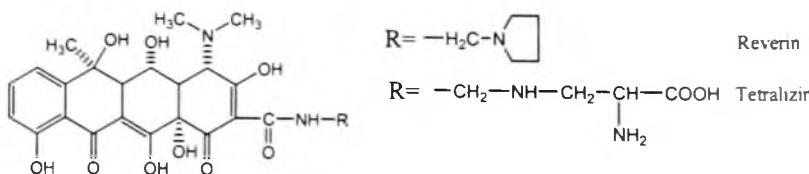
1.24 *tris*-(2,4-dichlorophenoxyethyl)-phosphite

Nếu chính este cũng có hoạt tính, thì các nhóm este hoá được gọi là các đơn vị tạo tính không tan liên kết cố định. Một số ete của các stereot có hoạt tính sinh học cà khi chưa thuỷ phân, các nhóm ankyl trong ete này cũng được coi là các đơn vị tạo tính không tan liên kết cố định.

#### 4.2.2.2. Các đơn vị tạo tính tan

##### a. Các đơn vị tạo tính tan liên kết cố định

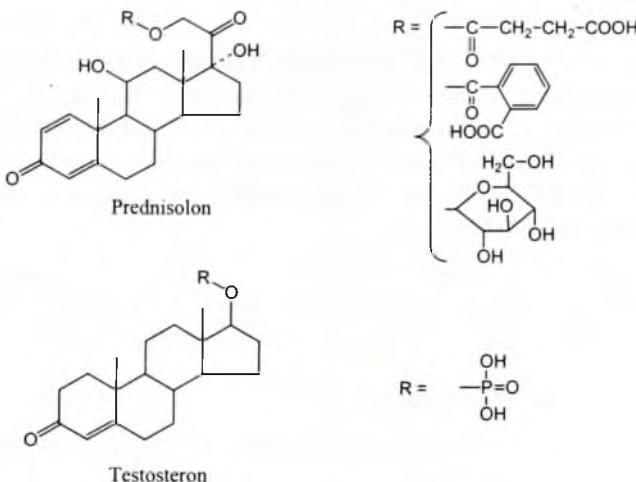
Có thể sử dụng các đơn vị tạo tính tan liên kết cố định để điều tiết ti lệ tan trong “nước/mõ” theo ý muốn, ví dụ tăng cường tính tan trong nước. Để tăng cường khả năng hoà tan trong nước của các dẫn xuất tetracyclin (1.25), một phần của nhóm amino hoặc đơn vị amioaxit được gắn vào phân tử. Ở nồng độ pH của dịch thè, thuốc không tồn tại dưới dạng phân li, mặc dù khả năng tan trong nước được cải thiện, đảm bảo cho thuốc được thâm thấu dễ dàng qua màng tế bào.



1.25

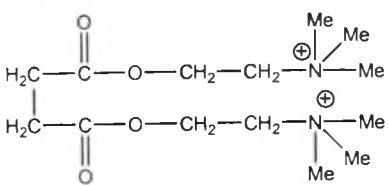
b. Các đơn vị tạo tính tan di rời

Các đơn vị tạo tính tan có thể loại bỏ dưới dạng các muối của bán este hoặc bán axit của các diaxit. Ngoài ra, người ta cũng thường gặp một số nhóm tạo tính tan khác như: glycozyl, sunphat, phosphat... Dưới đây là một vài ví dụ của các dẫn xuất steroid.

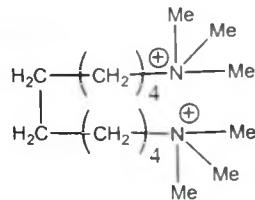


#### 4.2.2.3. Các đơn vị nhạy cảm enzym

a. *Gắn vào hoặc làm mất ổn định nhóm nhạy cảm enzym sẽ rút ngắn thời gian tác dụng của thuốc. Enzym esteraza (có trong gan, trong huyết tương động vật có vú) thuỷ phân một cách nhanh chóng nhóm chức este của phân tử, giải phóng ra axit carboxylic và ancol không có hoạt tính. Dựa trên cơ sở này, người ta đã tạo ra được hợp chất 1.26 (suxametonium) có tác dụng dãn cơ trong khoảng thời gian ngắn hơn so với hợp chất 1.27 (decametonium).*

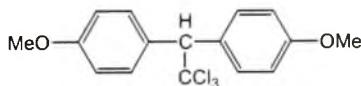


1.26 Suxametonium

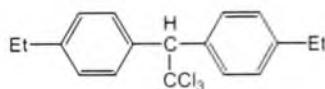


1.27 Decametonium

Người ta cũng biết rằng, các thuốc trừ sâu dạng DDT rất bền dưới tác dụng của các enzym và được tích lũy trong các mô mỡ của cơ thể. Việc gắn vào các nhóm có xu hướng phân huỷ sinh học sẽ làm giảm khả năng tích tụ của chúng, do các chất dễ phân huỷ có tính ưa nước hơn, thích hợp cho việc đào thải. Để giải quyết vấn đề này, người ta đã tạo ra các chất 1.28 (Metocyclo) và 1.29 (Pertan).



1.28 Metocyclo



1.29 Pertan

Khi vào trong cơ thể sâu bọ, thuốc bị phân huỷ sinh học chậm hơn so với tác dụng trừ sâu bọ của chúng.

b. Bảo vệ hoặc ổn định nhóm nhạy cảm enzym là cần thiết, nếu người ta mong muốn kéo dài thời gian tác dụng của thuốc.

**Bảng I.5.** Tác dụng của enzym cholinesteraza

$\begin{array}{c} R_1 \\   \\ H_3C-C(=O)-O-C(R_2)-CH_2-N^+ \begin{array}{c} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{array} \end{array}$	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Vận tốc thuỷ phân tạo bởi enzym cholinesteraza
Acetylcholin	H	H	100
L(+)-Acetyl-β-metylcholin	CH <sub>3</sub>	H	54,4
D(-)-Acetyl-β-metylcholin	H	CH <sub>3</sub>	Chất úc chế

Các enzym của gan và huyết tương nhanh chóng làm mất hoạt tính của acetylcholin hay procain. Tuy nhiên, nếu gắn nhóm ankyl vào gần nhóm

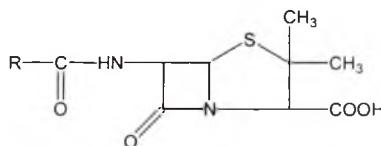
nhạy cảm enzym có thể tạo cho phân tử khả năng bền hơn đối với các enzym, phong tỏa sự tấn công vào nhóm este. *Bảng 1.5* cho biết tính chất của acetylcholin và dẫn xuất của nó.

Có thể thấy cấu hình của phân tử có ảnh hưởng rất lớn đến tốc độ thuỷ phân. Các chất ổn định thường cạnh tranh với các chất ức chế enzym thực hiện phân huỷ sinh học. Một vài cặp chất như vậy được giới thiệu ở *bảng 1.6* dưới đây.

*Bảng 1.6.* Một số chất ức chế phản ứng thuỷ phân enzym

Chất nền	Enzym	Chất ức chế
	MAO	
	MAO	
	Dopamin-β-hydroxylaza	
	Dopa-decarboxylaza	

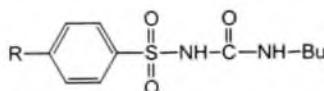
Cơ chế kháng enzym penicillinaza cũng đã được sử dụng để phát triển các dẫn xuất của penicillin (*1.30*). Sự mở vòng lactam sẽ làm mất hoạt tính của thuốc, nhưng việc gắn thêm các nhóm bảo vệ R có thể tăng khả năng mở vòng lactam.



1.30

Để tạo cho hoạt chất polypeptit khả năng kháng lại các enzym peptidaza, người ta thay *L*-amino axit cuối dây bằng các *D*-amino axit, hoặc biến đổi amino axit cuối (ví dụ: axyl hoá hoặc ankyl hoá nhóm  $-\text{NH}_2$ ) nếu như sự biến đổi này không làm mất hoạt tính của thuốc.

c. Loại bỏ đơn vị nhạy cảm enzym hoặc trao đổi mang tính ổn định. Người ta có thể bảo vệ thuốc tránh được sự phân huỷ sinh học nhanh. Trong trường hợp, thay đổi nhóm este thành nhóm amino mà không làm mất hoạt tính của thuốc, sẽ tạo ra sản phẩm có xu hướng bền hơn đối với phản ứng thuỷ phân (ví dụ thuốc gây tê cục bộ procain). Trong trường hợp thuốc uống lợi tiểu tolbutamid (1.31), nó có thời gian tác dụng ngắn. Nếu loại bỏ nhóm methyl của vòng thơm hoặc trao đổi thành nhóm ít nhạy cảm với phản ứng oxi hoá hơn (ví dụ: nhóm Cl) có thể kéo dài thời gian tác dụng của thuốc.

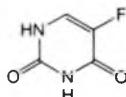


1.31

R = Me thời gian bán phân huỷ  $t_{1/2} = 5,7$  h

R = Cl thời gian bán phân huỷ  $t_{1/2} = 33$  h

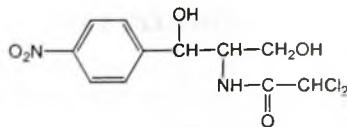
Như đã biết, H và F có tính đặng tĩnh điện giống nhau, nhưng liên kết C-F bền hơn liên kết C-H. Do đó, dẫn xuất chứa F bền hơn so với các hidrocacbon tương ứng trong phản ứng oxi hoá và là các sản phẩm chống phân huỷ khá tốt. Ví dụ minh họa là phân tử 5-flouracyl (1.32).



1.32 5-flouracyl

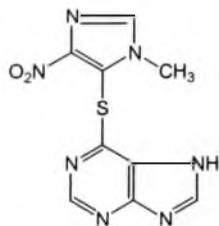
#### 4.2.2.4. Các đơn vị phong bế tạm thời

Để tránh tạo ra nồng độ cực đại của thuốc ở giai đoạn sử dụng đầu (thường gây ra các tác dụng phụ hay gây ra các mùi khó chịu), người ta đã điều chế ra các chế phẩm có dạng lưu chuyền thích hợp, sau khi được hoạt hoá sinh học các hoạt chất mới được giải phóng ra từ từ. Ví dụ trường hợp của axit salycilic, khi dùng dưới dạng axit acetylsalicylic đã tránh được sự gây hại cho hệ thống dạ dày. Axit salixilic sẽ được giải phóng trong ruột và huyết tương dưới tác dụng của enzym esteraza. Đối với chloramphenicol (1.33), để tránh vị đặng của nó, người ta đã este hoá nhóm OH bậc 1 bằng axit palmitic hoặc tạo sản phẩm N-ankyl-carbamat.



### 1.33 Chloramphenicol

Còn trong trường hợp thuốc azatiopin (1.34) sử dụng điều trị ung thư, người ta đã tạo ra chế phẩm lưu chuyên, mà hoạt chất chống ung thư 6-mercaptopurin chỉ dần được giải phóng ngay trong tế bào ung thư dưới tác dụng của enzym thioglycosidaza (đáng tiếc là sự giải phóng này còn xảy ra cả trong gan).



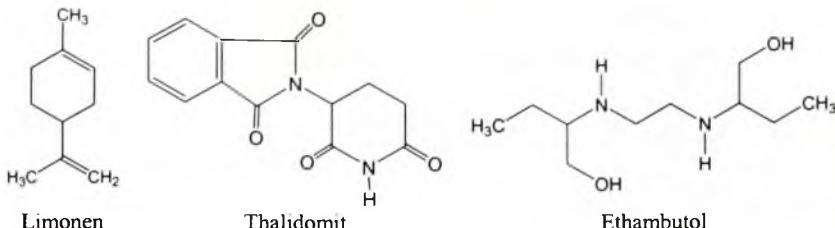
### 1.34 Azatiopin

## CÂU HỎI ÔN TẬP

- Đối tượng nghiên cứu của môn Hoá dược là gì? Thuốc là gì? Người ta phân loại thuốc theo những tiêu chí nào?
- Nêu tên các giai đoạn vận chuyển thuốc từ khi hấp thu đến khi bị thải trừ ra khỏi cơ thể. Đặc điểm của từng giai đoạn.
- Để tạo ra được một loại thuốc mới thì chúng ta cần phải đi qua các bước nghiên cứu, triển khai như thế nào? Mục đích, yêu cầu của mỗi giai đoạn?
- Có bao nhiêu phương pháp sàng lọc hoạt tính? Nêu đặc điểm, phạm vi ứng dụng của mỗi phương pháp. Cho ví dụ minh họa.
- Hãy nêu một số phương pháp cơ bản để tách hợp một chất đối quang tinh khiết. Đặc điểm của mỗi phương pháp.
- Hãy trình bày các phương pháp tách biệt chất đối quang ra khỏi hỗn hợp các chất đối quang. Cho ví dụ minh họa.
- Nêu phương pháp tổng hợp Binap và những ứng dụng của chúng trong tổng hợp bất đối.
- Vì sao cần phải biến đổi các chỉ số động học của các chất? “Đơn vị chức năng sinh học” là gì? Nêu một số các đơn vị dẫn đường chủ yếu.
- Nêu một số đặc điểm chủ yếu của phép biến đổi tương quan “thời gian - nồng độ”.
- Đơn vị nhạy cảm enzym là gì? Nêu một số đặc điểm về hoá sinh học chọn lọc và ức chế sinh học chọn lọc. Cho ví dụ minh họa.

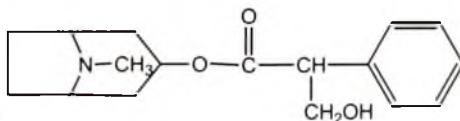
BÀI TẬP

**I.1.** Các đồng phân quang học đối quang thường có những tác dụng được lí khác nhau, đôi khi đối nghịch nhau. Hãy viết công thức lập thể của một số cặp đồng phân đối quang cho dưới đây.



Tên hợp chất	Đồng phân quang học	Đồng phân đối quang
Limonen	(S)-Limonen: Hương chanh	(D)-Limonen: Hương cam
Thalidomit	(S)-Thalidomit: gây quái thai	(D)-Thalidomit: an thần
Ethambutol	(S,S)-Ethambutol: Kháng vi khuẩn lao	(D,D)-Ethambutol: gây mù loà

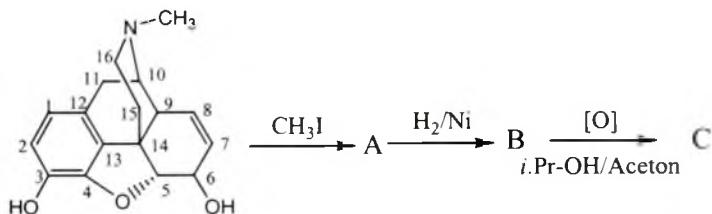
**I.2.** Atropin là một ancaloit có tác dụng úc chế thần kinh phó giao cảm, giãn cơ trơn có tác dụng gây giãn đồng tử, cắt cơn hen phế quản, giảm đau co thắt ruột, giải độc... lần đầu tiên được chiết tách từ rễ cây *Atropa belladonna* vào năm 1833. Atropin nóng chảy ở  $115-117^{\circ}\text{C}$ , it tan trong nước, tan tốt trong cồn, ete, chloroform. Hãy đề xuất quy trình chiết tách atropin từ bột rễ loài *Atropa belladonna*.



## Atropin

**I.3. Hidrocodon** là hợp chất có khả năng chữa ho khá hiệu quả, được điều chế bằng phương pháp bán tổng hợp từ morphin – một ancaloit chính.

trong cây Anh túc (*Papaver somniferum*), qua một dãy các biến đổi hoá học liên tiếp như: methyl hoá nhóm OH trên vòng thơm của morphin, no hoá vòng cyclohexen, oxi hoá nhóm OH ancol C-6. Hãy xác định công thức cấu tạo của hidrocodon và hoàn thành sơ đồ phản ứng cho dưới đây.

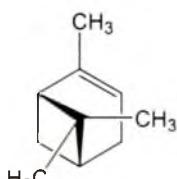


Morphin

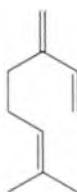
A: Codein B: Dihydrocodein C: Hydrocodon

**I.4.** Oxi hoá casparine,  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (một ancaloit phân lập được từ vỏ thân thực vật chi *Angostura*), bằng thuốc tím ( $\text{KMnO}_4$ ) người ta thu được axit 5-metoxiquinolin-2-cacboxylic và axit piperonylic (axit 3,4-dimetoxibenzoic). Hãy xác định công thức cấu tạo của casparine.

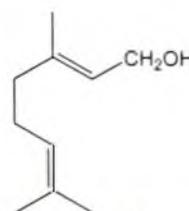
**I.5.** Hãy viết các phương trình phản ứng ozon phân khử các hợp chất  $\alpha$ -pinen, myrxen và geraniol (các monoterpen có nhiều trong tinh dầu của một số loài thực vật như thông, xà, hương nhu, vải hương...).



$\alpha$ -pinen



myrxen



geraniol

## Chương II

# THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THẦN KINH

### II.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ HỆ THẦN KINH

#### 1.1. Cấu tạo và chức năng của hệ thần kinh

##### 1.1.1. Cấu tạo của hệ thần kinh

Hệ thần kinh là một hệ thống các tế bào phân nhánh gồm tế bào thần kinh (nơron) và thần kinh đệm (neuroglia) nâng đỡ các mô sợi bao quanh các động vật đa bào, có chức năng thông tin giữa các cơ quan thụ cảm và cơ quan hoạt động ở các mức độ khác nhau. Các thông tin từ các cơ quan thụ cảm khác nhau được phân tích, tổng hợp, ghi nhớ ở trung ương thần kinh, rồi từ đó đưa ra các lệnh đáp ứng với các kích thích.

– Các tế bào thần kinh liên kết với nhau qua các mối tiếp xúc đặc biệt - các sinap - các xung động được truyền qua nó đi theo một chiều nhất định và là cơ sở của mọi phân tích tổng hợp.

– Phần trung tâm của hệ thần kinh gồm: não (*brain, encephalon - não trong hộp sọ*) và tuỷ sống (*não ở cột sống*). Các thành phần chính cấu tạo của não gồm.

- Não cuối (*rhombencephalon*)
- Hành tuỷ não (*medulla oblongata*)
- Cầu não (*pons*)
- Tiêu não (*cerebellum*)
- Não giữa (*mesencephalon*)
- Não trung gian (*diencephalon*)
- Đại não (*cerebrum, telencephalon*)

– Não gồm chủ yếu là nơron ( $10^{10}$  tế bào) và tế bào thần kinh đệm, bao quanh nơron.

– Hành tuỷ (*medulla oblongata*) nằm phía trên tuỷ sống, các trung tâm hành tuỷ có chức năng điều khiển sự hoạt động của tuỷ sống đó là các chức năng phản ứng ăn uống và tự vệ. Các trung tâm điều khiển này hoạt động dưới tác dụng của các kích thích bên ngoài (*các phản ứng tự vệ như hắt hơi, ho, nhảm mờ mi mắt, chảy lệ... hay các phản ứng ăn uống như nuốt, nôn, bú, mút hay giải phóng nước bọt, dịch dạ dày...*). Hành tuỷ còn có chức năng hoạt động không cần có các kích thích bên ngoài nhờ các trung tâm điều khiển tự động của nó do tác dụng của các kích thích bên trong của trung tâm hô hấp, của nồng độ CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> máu, của tín hiệu kích thích trung tâm vận mạch. Trong hành tuỷ còn có các trung tâm điều khiển các quá trình trao đổi chất (lượng muối và nước trong dịch thể).

– Cầu não (*pons*) có chức năng liên kết thông suốt giữa đại não và tiểu não.

– Trong tiểu não có chứa một số các trung tâm điều khiển vận động của các cơ. Tiểu não giữ vai trò điều hoà và phối hợp các vận động, thăng bằng. Trong trường hợp tổn thương tiểu não, bệnh nhân không thể điều khiển sự vận động của mình. Tiểu não nằm phía sau thân não, dưới hai bán cầu đại não và cũng được chia làm hai bán cầu và một thùy ở giữa.

– Não giữa có sự liên kết giữa các trung tâm phản ứng của tuỷ sống và hành tuỷ. Ngoài ra nó còn có các trung tâm phản ứng với xung kích thích ánh sáng và âm thanh.

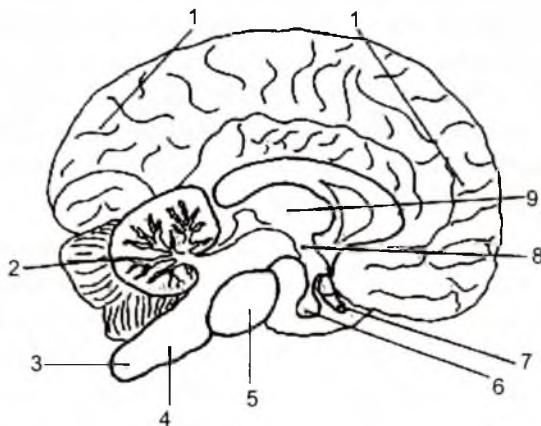
– Trong não trung gian có trung tâm cảm nhận thị giác, nó phản ứng với các tín hiệu đèn từ môi trường và chính trong cơ thể.

– Trong *hypothalamus* (vùng dưới đồi) chứa các trung tâm của hệ thần kinh thực vật. Có chức năng điều tiết sự hoạt động của các tuyến tuy, thượng thận, giáp... Ở đây có các mối liên quan chặt chẽ giữa hệ thống hooc môn và hệ thần kinh (*thần kinh - nội tiết*). Trong *hypothalamus* còn có các trung tâm điều nhiệt, trung tâm trao đổi chất, trung tâm điều chỉnh huyết áp, trung tâm ngủ, và trung tâm phản ứng thoát hiểm *Cannon*. Ngoài ra, *hypothalamus* còn có liên kết trực tiếp với vỏ não.

– Bán cầu đại não có chứa nhiều trung tâm điều khiển của toàn bộ cơ thể như.

- ✓ *Trung tâm cảm giác* (sờ mó, cảm nhiệt, cảm áp, cảm đau, nghe, nhìn, mùi, vị, thăng bằng, ...)
- ✓ *Trung tâm vận động cấp 1*
- ✓ *Trung tâm cảm sinh lý* (cảm nhận và lưu trữ số liệu, chỉ đạo vận động như nghe, nói, hình ảnh, ...) cấp 2
- ✓ *Trung tâm cảm nhận hiện tượng mới và so sánh với các hiện tượng đã lưu trữ và đưa ra các khái niệm* cấp 3

– Não bộ cuối cùng được liên kết với tuỷ sống. Từ tuỷ sống có các hệ thống dây thần kinh lan tỏa ra khắp cơ thể với 2 hệ thống song song, có nhiệm vụ thu thập thông tin truyền về não và truyền các tín hiệu thực hiện nhiệm vụ do não điều khiển đến các nơi tiếp nhận thông tin (trừ một số tín hiệu được chuyển trực tiếp vào não như các tế bào thần kinh cảm nhận mùi, nghe và nhìn...).



**Hình 2.1.** Cấu tạo của não người

- |                       |                   |                   |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| 1. Bán cầu đại não    | 2. Tiêu não       | 3. Tuỷ sống       |
| 4. Hành tuy não       | 5. Cầu não (pons) | 6. Tuyến yên      |
| 7. Thần kinh thị giác | 8. Hypothalamus   | 9. Não trung gian |

### **1.1.2. Chức năng của hệ thần kinh**

Não thông tin với cơ thể thông qua tuỷ sống, gồm chủ yếu là các sợi trực dài truyền xung động đến và đi từ não, còn các sợi vòng điều khiển các phản xạ của cơ thể với hệ thần kinh ngoại biên mà chủ yếu là các tế bào cảm giác, gồm những bó dẫn xung động từ các trung tâm ở trên xuống tuỷ và những bó dây dẫn xung cảm giác từ tuỷ lên. Các tua rẽ noron chui qua lỗ xút sọ và cột sống ra ngoài thành các dây thần kinh ngoại vi, gồm 12 đôi từ sọ và các dây tuỷ, mỗi đốt sống một đôi. Các dây tuỷ, trừ một số ở lưng, có nhiều sợi nối với nhau hợp thành các đám rối: đám rối cánh tay, thắt lưng cùng toàn bộ các dây và hạch thần kinh (các trung tâm phân tích tổng hợp thông tin) được gọi là hệ thần kinh ngoại biên.

Hệ thần kinh được chia thành hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên. Về chức năng, hệ thần kinh được chia thành hệ thần kinh động vật, đảm bảo chức năng liên hệ với thế giới bên ngoài, và hệ thần kinh thực vật (còn gọi là hệ thần kinh tự động, hệ thần kinh dinh dưỡng) đảm bảo các chức năng dinh dưỡng. Hệ thần kinh thực vật lại được chia thành hệ thần kinh giao cảm (*sympathetic*) và hệ phó giao cảm (*parasympathetic*), với chức năng sinh lý nói chung là đối kháng nhau. Giữa hai hệ thần kinh (thần kinh trung ương và thần kinh thực vật) luôn có mối liên quan chặt chẽ với nhau để đảm bảo tính thống nhất của cơ thể.

Khi ta kích thích các dây thần kinh thì ở đầu mút các dây thần kinh đó sẽ tiết ra những chất hoá học có tác dụng truyền dẫn tín hiệu (*dưới dạng phản ứng hoá học gọi tắt là chất truyền tín hiệu hay chất môi giới thần kinh*) giữa các dây thần kinh trước và sau hạch (còn gọi là các sinap), giữa dây thần kinh và cơ quan thụ cảm... Ví dụ: acetylcholin là chất truyền tín hiệu giữa hạch giao cảm, phó giao cảm và sau hạch phó giao cảm, được tổng hợp từ cholin với acetyl-CoA nhờ enzym *cholin acetylaza*. Các chất truyền tín hiệu được tổng hợp ngay tại tế bào thần kinh, sau đó được lưu giữ dưới thể phức hợp trong các hạt đặc biệt nằm ở ngọn dây thần kinh để tránh bị phá huỷ. Dưới đây là một số chất truyền tín hiệu quan trọng.



Ngoài ra còn có các chất truyền tín hiệu khác như serotonin, catecholamin (adrenalin và noradrenalin), axit  $\gamma$ -aminobutyric (GABA), dopamin...

## 1.2. Phân loại thuốc tác dụng lên hệ thống thần kinh

Thuốc tác dụng lên hệ thần kinh được chia làm hai loại: thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thực vật và thuốc tác dụng lên hệ thần kinh động vật.

### 1.2.1. Thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương

Các thuốc này thường có ảnh hưởng chọn lọc đến các noron thần kinh truyền tín hiệu dẫn đến việc thay đổi phản xạ (*ở tuỷ sống*), kiểm tra các sinap của tuỷ sống, giữ tư thế và trương lực cơ, ảnh hưởng đến tình trạng thức, ngủ, tri giác, tình trạng cảm xúc và vỏ não.

### 1.2.2. Thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thực vật

Những thuốc có tác dụng kích thích giao cảm được gọi là thuốc cường giao cảm (*sympathomimetic*), kích thích phó giao cảm được gọi là thuốc cường phó giao cảm (*parasympathomimetic*). Ngược lại những thuốc ức chế tác dụng của giao cảm hay phó giao cảm thì được gọi là thuốc huỷ giao cảm (*sympatholytic*) hay huỷ phó giao cảm (*parasympatholytic*). Các thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thực vật mang tính đặc hiệu, tác dụng chọn lọc lên các thụ thể riêng.

Các thuốc kích thích có thể hoạt động theo các cơ chế: tăng cường tổng hợp các chất truyền tín hiệu, phong bế enzym phân huỷ chất truyền tín hiệu, kích thích trực tiếp các cơ quan thụ cảm... Các thuốc ức chế có cơ chế hoạt động ngược với các thuốc kích thích.

## II.2. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

### 2.1. Thuốc gây tê

#### 2.1.1. Nguyên lý gây tê

Thuốc gây tê thông thường có chức năng làm gián đoạn tạm thời có chủ đích các cảm giác, gọi là hiện tượng gây tê. Trong khi gây tê, mọi tín hiệu truyền qua các tế bào thần kinh và dây thần kinh bị tê liệt.

Gây tê không chỉ thực hiện được đối với tế bào thần kinh, mà còn có hiệu lực đối với cả các loại tế bào khác. Điều này có ý nghĩa hết sức quan trọng trong việc điều trị chấn thương chỉnh hình. Theo lí thuyết của Meyer - Overton, cơ chế tác dụng của thuốc gây tê liên quan trực tiếp đến khả năng tan trong mỡ của chúng, thuốc tan tốt trong pha mỡ của màng tế bào thần kinh, làm màng này phồng lên, ngăn cản các ion xâm nhập màng tế bào, do vậy mà các tín hiệu sẽ không thể truyền đi tiếp. Theo Pauling (1961), tác dụng của thuốc gây tê liên quan trực tiếp đến pha nước của thành tế bào. Thuốc gây tê tạo dạng phức hidrat với nước, phức này ngăn cản sự di chuyển của các ion, từ đó không cho các tín hiệu được truyền đi.

#### 2.1.2. Các loại thuốc gây tê

##### a. Nhóm I

Các thuốc gây tê thông thường gồm: các khí trơ (xenon, crypton...), các hidrocacbon mạch ngắn, các ête, dẫn xuất halogen... *Bảng 2.1* giới thiệu một số loại thuốc gây tê thông thường.

*Bảng 2.1.* Một số thuốc gây tê thông thường

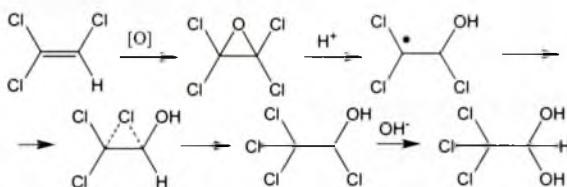
Tên	Công thức	T <sub>sôi</sub> (°C)	Nồng độ tác dụng trong không khí (%)
Dinitro-oxit	$\text{N}_2\text{O}$	-90	80
Etylen	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	-104	80
Acetylen	$\text{HC}\equiv\text{CH}$	-	-
Cyclopropan	$\text{C}_3\text{H}_6$ vòng	-35	20-25
Cloroetan	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	13	-
Chlorofom	$\text{CHCl}_3$	61	1-1,5

Trichloetylen	$\text{CCl}_2=\text{CHCl}$	87	—
Halothan	$\text{CF}_3\text{-CHBrCl}$	50	0,5–1,5
Dietyl ête	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	35	3–5
Divinyl-ête	$(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{O}$	39	4
Metoxifluran	$\text{CHCl}_2\text{CF}_2\text{OCH}_3$	104	1,5–3
Floroxan	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$	43	4–6

Các hợp chất gây tê không tham gia phản ứng hoá học với cơ thể mà chỉ hiện tính chất lí học của chúng. Phần lớn khối lượng các chất này (80–99%) bị đào thải qua phổi mà không có sự thay đổi về hoá học. Một số chất gây tê bị phân huỷ sinh học theo các con đường khác nhau.

Clorofom bị thuỷ phân, declo hoá, oxi hoá...

1,1,2-Tricloetilen bị phân huỷ sinh học theo chuỗi sau.



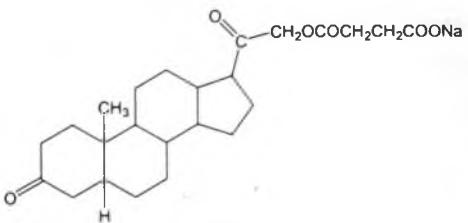
Sản phẩm cuối cùng tạo thành được đào thải qua đường nước tiểu (người ta sử dụng phương pháp đồng vị đánh dấu  $^{35}\text{Cl}$  để nghiên cứu quá trình biến đổi trên).

Halothan được phân huỷ sinh học thành axit trifluoro-axetic và đào thải qua thận.

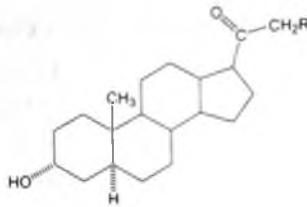
### b. Nhóm 2

Đó là các chất gây tê sử dụng bằng đường tiêm (*tiêm ven*), gồm các chất có cấu trúc hoá học phong phú.

- Các dẫn xuất của axit bacbituric: *Xem phản thuốc ngủ*.
- Các steroid không có hoạt tính hooc môn, ví dụ: hidroxidion, alphaxalon, alphadalon...

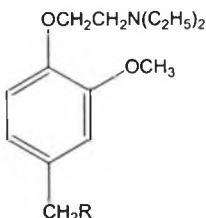


2.1 Hidroxidion



2.2.a R= H Alphaxalon  
2.2.b R=  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  Alphadolon

- Các thuốc tê từ eugenol, ví dụ: Estil và Propanidit



2.3.a R:  $\text{CH}_2=\text{CH}$  Estil

2.3.b R:  $\text{C}_3\text{H}_7\text{OCO}$  Propanidit

## 2.2. Thuốc giảm đau (*analgeticum*)

### 2.2.1. Khái niệm chung

Thuốc giảm đau là các hợp chất trong liều chữa trị chỉ có tác dụng làm giảm cảm giác đau đớn mà không ảnh hưởng đến tinh thần và khả năng làm việc của cơ thể.

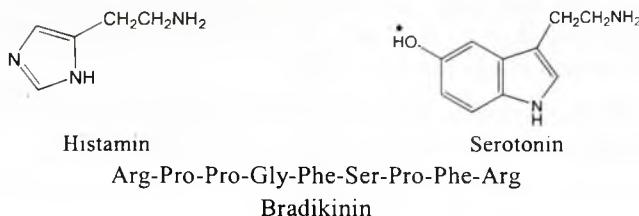
Các yếu tố gây đau bao gồm: áp suất, nhiệt độ, âm thanh... Các cảm giác đau đớn có thể được chia ra thành ba nhóm sau:

- *Dau da (xuất phát từ da)*
- *Dau sâu (đau cơ...)*
- *Dau nội tang (đau các cơ quan bên trong cơ thể)*

Mọi sự đau đớn đều do các dây thần kinh tự do gây ra. Ở đâu có đau đớn, ở đó có thể tìm thấy nhiều dây thần kinh tự do bị tổn thương.

Trong máu có hai chất gây đau là serotonin (*5-hidroxitryptamin*) và bradikinin (*một polipeptit*). Trong sự hình thành cảm giác đau, histamin cũng có một vai trò nhất định. Có thể cho rằng khi cơ thể bị thương, bị viêm,

sự đau đớn liên quan đến chất được sinh ra từ tế bào là histamin, serotonin và bradikinin.



### 2.2.2. Phân loại thuốc giảm đau

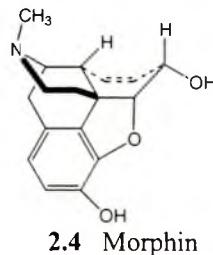
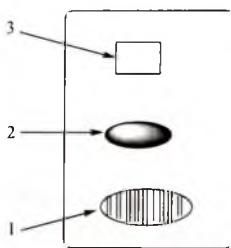
Thuốc giảm đau được chia làm hai nhóm chính.

#### 2.2.2.1. Thuốc giảm đau gây nghiện tự nhiên và bán tổng hợp

Các thuốc này có thể từ các nguồn tự nhiên (ví dụ: morphin), bán tổng hợp (dẫn xuất của morphin).

##### a. Thuốc giảm đau gây nghiện tự nhiên

**Morphin:** Là đại diện quan trọng nhất cho các thuốc giảm đau gây nghiện, có chứa nhiều trong nhựa quả cây Á phiện (*có thể chiếm tới 30%*), là một trong số các chất giảm đau tốt nhất, có tác dụng giảm đau với hầu hết các loại cảm giác đau. Cơ chế giảm đau của morphin cho đến nay vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ. Eddy, Beckett và một số nhà khoa học cho rằng, tồn tại một bệ mặt tiếp nhận nơi mà morphin sẽ gắn vào và phát huy tác dụng giảm đau theo cơ chế ngăn cản sự truyền cảm giác đau đến cơ quan tiếp nhận.

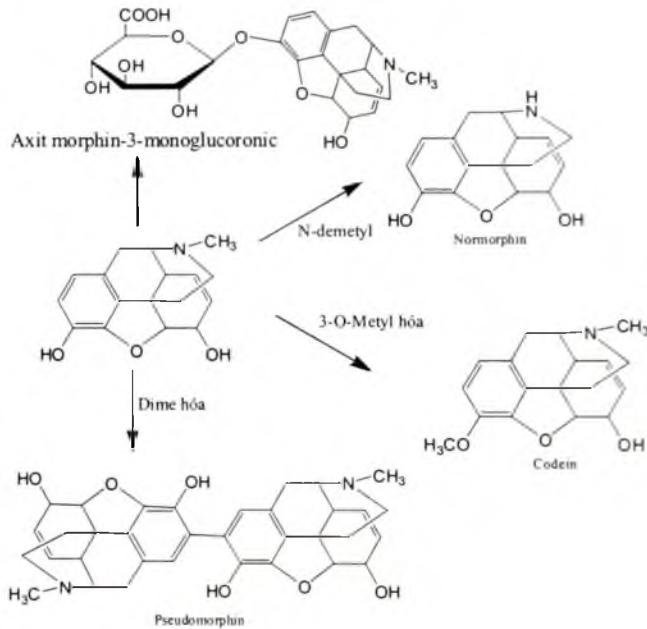


**Hình 2.2.** Morphin và thụ thể của nó

1. Hốc cho vòng thơm      2. Hốc gắn khung pyperidin      3. Vị trí anion

Điều kiện để morphin phát huy được tác dụng là qua nguyên tử nitơ morphin gắn vào vùng anion, nguyên tử nitơ và vòng thơm gắn như nắm trong cùng một mặt phẳng. Morphin còn có một số tác dụng phụ như gây ngủ, gây ảo giác (*liều 5-20mg*), gây nghiện. Nếu bị ngộ độc morphin, có thể gây tê liệt đường hô hấp dẫn tới tử vong.

Từ cơ thể, có khoảng 20% morphin được đào thải theo nước tiểu, 80% lượng còn lại sẽ bị phân huỷ sinh hoá theo sơ đồ sau (*hình 2.3*).



**Hình 2.3.** Sơ đồ phân huỷ sinh học của morphin trong cơ thể.

Codein là một trong những dẫn xuất tự nhiên của morphin có hoạt tính giảm đau không bằng morphin nhưng lại có khả năng chữa ho rất tốt. Codein cũng bị phân huỷ sinh học trong cơ thể giống như của morphin.

*b. Thuốc giảm đau gây nghiện bán tổng hợp (dẫn xuất của morphin và tebain)*

Từ morphin và codein người ta đã bán tổng hợp được rất nhiều dẫn xuất và sử dụng chúng vào nhiều mục đích điều trị. Giữa cấu trúc và hoạt tính người ta quan sát thấy có nhiều mối tương quan.

– Nếu este, ete hoá nhóm OH vòng thơm thì hoạt tính giảm đau bị giảm, ngược lại, nếu este, ete hoá nhóm OH ngoài vòng thơm thì hoạt tính giảm đau tăng. Nếu cả hai nhóm OH đều bị este hoá (trừ acetyl hoá) thì thường làm hoạt tính giảm đau giảm.

– Amin hoá *tert*-N- thi hoạt tính giảm đau sẽ mất.

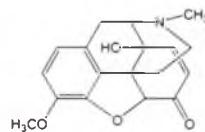
– Chuyển hoá *N*-metyl thành *N*-etyl thi hoạt tính giảm đau cũng giảm. Nếu thay nhóm methyl bằng các gốc hidrocacbon có trên 3 cacbon thì tạo ra các chất có hoạt tính kháng morphin (ví dụ: *N*-allylmorphin).

– Oxi hoá nhóm OH (gắn vào vòng no) hoặc làm no nối đôi trong vòng chứa nhóm OH hoặc methyl hoá C-5 đều làm tăng hoạt tính giảm đau.

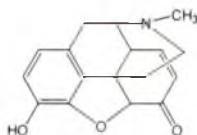
Dưới đây liệt kê một số dẫn xuất quan trọng của morphin và liều dùng (mg/ngày).



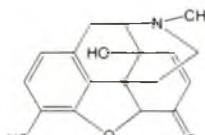
2.4 Morphin, 10-20



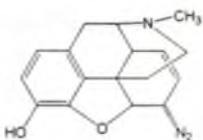
2.5 Oxicodon (eucadol), 10-20



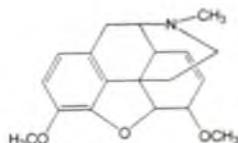
2.6 Hydromorphen (Dilandit), 2-4



2.7 Oximorphin, 1-5

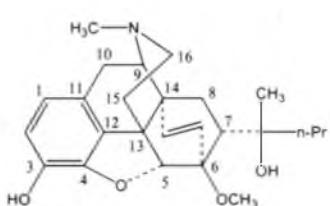


2.8 Azidomorphin, 0,25-0,5

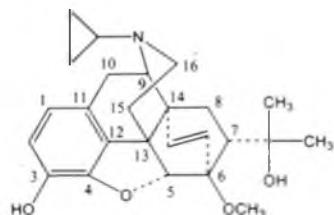


2.9 Tebain, có tác dụng phụ \*

Từ tebain (*một ancaloit đi kèm với morphin trong thuốc phiện*), người ta đã bán tông hợp được nhiều hoạt chất có tác dụng giảm đau còn cao hơn morphin nhiều lần. Tuy nhiên, các dẫn xuất này không thể đưa vào sử dụng điều trị vì các tác dụng phụ của nó. Dưới đây là một vài dẫn xuất của tebain.



2.10



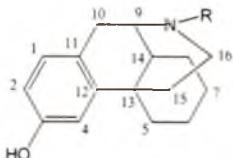
2.11

Hai hợp chất 2.10 và 2.11 so với tác dụng giảm đau của morphin trên mèo và chuột lần lượt là gấp 850 lần và 1700 lần.

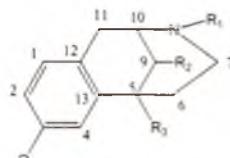
#### 2.2.2.2. Thuốc giảm đau tông hợp gây nghiện

Người ta đã dựa trên cơ sở cấu trúc và hoạt tính của morphin để tông hợp ra các chất giảm đau mới có chứa khung morphinan và benzomorphan. Bản thân morphinan không có hoạt tính giảm đau, nhưng các dẫn xuất của nó ở vị trí C-3 và trên nitro lại có hoạt tính giảm đau tốt.

##### a. Dẫn xuất của morphinan



2.12 Morphinan



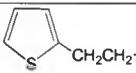
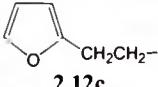
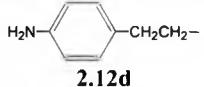
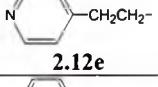
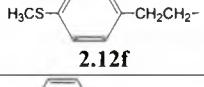
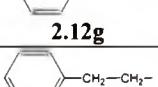
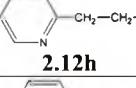
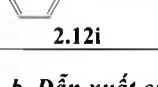
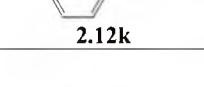
2.13 Benzomorphan

– Nếu *O*-metyl hoá ở vị trí C-3 thì hoạt tính giảm đau giảm nhưng lại tăng hoạt tính giảm ho.

– Thay R trên *N* bằng nhóm allyl thì ta được dẫn xuất có hoạt tính kháng morphin (*morphin antagonist*).

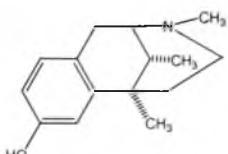
Dưới đây là một vài dẫn xuất quan trọng của 3-hidroxi-*N*-normorphinan (kết quả thử nghiệm giảm đau trên mèo so với Levofanol có hoạt tính tương đối = 1).

**Bảng 2.2.** Hoạt tính tương đối của một số dẫn xuất 3-hidroxi-*N*-normorphinan

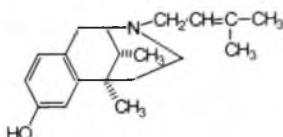
R	Hoạt tính tương đối	R	Hoạt tính tương đối
-CH <sub>3</sub> <b>2.12a</b> Levofanol	1	 <b>2.12b</b>	16
 <b>2.12c</b>	30	 <b>2.12d</b>	17
 <b>2.12e</b>	5	 <b>2.12f</b>	6,7
 <b>2.12g</b>	6,5	 <b>2.12h</b>	1-2
 <b>2.12i</b>	3	 <b>2.12k</b>	9

### b. Dẫn xuất của benzomorphan

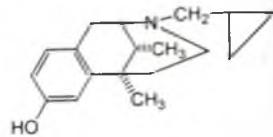
Những chất đầu tiên của lớp chất này đã được các nhà khoa học tổng hợp từ những năm 50 của thế kỉ trước. Có thể thấy rằng từ khung morphin, chỉ cần một vài thay đổi đơn giản có thể dẫn đến một lớp các chất chứa khung benzomorphan có hoạt tính giảm đau khá tốt. Nếu trên nguyên tử *N* có nhóm thế với trên 3 nguyên tử cacbon, phân nhánh, dạng vòng no hay không no... đều làm giảm hoạt tính giảm đau so với morphin. Dưới đây là một số hợp chất chứa khung benzomorphan và hoạt tính giảm đau tương đối của chúng so với morphin (hoạt tính của morphin = 1).



2.13a Metazocin, (2)

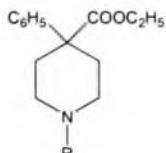


2.13b Pentazocin, (0,33)



2.13c Cyclazocin, (40)

c. Dẫn xuất của phenylpyperidin (phetidin)



2.14

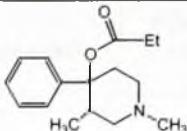
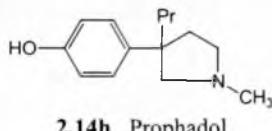
Nhìn chung các dẫn xuất của phenylpyperidin có hoạt tính tương đối cao. Nếu tạo muối trên N hoặc mờ vòng chứa N thì chất không còn hoạt tính. *Bảng 2.3* dưới đây liệt kê một số dẫn xuất quan trọng của phenylpyperidin và liều dùng (mg/ngày).

*Bảng 2.3.* Một số dẫn xuất của phenylpyperidin

R	Tên	Liều dùng	R	Tên	Liều dùng
CH <sub>3</sub> - 2.14a	Dolantin	25-50	H <sub>2</sub> N- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Leritin 2.14c	10-50
Ph-NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - 2.14b	Alvodin	10-40	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	Phenoperidin 2.14d	10-50

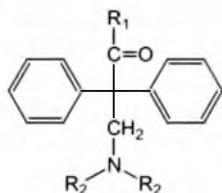
Các thuốc giảm đau dạng phenylpyperidin

Thuốc	Liều dùng	Thuốc	Liều dùng
	2,5-5		50
2.14e Cliradon		2.14g Prodilidin	

 <b>2.14f</b> Nisentyl	20-40	 <b>2.14h</b> Prophadol	25-50
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

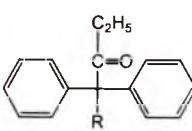
d. Các thuốc giảm đau khung methadon

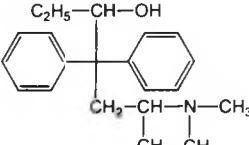
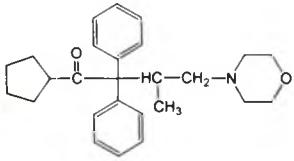
Hoạt tính giảm đau của lớp chất này được phát hiện sau *Đại chiến thế giới* lần thứ hai. Các dẫn xuất của methadon có cấu trúc hoá học tổng quát như sau:



**2.15**

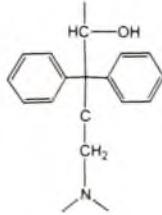
**Bảng 2.4.** Một vài thuốc giảm đau quan trọng khung methadon

Công thức	R	Tên	Liều dùng (mg/ngày)
	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\text{N}-\text{CH}_3$ <b>2.15a</b>	Methadon (Polamidon)	5-10
	$-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$ <b>2.15b</b>	Phenadoxon (Heptalgin)	5-10
	$-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$ <b>2.15c</b>	Dipiporon (Pipadon)	5-10

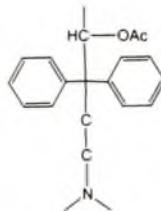
	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <b>2.15d</b>	Normethadon (Tycarda)	Giảm ho
	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \quad   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <b>2.15e</b>	Isomethadon	Hoạt tính yếu
	 <b>2.15f</b>	Methadol	Hoạt tính gấp 1,5 lần morphin
	 <b>2.15g</b>	Dextromoramid (Jetrium)	5-10

#### e. Các thuốc giảm đau khác

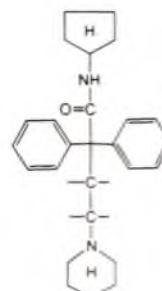
Ngoài một số chất tổng hợp có tác dụng giảm đau ở các mục trên, các nhà hóa dược cũng đã nghiên cứu tổng hợp được một số chất có hoạt tính giảm đau khác có khung cơ bản gần giống với các khung đã biết như.



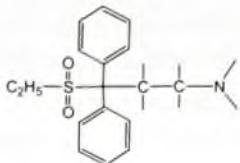
**2.16a**



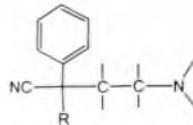
**2.16b**



**2.17**



2.18



2.19

(R là các nhóm ankyl chứa từ 3-4 nguyên tử cacbon phân nhánh)

Tồn tại một số hoạt chất giảm đau mà cấu trúc của chúng không thuộc các nhóm chất trên. Chúng có tác dụng điều trị không cao và thực tế ít được sử dụng. Tại sao trong cơ thể người và động vật lại tồn tại các vị trí để cho các chất lạ (*các thuốc giảm đau*) có thể gắn vào được? Năm 1963, có bốn nhóm các nhà khoa học nghiên cứu độc lập cùng đưa ra kết luận rằng, trên màng của tế bào thần kinh có một protein có thể liên kết được với morphin. Những nghiên cứu mới nhất chứng minh rằng, trong cơ thể có những chất là các *chất giảm đau nội thê* tự nhiên. Những chất này được gọi là các *endorphin*. Về mặt hoá học chúng là các oligopeptit, có thể cho rằng chính các chất này ức chế các phản ứng gây đau trong cơ thể. Như vậy, có thể coi các chất này như là những chất giảm đau nội thê. Năm 1964, người ta đã phân lập được một oligopeptit gồm 91 amino axit và đặt tên là  $\beta$ -lipotropin.

**Bảng 2.5.** Một số thuốc giảm đau quan trọng khác

Công thức	Tên	Hoạt tính
	2.20a Darvon (Develin)	~ codein
	2.20b 1-Benzyl-2-dimethyl-aminomethyl-1-propanoyloxytetralin	-
	2.20c Dimethylthiambuten	~ morphin

	<b>2.20d</b> Phenampromid	~ dolantin
	<b>2.20e</b> Diamppromid	~ morphin
	<b>2.20f</b> Propiram	~ 0,1 x morphin
	<b>2.20g</b> Phentanyl	~ 400 x morphin trên chuột
	<b>2.20h</b> Methopholin (Versidyne)	~ codein
	<b>2.20k</b> Etonitazen	~ 1000 x morphin

### 2.3. Thuốc ngủ (*hypnoticum*)

#### 2.3.1. Nguyên lý hoạt động của thuốc ngủ

Ngủ là trạng thái chuyển tiếp tự nhiên của cơ thể từ trạng thái thức, tinh sang trạng thái nghỉ ngơi, lấy lại sức lực đã mất do trạng thái thức, tinh tạo ra.

Cho đến nay, cơ chế tạo ra giấc ngủ vẫn chưa được làm sáng tỏ. Theo một số nhà khoa học thì trong não bộ tồn tại một "*trung tâm điều khiển ngủ*". Điều này được chứng minh qua thí nghiệm sau: Khi có một tín hiệu điện từ kích thích vào một vị trí nhất định trong não bộ của động vật (chó, mèo) thì nó sẽ chuyển sang trạng thái ngủ.

Để đánh giá mức độ tác dụng của thuốc người ta chia thuốc ra làm 5 cấp độ như sau:

- Cấp độ 1: Làm mất phản ứng làm việc, giảm khả năng vận động
- Cấp độ 2: Các phản hồi đối với phản ứng của cơ thể động vật biến mất
- Cấp độ 3: Không có phản hồi trên toàn cơ thể, động vật không thể vận động
- Cấp độ 4: Phản ứng trên não của động vật biến mất, động vật giữ nguyên tư thế
- Cấp độ 5: Động vật không có bất cứ phản ứng nào khi có các tín hiệu tác dụng (ngủ).

Về mặt điều trị, người ta chia thuốc ngủ làm 4 nhóm: tác dụng trong một thời gian dài, trung bình, ngắn và rất ngắn. Tác dụng gây ngủ của từng hoạt chất phụ thuộc vào liều dùng. Ở liều nhỏ là thuốc an thần, nhưng ở liều cao hơn sẽ thành thuốc ngủ (thậm chí gây mê và gây độc). Các thuốc ngủ quan trọng nhất là các dẫn xuất của axit baebtituric, dẫn xuất piperidin, các ureit, uretan và các amit.

### **2.3.2. Các loại thuốc ngủ**

#### *a. Dẫn xuất của axit barbituric*

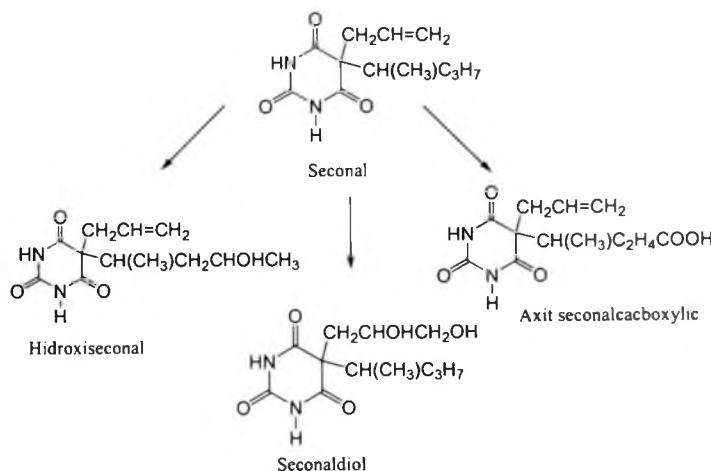
Nhóm chất này, được E.Fisher và J.von Mehring đưa vào sử dụng từ năm 1903. Ngày nay, nó vẫn là một nhóm thuốc ngủ quan trọng nhất.

Trên cơ sở khảo sát mối liên hệ giữa cấu trúc và hoạt tính của trên 3000 chất chứa khung ở trên, người ta đã rút ra một số quy luật sau.

- Nếu trên vị trí C-5, hai nhóm thế R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> có số cacbon từ 1 đến 8 thì chất có hoạt tính an thần và gây mê. Nếu mạch cacbon có từ 5, 6 cacbon trở lên, không chứa vòng (no, thơm) thì dẫn xuất có hoạt tính dẫn cơ (chống chuột rút).
- Những barbital có mạch nhánh không no hoặc chứa nhóm phenyl sẽ có hoạt tính cao hơn, tác dụng lâu dài và ổn định.
- Các thiobarbiturat có thời gian tác dụng cực ngắn do tan tốt trong mỡ.
- Các barbiturat có tác dụng phụ là làm giảm khả năng hô hấp, do vậy khi dùng quá liều sẽ gây mất khả năng hô hấp của cơ thể, có thể dẫn tới tử vong.

**Phân huỷ sinh học:** Quá trình phân huỷ sinh học các thuốc ngủ nhóm này xảy ra trong gan và được thải qua thận.

Dưới đây là sơ đồ phân huỷ sinh học của seconal, một dẫn xuất của axit barbituric (*Hình 2.4*).



**Hình 2.4.** Sơ đồ phân huỷ sinh học của seconal.

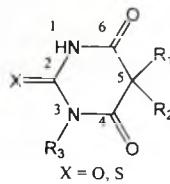
Hexobarbital và Pentothal đều bị phân huỷ sinh học theo ba hướng. Đối với Hexobarbital thì có các dạng phân huỷ sau:

- Hidroxi hoá vòng cyclohexen
- N-demetyl hoá
- Hoặc mở vòng axit barbituric.

Còn Pentothal phân huỷ theo các cách sau.

- Oxi hoá mạch nhánh thành axit carboxylic
- Thay thế lưu huỳnh bằng oxi
- Mở vòng tạo thành thiocarbamat

Một số thuốc ngủ là dẫn xuất của axit barbituric được liệt kê trong *bảng 2.6*.



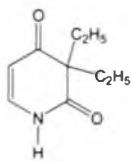
2.21

**Bảng 2.6.** Một số thuốc ngủ quan trọng nhóm barbiturat

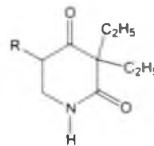
Thời gian tác dụng	Nhóm thê				Tên	Hoạt tính A=an thần N=Ngủ M=Mê D=dẫn cơ	Liều ngủ (g/ngày)
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X			
Lâu dài	Et	Et	H	O	Veronal	A, N	0,3-0,5
	Et	Ph	H	O	Sevenal	A, N, D	0,1-0,2
	Et	Ph	Me	O	Prominal	A, N, D	0,1-0,2
	Allyl	i.Pr	H	O	Aprobarbital	A, N	0,065-0,13
Trung bình	Allyl	Allyl	H	O	Allobarbital	A, N	0,2-0,4
Ngắn và rất ngắn	Et	i-Amyl	H	O	Etival	A, N	0,1-0,2
	i.Bu	Br-allyl	H	O	Butallylonal	A, N	0,2
	i.Pr	Br-allyl	H	O	Nostal	A, N	0,1-0,3
	Et	cyclohexenyl	H	O	Hypnoval	A, N	0,1-0,3
	Me	cyclohexenyl	Me	O	Hexobarbital	M	-
	Allyl	Me-pentinyl	Me	O	Brevital	M	-
	Et	Me-propyl	H	S	Inactin	M	-
	Me-butyl	Me-thioethyl	H	S	Neraval	M	-
	Allyl	cyclohexenyl	H	S	Kemithal	M	-
	Et	Me-butyl	H	S	Pentothal	M	-
	Allyl	Me-butyl	H	S	Surital	M	-

*b. Dẫn xuất dioxopyperidin*

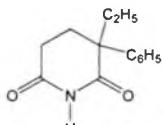
Các thuốc nhóm này có vai trò không cao trong điều trị bệnh. Dưới đây là một vài dẫn xuất tiêu biểu.



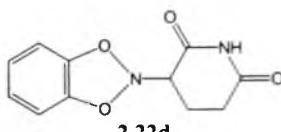
**2.22a**  
3,3-Diethyl-2,4-dioxotetrahydropyridin  
(Persedon, Pyrithyldion)



**R = H 2.22b,**  
3,3-Diethyl-2,4-dioxopyperidin (Dihyprylon)  
**R=Me 2.22c,**  
3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-dioxopyperidin  
(Noludar, Methyprylon)

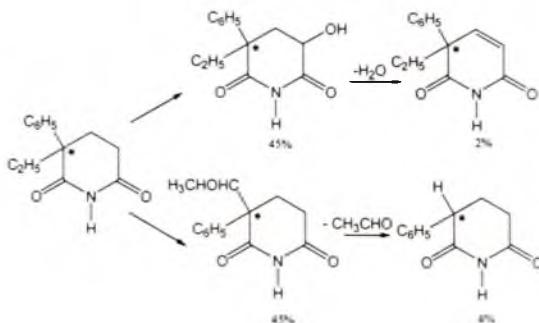


**2.22c**  
Noxiron



**2.22d**  
Contergan

Noxiron được sử dụng để điều trị là hỗn hợp raxemic (D,L), là thuốc ngủ tốt, ít tác dụng phụ, giá trị sử dụng lớn và trong cơ thể chúng bị phân huỷ sinh học theo hai con đường khác nhau (Xem *hình 2.5*).



**Hình 2.5.** Sơ đồ phân huỷ sinh học của noxiron.

### c. Các hợp chất uretan, ureit, amit

Hoạt tính của các hợp chất này thường yếu, nhưng lại ít có các tác dụng phụ, do vậy chúng là những thuốc ngủ tốt. Dưới đây là một vài hợp chất quan trọng của các nhóm chất này.

#### Các dẫn xuất uretan



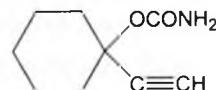
**2.23a**

Uretan,  
1-4g/ngày



**2.23b**

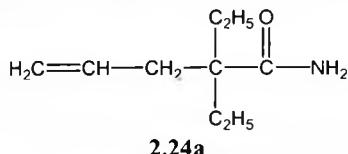
Tricloetyluretan,  
dùng điều trị két hợp



**2.22c**

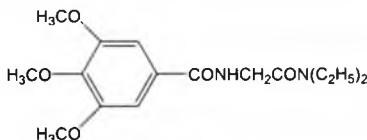
Valanin, 0,5-1,5g/ngày

#### Các dẫn xuất amit



**2.24a**

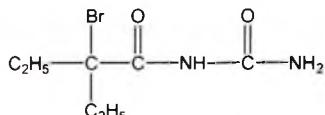
Novonal, 0,5-1,6g/ngày



**2.24b**

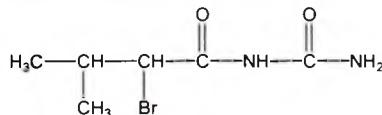
Tricetamid, 0,5-1,6g/ngày

#### Các dẫn xuất ureit



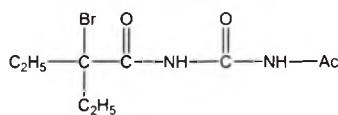
**2.25a**

Adalin, 0,5-1,6g/ngày



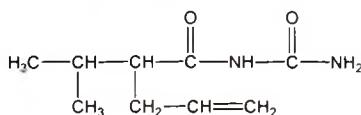
**2.25b**

Bromural, 0,5-1,6g/ngày



**2.25c**

Abasin, 0,5-1,6g/ngày



**2.25d**

Sedormid, 0,5-1,6g/ngày

Nếu halogen hoá các chất trên thì ta được các dẫn xuất mới có hoạt tính cao hơn so với các chất ban đầu.

## 2.4. Thuốc chữa động kinh (antiepilepticum)

### 2.4.1. Nguyên lí hoạt động

Trong trường hợp động kinh, ở trong não tại một vị trí nào đó, hoạt động của các nơron thần kinh đột ngột tăng mạnh. Hiện tượng này sẽ lan tỏa ra vùng xung quanh do đó tại các nút cuối, ví dụ như cơ đầu, cổ... sẽ cứng lại, sau đó tự co lại, kêu răng rắc. Khởi điểm của động kinh nằm ở não bộ.

*Thuốc chữa động kinh có tác dụng loại trừ hay làm giảm tần số, mức độ trầm trọng của các co giật động kinh (hoặc các triệu chứng tâm thần kèm theo động kinh) mà không gây ngủ.*

Nguyên lí hoạt động của thuốc dựa trên hai phương thức tác dụng.

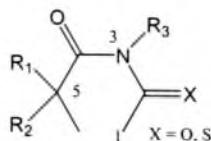
– *Tác dụng lên các ô nơron bệnh lí của động kinh, làm giảm sự phóng điện quá mức của các nơron này.*

– *Làm tăng quá mức ngưỡng kích thích của các tế bào thần kinh quanh ô động kinh, do đó ngăn chặn được sự lan truyền của các xung động bệnh lí (các thuốc chữa bệnh động kinh hoạt động chủ yếu theo phương thức này).*

Như vậy thuốc chữa bệnh động kinh chỉ có tác dụng ức chế các triệu chứng của bệnh mà không tác dụng vào nguyên nhân gây bệnh.

### 2.4.2. Các thuốc chữa bệnh động kinh

Phần lớn các thuốc chữa bệnh động kinh đều có chung khung cơ bản 2.26.



2.26

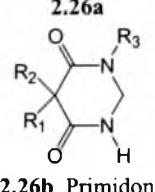
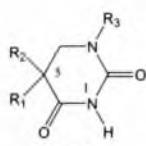
Các hợp chất không nhất thiết phải đóng vòng. Trong trường hợp vòng mở, nếu thỏa mãn khung cơ bản trên thì vẫn có hoạt tính chống động kinh tốt. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nếu R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> là các nhóm phenyl và một ankyl mạch ngắn thì có hoạt tính tốt. Nếu R<sub>3</sub> là nhóm methyl thì chất có hoạt

tính chống chuột rút (dẫn cơ); thay nhóm C=O bằng nhóm CH<sub>2</sub> sẽ làm giảm hoạt tính của thuốc.

Các thuốc này gồm các nhóm dẫn xuất của barbiturat (trioxopyrimidin), pyrimidin-dion, pyperidindion, hidantoin, oxazolidon-dion, suxinimit và carbamit.

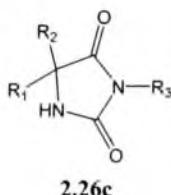
Ngoài các dẫn xuất của axit barbituric, dưới đây là một số hợp chất quan trọng của các lớp chất trên.

#### 2.4.2.1. Các hợp chất pyrimidin



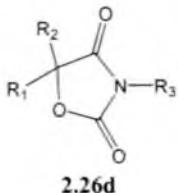
<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>Tên</b>	<b>Liều dùng (g/ngày)</b>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Luminal (Phenobacbital)	0,1-0,6
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Prominal (Methylphenobacbital)	0,1-0,6
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Gemonil (Metharbital)	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>2.26b Primidon</b> (Myloepsinum)	0,5-1,5

#### 2.4.2.2. Dẫn xuất hidantoin



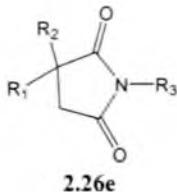
<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>Tên</b>	<b>Liều dùng (g/ngày)</b>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Phentyoin (Zentropil)	0,2-0,6
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Mephenytoin (Mesantoin)	0,2-0,6
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Ethotoin (Peganon)	-

### 2.4.2.3. Dẫn xuất oxazolidon



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Tên	Liều dùng (g/ngày)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Trimethadion (Tridione)	-
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Dimethadion (Eupracton)	0,9-2,4
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Paramethadion (Paradione)	-

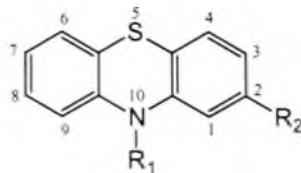
### 2.4.2.4. Dẫn xuất suxinimit



R1	R2	R3	Tên	Liều dùng (g/ngày)
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Sucimitin (Ethosucimid)	0,5-1,5
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Mesucimid (Petinutin)	0,6-1,2
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Phensucimid (Milontin)	2,0-4,0

Ngoài ra, người ta còn đưa vào sử dụng các hợp chất có cấu trúc hoá học khác như: các dẫn xuất phenotiazin, tioxanten, các *Rauwolfia* ancaloit, các dẫn xuất benzoquinolizin, butiophenon, các ancol và các dẫn xuất benzodiazepin. Đây là nhóm các thuốc an thần (còn gọi là các thuốc *tranquillizer* hay *neurolepticum*), chúng phát huy tác dụng tại *hypothalamus* và ở hành tủy làm giảm các kích thích vận động và tâm lí.

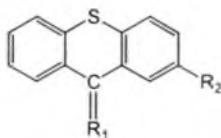
#### a. Các dẫn xuất phenotiazin



**Bảng 2.6.** Một số thuốc chống động kinh nhóm phentiazin

Tên	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>2.27a</b> Promazin (Verophen, Protactil, Sparine)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	H
<b>2.27b</b> Promethazin (Pipolphen, Atosil, Thorazine)	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-NMe <sub>2</sub>	H
<b>2.27c</b> Propiomazin (Largon)	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-NMe <sub>2</sub>	-CO-CH <sub>2</sub> OH
<b>2.27d</b> Chlorpromazin (Hibernal, Phenorgan, Megaphen)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	-Cl
<b>2.27e</b> Methoxypromazin (Tisercin, Mopazine)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> O-
<b>2.27f</b> Acetylpromazin (Soprontin)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	Ac-
<b>2.27g</b> Triflupromazin (Repeltin, Temaril)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> -
<b>2.27h</b> Alimenazin (Trimeprazin)	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	H
<b>2.27i</b> Levomepromazin (Neuroxil)	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> O-
<b>2.27k</b> Perazin (Taxilan)	$\left(\text{CH}_2\right)_3-\text{N}$ N-CH <sub>3</sub>	H
<b>2.27l</b> Prochlorperazin (Compazin, Nipodal, Stemetil)	$\left(\text{CH}_2\right)_3-\text{N}$ N-CH <sub>3</sub>	-Cl
<b>2.27m</b> Trifluoperazin (Stelazine, Jatroneural)	$\left(\text{CH}_2\right)_3-\text{N}$ N-CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> -
<b>2.27n</b> Thiethylperazin (Torecan)	$\left(\text{CH}_2\right)_3-\text{N}$ N-CH <sub>3</sub>	Et-S-
Thioperazin (Vontil, Majeptil)	$\left(\text{CH}_2\right)_3-\text{N}$ N-CH <sub>3</sub>	Me <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -
<b>2.27p</b> Butalperazin (Randoleetyl, Repoise)	$\left(\text{CH}_2\right)_3-\text{N}$ N-CH <sub>3</sub>	Pr-CO-

b. Các dẫn xuất thioxanten



2.28

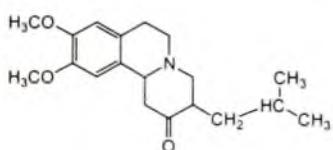
Bảng 2.7. Một số thuốc chống động kinh nhóm thioxanten

Tên	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
2.28a Taractan (Truxal, Chlorporothixen)	=CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —NMe <sub>2</sub>	—Cl
2.28b Ciatal	=HC—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N(Phenyl)N—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	—Cl
2.28c Thiotixen (Navane, Orbinamon)	=HC—CH <sub>2</sub> —N(Phenyl)N—CH <sub>3</sub>	—SO <sub>2</sub> —NMe <sub>2</sub>

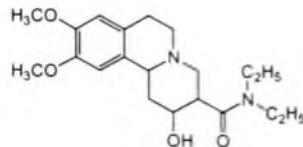
c. Các dẫn xuất *Rauwolfia* ancaloit

Các hợp chất 4.48a và 4.48b (xem phần thuốc tác dụng lên cơ quan chướng IV) có tác dụng an thần tốt và được dùng để điều trị động kinh rất hiệu quả.

d. Các dẫn xuất benzoquinolizin

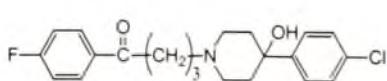


2.29a Tetrabenazine (Nitoman)



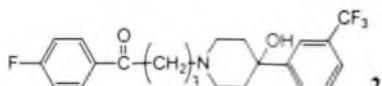
2.29b Benzquinamid (P2565)

e. Các dẫn xuất butiophenon



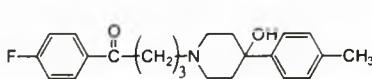
30a Haldol

(Haloperidol)

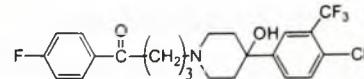


2.30b Triperadol

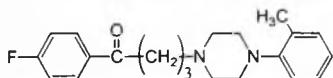
(Trifluoperidol)



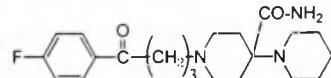
**2.30c** Luvatrena  
(Methylperidol)



**2.30d** Seperidol  
(Chlofluperol)



**2.30e** Fluanison  
(Sedalande)

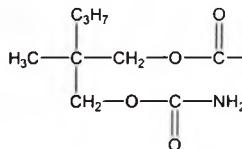


**2.30f** Dipiperon  
(Floropipamid)

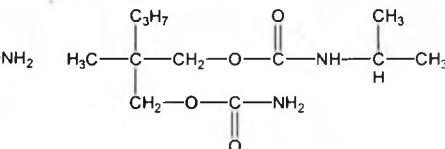
Các hợp chất butiophenon có cơ chế tác dụng giống với các hợp chất pheniazin.

#### f. Các dẫn xuất ancol

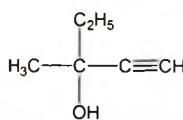
Các thuốc an thần ancol có hoạt tính yếu, có tác dụng vào não trung gian và vỏ não, không có tác dụng lên hệ thần kinh thực vật.



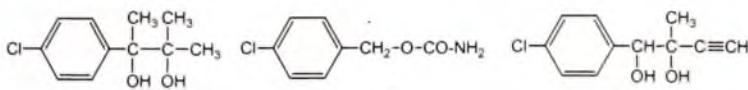
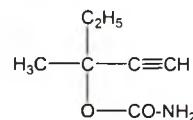
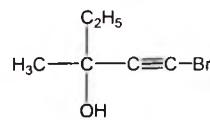
**2.31** Meprobamat (0,6-1,6g/ngày)  
(Miltown)



**2.32** Sanoma (1,05-2,1g/ngày)  
(Carisoprodol)



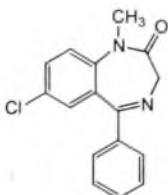
**2.33** Allotropal  
(Methylpentynol, 0,5-1g/ngày)      **2.34** Bason  
(Brommethylpentynol, 0,5-0,75g/ngày)      **2.35** Trusono  
(0,3-0,6g/ngày)



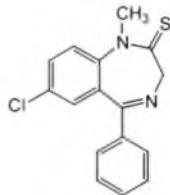
**2.36** Phenaglycodol  
(Ultran, 0,3-1,5g/ngày)      **2.37** Phenbrobamat  
(Gamaquil, 1,2-2,4g/ngày)      **2.38** Centalun  
(0,3-1,2g/ngày)

#### *g. Các dẫn xuất benzodiazepin*

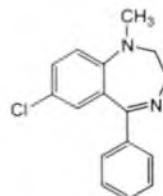
Đây là một trong các nhóm thuốc an thần có hoạt tính tốt nhất. Ngoài tác dụng chống động kinh chúng còn có tác dụng dẫn cơ, các ancol làm tăng hoạt tính của chúng, tuy nhiên han chế của chúng là gây nghiện.



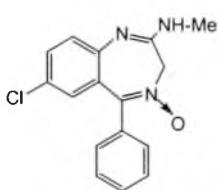
### **2.39 Diazepam (Seduxen, valium)**



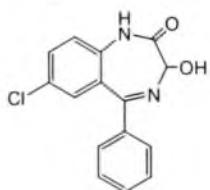
## 2.40 Sulazepam



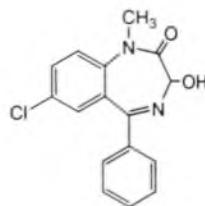
#### 2.41 Medazepam (Nobrium)



## 2.42 Chlordiazepoxid (Librium)



### **2.43 Oxazepam**



## 2.43 Temazepam

### 2.5. Thuốc hạ sốt (antipyreticum)

#### **2.5.1. Nguyên lí hoạt động**

Khi vi khuẩn, độc tố... xâm nhập vào cơ thể sẽ kích thích bạch cầu sản xuất các chất gây sốt nội tại. Các chất này kích thích sự hoạt động của enzym tổng hợp prostaglandin, gây sốt do tăng quá trình tạo ra nhiệt trong cơ thể (rung cơ, tăng hô hấp, tăng chuyển hoá) và làm giảm quá trình mất nhiệt (co mạch da). Thuốc hạ sốt trong liều điều trị ức chế sự hoạt động của enzym nói trên, tăng cường quá trình thải nhiệt (giãn mạch ngoại biên, tiết mồ hôi), lập lại thăng bằng cho trung tâm điều nhiệt nằm ở vùng dưới đồi, không gây hạ thân nhiệt của người bình thường. Thuốc hạ sốt chỉ có tác

dụng chữa triệu chứng (giảm hay cắt sốt hoặc đau nhức bên ngoài) chứ không tác dụng đến nguyên nhân gây sốt.

Các thuốc hạ sốt thường có thêm hoạt tính giảm đau và chống viêm, không gây nghiện nên được khai thác sử dụng trong điều trị như những thuốc giảm đau, chống viêm không gây nghiện. Một điều cần lưu ý khi sử dụng thuốc hạ sốt liều cao là thuốc dễ gây truy tim mạch, đặc biệt không được sử dụng thuốc cho người bệnh sốt xuất huyết (do làm giảm thân nhiệt quá nhanh) và người già, bệnh nhân yếu tim, lao...

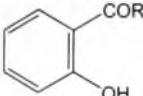
### 2.5.2. Phân loại thuốc hạ sốt

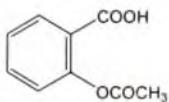
Phần lớn các thuốc hạ sốt được chia làm ba nhóm chính sau.

#### a. Các dẫn xuất của axit salixylic

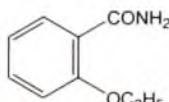
Chất đại diện cho nhóm này là axit salixylic có hoạt tính giảm sốt khá tốt, song lại có tác dụng phụ là gây cảm giác cồn cào ruột gan nên giá trị sử dụng bị giảm đáng kể. Bằng cách thay thế các nhóm  $-OH$  hoặc  $-COOH$  của axit salixylic người ta thu được các dẫn xuất có tác dụng hạ sốt tốt và giảm đáng kể, thậm chí loại bỏ được tác dụng phụ nói trên.

Dưới đây là một vài dẫn xuất quan trọng của axit salixylic.

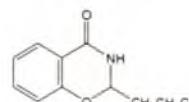
	R = OH	<b>2.44a</b>	Axit salixylic
	ONa	<b>2.44b</b>	Natri salixylat
	OCH <sub>3</sub>	<b>2.44c</b>	Metyl salixylat
	NH <sub>2</sub>	<b>2.44d</b>	Salixylamit (Salizell)
	NHCOCH <sub>3</sub>	<b>2.44e</b>	Salaxetamit



**2.45** Aspirin  
(Axit axetilsalixylic)



**2.46** Ethenzamid

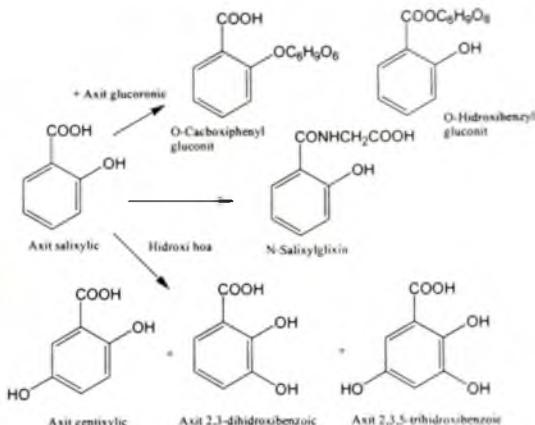


**2.47** Chlophenoxazin  
(Valmorin)

Các dẫn xuất của axit salixylic còn có tác dụng giảm sốt gián tiếp bằng cách can thiệp sự hình thành các pirogan do vi khuẩn tạo ra. Chú ý: không

được sử dụng aspirin khi đóí do dịch vị dạ dày thuỷ phân aspirin thành axit salixylic làm tăng độ chua (giảm pH) làm tồn hại dạ dày.

Phân huỷ sinh học các dẫn xuất của axit salixilic cho các sản phẩm khác nhau (xem hình 2.6).



**Hình 2.6.** Sơ đồ phân huỷ sinh hoá của axit salixilic.

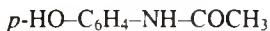
### b. Các dẫn xuất của anilin

Anilin có hoạt tính giảm sốt cao nhưng độc nên người ta không thể dùng nó trực tiếp trong điều trị mà phải biến đổi thành các dẫn xuất ít độc hơn. Dưới đây là một số dẫn xuất quan trọng.



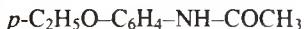
**2.48a**

Acetanilit



**2.48b**

Paracetamol



**2.48c**

Phenacetin



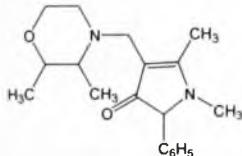
**2.48d**

Lactophenin

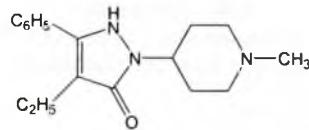
Chất đơn giản nhất là acetanilit đã được sử dụng từ cuối thế kỉ 19, rất độc đối với máu. Độ tính giảm khi thay thế OH hoặc ankyl ở vị trí *para*-, và được sử dụng rộng rãi trong điều trị. Một số dẫn xuất gây ra tác dụng phụ (gây hại cho thận) nên bị hạn chế sử dụng.

### c. Các dẫn xuất của pyrazolon

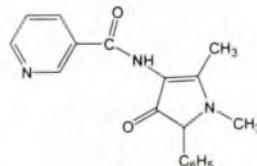
Các dẫn xuất thuộc nhóm này ngoài tác dụng hạ sốt, còn có khả năng chống viêm, một số có thể gây tổn hại đến hệ thống sản sinh bạch cầu nhưng không ảnh hưởng đến hệ thống tạo máu. Một số dẫn xuất quan trọng của pyrazolon.



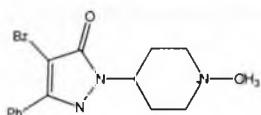
**2.49** Morazon  
(Tarugan, Rosimon-Neu)



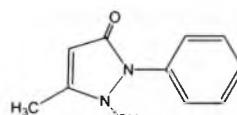
**2.50** Piperylon  
(Pelerol)



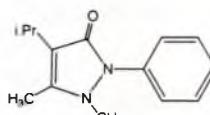
**2.51** Nifenazon  
(Nicopyron)



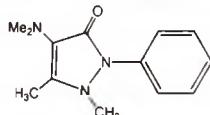
**2.52** Benzpyperylon



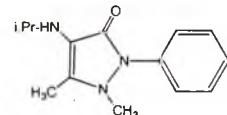
**2.53** Phenazon  
(Antipyrin)



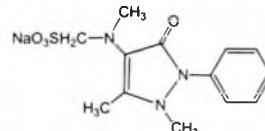
**2.54** Saridon  
(Melabon, Propyphenazon)



**2.55** Irgapyrin  
(Amidopyrin, Pyramidon,  
Aminophenazon)



**2.56** Isopyrin  
(Tomanol, 4-  
isopropylaminophenazon)

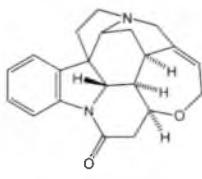


**2.57** Algopyrin  
(Novagin, Matamizol)

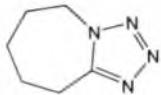
### 2.6. Thuốc hồi sức (*Analepticum*)

Thuốc hồi sức là những chất ở liều dùng điều trị có tác dụng tăng cường khả năng hô hấp và lưu thông máu bằng con đường kích thích vào trung tâm vận mạch và trung tâm hô hấp của hệ thần kinh trung ương.

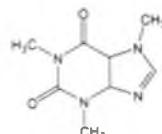
Nhóm hoạt chất này có cấu trúc hóa học hết sức đa dạng, nhưng người ta chưa phát hiện được mối quan hệ giữa hoạt tính và cấu trúc của chúng. Dưới đây là vài hoạt chất quan trọng được dùng để điều trị bệnh.



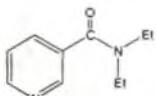
2.58 Strichnin



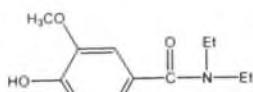
2.59 Pentetrazol  
(Pentametylen-1,5-tetrazol),  
Tetracor, Metrazol, Cardiazol)



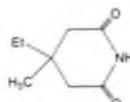
2.60 Coffein



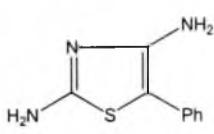
2.61 Coramin  
(Nicethamid)



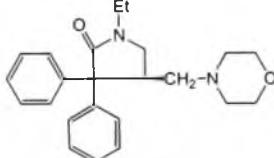
2.62 Emivan  
(Etamivan, Vandid)



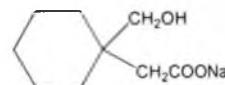
2.63 Megimid  
(Eucraton, Bemigrid)



2.64 Amiphenazol  
(Daptazile)



2.65 Doxapram  
(Dopram, Stimulaxin)



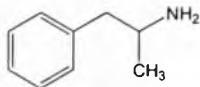
2.66 Gevilon  
(Hexacyclonat-Na)

Pentetrazol (*ở liều điều trị 0,1-0,2g, LD<sub>50</sub> 6,0g*) tác dụng đến đại não, toàn bộ hệ thống tuy sống, phạm vi tác dụng, giá trị điều trị lớn và là một trong số các thuốc hồi sức tốt nhất tác dụng lên hệ thần kinh trung ương. Nicetamit có hoạt tính giống Pentetrazol, nhưng yếu hơn, tuy nhiên phò tác dụng lớn nên sử dụng điều trị rất có lợi thế. Strichnin là một trong số các chất kích thích thần kinh trung ương mạnh nhất, nó tác dụng lên tuy sống, hành tuy và vỏ não giúp tăng cường khả năng làm việc của các cơ quan cảm giác (*nghe, nhìn, quan sát*). Strichnin còn gây ra co cơ (*cường co*), hay còn gọi là hiệu ứng co cơ strichnin, ở liều nhỏ còn có tác dụng trợ tim, ở liều cao hơn là chất rất độc. Coffein cũng là một chất kích thích hệ thần kinh trung ương khá mạnh. Dưới tác dụng của coffein, khả năng làm việc của cơ và tim tăng mạnh, tuy nhiên hoạt tính của nó yếu hơn pentetrazol.

## 2.7. Thuốc kích thích (*psychoanalepticum*)

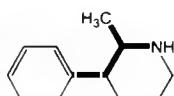
Thuốc kích thích là những hoạt chất có tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương, giúp tăng cường khả năng làm việc của trí não và khả năng làm việc của các cơ trong một thời gian nhất định.

Một số chất quan trọng trong nhóm này là.

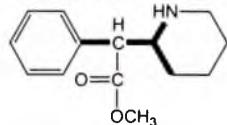


2.67

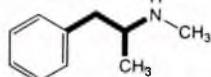
Amphetamine, (2,5-10mg/ngày)  
(Benzedrin, Elastonon)



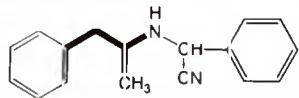
2.69 Preludin (20-25mg/ngày)  
(Phenmetrazin)



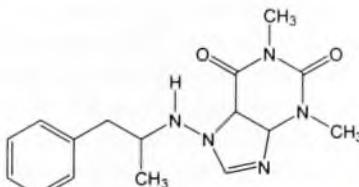
2.71 Ritalin (10-20mg/ngày)  
(Methylphenidat)



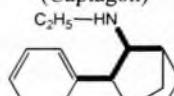
2.73 Pervitin (3-9mg/ngày)  
(Methylamphetamine)



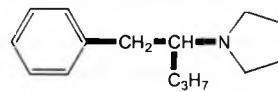
2.75 Amphetaminil  
(AN 1, 10-30mg/ngày)



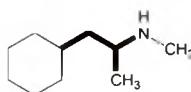
2.68 Fenethylline, (50-100mg/ngày)  
(Captagon)



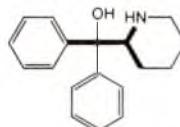
2.70 Fencamfamin (10-30mg/ngày)



2.72 Prolintan (10-30mg/ngày)

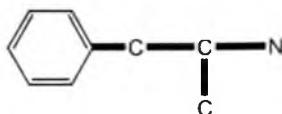


2.74 Eventin (25-75mg/ngày)  
(Propylhexedrin)



2.76 Pipradol (3-6mg/ngày)  
(Meratran)

Các chất trên đều có chứa một khung cấu trúc đơn vị cơ bản sau.



Về cấu trúc hóa học chúng có những điểm giống với adrenalin và noradrenalin. Do vậy, chúng cũng có hoạt tính như adrenalin. Hầu hết các thuốc kích thích đều gây ngán ăn. Amphetamine tăng cường sự vận động của các cơ, gây mất ngủ, gây nghiện và gây ảo giác mạnh (*ở liều lớn hơn liều điều trị*). Amphetamine và một số dẫn xuất của nó là một trong số những loại ma túy bị cấm sử dụng ngoài mục đích y học.

## 2.8. Thuốc chống trầm cảm và stress (*thuốc điều trị rối loạn cảm xúc-antidepressive drugs*)

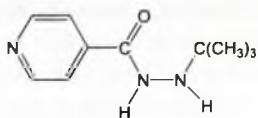
Stress là thuật ngữ chỉ trạng thái căng thẳng của cơ thể trong những điều kiện đặc biệt về sinh lí, tâm lí và hành vi. Nếu cơ thể bị stress lâu hoặc quá mạnh, quá sức chịu đựng, cơ thể sẽ dần suy kiệt và thậm chí tử vong. Trong quá trình chống đỡ stress, não – tuyến yên – tuyến thượng thận và các hệ thống miễn dịch của cơ thể có vai trò đặc biệt quan trọng.

Thuốc chống trầm cảm và stress có tác dụng đưa cơ thể trở lại trạng thái hoạt động bình thường. Người ta phân loại thuốc chống trầm cảm thành hai nhóm chính sau:

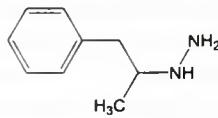
### 2.8.1. Các chất ức chế enzym monoaminoxidaza (kháng MAO)

MAO (monoaminoxidaza) là enzym có vai trò phân huỷ các amin truyền tín hiệu thần kinh như noradrenalin, dopamin, serotonin... MAO có nhiều trong gan, niêm mạc ruột, phổi, tuy tạng, mạch máu, thai nhau, đặc biệt là ở hệ thần kinh trung ương, hệ giao cảm. Thuốc chống trầm cảm có tác dụng làm tăng lượng serotonin và noradrenalin nhờ hoạt tính ức chế enzym MAO.

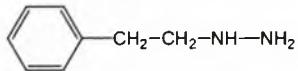
Các chất làm tê liệt MAO không chỉ ngăn cản sự phân huỷ các amin tạo ra trong cơ thể mà cả các amin từ bên ngoài thâm nhập vào cơ thể, do đó các thức ăn giàu vitamin (*phomat, gan gà...*) khi vào cơ thể người bệnh đang điều trị bằng thuốc kháng MAO, sẽ có hiện tượng tăng huyết áp (*còn gọi là hiệu ứng phomat*). Các chất ức chế MAO có thể là các dẫn xuất của hidrazit hoặc các chất khác. Dưới đây là một số hoạt chất chống trầm cảm quan trọng thuộc nhóm này.



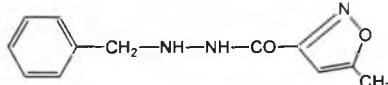
2.77 Iproniazid, ( $50-70\text{mg/ngày}$ )  
(Marsilid)



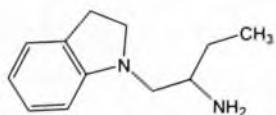
2.78 Pheniprazin, ( $10-25\text{mg/ngày}$ )  
(Catron)



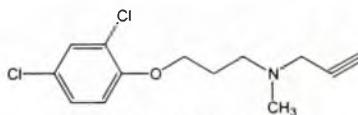
2.79 Phenelzin, ( $10-75\text{mg/ngày}$ )  
(Nardil)



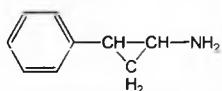
2.80 Isocarboxazid, ( $10-30\text{mg/ngày}$ )



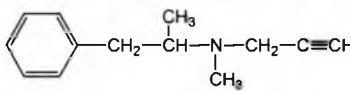
2.81 Etryptamin, ( $15-45\text{mg/ngày}$ )  
• (Monas)



2.82 Chlorgilin



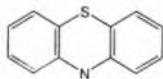
2.83 Parnat, ( $20-30\text{mg/ngày}$ )  
(Tranyleypromin)



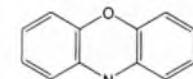
2.84 Deprenil, ( $10-50\text{mg/ngày}$ )  
(E-250)

### 2.8.2. Các chất không ức chế enzym MAO

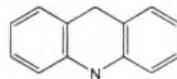
Đây là các chất chống căng thẳng (stress), chứa ba vòng ngưng tụ, có tác dụng tốt hơn các chất ức chế enzym MAO. Về mặt cấu trúc, chúng có cấu tạo gần giống các phentiazin. Dưới đây là một vài khung cơ bản của nhóm hợp chất này.



Phentidin



Phenoxazin



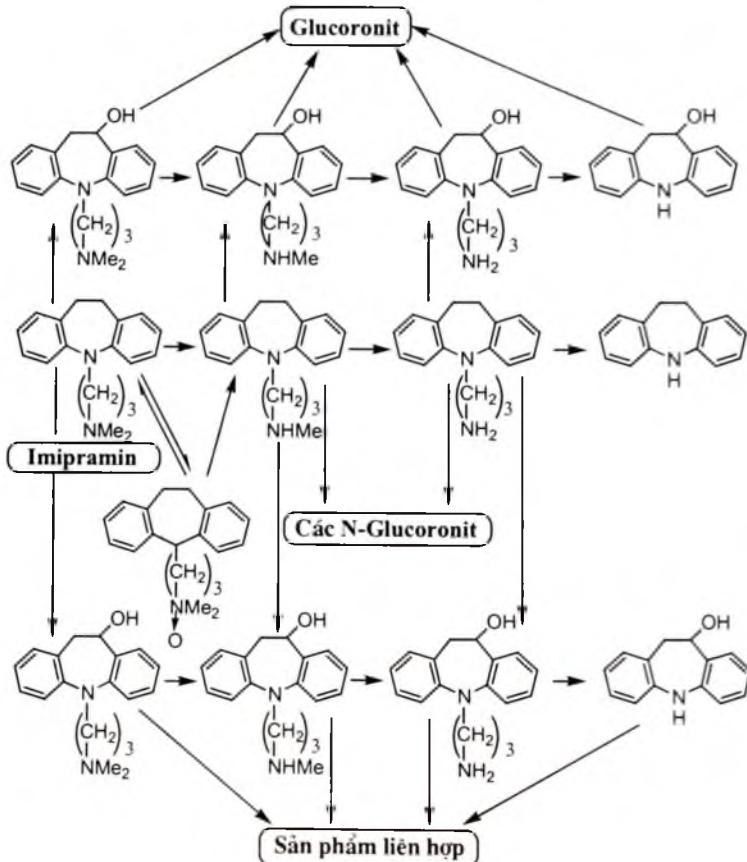
Acridin



5H-Dibenzoazepin

Bảng 2.8 dưới đây liệt kê một số hoạt chất giảm stress chứa khung 5H-Dibenzo[*b,f*]azepin, khung 5H-dibenzo[*a,d*]cycloheptatrien, và khung 6,11-Dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohexatrien.

Trong số các chất ở bảng 2.8, Imipramin có vai trò quan trọng nhất và được sử dụng trong các trường hợp trầm cảm trầm trọng (*có ý định tự sát*). Demetyl hoá trên nitơ sẽ thu được các dẫn xuất có hoạt tính cao hơn imipramin. Desipramin được tạo ra trong cơ thể từ imipramin và người ta cho rằng tác dụng sinh học của imipramin chính do sản phẩm phân huỷ sinh học mà có. Sự phân huỷ sinh học của imipramin xem **hình 2.7**.



**Hình 2.7.** Sự phân huỷ sinh học của imipramin

**Bảng 2.8.** Một số chất giảm stress chứa khung dibenzoazepin, dibenzocycloheptatrien

Khung	R	Tên	Liều dùng mg/ngày
 2.85	2.85a $-(CH_2)_3-N(Me)_2$	Imipramin (Tofranil)	50-200
	2.85b $-[CH_2]_3-NHMe$	Desipramin (Pertofran)	50-100
	2.85c $-CH_2-CHMeNMe_2$	Trimeprimin (Surmontil)	50-200
 2.86	2.86a $=CH(CH_2)_2-NMe_2$	Amitriptylin (Saroten)	25-150
	2.86b $=CH(CH_2)_2NHMe$	Nortriptylin (Nortrilen)	-
 2.87	2.87a $=CH(CH_2)_2NMe_2$ T = S	Prothiadene	25-150
	2.87b $=CH(CH_2)_2NHMe$ T = S	Northiadene	
	2.87c $=CH(CH_2)_2NMe_2$ T = O	Doxepin (Curatin)	-

## II.3. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

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

Như ở *Mục 1.1* đã đề cập, hệ thần kinh thực vật (còn gọi là hệ thần kinh tự động, hệ thần kinh dinh dưỡng) đảm bảo các chức năng dinh dưỡng, hoạt động độc lập, không tuân theo ý muốn của chúng ta. Hệ thống thần kinh này điều chỉnh sự hoạt động của các cơ quan như tim, phổi, hệ thống tuần hoàn, tiêu hoá, bài tiết và phát triển. Hoạt động của các cơ quan này liên quan đến quá trình sống.

Hệ thống thần kinh thực vật được chia thành hệ phó giao cảm (*parasympathetic*, bắt nguồn từ hành tuy, đốt xương sống ngực) và hệ thần kinh giao cảm (*sympathetic*, bắt nguồn từ các đốt sống vùng cổ và lưng), với chức năng sinh lý nói chung là đối kháng nhau. Ví dụ: sự hoạt động của tim được tăng cường nhờ tín hiệu từ hệ thần kinh giao cảm, và bị ức chế khi nhận được tín hiệu từ hệ thần kinh phó giao cảm. Đối với hệ thống tiêu hoá (dạ dày, ruột) thì tín hiệu của hệ thần kinh giao cảm lại ức chế, trong khi phó giao cảm lại tăng cường sự hoạt động của các cơ quan này.

Hệ thống thần kinh thực vật giống như hệ thần kinh trung ương (não, tuy sống) cũng chia làm hai hợp phần gồm hệ thống trung ương và ngoại vi.

- *Hệ thống trung ương của nó nằm ở tuy sống, hành tuy*
- *Hệ thống ngoại vi của nó gồm các dây thần kinh, nút cảm nhận*

Cả hai phần nói trên liên hệ với nhau nhờ hệ thống các dây thần kinh kết nối hai cơ quan. Theo màu sắc, người ta có thể phân biệt được chúng: hệ thống dây thần kinh màu trắng là hướng truyền tín hiệu về trung ương thần kinh, có thể hướng nội hay hướng ngoại. Vai trò của hệ thống dây thần kinh là liên kết các nút dây thần kinh cảm nhận ở các đầu cuối ngoại vi đến trung ương thần kinh độc lập trong xương sống và não bộ.

- *Hệ thống thần kinh ngoại vi của hệ thần kinh giao cảm nằm dọc theo hệ thống dây thần kinh màu trắng của hệ thống thần kinh trung ương.*
- *Hệ thống dây thần kinh màu xám nối liền hệ thần kinh tuy sống tới các mạch máu ngoại vi, da và các cơ dương lông.*

Như vậy, về mặt giải phẫu cũng như hoạt động sống, hệ thống thần kinh là một cơ quan cực kì tinh xảo, hoàn chỉnh, đồng nhất. Chất truyền tín hiệu ở các hạch thần kinh độc lập và các điểm cuối phế giao cảm là acetylcholin, trên các điểm cuối của giao cảm là noradrenalin và adrenalin. Hạch thần kinh, theo Forster và Sherrington, chính là vùng, nơi mà hai tế bào thần kinh tiếp xúc với nhau. Ở trạng thái tĩnh, trong tế bào nồng độ ion K<sup>+</sup>, còn ngoài tế bào nồng độ ion Na<sup>+</sup> lớn hơn. Để cân bằng trạng thái, Na<sup>+</sup> thâm thấu (rất nhanh) vào trong tế bào, gây nên sự chênh lệch nồng độ ion, vì thế tạo ra một điện thế. Điện thế này tiếp tục lan truyền và nhanh chóng lấy lại trạng thái ban đầu. Tuy nhiên enzym *cholinesteraza* sẽ nhanh chóng xúc tác cho

quá trình chuyển hóa acetylcholin thành cholin và như thế loại acetylcholin ra khỏi hệ thống. Quá trình này lại tiếp tục lặp lại, tín hiệu tiếp tục được truyền đi.

Những thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thực vật được chia làm ba nhóm chính sau.

- *Thuốc kích thích và ức chế hạch thần kinh*
- *Thuốc kích thích và ức chế thần kinh phó giao cảm*
- *Thuốc kích thích và ức chế thần kinh giao cảm*

### 3.2. Thuốc tác dụng lên hạch thần kinh

Đây là những hợp chất làm tăng hay giảm khả năng truyền tín hiệu thần kinh qua hạch thần kinh.

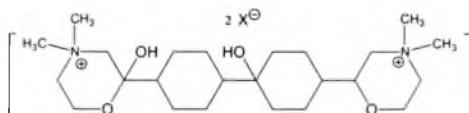
#### 3.2.1. Thuốc kích thích hạch thần kinh

Vai trò điều trị của nhóm thuốc này ít có ứng dụng thực tế, chủ yếu dùng để nghiên cứu ảnh hưởng của chúng đến hoạt động tâm sinh lý của trí não. Ví dụ: tác dụng của nicotin đến hệ thần kinh và hoạt động của cơ thê.

#### 3.2.2. Thuốc ức chế hạch thần kinh

Theo hiểu biết của khoa học hiện nay thì cơ chế làm tê liệt hạch thần kinh có thể được chia làm bốn nhóm sau.

a. Nhóm 1: Ngăn cản sự hình thành acetylcholin ở các nút tiền hạch thần kinh. Hoạt động theo cơ chế này là hợp chất hemicholin.



2.88 Hemicholin

Thuốc không có hoạt tính chọn lọc, có thể dùng cholin để làm mất ảnh hưởng của nó.

b. Nhóm 2: Ngăn cản sự giải phóng acetylcholin ở các nút trước hạch thần kinh

Nhóm thuốc này không có giá trị điều trị.

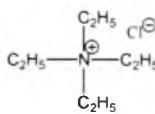
c. Nhóm 3: Phối hợp ức chế acetylcholin tạo thành sau nút hạch thần kinh làm thay đổi khả năng thảm thấu của các ion  $\text{Na}^+$  qua nút hạch. Do vậy, không tạo ra được sự thay đổi điện thế, và tín hiệu không thể truyền đi tiếp được. Những hợp chất dạng này còn được gọi là thuốc ức chế hạch thần kinh ổn định màng. Trong lĩnh vực điều trị, các thuốc này được sử dụng khá phổ biến.

d. Nhóm 4: Thuốc tạo sự không phân cực ổn định trên các nút cuối của tế bào sau hạch thần kinh. Nếu nồng độ acetylcolin quá lớn thì hiện tượng không phân cực sẽ được tạo ra ổn định. Do vậy, quá trình sẽ không trở lại được trạng thái ban đầu, các tín hiệu mới không có khả năng truyền tới. Những thuốc này ngăn cản sự phân hủy của acetylcholin - đó là các chất làm tê liệt enzym *cholinesteraza*.

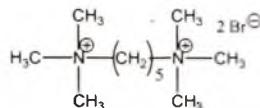
Nếu thuốc có tác dụng ngăn cản sự truyền tín hiệu trong các hạch *sympathetic*, chủ yếu làm giảm lượng máu lưu thông, dẫn đến sự giảm huyết áp, đó là các thuốc giảm huyết áp.

– Nếu thuốc có tác dụng ngăn cản sự truyền tín hiệu trong các hạch *parasympathetic* thì sẽ dẫn đến làm giảm khả năng sản sinh ra nước bọt và các dịch dạ dày.

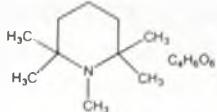
Về mặt điều trị, các chất có hoạt tính ức chế hạch thần kinh giao cảm có vai trò quan trọng hơn. Thực tế điều trị cho thấy, các thuốc làm tê liệt hạch thần kinh tạo ra sự ổn định màng tế bào, phần lớn chúng là các amin bậc ba và muối amoni. Các thuốc này thường được sử dụng điều trị để làm giảm huyết áp, cầm máu trong phẫu thuật. Dưới đây là một số thuốc tiêu biểu.



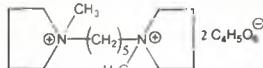
2.89 Tetraethylamonium  
(TEA, Etamon)



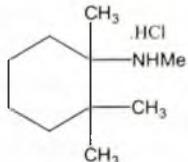
2.90 Pentonium



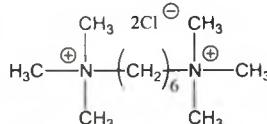
**2.91** Pempidin  
(Perolysen, Tenormal)



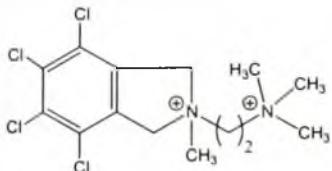
**2.92** Pentholium tetratrat  
(Ansolysen)



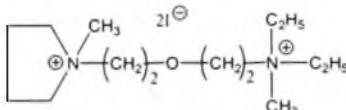
**2.93** Mecamylamin  
(Mevasine, Inversine)



**2.94** Derpressin  
(Vagolysen)

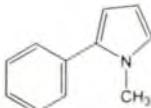


**2.95** Ecolid  
(Chlorisondamin)

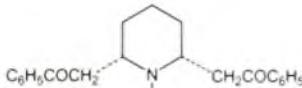


**2.96** Plegarol  
(Resplegum)

Những hợp chất tạo sự không phân cực màng tế bào (hạch) không có giá trị điều trị nhưng lại có tầm quan trọng trong nghiên cứu dược học. Những chất này ở liều thấp có tác dụng kích thích hạch, ở liều cao sẽ làm tê liệt hạch và ngăn cản sự truyền tín hiệu. Trong nhóm này có hai hợp chất quan trọng nhất, đó là nicotin (2.77) và lobelin (2.98).



**2.97** Nicotin



**2.98** Lobelin

### 3.3. Thuốc tác dụng lên hệ thần kinh phó giao cảm (*parasympathetic*)

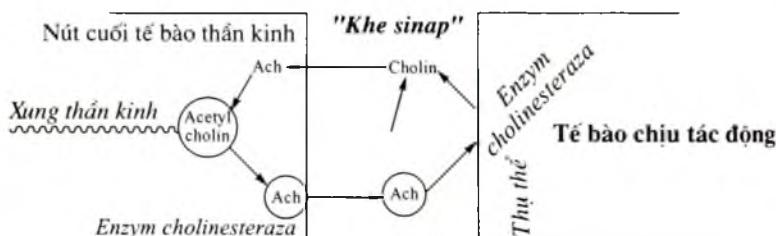
Đó là những thuốc tăng cường hoặc úc chế sự truyền tín hiệu trong hệ thống thần kinh phó giao cảm.

#### 3.3.1. Thuốc kích thích thần kinh phó giao cảm

Các thuốc kích thích thần kinh phó giao cảm hoạt động theo hai cơ chế chủ yếu sau.

##### a. Thuốc kích thích thần kinh phó giao cảm trực tiếp

Hoạt chất truyền tin quan trọng nhất là acetylcholin  $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{X}$ . Hoạt chất này đã được tổng hợp từ thế kỷ 19, Hunt và các cộng sự đã phát hiện ra hoạt tính của nó cao gấp 100.000 lần so với cholin. Acetylcholin đóng vai trò là chất truyền tín hiệu ở 5 vị trí khác nhau trong cơ thể.



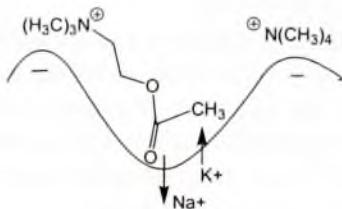
Hình 2.8. Cơ chế kích thích tế bào thần kinh phó giao cảm của acetylcholin

- Nút cuối của thần kinh phó giao cảm
- Nút cuối của thần kinh vận động
- Hạch thần kinh thực vật
- Nút cuối thần kinh cảm nhận
- Một số vị trí trong hệ thần kinh trung ương

Acetylcholin có cơ chế tác dụng đồng nhất trên mọi vị trí trong hệ thống thần kinh ngoại biên, acetylcholin gắn vào các hốc tiếp nhận và phát huy tác dụng kích thích theo sơ đồ chung (hình 2.8).

Cơ chế tác dụng của acetylcholin trong các tế bào tiếp nhận cũng giống như cơ chế của các quá trình thực hiện trong hạch thần kinh. Tác dụng của nó được thể hiện trong các hạch thần kinh, ở màng tế bào thần kinh sau hạch, ở các nút cuối thần kinh vận động, ở các tế bào cơ, ở các nút thần kinh phó giao cảm, trong các cơ trơn, hoặc trong các tế bào các tuyến. Trong hạch thần kinh là làm tăng dòng phản ứng tín hiệu, trong thần kinh vận động là làm co các tế bào cơ, trong các nút cuối thần kinh phó giao cảm là làm co cơ trơn và trong các tuyến là tăng cường giải phóng dịch.

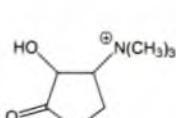
Các chất muscarin và nicotin có tác dụng giống của acetylcholin ở các hạch thần kinh phó giao cảm, ở các nút cuối thần kinh vận động. Do vậy, người ta thường nói về tác dụng kiêu muscarin và nicotin. Tác dụng của acetylcholin ở các vị trí khác nhau thì nó liên kết vào các thụ thể khác nhau. Điều này được chứng minh là ở các vị trí khác nhau, có các hoạt chất khác nhau phát huy tác dụng hoạt tính của acetylcholin.



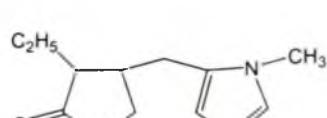
*Cấu trúc của nơi tiếp nhận* (thụ thể, receptor): nơi tiếp nhận acetylcholin được gắn với một hệ thống các dây thần kinh truyền tín hiệu, với hai khe tiếp nhận. Khe thứ nhất được gọi là “khe ion” để nitơ trong cấu trúc amoni bậc 4 gắn vào, khe thứ hai dành cho nhóm este, cacbonyl... Theo Waser thì nơi tiếp nhận có thể coi như những vũng lõm giữa hai đỉnh. Trên đỉnh khe là nơi dành cho cation amoni bậc bốn, còn đáy khe là nơi dành cho phần este carbonyl (đường kính của khe rộng khoảng  $12 - 14\text{\AA}$ ).

Acetylcholin gắn vào đáy khe, dẫn đến màng peptit bị biến dạng, làm cho các ion có thể thâm thấu qua, vì thế mà các tín hiệu có thể được truyền đi tiếp. Các chất kích thích trực tiếp khác có cấu trúc và cơ chế hoạt động giống như của acetylcholin. Một số cholin hay metylcholin có hoạt tính mạnh hơn acetylcholin, nhưng khả năng bị phân huỷ bởi enzym

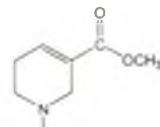
*cholinesteraza* ít hơn. Một số hợp chất thiên nhiên từ nấm hay thực vật có hoạt tính kích thích trực tiếp. Dưới đây là một vài ví dụ.



2.99 Muscarin



2.100 Pilocarpin



2.101 Arecolin

– Muscarin được tìm thấy trong nấm *Aminita muscarina* (muscarin là một ancaloit, có vai trò quan trọng trong nghiên cứu hoá dược, ít có giá trị điều trị bệnh).

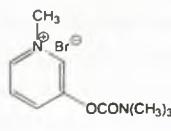
– Pilocarpin là một ancaloit của thực vật *Pilocarpus jabolandin* (ở Trung và Nam Mỹ), giá trị điều trị hạn chế.

– Arecolin là ancaloit của loài *Areca catechus*. Người ta sử dụng arecolin như là thuốc gây cảm hứng.

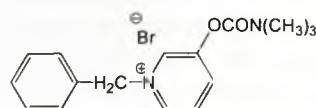
Acetylcholin bị phân huỷ nhanh bởi enzym *cholinesteraza*. Có hai loại enzym *cholinesteraza*, loại enzym “thật” có thể tìm thấy ở hồng cầu và chất xám trong các cơ quan thần kinh. Nó phân huỷ acetylcholin rất nhanh nhưng lại phân huỷ các cholineste khác chậm hơn. Loại enzym thứ hai có tên gọi là “*pseudocholinesteraza*” có tác dụng phân huỷ nhanh các cholineste trong huyết tương và thẻ tráng của cơ quan thần kinh.

### b. Thuốc ức chế enzym cholinesteraza

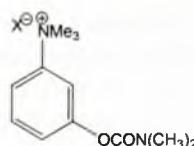
Loại thuốc hoạt động theo cơ chế này ngăn cản acetylcholin gắn vào enzym *cholinesteraza* để phân huỷ. Nó chiếm vị trí hoạt động của enzym do ái lực hoá học lớn hơn enzym. Những chất làm tê liệt enzym *cholinesteraza* ngăn cản sự thuỷ phân ở mọi vị trí của acetylcholin. Do vậy, nó có tác dụng trên hầu hết các vị trí trong hệ thống thần kinh thực vật. Những chất này làm tăng nhu động của dạ dày và gây ra sự đào thải nhanh các chất ra khỏi những cơ quan này. Một số chất còn gây ra hiện tượng giảm huyết áp. Dưới đây là một vài ví dụ về các chất chứa nitơ của nhóm này.



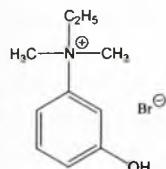
**2.102** Mestinon  
(Pyridostigmin)



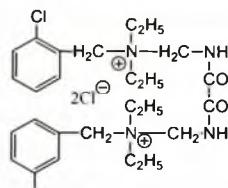
**2.103** Stigmonen  
(Benzpyrinium)



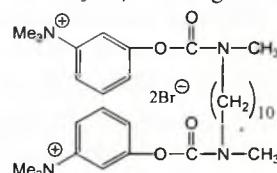
**2.104a,b**  
X= Br<sup>-</sup> Neostigmin  
X= CH<sub>3</sub>SO<sub>4</sub><sup>-</sup> Prostigmin



**2.105** Tensilon  
(Edrophonium)

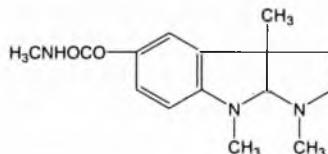


**2.106** Mysuran  
(Mitelase)



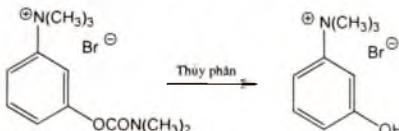
**2.107** Tosmilen  
(Demercaium)

Trong số các hợp chất tự nhiên, ancaloit phyzostigmin chiết xuất từ thực vật *Physostigma venenosum* (mộc hoang ở Tây Phi) được sử dụng trong điều trị bệnh về mắt.

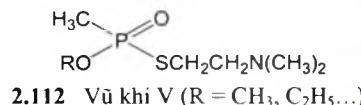
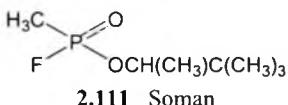
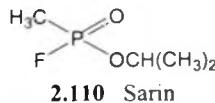
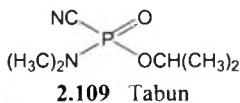


**2.108** Phyzostigmin

Neostigmin có hoạt tính mạnh hơn của phyzostigmin, nó không chỉ làm tê liệt enzym cholinesteraza mà còn kích thích trực tiếp lên thần kinh phó giao cảm. Cơ chế tác dụng của neostigmin cho đến nay vẫn chưa được làm sáng tỏ. Neostigmin bị thuỷ phân sinh hoá thành *m*-hydroxiphenyltrimethylamonium bromua.



Ngoài ra, một số dẫn xuất hữu cơ của axit photphoric như các este, amit, thioeste, các halogenua axit... cũng được sử dụng trong điều trị (nhưng phần lớn được sử dụng trong hóa học bào vệ thực vật, diệt côn trùng). Có một vài hợp chất có độc tính rất cao, được sử dụng làm vũ khí hoá học như sarin (độc tính gấp 10 lần tabun), soman (gấp 30 lần tabun), photphoryl thioclorin (gấp 2000 lần tabun, còn gọi là vũ khí V). Liên hợp quốc đã có công ước về việc cấm sản xuất, tàng trữ, sử dụng các chất độc này vào mục đích quân sự, Việt Nam đã ký thực hiện công ước này.



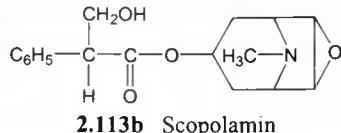
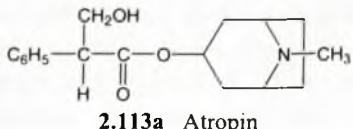
Một số dẫn chất có độc tính thấp hơn được phép sử dụng trong điều trị bệnh như obitoxim, DFP (diisopropylfrophotphat), TEPP (tetraethylpirophotphat). Cơ chế tác dụng chung của các dẫn xuất nhóm này là tạo ra sản phẩm bền không bị phân huỷ (qua 2 bước, bước 1: enzym kết hợp với dẫn xuất tạo ra sản phẩm trung gian oxim RCH=NOH, có khả năng phân li, bước 2: tạo ra sản phẩm bền là các azometin RC=N-OPO(OR')<sub>2</sub>). Một số dẫn xuất khác hoạt động theo cơ chế làm tê liệt enzym cholinesteraza (DFP, TEPP...).

### 3.3.2. Thuốc ức chế thần kinh phó giao cảm

Nhóm thuốc này làm tê liệt thần kinh phó giao cảm nhờ các phản ứng hoá học, ngăn cản tác dụng của acetylcholin. Các thuốc thuộc nhóm này bao gồm:

- *Các ancaloit khung tropan*

Một vài ancaloit khung này làm mất hoạt tính của acetylcholin như *D-hiosciamin*, *1-hiosciamin*, *atropin raxemic*, *scopolamin*... Đặc điểm chung trong cấu trúc phân tử các hợp chất này là khoảng cách giữa N và C (trong C=O) đều bằng khoảng 7A°.



Cơ chế tác dụng của các chất thuộc nhóm này dựa trên cơ sở ái lực hấp thu của chúng với cơ quan thụ cảm cao hơn của acetylcholin, do đó ngăn cản acetylcholin gắn kết với hốc tiếp nhận của cơ quan thụ cảm. Atropin với liều rất thấp ( $0,3\text{-}0,5\text{mg}$ ) có tác dụng làm giảm mạnh miosis hiện tượng co thắt, do đó làm dịu các cơ thắt như dạ dày, giảm hiện tượng đi ngoài (đại tiện) liên tục. Ngoài ra, atropin còn làm giảm huyết áp, làm giãn con ngươi, trung hoà hoạt tính kích thích cholinerg (phó giao cảm) của các dẫn xuất axit photphoric... Trong Y học, những chất thuộc nhóm này được sử dụng chủ yếu để điều trị hiện tượng co cơ thắt (làm dịu co cơ mặt, cơ thận, giảm sự bài tiết, giảm hoạt động của dạ dày, ruột, làm giãn con ngươi). Đây cũng là những chất giải độc khi cơ thể bị ngộ độc kích thích *parasympathetic*. Chúng bị đào thải sinh học thông qua phản ứng thủy phân ở gan.

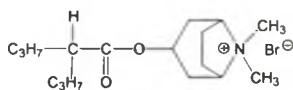
### 3.3.3. Các chất ức chế cholinerg tổng hợp

Các tropein tự nhiên có hoạt tính không chọn lọc đối với các cơ quan trong cơ thể. Tại tất cả các cơ quan chúng có tác dụng làm tê liệt các chất có hoạt tính *cholinerg* như nhau, nơi có các acetylcholin làm nhiệm vụ truyền tin. Người ta đã nghiên cứu sử dụng homatropin thay thế atropin do nó có cấu trúc gần giống với atropin (thay nhóm  $\alpha\text{-CH}_2\text{OH}$  trong atropin bằng nhóm  $\alpha\text{-OH}$  thành homatropin) song kết quả không được như mong muốn. Homatropin có tác dụng làm tê liệt cholinerg kém hơn atropin, nhưng tác dụng đối với hệ thần kinh trung ương lại tốt hơn. Các muối amoni bậc bốn của homatropin có hoạt tính tê liệt *cholinerg* như homatropin, nhưng tác dụng lên hệ thần kinh trung ương kém hơn homatropin, độ tan trong mỡ lại giảm.

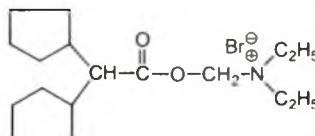
Ngày nay người ta đã tổng hợp được nhiều chất ức chế *cholinerg* có nhiều kiểu cấu trúc hóa học khác nhiều so với các tropein. Phần lớn trong số chúng có tác dụng ức chế *cholinerg* kém atropin nhưng lại có độ chọn lọc hoạt tính cao hơn atropin, một số chỉ tác dụng chọn lọc trên một số cơ quan nhất định trong cơ thể như tác dụng dẫn mạch, dẫn cơ trơn như: cơ mặt,

cơ thận, giảm nhu động dạ dày, ruột chống đào thải (đi ngoài)... Một vài chất còn có tác dụng phụ có lợi như giảm đau, gây tê cục bộ, chống viêm, chống dị ứng, giảm sốt, ức chế hạch thần kinh, tác dụng an thần, kháng histamin... Dưới đây là một vài hợp chất quan trọng của các lớp chất này (Ginh=ức chế hạch thần kinh phó giao cảm, Atr=tác dụng Atropin, Pap=tác dụng Papaverin, T=gây tê cục bộ, Nic=Tác dụng Nicotin. Ah=Antihistamin, Antitus=Giảm ho, Gd=Giảm đau, Ng=thuốc ngủ, Se=an thần, Dc=dẫn cơ).

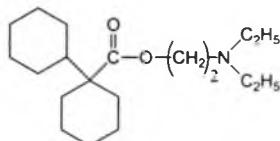
#### a. Các hợp chất este



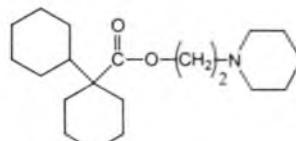
**2.114** Valpin  
(Octatropinmethyl bromua: Atr)



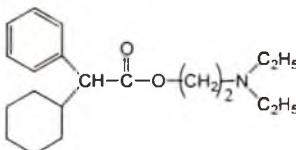
**2.115** Unospaston  
(Dammagal: Atr, Pap, Ginh)



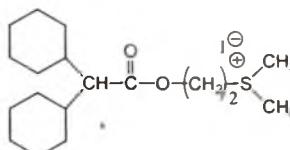
**2.116a** Atumin  
(Dicycloverin, Bentyl: Atr, Pap )



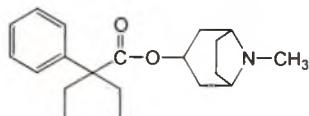
**2.116b** Spasmodex  
(Dihexiverin, Metaspas: Atr, Pap, T)



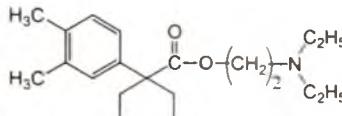
**2.116c** Adiphenin H  
(Trasentin H, A: Atr, Pap)



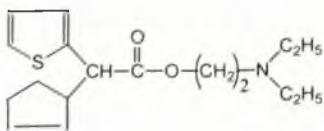
**2.117a** Thiospasmin H  
(Hexasonium iodata: Atr, Pap)



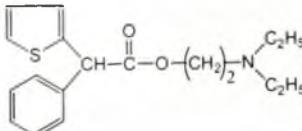
**2.117b** Tropetan  
(Atr, Pap)



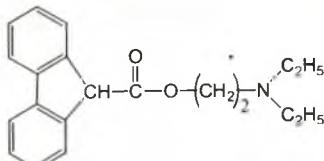
**2.117c** Netrin  
(Metcaraphen: Atr, Pap, Nic, T)



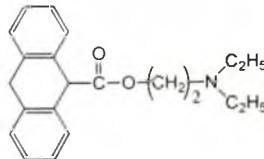
**2.117d** Neotropin  
(Atr, Pap, Ah)



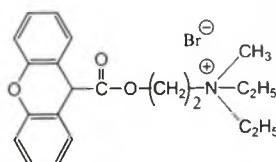
**2.117e** Asymatrin  
(Atr, Pap, T)



**2.117f** Pavatrine  
(Atr, Pap, T)

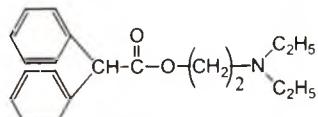


**2.117g** Hydrylin  
(Atr, Pap, T, Ah)

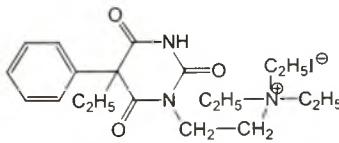


**2.117h** Vagantin  
(Banthine, Methantelinium bromua: Atr, Pap, T, Ah)

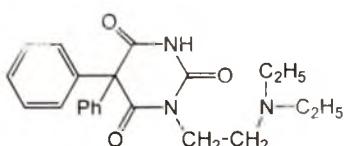
b. Các este, amit



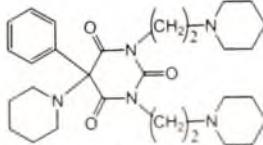
**2.118** Dipropen (Atr, Pap)



**2.119** Escorpal (Atr)

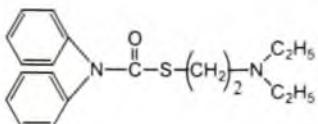


**2.120** Adamon  
(Fencarbamid: Atr, Pap, T)



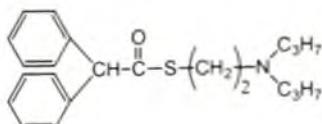
**2.121** Esyntin  
(Atr, Pap)

c. Các thioeste



**2.122** W 161

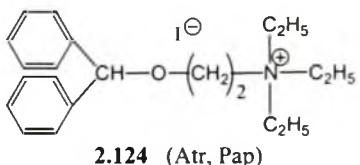
(Atr, Pap, Ah, Gd, Nic)



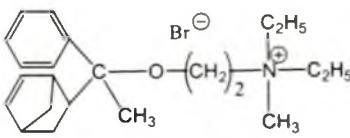
**2.123** Hexamid

(Atr, Pap)

d. Các ete

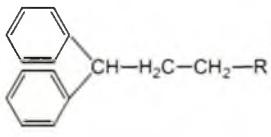


**2.124** (Atr, Pap)



**2.125** (Atr)

e. Các amin



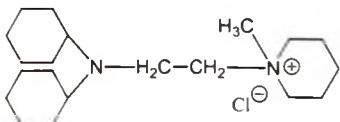
**2.126**

**2.126a** R = -N+Me<sub>2</sub>Et Cl<sup>-</sup> Cetiprin

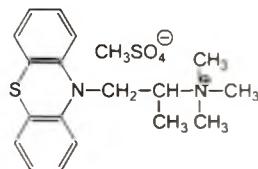
**2.126b** R = -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> Aspasan

**2.126c** R = -N-i.Pr<sub>2</sub> Agofell  
(Atr, Pap)

f. Các diamin



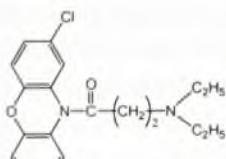
**2.127** Calaxidol  
(Atr, Pap, Ah)



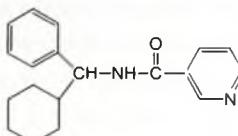
**2.128** Padisal

(Thiazinamium, Multergan: Atr, Pap, T, Ah )

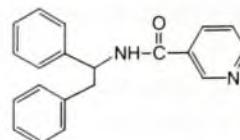
*g. Các jav-amit*



2.129a Chlorazisin  
(Atr, Pap)

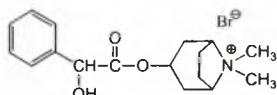


2.129b Lytosin  
(Atr, Pap, Gd)

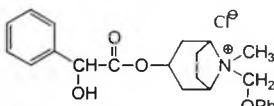


2.129c Lyspamin  
(Atr, Pap, Gd)

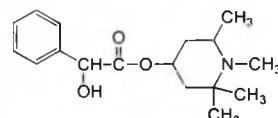
*h. Các α-hidroxi este*



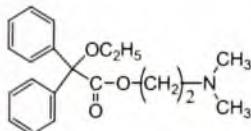
2.130a Novatrin  
(Homatromide: Atr)



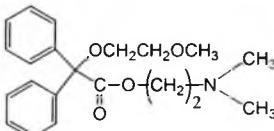
2.130b Trophenium  
(Atr)



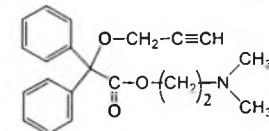
2.130c Eucatropin  
(Euphalmin: Atr, Pap, Ah)



2.130d Lysadestal  
(Atr, Pap, Gd)



2.130e Despasmin  
(Atr, Pap, Gd)



2.130f Ventrinerval  
(Atr, Pap, Gd, Nic, T)

### 3.4. Thuốc tác dụng lên hệ thống thần kinh giao cảm (*sympathetic*)

Chất truyền tín hiệu trong hệ thống thần kinh giao cảm là các catecholamin (hỗn hợp của noradrenalin và adrenalin, tỉ lệ mol 9 : 1).



Adrenalin



Noradrenalin

Trong quá trình kích thích hệ thống thần kinh giao cảm tại các nút cuối của hệ thống thần kinh sẽ giải phóng ra noradrenalin. Nó gắn vào nơi tiếp nhận của tế bào chịu tác dụng gây ra kích thích giao cảm trong cơ quan.

Chất truyền tin sẽ có hai loại thụ thể phát huy tác dụng. Một số tế bào sẽ tăng cường khả năng hoạt động, trong khi một số khác lại giảm khả năng hoạt động. Dựa vào đây, người ta phân biệt hai loại thụ thể là  $\alpha$  và  $\beta$ . Trên thụ thể  $\alpha$  ái lực hấp thu giảm theo chiều adrenalin – noradrenalin – isoprenalin, còn trên thụ thể  $\beta$  khả năng hấp thu giảm theo chiều isoprenalin – adrenalin – noradrenalin.

**Bảng 2.9.** So sánh tác dụng trên thụ thể  $\alpha$  và  $\beta$

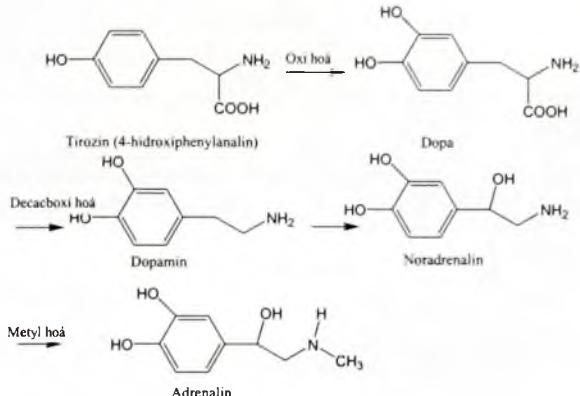
Thụ thể $\alpha$	Thụ thể $\beta$
– Tăng huyết áp (co mạch)	– Giảm huyết áp (dãn mạch)
– Co cơ tim	– Tăng cường cơ tim
– Co cơ bước	– Dãn cơ phổi
– Co cơ nâng	– Dãn cơ tử cung
– Co cơ tử cung	– Dãn cơ ruột
– Co màng pislogo	– Dãn màng pislogo
– Dãn cơ ruột	

Ở hệ thống tuần hoàn ngoại vi, sự phân chia số lượng không đều. Dưới tác dụng của sự kích thích giao cảm, noradrenalin được sinh ra trong cơ khung và mao mạch. Chúng chủ yếu gắn vào thụ thể  $\beta$ , gây ra hiện tượng giãn cơ. Còn ở thận, da và một số cơ quan khác nó gắn vào thụ thể  $\alpha$  gây ra hiện tượng co cơ. Noradrenalin và adrenalin cùng có chức năng tác dụng như nhau, song có sự khác nhau rõ rệt về khả năng liên kết vào các nơi tiếp nhận  $\alpha$  và  $\beta$ .

Các chất tổng hợp có tác dụng lên hệ thần kinh giao cảm có ái lực liên kết vào vị trí  $\alpha$ ,  $\beta$  cũng rất khác nhau, cho dù chúng có cấu trúc hoá học gần giống nhau. Có những chất chỉ có ái lực liên kết đối với một loại vị trí nhất định, ví dụ isopropylnoradrenalin chỉ gắn vào vị trí tiếp nhận  $\beta$ .

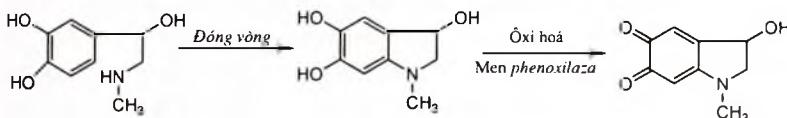
Noradrenalin được tạo ra từ tirozin và adrenalin từ noradrenalin. Noradrenalin được tích tụ ở hệ thống thần kinh giao cảm và trong nhiều tế bào của hệ thần kinh trung ương.

Trong thượng thận, trong một số tế bào não giữa, trong cơ tim, những nơi mà enzym *phenyletanolamin-N-metyltransferaza* hoạt động mạnh thì adrenalin sẽ được hình thành và được giàu lên. Chuỗi các phản ứng tạo ra noradrenalin và adrenalin trong cơ thể xem *hình 2.9*.



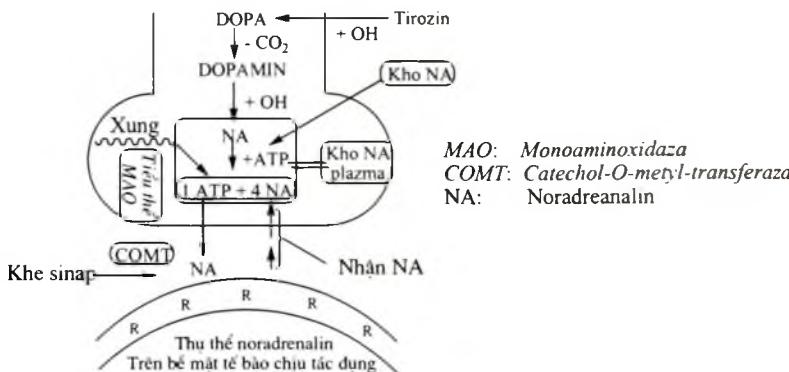
**Hình 2.9.** Sơ đồ hình thành noradrenalin và adrenalin trong cơ thể.

Ngoài ra adrenalin còn có thể bị phân huỷ theo cách đóng vòng và oxi hoá như sau.



Theo sơ đồ trên (*hình 2.9*), noradrenalin được tạo ra từ tirozin qua một chuỗi các chuyên hoá sinh hoá trong cơ thể dưới tác dụng của các enzym *tirozinhidroxilaza* (oxi hoá), enzym *dopacarboxylaza* (decarboxi hoá)... Bốn phân tử noradrenalin tạo phức với ATP và được lưu giữ trong các hốc nằm ở vị trí cuối cùng của hệ thần kinh giao cảm, có kích thước khoảng 400 - 1300A<sup>0</sup> hoặc trong các "kho" thể plazma. Thời gian bán huỷ của noradrenalin trong các kho là 2 giờ, còn ở các hốc - khoảng 24 giờ, vì thế noradrenalin trong các kho lưu trữ tham gia vào quá trình trao đổi nhanh hơn so với ở các hốc. Cần lưu ý là dòng noradrenalin di chuyển từ kho plazma

đến sê do enzym *COMT* (*catechol-O-metyltransferaza*) phân huỷ, còn dòng noradrenalin di chuyển từ các hốc lưu trữ sê do enzym *MAO* (*monoaminoxidaza*) phân huỷ.



Hình 2.10. Sơ đồ phác họa cơ chế truyền tín hiệu thần kinh của noradrenalin

Trong kho chứa noradrenalin có chứa một số amin có cấu trúc giống như của noradrenalin nên cũng được lưu trữ, vận chuyển... như một “*noradrenalin giả*” và trong một số trường hợp chúng cũng phát huy được vai trò như một thuốc chữa bệnh. Theo *Belleau*, giữa thụ thể  $\alpha$  và  $\beta$  tồn tại diện tích mà ở trung tâm  $\alpha$  phần axit photphoric liên kết ion với nhóm amino của các catecholamin, còn ở trung tâm  $\beta$  - các nhóm OH tạo phức cho – nhận. Vùng giữa  $\alpha$  và  $\beta$  là của vị trí các vòng thơm được gắn vào nhờ các lực tương tác yếu *Van der Waals*. Quá trình truyền tín hiệu của noradrenalin và adrenalin dưới tác dụng của enzym *MAO* và *COMT* xem hình 2.10.

### 3.4.1. Thuốc kích thích giao cảm

Nhóm thuốc loại này thường là các phenyletylamin, các hợp chất có nguồn gốc tự nhiên. Trong y học, nhóm chất này dùng để điều trị bệnh về hệ tuần hoàn và sẽ được đề cập chi tiết ở *Chương IV*.

### 3.4.2. Thuốc ức chế giao cảm

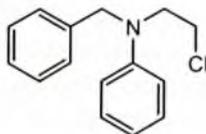
Các thuốc thuộc nhóm này ngăn cản sự truyền tín hiệu từ hạch *adrenergic* đến tế bào chịu tác dụng. Thuốc tác dụng đến hệ thần kinh giao cảm theo hai con đường: hạn chế tác dụng của noradrenalin hoặc làm giảm nồng độ noradrenalin.

#### a. Hạn chế tác dụng của noradrenalin tại thụ thể

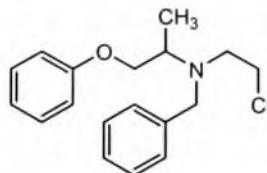
Theo cơ chế tác dụng có thể chia các thuốc thuộc nhóm này thành hai nhóm sau.

**Nhóm 1:** Thuốc ngăn cản tác dụng của noradrenalin trên thụ thể  $\alpha$

Hai đại diện tiêu biểu được sử dụng trong điều trị bệnh là dibenamin và dibenzyltin.

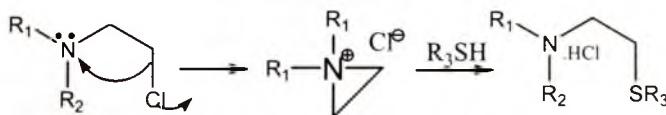


2.131a Dibenamin



2.131b Phenoxybenzamin

Trong cơ chế dibenamin đóng vòng tạo ra etilen-immonium ion. Ở trạng thái cân bằng, điện tích dương trên N sẽ chuyển dịch sang nguyên tử C lân cận và khoảng cách từ nguyên tử nitơ đến tâm của vòng ở dibenamin và noradrenalin là như nhau (trong pha sinh học). Do vậy chúng sẽ tạo liên kết với thụ thể, không cho các chất truyền tín hiệu (noradrenalin) tiếp cận thụ thể.



Các thuốc thuộc nhóm này được dùng để điều trị các bệnh huyết áp và sẽ được đề cập ở *Chương IV*.

**Nhóm 2:** Thuốc ngăn cản tác dụng của noradrenalin trên thụ thể  $\beta$

Các thuốc nhóm này cũng có tác dụng điều tiết tuần hoàn và sẽ được đề cập chi tiết hơn ở *Chương IV*.

*b. Làm giảm nồng độ noradrenalin*

Các chất thuộc nhóm này cũng được chia làm hai nhóm sau.

**Nhóm 1:** Các chất làm tê liệt enzym *tirozinhidroxilaza* hoặc làm thay đổi hướng tổng hợp noradrenalin.

Người ta đã chứng minh được rằng, hợp chất  $\alpha$ -methyl-*para*-tirozin (*p*-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>-COOH) ngăn cản có chọn lọc hoạt tính của enzym *tirozinhidroxilaza*, do vậy nó có tác dụng ngăn cản quá trình sinh tổng hợp noradrenalin. Hợp chất này đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu, song lại không có giá trị trong điều trị.

Ngoài ra, thay vì tạo ra noradrenalin, người ta sử dụng các thuốc xúi tiên cho các quá trình tạo ra sản phẩm không phải là noradrenalin. Các chất được tạo ra phải có hoạt tính kém hơn noradrenalin nhiều lần. Ví dụ: metyldopa (*dopegyt hay 3,4-dioxiphenyl- $\alpha$ -methyl-alanin*) là một trong số những hợp chất có tác dụng hạ huyết áp trên người rất hiệu quả. Từ metyldopa qua quá trình sinh tổng hợp,  $\alpha$ -metylnoradrenalin được tạo ra, có hoạt tính yếu hơn nhiều lần noradrenalin.

**Nhóm 2:** Các chất ngăn cản quá trình giải phóng noradrenalin

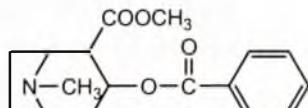
Đây là những hợp chất có tác dụng ngăn cản sự giải phóng noradrenalin từ các kho dự trữ. Cơ chế hoạt động của các chất này đến nay vẫn chưa được làm sáng tỏ. Chúng được sử dụng làm thuốc điều tiết huyết áp và sẽ được đề cập đến ở *Chương IV*.

### 3.5. Thuốc tác dụng lên hệ thần kinh ngoại biên

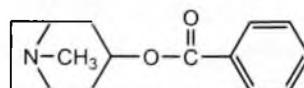
#### 3.5.1. Thuốc gây tê cục bộ (*local anestheticum*)

Đây là những hợp chất có tác dụng gây tê tạm thời làm mất khả năng truyền tín hiệu của tế bào thần kinh. Ở trạng thái tĩnh và nồng độ thấp, chúng có tác dụng ngăn cản các dòng chảy của các ion Na<sup>+</sup> và K<sup>+</sup>. Do vậy, không tạo ra được các dòng ion chuyên động, không tạo ra được điện áp trên bề mặt dây thần kinh, và vì thế, các tín hiệu không thể truyền đi tiếp được. Như vậy, cơ chế tác dụng chính xác của các chất vẫn chưa được giải thích làm rõ.

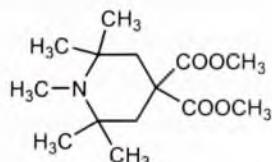
Các hoạt chất gây tê cục bộ còn có khả năng ngăn cản tác dụng của acetylcholin. Ngay từ thế kỉ 19, người ta đã phát hiện ra khả năng này của cocaine và đã đưa nó vào điều trị răng, mắt và chấn thương. Tuy nhiên cocaine có một số tác dụng phụ lên hệ thần kinh trung ương nên người ta đã thay thế nó bằng các chất có cấu trúc khung giống với của cocaine nhưng lại an toàn hơn cocaine như tropocain, eucaïn A, eucaïn B...



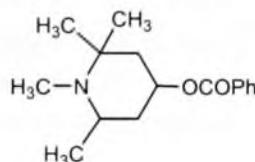
2.132 Cocain



2.133 Tropocain



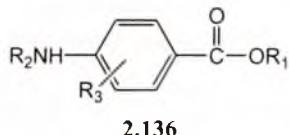
2.134 Eucaïn A



2.135 Eucaïn B

Cuối thế kỉ 19, người ta phát hiện ra rằng các dẫn xuất của axit *p*-aminobenzoic (PAB) cũng có tác dụng gây tê cục bộ. Năm 1902, người ta đưa anestesin, và năm 1905, đưa novocain vào sử dụng điều trị.

Nhìn chung, các chất gây tê cục bộ có thể là este, amit, ete, hợp chất carbonyl và có cấu trúc gồm ba phần: nhóm ura mõ (*lypophyll*), cầu nối và nhóm ura nước (*hypophyll*). Phần ura nước thường là các amin bậc 3, phần ura mõ (kì nước) thường là các vòng thơm. Những chất gây tê cục bộ quan trọng nhất là các este của axit *p*-amino-benzoic (PAB) với công thức chung như sau:



2.136

2.136a Novocain

$$R_1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$$

$$R_2 = R_3 = \text{H}$$

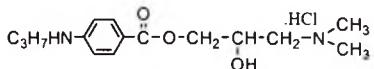
Các thuốc được sử dụng để điều trị thường có  $R_2=R_3=\text{H}$  và người ta chỉ thay đổi  $R_1$ . Đó là các chất thuộc dòng novocain.

$R_1 = -CH_2CH_2NHCH_2CH(CH_3)_2.HCl$	<b>2.136b</b>	Monocain
$-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2.HCl$	<b>2.136c</b>	Tutocain
$-CH_2C(CH_3)_2CH_2N(C_2H_5)_2.HCl$	<b>2.136d</b>	Larocain
$-CH_2CH_2CH_2N-n.Bu_2.H_2SO_4$	<b>2.136e</b>	Butacain
$-CH_2CH(CH_2-i.Pr)-NEt_2.MeSO_3H$	<b>2.136f</b>	Neucinocain
$-CH_2CH_2-N-i.Pr_2.HCl$	<b>2.136g</b>	Isocain-Schmitz

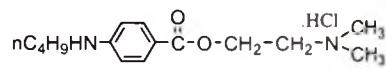
Trường hợp  $R_1 = -CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ ,  $R_2=H$  người ta có được một số thuốc tê sau.

$R_3 = -2-Cl .HCl$	<b>2.136h</b>	Nesacain (Chlorprocain, Chlóroprocain)
$-2-OH .HCl$	<b>2.136k</b>	Oxycain (Oxyprocain, Hydroxyprocain)
$-3-n.BuO .HCl$	<b>2.136l</b>	Dorsacain (Novesin, Oxybuprocain)
$-3-OPr .HCl$	<b>2.136m</b>	Pravocain (Propoxycain, Ravocain)
$-2-n.BuO .HCl$	<b>2.136n</b>	Primacain (Ambucain, Sympocain)

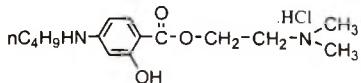
Novocain hầu như không tác dụng lên hệ thống thần kinh trung ương và ngoại biên. Khi vào máu, nó nhanh chóng được giải phóng và chiếm vị trí liên kết của acetylcholin, nhất là khi tiêm trực tiếp vào vị trí cần gây tê thì nó phát huy tác dụng một cách nhanh chóng. Các hoạt tính thông thường của novocain là làm dãn mạch, dãn cơ, làm nhão cơ trơn, giảm nôn... Trong điều trị, người ta sử dụng novocain làm thuốc gây tê cục bộ đối với các hệ thần kinh nhận và truyền tín hiệu kiêu tiếp xúc. Các thuốc gây tê cục bộ dẫn xuất của axit benzoic khác được liệt kê dưới đây.



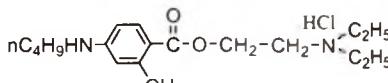
**2.137a** Cornecian



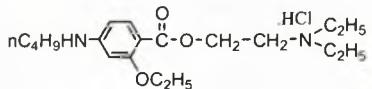
**2.137b** Medicain  
(Pantocain, Tetracain)



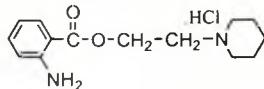
**2.137c** Salicain  
(Rhenocain, Hydroxytetracain)



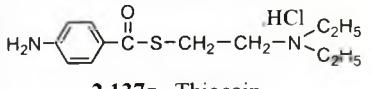
**2.137d** Bronchiocain  
(Gynodal)



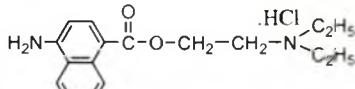
**2.137e** Prilocain



**2.137f** Lucain (Piridocain)

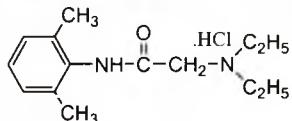


**2.137g** Thiocain

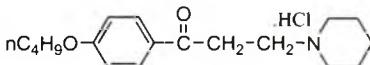


**2.137h** Naphthocain

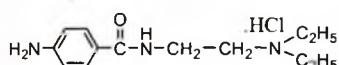
Một số các hoạt chất gây tê cục bộ thuộc các lớp chất khác như các anilit, uretan, xeton gồm:



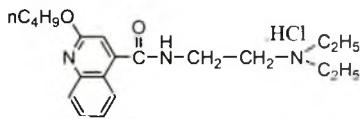
**2.138** Lidocain  
(Xylocain, Lignocain, Astracain)



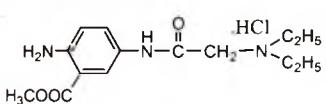
**2.139** Dyclonin  
(Dyclone)



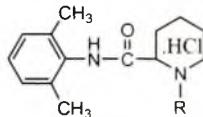
**2.140** Novocamid  
(Pronestyl, Procainamid)



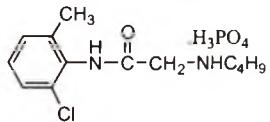
**2.141** Oxetacain  
(Mucaïne, Tepilta, Betalgil)



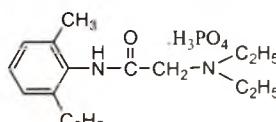
**2.142** Nirvanin



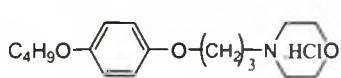
**2.143a** Scandicain (R=Me)  
**2.143b** Mepivacain (R=n.Bu)



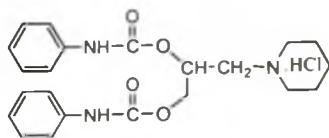
**2.144** Hostacain



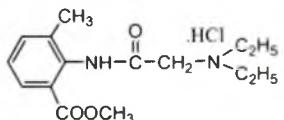
**2.145** Gravocain



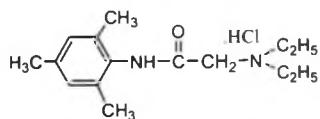
2.146 Pramocain



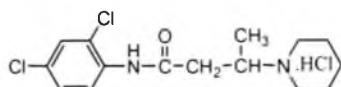
2.147 Diperodon



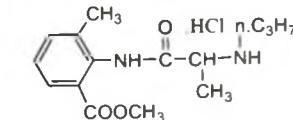
2.148 Tolycain (Baycain)



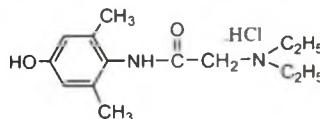
2.150 Msidicain



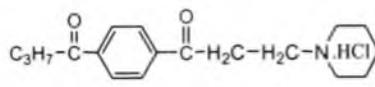
2.152 Amplicain



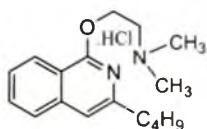
2.149 Prylocain (Xyloest, Cyanest)



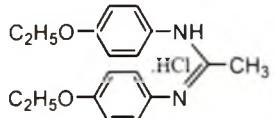
2.151 Hydroxylidocain



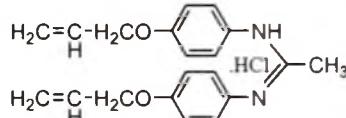
2.153 Phalocain



2.154 Quinisocain (Quotan)



2.156 Holocain (Phenacain)



2.157 Diocain

Ngoài ra, còn một số thuốc gây tê cục bộ không chứa nitơ như: benzyl ancol, O-hydroxibenzyl ancol, tricloizobutanol, menthol...

**Bảng 2.10.** Một số thuốc tê đã được sử dụng điều trị

Nhóm chất	Tên	Tên thường gọi	Dạng muối	Năm sử dụng	Nơi sử dụng	Độc tính	Hoạt tính		Cách dùng
							Cocain	Novovain	
<b>BM = Bè mặt, T = Tiêm</b>									
	Cocain	-	HCl	1884	Mỹ, châu Âu	3-5	(1)	2-3	BM
	Anaesthesia	Benzocain	-	1902	Mỹ, châu Âu	-	-	-	BM
	Butesin	Butamben	-	1926	Mỹ	-	-	-	BM
	Novocain	Procain	HCl	1905	Mỹ, châu Âu	(1)	0.1	(1)	T
	Butyn	Butacain	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1924	Mỹ	3	1	-	BM
	Panthesin	Leucinocain	-SO <sub>2</sub> H	1923	châu Âu	2	1	10	T, BM
Este	Chlorprocain	Chlorprocain	HCl	1951	Mỹ, châu Âu	1	-	1	T
	Oxiprocaïn	Hydroxyprocain	HCl	1948	châu Âu	1	-	-	T
	Novasin	Oxibuprocaïn	HCl	1951	Mỹ, châu Âu	-	10	-	BM
	Blockain	Propoxicain	HCl	1954	Mỹ	-	-	-	T
	Ophthain	Propoximetacain	HCl	1938	Mỹ	-	-	-	BM
	Cornecain	-	HCl	1951	châu Âu	10	5	5	BM
	Pantocain	Tetracain	HCl	1933	Mỹ, châu Âu	10	10	10	T, BM
	Salicain	Hydroxitetracain	HCl	1951	châu Âu	3	10	-	BM
	Lucain	Piridocain	HCl	1954	Mỹ	1	-	2	T
	Cyclain	Hexylcain	HCl	1948	Mỹ	1	1	1	T, BM
	Metycain	Pyperocain	HCl	1927	Mỹ	1	0.5	1	-
	Intracain	Paretoxicain	HCl	1944	Mỹ	1.5	-	2	T, BM
	Stadacain	-	HCl	1951	châu Âu	-	-	-	BM
	Surfacain	Syclomethycain	HCl	1946	Mỹ	1	-	-	BM
Axitamit	Nupercain	Cinchocain	HCl	1926	Mỹ, châu Âu	15-20	100	15-20	T, BM
	Oxethacain	Oxetacain	-	1961	Mỹ, châu Âu	2	500	-	BM
	Xylocain	Lidocain	HCl	1948	Mỹ, châu Âu	2	0.5	4	T, BM
	Hostacain	-	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1953	châu Âu	2	-	5	T
	Scandicain	Mepivacain	HCl	1956	Mỹ, châu Âu	2	-	2	T
	Carbostesin	Bupivacain	HCl	1968	châu Âu	8	-	5-6	T
	Gravocain	-	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1950	châu Âu	-	-	-	T
	Baycain	Tolycain	HCl	1955	châu Âu	1-2	-	3	T
	Xylonest	Prilocain	HCl	1962	Mỹ, châu Âu	1	-	4	T
	Falicain	-	HCl	1951	châu Âu	6-8	10	-	T, BM

Xêtôn, Ete , Uretan	Dyclone	Dyclonin	HCl	1955	Mỹ	-	-	-	BM
	Tronothan	Pramocain	HCl	1954	Mỹ	-	-	-	BM
	Quotan	Quinisocain	HCl	1949	Mỹ	5-10	300-1000	100	BM
	Panacain	-	HCl	1969	châu Âu	0.3	8	2-4	BM
	Diothan	Diperodon	HCl	1930	Mỹ	-	-	-	T, BM
	Holocain	Phenacain	HCl	1897	Mỹ	8	1	-	BM
Ancol	Thesit	Pistocain	-	1950	châu Âu	-	-	-	BM
	Benzylancol	-	-	1918	Mỹ, châu Âu	-	-	-	BM
	Menthol	-	-	-	Mỹ, châu Âu	-	-	-	BM

### 3.5.2. Thuốc dẫn cơ ngoại biên

Đối với hệ thống cơ ngoại biên không chỉ có thể sử dụng các chất có hoạt tính lên hệ thần kinh trung ương mà còn có thể dùng các hợp chất tác dụng lên hệ thần kinh ngoại biên để thay đổi chức năng của cơ. Có một số chất có khả năng tác dụng lên hệ thần kinh vận động và qua đó làm thay đổi khả năng hoạt động của các cơ ngoại biên. Hoạt tính nói ở đây bao hàm hoạt tính kích thích hay làm tê liệt cơ. Trong y học, các chất làm tê liệt cơ có tầm quan trọng trong nghiên cứu và điều trị.

Hệ thống dây thần kinh được phân chia có hệ thống thành nhiều nhánh. Bề mặt cuối của dây thần kinh và hệ cơ bị một vách ngăn phân chia. Tín hiệu kích thích thần kinh sẽ thông qua hệ thống này đến hệ cơ. Dưới tác dụng kích thích, acetylcholin sẽ được tạo ra trên bề mặt cuối của dây thần kinh. Nó sẽ khuếch tán vào hệ cơ, gắn vào nơi tiếp nhận của cơ quản thụ cảm và khởi động quá trình co cơ. Những chất gây tê liệt chức năng vận động cuối, trên mặt cơ sẽ chiếm mất thu thế của acetylcholin, do đó acetylcholin không thể phát huy được hoạt tính sinh học.

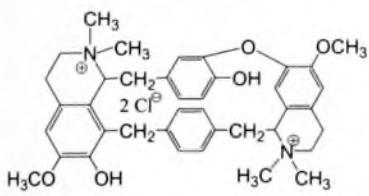
Sự ức chế truyền tín hiệu có thể được tiến hành theo hai con đường.

a. Diện tích bề mặt cuối, dưới sự tác dụng của acetylcholin sẽ bị phân cực, do vậy độ nhạy cảm của màng đối với acetylcholin giảm. Thuốc hoạt động theo cơ chế này được gọi là các chất dẫn cơ ổn định màng.

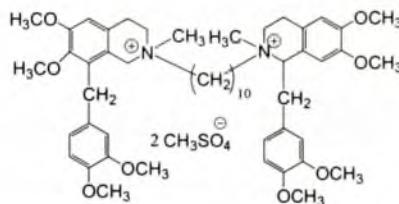
b. Bề mặt cuối luôn ở trạng thái không phân cực, do vậy tín hiệu kích thích không thể được truyền đi. Các thuốc này được gọi là các chất dẫn cơ tạo sự không phân cực.

Có rất ít chất hoạt động theo cơ chế b, mà phần lớn theo cơ chế a hoặc cả hai. Trong y học, người ta sử dụng chất dẫn cơ trong điều trị ngoại khoa theo đường tiêm hoặc truyền dịch, không qua đường uống vì chúng khó được hấp thu bằng đường ruột.

Về cấu trúc hóa học, hầu hết các chất dẫn cơ ngoại biên đều là các muối amoni, giữa hai nguyên tử nitơ là một mạch khoảng 10 nguyên tử cacbon. Dưới đây là hoạt chất *D*-tubocuratin clorua (curatin - HAF) và laudolisin (laudeximethylsunphat).



2. 158 Curatin - HAF



2. 159 Laudolisin

Các thuốc dẫn cơ có thể làm mất hoạt tính bằng các chất gây tê liệt enzym *cholinesteraza* như neostigmin (neostigmin đẩy acetylcholin ra khỏi thụ thể của nó).

## II.4. TỔNG HỢP THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THẦN KINH

### 4.1. Thuốc giảm đau

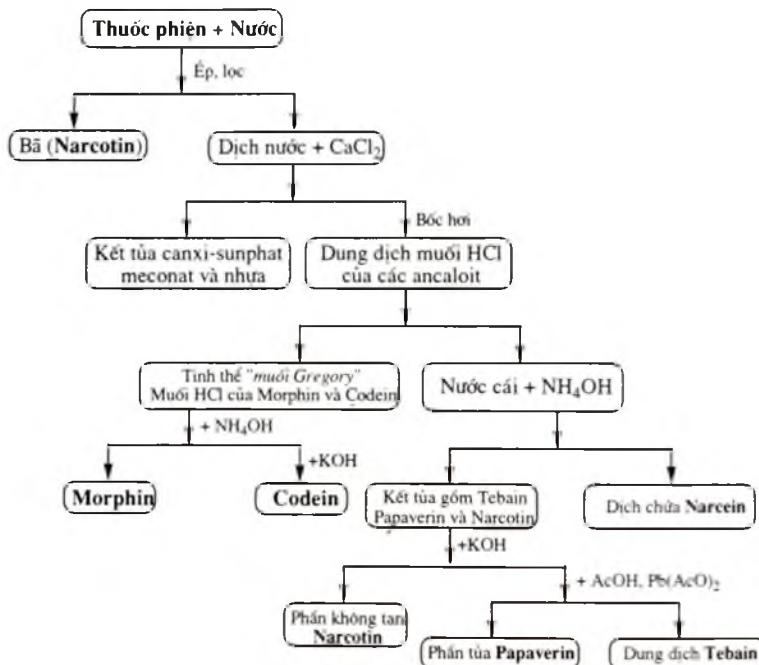
#### a. Morphin

Morphin là một ancaloit có trong thuốc phiện. Thuốc phiện được trích từ quả cây *Anh túc* (*Papaver Somniferum*, họ Papaveraceae). Trong thuốc phiện có tới 25 - 30 ancaloit ở dạng muối của axit meconic, hàm lượng morphin có thể chiếm tới 30% trong nhựa *Anh túc*. Về mặt hoá học các ancaloit của nó được chia làm 2 nhóm.

Dẫn xuất khung phenantran gồm: morphin, codein, tebain...

Dẫn xuất khung isoquinolin gồm: narcotin, papaverin, narein, apomorphin...

Morphin đã được tổng hợp toàn phần năm 1952 (*Gates, Tschudi*), tuy nhiên do giá thành cao, nên ngày nay người ta vẫn sử dụng morphin chiết tách từ nhựa *Anh túc*. Morphin được đưa vào sử dụng ở dạng muối HCl, màu trắng, không mùi, vị đắng, tan trong nước với tỷ lệ 1/25, trong cồn với tỷ lệ 1/45. Nóng chảy và phân huỷ ở  $290^{\circ}\text{C}$ . Phân lập morphin từ quả Anh túc có thể thực hiện theo phương pháp *Robertson - Gregory* hoặc phương pháp *Canhepskaia - Kliatskin*. Dưới đây là sơ đồ (hình 2.11) phân lập morphin theo phương pháp *Robertson - Gregory*.

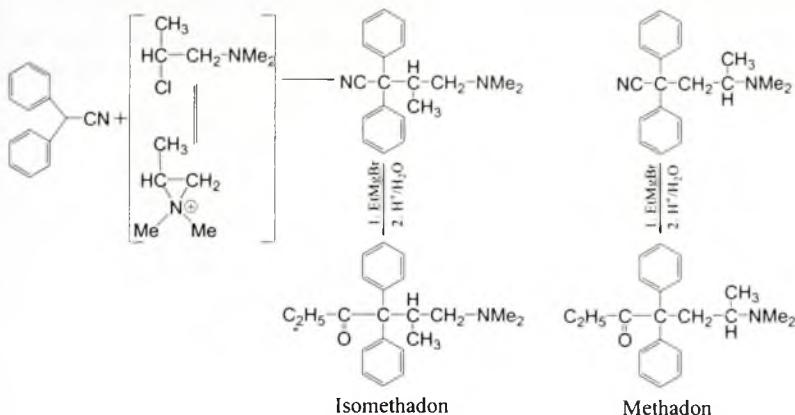


**Hình 2.11.** Sơ đồ phân lập morphin theo *Robertson-Gregory*.

### b. Các thuốc giảm đau methadon

Methadon được đưa vào sử dụng ở dạng muối HCl (methadonium clorua) là chất bột trắng, không mùi, có vị đắng, tỷ lệ tan trong nước 1/12.

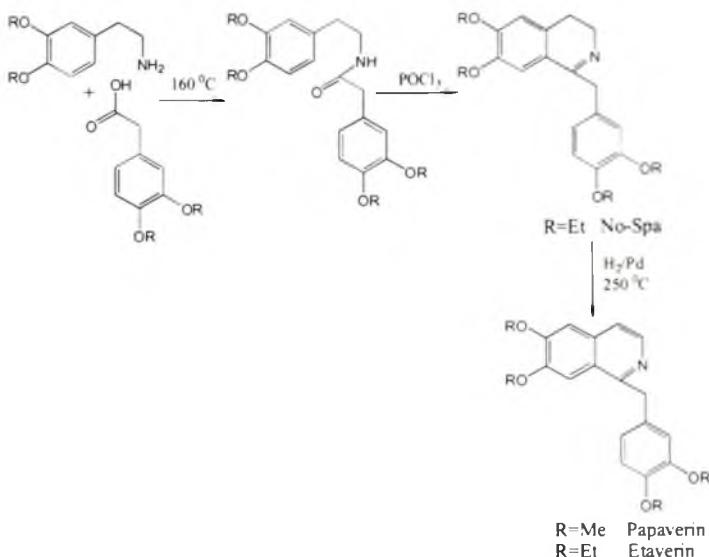
Dung dịch của nó trung tính hoặc axit yếu. Methadon được điều chế theo sơ đồ sau (*hình 2.12*).



*Hình 2.12.* Sơ đồ tổng hợp methadon.

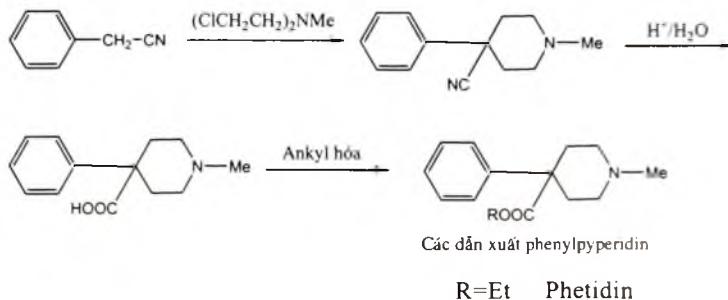
c. *Thuốc dẫn cơ trơn (giảm đau dạ dày, ruột, hệ thống tiết niệu, mệt...)*

Papaverin. Etaverin. No-Spa đều là các thuốc được sử dụng ở dạng thuốc tiêm (muối HCl). Có tác dụng dẫn cơ thẳng, giảm đau dạ dày, ruột, đường tiết niệu và sỏi mật. Ngoài ra chúng còn làm dẫn mạch máu ngoại vi và não. Papaverin.HCl ở dạng tinh thể bột màu trắng, không mùi, vị đắng tan trong nước, cồn và  $\text{CHCl}_3$ , với tỷ lệ lần lượt là 1/40, 1/50 và 1/8. Papaverin dạng bazơ có điểm nóng chảy  $144-150^\circ\text{C}$ . Etaverin.HCl có điểm nóng chảy  $186-188^\circ\text{C}$  tan trong nước với tỷ lệ 1/40, có độc tính thấp hơn Papaverin. No-Spa.HCl nóng chảy ở  $208-212^\circ\text{C}$ , tan vừa phải trong nước, tan tốt hơn trong cồn và  $\text{CHCl}_3$ . No-Spa có hoạt tính mạnh hơn Papaverin và Etaverin. Tổng hợp các chất này xem *hình 2.13*.



**Hình 2.13.** Sơ đồ tổng hợp các dẫn xuất papaverin.

Phetidin (dạng muối HCl, R=Et) là bột tinh thể màu trắng, không mùi, vị đắng, nóng chảy ở  $185\text{--}189^{\circ}\text{C}$ , là hoạt chất trong thuốc tiêm Dolargan (Dolantin) dùng làm thuốc giảm đau, dãn cơ trơn rất tốt cho điều trị đau mệt, thận (sỏi mật, thận). Tuy nhiên, hạn chế của nó là gây nghiện. Nó được tổng hợp theo sơ đồ sau (**hình 2.14**).

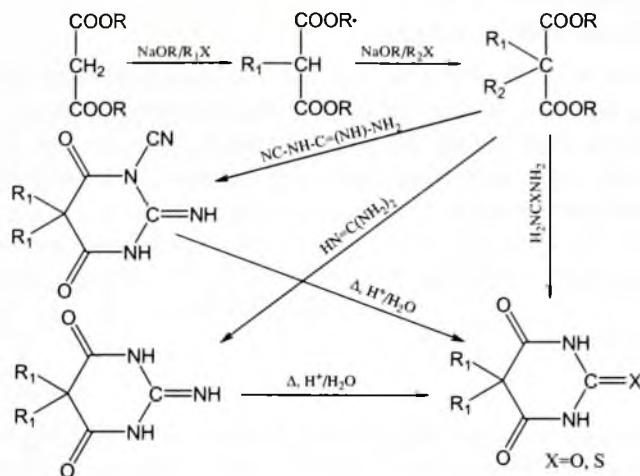


**Hình 2.14.** Sơ đồ tổng hợp các dẫn xuất phetidin.

## 4.2. Tông hợp một số thuốc ngủ

### a. Các thuốc ngủ dẫn xuất barbiturat

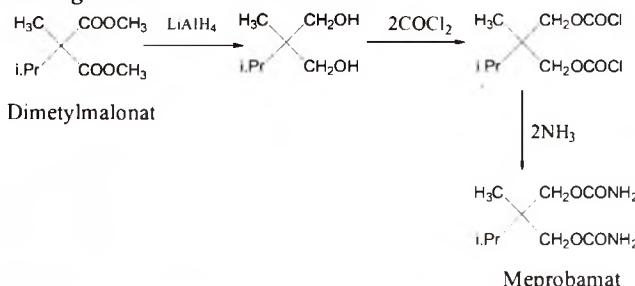
Các thuốc thuộc nhóm này ngoài hoạt tính gây ngủ còn có một số tác dụng khác như an thần, chữa động kinh... Chúng được tổng hợp theo sơ đồ chung sau (hình 2.15).



Dẫn xuất barbiturat ( $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Aryl, ankyl, H}$ )

Hình 2.15. Sơ đồ tổng hợp một số thuốc ngủ barbiturat.

### b. Thuốc ngủ khác



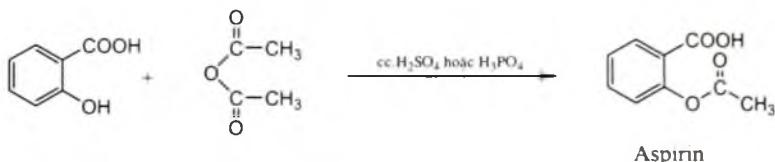
Hình 2.16. Sơ đồ tổng hợp meprobamat.

Meprobamat là thuốc ngủ tốt dẫn xuất ancol, tinh thể bột trắng, khó tan trong nước, tan tốt trong cồn và CHCl<sub>3</sub>, là hoạt chất trong thuốc ngủ Andaxin, cũng như các dẫn xuất barbirurat nó cũng có thêm hoạt tính dẫn cơ, an thần. Nó được điều chế theo sơ đồ **hình 2.16**.

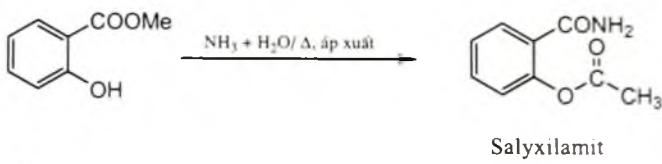
#### 4.3. Tông hợp thuốc hạ sốt

##### a. Các dẫn xuất axit salixilic

Aspirin là tinh thể bột trắng, mùi dấm nhẹ, vị đắng tan trong 300 phần nước, 5 phần cồn và 20 phần CHCl<sub>3</sub>. Nhiệt độ nóng chảy ở 128 hoặc 136,5°C tùy thuộc vào dung môi kết tinh (do nó kết tinh ở 2 dạng) là hoạt chất giảm đau, hạ sốt, giảm viêm trong thuốc viên Istopyrin, được điều chế theo phương trình phản ứng sau.

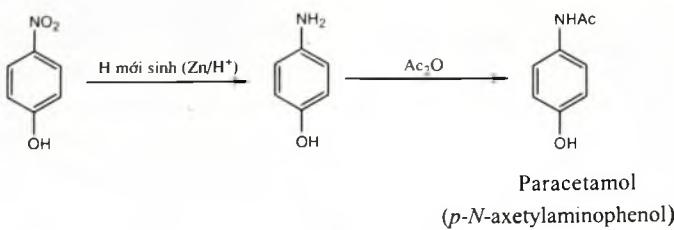


Salyxilamit là các tinh thể màu trắng, không mùi vị, tan trong 600 phần nước, 8 phần cồn. Nhiệt độ nóng chảy 139 - 142°C. Sử dụng làm thuốc giảm đau, hạ sốt (Hoạt chất trong thuốc viên nén Eggosalil) được tổng hợp theo phản ứng sau.



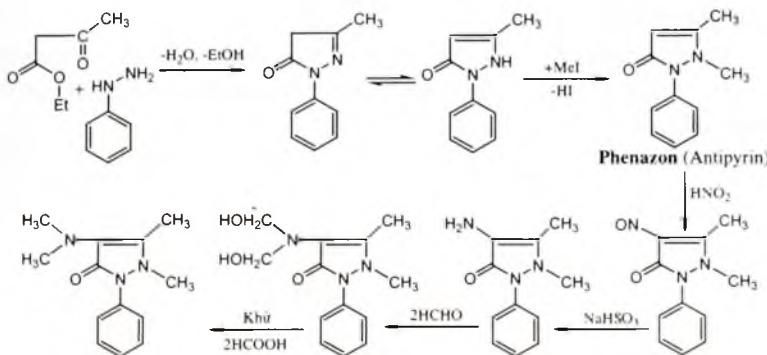
##### b. Dẫn xuất của anilin

Paracetamol là tinh thể bột màu trắng, không mùi, vị đắng, ít tan trong nước, tan tốt trong cồn, có điểm nóng chảy 168 - 171°C. Được sử dụng làm thuốc dạng viên nén ở nhiều loại dược phẩm như: Decongen, Paracetamol, Tiffy.... được sử dụng để điều trị giảm sốt, giảm đau. Paracetamol được điều chế theo phản ứng sau.



### c. Dẫn xuất của pyrazolon

Cũng như các dẫn xuất của axit salixilic và anilin, các hợp chất pyrazolon như: Phenazon, Aminopheazon được dùng để điều trị hạ sốt, giảm đau. Phenazon là bột trắng, không mùi, vị đắng nhẹ, tan tốt trong nước, cồn và  $CHCl_3$ , ít tan trong ête. Nhiệt độ nóng chảy  $109 - 113^\circ C$ . Aminopheazon là bột tinh thể trắng, không mùi, vị mặn đắng nhẹ, tan tốt trong nước, cồn  $CHCl_3$ , và ête, nhiệt độ nóng chảy  $107 - 109^\circ C$ . Chúng được tổng hợp theo sơ đồ **hình 2.17**.



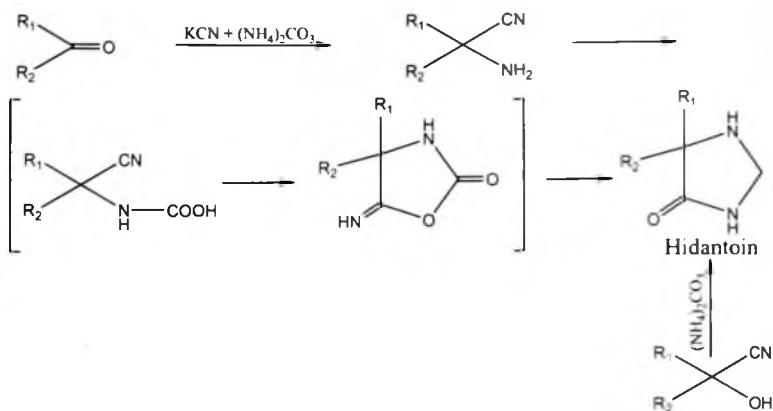
Aminophenazon (Irgapyrin)

**Hình 2.17.** Sơ đồ tổng hợp các pyrazolon.

## 4.4. Tổng hợp thuốc chữa động kinh

### a. Dẫn xuất hidantoin

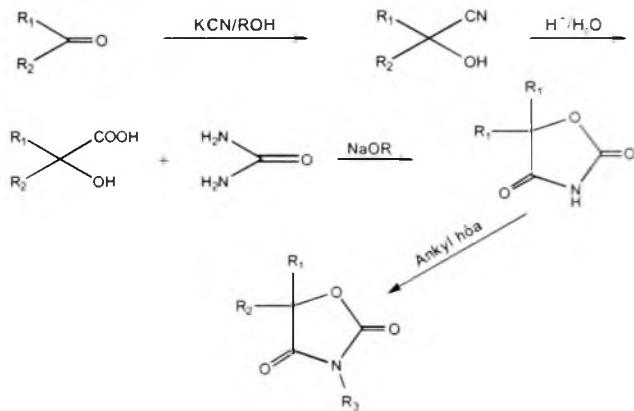
Phenytoin ( $R_1 = R_2 = Me$ ) là tinh thể bột trắng, không tan trong nước ( $pK_a = 9,2$ ) dùng điều trị giật cẳng thẳng thần kinh, chữa động kinh. Nó là hoạt chất trong viên nén Diphendan và được tổng hợp theo chuỗi phản ứng sau (**hình 2.18**).



**Hình 2.18.** Sơ đồ tổng hợp các hidantoin.

### b. Dẫn xuất oxazolidon

Các chất nhóm này trước đây được sử dụng làm thuốc ngủ. Hiện nay, chủ yếu để điều trị chấn động kinh rất tốt. Chúng được tổng hợp theo sơ đồ chung sau (**hình 2.19**).

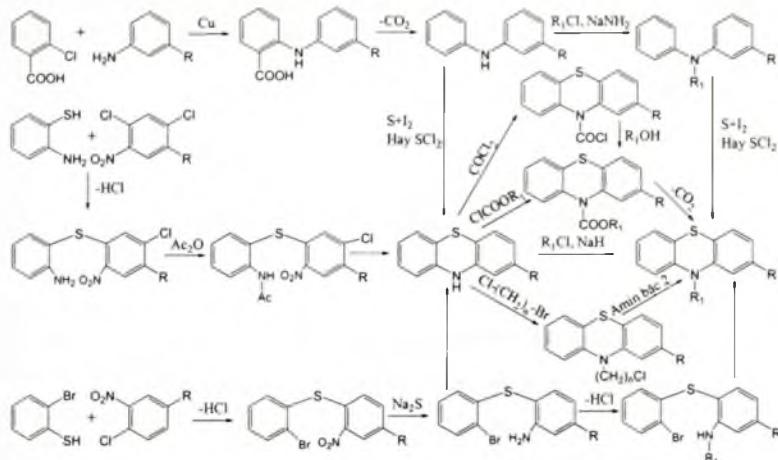


Dẫn xuất oxazolidon (R có thể ankyl mạch ngắn, H)

**Hình 2.19.** Sơ đồ tổng hợp các oxazolidon.

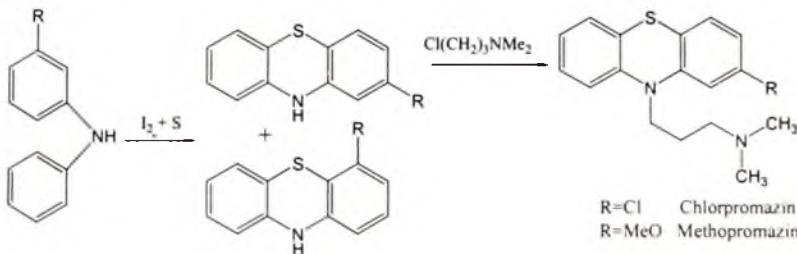
### c. Dẫn xuất phentiazin (Phenotiazin)

Các dẫn xuất phentiazin có rất nhiều tác dụng, ngoài hoạt tính an thần chữa động kinh tốt, chúng còn có các tác dụng khác như: gây ngủ, gây mê, dẫn cơ, chống nôn, chống dị ứng, gây tê cục bộ... Sơ đồ chung để tổng hợp loại chất này được thể hiện trên **hình 2.20**.



**Hình 2.20.** Sơ đồ tổng hợp các phentiazin.

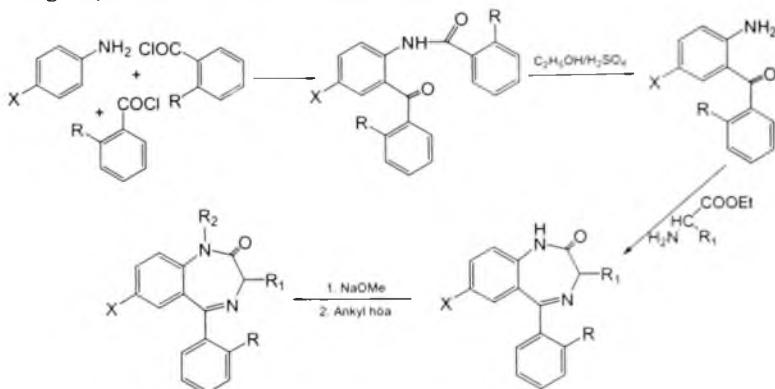
Chlopromazin và methopromazin được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng sau (**hình 2.21**).



**Hình 2.21.** Sơ đồ tổng hợp clopromazin và methopromazin.

d. Dẫn xuất benzodiazepam

Các thuốc nhóm này có hoạt tính an thần, chữa động kinh, và gây ngủ. Chúng được điều chế theo sơ đồ hình 2.22.



Dẫn xuất 2H-1,4-benzodiazepin-2-on

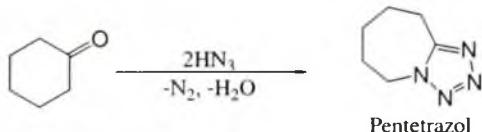
Hình 2.22. Sơ đồ tổng hợp dẫn xuất 2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Các dẫn xuất 7-Cl-1,4-benzodiazepin (X = Cl)			
Tên chất, biệt dược	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R
Diazepam (Valium, Seduxen)	CH <sub>3</sub>	H	H
Nordazepam (Calmday, Madar)	H	H	H
Oxazepam (Adumbran, Serax)	H	OH	H
Temazepam (Cerepax, Levanxol)	CH <sub>3</sub>	OH	H
Fludiazepam (Erispan)	CH <sub>3</sub>	H	F
Iormetazepam (Loramet, Noctamid)	CH <sub>3</sub>	OH	Cl
Halazepam (Paxipam)	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	H
Quazepam (Centrane, Dormalin)	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	F
Các dẫn xuất 7-Bromo-1,4-benzodiazepin (X = Br)			
Metaclazepam (Talis)	CH <sub>3</sub>	H	Cl
Các dẫn xuất 7-Nitro-1,4-benzodiazepin (X = NO <sub>2</sub> )			
Nitrazepam (Eunoctin, Mogadon)	H	H	H
Nimetazepam (Elimin, Hypnon)	CH <sub>3</sub>	H	H
Clonazepam (Clonopin, Rivotril)	H	H	Cl
Flunitrazepam (Rohypnol, Roipnol)	CH <sub>3</sub>	H	F

## 4.5. Tông hợp thuốc hồi sức, thuốc kích thích và ức chế enzym cholinesteraza

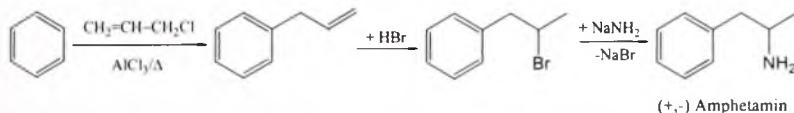
### a. Thuốc hồi sức

Pentetrazol (Tetracor) là các tinh thể bột không màu, vị đắng, tan tốt trong nước, cồn và CHCl<sub>3</sub>, có điểm nóng cháy 58 - 60°C. Là hoạt chất thuốc tiêm Tetracor nó là thuốc kích thích thần kinh trung ương mạnh, tăng cường hô hấp và vận động. Pentetrazol được tổng hợp theo phương trình phản ứng sau.

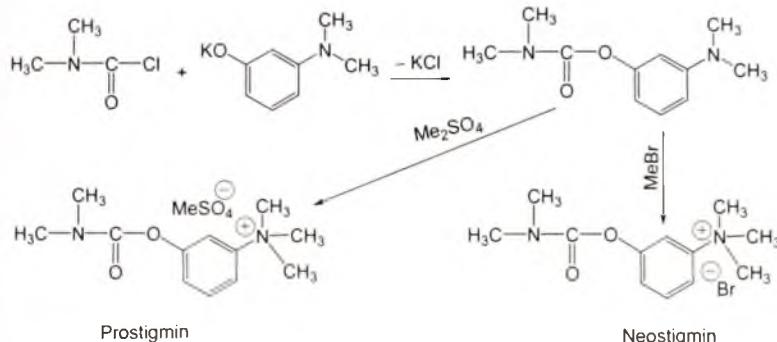


### b. Thuốc kích thích

Amphetamine là các tinh thể bột không màu, nóng chảy ở 200 - 203°C. Được sử dụng ở dạng muối H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, có tác dụng làm mất hoạt tính của thuốc ngủ, ancol, morphin, làm mất cảm giác mệt mỏi, gây khoái cảm, tăng cường khả năng làm việc. Tuy nhiên, nó là thuốc gây nghiện.



### c. Thuốc ức chế enzym cholinesteraza

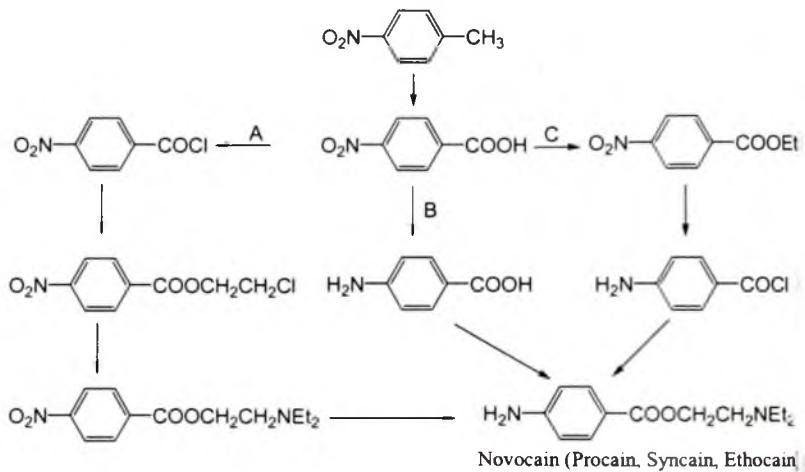


**Hình 2.23.** Sơ đồ tổng hợp neostigmin và prostigmin.

Neostigmin, Prostigmin có tác dụng co con ngươi mắt, kích thích cơ trơn, tăng cường hoạt động của ruột. Chúng là hoạt chất của thuốc tiêm (Stigmosan), hay thuốc viên uống. Tông hợp các chất Neostigmin, Prostigmin xem *hình 2.23*.

#### 4.6. Tông hợp thuốc gây tê cục bộ

Novocain và các dẫn xuất của nó được người ta tổng hợp theo sơ đồ chung sau (*hình 2.24*).



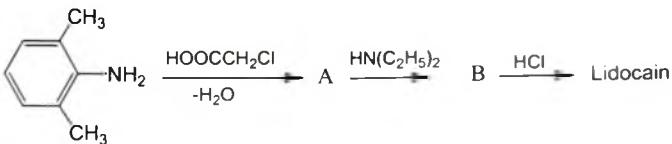
**Hình 2.24.** Sơ đồ tổng hợp các chất dạng novocain.

## CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Hãy nêu những đặc điểm cơ bản trong cấu tạo và chức năng của hệ thần kinh.
2. Hãy nêu một số đặc điểm cơ bản và cách phân loại thuốc tác dụng lên hệ thần kinh.
3. Cho biết tên gọi, công thức cấu tạo, vai trò của một số chất dẫn truyền thần kinh chủ yếu. Hãy trình bày cơ chế hoạt động của các chất dẫn truyền thần kinh.
4. Liệt kê các loại thuốc chủ yếu tác dụng lên hệ thần kinh trung ương. Phân biệt chức năng của thuốc gây mê, thuốc giảm đau, thuốc hạ sốt, cho ví dụ minh họa.
5. Thuốc giảm đau là gì? Phân loại thuốc giảm đau. Hãy trình bày cơ chế tác dụng của thuốc giảm đau, cho ví dụ minh họa.
6. Cho biết chức năng của hệ thần kinh thực vật. Phân biệt cơ chế tác dụng của thuốc tác dụng lên hạch, lên hệ thần kinh giao cảm và phó giao cảm. Cho ví dụ minh họa.
7. Cho biết quá trình hình thành và phân huỷ adrenalin và noradrenalin trong cơ thể. Vai trò của chúng đối với hệ thần kinh. Nêu một số ví dụ về thuốc gây mê liệt giao cảm.
8. Hãy trình bày cơ chế kích thích thần kinh phó giao cảm của acetylcholin và cho ví dụ về một số thuốc làm mê liệt thần kinh phó giao cảm.
9. Trầm cảm và stress là gì? Nguyên nhân gây bệnh? Trình bày đặc điểm, cơ chế tác dụng của thuốc làm mê liệt hoặc ức chế enzym MAO.
10. Thuốc gây mê cục bộ là gì? Nêu các đặc điểm cấu tạo, cơ chế hoạt động của thuốc gây mê cục bộ và thuốc dẫn cơ ngoại biên.

## BÀI TẬP

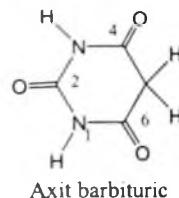
**II.1.** Lidocain clohidrat (2-diethylamino-2',6'-dimetylaxetanilit clohidrat) là thuốc gây mê và chữa loạn nhịp tim có thể được điều chế từ xylidin (2,6-dimetylaniuin) theo sơ đồ sau.



a. Hãy hoàn thành các phương trình phản ứng theo sơ đồ trên.

b. Dự đoán khả năng tan trong nước và trong các dung môi hữu cơ, tính chất hoá học đặc trưng của lidocain.

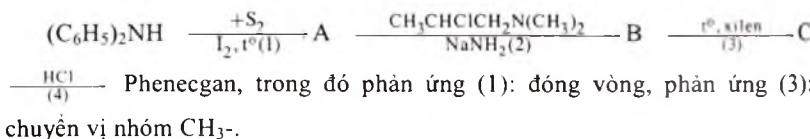
**II.2.** Axit barbituric là sản phẩm đóng vòng giữa axit malonic và carbamit. Bản thân axit không có tác dụng sinh học đáng kể nào, nhưng các dẫn xuất thế ở vị trí 1,5 lại có tác dụng ức chế thần kinh trung ương và được sử dụng làm thuốc an thần, gây ngủ, gây mê ngắn hạn.



Hãy viết các phương trình phản ứng điều chế axit barbituric từ axit malonic và urê (carbamit).

Viết phương trình phản ứng khi hòa tan axit barbituric trong dung dịch NaOH. Nếu đem đun nóng dung dịch này thì sẽ thu được những sản phẩm gì? Giải thích.

**II.3.** Phenergan là thuốc kháng histamin mạnh, có tác dụng gây tê tại chỗ và gây ngủ mạnh. Phenergan có thể được tổng hợp theo sơ đồ sau.



Hãy hoàn thành các phương trình phản ứng theo sơ đồ trên.

**II.4.** Trimetadion (3,5,5-trimetyloxazolidin-2,4-dion) là dẫn xuất của dị vòng 1,3-oxazolidin (dị vòng no 5 cạnh, chứa nitơ và oxi), được sử dụng để điều trị cơn động kinh nhẹ (không lên cơn). Hãy thiết lập sơ đồ phản ứng điều chế trimetadion từ axeton, ancol etylic và các hóa chất vô cơ, hữu cơ cần thiết khác.

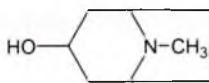
**II.5.** Ephedrin là ancaloit của một số loài thuộc chi *Ephedra*, được phân lập lần đầu tiên từ cây Ma hoàng (năm 1887). Ephedrin có tác dụng cường giao cảm, kích thích thần kinh trung ương. Ephedrin có thể được tổng hợp theo sơ đồ sau.



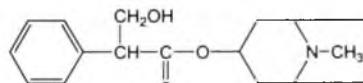
a. Hoàn thành các phương trình phản ứng theo sơ đồ trên.

b. Cho biết ephedrin có bao nhiêu đồng phân lập thể. Trong số các đồng phân đó, chỉ có đồng phân *D*(-)-*erythro*-ephedrin là có tác dụng dược lí. Hãy viết công thức Fisher cho đồng phân lập thể này.

**II.6.** Atropin là một ancaloit thiên nhiên, có tác dụng ức chế hệ thần kinh phó giao cảm (giãn đồng tử, kháng bài tiết...), lần đầu tiên được chiết tách từ rễ cây *Atropa belladonna* vào năm 1833. Ngày nay, atropin có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau. Hãy viết các phương trình phản ứng tổng hợp atropin tropanol, axetophenon và các hóa chất vô cơ cần thiết.

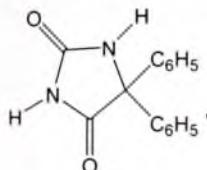


Tropanol



Atropin

**II.7.** Các dẫn xuất của hidantoin có tác dụng gây mê, trong đó, nirvanol là dẫn xuất được sử dụng lần đầu tiên vào năm 1916.



Nirvanol

Hãy viết các phương trình phản ứng tổng hợp nirvanol từ phenyl etyl xeton và các hóa chất vô cơ cần thiết.

## Chương III

# HOÁ HỌC TRỊ LIỆU

### III.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ HOÁ HỌC TRỊ LIỆU

#### 1.1. Khái niệm về hoá học trị liệu

Hoá học trị liệu được hiểu là phương pháp chữa bệnh, trong đó người ta sử dụng các chất hoá học để điều trị các mầm bệnh có nguồn gốc động, thực vật (vi khuẩn, virút, ký sinh trùng, nấm, amip, giun sán...) bao gồm cả các khối u.

Các thuốc có tác dụng hoá trị liệu được gọi là các chất hoá trị liệu (*chemotherapeuticum*).

#### 1.2. Phân loại các chất hoá trị liệu

Người ta có thể phân loại các chất hoá trị liệu (*chemotherapeuticum*) theo nhiều cách.

##### a. Phân loại theo nguồn gốc

- ✓ Các thuốc kháng sinh được sản xuất bằng phương pháp lên men vi sinh.
- ✓ Các chất *chemotherapeuticum* tổng hợp hoặc bán tổng hợp.

Không thể phân chia rõ ràng giữa chúng, do ngày nay rất nhiều thuốc kháng sinh đã được tổng hợp toàn phần hoặc được bán tổng hợp thay đổi các nhóm chức từ các chất thu được sau khi lên men vi sinh.

##### b. Phân loại theo phương pháp sử dụng

- ✓ Thuốc sát trùng

Dùng để sát trùng da, niêm mạc, ruột, đường niệu đạo...

\* **Chú ý:** Các chất sát trùng được dùng trong các lĩnh vực sau không được gọi là phương pháp hoá trị liệu.

– Trong công nghiệp đồ hộp dùng để bảo quản các chất hữu cơ để phân huỷ

- Sát trùng tay, quần áo trước phẫu thuật...
- Vô trùng (sterile) các dụng cụ phẫu thuật, các thiết bị lén men vi sinh...
- ✓ Các chất hoá trị liệu (*chemotherapeuticum*) hệ thống

Thông qua máu và hệ bạch cầu phát huy tác dụng chữa bệnh tại các cơ quan khác nhau.

#### *c. Phân loại theo thời điểm sử dụng*

- ✓ Thuốc sử dụng chống dịch: Để bảo vệ các bệnh nhân bị nhiễm dịch (viêm màng não, sốt rét...).
- ✓ Các chất hoá trị liệu (*chemotherapeuticum*): Để điều trị các triệu chứng bệnh sau khi xuất hiện.

#### *d. Phân loại theo các mầm bệnh*

- ✓ Các thuốc kháng vi khuẩn
- ✓ Các thuốc kháng kí sinh trùng
- ✓ Các thuốc chống nấm
- ✓ Các thuốc tẩy giun sán
- ✓ Các thuốc kháng virút
- ✓ Các thuốc chống ung thư

#### *e. Phân loại theo lớp chất*

Cách phân loại này thường dùng trong từng nhóm có cùng tác dụng sinh học.

## **III.2. THUỐC KHÁNG VI KHUẨN**

### **2.1. Giới thiệu chung về vi khuẩn**

Vi khuẩn là thực thể sống đơn bào nguồn gốc thực vật, có độ dài khoảng 0,7 - 30 µm, rộng 0,5 - 1,4 µm. Cấu tạo của chúng gồm.

**Thành tế bào:** Được hình thành từ chất murein, một polymé cacbonhydrat-peptit, độ dày thành tế bào của *Gram(+)* khoảng từ 0,15 - 0,35 µm, của *Gram(-)* vào khoảng 0,06 - 0,09 µm.

**Màng tế bào:** Nằm sau thành tế bào, được tạo thành từ protein và lipit. Nó điều khiển sự thẩm thấu các chất dinh dưỡng và các sản phẩm trao đổi chất.

**Cytoplasma** (tế bào chất): Là khái được bao bọc bởi màng tế bào bao gồm các enzym, RNA, ribosoma (*nơi sinh tổng hợp protein*) và các nucleotit. Các chất này lưu trữ thông tin phiên mã gen xác định dưới dạng DNA. Các nucleotit ở các vi khuẩn bậc cao hơn sẽ tạo thành nhân tế bào.

Vi khuẩn phát triển bằng cách phân bào, quá trình này gồm nhiều pha: *tiềm phát, phát triển nhanh, phát triển bùng nổ, phát triển chậm lại, ổn định và chết*. Dùng hoá trị liệu người ta có thể tác dụng vào quá trình phát triển của vi khuẩn bằng 2 cách.

– Dùng các thuốc có tác dụng sát khuẩn (ví dụ penicillin) để giết chết các vi khuẩn. Do vậy, sau giai đoạn phát triển bùng nổ, đường cong phát triển của vi khuẩn sẽ có nồng độ tế bào tiếp cận 0.

– Dùng các thuốc ức chế vi khuẩn (không có tác dụng giết các tế bào vi khuẩn) ngăn cản sự phát triển của chúng, dần đưa nồng độ tế bào vi khuẩn về 0 nhờ bạch cầu tiêu diệt.

Về phân loại vi khuẩn, có thể theo nhiều quan điểm khác nhau, nhưng người ta đã dùng khả năng hấp thu màu của vi khuẩn do Gram phát hiện để phân loại chúng.

– Vi khuẩn Gram (+) hấp thu phẩm màu cánh gián, sau khi xử lý bằng dung dịch KI sẽ chuyển màu xanh đen và dùng ancol không thể rửa sạch.

– Vi khuẩn Gram (-) không hấp thu phẩm màu, sau khi rửa bằng dung dịch fucsin sẽ cho màu đỏ.

Một vài vi khuẩn quan trọng nhất và các bệnh chúng gây ra.

Họ	Loài	Khả năng nhuộm màu Gram	Bệnh	Thuốc
Micrococcaceae (Coccus=Khuẩn cầu)	<i>Staphylococcus aureus, Micrococcus pyogenes</i>	+	Viêm tai giữa, viêm phổi, nhiễm trùng, ...	Benzylpenicillin, kanamycin, gentamycin, Cephalotin
Streptococcaceae (Coccus)	<i>Streptococcus pyogenes, Faecalis, viridans, Diplococcus pneumoniae</i>	+	Viêm màng não, ...	Benzylpenicillin, Cephalotin, Erythromycin, Chlorocid

Họ	Loài	Khả năng nhuộm màu Gram	Bệnh	Thuốc
Corynebacteriaceae ( <i>Bacillus</i> =Khuẩn hình que)	<i>Corynebac. pyogenes</i> <i>diphtheriae</i>	+	Nhiễm trùng...	Benzylpenicillin, Erythromycin
Bacillaceae ( <i>Bacillus</i> )	<i>Bacillus anthracis</i> <i>Cristidium tetani</i>	+	Uốn ván, hoại thư...	Benzylpenicillin, Erythromycin
Neisseriaceae ( <i>Coccus</i> )	<i>Neisseria, gonorrhoeae, meningococcus</i>	-	Bệnh lậu, viêm màng não...	Benzylpenicillin, Erythromycin, Tetran, Ampicillin
Enterobacteriaceae ( <i>Bacillus</i> )	<i>E-Coli</i> , <i>Proteusvulgaris</i> <i>Salmonella typhi</i> , <i>Shigela</i> <i>Dysenteriae</i>	-	Nhiễm trùng dạ dày, đường tiết niệu...	Tetran, polimycin, kanamycin, Cephalotin, Ampicillin
Pseudomonadaceae ( <i>Bacillus</i> )	<i>Pseudomonas, aeruginosa, Vibrio comma</i>	-	Viêm màng não, nhiễm trùng đường tiết niệu,	Tetran, Chlorocid, Erythromycin, polimycin
Brucellaceae ( <i>Bacillus</i> )	<i>Brucella melitensis</i> <i>Pasteurella pestis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Hemophylusinfluenzae</i>	-	Cúm, dịch bệnh lây nhiễm, viêm tai giữa, viêm màng não...	Tetran, Chlorocid, Erythromycin, polimycin
Actinomycetaceae ( <i>Bacillus</i> )	<i>Actinomyces, israeli</i>		Nhiễm trùng miệng, phổi	Tetran, Erythromycin, Benzylpenicillin
Mycobacteriaceae ( <i>Bacillus</i> )	<i>Mycobacterium, Tuberculosis, leprae</i>		Lao phổi (TBC)	INH, streptomycin, PAS, Ethambutol
Treponemataceae ( <i>Spirillum</i> )	<i>Treponema, pallidum</i> , <i>Borrelia, recurrentis</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Mycoplasma, pneumoniae</i> , <i>Rickettsia, Prowazekii</i> , <i>Chlamydia, psitacii</i> , <i>Trachomatis</i>		Sốt rét, viêm phổi, giang mai, mắt hột, bệnh trùng xoắn móc câu...	Sunphonamit, Benzylpenicillin, Tetran, Chlorocid

## 2.2. Các dẫn xuất halogen

### a. Cơ chế tác dụng

Các hợp chất hữu cơ chứa halogen có tính sát khuẩn đối với cả vi khuẩn Gram(+) và Gram(-) theo cơ chế oxi hoá. Tác dụng sát khuẩn của dung dịch hipoclorua (HOCl) đã được biết đến từ thế kỉ XVIII.

### b. Chế phẩm từ dẫn xuất halogen

Công thức	Tên	Sử dụng
3.1 	Tosylchloramid-Na	Thuốc sát trùng
3.2 	Bronopol	Sát trùng niêm mạc
3.3 <chem>CHI3</chem>	Iodoform	Thuốc sát trùng

## 2.3. Các muối amoni hữu cơ

Từ những năm 1920, người ta đã bắt đầu sử dụng các muối amoni hữu cơ làm thuốc sát trùng và sát khuẩn. Cấu trúc đặc trưng chung của các muối này là trong phân tử có một hoặc hai trung tâm tích điện dương ( $N^+$ ), liên kết với các gốc hidrocacbon kị nước.

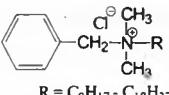
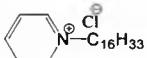
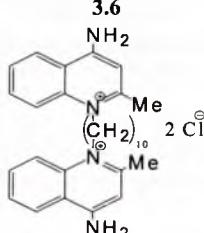
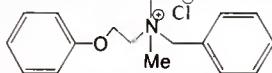
### a. Cơ chế tác dụng

Gốc hidrocacbon kị nước của muối amoni hữu cơ hỗ trợ khả năng tiếp cận bề mặt kị nước, còn trung tâm mang điện tích dương ( $N^+$ ) liên kết với phần protein phân tử cực âm của vi khuẩn, hòa tan và tạo ra dịch huyền phù. Các hợp chất này ngoài hoạt tính hoạt động bề mặt còn có khả năng tăng thẩm thấu qua thành tế bào.

### b. Phổ tác dụng và chế phẩm

Với nồng độ 1 - 10 $\mu$ g/ml chúng có tác dụng ức chế với mọi khuẩn Gram(+), còn đối với khuẩn Gram(-) thì phải dùng dung dịch nồng độ cao

hơn ( $1000\mu\text{g/ml}$ ). Sử dụng chúng có lợi thế hơn so với các hợp chất phenol và các chất chứa halogen, ít độc hơn so với các hợp chất thuỷ ngân, có tác dụng đối với một số nấm mốc và kí sinh trùng do vậy có thể dùng để sát trùng da.

Công thức	Tên	Sử dụng
<p>3.4</p>  <p><math>\text{R} = \text{C}_8\text{H}_{17} - \text{C}_{18}\text{H}_{37}</math></p>	Zephyrol	Sát trùng tay và dụng cụ
<p>3.5</p> 	Cetylpirydinium clorua	Sát trùng cuống họng
<p>3.6</p> 	Dequalinium clorua	Chống nấm mốc
<p>3.7</p> 	Bephenium chlorua	Khử trùng da

#### 2.4. Các dẫn xuất của phenol và axit salixilic

Phenol là một trong các chất sát trùng lâu đời nhất. Hoạt tính kháng khuẩn của nó không cao (khoảng  $10\mu\text{g/ml}$ ), do có mùi khó chịu và tính ăn mòn nên ngày nay người ta dùng các dẫn xuất khác có hoạt tính kháng khuẩn cao hơn và ít tác dụng phụ hơn phenol.

*a. Cơ chế tác dụng*

Những dẫn xuất phenol ưu mỡ (*lipophil*) có tính kháng khuẩn cao. Để phát huy tác dụng, thuốc cần tiếp cận bề mặt của tế bào. Cơ chế tác dụng của các hợp chất này là hòa tan *Cytoplasma* và hệ thống enzym của tế bào.

*b. Phổ tác dụng và chế phẩm*

Phổ tác dụng của các dẫn xuất phenol và axít salixilic rộng hơn so với của các hợp chất muối amoni. Các chế phẩm chống nấm và kháng khuẩn của chúng thường được dùng dưới dạng kem bôi. Một số chất thuộc nhóm này được cho trong bảng sau:

Công thức	Tên	Sử dụng
3.8 	Phenol	Thuốc sát trùng (Tác dụng kháng khuẩn tương đối của phenol=1)
3.9 	Hexylrezocin	Chất kháng nấm (Tác dụng kháng nấm tương đối của Hexylrezocin = 100)
3.10 	Dichlorophen	Chất kháng nấm và sán dây
3.11 	Hexaclarophen	Chất kháng khuẩn dùng trong mỹ phẩm
3.12 	Chlorosalicyl N-butylamid	Chất kháng nấm
3.14 	Niclosamid	Thuốc sát trùng tay, chống sán dây

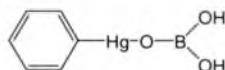
## 2.5. Các hợp chất cơ thuỷ ngân

### a. Cơ chế tác dụng

Hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất cơ thuỷ ngân cũng giống với hoạt tính của hầu hết các chất cơ kim khác, đó là phong bế các nhóm mercapto (-SH) của các enzym. Hầu hết các hợp chất cơ thuỷ ngân đều có tính kháng khuẩn, chỉ một số ít có tính sát khuẩn.

### b. Phô táct dụng và chế phẩm

Do các hợp chất cơ thuỷ ngân có độc tính cao, nên không thể dùng chúng để điều trị các bệnh của các cơ quan hệ thống. Chúng chủ yếu được dùng để chống nấm và chống khuẩn dưới dạng kem bôi.



Phenyl mercuriborat

## 2.6. Các hợp chất cơ arsen

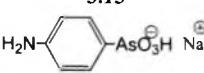
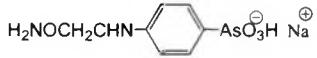
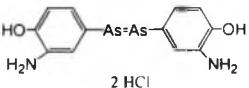
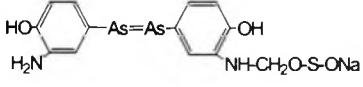
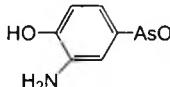
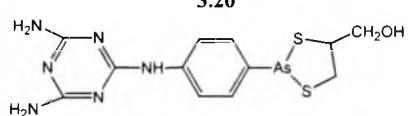
Các hợp chất hữu cơ arsen đã được sử dụng để trị bệnh cách đây khoảng 2500 năm. Là các chất cực độc, để điều trị bệnh, người ta chỉ dùng các chất arsen có độc tính nhô nhất.

### a. Cơ chế tác dụng

Các hợp chất hữu cơ arsen hoá trị 3 cũng phong bế tạm thời các nhóm mercapto (-SH) của các enzym (có thể dùng 2,3-dimercaptopropanol để vô hiệu hoá hoạt tính của nó). Các hợp chất hữu cơ arsen hoá trị 5 khi thử nghiệm *in vitro* (*trong ống nghiệm*) không thấy có tác dụng, nhưng khi thử nghiệm *in vivo* (*trên cơ thể sống*) thì nó bị khử thành hợp chất có hoá trị 3 và phát huy được tác dụng.

### b. Phô táct dụng và chế phẩm

Trong các năm 1905 - 1910, *Ehrlich* và *Bertheim* đã thử nghiệm hoạt tính các hợp chất arsen (Atoxyl) chống khuẩn xoắn. Sau đó, còn thử nghiệm điều trị bệnh *giang mai*, nhưng do tác dụng phụ (*độc thần kinh*) nên ít được sử dụng. Ngày nay, người ta không sử dụng các hợp chất của arsen để điều trị *giang mai*, trong một vài trường hợp còn sử dụng để điều trị *khuẩn xoắn*.

Công thức	Tên	Sử dụng
3.15 	Atoxyl	Trước đây dùng để điều trị Giang mai và khuẩn xoắn
3.16 	Trypasamid	Dùng để điều trị các loại khuẩn xoắn
3.17 	Salvarsan	Điều trị Giang mai
3.18 	Neosalvarsan	Điều trị Giang mai
3.19 	Oxophenarsin	Điều trị Giang mai
3.20 	Melarsoprol	Điều trị các loại khuẩn xoắn

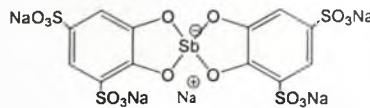
## 2.7. Các hợp chất cơ angtimoan

### a. Cơ chế tác dụng

Hoạt tính của các hợp chất hữu cơ angtimoan cũng giống hoạt tính của các chất cơ thuỷ ngân và arsen: chúng phong bế tạm thời nhóm mercapto của các enzym.

### b. Phô tác dụng và chế phẩm

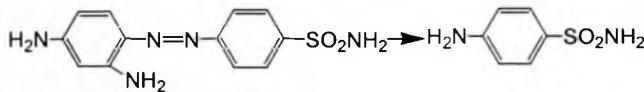
Các hợp chất cơ angtimoan chủ yếu dùng để điều trị kí sinh trùng (sán lá).



Stibophen

## 2.8. Các hợp chất sunphonamit và sunphon

Ki nguyên sunphonamit được bắt đầu từ khi Domagk và các cộng sự phát hiện ra hoạt tính kháng khuẩn của các phẩm màu azo trên chuột nhiễm khuẩn (1932). Trong số các phẩm màu, prontosyl có khả năng kháng khuẩn *Streptococcus*, đã được đưa vào sử dụng điều trị bệnh từ năm 1935.



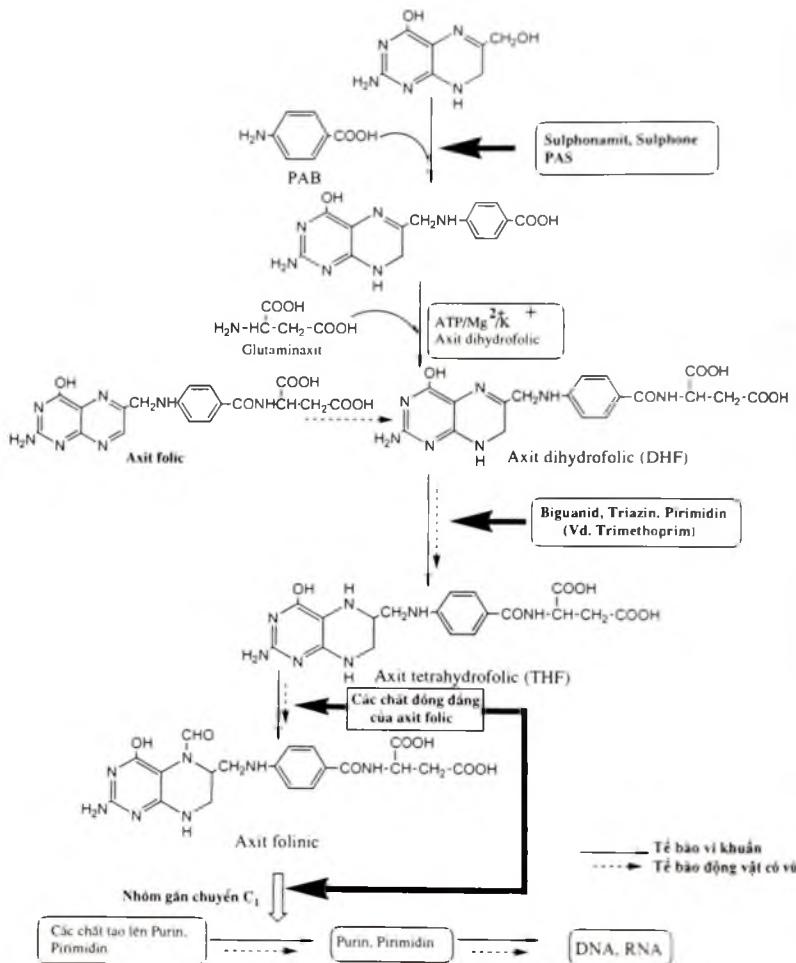
Prontosyl

Sunphanyl amid

Năm 1936, người ta đã chứng minh được rằng, nhóm azo sau khi phân huỷ sinh hoá tạo thành *p*-aminobenzolsunphonamit có hoạt tính kháng khuẩn. Từ đó, các dẫn xuất sunphonamit được tổng hợp hàng loạt.

### a. Cơ chế tác dụng

Axit folinic (*là chất gắn chuyển nhóm C-1 của coenzym*), đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp DNA và RNA. Ở động vật có vú và người, axit folic (*được tạo thành bằng phản ứng khử và formyl hoá axit folinic*) được cung cấp từ ngoài vào qua con đường thức ăn, còn ở vi khuẩn, axit dihydrofolic (DHF) được hình thành bằng con đường tổng hợp sinh hoá (Hình 3.1).



**Hình 3.1.** Sự hình thành axit folinic và các hoạt chất.

Trong quá trình tổng hợp DHF, do cấu trúc hoá học giống nhau nên sunphonamit đã thay thế axit *p*-aminobenzoic (PAB) gắn vào phân tử do ái lực hoá học của enzym đối với sunphonamit lớn hơn PAB 10.000 lần. Để đẩy lùi ái lực hoá học này, cần dùng khối lượng rất lớn PAB. Tác dụng úc chế này chỉ xảy ra ở tế bào vi khuẩn. Các chất úc chế thuộc nhóm triazin và pyrimidin (*nhiều trimethoprim*) ngăn cản quá trình tổng hợp axit tetrahydrofolic (THF) axit dihydrofolic trong tế bào vi khuẩn và tế bào vật chủ. Sở dĩ có thể dùng trimethoprim (3.84) để điều trị là do ái lực hoá học của nó đối với enzym *axit dihydrofolic reductaza* trong gan động vật có vú chỉ bằng 1/10.000 của vi khuẩn.

Sunphonamit là các chất kháng khuẩn, không có tác dụng sát khuẩn, nghĩa là nó ngăn cản sự phát triển của vi khuẩn. Theo thời gian bạch cầu sẽ tiêu diệt các vi khuẩn này. Đôi với các vi khuẩn kháng thuốc, chúng phân bào chậm và có thể thoát khỏi sự tấn công của thuốc và sẽ tiếp tục lây lan.

#### *b. Phổ tác dụng và chế phẩm*

Phổ tác dụng của hầu hết các sunphonamit gần giống nhau, chúng kháng hầu hết các khuẩn *Gram(+)* và *Gram(-)*, không có tác dụng đối với các khuẩn tia (*actinomyceta*), khuẩn xoắn (*spirocheta*), nấm (*mycosis*), trùng rận (*ricketsia*).

**Tác dụng phụ** Nếu dùng sunphonamit điều trị lâu dài có thể dẫn đến triệu chứng *Stevens-Johnson* như viêm da tay, miệng, cơ quan sinh dục, sốt cao... trong trường hợp đặc biệt có thể gây tử vong.

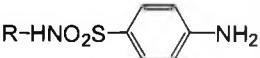
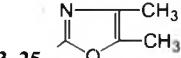
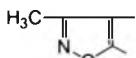
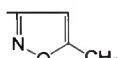
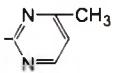
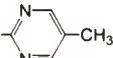
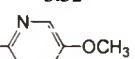
#### *c. Các chất tương tự sunphamit (sunphamit analog)*

Mafenid, chất tương tự sunphamit, có hoạt tính kháng khuẩn. Người ta đã sử dụng nó để điều trị bệnh hoại thư, thối loét từ khá lâu.



Mafenid

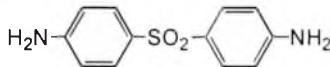
Cơ chế tác dụng của mafenid khác với sunphamit và không thể dùng axit *p*-aminobenzoic (PAB) để khử hoạt tính của nó. Trong điều trị, người ta thường sử dụng kết hợp với sunphamit.

R	Tên	Thời gian bán huỷ (giờ)	Không liên kết với đạm trong máu (%)	Thái không phân huỷ (%)
				
3.22 MeCO-	Sunphacetamid	6-8	83	70
3.23 -CONH <sub>2</sub>	Sunphacarbamid	2-3	95	80-90
3.24 	Sunphaguanidin	-	-	-
3.25 	Sunphamoxol	10-12	18	35
3.26 	Sunphafurazol	6-7	16	50-70
3.27 	Sunphametoxazol	10-11	-	-
3.28 	Sunphathiazol	3,8-4	-	-
3.29 	Sunphapyridin	9-10	-	-
3.30 	Sunphamerazin	23,5	-	-
3.31 	Sunphaperin	40-48	20	35
3.32 	Sunphametoxidiazin	36	25	30-60

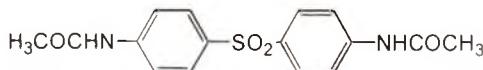
R	Tên	Thời gian bán huỷ (giờ)	Không liên kết với đạm trong máu (%)	Thái không phân huỷ (%)
$\text{R}-\text{HNO}_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$ 3.33 	Sunphadimetoxin	35-40	2,2	7
$\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{NH}_2$ 3.34 	Sunphametoxin	120	14	-
$\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{NH}_2$ 3.35 	Sunphametoxipyridazin	35-40	12	15-30
$\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{NH}_2$ 3.36 	Sunphalon	48-67	54,5	-

#### d. Các hợp chất sunphon

Các sunphonamit không có tác dụng đối với các khuẩn *mycobacterium*, trong khi đó một số hợp chất sunphon nếu dùng *in vivo* lại có tác dụng kháng khuẩn lao (*tubercular-TBC*). Cơ chế tác dụng của chúng giống với các sunphonamit, và phổ tác dụng rộng hơn của sunphonamit. Ví dụ: diaphenylsunphon ngoài khả năng chống khuẩn lao, còn có tác dụng kháng một số khuẩn khác, rộng hơn sunphamit.



3.37a Diaphenylsunphon



3.37b Acedapson

## 2.9. Các hợp chất nitrofuran

Hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất 5-nitrofuran đã được biết đến từ năm 1944.

### a. Cơ chế tác dụng

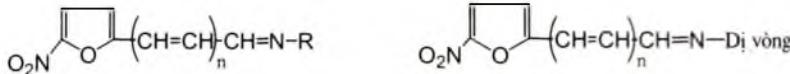
Giữa khả năng oxi hoá của các chất nitrofuran và hoạt tính kháng khuẩn của chúng có một mối tương quan mật thiết. Vì khuẩn cũng như các tổ chức sống bậc cao khác có khả năng khử nhóm nitro ( $-NO_2$ ) thành nhóm amino. Các hợp chất amino tạo thành phần lớn không bền, tiếp tục biến đổi và hoạt động như một chất ức chế enzym.

### b. Phổ tác dụng và chế phẩm

Các nitrofuran có hoạt tính kháng khuẩn *tự cầu, liên cầu, E.coli, salmonella, shigella, trypanosoma, trichomona*. Hoạt tính của chúng phụ thuộc nhiều vào cấu trúc. Ở liều dùng bình thường phụ thuộc vào vị trí tác dụng, trong nước tiêu dù nồng độ phát huy tác dụng kháng khuẩn, còn trong máu và các cơ quan thì không.

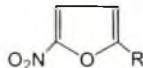
**Tác dụng phụ** Độc tính thấp, tuy nhiên nếu dùng quá liều, hoặc lâu dài có thể gây rối loạn thần kinh, choáng váng, buồn nôn, gây hại cho khả năng nghe nhìn.

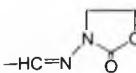
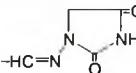
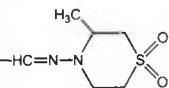
Các hợp chất nitrofuran quan trọng nhất là các dẫn xuất của 5-nitrofuran.



n = 0, 1

Nếu nhóm  $-NO_2$  ở vị trí khác, hoạt tính sẽ biến mất. Các chất có hoạt tính cao nhất thuộc lớp chất azometin.



R	Tên	Sử dụng
<b>3.38</b> <chem>-CH=N-NH-CO-NH2</chem>	Nitrofural	Sát khuẩn cục bộ, Thuốc uống kháng khuẩn <i>tripansoma</i>
<b>3.39a</b> 	Furazolidon (Furoxon)	Thuốc uống sát khuẩn đường ruột chống khuẩn <i>trichomonas</i> .
<b>3.39b</b> 	Nitrofurantoin (Furadantin)	Thuốc uống sát khuẩn đường tiết niệu
<b>3.40</b> 	Nifurtimox	Thuốc uống kháng khuẩn <i>tripansoma</i>

## 2.10. Axit nalidic và các dẫn xuất

Để chống kí sinh trùng cho gia cầm, axit 4-hydroxyquinolin-3-carboxylic và các este của nó có hoạt tính rất tốt, nếu thuỷ phân hoặc *N*-alkyl hoá chúng sẽ mất hoạt tính này. Tuy nhiên, các sản phẩm thuỷ phân hoặc *N*-alkyl hoá lại có hoạt tính chống khuẩn. Bằng cách biến đổi vòng 1,8-naphtiridin, người ta thu được axit nalidic.

### a. Cơ chế tác dụng

Các hoạt chất nhóm này làm biến đổi DNA của vi khuẩn theo cơ chế giống như tác dụng của UV.

### b. Phổ tác dụng và chế phẩm

Có tác dụng đối với hầu hết các khuẩn *Gram(-)*, còn đối với các khuẩn *Gram(+)*, và các khuẩn chủng *Pseudomonas* axit nalidic không có tác dụng, nhưng các chất giống nó lại cho hoạt tính tốt. Nhược điểm lớn nhất của axit nalidic và các dẫn xuất là chúng dễ bị kháng thuốc. Thuốc uống hấp thu rất tốt nhưng thuốc chỉ phát huy được tác dụng ở niệu đạo, nên giống như các dẫn xuất của nitrofuran, thuốc dùng để điều trị bệnh niệu đạo.

Chất	Tên	Sử dụng
3.41 	Axit nalidic (Nevigramon)	Kháng khuẩn Gram(-)
3.42 	Axit oxolinic	Kháng khuẩn Gram(-) và khuẩn tụ cầu
3.43 	Piperamino axit	Chống nấm <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

## 2.11. Các axit cacboxylic kháng *mycobacterium*

Trong số các dẫn xuất của axit cacboxylic thơm, các hợp chất có hoạt tính kháng TBC (thuốc chống vi trùng lao) là những dẫn xuất quan trọng nhất. Tuy chúng có cấu trúc gần giống nhau, nhưng cơ chế tác dụng lại khác nhau.

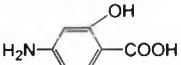
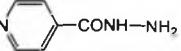
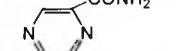
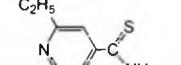
### a. Cơ chế tác dụng

Axit *p*-aminosalixilic (PAS, 1946) cũng giống như sunphonamit có hoạt tính ức chế axit *p*-aminobenzoic (PAB). Ioniazid (INH, 1952) là một trong số các chất kháng TBC quan trọng nhất bên cạnh streptomycin và rifampycin, nhưng dễ bị kháng thuốc. Trong tế bào, nó bị thuỷ phân thành 4-carboxypyridin, chất này ức chế nicotinamit trong quá trình sinh tổng hợp nicotinamit-adenin-dinucleotit-dehydro-coenzym (NAD). Piraziamid (PZA, 1952) có tác dụng kháng khuẩn, tuy nhiên rất dễ bị nhòn thuốc. Ethionamid (ETH, 1957) có cơ chế sát khuẩn giống như thiocacbamit, kèm theo sự giải phóng H<sub>2</sub>S.

### b. Phổ tác dụng và chế phẩm

PAS chỉ có tác dụng ở liều dùng cao (*thuốc uống 16g/ngày*), độc tính thấp, chậm nhòn thuốc nên người ta thường dùng điều trị kết hợp với INH, streptomycin. Liều dùng của INH là 0,3 - 0,6g/ngày.

**Bảng 3.2.** Một số dẫn xuất axit carboxylic tiêu biểu

Công thức	Tên
 3.44	Axit <i>p</i> -aminosalixilic (PAS)
 3.45	Isoniazid (INH)
 3.46	Pirazamid (PZA)
 3.47	Ethionamide (ETH)

## 2.12. Thiocacbamit kháng *mycobacterium*

Thiosemicarbamit từ andehit thơm có hoạt tính kháng *vi trùng lao* được phát hiện vào năm 1946.

### a. Cơ chế tác dụng

Trong cơ thể, chúng giải phóng ra H<sub>2</sub>S và phát huy tác dụng khi dùng *in vivo*.

### b. Phổ tác dụng và chế phẩm

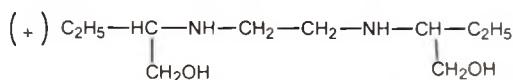
Hoạt tính của thiosemicarbamit (TSC) chỉ thấp hơn INH, liều dùng 150mg/ngày, nhỏ hơn bút cứ liều dùng của các chất kháng TBC khác. TSC kháng thuốc chậm, nhiều tác dụng phụ nên không được dùng để điều trị. Các dẫn xuất ít độc hơn của TSC được sử dụng phổ biến hơn.

Bảng 3.3. Một số thiocarbamit quan trọng

Công thức	Tên
<p>3.48a</p>	Thioacetazon (TSC)
<p>3.48b</p>	Thiocarlid
<p>3.48c</p>	Thiambutosin

### 2.13. Các dẫn chất etylenediamin kháng mycobacterium

Ethambutol được phát hiện năm 1961. Có thể do tác dụng úc chế sinh tổng hợp axit nucleic mà ethambutol có hoạt tính kháng khuẩn và kháng TBC tương đối cao, liều dùng 1mg/ngày. Đòng phân chất đối quang của nó cũng có hoạt tính.



3.49 Ethambutol

### 2.14. Các chất kháng sinh (*antibioticum*)

#### a. Định nghĩa

Các chất kháng vi khuẩn gây bệnh do các cơ thể sống (nấm, vi khuẩn...) tạo ra trong quá trình sống được gọi là các chất kháng sinh (*antibioticum*).

Tên “kháng sinh” lần đầu tiên được Waksman sử dụng khi ông phát hiện ra streptomycin và tác dụng dược lí của nó. Ngày nay, trên thế giới hơn một

nửa số thuốc chữa bệnh là thuốc kháng sinh. Khi sử dụng kháng sinh, cần tuân thủ nghiêm ngặt phác đồ điều trị, nếu không, chất kháng sinh có thể làm rối loạn khả năng bảo vệ của cơ thể, nhiều khi bị tái nhiễm bệnh sau điều trị. Những kháng sinh phổ rộng như tetrant, chlorocid làm rối loạn cân bằng hệ thống đường ruột. Điều trị bằng kháng sinh có thể gây dị ứng, gây sốc thuốc dẫn đến tử vong.

### b. Phân loại kháng sinh

Các chất kháng sinh đã biết hiện nay có thể chia làm 2 loại.

1. Các chất kháng sinh phổ hẹp, có thể sử dụng trong phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn, hoặc có thể sử dụng cục bộ.

2. Các chất kháng sinh phổ rộng không chỉ có tác dụng đối với các loại vi khuẩn, trùng rận, vi rút, mà còn có hoạt tính với cả nấm và ký sinh trùng.

#### 2.14.1. Các kháng sinh $\beta$ -lactam (penicillin và cephalosporin)

Kỉ nguyên kháng sinh bắt đầu từ năm 1929, khi Fleming phát hiện ra hoạt tính kháng khuẩn của penicillin do chủng nấm *Penicillium notatum* tạo ra trong quá trình trao đổi chất và đến năm 1949, người ta đã phân lập được penicillin tinh sạch.

##### a. Cơ chế tác dụng

Các thuốc kháng sinh penicillin và cephalosporin ngăn cản quá trình xây dựng thành tế bào của vi khuẩn thông qua việc ức chế enzym *transpeptidaza*.

##### b. Phổ tác dụng và chế phẩm

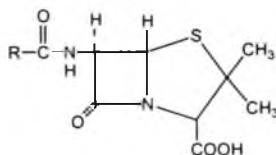
Penicillin và cephalosporin không có hoạt tính kháng động vật nguyên sinh đơn bào (*protozoa*) và nấm, bởi vì thành tế bào của chúng được tạo ra khác với của vi khuẩn. Các vi khuẩn *Gram(+)* và *khuẩn xoắn* rất nhạy cảm với các kháng sinh  $\beta$ -lactam. Các vi khuẩn *Gram(-)* phần lớn kháng thuốc đối với các penicillin cổ điển. Tuy nhiên, các penicillin bán tổng hợp (*ampicillin, carbenicillin*) và cephalosporin đều có tác dụng đối với vi khuẩn *Gram(-)*.

Vì vòng  $\beta$ -lactam của penicillin rất nhạy cảm đối với axit, do vậy không thể dùng thuốc hấp thu ở dạ dày. Thành phần axit chứa nhóm cho điện tử ở

vị trí  $\alpha$  (ví dụ: Ph-CHNH<sub>2</sub>-CO-) sẽ làm tăng độ bền axit. Vòng  $\beta$ -lactam của cephalosporin có độ bền axit cao hơn của penicillin. Các benzylpenicillin không có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram(+), do chúng có khả năng tạo ra các enzym *penicillinaza* phân hủy vòng  $\beta$ -lactam. Một vài kháng sinh penicillin bán tổng hợp rất bền đối với enzym này, bởi vì xung quanh vòng  $\beta$ -lactam có nhiều nhóm thê cùng kề nhau, ngăn cản enzym tiếp cận vòng  $\beta$ -lactam. Còn đối với các cephalosporin, tác dụng của enzym không đáng kể do rất ít vi khuẩn có enzym này.

**Tác dụng phụ:** Các kháng sinh penicillin và cephalosporin là các thuốc có độc tính vào loại thấp nhất. Tác dụng phụ thường thấy nhất là dị ứng thuốc (khoảng 10% bệnh nhân), thường hợp nặng có thể gây sốc thuốc.

Penicillin có cấu trúc khung cơ bản là axit 6-amino-penicillanic (6-APA). Các penicillin là dẫn xuất axyl hoá của 6-APA, dưới đây là một vài penicillin tự nhiên được điều chế bằng phương pháp lên men vi sinh.



Bảng 3.4. Một số kháng sinh tiêu biểu

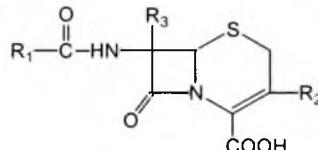
R	Tên
Ph-CH <sub>2</sub> -	Penicillin G
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	Penicillin F
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -	Penicillin O
Ph-O-CH <sub>2</sub> -	Penicillin V
HOOC-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Penicillin N
 NH <sub>2</sub>	

**Bảng 3.5.** Một số penicillin bán tông hợp quan trọng

R	Tên	Độ bền		Cách dùng	<i>Gram</i> (+) (-)	<i>P. aeruginosa</i>
		Axit <i>penicillinaza</i>				
3.50	Oxacillin	+	+	Thuốc uống, Ngoài đường ruột	+	-
3.51a	Ampicillin	+	-	Thuốc uống, Ngoài đường ruột	+	-
3.51b	Carbenicillin	-	-	Ngoài đường ruột	+	+

Năm 1948, người ta phát hiện ra rằng một số chủng nấm *Cephalosporium* có khả năng sản sinh ra các chất kháng khuẩn. Đó là các kháng sinh có cấu trúc khung cơ bản là axit 7-aminocephalosporanic (7-ACA). Các dẫn xuất axyl hóa của 7-ACA chính là các kháng sinh cephalosporin.

Một số cephalosporin quan trọng như sau.



**Bảng 3.6.** Một số cephalosporin quan trọng

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Tên	Cách dùng
3.52	AcOCH <sub>2</sub> -	H	Cephalosporin C	Thuốc uống
3.53	AcOCH <sub>2</sub> -	H	Cephalotin	Thuốc dùng ngoài ruột

3.54 	$\text{CH}_3-$	H	Cephalexin	Thuốc uống
3.55 		H	Cephazolin	Thuốc dùng ngoài ruột
3.56 	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CONH}_2$	$\text{CH}_3\text{O}$	Cefoxitin	Thuốc dùng ngoài ruột

### 2.14.2. Các kháng sinh aminoglycozit (nhóm streptomycin)

Các kháng sinh streptomycin, sản phẩm sinh ra trong quá trình sống của nấm *Streptomyces griseus*, được Waksman và công sự phân lập vào năm 1944. Về mặt cấu tạo, chúng là các aminoglycozit, gồm 2 phần, phần genin (*aglicon*) là các dẫn xuất của streptamin, phần đường là các monosacarit như *L*-xilozơ, *L*-streptozơ, 5-hydroxistreptozơ, *N*-metyl-*L*-glucosamin, *D*-mannozơ. Steptomycin có hoạt tính kháng khuẩn Gram(-).

#### a. Cơ chế tác dụng

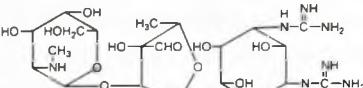
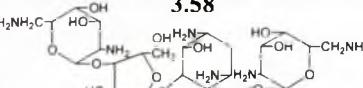
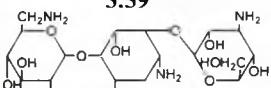
Các kháng sinh aminoglycozit can thiệp vào quá trình sinh tổng hợp protein, làm rối loạn khả năng kết nối của RNA với các amino axit và thứ tự sắp xếp của các *m*-RNA.

#### b. Phổ tác dụng và chế phẩm

Các kháng sinh streptomycin có hoạt tính kháng khuẩn Gram(-), không có tác dụng với phần lớn khuẩn *Salmonella* và *Pseudomonas*. Hoạt tính quan trọng nhất là kháng vi trùng lao (TBC). Tuy nhiên chúng dễ bị kháng thuốc khi dùng điều trị đơn lẻ. Các kháng sinh streptomycin không bền đối với kiềm, chỉ dùng dưới dạng muối.

**Tác dụng phụ:** Streptomycin có giá trị LD<sub>50</sub> rất thấp (200mg/kg). Sử dụng dài ngày hoặc liều cao sẽ dẫn đến rối loạn cân bằng tạm thời, có thể dẫn đến tử vong.

**Bảng 3.7.** Một số chế phẩm kháng sinh streptomycin quan trọng.

Hoạt chất	Tên	Phổ tác dụng	Điều trị
 3.57	Streptomycin A	Gram(+) , (-) Khuẩn lao (TBC)	Bệnh lao, viêm màng não, viêm màng tim
 3.58	Neomycin B, C	Gram(+) , (-) Khuẩn lao (TBC)	Do độc tính cao, chỉ dùng cục bộ
 3.59	Kanamycin A	Gram(+) , (-) Khuẩn lao (TBC)	Bệnh lao, viêm màng não, viêm màng tim nhiễm khuẩn ruột
 3.60	Gentamycin	Gram(+) , (-) Khuẩn lao (TBC) Pseudomonas	Nhiễm khuẩn đường niệu đạo

### 2.14.3. Các kháng sinh tetracyclin

Năm 1947, người ta phát hiện ra chlotetraacyclin là kháng sinh được tạo ra bởi nấm *Streptomyces aureofaciens*. Năm 1949, người ta phân lập được oxitetracyclin từ loài *Streptomyces rimosus*.

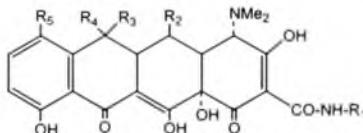
#### a. Cơ chế tác dụng

Các kháng sinh tetracyclin có khung gồm 4 vòng sáu cạnh ngưng tụ tuyến tính, có các nhóm dimethylamino ( $\text{Me}_2\text{N}-$ ) và hydroxyl (-OH). Cơ chế tác dụng của kháng sinh tetracyclin là ngăn cản sinh tổng hợp protein, nhưng điểm tấn công chính xác thì không rõ ràng do quá trình sinh tổng hợp protein cần có nồng độ các ion kim loại cao, mà các kháng sinh tetracyclin lại có khả năng tạo phức cho nhện (chelat) khá tốt đối với các ion kim loại.

### b. Phô tác dụng và chế phẩm

Tetracyclin là các kháng sinh có phô tác dụng rất rộng, nó có hoạt tính đối với tất cả các loại khuẩn, các loại khuẩn *Proteus*, *Pseudomonas* và khuẩn *xoắn*. Chlotetraacyclin có hoạt tính yếu hơn, song doxicyclin và minocyclin có thể điều trị hiệu quả đối với các bệnh lậu và viêm màng não.

**Tác dụng phụ:** Tetracyclin có độc tính khá cao ( $LD_{50}$  khoảng 125 - 175mg/kg) và tích tụ trong xương nên khả năng sử dụng điều trị bị hạn chế.



	<b>Tên</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>4</sub></b>	<b>R<sub>5</sub></b>	<b>Độ bền</b>
3.61	Chlotetraacyclin (Aureomycin)	H	H	OH	CH <sub>3</sub>	Cl	Không bền
3.62	Oxitetraacyclin (Terramycin)	H	OH	OH	CH <sub>3</sub>	H	Không bền
3.63	Metacyclin	H	OH	=CH		H	Bền
3.64	Doxicyclin (Vibramycin)	H	OH	H	CH <sub>3</sub>	H	Bền
3.65	Minocyclin (Klinomycin)	H	H	H	H	Me <sub>2</sub> N-	Bền

### 2.14.4. Kháng sinh chlorocid (chloramphenicol)

Năm 1947, người ta phát hiện ra một chủng *Streptomyces* mới có thể tạo ra chlorocid trong quá trình sống. Ngày nay, chlorocid đã được điều chế bằng con đường tổng hợp toàn phần.

#### a. Cơ chế tác dụng

Chlorocid có cơ chế ngăn cản sinh tổng hợp protein giống như tetracyclin.

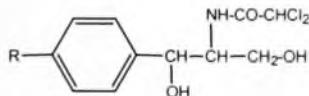
#### b. Phô tác dụng và chế phẩm

Kháng sinh chlorocid có phô tác dụng rộng nhất bên cạnh tetracyclin. Nó có tác dụng lên mọi vi khuẩn trừ khuẩn *Pseudomonas*. Tuy nhiên, nó lại

có hoạt tính cao với khuẩn *Salmonella*, khuẩn *Proteus*, trùng rận, khuẩn *Chlamydia*. Lĩnh vực sử dụng điều trị hiện nay chủ yếu là chữa viêm màng tim, bệnh nhiễm trùng nặng do vi khuẩn Gram(-) gây ra.

**Tác dụng phụ:** Điều trị dài ngày, hoặc dùng chlorocid liều cao có thể gây rối loạn sự tạo máu. Nó ít gây hại tới hệ thống ruột hơn so với các kháng sinh tetracyclin, do khả năng hấp thu tốt hơn.

Nếu thay đổi cấu trúc, trong mọi trường hợp hoạt tính bị biến mất, trừ trường hợp thay đổi nhóm  $4\text{-NO}_2$  bằng nhóm  $4\text{-MeSO}_2$ .



3.66    R = NO<sub>2</sub>    Chlorocid

3.67    R = MeSO<sub>2</sub>    Thimaphenicol

#### 2.14.5. Kháng sinh peptit

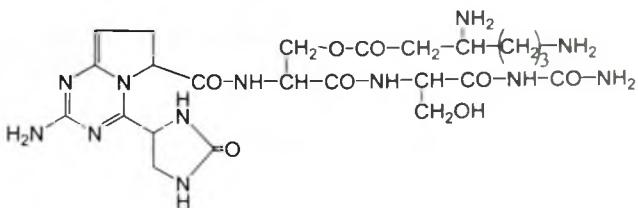
Từ khi phát hiện ra Bacitracin (1947) đến nay, người ta đã biết khoảng trên 200 kháng sinh peptit khác. Chúng ít có vai trò quan trọng trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, một vài kháng sinh peptit có hoạt tính kháng nấm và ức chế khối u khá tốt.

##### a. Cơ chế tác dụng

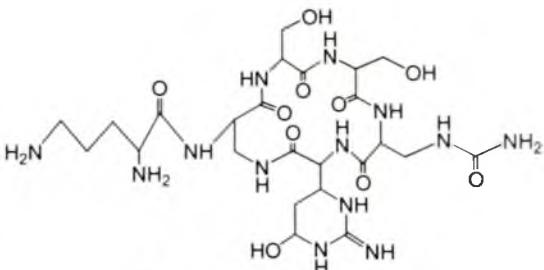
Cơ chế tác dụng của chúng rất khác nhau. Bacitracin ngăn cản tổng hợp thành tế bào, polymycin làm giảm khả năng thẩm thấu qua màng tế bào, virginiamycin, capreomycin ngăn cản sinh tổng hợp protein.

##### b. Phổ tác dụng và chế phẩm

Colistin và polymycin tác dụng lên khuẩn Gram(-) và *Coli*. Bacytracin, virginiamycin, telomycin có hoạt tính kháng khuẩn Gram(+). Chúng rất độc, chỉ dùng khi chẩn định. Viomycin A và B (phân lập từ chủng *Streptomyces floridae*) và capreomycin có hoạt tính kháng vi trùng lao (TBC).



3.68a Viomycin A



3.68b Viomycin B

#### 2.14.6. Các kháng sinh macrolit

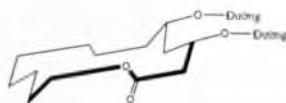
Đây là các kháng sinh được tạo ra bởi chủng *Streptomyces*, cấu tạo gồm một vòng lacton 12 - 16 cạnh liên kết với gluxit (phản đường).

##### a. Cơ chế tác dụng

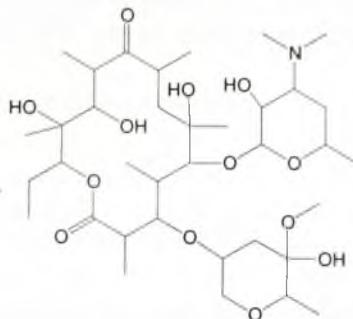
Các kháng sinh nhóm này ngăn cản sinh tổng hợp protein.

##### b. Phổ tác dụng và chế phẩm

Các kháng sinh macrolit có tác dụng kháng khuẩn Gram(+). Đại diện quan trọng nhất là erythromycin và oleandomycin, dùng để điều trị nhiễm khuẩn tụ cầu (*Staphylococcus*). Rifamycin cũng là một kháng sinh macrolit, nhưng có vòng lactam rất lớn và cũng có hoạt tính kháng khuẩn Gram(+), nhưng không có tác dụng đối với khuẩn Gram(-). Tuy nhiên nó có hoạt tính quý khác là kháng TBC rất hiệu quả với liều dùng 0,4 - 0,7g/ngày, khả năng bị nhòm thuốc chậm hơn so với các thuốc khác.



Khung macrolit



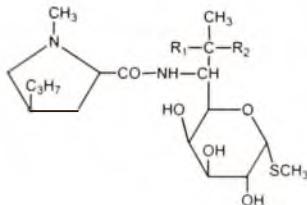
3.69 Erythromycin

#### 2.14.7. Các kháng sinh lincomycin và D-cyclocerin

Lincomycin được phát hiện vào năm 1964, còn D-cyclocerin được Hidy và cộng sự phân lập được từ chủng *Streptomyces archidaceus* năm 1955.

##### a. Cơ chế tác dụng

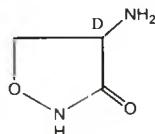
Cũng giống như kháng sinh chlorocid, chúng ngăn cản quá trình sinh tổng hợp protein.



3.70  $R_1 = OH, R_2 = H$  Lincomycin    3.71  $R_1 = H, R_2 = Cl$  Clindamycin

### b. Phô tác dụng và chế phẩm

Lincomycin có tác dụng đối với vi khuẩn Gram(+) và khuẩn tụ cầu, còn D-cyclocerin thông qua việc ức chế enzym *D-alanin-synthaza* ngăn cản sinh tông hợp thành tế bào, có tác dụng lên các khuẩn nhạy cảm với axit. Ngoài ra nó còn có hoạt tính kháng TBC, không bị kháng thuốc chéo. Do có tính độc thần kinh nên việc kết hợp điều trị cần phải được theo dõi chặt chẽ.



3.72 D-Cyclocerin

## III.3. THUỐC KHÁNG KÍ SINH TRÙNG

### 3.1. Khái niệm chung

Kí sinh trùng (*protozoa*) là động vật nguyên sinh đơn bào. Khác với vi khuẩn chúng có nhân tế bào (*nhân cromosoma*) và tế bào chất riêng biệt.

Những ký sinh trùng gây bệnh cho người quan trọng được liệt kê ở bảng dưới đây.

Lớp	Loài	Động vật chủ	Bệnh	Địa điểm phát sinh
Trùng bào tử ( <i>Sporozoite</i> )	<i>Plasmodium vivax, ovale, malariae, falciparum</i> <i>Toxoplasma gondii</i>	Muỗi anopheles	Sốt rét ( <i>Malaria</i> ) <i>Toxoplasmosis</i>	Các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới ở châu Á, Phi, Mỹ
Trùng chân già ( <i>Rhizopoda</i> )	<i>Entamoeba histolytica</i>	-	<i>Nhiễm amip</i> (Amöbiasis)	Các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới ở châu Á, Phi, Mỹ
Trùng thè gốc lông ( <i>Mastigofora</i> )	<i>Trypanosoma gambiense, rhodesiense</i>	Ruồi Cece	Bệnh ruồi vàng	Trung Phi

	<i>Tripanosoma cruzi</i>	Polosca	Bệnh Chagas	Trung và Nam Mỹ
	<i>Leishmania donovani</i>	Muỗi cát	Bệnh Leishmaniasis	Ấn Độ, Trung Quốc, Trung và Nam Mỹ
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	Trichomoniasis	-

### 3.2. Thuốc chống sốt rét (*plasmodium*)

#### 3.2.1. Cơ sở sinh học

Bệnh sốt rét do muỗi *Anopheles* truyền nhiễm. Khi bị muỗi đốt, các ký sinh trùng sốt rét từ muỗi di vào cơ thể người theo đường máu, sau đó vào gan. Ở gan, nó phát triển thành thế liệt sinh (*schizont*), bắt đầu sinh sôi và biến thành *merozoite*. Tế bào gan chứa đầy *merozoite* bị vỡ và các *merozoite* sẽ lại di vào máu bắt đầu chu trình phát triển mới. Đầu tiên, nó phát triển thành cá thể dinh dưỡng (*trophozoite*), sau đó là *schizont* tiếp theo lại trở thành *merozoite*, hồng cầu bị phá huỷ và các *merozoite* lại tiếp tục tấn công các hồng cầu khác. Muỗi hút máu người bị bệnh, tiếp tục lây lan sang người khác khi đốt.

Trong muỗi, ký sinh trùng sốt rét không chỉ có ở dạng sinh sản vô tính mà còn tồn tại dạng tế bào mẹ giao tử (*gametocyte*), sau đó phát triển thành hợp tử (*zygote*) tiếp theo là *oocinet*, rồi *oocinet* chọc thủng dạ dày muỗi, thâm nhập vào cơ thể muỗi, lớn lên phát triển thành kén hợp tử (*oocyst*). Các hợp tử vỡ ra, các ký sinh trùng sốt rét được tạo thành và đi vào tuyến nước bọt của muỗi sau đó truyền sang người.

Khoảng thời gian phát triển giai đoạn *merozoite-schizont* trong tế bào hồng cầu, quyết định thời gian sốt trở lại (sốt cơn) 24, 48, 72 giờ.

Các thuốc sốt rét tác dụng vào từng giai đoạn phát triển của ký sinh trùng sốt rét. Các loại thuốc chống *sporozoa* gọi là *schizonticide* mô (bậc I), chống *merozoite* gọi là các *schizonticide* máu (bậc II), chống tế bào mẹ giao tử gọi là các *gametocide* chống lây lan, các chất chống sự phát triển của ký sinh trùng gọi là các *sporontocide*.

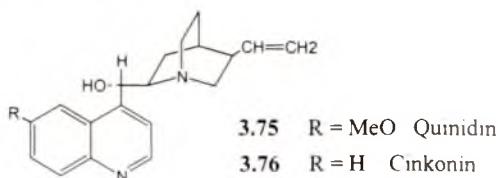
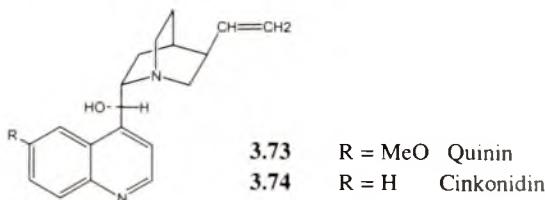
**Bảng 3.8.** Một vài loại thuốc chống sốt rét quan trọng

Nhóm chất	Schizonticide bậc I (mô)	Schizonticide bậc II (máu)	gametocide	sporontocide
Quinin và các chất cùng loại		+	+	
8-aminoquinolin	+		+	+
4-aminoquinolin và 9-aminoacridin		+	+	
Sunphonamit	+		+	
Biguanyl-1,3,5-triazin, pirimidin	+		+	
Tecpenoit (artemisinin)		+		

Các thuốc thuộc các nhóm chất trên có thể điều trị kết hợp tạo hiệu quả tốt nhất kèm cà trong trường hợp sốt rét ác tính.

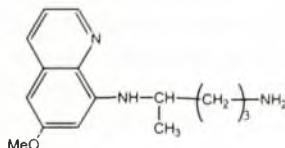
### 3.2.2. Quinin và các chất cùng loại

Quinin và một số chất cùng loại là các ancaloit chính trong cây Canh-ki-na. Chúng ngăn cản sự trao đổi chất carbohydrate của ký sinh trùng sốt rét (*plasmodium*), do đó có tác dụng chống sốt rét ác tính và đã được biết đến từ rất lâu. Các quinin thuộc loại các chất *schizonticide* máu, không tác dụng với các *sporozoa*. Trong số các chất thuộc nhóm này, quinin có hoạt tính cao nhất, liều dùng điều trị từ 1 - 2mg/ngày.



### 3.2.3. Các hợp chất 8-aminoquinolin

Khác với quinin, các dẫn xuất 8-aminoquinolin có hoạt tính chống *sporozoite* và *gametocyte*, ngăn cản sự lây lan bệnh sốt rét. Trong nhóm này, primaquin là thuốc thường dùng để điều trị nhất.

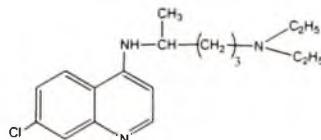


3.77 Primaquin

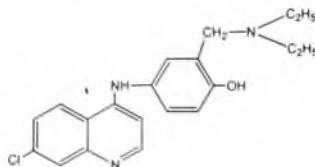
### 3.2.4. Các hợp chất 4-aminoquinolin và 9-aminoacridin

Các thuốc nhóm này có hoạt tính chống *merozoite*, thuộc loại các chất *schizonticide* máu. Chúng ngăn cản quá trình photphat hoá DNA và RNA, ngăn cản sự trao đổi chất photpho - lipit và tác dụng đến hệ *coenzym-A*. Về mặt cấu tạo, các hợp chất nhóm này có chứa một nhóm đặc trưng, gọi là “chuỗi carbon sốt rét”. Đó là một diamин: giữa 2 nguyên tử N là một chuỗi gồm 4 nguyên tử C và ở vị trí xa hơn là nguyên tử Cl. Các hợp chất 3.78 và 3.79 dùng điều trị kết hợp với các chất 8-aminoquinolin. Hợp chất 3.80 không thể sử dụng kết hợp được, ngày nay ít được sử dụng.

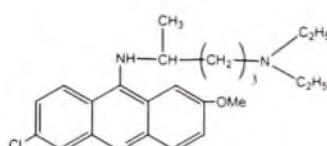
3.78 Chloroquin



3.79 Amodiaquin



3.80 Mepacrin



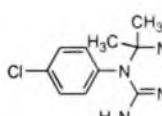
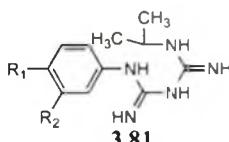
### 3.2.5. Các hợp chất sunphonamit, sunphon, biguanid-1,3,5-triazin và pyrimidin

Trong số các sunphonamit thì sunphadiazin, sunphadimidin có hoạt tính chống sốt rét. Người ta thường sử dụng kết hợp với các dẫn xuất biguanyl-1,3,5-triazin và pyrimidin để phòng ngừa lây lan bệnh sốt rét. Các chất biguanyl-1,3,5-triazin và pyrimidin là thuốc dạng *schizonticide* mô bậc I. Vì chúng tác dụng chậm nên không thể dùng điều trị sốt rét ác tính. Cơ chế tác dụng của chúng là ngăn cản hoạt động của enzym xúc tác quá trình biến đổi axit dihydrofolic thành axit tetrahydrofolic cả ở tế bào kí sinh trùng gây bệnh và tế bào chủ thể.

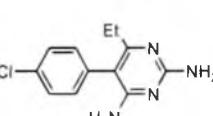
3.81a Proguanyl  $R_1=Cl, R_2=H$

3.81b Bromguanyl  $R_1=Br, R_2=H$

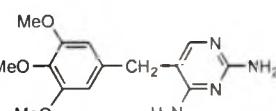
3.81c Nitroguanyl  $R_1=NO_2, R_2=H$



3.82 Cycloguanyl



3.83 Prymethamin



3.84 Trimethoprim

Do các hợp chất trên dễ bị nhòn thuốc nên khi sử dụng, cần dùng kết hợp với sunphamit và sunphon.

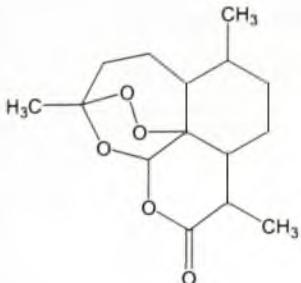
### 3.2.6. Các hợp chất tecpenoit (artemisinin và dẫn xuất của nó)

Artemisinin là hoạt chất chính của cây thanh hao hoa vàng (*Artemisia annua L.*), lần đầu tiên được các nhà khoa học Trung Quốc phân lập và nghiên cứu khả năng chống sốt rét ác tính (*schizonticide* máu) vào những năm 70 của thế kỷ XX.

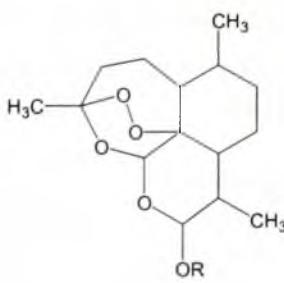
Ở Việt Nam, các nhà khoa học thuộc *Viện Hoá học* lần đầu tiên đã phân lập được artemisinin với khối lượng lớn vào cuối những năm 80 thế kỉ trước.

Artemisinin có hoạt tính chống sốt rét cao và chậm bị nhòn thuốc, là một trong những thuốc chống sốt rét tốt nhất hiện nay. Người ta cho rằng, cầu peroxit trong phân tử artemisinin đóng vai trò quan trọng như tác nhân oxi hoá và tiêu diệt kí sinh trùng sốt rét ở dạng *merozoite*. Artemisinin và

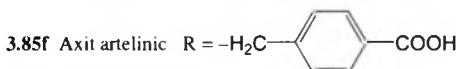
dihydroartemisinin (DHA) được dùng ở dạng thuốc uống, còn các dẫn xuất của chúng có hoạt tính cao hơn như artemether, arteether được dùng làm thuốc truyền dạng dầu, axit artesunic, axit artelinic sử dụng điều trị ở dạng thuốc tiêm.



3.85a Artemisinin



3.85b Dihydroartemisinin R = H



### 3.2.7. Các hợp chất chống *Toxoplasma*

Các ký sinh trùng *Toxoplasma* rất khó sắp xếp vào bất kì nhóm ký sinh trùng nào, do hình thái và chu kỳ sống của chúng. Các ký sinh trùng *Toxoplasma gondii* rất nhạy cảm với các thuốc chống sốt rét, nên nó được đưa vào thảo luận ở mục này.

Các ký sinh trùng *Toxoplasma* tồn tại ở tất cả các động vật máu nóng. Những người nhiễm ký sinh trùng *Toxoplasma* thường do ăn phai thịt, trứng hoặc sản phẩm sữa chưa nấu chín. Phụ nữ mang thai nhiễm ký sinh trùng *Toxoplasma* dễ bị xảy thai, thai phát triển không bình thường (có thể bị mù, tốn thương não...).

### 3.3. Các chất kháng amip

Do vòng đời phát triển của trùng amip rất đặc biệt, nên người bệnh nhiễm amip có thể có triệu chứng hoặc không có triệu chứng đặc biệt nào. Bệnh phát sinh, lây lan chủ yếu ở các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới. Nhiễm amip có 2 dạng bệnh đặc trưng là:

a. *Bệnh kiết lỵ*: Màng ruột già bị nhiễm amip, thường không bị sốt, nhưng bị đi ngoài ra máu và sau cùng là cơ thể bị suy nhược.

b. *Viêm gan nhiễm amip*: Khi bị nhiễm amip, một năm sau gan sẽ bị viêm mưng mù, đi đôi với sốt cao và việc trị bệnh rất khó khăn.

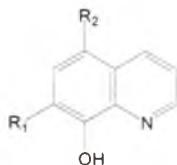
**Bảng 3.9.** Một vài loại thuốc chống amip quan trọng nhất

Nhóm chất	Cách dùng	Tác dụng (amip)	
		Kiết lỵ	Viêm gan
8-hydroxyquinolin	Tiêm, uống	+	-
Dichloracetamit	Tiêm, uống	+	-
Phenantrolinquinon	Tiêm, uống	+	-
4-aminoquinolin	Tiêm, uống	(+)	+
Emetin	Tiêm	(+)	+
Nitrotiazol	Tiêm, uống	+	+
Nitroimidazol	Tiêm, uống	+	+

### 3.3.1. Các chất 8-hydroxyquinolin

Các hợp chất 8-hydroxyquinolin là nhóm chất có phổ tác dụng rộng. Do khả năng hấp thu kém nên rất thích hợp cho việc điều trị bệnh kiết lỵ. Cơ chế tác dụng của nó là tạo phức với các ion kim loại trong tế bào kí sinh trùng amip và phát huy tác dụng. Các chất 8-hydroxyquinolin còn có hoạt tính sát khuẩn da. Thuốc uống qua đường miệng, không có tác dụng chống kiết lỵ, nhưng nếu thê halogen (*Cl*, *Br*, *I*) vào vị trí 2 hoặc 4 thì hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm của chúng tăng mạnh, khả năng hấp thu giảm, do vậy có hoạt tính chống kiết lỵ mãn tính tốt. Hoạt tính chống kiết lỵ cấp tính có thể đạt được nếu đưa vào mạch nhánh các bazơ.

*Tác dụng phụ* của chúng là gây rối loạn thị lực. Một vài chế phẩm thuốc chính như sau.

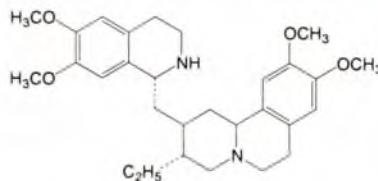


**Bảng 3.10.** Một số dẫn xuất 8-hidroxiquinolin quan trọng

Nhóm thế	Tên chất	Hoạt tính
<b>3.86a</b> $R_1 = R_2 = H$	8-Hydroquinolin	Sát trùng
<b>3.86b</b> $R_1 = I, R_2 = Cl$	7-Clo-5-iotquinolin-8-ol (Clioquinol)	Kháng khuẩn, nấm
<b>3.86c</b> $R_1 = R_2 = I$	5,7-Dioxitquinolin-8-ol	Sát trùng ruột, âm hộ
<b>3.86d</b> $R_1 = R_2 = Br$	5,7-Dibromquinolin-8-ol (Broxyquinolin)	Chống Amip và Giang mai
<b>3.86e</b> $R_1 = -CH_2-NH-(CH_2)_3-$ $N(C_2H_5)_2$ $R_2 = Cl$	Clamoxyquin	Chống kiết lị mân tính

### 3.3.2. Emetin và dẫn xuất của nó

Emetin là một ancaloit. Cơ chế tác dụng của nó là ngăn cản sinh tổng hợp protein trong pha tạo thành aminoacyl-RNA. Khi dùng điều trị đường tiêm, emetin có tác dụng chữa trị viêm gan amip. Dehydroemetin tác dụng chậm, nhưng độc tính thấp hơn.



**3.87** Emetin

### 3.4. Các chất chống trùng mũi khoan (*Trypanosoma*)

Các trùng *Trypanosoma gambiense* và *Trypanosoma rhodesiense* là tác nhân gây bệnh Sốt hồi quy (Bệnh ruồi vàng, khi người bị ruồi đốt sẽ bị ngù hôn mê có thể dẫn đến tử vong). Các trùng sống ký sinh ở ruồi *Cece*, nên bệnh này chỉ có ở Trung Phi.

**Các triệu chứng bệnh:** Sau khi nhiễm bệnh giai đoạn đầu, kí sinh trùng sinh sôi này nở trong máu và trong hệ thống bạch cầu. Sau đó, đau đầu dữ dội và sốt cao đi đôi với phòng rộp tuyêt cổ. Giai đoạn 2, kí sinh trùng gây bệnh thâm nhập vào tuỷ sống và não, gây lên rối loạn hệ thần kinh và cơ thể mệt mỏi nặng. Nếu không điều trị bệnh nhân có thể bị tử vong. Hoá trị liệu chỉ mới bắt đầu được dùng để điều trị các ca nhiễm bệnh *Trypanosoma*. Để đẩy lui bệnh Ruồi vàng tốt hơn hết là diệt mầm mống gây bệnh, đó là Ruồi vàng (*Cecid*), bằng các thuốc diệt côn trùng (*insecticide*). Bệnh *Chagas* do kí sinh trùng *Trypanosoma cruzi* gây ra rất khó loại trừ, bởi vì nó tồn tại ngay cạnh con người. Thuốc quan trọng nhất để chữa trị các bệnh do bị nhiễm loại kí sinh trùng này là các chất phẩm màu axit, bazơ, các chất diamidin và nitrofuran.

### 3.4.1. Các hợp chất diamidin

Các chất trị liệu diamidin trong khi sử dụng chất decametylendiguanidin điều trị làm giảm lượng đường trong máu, người ta thấy rằng nó còn có tác dụng chống các trùng *Trypanosoma* rất mạnh. Người ta cho rằng giữa 2 hoạt tính có mối liên quan, bởi vì glucozơ đóng vai trò quan trọng trong hoạt động sống của kí sinh trùng. Điều này không được minh chứng, do các diamidin có hoạt tính *trypanocide* (diệt *trypanosoma*) rất mạnh trong liệu điều trị, nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ đường trong máu. Cơ chế tác dụng chính xác vẫn chưa được làm sáng tỏ. Một vài hợp chất quan trọng xem trong bảng 3.11.

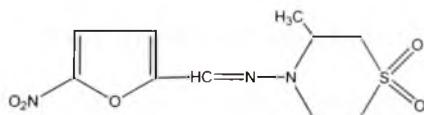
Bảng 3.11. Một số hợp chất kháng trùng mũi khoan quan trọng

Công thức	Tên	Tác dụng
3.88 	Pentamidin	Chống <i>Trypanosoma gambiense</i>
3.89 	Diminazen	Chống <i>Trypanosoma gambiense</i> và <i>Trypanosoma rhodesiense</i>

<p>3.90</p>	<p>Hydroxistilbamidin</p>	<p>Chống <i>Leishmania</i> và nấm</p>
-------------	---------------------------	-----------------------------------------------

### 3.4.2. Các hợp chất nitrofuran

Một vài dẫn xuất nitrofuran có tác dụng chống bệnh *Ruồi vàng* giai đoạn 2. Hoạt chất nifurtimox do hãng dược phẩm *Bayer* (Đức) sản xuất là một trong những chất hoá trị liệu đầu tiên có tác dụng chống kí sinh trùng *Trypanosoma cruzi* cả ở dạng mô và máu. Do đó, có thể sử dụng để chữa bệnh *Chagas* rất tốt.



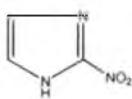
Nifurtimox

### 3.5. Các hợp chất điều trị bệnh Giang mai (*Trichomonas*)

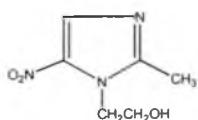
Bệnh *Giang mai* là bệnh do kí sinh trùng *Trichomonas* gây ra. Bệnh khá phổ biến ở các nước đang phát triển và cả ở các nước công nghiệp phát triển. Phụ nữ ở Bắc Mỹ và Tây Âu có tỉ lệ nhiễm bệnh *Giang mai* lên tới 20-30%. Kí sinh trùng chủng *Trichomonas vaginalis* thường không có triệu chứng khi khu trú ở đường niệu đạo của nam giới, nhưng khi vào âm đạo, nó gây viêm, cảm giác ngứa rát và chảy dịch mù. Quá trình lây lan bệnh chủ yếu qua con đường quan hệ tình dục. Để điều trị cục bộ, có rất nhiều chất hoá trị liệu thích hợp như: Các hợp chất cơ arsen, 8-hydroxyquinolin, diamidin... Ngày nay, trong điều trị người ta dùng chủ yếu các thuốc uống là các dẫn xuất của nitroimidazol.

Các hợp chất nitrofuran có tác dụng kháng khuẩn, đã gợi ý cho các nhà khoa học tìm kiếm các hợp chất dị vòng chứa nhóm nitro. Trong quá trình nghiên cứu người ta đã điều chế được hợp chất azomycin (*2-nitroimidazol*) có hoạt tính kháng *Trichomonas* rất mạnh, nhưng do độc tính cao nên nó không được dùng để trị bệnh. Bằng việc thay đổi các nhóm thê ở các vị trí thích hợp, người ta đã thu được một số hợp chất có hoạt tính

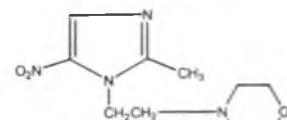
tương đương, nhưng độc tính thấp hơn như metronidazol (*Klion*) và nimorazol. Klion hầu như không có hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm, nhưng phổ tác dụng chống ký sinh trùng của nó lại rất rộng. Cơ chế tác dụng của nó giống như các hợp chất nitrofuran và có thể sử dụng dưới dạng thuốc uống hoặc thuốc đặt.



3.91 Azomycin



3.92 Metronidazol (Klion)



3.93 Nimorazol

### III.4. THUỐC CHỐNG NẤM

Có khoảng trên 85.000 loài nấm đã biết, chỉ có vài loài nấm gây bệnh cho người. Bệnh do nấm gây ra gọi là *mycosis*. Nấm cũng như tảo, là thực vật bậc thấp, không phân chia thành phần (*rễ, thân, lá*). Nấm không có diệp lục, nên không thể quang hợp mà cũng giống như vi khuẩn phải dùng các phản ứng phân huỷ sinh hoá các chất hữu cơ để nhận được năng lượng và các cơ chất cần thiết cho hoạt động sống của nó. Khác với vi khuẩn, tế bào nấm lớn hơn khoảng 10 lần, thành phần xây dựng nhân tế bào, thành tế bào (*nhân tế bào chỉ có một màng, thành tế bào do chitin hoặc xenlulô tạo lên*) và cách phát triển, sinh sôi cũng khác.

Dựa vào cách phát triển, người ta chia nấm thành 2 loại.

- 1) Nấm dây, chủ yếu phát triển độ dài dây nấm
- 2) Nấm chồi, đâm chồi ở vật chủ để phát triển

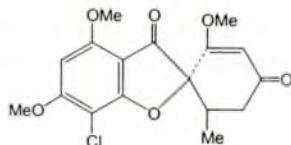
Theo phương pháp sử dụng, thuốc chống nấm có thể chia làm 3 nhóm.

Bảng 3.12. Phân loại thuốc chống nấm

Sử dụng	Nhóm chất
Chống nấm bên ngoài hệ thống	Griseofulvin
Chống nấm bên ngoài cục bộ	Phenol; các hợp chất muối amoni: 8-hydroxiquinol; nitrofuran; các dẫn xuất axit thiocacbonic.
Chống nấm bên trong hệ thống	Kháng sinh polyen; sunphonamit; diamidiđin

#### 4.1. Griseofulvin

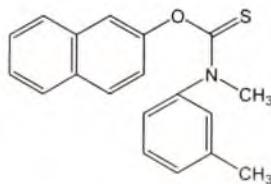
Griseofulvin là một sản phẩm phân huỷ sinh học trong quá trình trao đổi chất của một loài vi khuẩn *penicillin*, thuộc loại thuốc uống chống nấm ngoài da (*dermatophyte*). Cơ chế tác dụng của thuốc chưa rõ ràng, nhiều khả năng nó ngăn cản các bazơ amin uridin và timidin tham gia vào việc tổng hợp các axit nucleic. Một phần tác dụng của nó bị purin và pyrimidin phong tỏa. Hoạt tính chống nấm ngoài da có mối tương quan với phương pháp sử dụng thuốc uống (không có hoạt tính đối với *nấm chồi*). Thuốc đã được hấp thu liên kết đặc biệt với lớp keratin của da. Thời gian điều trị khá dài (hàng tuần, thậm chí hàng tháng) để hoạt chất có thể đủ nồng độ phát huy tác dụng ở bề mặt da nhiễm bệnh.



3.94 Griseofulvin

#### 4.2. Dẫn xuất của axit thiocacboxylic

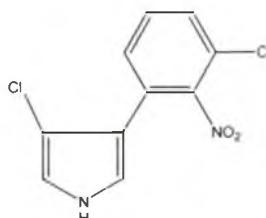
Các hợp chất hữu cơ chứa lưu huỳnh thường có hoạt tính diệt côn trùng, ít khi sử dụng để điều trị bệnh. Hợp chất tolnaphtat có hoạt tính chống nấm ngoài da rất tốt, thậm chí chống cả các nấm nhiễm sâu trong da, không có tác dụng đối với *nấm chồi*.



3.95 Tolnaphtat

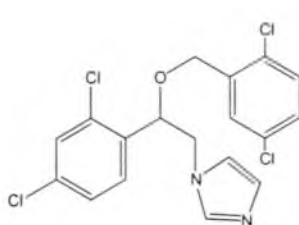
#### 4.3. Các loại thuốc chống nấm khác

Hợp chất pyrolenitrin (3.96) được đưa vào điều trị bệnh nấm ngoài da cục bộ vào năm 1964. Công thức cấu tạo của pyrolenitrin như sau.

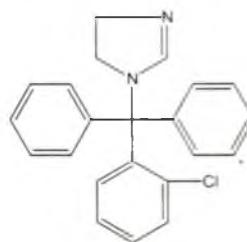


3.96 Pyrolenitrin

Các chất myconazol (3.97 Dactarin, 1972) và clotrimazol (3.98 Canesten, 1972) được dùng để điều trị bệnh nấm ngoài da và bệnh nấm chồi cục bộ.



3.97 Myconazol

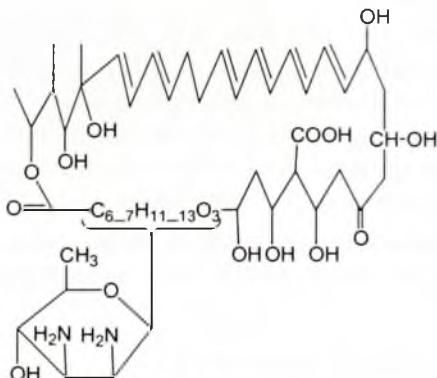


3.98 Clotrimazol

#### 4.4. Các thuốc kháng sinh polien

Các kháng sinh polien là các chất chứa chuỗi các bon không no, mạch dài không tan trong nước và nhạy cảm với ánh sáng, do chủng *Streptomyces* tạo ra. Đặc trưng của các chất này là có chứa từ 4-7 liên kết đôi, đóng vòng lacton. Phần lacton được gắn với phần aminogluxit bằng liên kết glycozit. Chúng có tác dụng đối với cả *nấm dây* và *nấm chồi*, bằng cách tạo phức với các chất steroit trên màng tế bào, qua đó làm thay đổi khả năng thẩm thấu của màng và phân huỷ các thành phần cần thiết của tế bào. Chúng có độc tính rất cao.

Các hợp chất nystatin, candycin, natamycin, hachimycin được dùng để điều trị nấm ngoài da và nấm màng phổi, dạ dày, ruột (nấm *Candida albicans*). Còn amphotericin B rất khó hấp thu bằng đường miệng, nhưng nếu dùng bằng thuốc tiêm thì nồng độ trong máu của nó đủ để điều trị nấm trong các trường hợp đặc biệt.



3.99 Nystatin

### III.5. THUỐC CHỐNG GIUN SÁN (*anthelminthica*)

Giun sán là động vật gây bệnh cho người có cấu tạo phát triển nhất. Cơ thể bị nhiễm giun sán không chỉ bị ngộ độc do sản phẩm trao đổi chất của ký sinh trùng gây ra, mà còn một số cơ quan và đặc biệt là hệ thống tiêu hoá sẽ bị tổn hại, nhiều trường hợp gây tắc ruột, tắc đườngống dẫn mật. Giun sán gây bệnh cho người được chia làm 2 nhóm.

**1) Sán:** Thường là loại ký sinh trùng lưỡng tính, hệ thống tiêu hóa của chúng ít phát triển, nhóm này gồm có sán lá (*Trematoda*) và sán dây (*Cestoda*).

**2) Giun:** Chúng có cơ quan sinh sản riêng, hệ thống tiêu hóa của chúng đã phát triển. Ký sinh trùng nhóm này là các loại giun tròn (giun đũa, giun kim).

Giun sán thường gây bệnh ở các nước nhiệt đới, điều kiện vệ sinh và xã hội kém phát triển. Tuy nhiên, ở các nước công nghiệp phát triển, nó cũng gây ra không ít phiền toái (ví dụ: ở Mỹ người ta ước tính có khoảng 40 triệu người bị nhiễm giun sán).

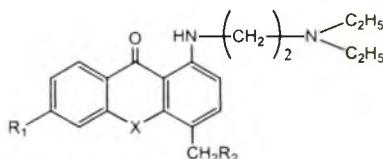
## 5.1. Thuốc chống sán lá

Đầu tiên, dòi bọ được hình thành trong môi trường nước, từ đó chúng thâm nhập vào chủ thể là các sâu nước. Ở đây, chúng phát triển thành dạng dòi bọ cấp hai và trở lại nước, biến thành dạng bọ móc. Sau khi mất đuôi, chúng thâm nhập vào máu và bạch cầu qua da người, rồi vào gan. Trong gan, chúng phát triển thành các thê chín và di vào ruột. Đó là quá trình hình thành bệnh giun sán (*Bilharzia sinh dục, ruột, phổi, và não*).

Để điều trị bệnh giun sán, người ta thường sử dụng các dẫn xuất halogen, các hợp chất phenol, các dẫn xuất xanton, thioxanton và các dẫn xuất nitrothiazol.

### 5.1.1. Các dẫn xuất xanton và thioxanton

Cơ chế tác dụng của nhóm chất này là ngăn cản sự phân bào của những kí sinh trùng thê chín trong trạng thái chuẩn bị sinh sôi. Đối với sán non chúng không có tác dụng. Một số hoạt chất quan trọng được giới thiệu dưới đây.



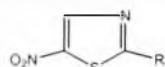
3.100

	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Tên	Sử dụng
3.100	O	H	H	Miracyl A	Tiêm, uống chống giun sán
3.101	S	H	H	Lucanthon	Tiêm, uống chống giun sán
3.102	S	H	OH	Hycanthon	Thuốc chống giun sán tốt nhất

### 5.1.2. Các chất nitrothiazol

Hợp chất 2-amino-5-nitrotiazol bên cạnh hoạt tính kháng kí sinh trùng, còn có tác dụng trừ giun sán nhẹ. Từ đó, người ta đã tìm ra hoạt chất niridazol có hoạt tính chống sán lá rất cao.

Cơ chế tác dụng của hợp chất là úc chế hoạt động của enzym *reductaza*. Hoạt tính phụ thuộc nhiều vào cấu trúc. Nếu thay đổi vị trí nhóm  $-NO_2$ , hoặc thay carbamit bằng ankyl, hoạt tính biến mất. Niridazol gây nhiều tác động phụ như đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, ỉa chảy... Do vậy, việc sử dụng niridazol để điều trị phải hết sức thận trọng.



Bảng 3.13. Một vài chế phẩm nitrothiazol quan trọng

	R	Tên	Sử dụng
3.103	$-NH_2$	2-amino-5-nitrotiazol	Bệnh Giang mai
3.104	$-NH-CONH-C_2H_5$	Nithiazid	Chống kí sinh trùng <i>Histomonas</i> (vật nuôi)
3.105		Niridazol	Chống giun ( <i>nematoda</i> ), Sán lá ( <i>trematoda</i> ) và amip

### 5.2. Thuốc chống sán dây (Cestoda)

Sán dây (*Taenia saginata*) trong trạng thái nhộng (dòi bọ) phát triển trong cơ thể bò. Nếu ăn phải thịt bò nấu, nướng chưa chín kĩ nó có thể thâm nhập vào cơ thể người. Sán dây có thể dài tới 12m, không gây tổn hại cho thành ruột, nhưng gây rối loạn cho hệ thống tiêu hoá. Nhiễm sán tuy không nguy hiểm, nhưng khá phổ biến. Sán *Taenia solium* rất ít gặp, nhưng lại rất nguy hiểm. Nhộng sán này có trong rau xanh, là nguồn lây nhiễm cho người. Trong cơ thể, nó gây ra sự rối loạn hệ thống thần kinh rất nặng, có thể dẫn đến chết người. Trước kia, người ta thường sử dụng các dẫn xuất fluorogluxin, các hợp chất cơ thiếc (*Sn*) và các dẫn xuất 9-aminoacridin để điều trị bệnh. Ngày nay các thuốc trên được thay thế bằng các hợp chất phenol (3.14 Niclosamid) cho hiệu quả chữa bệnh cao hơn, thuốc lại ít độc hơn.

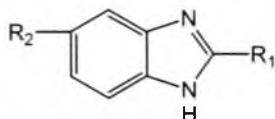
### 5.3. Thuốc chống giun tròn (*Nematoda*)

Giun tròn (*giun kim*, *giun đũa*, *giun móc*...) có cơ quan sinh sản và hệ thống tiêu hoá phát triển. Trong số này, *giun đũa* là loài ký sinh trùng phát triển nhất. Nhiễm giun có thể do ăn rau sống bón phân chưa hợp vệ sinh. Giun có thể tồn tại ở ruột, gan, phổi... và có thể gây viêm ruột thừa, tắc ruột, dị ứng...

Có thể dùng các dẫn xuất clo của hidrocarbon, phenol, hợp chất muối amoni để trừ giun. Gần đây, người ta thường sử dụng các hợp chất benzimidazol và các dẫn xuất amidin vòng để điều trị giun tròn.

#### 5.3.1. Các dẫn xuất benzimidazol

Năm 1961, người ta đã phát hiện rằng các benzimidazol thè ở vị trí số 2 cho hoạt tính trừ giun sán khá tốt. Không chỉ có tác dụng đối với giun sán đã trưởng thành, nó còn có tác dụng đối với trứng và nhộng của giun sán. Cơ chế tác động của thuốc là ngăn cản quá trình vận chuyển electron cuối ở ti lạp thè (*myocontrium*). Hợp chất thiabendazol có hoạt tính chống giun tròn mạnh và phổ tác dụng khá rộng (tác dụng đối với tất cả các loài giun tròn đường ruột). Ngoài ra, chúng còn có hoạt tính chống nấm. Dưới đây là một vài hợp chất quan trọng.



Bảng 3.14. Một số dẫn xuất benzimidazol quan trọng

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Tên	Sử dụng
3.106		H	Thiabendazol	Chống giun đũa, giun móc...
3.107		-NH-COO-iPr	Cambendazol	Chống giun đũa, giun móc...
3.108	-NHCOO-Me	Ph-CO-	Mebendazol	Chống giun đũa, giun móc...

### 5.3.2. Các amidin vòng

Các hợp chất amidin vòng ngăn cản hoạt động của enzym cholinesteraza. Năm 1966, khi sử dụng thiabendazol để điều trị các vật nuôi bị nhiễm ký sinh trùng *Helmitozisa* người ta phát hiện ra rằng, ở cừu, các amidin bị phân hủy thành (*S*)-tetramisol, một dẫn xuất imidazothiazol. (*S*)-Tetramisol có phô chống giun sán rất rộng, nó có tác dụng đối với 56 loại giun tròn ở 13 chủ thể khác nhau, được sử dụng để điều trị giun sán ở động vật. Một số chế phẩm quan trọng được liệt kê ở bảng 3.15.

Bảng 3.15. Một số dẫn xuất amidin vòng quan trọng

	Công thức	Tên	Sử dụng
3.109		Thiazothenol	Thuốc uống chống giun ở động vật
3.110		Sản phẩm phân huỷ của 3.109	Thuốc uống chống giun ở động vật
3.111		( <i>S</i> )-Tetramisol (Decaris)	Thuốc uống chống giun dưa

## III.6. THUỐC CHỮA BỆNH NHIỄM VIRUT

### 6.1. Giới thiệu chung về virut và bệnh nhiễm virut

Virut (hay siêu vi trùng, siêu vi khuẩn) là vi sinh vật cực nhỏ, chỉ có thể quan sát được dưới kính hiển vi điện tử, có cấu trúc mang một trong hai axit nucleic (*DNA* hoặc *RNA*), có vỏ protein bao bọc hoặc mang một nang lipit bên ngoài. Virut không có khả năng tự tổng hợp các chất cần thiết cho quá trình phát triển sinh sôi. Trong các tế bào chủ thể nó sử dụng các enzym, các chất sinh học cơ bản (*purin*, *pyrimidin*, *amino axit*...) của chủ thể cho hoạt động sống của mình. Các axit nucleic chứa thông tin di truyền có thể là loại một nhánh (*RNA-virut*) hoặc loại hai nhánh (*RNA-DNA virut*).

Virut gây nhiễm tê bào theo nhiều giai đoạn.

1. *Giai đoạn hấp phụ*: Virut hấp phụ vào bề mặt tê bào
  2. *Giai đoạn thâm nhập*: Virut thâm nhập qua thành tê bào, enzym tê bào hoà tan vỏ bọc protein của virut.
  3. *Giai đoạn khởi đầu*: Sư tạo ra các enzym cho việc tổng hợp các virut mới, tạo ra các chất ngăn cản sự tổng hợp các axit nucleic và protein của tê bào.
  4. *Giai đoạn tổng hợp axit nucleic*: Tổng hợp DNA và RNA đặc trưng cho virut.
  5. *Giai đoạn tổng hợp protein*: Tổng hợp protein đặc trưng cho virut.
  6. *Giai đoạn tạo virut mới*: Sư kết hợp các DNA, RNA và vỏ bọc protein thành các virut mới (khoảng 100 - 1000/tê bào).
  7. *Giai đoạn giải phóng*: Virut thoát ra và tê bào bị huỷ diệt.
- Điều trị virut bằng hoá trị liệu gấp phải 3 vấn đề khó khăn là:
1. Virut có cấu tạo hết sức đơn giản, không tạo cho thuốc một điểm tấn công cụ thể.
  2. Virut phát triển và sinh sôi trong tê bào, điều này gây khó khăn cho việc hình thành hoạt tính đặc biệt của thuốc.
  3. Triệu chứng của việc nhiễm virut thường chỉ xuất hiện sau khi sự tổng hợp hàng loạt virut mới đã vượt qua đỉnh điểm. Do vậy, phần lớn các chất có hoạt tính chỉ để dùng ngăn chặn dịch bệnh.

Bảng 3.15. Một số lớp chất điều trị nhiễm virut

Nhóm chất	Tác dụng phòng ngừa	Tác dụng điều trị	Chỉ định
Các amin vòng	++	-	Bệnh cúm
Semicacbazon	++	(+)	Bệnh đậu mùa
Biguanit	(+)	(+)	Bệnh virut đường hô hấp
Pyrimidin	++	+	Bệnh mụn rộp giác mạc
Interferon và các chất sinh interferon	(+)	-	Bệnh nhiễm virut Rhino

Một vài phương pháp điều trị và phòng ngừa khác.

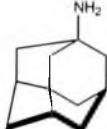
1. *Tiêm chủng*

2. *Sử dụng các thuốc chống vi khuẩn để ngăn chặn bệnh* (ví dụ: viêm phổi do cúm)

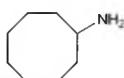
3. *Điều trị triệu chứng (giảm sốt, chống viêm...)*

## 6.2. Các hợp chất amin vòng

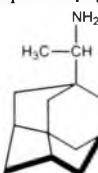
Năm 1963, người ta phát hiện thấy tác dụng ngăn ngừa virut cúm A của amantadin. Amantadin ngăn cản sự thâm nhập của virut qua thành tế bào và ngăn cản sự giải phóng RNA, do đó không có hoạt tính diệt virut. Amantadin được dùng để phòng ngừa các bệnh cúm A và C, không có tác dụng đối với cúm B, bệnh đậu mùa và bệnh quai bị. Dưới đây là một vài amin vòng quan trọng.



3.112 Amantadin



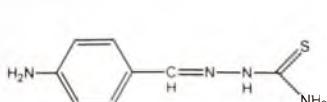
3.113 c.Octylamin



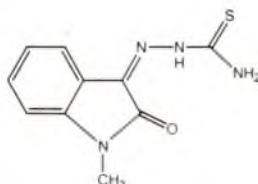
3.114 Rimantadin

## 6.3. Các hợp chất thiosemicacbazon

Từ khi phát hiện hoạt tính chống virut của (4-amino-phenyl)-methilen thiosemicarbazone vào năm 1950, người ta đã điều chế ra rất nhiều hợp chất tương tự, trong số đó đáng chú ý nhất là metisazon (3.116). Cơ chế tác dụng của hợp chất metisazon là ngăn cản quá trình tổng hợp vỏ bọc protein của virut trong tế bào chủ. Metisazon có hoạt tính chống nhiều virut dạng *in vitro*, nhưng thực tế chỉ được dùng để ngăn ngừa bệnh đậu mùa trong thời gian dịch bệnh.



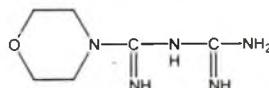
3.115 4-Aminophenyl-methylenethiosemicarbazone



3.116 Metisazon

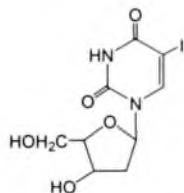
#### 6.4. Các hợp chất biguanit

Guanidin dạng muối HCl trong liều gây độc, có tác dụng chống poliovirus. Nó ngăn cản sự tổng hợp enzym *RNA-polymeraza* tạo virut, do đó chỉ có tác dụng đối với các *RNA-virut*. Từ phát hiện này, người ta phát hiện khả năng điều trị bệnh của các biguanit, trong số đó có moroxydin (3.117). Moroxydin có tác dụng ngăn ngừa bệnh nhiễm virut đường hô hấp.

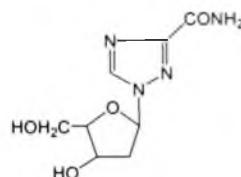


3.117 Moroxydin (Flumidin)

#### 6.5. Các hợp chất pyrimidin



3.118 Indoxuridin



3.119 Virazol

Các hợp chất pyrimidin thường có hoạt tính chống ung thư và kháng virut. Cơ chế tác dụng của hoạt chất indoxuridin (3.118) là ngăn cản timidin tham gia tổng hợp DNA của virut. Ngoài ra nó còn có thể được dùng để điều trị bệnh mụn rộp giác mạc. Hợp chất virazol (3.119) ngoài khả năng kháng virut, còn có tác dụng chống bệnh cảm lạnh.

#### 6.6. Các hợp chất interferon và các chất tạo interferon

Interferon là một protein đặc trưng của tế bào chủ thể, có khối lượng phân tử thấp (khoảng 63.000), được sinh ra khi tế bào bị nhiễm virut và có tác dụng giảm thiểu mức độ nhiễm virut của tế bào. Ngày nay, chúng ta đã biết một số hợp chất có tác dụng tạo ra interferon.

Interferon không tác dụng lên virut, do vậy không thể coi nó là kháng thể (vì kháng thể là đặc trưng cho virut, còn interferon là đặc trưng cho tế bào chủ thể). Interferon có tác dụng ngăn cản tổng hợp enzym và protein do

RNA điều khiển, không cho virut mới tạo thành. Về nguyên tắc, nếu dùng dạng *in vitro* interferon sẽ có tác dụng đối với mọi virut. Thực tế, ở động vật, phổ tác dụng của interferon bị hạn chế do một số yếu tố sau.

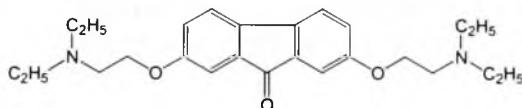
1. *Đặc trưng theo tế bào*

2. *Lượng sản xuất nhỏ, ví dụ từ tế bào bạch cầu người*

3. *Độ bền kém*

4. *Mất hoạt tính khi dùng đường miệng*

Một phần khó khăn này có thể loại trừ khi dùng các chất kích thích tạo interferon. Năm 1970, người ta đã phát hiện chất có phân tử lượng nhỏ đầu tiên có tác dụng tạo ra interferon đó là tyloron (3.120). Nếu dùng qua đường miệng nó có tác dụng ngăn ngừa (yếu) một số bệnh do nhiễm virut.



3.120 Tyloron

## 6.7. Một số thuốc kháng các bệnh mới do virut gây ra

### 6.7.1. Các thuốc kháng HIV và bệnh AIDS

Virut HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) là nguyên nhân gây ra một đại dịch đối với loài người hiện nay. Phần lớn các nhà khoa học cho rằng HIV là biến thể từ SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*) có liên quan tới khi và khi hình người (không đuôi). Ca nhiễm đầu tiên được cho là ở châu Phi, tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa có bằng chứng cụ thể chứng minh bằng cách nào nó có thể lây từ khi sang người? Tháng 6 năm 1981, ca bệnh AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) đầu tiên được phát hiện tại Mỹ. Các số liệu thống kê đến năm 2005 cho thấy: trên thế giới ước tính có khoảng 40,3 triệu người bị nhiễm HIV (năm 2003 là 37,5 triệu). Hơn 3 triệu người đã bị tử vong do các bệnh liên quan đến AIDS, trong đó có hơn 500.000 trẻ em.

HIV trong cơ thể người bệnh được nhân bản trong tế bào máu trắng, gọi là tế bào CD4. Tế bào này vốn có nhiệm vụ liên kết giữa cơ thể và hệ thống

miễn dịch. Trong quá trình *HIV* phát triển, các tế bào *CD4* bị tiêu diệt và hệ thống miễn dịch không còn khả năng chống lại bệnh tật, bảo vệ cơ thể. Người bị nhiễm *HIV* phát triển thành bệnh nhân *AIDS*, và bệnh nhân dễ dàng bị tử vong do các bệnh cơ hội, đặc biệt là bệnh lao phổi.

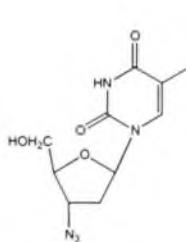
*HIV* có thể lây nhiễm qua con đường quan hệ tình dục, tiêm chích, truyền máu và truyền từ mẹ sang con trong quá trình mang thai.

Các thuốc chống virut *HIV* được chia làm 2 nhóm.

1. Các chất ức chế enzym transcriptaza ngược, ngăn cản virut thâm nhập vào nhiễm sắc thể.

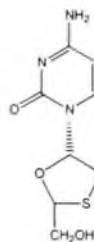
2. Các chất ức chế enzym proteaza, ngăn cản enzym tham gia vào quá trình nhân bản của *HIV*.

Các thuốc chữa trị nhóm 1 như: azidothimidin (*AZT*), lavimudin (*3TC*), stavudin (*d4T*), 2',3'-dideoxycytidine (*ddC*) và nevirapin.



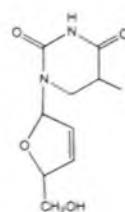
3.121

Azidothimidin (*AZT*)



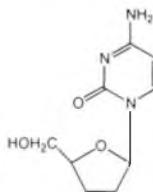
3.122

Lavimudin (*3TC*)



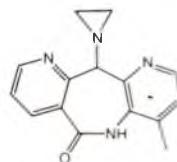
3.123

Stavudin (*d4T*)



3.124

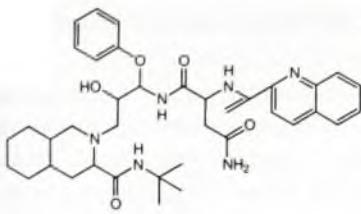
2',3'-Dideoxycytidine (*ddC*)



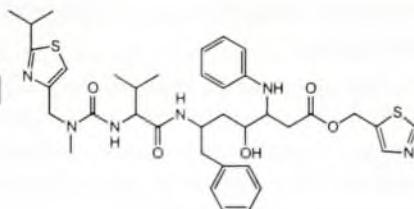
3.125

Nevirapin

Các thuốc nhóm 2 như: squinavir và ritonavir.



3.126 Squinavir



3.127 Ritonavir

### 6.7.2. Các thuốc phòng chống bệnh SARS

Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (**SARS** = *Severe Acute Respiratory Syndrome*) là một căn bệnh gây ra sốt cao, ho và sưng phổi nặng do siêu virut *corona* mới gây ra. Các triệu chứng nhiễm bệnh đặc trưng là sốt, ho khan, hụt hơi hoặc khó thở, tiếp theo là đau đầu, nhức mỏi bắp thịt, đau cõ họng, mệt mỏi và tiêu chảy.

Bệnh *SARS* lan truyền qua tiếp xúc, gần gũi với người bệnh. Bệnh còn có thể bị lây truyền qua không khí. Virut có thể có trong phân, nước tiểu, chất dịch từ mũi, miệng, cổ họng, tồn tại lâu trong điều kiện thường (ít nhất 1 - 2 ngày, thậm chí tới 4 ngày ở ngoài không khí).

*SARS* là loại bệnh mới được phát hiện gần đây, nên hiện nay vẫn chưa có thuốc hoặc vaccine chung ngừa. Các nhà khoa học và chính phủ các nước đang nỗ lực tìm kiếm thuốc và vaccine đặc hiệu để điều trị bệnh này. Hiện tại người ta tạm dùng các thuốc kháng virut và các steroid để điều trị. Nếu được phát hiện và điều trị sớm, bệnh nhân có thể được chữa khỏi bệnh.

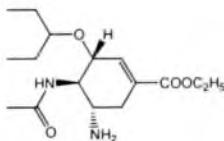
### 6.7.3. Các thuốc phòng chống bệnh cúm gà (Cúm A H5N1 - Birdflu)

Bệnh cúm gia cầm do virut cúm A chủng *H5N1* gây ra. Virut cúm A *H5N1* phân lập từ người và động vật là một loại virut có độc lực rất cao, dễ lây lan từ gia cầm, thuỷ cầm sang người, từ người sang người qua con đường thức ăn, hô hấp... Virut *H5N1* gây ra một số bệnh cho người và có thể gây tử vong cao nếu không điều trị kịp thời. Nguy cơ bùng phát một đại dịch cúm gà toàn cầu là rất cao, vì theo các đàn chim di trú, virut cúm có thể dễ dàng phát tán khắp các châu lục. Theo tổ chức Y tế Thế giới, nếu bùng phát đại dịch cúm gà có thể có từ 1.0 đến 2,3 triệu người phải nhập viện và có tới

280.000 đến 650.000 người tử vong (chỉ tính riêng ở các nước công nghiệp phát triển).

Hiện nay, các nhà khoa học đang ráo riết tiến hành nghiên cứu nhằm tìm ra các thuốc chữa trị và vaccine phòng ngừa bệnh cúm gia cầm và bước đầu đã đạt được thành công. Thuốc oseltamivir photphat (tên thương phẩm tamiflu), được hãng dược phẩm *Hoffman La Roche* (Thụy Sĩ) đưa vào lưu hành để phòng ngừa và điều trị bệnh cúm gà.

Oseltamivir có hoạt tính ức chế enzym neuraminidaza có tác dụng đối với các loại virus cúm A và cúm B. Thuốc được dùng chủ yếu bằng đường miệng.



3.128 Oseltamivir

### III.7. THUỐC CHỐNG UNG THƯ

#### 7.1. Khái niệm chung về khối u và thuốc chống ung thư

Ung thư được hiểu là từ các mô tế bào bình thường có sự phát triển biến đổi gen bất quy tắc tạo thành các khối u ác tính. Các khối u lành tính khác với các khối u ác tính ở các điểm sau.

1. Các khối u ác tính không khu trú vào môi trường xung quanh nó.
2. Các khối mô ác tính rất khó phát hiện dựa trên cấu tạo của mô nguyên bản.
3. Sự phát triển và sinh sôi của tế bào ung thư trong cơ thể do một quá trình chi phối, nó không phụ thuộc vào bất cứ cơ chế điều khiển nào của cơ thể. Do vậy, sự phát triển của tế bào ung thư là tự nó, không giới hạn và có tính chất huỷ diệt.
4. Các tế bào ung thư thông qua hệ thống bạch cầu và máu để có thể di trú sang các mô và cơ quan khác, ở đó nó sinh ra các khối u loại 2 (di căn). Sự biến đổi từ mô bình thường sang mô ung thư hiện nay vẫn chưa rõ nguyên nhân.

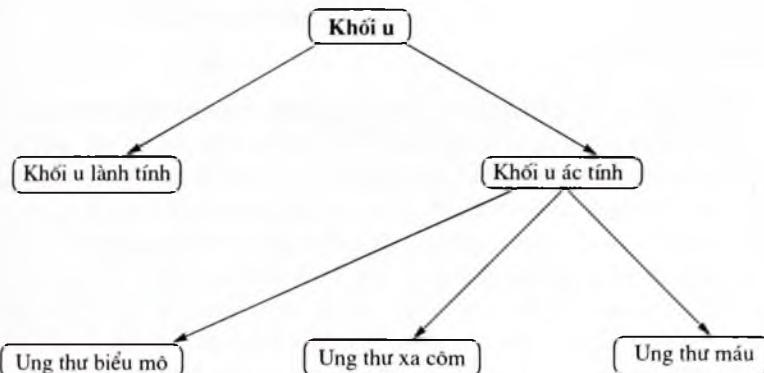
Tuy nhiên, chúng ta cũng biết tác nhân gây ra một số loại ung thư như.

a) Các hóa chất, đặc biệt là các chất gây ung thư như các hydrocacbon (3,4-benzpiren trong nhựa đường), các amin thơm (2-naphthylamin), các phẩm màu azo, các N-nitrozamin...

b) Các yếu tố vật lí như các loại tia (UV, rongent, phóng xạ...) cũng có thể gây ra ung thư.

c) Các virus có thể gây một vài loại ung thư ở động vật, nhưng ở người vẫn chưa quan sát thấy.

Sơ đồ phân chia các khối u như sau.



Theo các số liệu thống kê, số bệnh nhân tử vong do ung thư chỉ đứng sau số bệnh nhân do bệnh tim mạch. Thực tế không có chất hóa trị liệu nào chữa hoàn toàn được bệnh ung thư. Bệnh nhân qua khỏi chủ yếu thuộc vào loại ung thư và mức độ phát triển của nó. Tuy nhiên, bằng các phương pháp điều trị kết hợp (phẫu thuật, tia xạ, hóa trị liệu) một vài loại ung thư có thể được chữa khỏi. Hầu hết thuốc điều trị ung thư đều gây độc tố bào, khi ngăn cản sự phát triển của khối u. Trên thực tế, hoạt tính chọn lọc chỉ thể hiện khi tốc độ phát triển của khối u nhanh, cùng với nó là thúc đẩy nhanh sự tổng hợp các axit nucleic và nucleotid của khối u. Các hợp chất có hoạt tính chống ung thư được phân loại như sau.

**Bảng 3.16.** Phân loại thuốc chống ung thư

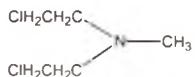
Nhóm chất	Cơ chế tác dụng
Bis-2-chloretylamin Aziridin Metylunphonat	Ankyl hoá sinh hoá học (DNA)
<i>N</i> -ankyl- <i>N</i> -nitrozo-carbamit Dẫn xuất của axit folic Các hợp chất purin Các hợp chất pyrimidin <i>L</i> -azaserin và 6-diazo-5-oxo- <i>L</i> -norleucin	Ankyl hoá và axyl hoá sinh hoá học Chống phân huỷ sinh học
Dactinomycin Vinca ancaloit Dẫn xuất của taxol	Ngăn cản sinh tổng hợp RNA (Ngăn cản phân bào)

Năm 1963, từ huyết thanh của lợn biển người ta đã phân lập được enzym *asparaginaza*, một tác nhân chống ung thư. Enzym này xúc tác cho quá trình thuỷ phân asparagin thành axit asparagine. Ở tế bào thì ngược lại, asparagin cần thiết cho quá trình trao đổi chất và quá trình sinh tổng hợp enzym *asparagin synthaza* từ axit asparagine. Các tế bào máu trắng không thể tổng hợp được asparagin như những tế bào bình thường, máu sẽ vận chuyển asparagin cho nó. Từ đó có thể thấy, enzym *asparaginaza* vào cơ thể bằng đường tiêm sẽ gây hại cho các tế bào ung thư mạnh hơn là các tế bào khỏe mạnh. Do vậy, để điều trị một số bệnh máu trắng, có thể kết hợp dùng nó với một số thuốc có hoạt tính ngăn cản sự phát triển của khối u.

## 7.2. Các chất ankyl hoá

### 7.2.1. Các dẫn xuất bis-2-chloretylamin

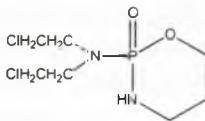
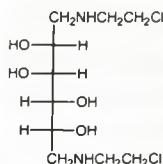
Cơ chế tác dụng của nhóm chất này là tấn công vào DNA dựa vào tác dụng ankyl hoá tạo mạng không gian, ngăn cản sinh tổng hợp RNA và protein. Dưới đây là một vài chất ankyl hoá quan trọng.



3.129 Chlomethin

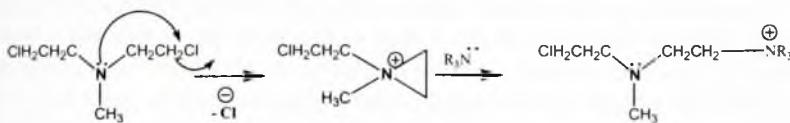


3.130 Chlorambucin



3.131 Mannomustin (Degranol) 3.132 Cyclophosphamid (Endoxan)

Hoạt tính ankyl hoá thông qua ion aziridini trung gian để phát huy tác dụng.

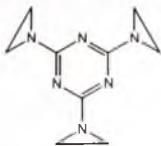


Hoạt tính úc ché té bào ung thư phát triển phụ thuộc vào số nhóm metylen giữa nguyên tử N và Cl. Nếu có 3 nhóm CH<sub>2</sub> thì hợp chất hoàn toàn không có hoạt tính, vì không tạo ra được cấu trúc *aziridinium* cần thiết cho việc ankyl hoá. Điều đó cho thấy, tính bazơ của N tăng thì hoạt tính chống ung thư cũng tăng, nhưng tính chọn lọc giảm.

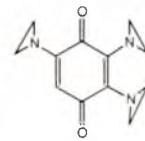
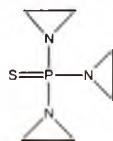
Cyclophosphamit ít có hoạt tính trong thử nghiệm *in vitro*, nhưng trong cơ thể nó sẽ được hoạt hoá và phát huy tác dụng.

### 7.2.2. Các hợp chất aziridin

Đây là các dẫn xuất ankyl hoá, tuy nhiên ái lực với electron của chúng vẫn nhỏ hơn các ion *aziridinium*. Nếu thay thế ankyl bằng các nhóm hút electron thì hoạt tính sẽ tăng. Nhóm chất này chủ yếu dùng để điều trị bệnh máu trắng. Một vài đại diện quan trọng của nhóm này như sau.



3.133 Tretamin (TTM) 3.134 Thiotepa



3.135 Triaziquon

### 7.2.3. Các dẫn xuất của methylsulphonat

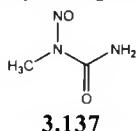
Đây là nhóm ankyl hoá thứ 3 có hoạt tính ngăn cản sự phát triển của tế bào ung thư. Đại diện đặc trưng nhất trong nhóm này là busunfan (3.136 Myrelan), được sử dụng để điều trị bệnh máu trắng.



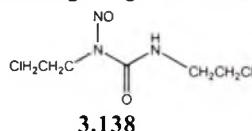
3.136 Busunfan

### 7.2.4. Các dẫn xuất N-ankyl-N-nitrozo-carbamit

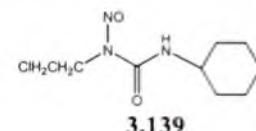
Cơ chế tác dụng của nhóm chất này vẫn chưa hoàn toàn được sáng tỏ. Phải chăng chúng cũng hoạt động giống như nhóm ankyl hoá? Hoạt chất quan trọng nhất của nhóm này BCNU không có khả năng tạo ra chất ankyl hoá. Hoạt tính có thể do nhóm 2-clo-ethylamino tạo ra, do nguyên tử N của carbamit có tính kiềm yếu, không thể tạo ra aziridini ion cần thiết cho sự ankyl hoá. Có thể là sau khi bị thuỷ phân thành 2-chloetylizocianat có khả năng axyl hoá, tạo ra hoạt tính chống ung thư. Các hợp chất BCNU và CCNU dễ tan trong mỡ, do vậy chúng nhanh chóng phân tán trong cơ thể và lấp đầy các mạch máu não. Dưới đây những chất thường dùng để điều trị u não.



N-Methyl-N-nitroso-  
carbamit



N'-bis-(2-cloethyl)-  
N-nitroso carbamit (BCNU)

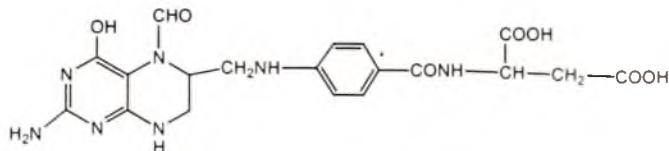


N-2-cloethyl-N'-cyclohexyl-  
N-nitroso carbamit (CCNU)

## 7.3. Các chất chống chayen hoá sinh học

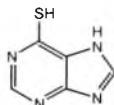
### 7.3.1. Các dẫn xuất của axit folic

Axit folinic ngăn cản sinh tổng hợp các axit nucleic từ các dẫn xuất của pyrimidin và purin, qua đó ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư.



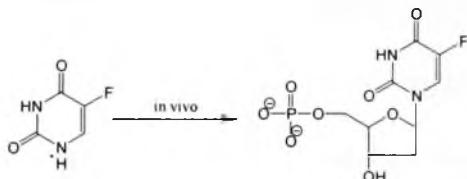
### 7.3.2. Các dẫn xuất của purin

Các dẫn xuất của purin kiềm chế quá trình sinh tổng hợp các purin-nucleotit vì thế có hoạt tính chống ung thư. Chúng liên kết vào các RNA, DNA và gây ra thông tin phiền mã giả, qua đó các tế bào ung thư sẽ bị tiêu diệt. Để phát huy tác dụng, các dẫn chất purin trước tiên cần phải biến đổi thành các nucleotit thích hợp. Mercaptopurin, một dẫn xuất quan trọng của purin, được dùng điều trị bệnh máu trắng ác tính ở trẻ em, với người trưởng thành, thuốc ít tác dụng.



3.141 Mercaptopurin

### 7.3.3. Các dẫn xuất của pyrimidin



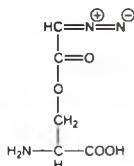
3.142 5-flouracyl

Lớp chất này ngăn cản sự tổng hợp các pyrimidin - nucleotit. Các dẫn xuất pyrimidin có hoạt tính chống ung thư phần lớn là các chất uracyl thế ở vị trí 5.

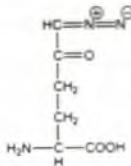
5-Flouracyl được dùng để điều trị ung thư vú, dạ con, buồng trứng, đại tràng, ruột già rất có hiệu quả. Vì tính chọn lọc thấp, nên các hợp chất nhóm này có tác dụng phụ mạnh. Một vài chất trong nhóm này, ngoài hoạt tính chống ung thư, chúng còn có các tác dụng khác như kháng virut và kháng nấm.

## 7.4. Các kháng sinh chống ung thư

Các kháng sinh chống ung thư là các chất kháng glutamin. Các kháng sinh L-Azaserin và 6-diazo-5-oxonorleucin ít được dùng để điều trị ung thư.

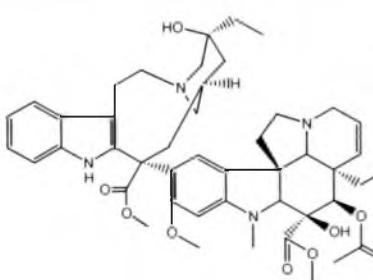


3.143 L-Azaserin

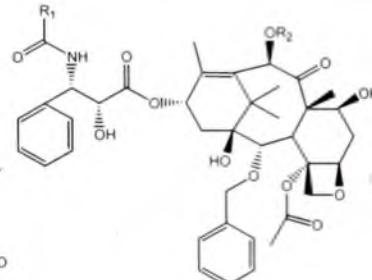


3.144 6-Diazo-5-oxonorleucin

### 7.5. Các chất chống ung thư khác



3.145 Vinblastin

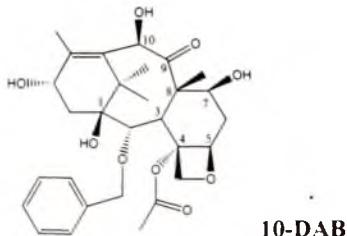


3.146a Taxol ( $\text{R}_1 = \text{-Ph}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Ac-}$ )

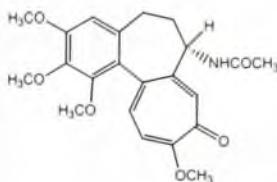
3.146b Taxotere ( $\text{R}_1 = \text{-O-t.Bu}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ )

Từ cây dừa cạn (*Vinca rosea*) người ta đã phân lập được một số bis-indol ancaloit, trong đó vincristin và đặc biệt là vinblastin có hoạt tính chống ung thư máu rất tốt.

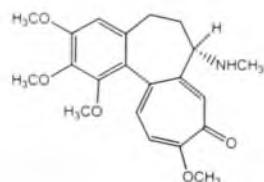
Từ lá cây thông đỏ người ta cũng thu được các hợp chất taxol cũng có hoạt tính kháng một số loại ung thư như: ung thư vú, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng và ung thư phổi. Tuy nhiên, hàm lượng các chất này trong cây rất thấp. Thay vào đó, từ lá cây thông đỏ người ta phân lập được hợp chất 10-DAB với hàm lượng cao hơn. Đây là tiền chất để tổng hợp taxol và taxotere.



Colchicin là một alkaloid chính của loài *Colchicum autumnale* có hoạt tính chống ung thư máu. Tuy nhiên do độc tính cao, nên nó ít được sử dụng để điều trị bệnh. Dẫn xuất deacetyl, hợp chất deacetylmethylcolchicin, có độc tính thấp hơn, nên được sử dụng để điều trị bệnh máu trắng.



3.147 Colchicin



3.148 Deacetylmethylcolchicin

### III.8. TỔNG HỢP THUỐC HÓA TRỊ LIỆU

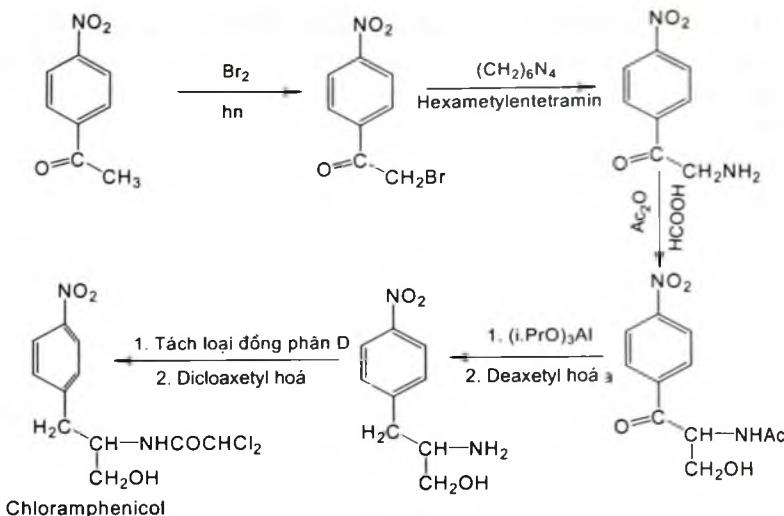
#### 8.1. Thuốc kháng sinh

##### a. Kháng sinh $\beta$ -lactam

Các kháng sinh nói chung và các kháng sinh penicillin nói riêng chủ yếu được điều chế bằng phương pháp lên men vi sinh. Sau khi thu được các sản phẩm penicillin cò điền - Các kháng sinh penicillin (*Penicillin* và *Cephalosporin* - các dẫn xuất của axit 6-aminopenicillanoic (6-APA) và axit 7-aminocephalosporanic (7-ACA)), bằng phương pháp bán tổng hợp để thu được các dẫn xuất có tác dụng sinh học tốt hơn, bền hơn.

##### b. Kháng sinh khác

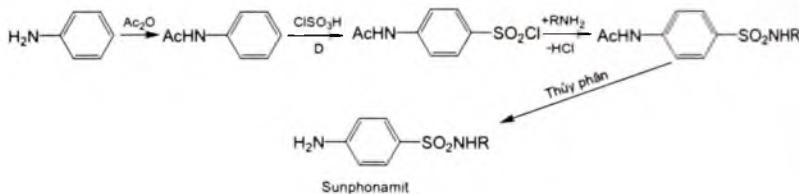
Kháng sinh chloramphenicol (*Chlorocid*) là một trong số các kháng sinh có phổ tác dụng rộng nhất, được tổng hợp toàn phần không bao lâu sau khi được phát hiện. Ngày nay, chloramphenicol được sử dụng điều trị là sản phẩm tổng hợp toàn phần. Dưới đây là một trong số các phương pháp tổng hợp chloramphenicol (*hình 3.1*).



Hình 3.1. Sơ đồ tổng hợp chloramphenicol.

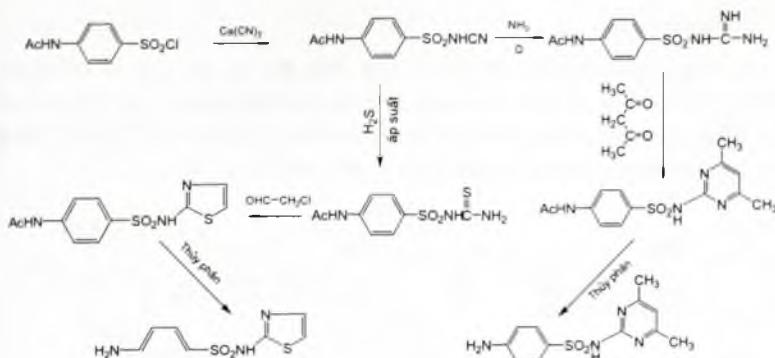
### c. Hợp chất sunphonamit

Các sunphamit được người ta điều chế theo sơ đồ sau, tùy thuộc vào các amine mà ta thu được các sunphamit khác nhau (hình 3.2).



Hình 3.2. Sơ đồ tổng hợp các sunphonamit.

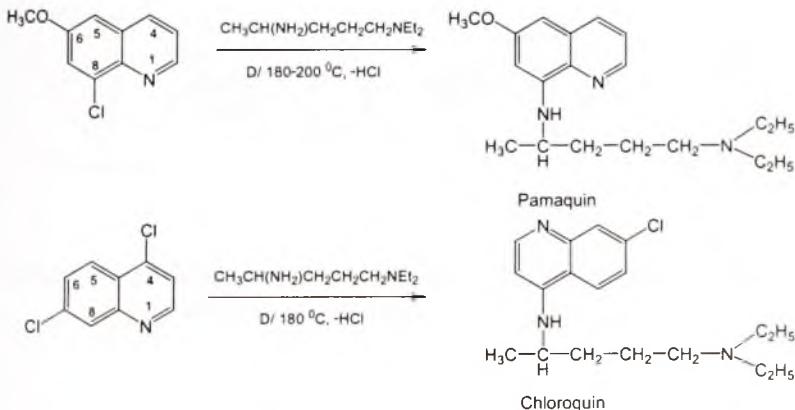
Các sunphathiocacbamat và sunphaguanidin được tổng hợp theo phương pháp “cianamit” như sau (hình 3.3).



**Hình 3.3** Sơ đồ tổng hợp các sunphathiocarbamatit và sunphaguanidin

d. *Thuốc chống sốt rét*

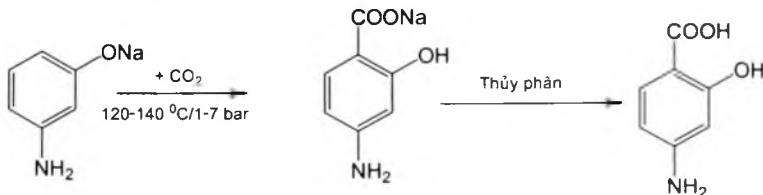
Có khá nhiều hợp chất có cấu trúc hoá học khác nhau được sử dụng làm thuốc chống sốt rét (có nguồn gốc tự nhiên và tổng hợp). Dưới đây là phương pháp tổng hợp một số thuốc sốt rét có khung cơ bản là quinolin (*hình 3.4*).



**Hình 3.4.** Sơ đồ tổng hợp pamaquin và chloroquin.

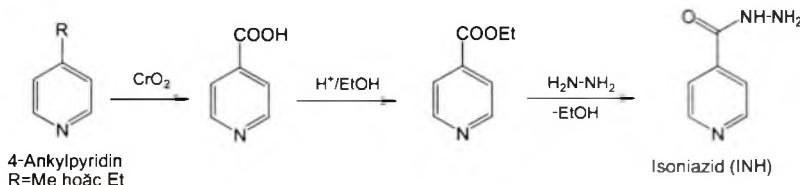
### e. Thuốc chống lao

Axit *p*-aminosalixilic (PAS) là hóa chất đặc trị đối với vi trùng lao (TBC), không độc, chuyển hóa sinh học và đào thải nhanh, gây cồn cào dạ dày, được sử dụng ở dạng viên nén hoặc muối truyền PAS.Na. Người ta tổng hợp nó theo phương pháp *Kolbe-Schmitt* như sau.



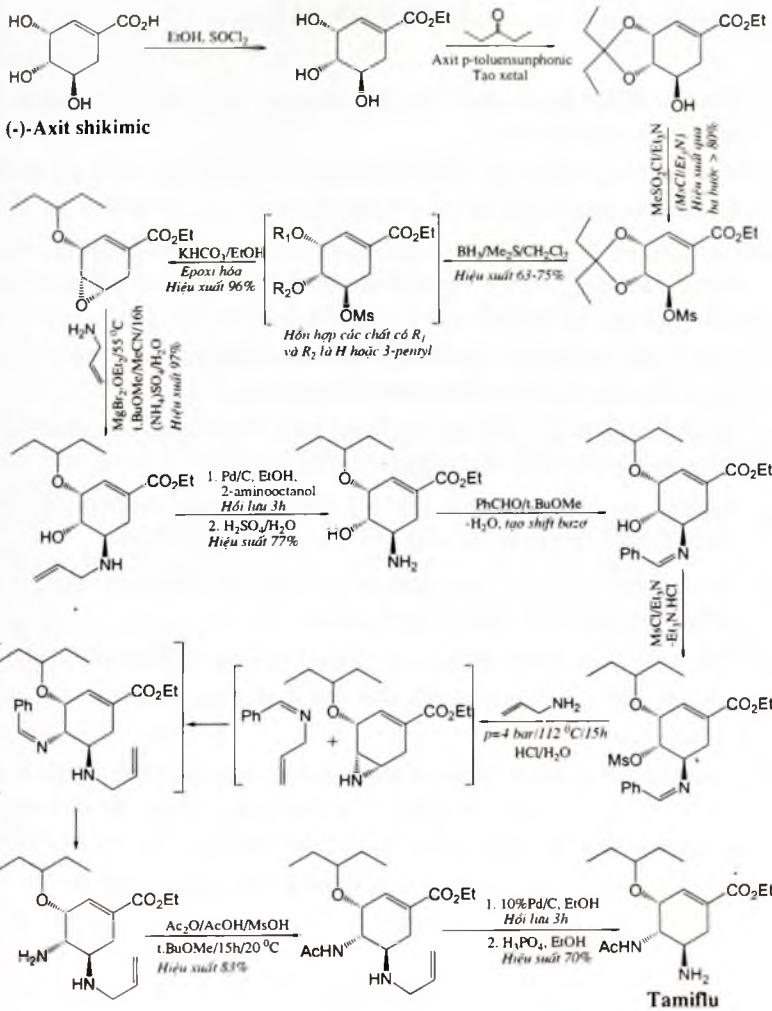
Axit *p*-Aminosalixilic (PAS)

Isoniazid (INH) là bột tinh thể trắng (có thể vàng nhạt), vị cay, tan tốt trong nước, nóng chảy ở  $170 - 174^{\circ}\text{C}$ . Nó là một trong các chất ít độc và có tác dụng kháng lao mạnh nhất, được sử dụng ở dạng thuốc tiêm và viên nén, là hoạt chất trong chế phẩm Isonicid. Người ta tổng hợp nó qua các bước phản ứng sau.



### f. Thuốc kháng virut

Một trong số thuốc kháng virut mới nhất là Tamiflu có hoạt tính kháng virut cúm gà chủng H5N1 đã được tổng hợp theo sơ đồ *hình 3.5*.



**Hình 3.5.** Sơ đồ tổng hợp tamiflu (*oseltamivir photphat*).

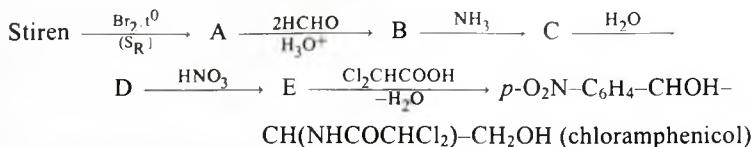
## CÂU HỎI ÔN TẬP

- Thế nào là hoá học trị liệu? Đề phân loại các chất hoá trị liệu người ta dựa trên nguyên tắc nào?
- Vì khuẩn là gì? Hãy nêu một vài bệnh do vi khuẩn gây ra và các thuốc điều trị các bệnh đó ( $\beta$ -lactam, chlorocid, tetracyclin, erythromycin...).
- Hãy cho biết một số thuốc kháng *mycobacterium* (*TBC*, bệnh lao phổi), cơ chế tác dụng, phò tá tác dụng, thời gian kháng thuốc và kết hợp thuốc điều trị chống nhòn thuốc của vi trùng lao.
- Chất kháng sinh là gì? Phân loại các thuốc kháng sinh dựa trên cơ sở nào? Nêu một vài nhóm kháng sinh thông dụng.
- Kí sinh trùng là gì? Hãy nêu một số kí sinh trùng thường gặp, các bệnh do chúng gây ra, cách phòng ngừa và điều trị.
- Hãy nêu vòng đời phát triển, sinh sôi, gây bệnh của kí sinh trùng sốt rét, các loại thuốc tác dụng lên từng giai đoạn phát triển của nó.
- Hãy cho biết các loại thuốc điều trị các bệnh do các loại kí sinh trùng *Amip*, *Trypanosoma*, *Trichomonas* gây ra.
- Nấm là gì? Có bao nhiêu loại nấm gây bệnh cho người? Các thuốc điều trị nấm.
- Nêu các loại giun sán gây bệnh cho người và động vật. Các thuốc điều trị bệnh giun sán.
- Virut là gì? Các nhóm thuốc, phương pháp phòng ngừa, điều trị các bệnh do virut gây ra? Anh chỉ cho biết ý kiến của mình về các đại dịch có thể bùng phát toàn cầu như *HIV-AIDS*, cúm gia cầm chủng *H5N1* và *SARS*.
- Các loại bệnh u bướu và các thuốc, phương pháp điều trị ung thư?

## BÀI TẬP

**III.1.** Chloramphenicol là một chất kháng sinh thiên nhiên, lần đầu tiên được phân lập từ xạ khuẩn *Streptomyces venezuelae* vào năm 1947. Chloramphenicol có thể được tổng hợp theo nhiều phương pháp khác nhau.

a. Hãy viết các phương trình phản ứng điều chế chloramphenicol từ stiren theo sơ đồ sau.



b. Trong số các đồng phân lập thể của chloramphenicol, chỉ có đồng phân *D(-)-threo* là có hoạt tính. Hãy viết công thức Fisher cho đồng phân này.

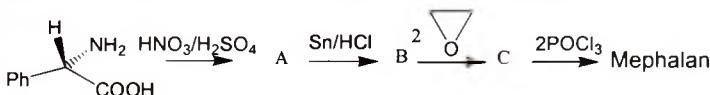
c. Đun sôi chloramphenicol trong dung dịch NaOH đặc, dung dịch chuyển màu từ màu vàng sang vàng cam và đỏ. Hãy giải thích hiện tượng trên.

**III.2.** Aminacyl (axit *p*-aminosalixylic) được sử dụng làm thuốc kháng một số loại tế bào ung thư và được dùng kết hợp với một số thuốc kháng sinh. Hãy đề xuất phương pháp tổng hợp aminacyl từ benzen và các hoá chất cần thiết khác.

**III.3.** Thiacetazon (*p*-CH<sub>3</sub>CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH=NNHCSNH<sub>2</sub>) là một dẫn xuất của thiosemicarbazone, được sử dụng làm thuốc kháng tế bào ung thư từ năm 1946. Hãy viết các phương trình phản ứng tổng hợp thiacetazon từ *p*-nitrotoluene, ancol etylic, H<sub>2</sub>N-NH-CS-NH<sub>2</sub> và các hoá chất cần thiết khác.

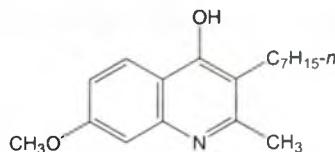
**III.4.** Mephalan, *L-p*-(ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>COOH là thuốc điều trị ung thư đa tuyế, ung thư tinh hoàn... theo cơ chế kìm hãm sự phát triển của tế bào ung thư.

a. Hãy hoàn thành các phương trình phản ứng điều chế mephalan theo sơ đồ sau.



b. Dự đoán khả năng tan trong nước, trong dung dịch axit và dung dịch bazơ của mephalan. Nicozin là dẫn xuất este etyl của mephalan cũng có hoạt tính chống ung thư. Hãy viết phương trình phản ứng điều chế nicozin từ mephalan.

**III.5.** Endoquin (3-*n*-heptyl-7-methoxy-2-methylquinolin-4-ol) là thuốc chống sốt rét, được sử dụng nhiều trong Chiến tranh thế giới lần thứ 2. Từ CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *m*-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub> và các hoá chất vô cơ, hữu cơ cần thiết, hãy viết các phương trình phản ứng tổng hợp endoquin.



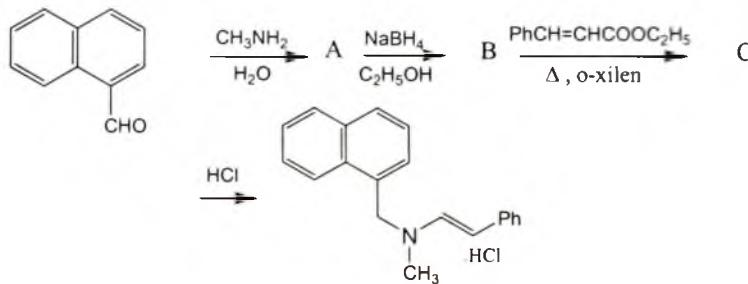
Endoquin

**III.6.** Nhiều dẫn xuất của 4,7-dicloquilonin có hoạt tính kháng kí sinh trùng sốt rét, vì thế việc tổng hợp hợp chất này có nhiều ý nghĩa thực tế.

a. Hãy trình bày phương pháp điều chế 4,7-dicloquilonin từ *m*-chloanilin và các hoá chất hữu cơ, vô cơ cần thiết khác.

b. Camovin là một dẫn xuất quan trọng của 4,7-dicloquilonin khi thay thế clo ở vị trí C-4 bằng nhóm thế (3'-dietylaminometyl-4'-hidroxi)-phenylamino-. Camovin có khả năng kháng 2 chủng kí sinh trùng sốt rét *Plasmodium vivax* và *Plasmodium falcipa* cao hơn quinlin gấp 3-4 lần. Hãy lập sơ đồ điều chế camovin từ 4,7-dicloquilonin, 4-hidroxianilin và các hoá chất vô cơ, hữu cơ cần thiết.

**III.7.** Naftifin clohidrat là thuốc trị nấm, được sử dụng dưới dạng kem bôi da 1%. Hãy hoàn thành các phương trình phản ứng tổng hợp naftifin theo sơ đồ sau.



## Chương IV

# THUỐC TÁC DỤNG LÊN CƠ QUAN VÀ LÊN MÁU

### IV.1. THUỐC TIM, MẠCH

Hệ thống tim, mạch (tim và hệ thống tuần hoàn) có vai trò hết sức quan trọng trong sự sống. Tim là động cơ của hệ thống tuần hoàn, nó đảm bảo cho sự lưu chuyển thường xuyên của máu, đem các chất dinh dưỡng, oxi, các enzym, dịch điện li... đến các cơ quan khác nhau và đưa các sản phẩm trao đổi chất, khí cacbonic ( $\text{CO}_2$ ) đào thải ra khỏi cơ thể. Ngoài ra, máu còn có vai trò quan trọng trong việc ổn định áp suất thẩm thấu của hệ thống dịch, nồng độ ion  $\text{H}^+$ , điều tiết nhiệt cơ thể và phát động các phản ứng miễn dịch (*immun - reaction*) chống lại các chất có hại xâm nhập vào cơ thể. Để đảm bảo cho thành phần của máu ổn định thì sự hoạt động của hệ thống tim, mạch và thận không bị rối loạn là các yếu tố quan trọng sống còn. Sự hoạt động của hệ thống tuần hoàn và tim do hệ thần kinh trung ương, hệ thần kinh thực vật và hệ thống hooc môn điều khiển. Những rối loạn nhỏ của hệ thống này sẽ gây nên tác hại vô cùng lớn cho sự sống. Các thuốc tác dụng lên hệ thống này được phân chia làm 2 nhóm.

- a) Thuốc tác dụng lên máu
- b) Thuốc tác dụng lên tim

#### 1.1. Thuốc tác dụng lên máu

##### 1.1.1. Thuốc tác dụng lên sự tạo máu

Nếu sự tạo máu bị rối loạn, thành phần của máu sẽ thay đổi có hại sau.

- a) Thiếu máu (*lượng hồng cầu và hemoglobin giảm*)
  - 1) Máu trắng (*leukemia - tăng bạch cầu*)
  - c) Thiếu bạch cầu (*leucopenia - giảm bạch cầu*)

Máu chứa 55% lượng đạm huyết tương, 45% còn lại là hồng cầu (*eritrocita*), bạch cầu (*leukocita*), và tiểu cầu (*trombocita*).

Các bệnh về bạch cầu (ung thư máu): xem phần *Thuốc chống ung thư*.  
Còn bệnh thiếu máu là do 2 nguyên nhân chính sau.

– *Sự tạo hồng cầu không đủ do thiếu sắt, vitamin B<sub>12</sub> hoặc axit folic.*

– *Lượng hồng cầu được sản sinh không bù đắp nổi lượng hồng cầu bị chết do nhiễm trùng, ngộ độc hoặc do hồng cầu bị tiêu huỷ quá mức.*

Về mặt dược học, các thuốc thuộc nhóm một có ý nghĩa hơn, vì có thể bổ sung các chất còn thiếu dưới dạng thuốc. Trong điều trị các triệu chứng bệnh thiếu máu, người ta sử dụng các chất thích hợp như sắt, vitamin B<sub>12</sub> hay axit folic. Trong một vài trường hợp, người ta có thể sử dụng các chế phẩm chiết xuất từ gan hoặc dạ dày.

**Thiếu máu do thiếu sắt:** Sắt vào cơ thể dưới dạng ion (ferro- hay ferri-) hoặc dạng phức. Trong dạ dày, các ferri-ion được khử thành dạng ferro-ion. Trên màng ruột, nó liên kết với apoferritin peptit (có phân tử lượng khoảng 60.000) và tạo thành ferritin, tích trữ trong cơ thể. Trên thành ruột, tùy vào lượng sắt cần thiết của cơ thể mà nó giải phóng ra các ferro-ion và được đưa vào huyết tương. Trong huyết tương, nó liên kết với β-globulin peptit (chất vận chuyển ferrin) và qua hệ thống tuần hoàn được phân phối đến các bộ phận trong cơ thể. Phân lớn trong số chúng tham gia tạo dựng các protoporfirin (còn gọi là hem), phân còn lại được lưu trữ trong gan, thận, xương... dưới dạng ferritin. Trong trường hợp lượng hemoglobin trong máu giảm, người ta dùng muối ferro dưới dạng viên nén để điều trị.

**Thiếu máu do thiếu vitamin B<sub>12</sub> hoặc axit folic:** Axit folic, axit tetrahydrofolic (được tạo ra từ axit folic trong cơ thể) và vitamin B<sub>12</sub> là các xúc tác quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp axit nucleic (ADN). Nếu thiếu các chất này, sự tạo máu sẽ không bình thường, dẫn đến lượng hồng cầu (lượng hemoglobin) giảm. Nếu thiếu axit folic do ăn uống, có thể bổ sung bằng axit folic và dễ dàng loại bỏ triệu chứng này. Còn đối với vitamin B<sub>12</sub> (được gọi là yếu tố ngoài của sự tạo máu) theo cơ chế hấp thu bình thường, trước tiên nó tạo phức với apoenzime (một glucoprotein là yếu tố trong (intrinsic), được hình thành ở màng dạ dày và tá tràng), sau đó biến đổi thành eritropoïein. Trong eritropoïein, vitamin B<sub>12</sub> được tạo phức rất bền, không bị oxi hoá, không bị vi khuẩn tiêu thụ vitamin B<sub>12</sub> phân huỷ và được hấp thu đầy đủ. Nguyên nhân của bệnh thiếu máu là do thiếu vitamin B<sub>12</sub>, lượng

apoeritein sản sinh không đủ mức hoặc bị tê liệt hoàn toàn. Vitamin B<sub>12</sub> có thể được hấp thu dưới dạng tự do, dạng phức, một phần bị phân hủy, nên bệnh nhân thiếu máu do thiếu vitamin B<sub>12</sub> có thể dùng một lượng lớn vitamin B<sub>12</sub> để điều trị.

### 1.1.2. Thuốc tác dụng lên sự đông máu

Đông máu là một quá trình phức tạp, có tới 12 yếu tố liên quan tới quá trình này. Dưới đây là một số yếu tố quan trọng nhất.

- “Yếu tố I” là chất tạo tơ huyết (*fibrinogen*), trong huyết tương, chứa khoảng 0,3% khối lượng các globulin có khối lượng phân tử từ 300.000 đến 500.000 đVC.
- “Yếu tố II” là protrombin (là glycoprotein của huyết tương có khối lượng phân tử 69.000 đVC).
- “Yếu tố III” là tromboplastin (hay *trombokinase*)
- “Yếu tố IV” là các ion Ca<sup>2+</sup>

Sự đông máu có thể hình thành theo 2 cách trong và ngoài.

*Sự tạo thành bên ngoài:* các mô bị tổn thương, các chất nội bào được giải phóng, dưới tác dụng của các ion Ca<sup>2+</sup> và các yếu tố hoạt hoá, tạo thành tromboplastin.

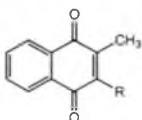
*Sự tạo thành bên trong:* Tromboplastin được hình thành dưới tác dụng tương hỗ của các chất đậm, tiền enzym, các tiêu cầu, các ion Ca<sup>2+</sup> và các yếu tố hoạt hoá trong máu.

Tromboplastin sẽ biến đổi “yếu tố II” là protrombin thành trombin (*chất đậm dạng albumin*) qua một chuỗi phản ứng phức tạp. Dưới tác dụng của trombin “yếu tố I” là chất tạo tơ huyết (*fibrinogen*) sẽ giải phóng tơ huyết (*fibrin*) và cuối cùng dưới tác dụng bền hoá, tơ huyết và các ion Ca<sup>2+</sup> sẽ kết tủa dưới dạng polyme tơ huyết.

a. *Thuốc tăng khả năng đông máu (thuốc cầm máu, coagulantia, haemostatica, styptica)*

Khả năng đông máu bị giảm sẽ dẫn đến sự mất máu. Khả năng đông máu phụ thuộc vào *globulin A, B*, trữ lượng protrombin, fibrinogen và sự hình

thành trombocyte. Để điều chỉnh sự đông máu về trạng thái bình thường cần bổ sung các protein tự nhiên bị thiếu hoặc các loại vitamin K. Các vitamin K là các chất xúc tác quan trọng trong quá trình tạo ra protrombin và các yếu tố hoạt hóa sự đông máu của gan. Để làm giảm sự chảy máu trong do thương tật, người ta thường sử dụng sàm phẩm trombin hay fibrin phân lập từ máu người qua đường miệng hoặc đường hô hấp.



**4.1**

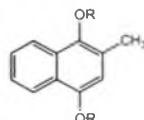
**4.1a** Vitamin K<sub>1</sub>, R = Fityl-



**4.1b** Vitamin K<sub>2</sub>, R = Difarnezyl-



**4.1c** Menadion, R = H



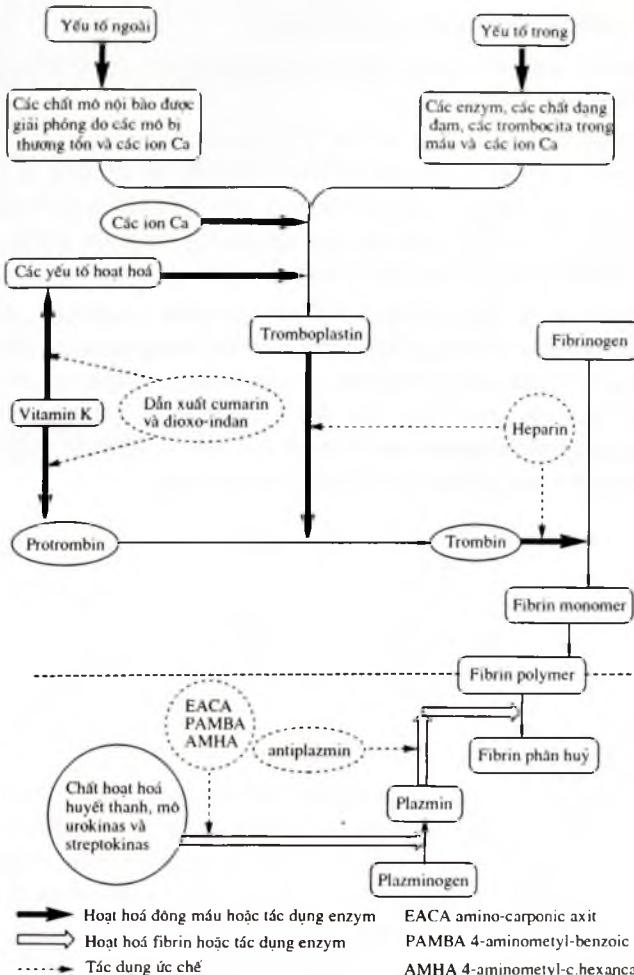
**4.2**

**4.2a** Menadiol (vitamin K<sub>4</sub>, R = H)

**4.2b** Menadiol-dibutirat, R = Butiroyl-



**4.2c** Menadiol-diphosphat, R = H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>



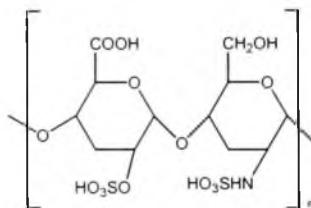
**Hình 4.1.** Cơ chế đông máu, úc chế đông máu và hình thành fibrin - polime

### b. Thuốc chống đông máu (anticoagulantia)

Các hợp chất chống đông máu, dựa vào cơ chế tác dụng của chúng (hình 4.1), có thể được chia thành 3 nhóm.

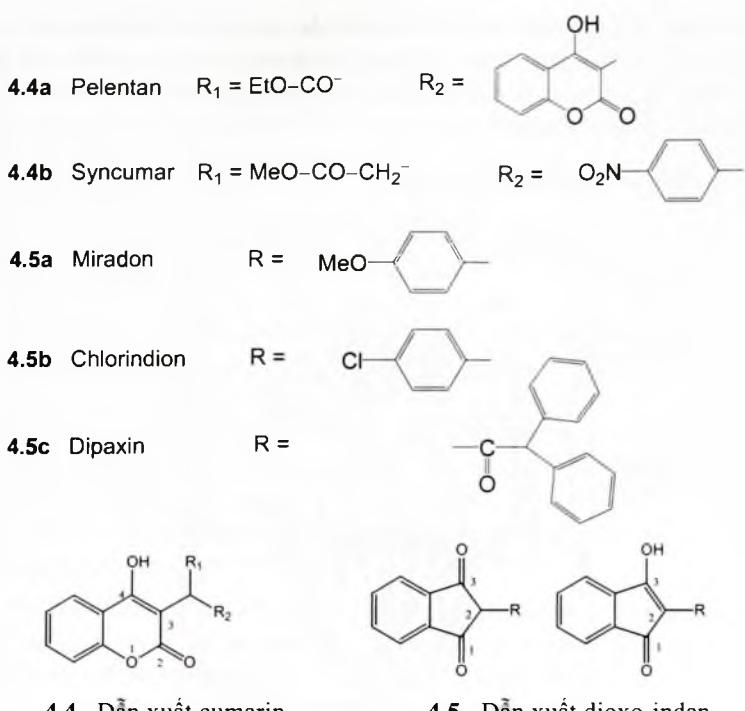
*Các hợp chất làm giảm nồng độ  $\text{Ca}^{2+}$  của huyết tương:* Các dung dịch NaF, natri xitrat và amoni oxalat có tác dụng làm giảm mạnh nồng độ  $\text{Ca}^{2+}$  của huyết tương (các ion  $\text{Ca}^{2+}$  rất cần thiết và tham gia vào mọi pha hình thành tromboplastin) qua đó ngăn cản quá trình đông máu. Do chúng khá độc chỉ được sử dụng dưới dạng thuốc chống đông máu *in vitro*.

*Các chất tác dụng trực tiếp lên quá trình biến đổi protrombin thành trombin* ví dụ heparin là một polysaccharit có khối lượng phân tử khoảng 20.000 dvC, gồm từ các đơn vị cấu trúc axit glucuronic và glucosamin. Nó có tác dụng ngăn cản quá trình biến đổi *protrombin thành trombin và fibrinogen thành fibrin*. Heparin chiết xuất từ gan hoặc từ phổi, sử dụng chủ yếu để tiêm ven, tác dụng nhanh, thời gian tác dụng ngắn.



### 4.3 Heparin

*Các hợp chất ức chế gián tiếp quá trình sinh tổng hợp tác nhân gây đông máu* (như các dẫn xuất cumarin và dioxo - indan) có tác dụng ngăn cản các yếu tố gây đông máu, phụ thuộc vào vitamin K. Chúng thay thế vitamin K liên kết vào các enzym gây đông máu và làm mất hoạt tính của các enzym này. Chúng chỉ có tác dụng khi dùng *in vivo*, cần thời gian và có thể dùng qua đường miệng. Trong điều trị chúng là các thuốc thay thế heparin tốt. Đối với các dẫn xuất của cumarin, điều kiện bắt buộc để có hoạt tính là ở vị trí C-4 phải có mặt nhóm thê OH. Với các dẫn xuất của dioxo - indan nhóm oxo phải có khả năng biến đổi thành dạng enol. Thay đổi cấu trúc mạch nhánh ở vị trí C-3 của cumarin và vị trí C-2 của dioxo - indan có thể dẫn đến sự thay đổi hoạt tính sinh học của chúng.



#### 4.4 Dẫn xuất cumarin

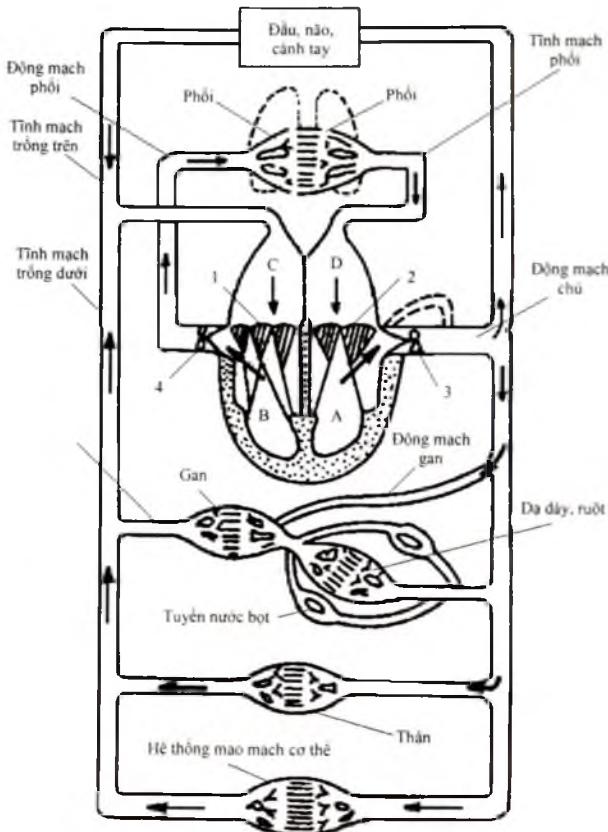
#### 4.5 Dẫn xuất dioxo-indan

c. Các chất tác dụng lên hệ thống phân huỷ fibrin (*fibrinolytica, thrombolytica, antifibrinolytica*)

Hệ thống fibrin đóng vai trò quan trọng trong việc tái tạo các mô bị tổn thương và phân huỷ hệ thống fibrin-polime. Dưới tác dụng của các chất hoạt hoá, plazminogen thu động (*globulin*, *khối lượng phân tử khoảng 89.000đvC*) tuần hoàn trong máu bị biến đổi thành plazmin là chất có khả năng phân huỷ fibrin. Các yếu tố quan trọng nhất là các chất hoạt hoá mô và huyết thanh được giải phóng dưới tác dụng sinh lí thích hợp. Các enzym *urokinaza* thu được từ nước tiểu người và *streptokinaza* do chủng *Streptococcus haemolyticus* tạo ra cũng hoạt động như chất hoạt hoá hệ thống fibrin. Hệ thống antiplazmin sẽ đảm bảo sự hoạt động cân bằng của hệ thống fibrin. Các sản phẩm phân huỷ fibrin và một phần các  $\alpha$ -globulin tuần

hoàn trong máu có khả năng liên kết với plazmin và làm mất hoạt tính của nó, qua đó có khả năng điều chỉnh quá trình phân huỷ fibrin. Để ngăn cản hoạt tính của plazmin, người ta sử dụng chế phẩm chiết xuất từ tuyến tụy có tên thương phẩm “Trasylol”.

## 1.2. Thuốc tác dụng lên tim, mạch



**Hình 4.2.** Sơ đồ phác họa hệ thống tuần hoàn.

Trung tâm chức năng của hệ thống tuần hoàn là tim. Tim được cấu tạo bởi 2 hệ thống cơ tim rất khoẻ, bao gồm 4 ngăn (2 tâm thất A và B, 2 tâm nhĩ C và D). Máu lưu thông trong hệ thống tuần hoàn do hoạt động co (*tâm thu-systole*), dân (*tâm trương-diastole*) tự động của tim mang lại. Hệ thống tuần hoàn chia làm 2 vòng tuần hoàn chính. Vòng tuần hoàn lớn giữa tâm thất trái A và tâm nhĩ phải C, bao gồm nhiều vòng tuần hoàn song song. Máu trong vòng tuần hoàn lớn giàu oxi và chất dinh dưỡng chảy trong các động mạch chủ về phía các cơ quan. Máu chảy ra từ các cơ quan thông qua hệ thống tĩnh mạch trở lại tim.

Đối với vòng tuần hoàn nhỏ, nằm giữa tâm thất phải B và tâm nhĩ trái D, máu từ hệ thống tĩnh mạch chảy qua phổi, qua các mao mạch túi phổi nhả CO<sub>2</sub>, thu O<sub>2</sub> và qua van tim trái trở lại vòng tuần hoàn lớn. Một phần của vòng tuần hoàn lớn là hệ thống động mạch vành (*coronaria*), xuất phát từ các động mạch chủ và cung cấp dinh dưỡng và oxi cho tim. Máu thu nhận các chất dinh dưỡng của dạ dày và ruột, liên kết trực tiếp với hệ thống tĩnh mạch của gan để khử độc, sau đó được đưa vào hệ thống tĩnh mạch của các cơ quan (xem hình 4.2).

Để tim và hệ thống tuần hoàn hoạt động bình thường, các van tim một chiều đóng vai trò hết sức quan trọng. Trong vòng tuần hoàn lớn, van tim 2 và 3, vòng tuần hoàn nhỏ van 1 và 4 ngăn cản máu từ động mạch quay trở lại tâm thất, và từ tâm thất sang tâm nhĩ. Nghĩa là, nó đảm bảo cho tim hoạt động hoàn hảo. Sự hoạt động của tim hoàn toàn tự động và do hệ thần kinh thực vật điều khiển.

### **Cơ chế điều khiển hệ thống tuần hoàn**

Rào cản dòng chảy của máu (tạo ra tại mọi vị trí trong hệ thống mạch máu của cơ thể), tuỳ thuộc vào chức năng mọi lúc của cơ thể mà nó điều tiết áp suất, vận tốc dòng chảy, sự phân bố giữa các cơ quan khác nhau của máu lưu thông trong hệ thống tuần hoàn.

Sự hoạt động nhịp nhàng của tim, phổi và hệ thống mạch máu đảm bảo huyết áp cho sự hoạt động của từng cơ quan cụ thể, cho lượng máu cung cấp theo phút của tim và lượng máu cung cấp cần thiết cho từng bộ phận khác nhau liên kết song song với hệ thống tuần hoàn. Hệ thần kinh trung ương, hệ thần kinh thực vật giao cảm (*sympathic - adrenerg*) cũng như các tác dụng

hoá học và học môn cục bộ đóng vai trò hết sức quan trọng trong cơ chế điều khiển hệ thống tuần hoàn. Trung tâm vận mạch của hệ thần kinh trung ương, thông qua các bộ phận cảm nhận (*baroreceptor*) và các bộ phận can thiệp (*tế bào thần kinh vận mạch*) để điều tiết huyết áp. Các dây tế bào thần kinh của hệ thần kinh thực vật được liên kết với hệ thần kinh tuỳ sống qua trung tâm vận mạch. Các chất truyền tín hiệu giao cảm được giải phóng dưới tác dụng của các tín hiệu giao cảm (*adrenerg*) của cơ thể, có tác dụng trực tiếp rất nhạy cảm làm biến đổi nhanh chóng các nút mạch. Các tác dụng của hệ thần kinh thực vật có thể theo chiều hướng âm hoặc dương như sau.

- *Làm thay đổi nhịp tim (tác dụng chronotrop)*
- *Làm thay đổi mức độ co thắt tim (tác dụng inotrop)*
- *Tạo tín hiệu thần kinh (tác dụng bathmotrop) .*
- *Tạo khả năng truyền dẫn tín hiệu (tác dụng dromotrop)*

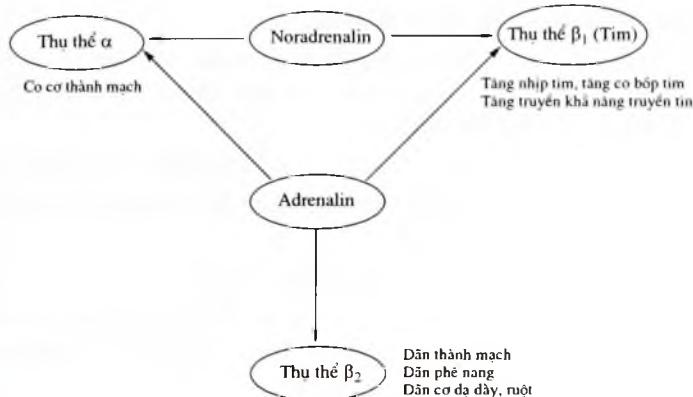
Các chất truyền tín hiệu adrenerg như adrenalin, noradrenalin có tác dụng *chronotrop* và *inotrop* dương, các chất truyền tín hiệu phó giao cảm (*parasympathetic*) như acetylcholin có tác dụng *chronotrop* âm. Nhịp tim bình thường vào khoảng 60 - 80 nhịp/phút. Nếu nhỏ hơn giá trị này gọi là nhịp tim chậm (*bradycardia*), nếu lớn hơn gọi là nhịp tim nhanh (*tachycardia*). Nếu hệ thống tuần hoàn bị rối loạn hoạt động có thể dẫn đến hoạt động của tim không đảm bảo đầy đủ chức năng hoặc có thể làm thay đổi có hại cho hệ thống mạch máu. Nguyên nhân gây các trạng thái bệnh, cho dù là sự hoạt động của tim (khả năng tạo và truyền tín hiệu thần kinh, rối loạn van tim, nhịp tim nhanh hay chậm) hay của hệ thống mạch (co, giãn mạch) đều gây tác dụng đến hoạt động bình thường của hệ thống tuần hoàn.

Do hệ thống thần kinh thực vật có tác dụng nhiều mặt đến sự hoạt động của cả tim và hệ thống mạch máu, nên các thuốc tác dụng lên hệ thống tuần hoàn thông qua hệ thần kinh thực vật có ý nghĩa rất quan trọng (đặc biệt là hệ thần kinh giao cảm).

### **1.2.1. Thuốc tim, mạch adrenerg (*sympathetic - giao cảm*)**

Các chất truyền tín hiệu adrenerg (adrenalin được tạo ra tại tuyến thượng thận, còn noradrenalin được giải phóng ra ở các nút cuối thần kinh giao cảm

dưới tác dụng của các tín hiệu trong trạng thái kích thích) phát huy tác dụng của chúng tại các tế bào hiệu ứng thụ thể. Để đảm bảo sự cân bằng các quá trình của hệ thống thần kinh giao cảm, tồn tại 2 loại tế bào hiệu ứng thụ thể khác nhau  $\alpha$  và  $\beta$ , và các chất truyền tin sẽ phát huy tác dụng kích thích hay ức chế tùy thuộc vào các tế bào thụ thể. Thông thường, tại các thụ thể  $\alpha$  tạo ra tác dụng kích thích, còn ở thụ thể  $\beta$  sẽ gây ra tác dụng ức chế. Trong trường hợp của một vài cơ quan, có tác dụng ngược lại ví dụ ở cơ ruột. Trong hệ thống cơ tim chủ yếu là các thụ thể  $\beta$ , trên cơ sở phân ứng adrenerg của chúng người ta phân biệt đó là các thụ thể  $\beta_1$  (các thụ thể  $\beta$  của các cơ quan khác gọi là thụ thể  $\beta_2$ ). Trong hệ thống tuần hoàn, thường thì adrenalin điều khiển sự cung cấp máu cho các cơ quan, còn noradrenalin điều tiết sự ổn định của các nút mạch.

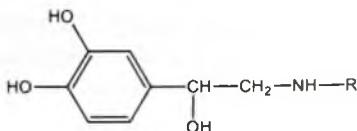


**Hình 4.3.** Tác dụng của adrenalin, noradrenalin ở các cơ quan khác nhau.

#### 1.2.1.1. Thuốc kích thích giao cảm (sympathomimeticum)

##### a. $\alpha$ -Sympathomimeticum (thuốc tăng huyết áp)

Dưới tác dụng kích thích của các  $\alpha$ -sympathomimeticum, thành mạch ngoại vi bị co thắt dẫn đến tăng huyết áp. Chỉ định chính của các  $\alpha$ -sympathomimeticum là điều trị sốc tim (huyết áp thấp), hen xuyễn... Các chất kích thích giao cảm tự nhiên là các “catecholamin” - adrenalin và noradrenalin (4.6a,b).



**4.6a R=Me Adrenalin**

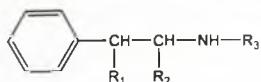
**4.6b R=H Noradrenalin**

Adrenalin và noradrenalin tự nhiên có cấu hình *L*, còn các đồng phân *D* của chúng lại không có hoạt tính. Trong cơ thể, adrenalin, noradrenalin và các chất tương tự bị deamin hoá dưới tác dụng của enzym *monoaminoxidaza* (*MAO*).

#### *Mối tương quan cấu trúc-hoạt tính*

- Trong số các chất *α-sympathomimeticum*, các dẫn xuất của 2-phenyletylamin có hoạt tính cao nhất (các chất khung 3-phenylpropylamin và benzylamin có hoạt tính yếu hơn).
  - Nếu thê ankyl ở vị trí C-1 và C-2 thì hoạt tính giảm đáng kể. Tuy nhiên các dẫn xuất 1-metyl lại bền với enzym *MAO*, hoạt tính ổn định lâu dài và hấp thu tốt qua đường miệng.
  - Loại bỏ nhóm -OH ở mạch nhánh hoạt tính giảm.
  - Sự tồn tại của vòng thơm không phải là yếu tố quyết định, có thể thay thế bằng các nhóm thê khác như cyclohexyl, cyclopentyl hoặc thiophenyl mà hoạt tính sinh học hầu như không thay đổi.
    - Các dẫn xuất 3-hydroxiphenyl có hoạt tính cao hơn các dẫn xuất 4-hydroxiphenyl. Về mặt hoạt tính, các dẫn xuất 3,4-dihydroxiphenyl là tối ưu nhất, tuy nhiên các chất này kém bền và hấp thu qua miệng không đáng kể.
    - Loại bỏ các nhóm OH sẽ làm tăng hoạt tính tác dụng lên hệ thần kinh trung ương.
      - Thê ankyl hoặc halogen ở vòng thơm, hoạt tính sinh học giảm.
      - Ankyl hoá nhóm amino thường làm hoạt tính giảm, thê nhóm ankyl có mạch dài hơn sẽ làm tăng ái lực đối với thụ thể β.

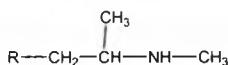
*Các dẫn xuất 2-phenyl ethyl amin*



4.7

- |             |                                                                                |               |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>4.7a</b> | $\text{R}_1 = \text{H}$ , $\text{R}_2 = \text{Me}$ , $\text{R}_3 = \text{H}$   | Amphetamin    |
| <b>4.7b</b> | $\text{R}_1 = \text{H}$ , $\text{R}_2 = \text{Me}$ , $\text{R}_3 = \text{Me}$  | Metamphetamin |
| <b>4.7c</b> | $\text{R}_1 = \text{OH}$ , $\text{R}_2 = \text{Me}$ , $\text{R}_3 = \text{H}$  | Propadrin     |
| <b>4.7d</b> | $\text{R}_1 = \text{OH}$ , $\text{R}_2 = \text{Me}$ , $\text{R}_3 = \text{Me}$ | Ephedrin      |

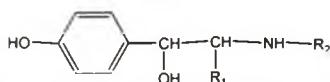
*Các dẫn xuất cycloalkyl ethyl amin*



4.8

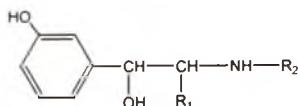
- |             |                                  |                |
|-------------|----------------------------------|----------------|
| <b>4.8a</b> | $\text{R} = \text{cyclohexyl-}$  | Propylhexedrin |
| <b>4.8b</b> | $\text{R} = \text{cyclopentyl-}$ | Cyclopentamin  |

*Các dẫn xuất hydroxiphenyl ethyl amin*



4.9

- |             |                                                     |             |
|-------------|-----------------------------------------------------|-------------|
| <b>4.9a</b> | $\text{R}_1 = \text{H}$ , $\text{R}_2 = \text{Me}$  | Synephrin   |
| <b>4.9b</b> | $\text{R}_1 = \text{Me}$ , $\text{R}_2 = \text{Me}$ | Oxiephedrin |



4.10

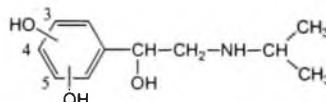
- |              |                                                    |              |
|--------------|----------------------------------------------------|--------------|
| <b>4.10a</b> | $\text{R}_1 = \text{H}$ , $\text{R}_2 = \text{H}$  | Norphefefrin |
| <b>4.10b</b> | $\text{R}_1 = \text{H}$ , $\text{R}_2 = \text{Me}$ | Phenylephrin |
| <b>4.10c</b> | $\text{R}_1 = \text{H}$ , $\text{R}_2 = \text{Et}$ | Etylephrin   |

b.  $\beta$ -Sympathomimeticum (kích thích thụ thể  $\beta$ , tăng lưu thông máu, tăng nhịp tim, dẫn mạch ngoại vi)

Các chất kích thích thụ thể  $\beta$ -adrenerg làm tăng nhịp đập tim, tăng khả năng co bóp cơ tim và tăng khả năng truyền dẫn tín hiệu thần kinh (tác dụng dương tính chronotropic, inotropic, dromotropic trên thụ thể  $\beta_1$ ). Cùng lúc tác dụng lên tim, các  $\beta$ -sympathomimeticum còn có tác dụng dẫn mạch ngoại vi thông qua thụ thể  $\beta_2$ . Thông qua đó các  $\beta$ -sympathomimeticum làm tăng khả năng cung cấp máu cho cơ thể mà không làm thay đổi huyết áp. Các  $\beta$ -sympathomimeticum được chỉ định điều trị các trường hợp tim làm việc không đủ hiệu quả, rối loạn truyền dẫn tín hiệu, nhịp tim yếu...

#### *Mối tương quan cấu trúc-hoạt tính*

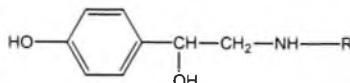
Các  $\beta$ -sympathomimeticum phần lớn là các dẫn xuất của 2-(mono- hoặc dihydroxiphenyl)-ethylamin (ngoại trừ hợp chất opilon 4.13). Ngoài ra, còn có thể có nhóm thế thứ 3 là N-alkyl, N-arylanhyl hoặc phenoxianhyl.



4.11

4.11a 3,4-dihydroxyisoprenalin

4.11b 3,5-dihydroxyorciprenalin

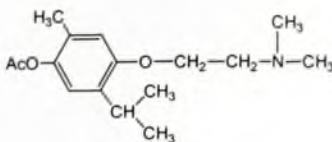


4.12

4.12a R = n-Butyl Bamethan

4.12b R = -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph Buphenin

4.12c R = -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-Ph Isoxuprin



4.13 Moxisylyl (Opilon)

#### 1.2.1.2. Úc ché giao cảm (sympatholyticum)

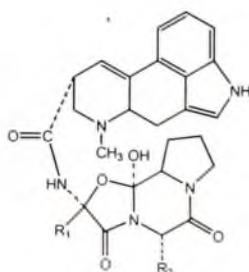
Các chất *sympatholyticum* thường có hoạt tính úc ché tác dụng của adrenalin hay noradrenalin trên các thụ thể  $\alpha$  và  $\beta$ , ngăn cản sự hình thành noradrenalin ở các điểm nút thần kinh giao cảm.

##### a. $\alpha$ -Sympatholyticum (úc ché thu thế $\alpha$ , giảm huyết áp)

Các  $\alpha$ -*sympatholyticum* hoạt động theo nguyên tắc phong bế các thụ thể  $\alpha$ , chỉ cho phép tác dụng thông qua thụ thể  $\beta_2$ , dẫn đến sự giãn mạch, giảm huyết áp. Các  $\alpha$ -*sympatholyticum* chủ yếu được dùng để điều trị tăng cường máu cho cơ quan trung tâm và ngoại vi khi việc cung cấp máu tại đó bị thiếu hụt.

Các  $\alpha$ -*sympatholyticum* tự nhiên là các alkaloid dẫn xuất của axit lizeric, tripeptit. Các  $\alpha$ -*sympatholyticum* tổng hợp thường sử dụng là dẫn xuất của imidazolin, benzazepin, benzodioxan-,  $\beta$ -halogenoamin và  $\beta$ -aminoalkyl-aryl-ete. Cấu trúc của các hợp chất này rất linh động, gần giống với phenyl-etyl amin.

##### • Dẫn xuất của axit lizeric



4.14a  $R_1 = Me, R_2 = Benzyl$  Ergotamin

4.14b  $R_1 = Me, R_2 = -CH_2-i.Pr$  Ergosin

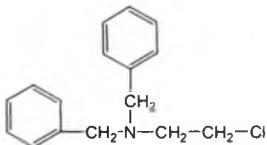
4.14c  $R_1 = i.Pr, R_2 = Benzyl$  Ergocristin

4.14d  $R_1 = i.Pr, R_2 = -CH_2-i.Pr$  Ergocryptin

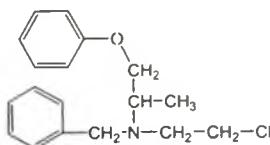
4.14e  $R_1 = i.Pr, R_2 = -i.Pr$  Ergocornin

4.14

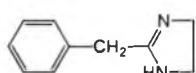
• Các  $\alpha$ -sympatholyticum tông hợp



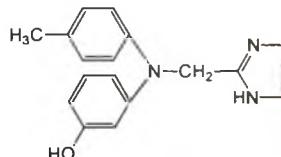
4.15 Dibenamin  
(N,N-dibenzyl-chloretyl-amin)



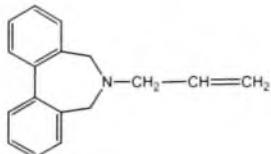
4.16 Dibencylin  
(Phenoxybenzamin)



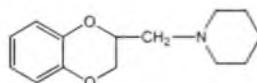
4.17 Priscol (Tolazolin)



4.18 Regitin (Phentolamin)



4.19 Ilidar (Azepetin)



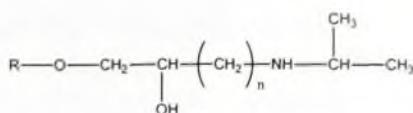
4.20 Benodain (Piperoxan)

b.  $\beta$ -sympatholyticum (ức chế thụ thể  $\beta$ , giảm nhịp tim)

Các hợp chất  $\beta$ -sympatholyticum ngăn cản tác dụng *chronotropic* và *inotropic* dương tính, ngăn cản sự loạn nhịp tim do adrenerg (đó là các chất đối kháng của catechol-amin như isoprenalin (4.11a) và adrenalin). Chúng làm giảm đau thắt ngực (angina), giảm lượng oxi tiêu thụ bởi cơ tim, qua đó làm tăng khả năng chịu đựng của cơ thể. Ngoài tác dụng điều trị loạn nhịp tim, các  $\beta$ -sympatholyticum còn có tác dụng phụ là gây tê cục bộ.

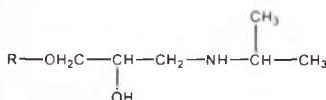
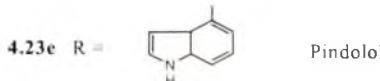
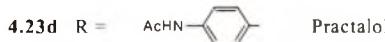
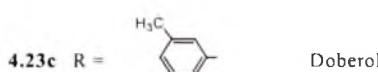
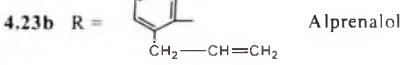
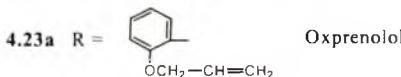
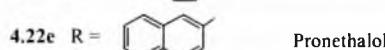
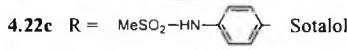
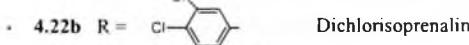
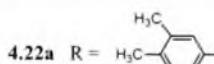
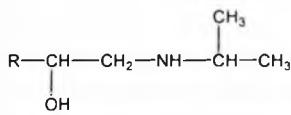
*Mối tương quan giữa cấu trúc và hoạt tính*

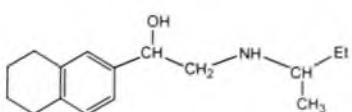
Phần lớn các chất ức chế thụ thể  $\beta$  có cấu trúc chung như sau.



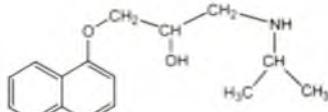
Trong công thức 4.21, R có thể là các vòng ngưng tụ hoặc vòng thơm. Các nhóm thế trên vòng thơm có thể là: Cl-, NO<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-NH-, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>-O-, CH<sub>3</sub>-<sub>-,</sub> ở các vị trí C-2 hoặc C-4.

### Các chất ức chế thụ thể $\beta$





4.24 Butidin



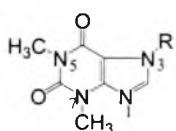
4.25 Propranolol

Nhìn chung, các chất kích thích và ức chế thụ thể  $\beta$  có cấu trúc tương đối giống nhau. Do vậy, có một số hợp chất thể hiện cả 2 tác dụng (kích thích và ức chế) như các chất 4.22a và 4.22b.

Chất 4.22c chỉ có hoạt tính ức chế thụ thể  $\beta$ , còn các chất 4.22a, 4.22b ở giai đoạn đầu có tác dụng kích thích thụ thể  $\beta$  (tăng nhịp tim, dẫn phế quản và tác dụng *inotrop* dương tính), sau đó lại có tác dụng ức chế thụ thể  $\beta$ .

### 1.2.2. Thuốc tim mạch dẫn xuất của xantin

Theofyllin (4.26a), theobromin (4.27a) và các dẫn xuất N-thé ở vị trí 1 hoặc 7 có khả năng tác dụng lên tim, mạch theo nhiều hướng, nó kích thích trung tâm thần kinh vận mạch, tăng cường lực co bóp của cơ tim, tăng nhịp tim và tăng khả năng đào thải nước tiểu. Do đó, chúng thường được sử dụng kết hợp với các thuốc tim mạch khác để điều trị hoạt động của tim, giảm đau thắt cơ tim và giảm rối loạn cung cấp máu.



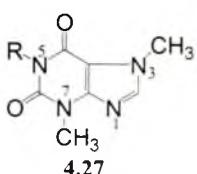
4.26      4.26e R = -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH      Continol

4.26a R = H      Theofyllin

4.26b R = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH      Cordalon

4.26c R = -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>3</sub>      Proxyphyllin

4.26d R = -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH      Diprophyllin



4.27a R = H      Theobromin

4.27b R = -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>3</sub>      Cordabromin

4.27c R = -n-hexyl      Cosaldon

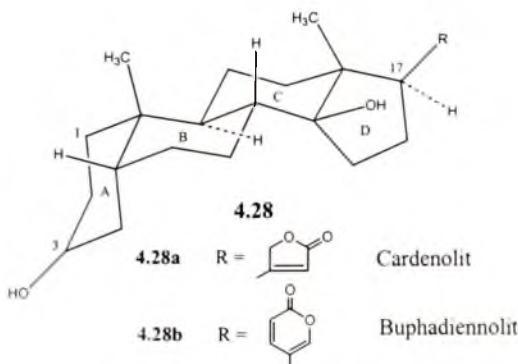
4.27d R = -CH<sub>3</sub>      Coffein

### 1.2.3. Thuốc tác dụng lên cơ tim (*cardiotonicum*)

Các hợp chất *cardiotonicum* thích hợp cho việc điều chỉnh, bù đắp và ổn định các chức năng hoạt động của tim. Mọi trục trặc như rối loạn van tim, cơ tim bị tổn thương, hệ thống động mạch vành cung cấp không đủ oxi hay chất dinh dưỡng... đều dẫn sự yếu cơ tim, lâu dài sẽ là nguyên nhân gây ra những thay đổi bất lợi cho tim và hệ tuần hoàn. Sự thiếu hụt bù trừ dẫn đến hệ thống cơ tim ngày càng yếu đi. Để cơ thể hoạt động bình thường tim phải làm việc nhiều hơn. Sự thiếu hụt bù trừ lúc đầu tác dụng lên vòng tuần hoàn nhỏ, sau đó đến vòng tuần hoàn lớn, làm cho toàn bộ cơ thể bị suy sụp, lượng máu cung cấp cho thận giảm, sự đào thải nước tiêu giảm, thành phần máu thay đổi (*do lượng CO<sub>2</sub> bị tích tụ tăng lên*) và cuối cùng, toàn bộ cơ thể bị tê liệt.

Trong số các thuốc điều trị, glycozit tim có vai trò quan trọng nhất. Các hợp chất này là mắt xích quan trọng trong việc ổn định lại sự hoạt động của cơ tim, đưa cơ tim và cả hệ thống tuần hoàn về trạng thái hoạt động bình thường. Cơ chế tác dụng của các glycozit tim đến nay vẫn chưa được làm sáng tỏ. Người ta mới chỉ khẳng định được rằng, chúng có tác dụng tích cực đến sự co bóp của cơ tim. Cho đến nay, glycozit tim vẫn là thuốc quan trọng bậc nhất nhằm duy trì và kéo dài cuộc sống của các bệnh nhân tim.

#### Cấu trúc hóa học của các glycozit tim



Hình 4.4. Khung cơ bản của các glycozit tim.

Trên cơ sở nguồn gốc tự nhiên và cấu trúc hoá học có thể phân chia các glycozit tim thành 3 nhóm.

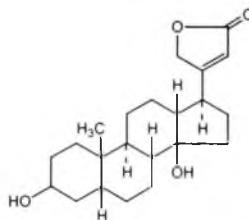
- a) *Digitalis glycozit (purpurea glycozit, lanatozit)*
- b) *Strophanthin glycozit*
- c) *Scilla glycozit*

Các digitalis glycozit thu nhận được từ lá cây *Digitalis purpurea* hoặc *Digitalis lanata*, strophanthin được chiết tách từ loài *Strophantus gratus* hoặc *Strophantus combe*, còn các scillaglycozit thì được chiết xuất từ cây Hành biển (*Unginea maritima*).

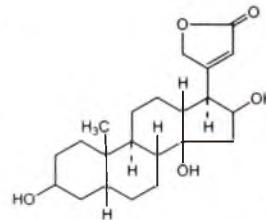
Về mặt hoá học, chúng gồm phần genin có khung steran (hình 4.4) và phần đường (gồm từ 1 đến 4 phân tử đường).

Cấu hình khung A và B là *cis*, B và C là *trans* còn khung C và D có cấu hình *cis*. Liên kết với C-17 ở vòng D là vòng butenolit (4.28a - cardenolit) hoặc vòng 2-pyron (4.28b - buphadienolit), phần đường liên kết với glycozit ở vị trí C-3 của vòng A.

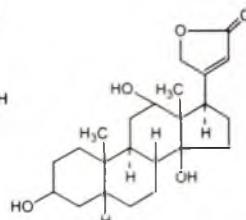
• *Các dạng genin (aglicon) trong các glycozit tim*



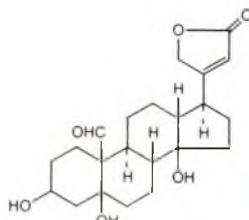
4.29 Digitoxigenin



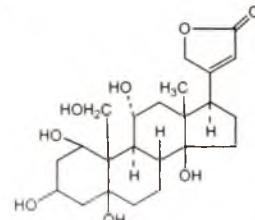
4.30 Gitoxigenin



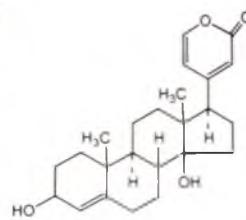
4.31 Digoxigenin



4.32 k-Strophanthidin

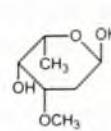
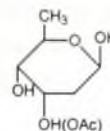
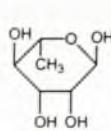
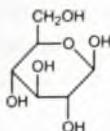


4.33 g-Strophanthidin



4.34 Scillarenin

• Các dạng đường trong glycozit tim



4.35 D-Glucozose 4.36 L-Ramnozose 4.37 D-Digitoxozose 4.38 D-Cimarozose

Bảng 4.1. Một số glycozit tim tự nhiên

Nhóm	Glucozit	Genin	Đường
Digitalis	Digitoxin (Purpurea-glucozit A)	Digitoxigenin	3 digitoxozose hoặc 3 digitoxozose + 1 glucozose
	Gitoxin (Purpurea-glucozit B)	Gitoxigenin	3 digitoxozose hoặc 3 digitoxozose + 1 glucozose
	Acetyl-digitoxin (Lanatozit A)	Digitoxigenin	2 digitoxozose + 1 axetyl-digitoxozose hoặc 2 digitoxozose + 1 axetyldigitoxozose + 1 glucozose
	Acetyl-gitoxin (Lanatozit B)	Gitoxigenin	2 digitoxozose + 1 axetyldigitoxozose hoặc 1 digitoxozose + 1 axetyldigitoxozose + 1 glucozose
	Lanatozit C	Digitoxigenin	2 digitoxozose + 1 axetyldigitoxozose + 1 glucozose
Strophantin	K-Strophantozit	K-Strophantidin	Cimarozose + β-glucozose + α-glucozose
	K-Strophantin-β	K-Strophantidin	Cimarozose + β-glucozose
Scilla	Glucoscillaren A	Scillarenin	Ramnozose + β-glucozose + β-glucozose
	Scillaren A	Scillarenin	Ramnozose + β-glucozose
	Procillarin A	Scillarenin	Ramnozose

Trong công thức cấu tạo của các glycozit tim, phần quyết định hoạt tính chính là phần genin (*aglicon*), phần đường làm tăng tính tan, tăng khả năng hấp thu và tăng thời gian phát huy tác dụng của thuốc. Điều kiện bắt buộc để glycozit tim có hoạt tính là phải có nhóm OH ở vị trí C-14 và vòng lacton

không no. Digitoxin có một nhóm OH trong khung steran có khả năng hấp thu rất tốt, trong khi glycozit có nhiều nhóm OH ở khung steran (đặc biệt là các strophantozit) lại hấp thu kém. Các glucozit tim có phô tác dụng nhỏ, với liều gấp 3 - 4 lần liều tác dụng có thể gây độc, đặc biệt là các strophantozit và scillaglycozit.

#### **1.2.4. Thuốc tác dụng lên nhịp tim (antiarrhythmic - chống loạn nhịp tim)**

Những rối loạn xuất hiện trong khi tạo và truyền tín hiệu thần kinh liên quan đến sự hoạt động bình thường của tim có thể gây nên những thay đổi về nhịp tim.

\* Những sự thay đổi liên quan đến trung tâm tạo tín hiệu thần kinh bậc 1 (các nút hình sin) sẽ gây ra hiện tượng được gọi là rối loạn nhịp tim *homotrop*. Các rối loạn *homotrop* gồm:

- Nhịp tim nhanh (sinus - tachycardia)
- Nhịp tim chậm (sinus - bradycardia)
- Rối loạn nhịp tim (sinus - arrhythmia)

\* Những tín hiệu thần kinh được sinh ra ở các trung tâm bậc 2 và bậc 3 (các nút AV...) sẽ gây ra rối loạn nhịp tim *heterotrop*, thể hiện ở các ngăn tim (tâm thất và tâm nhĩ).

\* Rối loạn truyền tín hiệu một phần sẽ dẫn đến tâm thất hoạt động không theo quy tắc, còn nếu bị phong toả toàn bộ sẽ làm tâm thất ngừng hoạt động.

Do có rất nhiều nguyên nhân gây loạn nhịp tim nên có nhiều loại thuốc chống loạn nhịp tim, tùy theo cấu trúc hoá học và cơ chế tác dụng của chúng.

\* Để điều trị các bệnh nhịp tim nhanh, bệnh thuộc tâm nhĩ cần sử dụng các thuốc có tác dụng *inotrop* âm tính, các chất làm tăng khả năng thảm thấu qua màng tim.

\* Nếu sự truyền tín hiệu bị chậm trễ, các chất kích thích giao cảm (*sympathomimeticum*) cho tác dụng bình thường hoá nhịp tim khá tốt.

\* Các chất  $\beta$ -*sympatholyticum* được chỉ định để điều trị nhiều loại rối loạn nhịp tim.

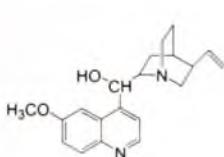
Có một điều thú vị là các chất điều trị loạn nhịp tim thường có khả năng điều trị một số bệnh khác. Ví dụ, các chất điều trị loạn nhịp tim có thể được

sử dụng làm thuốc chống sốt rét, thuốc gây tê cục bộ, thuốc chống dị ứng, thuốc ức chế các thụ thể, thuốc chống động kinh, thuốc dân mạch tim và glycozit tim.

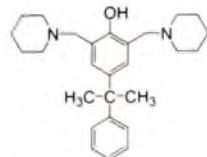
**Bảng 4.2.** Các thuốc điều chỉnh nhịp tim và tác dụng khác của chúng

Tên thuốc	Chỉ định sử dụng	Chỉ định sử dụng khác
Chinidin	Rối loạn hoạt động tâm thất	Chống sốt rét
Ajmalin	Rối loạn hoạt động tâm thất	Giảm huyết áp
Procain, Lidocain	Nhip tim nhanh, rối loạn hoạt động tâm thất	Gây tê cục bộ
Diphenhydramin, Antazolin, Tripelennamin	Rối loạn truyền tín hiệu thần kinh	Chống dị ứng
Isoprenalin, Orciprenalin	Rối loạn truyền tín hiệu thần kinh	Kích thích thụ thể $\beta$
Propranolol, Dichlorisoprenalin và các chất analog	Rối loạn hoạt động tâm thất	Úc chế thụ thể $\beta$
Phenytoin	Rối loạn nhịp tim	Chống động kinh
Verapamil	Nhip tim nhanh	Dân mao mạch tim
Glycozit tim	Nhip tim nhanh, rối loạn nhịp tim nhĩ	Cardiotonicum

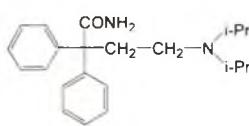
Để điều trị rối loạn nhịp tim, gần đây người ta đưa vào sử dụng một số hoạt chất có tác dụng mạnh gấp 3 - 4 lần hoạt chất chitidin, đó là chế phẩm Rhytmol (4.40) và Disopyramit (4.41).



4.39 Quinidin

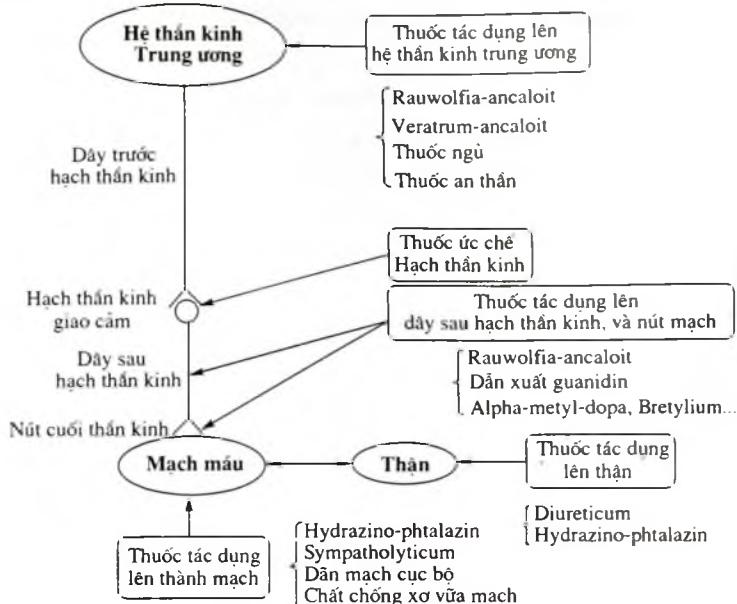


4.40 Rhytmol



4.41 Disopyramid

### 1.2.5. Thuốc dãn mạch



**Hình 4.5.** Vị trí tác dụng của các chất dãn mạch (giảm huyết áp).

Sự tăng huyết áp thường đi kèm với việc các mạch trung ương và ngoại vi bị thu hẹp hoặc các mạch máu bị sờ vữa. Để điều trị mầm bệnh phức tạp này, cần nhiều phương pháp điều trị kết hợp và các thuốc có hoạt tính dãn mạch đóng vai trò hết sức quan trọng. Ở một số trường hợp nhất định (đau thắt cơ tim, mạch máu ngoại vi bị thu hẹp) người ta chỉ dùng duy nhất các thuốc có hoạt tính dãn mạch đặc biệt. Các thuốc dãn mạch tác dụng đầu tiên là có khả năng dãn các mạch máu. Do vậy, mục tiêu chủ yếu là sử dụng điều trị theo hướng này. Cơ chế dãn mạch rất đa dạng, do đó ngoài các thuốc có hoạt tính trực tiếp có tác dụng này, người ta còn sử dụng kết hợp điều trị với các thuốc khác có hoạt tính thứ cấp dãn mạch khác. Như vậy, có thể nói không có hạn chế các khả năng điều trị bệnh này, tùy thuộc vào các loại thuốc có cấu trúc hóa học và cơ chế tác dụng khác nhau. Các khả năng can thiệp vào trạng thái hệ thống tuần hoàn, cũng như các hệ thống liên quan đến

nó (hệ thần kinh trung ương, hệ thần kinh giao cảm, mạng lưới mạch máu và hệ thống đào thải nước tiểu) được phác họa trong *hình 4.5*.

#### \* *Thuốc giảm huyết áp (antihypertensiva)*

Bệnh cao huyết áp (*hypertonia*) là hệ quả của sự tăng thường xuyên, ổn định huyết áp của động mạch chủ trong vòng tuần hoàn lớn. Khoảng 80% bệnh nhân cao huyết áp thuộc nhóm bệnh cao huyết áp bậc 1 (*primer hay essential hypertension*), mà nguyên nhân và tiến triển bệnh vẫn chưa được làm sáng tỏ. Bệnh cao huyết áp ảnh hưởng đến sự hoạt động của toàn bộ hệ thống tuần hoàn: thành động mạch bị xơ vữa, lượng máu cung cấp cho thận bị giảm, hệ cơ của tim phải làm việc quá mức dẫn đến suy tim...

Bệnh cao huyết áp bậc 2 (*second hypertension*) là hậu quả của những thay đổi mang tính mầm bệnh của cơ thể. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến bệnh cao huyết áp bậc 2, có thể do thận bị tổn thương (*renal*), do hệ thống nội tiết bị trực trặc (tuyến thượng thận, tuyến giáp, tuyến yên...), do xơ vữa động mạch, do hệ thần kinh...

Để điều trị bệnh cao huyết áp bậc 1 (nguyên nhân gây bệnh không rõ ràng) chỉ nên dùng các thuốc *sympatholyticum* (thuốc ức chế giao cảm) và các thuốc giãn mạch, dùng kết hợp chúng để đưa huyết áp về trạng thái bình thường. Do có nhiều vị trí trong cơ thể có thể can thiệp làm giảm huyết áp, vì vậy các thuốc giảm huyết áp cần sử dụng chọn lọc (cơ chế tác dụng và vị trí tác dụng).

#### *Những cơ chế giảm huyết áp cơ bản*

a) *Dãn mạch ngoại vi mà không làm tăng nhịp tim cũng như tích máu được bơm.*

b) *Giảm căng thẳng (an thần) hệ thần kinh trung ương*

c) *Ức chế (phong bế) hệ thần kinh giao cảm*

d) *Kích thích hệ thần kinh phó giao cảm*

Trong số các hoạt chất làm giảm huyết áp, các chất ức chế thần kinh giao cảm có giá trị điều trị quan trọng nhất. Các hoạt chất này, có thể can thiệp vào quá trình tổng hợp các chất truyền tin giao cảm (noradrenalin), khả năng liên kết vào enzym cũng như sự phân huỷ, lưu trữ và hoạt hoá chúng.

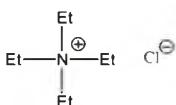
### Cơ chế tác dụng

- Ngăn cản sinh tổng hợp noradrenalin (ức chế các enzym tyrozin-hydroxylaza, dopa-decarboxylaza, dopamin- $\beta$ -hydroxylaza).
- Ngăn cản tích trữ noradrenalin (ngăn cản quá trình vận chuyển noradrenalin và dopamin phụ thuộc vào ATP và Mg).
  - Ngăn cản giải phóng noradrenalin.
  - Làm lạc hướng tích trữ catecholamin vào kho tại các nút cuối thần kinh giao cảm (thay thế bằng các chất giống noradrenalin có hoạt tính yếu vào kho).
  - Phong bế các enzym *catechol-O-metyl-transferaza* và *monoaminoxidaza* (*MAO*), ngăn cản noradrenalin tham gia vào hoạt động enzym.
  - Phong bế các thụ thể *adrenerg* (ví dụ  $\alpha$ -*sympatholyticum*).

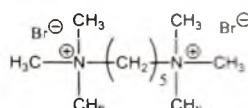
### Các thuốc giảm huyết áp

#### • Các muối amoni (phong bế hạch thần kinh)

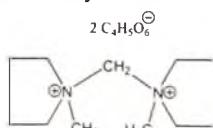
Thông thường các chất phong bế hạch thần kinh giao cảm và phó giao cảm làm gián đoạn quá trình truyền tín hiệu thần kinh, giảm lực cản của các mạch máu ngoại vi và các nút cơ, làm giãn các mạch cánh tay và mạch ngoại vi dưới da, qua đó làm giảm huyết áp (*đặc biệt là trong tình trạng cao huyết áp*). Các chất phong bế hạch thần kinh có nhược điểm là có nhiều tác động phụ, giảm huyết áp nhanh, mạnh và bất ngờ, vì vậy khi sử dụng phải theo chỉ định của bác sĩ. Một số muối amoni được sử dụng phổ biến như sau.



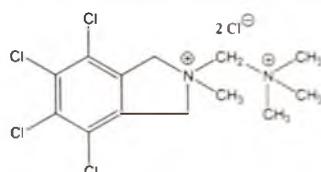
4.42 Tetraethylammonium clorua



4.43 Pentamethonium bromua

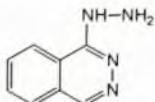


4.44 Pentolinium tactrat

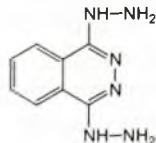


4.45 Chlorisondamin clorua

• Các chất hydrazinophtalazin



4.46 Hydralazine

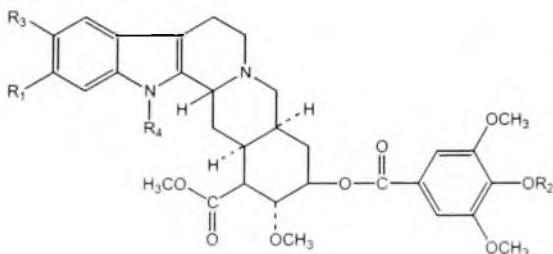


4.47 Dihydralazine

Các chất 4.46 và 4.47 có tác dụng giảm huyết áp trên toàn bộ hệ mạch, cải thiện đáng kể lượng máu cung cấp cho thận. Trong quá trình nghiên cứu tìm kiếm các chất tương tự 4.46 và 4.47 người ta đã phát hiện hàng loạt các dẫn xuất của phtalazin, hydrazino-isoquinolin, triazin và pyridazin đều có hoạt tính tốt.

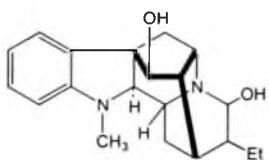
*Các Rauwolfia ancaloit*

Các *Rauwolfia* ancaloit 4.48a-e, 4.49 và 4.50 và dẫn xuất của chúng có hoạt tính *sympatholytic* (ức chế giao cảm), giảm huyết áp và an thần. Các chất reserpin (4.48a), deserpidin (4.48b) và các dẫn xuất 4.48c, 4.48d và 4.48e có lợi thế trong điều trị cao huyết áp, điều chỉnh giảm huyết áp đến ổn định. Chúng tác động vào hệ thần kinh trung ương, phát huy tác dụng an thần lên vùng dưới đồi (*hypothalamus*). Reserpin không chỉ tác dụng lên não, mà còn tác dụng vào tim, mạch máu, làm giảm lượng noradrenalin (dẫn đến khôi lượng chất truyền tín hiệu không đủ để phát huy tác dụng) và qua đó reserpin ngăn cản sự truyền các xung giao cảm.

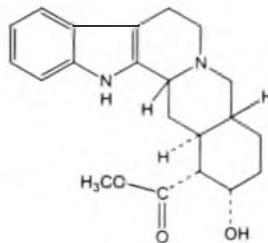


4.48

Tên	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
4.48a Reserpin (Rausedil)	MeO	Me	H	H
4.48b Deserpidin	H	Me	H	H
4.48c Sytosingopin	MeO	EtO-CO-	H	H
4.48d Methoserpidon	H	Me	MeO	H
4.48e Bietaserpin	MeO	Me	H	Et <sub>2</sub> -N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -

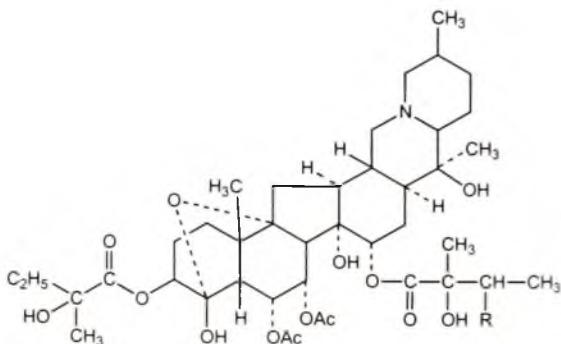


4.49 Ajmalin



4.50 Yohimbin

*Các Veratrum ancaloit*



4.51

4.51a R = H    Protoberatin A;    4.51a R = OH    Protoberatin B

Protoberatin A và B (4.51a và 4.51b) là các chất giảm nhịp tim nhanh và mạnh, qua đó làm giảm huyết áp. Chúng không tác dụng trực tiếp lên

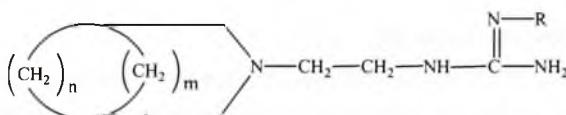
mạch máu, không phong bế hạch thần kinh (*ganglion inhibitor*) và không tác dụng lên quá trình truyền tín hiệu tại các nút cuối thần kinh giao cảm. Về cơ chế hoạt động, chúng làm tăng độ nhạy cảm của các thụ thể làm việc tại cơ tim tâm thất và thường tạo ra các xung kích thích phó giao cảm, qua đó gây giảm huyết áp mạnh.

### Các dẫn xuất guanidin

Các dẫn xuất guanidin lần đầu tiên được phát hiện có tác dụng giảm huyết áp mạnh và lâu dài vào năm 1960. Guanethidin (4.52a) không tác dụng lên hệ thần kinh trung ương. Chúng chỉ tác dụng lên các dây sau hạch thần kinh giao cảm, làm giảm trữ lượng noradrenalin và ngăn cản sự giải phóng noradrenalin tại các dây nút thần kinh giao cảm.

### Tương quan giữa cấu trúc và hoạt tính

Sau phát hiện tác dụng giảm huyết áp của guanethidin, người ta đã khảo sát hoạt tính của hàng loạt các dẫn xuất của nó. Các dẫn xuất này có công thức hoá học chung như sau:



4.52

**4.52a** R = H,      m = 0, n = 3    Guanethidin

**4.52b** R = H,      m = 1, n = 3

**4.52c** R = H,      m = 2, n = 2

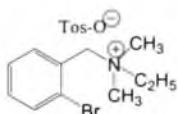
**4.52d** R = OH,      m = 0, n = 3

Thực tế cho thấy, trong trường hợp m = 0, n ≠ 3 thì nếu tăng hoặc giảm n, hoạt tính của chúng đều giảm. Trường hợp tối ưu nhất là m = 0, n = 3, tương ứng với số nguyên tử mắt vòng là 8. Đây chính là cấu trúc của guanethidin. Để có hoạt tính các dẫn xuất phải chứa chuỗi vòng etylen (CH<sub>2</sub>) không thê và có cấu trúc giống guanidin (tất cả các nhóm thê khác OH đều làm giảm hoạt tính). Các dẫn xuất amidoxim (4.52d) có hoạt tính cao hơn các guanidin, nhưng do có nhiều tác động phụ nên bị hạn chế sử dụng. Các

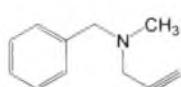
guanidin chứa cầu nối (4.52b, 4.52c) khung azoxin hay azepin đều có khả năng giảm huyết áp khá tốt.

### Một số thuốc giảm huyết áp khác

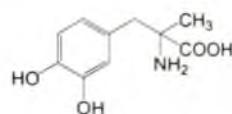
Các chất brethylium tosylat (4.53) và pargylin (4.54) có cơ chế tác dụng giống như guanethidin là ngăn cản sự giải phóng noradrenalin tại các đầu nút thần kinh giao cảm. Chúng là các thuốc giảm huyết áp mạnh do tác dụng ức chế giao cảm (*sympatholytic*). Metyldopa (4.55) là chất đầu của quá trình sinh tổng hợp noradrenalin trong cơ thể. Dưới tác dụng của các enzym *dop-decarboxylaza* và  $\beta$ -*hydroxylaza*,  $\alpha$ -metylnoradrenalin được tạo thành từ 4.55 và nó được đưa vào nơi tích trữ noradrenalin.



4.53 Brethylium tosylat



4.54 Pargylin



4.55 Metyldopa

### Thuốc dãn mạch cục bộ

Các thuốc dãn mạch cục bộ quan trọng nhất là các hoạt chất dãn động mạch vành (*coronaria*). Nếu hệ thống động mạch vành cung cấp không đủ oxi, chất dinh dưỡng... cho các quá trình trao đổi chất của tim, sẽ dẫn đến tình trạng xơ vữa động mạch do tăng huyết áp. Biểu hiện đặc trưng của hiện tượng này là những cơn đau nhói lòng ngực (*angina pectoris*). Động mạch vành bị thu hẹp thường xuyên, sẽ dẫn đến tắc mạch và nhồi máu cơ tim (*infarct*). Để điều trị bệnh hẹp động mạch vành, cần có các loại thuốc như sau:

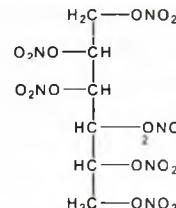
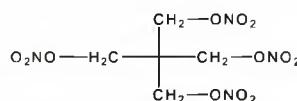
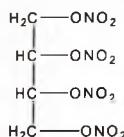
- Thuốc có khả năng làm dãn cả động mạch vành và các mạch nhánh dẫn đến cơ tim, qua đó làm giảm huyết áp mà không ảnh hưởng đến việc cung cấp máu cho tim.
- Thuốc làm giảm nhịp tim, cùng lúc đó lực co bóp và sự trao đổi chất của tim được giữ ở mức ổn định mà không làm tăng nhu cầu oxi của tim.
- Thuốc làm giảm căng thẳng hệ thần kinh giao cảm, qua đó làm giảm độ nhạy của tim đối với các chất kích thích giao cảm (*sympathomimeticum*).

## Các thuốc dãn mạch tim

### • Các hợp chất nitrit và nitrat

Các este của axit nitro và axit nitric đã được sử dụng để điều trị bệnh đau nhói lòng ngực (*angina pectoris*). Những chất này không chỉ làm dãn mạch tim mà còn làm dãn các mạch đầu và cổ, cải thiện lưu lượng máu, qua đó làm giảm nhu cầu oxi của cơ tim. Thông thường các chất làm dãn cơ trơn cũng có tác dụng làm dãn mạch máu. Các chất etyl-nitrit (4.56), isoamyl-nitrit (4.57) và nitroglycerin (4.58) có tác dụng rất nhanh, ngay sau khi sử dụng thuốc.

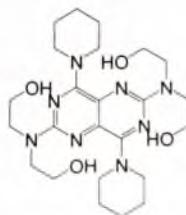
Các thuốc uống thường được sử dụng như eritrityl tetranitrat (4.59), pentaeritryl tetranitrat (4.60), mannitolhexanitrat (4.61) và một số chế phẩm nhà châm của nitroglycerin.



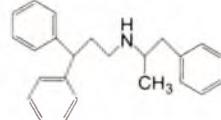
4.59 Eritrityl tetranitrat 4.60 Pentaeritryl tetranitrat 4.61 Mannitolhexanitrat

### • Các thuốc dãn mạch tim khác

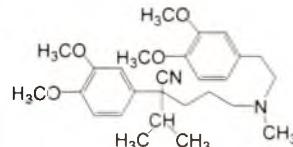
Các chất nucleozit, nucleotit (adenozin, guanozin, inozin, uridin) tồn tại trong cơ thể là các chất dãn mạch tim tự nhiên có trong cơ thể. Các nucleotit chiết xuất từ cơ tim, gan, tuy có hoạt tính yếu, tuy nhiên rất ổn định, tác dụng lâu dài và không độc.



4.62 Dipyridamol



4.63 Prenylamin



4.64 Verapamil

Đối với các bệnh mãn và cấp tính như đau thắt lồng ngực, nhồi máu cơ tim... có khá nhiều chế phẩm thuốc điều trị phù hợp. Chúng đều có hoạt tính phức hợp và tác dụng lên tim, lên hệ thống thần kinh và hệ thống tuần hoàn. Ví dụ: Dipyridamolt (4.62), Prenylamint (4.63) và Verapamilt (4.64).

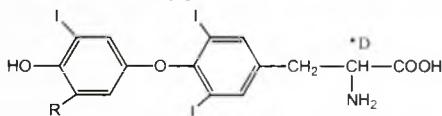
Dipyridamolt là dẫn xuất của pyrimidopyrimidin, có tác dụng làm giàu adenosin, qua đó làm giảm huyết áp. Còn prenylamint và verapamilt chứa đơn vị cấu trúc  $\beta$ -phenyl etyl amin, có tác dụng ngăn cản quá trình truyền tín hiệu thần kinh *adrenerg* (*giao cảm*), làm giảm huyết áp. Chất dipyridamolt và prenylamint còn có hoạt tính dẫn cơ trơn (chữa chuột rút) và verapamilt có hoạt tính chữa xơ vữa mạch.

### **Thuốc chống xơ vữa động mạch**

Trong số các bệnh về hệ thống mạch máu thì bệnh xơ vữa động mạch khó điều trị can thiệp. Hiện nay, khoảng 50% ca tử vong trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến bệnh xơ vữa động mạch (tử vong do ung thư chiếm khoảng 16%). Trong quá trình hình thành bệnh, thành động mạch dày lên, cứng lại làm cho khả năng đáp ứng các nhu cầu về oxi, trao đổi chất của các cơ quan bị thiếu hụt. Nếu quá trình này tồn tại lâu dài sẽ dẫn đến bệnh cao huyết áp (*hypertonia* - tuy nhiên, cao huyết áp không phải lúc nào cũng đi đôi với bệnh xơ vữa động mạch). Nếu huyết áp thường xuyên tăng cao ổn định sẽ gây hại cho thành mạch, thúc đẩy quá trình vôi hoá mạch máu.

Cho đến nay, cơ chế sinh hóa hình thành bệnh vôi hoá động mạch theo thời gian vẫn còn là một câu hỏi chưa có lời giải đáp. Người ta mới chỉ biết một vài yếu tố quan trọng trong việc điều trị bệnh này, ví dụ như nhịp sống tăng cường, rối loạn hooc môn (bệnh đái tháo đường, cường tuyến giáp...), tác động của hóa chất độc hại (rượu, nicotin, chất độc vi sinh), yếu tố di truyền, ăn uống. Một yếu tố hết sức quan trọng gây ra xơ vữa động mạch - đó là sự dư thừa mỡ trong máu. Lượng cholesterol trong máu cao là một trong số các nguyên nhân gây ra bệnh, tuy nhiên người ta cũng đã chứng minh được rằng, dù có giảm mức cholesterol cũng không ảnh hưởng nhiều đến tiến trình phát triển của bệnh. Mục tiêu cơ bản của việc điều trị bệnh xơ vữa động mạch là bình thường hóa lượng mỡ và lượng cholesterol trong máu. Các thuốc quan trọng nhất, thích hợp cho điều trị bệnh này là các dẫn xuất của tiroxin, axit nicotinic, xanthin và axit aryloxiankancacboxylic.

- Tiroxin và tironin là các chất làm giảm lượng cholesterol, nó tăng cường sự phân huỷ oxi hoá cholesterol trong gan. Các đồng phân *L* có hoạt tính tăng cường sử dụng oxi trong mô nên không thể dùng để điều trị bệnh xơ vữa động mạch. Nó còn có thể gây đau nhói lồng ngực và nhồi máu cơ tim. Các hợp chất **4.65a** và **4.65b** (đồng phân *D*) thích hợp cho việc làm giảm lượng cholesterol, vì hoạt tính tăng cường sử dụng oxi trong mô của chúng chỉ bằng 1/10 của các đồng phân *L*.

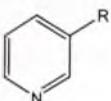


**4.65a** R = I Dextrothyroxin (Choloxin) **4.65b** R = H Dextrothyronin (Dextertonin)

- Các dẫn xuất của axit nicotinic (**4.66a**, **4.66b** và **4.66c**) ức chế sự huy động axit béo tự do trong quá trình sinh tổng hợp triglycerit (mỡ) và sinh tổng hợp cholesterol, làm giảm lượng axit béo, mỡ và cholesterol trong máu.

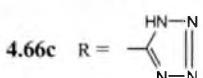
**4.66a** R = -COOH

Axit nicotinic



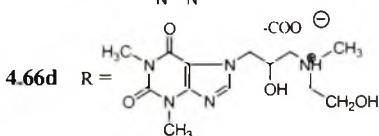
**4.66b** R = -CH<sub>2</sub>OH

Ronicol



5-(3-pyridyl)-1H-tetrazol

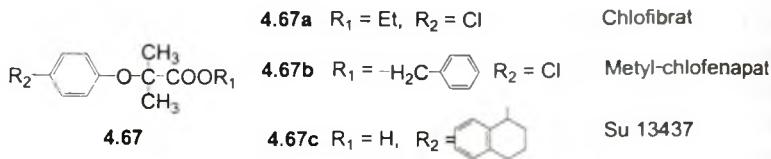
**4.66**



Xanthinolnicotinat

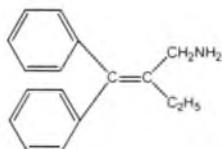
Ngoài ra, chúng còn có tác dụng dãn mạch tương đối mạnh, có lợi cho việc điều trị các cơn co mạch cục bộ. Trong số các dẫn xuất của axit nicotic, các hợp chất Ronicol (**4.66b**) và Xanthinolnicotinat (**4.66d**) có hoạt tính dãn mạch ngoại vi mạnh nhất.

- Các dẫn xuất của axit aryloxiancarboxylic (**4.67a**, **4.67b**, **4.67c**) là các chất ngăn cản quá trình tổng hợp cholesterol và axit béo. Chúng có thể làm giảm 15 - 20% lượng cholesterol và 30% lượng axit béo trong máu với ưu thế độc tính thấp.



### 1.2.6. Thuốc tăng huyết áp

Bệnh huyết áp thấp (*hypotonia*) do nhiều nguyên nhân gây ra như yếu tố tâm lí, tinh thần, nhiễm trùng, gây mê hoặc can thiệp phẫu thuật. Để bình thường hoá huyết áp người ta thường sử dụng các thuốc kích thích thần kinh giao cảm (*sympathomimeticum*). Ngoài ra, tùy từng trường hợp, có thể dùng các thuốc kích thích trung tâm vận mạch như Diphenylaminopropen (4.68). Để điều chỉnh đến huyết áp bình thường trong trạng thái giảm huyết áp đột ngột (trạng thái sốc), người ta sử dụng octapeptit (angiotenzin - 4.69).



**H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH**

**4.68** Diphenylaminopropen

**4.69** Angiotenzin

## III.2. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THỐNG TIẾT NIỆU

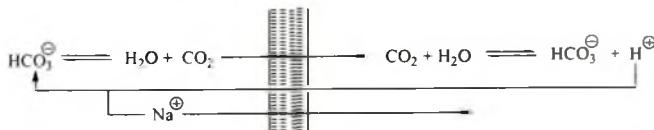
Điều kiện cơ bản để hệ thống tuần hoàn (và nói chung là toàn bộ hoạt động sống của cơ thể) hoạt động bình thường, không bị rối loạn là sự ổn định của nồng độ thẩm thấu, thành phần ion, nồng độ pH và thể tích của dịch ngoài tế bào. Thận là cơ quan đóng vai trò quan trọng nhất trong sự điều tiết các dịch cơ thể (huyết tương, dịch giữa các tế bào, dịch mô, ...). Hoạt động của thận đảm bảo điều chỉnh các quá trình đào thải - tái hấp thu và trao đổi chất quan trọng cho cuộc sống. Ngoài ra, các chức năng hooc môn của tuyến thượng thận, tuyến giáp và hệ thống thần kinh thực vật cũng đóng vai trò quan trọng trong hệ thống tiết niệu.

Các đơn vị chức năng cơ bản của thận là các nefron, trong đó các quá trình đào thải nước tiểu được thực hiện tại đây. Mỗi quả thận của người có chứa khoảng 1,2 triệu nefron song song hoạt động. Máu động mạch từ hệ thống tuần hoàn, đầu tiên được đổ vào các cầu thận (*glomerular*) của các nefron và được lọc qua các cầu thận (hoạt động như các máy siêu lọc), sao cho các thành phần định hình cơ bản đậm và lipit huyết tương được giữ lại. Thành phần của dịch siêu lọc được tạo ra trong các cầu thận giống với của huyết tương (trừ thành phần đậm và lipit). Thể tích dịch lọc cầu thận hàng ngày (*nước giải bắc 1*) vào khoảng 160 - 180 lít được tái hấp thu và cô đặc trong các ống cầu thận (*tubular*) hàng ngày vào khoảng 1 - 1,5 lít. Nghĩa là, phần lớn lượng nước và muối khoáng của dịch lọc bậc 1 thông qua dịch giữa các tế bào trở lại vào hệ thống tuần hoàn. Trong phần đầu của hệ thống ống cầu thận (*proximal tubular*) quá trình “tái hấp thu thụ động” được thực hiện. Trong giai đoạn này nước được tái hấp thu cùng với dung dịch điện giải và sự cô đặc không được tiến hành. Trong phần đầu của hệ thống ống cầu thận có khoảng 80% dịch lọc được tái hấp thu, phần còn lại được đưa xuống phần quai Henle. Ở đây phần cặn được làm đặc, do cùng thời gian tái hấp thu nước trong phần *proximal tubular*, các ion  $\text{Na}^+$  cũng đã được tái hấp thu. Từ phần quai Henle tới phần cuối ống cầu thận (*distal tubular*) các ion  $\text{Na}^+$  tiếp tục được tái hấp thu dẫn đến dịch thải lại trở thành dịch loãng. Chức năng của 2 giai đoạn này do hooc môn andosteron điều khiển.

Trong phần cuối của ống cầu thận (*distal tubular*), các ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , và nước vẫn tiếp tục được tái hấp thu cùng với các quá trình trao đổi cation được tiến hành. Một phần khói lượng toàn bộ tái hấp thu của các ion  $\text{K}^+$  trong phần đầu ống cầu thận được trao đổi với ion  $\text{Na}^+$  và quay trở lại dịch thải. Các ion  $\text{Na}^+$  tiếp tục được tái hấp thu thông qua sự trao đổi ion  $\text{Na}^+ \rightarrow \text{H}^+$ . Sự cô đặc cuối cùng phần cặn di ra khỏi *distal tubular* dưới tác dụng của hooc môn chống lợi tiểu (ADH, vazopresin) tiếp tục tạo ra sự tái hấp thu nước. Sự biến đổi  $\text{CO}_2$  thành  $\text{HCO}_3^-$  diễn ra trong các tế bào ống cầu thận đóng vai trò quan trọng, cơ bản trong việc điều chỉnh nồng độ pH của nước tiểu. Quá trình này được xúc tác nhờ enzym *carboanhydراza*.



Trên cơ sở trao đổi ion  $\text{Na}^+ \rightarrow \text{H}^+$ , dịch thải óng cầu thận bị axit hoá, do vậy các ion  $\text{HCO}_3^-$  trong dịch thải sẽ giải phóng  $\text{CO}_2$ , và dưới tác dụng của enzym nó lại kết hợp với nước tạo thành hydrocacbonat trong các tế bào óng cầu thận. Kết quả cuối cùng của quá trình biến đổi tuần hoàn này là các ion  $\text{Na}^+$  và  $\text{HCO}_3^-$  được tái hấp thu.



Trữ lượng  $\text{H}^+$  trong dịch thải ngoài việc loại bỏ hydrocacbonat dưới tác dụng của các enzym *aminoxidaza* sẽ được sử dụng trong các quá trình tạo muối amoni từ amoniac và các ion sunphat, phosphat.

#### *Điều khiển các chức năng thận*

Hệ thần kinh và hooc môn đều có tác động lên sự đào thải nước tiểu. Hệ thống thần kinh thực vật hoạt động theo cơ chế "*Renin-angiotenzin*" (xem Chương hooc môn) thông qua huyết áp và sự cung cấp máu cho thận điều khiển khói lượng dịch lọc cầu thận, đồng thời điều chỉnh hoạt tính của andosteron tức là điều khiển mức độ tái hấp thu ion  $\text{Na}^+$  trong phần quai Henle. Hướng và mức độ tác dụng của các quá trình điều khiển này phụ thuộc vào nồng độ ion  $\text{Na}^+$ . Trong phần cuối của các óng cầu thận, sự tái hấp thu ion  $\text{Na}^+$  và đào thải ion  $\text{K}^+$  do andosteron, đào thải  $\text{PO}_4^{3-}$ , giữ lại  $\text{Ca}^{2+}$  do parathyroid - hooc môn, còn khói lượng và độ đậm đặc của nước tiểu ra khỏi cơ thể (nước còn lại cuối cùng) do vazopresin điều khiển. Sự rối loạn đào thải nước tiểu thường dẫn đến những mầm bệnh cho thận, tim, và làm suy yếu chức năng của hệ thống tuần hoàn. Những thay đổi này làm giảm khả năng lọc của cầu thận, phá vỡ cân bằng chức năng của óng cầu thận. Kết quả cuối cùng là sức làm việc của hệ thống tiết niệu bị suy giảm. Sự đào thải không đạt yêu cầu, dẫn đến nồng độ ion  $\text{Na}^+$  trong dịch thải ngoài tế bào tăng, làm tăng khả năng giữ nước gây tác hại ngược lại đến hệ thống tuần hoàn (làm tăng huyết áp và càng làm cho hệ tuần hoàn hoạt động ngày càng thiếu hiệu quả). Để bình thường hóa sự đào thải, phải sử dụng các thuốc giúp tăng cường đào thải (*diureticum - lợi tiểu*), còn được gọi là "*salureticum*", các muối (làm giảm tái hấp thu muối natri) và nước. Có thể sử dụng các thuốc tác dụng đặc biệt salureticum, nêu cần.

- Các phương pháp tăng cường đào thải gồm:

– Làm tăng lượng nước trong máu: Sử dụng lượng lớn các dung dịch muối thích hợp qua đường ven, làm cho lượng nước trong máu bất ngờ tăng nhanh, dẫn đến dịch lọc cầu thận tăng, mặt khác ngăn cản sự giải phóng vazopresin (ADH) qua đó làm giảm lượng nước tái hấp thu qua ống cầu thận.

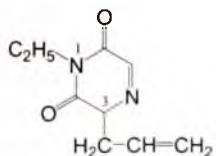
– Tạo sự đào thải thâm thấu: Cũng bằng các dung dịch muối thích hợp làm cho cả máu và dịch cầu thận đều được tăng lượng nước, qua đó làm giảm sự tái hấp thu nước qua ống cầu thận.

• Dùng các chất *salureticum* có tác dụng đặc biệt ngăn cản sự tái hấp thu  $\text{Na}^+$  và các quá trình trao đổi ion, qua đó làm giảm khả năng tái hấp thu nước qua ống cầu thận. Trên cơ sở cơ chế tác dụng, các *salureticum* được phân loại như sau:

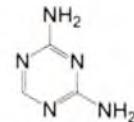
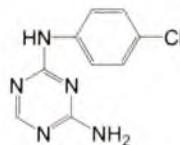
- Các dẫn xuất xantin, pyrimidin và triazin
- Các hợp chất hữu cơ thuỷ ngân
- Các sunphonamit
- Axit etacrylic và các chất có hoạt tính kháng andosteron

## 2.1. Các dẫn xuất xantin, pyrimidin và triazin

Trong số các dẫn xuất xantin có tác dụng lên tim mạch theofyllin (**4.26a**), theobromin (**4.27a**) và coffein (**4.27d**) có tác dụng lợi tiểu yếu. Chúng có tác dụng làm giãn mạch máu thận, làm tăng khả năng lọc của cầu thận, cùng lúc đó chúng ngăn cản giải phóng andosteron, làm giảm sự tái hấp thu ion  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$ . Trong khi nghiên cứu tim kiểm các thuốc lợi tiểu, người ta đã phát hiện ra một số dẫn xuất pyrimidin (aminouracyl) như Aminometramin (**4.70**), Diaminotriazin (Chlorazanyl - **4.71**) và Formoguanamin (**4.72**).



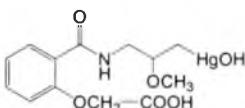
**4.70** Aminometramin    **4.71** Chlorazanyl    **4.72** Formoguanamin



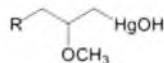
Trong số các dẫn xuất chứa các nhóm thế ankyl ở vị trí 1 và 3 của aminouraxyl thì các chất chỉ chứa một nhóm thế là không có hoạt tính. Trong số các dẫn xuất 1,3-diankyl thì chất 1-etyl-3-allylaminouraxyl (4.70) có hoạt tính mạnh nhất và cơ chế tác dụng giống như của theofyllin. Hợp chất 4.72 có hoạt tính lợi tiêu yếu, trong khi hợp chất Chlorazanyl (4.71) có hoạt tính mạnh hơn 5 - 10 lần của theofyllin. Cơ chế tác dụng của các dẫn xuất triazin chưa được làm sáng tỏ.

## 2.2. Các hợp chất cơ thuỷ ngân

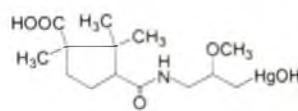
Hợp chất hữu cơ thuỷ ngân Mersalyl (4.73) đã được sử dụng làm thuốc lợi tiểu từ những năm 1920 của thế kỉ trước. Nó trở lên thực sự có giá trị khi *Inszekutz* và *Végh* phát hiện ra rằng khi kết hợp sử dụng điều trị với theofyllin (4.26a) cho tác dụng lợi tiểu tăng vọt. Những thập niên sau đó, người ta đã điều chế được hàng loạt chất có công thức tổng quát 4.74. Trong số đó, hợp chất Novurit (4.74a) là một trong các chất có hoạt tính mạnh nhất.



4.73 Mersalyl



4.74



4.74a Novurit

Về mặt tác dụng điều trị các hợp chất có phần cấu trúc R (trong công thức 4.74) rất khác nhau. Tuy nhiên hoạt tính lợi tiểu chỉ ti lệ với hàm lượng thuỷ ngân có trong hợp chất được giải phóng dưới dạng mercuri-ion. Sự giải phóng các ion thuỷ ngân được thực hiện trong thận và nó phải đến được nơi phát huy tác dụng. Hoạt tính lợi tiểu chủ yếu được phát huy trong phần đầu của ống cầu thận thông qua sự ngăn cản sự tái hấp thu ion Na<sup>+</sup>. Theo hiểu biết ngày nay, nguyên nhân cơ bản của tác dụng là các ion thuỷ ngân được giải phóng là phong bế nhóm mercapto của các enzym quan trọng *adenozintriphosphataza*. Những thuốc lợi tiểu thuỷ ngân, ngoài tác dụng ngăn cản sự tái hấp thu ion Na<sup>+</sup> và nước, nó còn tăng cường lượng NaCl và nước từ dịch ngoài tế bào đòn vào máu. Dưới tác dụng của các thuốc lợi tiểu thuỷ ngân, khả năng thải nước tăng gấp 2 - 3 lần, thải NaCl tăng gấp 5 - 8 lần. Các dẫn

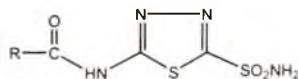
xuất xentin tăng hoạt tính của các thuốc lợi tiểu thuỷ ngân, vì nó hỗ trợ khả năng hấp thu thuốc và dãn các mạch máu qua đó tăng sự lọc qua cầu thận.

### 2.3. Các hợp chất sunphamit

Các thuốc lợi tiểu có tác dụng tốt nhất và thường được sử dụng điều trị nhất là từ các hợp chất sunphamit. Dựa vào cấu trúc hoá học và cơ chế tác dụng, chúng được chia làm 3 nhóm.

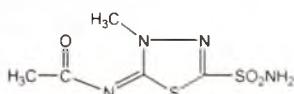
#### 2.3.1. Các chất úc chế enzym carboanhydراza

Dưới tác dụng của enzym *carboanhydراza* -(một chất đậm đặc có trong vỏ các tế bào của ống cầu thận có khối lượng phân tử 30.000)- sự tạo thành proton được thực hiện trong vỏ tế bào *tubular*. Sau đó, là quá trình trao đổi  $\text{Na}^+ \rightarrow \text{H}^+$  được thực hiện trong dịch *tubular* và kết quả cuối cùng là các ion  $\text{Na}^+$  và  $\text{HCO}_3^-$  được tái hấp thu. Bằng việc úc chế enzym *carboanhydراza* quá trình trao đổi ion sẽ không được thực hiện. Một khối lượng lớn các ion  $\text{HCO}_3^-$  ở lại trong dịch ống cầu thận. Như vậy, lượng lớn alkali-hydrocacbonat bị đào thải và sự lợi tiểu được tăng cường. Do mất lượng lớn hydrocacbonat, nên dịch ngoài tế bào bị axit hoá và xuất hiện ngày càng lớn lượng  $\text{H}^+$ , dẫn đến sự phục hồi quá trình trao đổi ion và ngăn cản các quá trình đào thải tiếp theo. Dưới tác dụng của các chất úc chế enzym *carboanhydراza* cùng thời điểm ngăn cản quá trình trao đổi ion  $\text{Na}^+ \rightarrow \text{H}^+$  là quá trình trao đổi ion  $\text{Na}^+ \rightarrow \text{K}^+$  được thực hiện, làm hảm lượng ion  $\text{K}^+$  trong nước tiểu tăng. Như vậy, lượng ion  $\text{K}^+$  bị thiếu hụt trong khi dùng thuốc lợi tiểu cần được bổ sung bằng các muối kali (kali citrat). Một số thuốc quan trọng như:

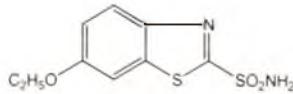


4.75a R = Me Acetazolamid

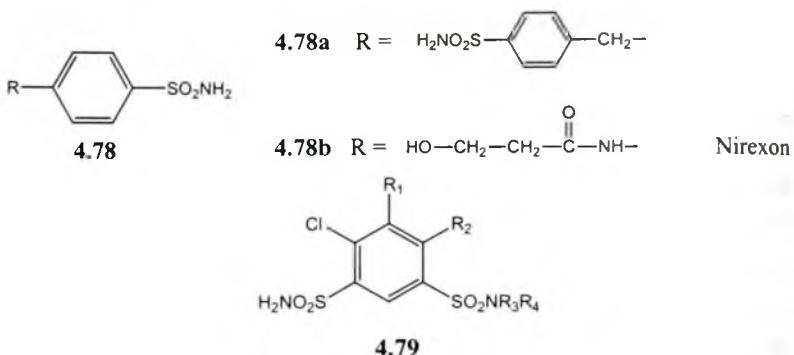
4.75b R = Pr Butamid SKF

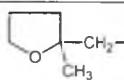


4.76 Methazolamid



4.77 Ethoxozolamid

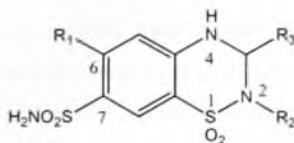


Tên	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
<b>4.79a</b> Dichlophenamid	Cl	H	H	H
<b>4.79b</b> Solamid	H	NH <sub>2</sub>	H	H
<b>4.79c</b> Mefrusid	H	H	Me	

Nguyên lý úc chế hoạt động của enzym là hoạt chất phải liên kết vào ion Zn<sup>2+</sup> của enzym carboanhydrazo và biến nó thành thể thụ động không còn khả năng xúc tác. Các dẫn xuất disunphonamit 4.79a-c có cơ chế tác dụng chưa được rõ ràng. Cách phát huy tác dụng của chúng giống với các hợp chất cơ thuỷ ngân hơn là giống các chất 4.75, 4.76, 4.77 và 4.78.

### 2.3.2. Các chất sunphamit vòng

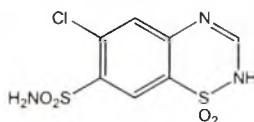
Trong khi nghiên cứu tìm kiếm các chất sunphamit úc chế hoạt động của enzym carboanhydrazo, người ta phát hiện ra rằng không có mối liên quan trực tiếp giữa hoạt tính lợi tiểu và khả năng úc chế enzym carboanhydrazo của các chất sunphamit vòng. Các tiazit có hoạt tính úc chế enzym mạnh hơn, tuy nhiên các chất hydrothiazid lại có hoạt tính lợi tiểu mạnh hơn nhiều. Thông thường, các sunphamit vòng còn có thêm các hoạt tính khác, đó là giảm huyết áp tốt và lâu dài.



4.80

- 4.80a**  $R_1 = Cl$ ,  $R_2 = R_3 = H$  Hydrochllothiazid
- 4.80b**  $R_1 = Cl$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = -HCl_2$  Trichlomethiazid
- 4.80c**  $R_1 = Cl$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = Ph-CH_2-S-CH_2-$  Benzthiazid
- 4.80d**  $R_1 = Cl$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = i.Pr-CH_2-$  Thiabutazid
- 4.80e**  $R_1 = Cl$ ,  $R_2 = CH_3^-$ ,  $R_3 = -CH_2Cl$  Metylchllothiazid
- 4.80f**  $R_1 = Cl$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = c.Pentyl-CH_2-$  Cyclopenthiazid
- 4.80g**  $R_1 = Cl$ ,  $R_2 = CH_3^-$ ,  $R_3 = CF_3-CH_2-S-CH_2-$  Polythiazid
- 4.80h**  $R_1 = Cl$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 =$   Cyclothiazid

- 4.80i**  $R_1 = CF_3$ ,  $R_2 = R_3 = H$  Hydroflumethazid
- 4.80j**  $R_1 = CF_3$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = Benzyl-$  Benzflumethazid



4.81 Chlothiazit

Cơ chế tác dụng của các sunphamat vòng còn chưa được hiểu cặn kẽ. Chúng ngăn cản mạnh mẽ sự tái hấp thu các ion  $Na^+$  và  $Cl^-$ . Cùng với hoạt tính ức chế enzym carboanhydrazia chúng tăng cường đào thải ion  $HCO_3^-$ . Do cùng một lúc cả hai ion  $HCO_3^-$  và  $Cl^-$  đều bị đào thải mạnh, dịch thể không bị axit hoá hoặc kiềm hoá, tác dụng của chúng không phụ thuộc vào sự cân bằng ion, độ pH của dịch thể. Hoạt tính giảm huyết áp của chúng có thể là do một phần tăng cường đào thải ion  $Na^+$ , một phần ức chế hoạt tính của các catecholamin tăng huyết áp.

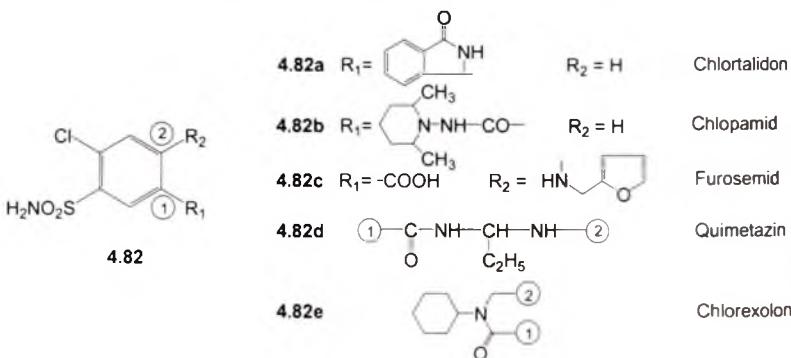
## Tương quan giữa cấu trúc và hoạt tính

Hoạt tính tăng khi trong cấu trúc hoá học có các đặc điểm sau.

- Nhóm aminosunphonyl ở vị trí C-7 không được thê
- Nhóm thê ở vị trí C-6 có thể là -Cl, -Br hoặc -CF<sub>3</sub>
- Không được có các nhóm thê ở vị trí C-5 và C-8 trong vòng
- Độ mạnh của hoạt tính có thể thay đổi bằng cách thê các nhóm khác nhau ở vị trí C-3 cũng như no hoá liên kết -C=N- ở vị trí 3 và 4
- Các dẫn xuất 3,4-dihydro có hoạt tính mạnh hơn so với chất không no chlothiazid (**4.81**)
  - Trong số các hợp chất dihydro thê ở vị trí C-3, hợp chất cyclopenthiazid (**4.80f**) có hoạt tính cao nhất

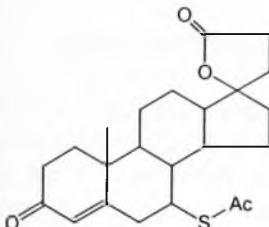
### 2.3.3. Các hợp chất lợi tiểu sunphamit khác

Kè từ các năm 1960, một số hoạt chất thiazid mới có đơn vị khung *O*-chlobenzol-sunphamit được đưa vào sử dụng điều trị, chúng đều là các thuốc lợi tiểu có hoạt tính tốt, dựa vào khả năng tăng cường đào thải NaCl để phát huy tác dụng, chúng chỉ khác nhau ở thời điểm, khoảng thời gian và cường độ hoạt tính. Các sunphamit có khung cơ bản **4.82** có tác dụng lợi tiểu cả trong trường hợp dịch thê bị axit hoá và kiềm hoá (có hoạt tính khác với các sunphamit ức chế enzym carboanhydraz).

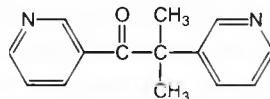


## 2.4. Các hợp chất antiandosteron

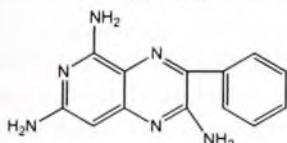
Andosteron là corticoit tuyến thượng thận, thúc đẩy quá trình trao đổi ion  $\text{Na}^+ \rightarrow \text{K}^+$  trong phân cuối ống cầu thận và trong ống thu dịch thải. Dưới tác dụng của andosteron, tỉ lệ nồng độ “ $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ ” giảm, nghĩa là các ion  $\text{Na}^+$  được giữ lại trong cơ thể, còn nồng độ ion  $\text{K}^+$  sẽ bị thiếu hụt. Kết quả là khối lượng các muối natri tái hấp thu tăng. Các chất kháng andosteron (4.83, 4.84, 4.85 và 4.86) hoặc ngăn cản sự tạo thành andosteron, hoặc ngăn cản andosteron liên kết vào các thụ thể, hoặc làm đảo ngược các quá trình tái “hấp thu/đào thải”.



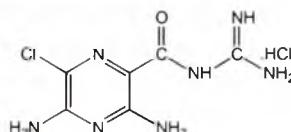
4.83 Spironolacton



4.84 Metyrapone

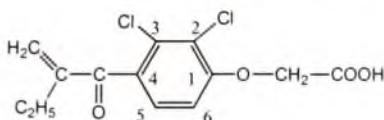


4.85 Triamteren



4.86 Amilorit

## 2.5. Axit etacrynic



4.87 Axit etacrynic (Uregit)

Axit etacrynic có cấu trúc hóa học khác hẳn so với các thuốc lợi tiểu sunphamit, nhưng nó có hoạt tính lợi tiểu giống của Furosemid (4.82c), ngăn cản sự tái hấp thu các ion  $\text{Na}^+$  trong phần đầu và cuối của ống cầu thận, tăng

cường đào thải ion  $K^+$  và trong nước giải lượng ion  $Cl^-$  rất lớn do sự đào thải của nó vượt quá mức độ đào thải của ion  $Na^+$ . Nó không có hoạt tính ức chế enzym *carboanhydaza*, và làm giảm pH của nước tiểu.

Sau khi khảo sát hoạt tính của các dẫn xuất ở các vị trí C-2,3,5,6 trên vòng benzen, người ta thấy rằng dẫn xuất 2,3-dicloro có hoạt tính cao nhất. Nếu thế ở các vị trí C-5 và C-6 thì hoạt tính sẽ giảm. Liên kết đôi C=O trong nhóm axyl rất quan trọng vì thông qua nhóm này, hoạt chất gắn vào các nhóm mercapto của các enzym đậm trong thận và qua hệ thống enzym *adenozin-triphosphataza* phát huy tác dụng lợi tiểu.

### IV.3. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THỐNG TIÊU HOÁ

Chức năng của hệ thống tiêu hoá là tiếp thu đồ ăn, thức uống, tiêu hoá chúng (biên đổi và phân huỷ), hấp thu các chất dinh dưỡng và đào thải các chất không được sử dụng, các sản phẩm trao đổi chất ra khỏi cơ thể. Hệ thống tiêu hoá bao gồm: khoang miệng (*cavum oris*), họng (*pharynx*), thực quản (*oesophagus*), dạ dày (*gaster*), ruột non gồm 3 phần: tá tràng (*duodenum*), hông tràng (*jejulum*) và hồi tràng (*ileum*), ruột già (*intestinum cranium*) và trực tràng (*intestinum rectum*).

Trong quá trình tiêu hoá, sự phân huỷ của các thức ăn chính (đạm, hydracarbon, lipit...) được thực hiện dưới tác dụng của hệ thống enzym tuyến nước bọt, enzym dạ dày, ruột, enzym tuyến tuy và dịch mật được tạo ra trong gan. Các sản phẩm phân huỷ của các loại thức ăn chính, các dịch và muối khoáng được hấp thu từ hệ thống ruột qua nhiều quá trình vận chuyển và đổ vào hệ thống tuần hoàn của cơ thể. Các enzym tiêu hoá và một số sản phẩm phản ứng (xem bảng 4.3).

*Bảng 4.3. Các enzym tiêu hoá*

Enzym	Nơi sản sinh	Tiêu hoá
<i>Ptyalin</i>	Tuyến nước bọt	Tinh bột
<i>Pepsin (endopeptidaza)</i>	Biểu mô dạ dày	protein
<i>Enterochinaza</i>	Biểu mô tá tràng	Hoạt hoá tripsin
<i>Chymotripsin (endopeptidaza)</i>	Tuyến tuy	Đạm và các polypeptit
<i>Carboxipeptidaza (Exopeptidaza)</i>	Tuyến tuy	Đạm và các polypeptit

<i>Pankreas lipaza</i>	Tuyến tuy	Glyxerit
<i>Pankreas <math>\alpha</math>-amylaza</i>	Tuyến tuy	Disaccarit
<i>Ribonucleaza</i>	Tuyến tuy	Axit ribonucleic
<i>Deoxiribonucleaza</i>	Tuyến tuy	Axit deoxiribonucleic
<i>Aminopeptidaza (Exopeptidaza)</i>	Biểu mô dạ dày	Đạm và các polypeptit
<i>Dipeptidaza</i>	Biểu mô dạ dày	Các dipeptit

Các quá trình tiêu hoá chủ yếu xảy ra ở dạ dày và tá tràng.

- Trong dạ dày, thức ăn đã chứa các enzym phân huỷ tinh bột của tuyến nước bọt được trộn lẫn với dịch dạ dày (chứa khoảng 0,5% axit HCl), với pepsinogen và với các enzym phân huỷ peptit. Pepsin (enzym phân huỷ đạm ban đầu) được tạo thành tự động từ pepsinogen khi độ pH của dịch dạ dày giảm. Cũng khi đó, trong biểu mô dạ dày, sản sinh ra tác nhân bên trong trộn lẫn vào thức ăn để tạo điều kiện cho sự hấp thu vitamin B<sub>12</sub> trong ruột non. Trung tâm phê vị (*vagus*) của hệ thần kinh thực vật có nhiệm vụ điều khiển sự sản xuất dịch vị tiêu hoá của dạ dày tuỳ thuộc vào thành phần của thức ăn.

- Kết nối với tá tràng là các đường dẫn mật và tuyến tuy. Ở đây, các thức ăn đã phân huỷ một phần được nhào trộn tiếp với các enzym tuyến tuy (tripsin và chymotripsin) và với dịch mật của gan. Sự sản sinh và sử dụng các axit mật (bilirubin, cholesterol, mucin và muối canxi) do các hoóc môn được tạo ra trong tá tràng điều khiển. Mật như là chất hoạt hoá enzym *lipaza* đóng vai trò trong việc tiêu hoá mỡ. Sự tiêu hoá thức ăn, tạo ra các sản phẩm hydrat-cacbon, mỡ, đạm và các axit nucleic thích hợp cho việc hấp thu được kết thúc trong tá tràng. Các chất dinh dưỡng được hấp thu ở phần đầu và giữa ruột non, trước tiên được đưa qua gan để khử độc, sau đó chúng được chuyển vào vòng tuần hoàn lớn.

Nước và các muối khoáng được hấp thu chủ yếu trong ruột già, các cặn tiêu hoá không sử dụng được làm đặc và đưa xuống trực tràng. Hệ thống vận chuyển của phần cuối của ruột già được kết nối trực tiếp với hệ tĩnh mạch thu hồi (vòng tuần hoàn lớn). Liên kết này được sử dụng để điều chế các chế phẩm thuốc đặt qua hậu môn và thuốc không cần qua gan để trực tiếp hấp thu vào máu. Thức ăn qua đường tiêu hoá, nhào trộn trong dạ dày, ruột do các hệ thần kinh thực vật giao cảm và phó giao cảm điều khiển. Các bệnh về dạ dày và đường ruột thường do rối loạn các quá trình tiêu hoá và tái hấp thu gây ra. Các thuốc tác dụng lên hệ thống tiêu hoá được phân làm 3 nhóm sau.

- Các chất hỗ trợ tiêu hoá
- Thuốc nhuận tràng
- Thuốc gây nôn và chống nôn

### 3.1. Thuốc hỗ trợ tiêu hoá

Trong quá trình sản sinh dịch tiêu hoá (các quá trình do hệ thần kinh-hooc môn điều khiển) có thể xuất hiện các rối loạn tiêu hoá do có nhiều mầm bệnh khác nhau gây ra. Chúng ta có thể can thiệp vào quá trình này bằng nhiều loại thuốc thích hợp, đưa hoạt động của hệ thống tiêu hoá trở lại bình thường.

Trên quan điểm điều trị, các thuốc hỗ trợ tiêu hoá quan trọng cần có các chức năng như:

- *Tăng cường giải phóng dịch tiêu hoá*
- *Bổ sung thiếu axit dạ dày và trung hòa axit dạ dày dư thừa*
- *Kích thích và ức chế enzym tiêu hoá*
- *Điều chỉnh rối loạn giải phóng dịch mật*

#### a. *Tăng cường giải phóng dịch tiêu hoá*

Dịch tiêu hoá (nước bọt, dịch vị dạ dày, dịch tuy, dịch ruột) được sản sinh phụ thuộc chủ yếu vào thành phần, khối lượng và chất lượng thức ăn. Sự hình thành của chúng do các hooc môn kích thích (gastrin, secretin) hay ức chế (enterogastron) của hệ thống thần kinh thực vật hay chính trong hệ thống tiêu hoá chi phổi. Khối lượng tổng số của chúng vào khoảng 5 - 6 lít/ngày. Trong đó, có 1 - 1,5 lít nước bọt, 1 - 2 lít dịch dạ dày, 0,6 - 0,8 lít dịch tuy và 2 lít dịch ruột. Để tăng cường giải phóng dịch tiêu hoá, có thể dùng chất cay hay dịch chiết cỏ ancol của các rau thơm kích thích vào niêm mạc, dạ dày và màng ruột.

#### b. *Bổ sung thiếu axit dạ dày và trung hòa thừa axit dạ dày*

Độ pH bình thường của dịch dạ dày vào khoảng 1 - 1,5. Hàng ngày, dạ dày giải phóng khoảng 70ml axit HCl 10%. Nếu trữ lượng axit giảm, sẽ làm giảm sự hoạt hoá pepsinogen, dẫn đến tiêu hoá đậm không đạt yêu cầu. Để kích thích sản sinh HCl có thể sử dụng các chất cay, coffein, rượu醪, xung kích thích cholinerg, gastrin và histamin. Trong nhiều trường hợp, có

thể đưa trực tiếp các loại axit (HCl, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, axit chanh, axit succinic...) vào, để khởi động việc sản xuất gastrin của dạ dày, qua đó tăng cường khả năng sản xuất HCl và pepsin, như vậy có thể điều chỉnh lại lượng axit thiếu. Trong trường hợp thiếu axit do thiếu dịch tuy có thể sử dụng các chế phẩm enzym thích hợp. Trong trường hợp thừa axit, nguyên nhân chủ yếu do hệ thần kinh, quan trọng nhất là do lượng mucin có tác dụng như dung dịch đậm cân bằng, bảo vệ màng tuyến nước bọt bị thiếu. Để điều trị thừa axit, một mặt có thể sử dụng các chất trung hoà axit (NaHCO<sub>3</sub>, CaCO<sub>3</sub>, MgO, Al(OH)<sub>3</sub>...), mặt khác có thể dùng các thuốc an thần, các chất ức chế phó giao cảm để loại bỏ các nguyên nhân do hệ thần kinh gây ra.

#### c. Kích thích và ức chế enzym tiêu hoá

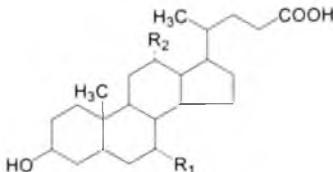
Sự sản xuất tiêu dịch tiêu hoá đi theo nó là hoạt tính của các enzym các tuyến nước bọt, tuy, dạ dày và ruột bị giảm. Các chế phẩm lên men vi sinh điều chế từ cơ thể động vật có thể dùng bổ sung sự thiếu enzym. Các chế phẩm enzym dạ dày (thu được từ dạ dày lợn, cừu, bò...) chủ yếu chứa pepsin được sử dụng rộng rãi, nhưng việc dùng điều trị vẫn còn là một câu hỏi chưa lời giải đáp do có thể dùng các axit làm tăng khả năng sản xuất pepsinogen và pepsin. Quan trọng hơn là các chế phẩm enzym phân huỷ xenlulozơ điều chế từ tá tràng và tuyến tuy của động vật và các chế phẩm chứa các axit mật (Dipankrin, Lukullin, Cotazym). Trong trường hợp viêm tuyến tuy hoặc sau phẫu thuật để tránh hiện tượng tự tiêu hoá mô tuyến tuy cần ức chế hoạt tính của các enzym. Trong trường hợp này, có thể sử dụng các chế phẩm có tính chất ức chế proteaza (Kallikrein - inhibitor xem Chương hooc môn), các thuốc chứa polypeptit điều chế từ các mô động, thực vật (Gordox, Impirol).

#### d. Tăng cường giải phóng dịch mật

Dịch mật thường xuyên được sản xuất trong gan, sau đó được làm đặc gấp 10 lần và được tích trữ trong túi mật. Nó được đổ vào tá tràng tự động trong quá trình tiêu hoá, tùy thuộc vào sự cần thiết cùng với các hooc môn tá tràng (secretin, cholecistokinin). Trong trường hợp các bệnh về gan hay sỏi mật có thể dùng thuốc tăng cường sản xuất dịch mật. Sự tăng cường giải phóng dịch mật sẽ làm giảm khả năng hình thành sỏi mật và làm sạch các đường dẫn dịch mật trong gan, tránh được các quá trình viêm tây. Các chất

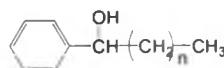
tăng cường sản xuất dịch mật (*cholalog agents*) có thể được phân làm 2 nhóm trên cơ sở tác dụng của chúng như sau.

- Các thuốc tăng cường sản xuất dịch mật của gan (*Cholereticum*)
- Các thuốc tăng cường giải phóng dịch mật ra khỏi túi mật (*Cholekineticum*)



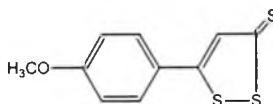
4.88a Axit cholic R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OH

4.88b Axit deoxicholic R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>=OH

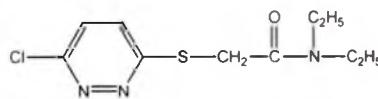


4.89a Phenylpropanol (n = 1)

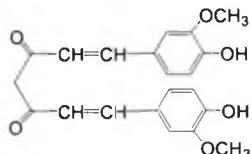
4.89b Phenylpentanol (n = 3)



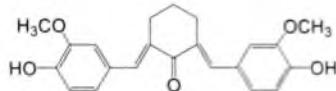
4.90 Anethontrition



4.91 Orgallin



4.92 Curcumin



4.93 Cyclovalon

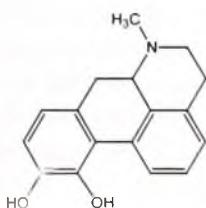
Các thuốc tăng cường sản xuất dịch mật của gan có nguồn gốc tự nhiên (cũng là các chất có hoạt tính tốt nhất) chính là các axit mật, axit cholic (4.88a) và axit deoxicholic (4.88b). Các chất tổng hợp khác là phenylpropanol (4.89a) và phenylpentanol (4.89b) thuộc dẫn xuất benzyl ancol. Các chất anethontrition (4.90), orgallin (4.91), Curcumin (4.92) và cyclovalon (4.93) là các thuốc vừa có tác dụng tăng cường giải phóng dịch mật ra khỏi túi mật (*Cholekineticum*), vừa có tác dụng tăng cường sản xuất dịch mật (*Cholereticum*).

### 3.2. Thuốc gây nôn và chống nôn (*emetica* và *antiemetic*)

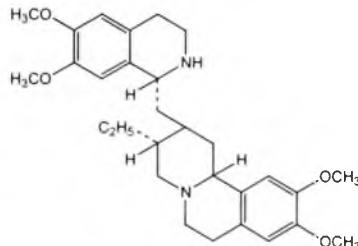
Nôn (*vomit*) là một phản ứng tự vệ phức tạp của cơ thể, làm nhẹ dạ dày (đưa các chất ra khỏi dạ dày). Các triệu chứng kích thích phó giao cảm mạnh thường gây ra sự buồn nôn trước khi nôn. Các nguyên nhân gây nôn và cơ chế nôn rất đa dạng, trong đó trung tâm gây nôn nằm trong não. Liên kết với trung tâm nôn là các nhánh thần kinh phế vị được sắp đặt gần vùng khói mào (*trigger zona*). Vùng này sẽ truyền xung gây phản ứng nôn tới trung tâm gây nôn trong các trường hợp có thai, đi biển, đi máy bay hoặc dưới tác dụng của các thuốc morphin, apomorphin, kháng sinh...

Trong các trường hợp khác (tác dụng cơ học, mùi vị, kích thích thị giác, tâm lý....) các tín hiệu thông qua thần kinh não thích hợp sẽ đến được trung tâm gây nôn. Các phản xạ gây nôn có nguồn gốc dạ dày do các chất gây nôn liên kết vào các nút giao tiếp cuối nhạy cảm "*emetic*". Do sự đa dạng của cơ chế gây nôn, nên sự nôn thường đi kèm với nhiều loại bệnh như tác dụng phụ của thuốc hoặc do bị ngộ độc.

Trong thực tế, những thuốc gây nôn (*emeticum*) quan trọng là các chất có tác dụng lên vùng khói mào (*trigger zona*) như apomorfin (4.94), hay hoạt chất emetin (4.95) và CuSO<sub>4</sub> có tác dụng gây phản ứng nôn lên thành dạ dày. Tuy rằng, CuSO<sub>4</sub> rất độc, song dung dịch 1% của nó có tác dụng gây nôn mạnh và trong thực tế nó không được hấp thu, còn emetin cũng có tác dụng gây nôn mạnh nhưng ít được sử dụng do các tác dụng phụ của nó.



4.94 Apomorfín

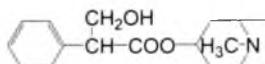


4.95 Emetin

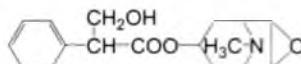
Chống nôn là biện pháp điều trị triệu chứng quan trọng hơn là gây nôn. Các chất chống nôn tốt (*antiemeticum*) có khả năng ngăn cản mạnh thông tin gây nôn đến trung tâm thần kinh gây nôn, tác dụng tốt đến nhiều cơ chế gây

nôn khác nhau, nhưng không gây trầm cảm lâu dài và mạnh đên trung ương thần kinh hoặc các tác động phụ khác. Các thuốc chống nôn, bên cạnh tác dụng chính, còn có thể dùng chỉ định điều trị các bệnh khác như: thuốc ngủ, an thần, ức chế thần kinh phó giao cảm (*parasympatholyticum*), một vài đại diện nhóm antihistamin...

- Các thuốc ức chế thần kinh phó giao cảm (*parasympatholyticum*) có tác dụng chống nôn tốt như atropin (4.96) và scopolamin (4.97).



4.96 Atropin



4.97 Scopolamin

- Các antihistamin có tác dụng an thần mạnh từ dẫn xuất phentiazin như Prometazin (Pipolphen 2.27b), Thiethylperazin (Torecan), hay các antihistamin có hoạt tính ức chế thần kinh phó giao cảm như Diphenhydramin (Benzadryl), Chloccyclizin có tác dụng chống nôn tốt.

- Các hợp chất barbiturat và các thuốc ngủ khác cũng có tác dụng chống nôn. Đặc biệt clobutanol sử dụng cho mục đích này rất tốt và thường dùng kết hợp với các thuốc antihistamin.

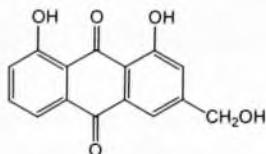
### 3.3. Thuốc nhuận tràng (*laxantia*)

Các thuốc nhuận tràng có tác dụng đẩy nhanh quá trình đào thải cặn bã thức ăn, hỗ trợ đào thải làm nhẹ cho hệ thống ruột. Các thuốc nhuận tràng được chỉ định dùng khi ăn uống không thích hợp, những thay đổi của hệ thống ruột hoặc hệ thống thần kinh, các yếu tố tâm lý hoặc viêm hệ thống ruột. Bệnh mất sức thường ruột nặng thường sử dụng thuốc kích thích thần kinh phó giao cảm có hoạt tính mạnh để điều trị. Trong trường hợp co rút ruột có thể dùng thuốc dẫn cơ trơn để bình thường hoá hoạt động của ruột.

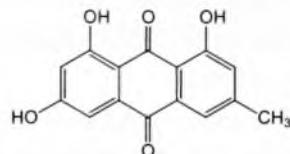
Các thuốc nhuận tràng có hoạt tính trung bình như các dung dịch muối 1-2% Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MgSO<sub>4</sub> có vị cay tự nhiên được dùng để làm tăng lượng nước của cặn thải và chúng dễ dàng được đưa ra khỏi cơ thể.

Các thuốc nhuận tràng có hoạt tính kích thích thành ruột như các chất có nguồn gốc tự nhiên antranol-glucozit hay các chất tổng hợp như Phenolftalein, Acetphenolisatin và Bisacodyl cũng thường được dùng để điều trị.

Trong trường hợp các antranol-glucozit khi vào trong cơ thể các chất **4.98** và **4.99** được giải phóng có hoạt tính nhuận tràng chủ yếu tác dụng kích thích lên ruột già, tăng cường nhu động ruột. Thuốc này có thể sử dụng ở dạng bột, viên nén và thường được sử dụng trong các chế phẩm thuốc nhuận tràng (Artin, Neocarbolax).



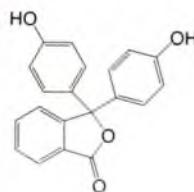
**4.98**



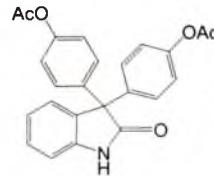
**4.99**

Các chất phenolftalein (**4.100**), Acetophenolisatin (**4.101**) và Bisacodyl (**4.102**) cũng có tác dụng kích thích lên ruột già. Chúng có hoạt tính cao hơn các antranolglycozit, dùng liều cao hơn mà không gây đau đớn. Đặc biệt, phenolftalein không độc và được hấp thu khoảng 15 - 20% trong ruột non, do vậy tác dụng của nó có thể kéo dài 2 - 3 ngày.

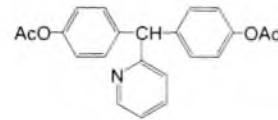
Trong số các thuốc nhuận tràng dạng dầu, các dầu parafin không bị hấp thu, về mặt lí học nó làm trơn thành ruột hơn. Dầu *Ricinus* không chỉ có tác dụng lí học làm trơn, mà còn có tác dụng tăng nhu động ruột, do trong ruột non dưới tác dụng của enzym *lipaza* từ các glycerit, các axit ricinolic có hoạt tính kích thích ruột non được giải phóng. Dầu *Ricinus* có hoạt tính tốt, không độc và kích thích nhuận tràng.



**4.100** Phenolftalein



**4.101** Acetophenolisatin



**4.102** Bisacodyl

#### IV.4. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ HÔ HẤP

Hệ hô hấp có nhiệm vụ cung cấp oxi và thải sản phẩm trao đổi chất  $\text{CO}_2$  của các cơ quan trong cơ thể. Hệ thống hô hấp gồm:

Phản hô hấp trên: Mũi, ống mũi, khí quản

Phản hô hấp dưới: Thanh quản, phổi gồm phế quản (*bronchus*) và phế nang (*alveolar*)

Chức năng chính của phế quản là làm sạch khí được hít vào, các bụi bẩn của không khí được tuyến màng phế quản giữ lại trong phản bài tiết. Sự trao đổi  $\text{O}_2-\text{CO}_2$  được thực hiện trong các túi phổi. Công việc hô hấp hít vào thở ra theo nhịp do trung tâm hô hấp của hệ thần kinh trung ương điều khiển, tùy thuộc vào các tín hiệu hóa học chuyển đến trung tâm (tuỳ thuộc vào nồng độ của  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  và  $\text{H}^+$  của máu).

Phản ứng tự vệ đặc biệt của hệ thống hô hấp là ho, có tác dụng chống lại sự tạo thành đờm trong các phế quản. Sự bài tiết của phế quản không bình thường cà về khối lượng và chất lượng sẽ truyền tín hiệu từ bộ phận cảm nhận ở các nút cuối thần kinh của màng phế quản tới trung tâm gây ho của hệ thần kinh trung ương, sau đó kích thích trung tâm vận khí tạo ra phản ứng ho. Các bệnh viêm đường hô hấp nguồn gốc vi khuẩn và virut hoặc các phản ứng dị ứng thường gây tổn hại tới khả năng bài tiết của phế quản. Sự ho mạnh và kéo dài gây cho toàn bộ cơ thể suy sụp cần được điều trị.

Các thuốc tác dụng lên hệ hô hấp gồm.

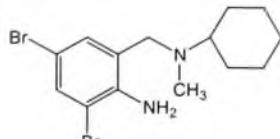
- Thuốc dẫn co thắt cơ thực hiện hô hấp (*broncholytica*)
- Thuốc tiêu đờm (*expectorentia*)
- Thuốc ho (*antitussive*)

a. *Thuốc dẫn co thắt cơ hô hấp*

Các thuốc giảm ho thuộc nhóm các chất kích thích thụ thể  $\beta$ . Những chất này có hoạt tính kích thích thụ thể  $\beta$ , qua đó làm dẫn hệ thống cơ phế quản ví dụ: Isoprenalin (4.11a), Orciprenalin (4.11b),...

### b. Thuốc tiêu đờm

Các thuốc tiêu đờm có tác dụng tăng cường bài tiết đờm ra khỏi các phế quản, nó có tác dụng làm loãng đờm, tăng khả năng cơ động của đờm và hỗ trợ ho khạc ra khỏi cơ thể. Các thuốc có tác dụng này là các hoạt chất Bisolvon (4.103), Emetin, các muối amoni, các loại dầu gió (dầu eucalyptus). Các loại dầu có thể sử dụng qua đường hô hấp hoặc các chế phẩm tiêm dưới da.

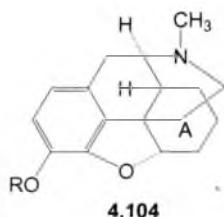


4.103 Bisolvon

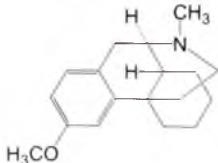
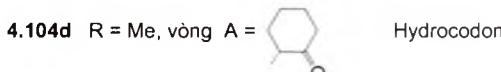
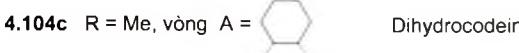
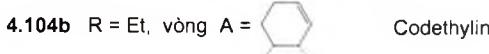
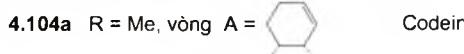
### c. Thuốc ho

Các thuốc ho thường sử dụng nhất là các hoạt chất làm giảm các xung gây ho, chúng làm giảm độ nhạy trung tâm gây ho của hệ thần kinh trung ương. Các chất này có cấu trúc gần giống với các thuốc giảm đau và các thuốc ngủ.

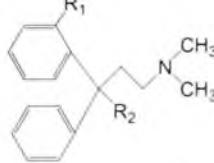
#### • Các thuốc ho dẫn xuất morphin và methadon



4.104



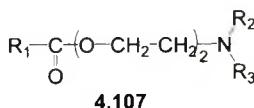
4.105 Dextromethorphan



4.106a Normethadon (R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=CO-Et)

4.106b Chlofedanol (R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=OH)

Các hợp chất 4.104a-d là các dẫn xuất của morfin không gây nghiện, nhưng có tác dụng phụ là giảm đau và an thần. Tác dụng phụ của dextrometorphan (4.105) là nhỏ nhất. Các dẫn xuất methadon 4.106a-b: trong thực tế Chlofedanol hầu như không có tác dụng phụ. Các tác động phụ của các chất giảm ho chủ yếu là ức chế trung tâm hô hấp. Về mặt này, bằng việc sử dụng các thuốc giảm ho este có tính bazơ 1.107a-d có thể khắc phục được.

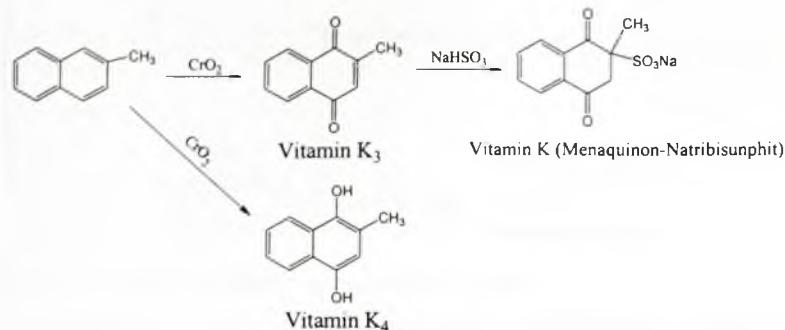


<b>4.107a</b>		$\text{R}_2 = \text{Et}$	$\text{R}_3 = \text{Et}$	Oxeladin
<b>4.107b</b>		$\text{R}_2 = \text{Et}$	$\text{R}_3 = \text{Et}$	Pentoxiverin
<b>4.107c</b>		$\text{R}_2 = \text{Et}$	$\text{R}_3 = \text{Et}$	Dimethoxanat
<b>4.107d</b>		$-(\text{CH}_2)_5-$		Pipazethat

## IV.5. TỔNG HỢP THUỐC TÁC DỤNG LÊN CƠ QUAN

### 5.1. Thuốc cầm máu (vitamin K)

Vitamin K<sub>3</sub> (Menadiol, 2-Metyl-1,4-naphthoquinon), Vitamin K<sub>4</sub> (Menadion, 2-Metyl-1,4-naphthohydroquinon), có tác dụng cầm máu tốt, thúc đẩy protein máu tạo thành protrombin chúng là các hoạt chất trong thuốc tiêm, thuốc viên Vitaplex K. Tổng hợp các vitamin K<sub>3</sub> và K<sub>4</sub> được tiến hành theo sơ đồ *hình 4.1*.

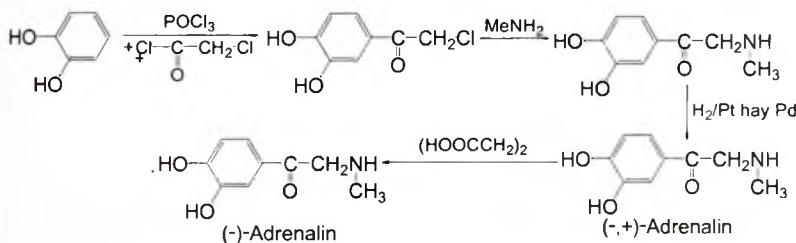


**Hình 4.1.** Sơ đồ tổng hợp vitamin K

## 5.1. Thuốc tăng huyết áp

### a. Adrenalin

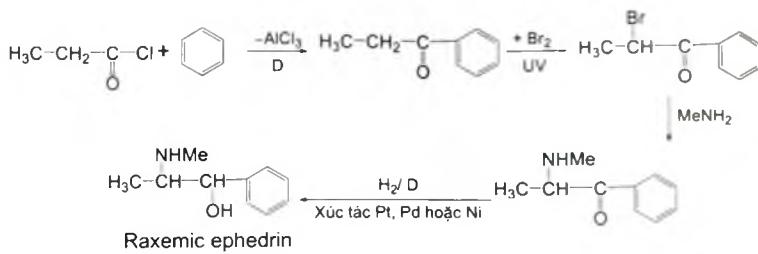
Adrenalin có tác dụng co mạch mạnh, gây tăng huyết áp nhanh, được sử dụng điều trị khi tuần hoàn ngoại vi không đảm bảo. Nó được sử dụng ở dạng tiêm, điều trị viêm và chảy máu các màng (mũi), nó là hoạt chất dạng muối HCl trong thuốc tiêm Tonogen. Adrenalin được tổng hợp theo sơ đồ hình 4.2.



**Hình 4.2.** Sơ đồ tổng hợp adrenalin

### b. Ephedrin

Ephedrin.HCl là tinh thể bột trắng, không mùi, vị đắng, tan tốt trong nước, tan vừa phải trong cồn, không tan trong ête và CHCl<sub>3</sub>, là thuốc kích thích giao cảm, tăng huyết áp, chống hen suyễn, được tổng hợp theo sơ đồ hình 4.3.

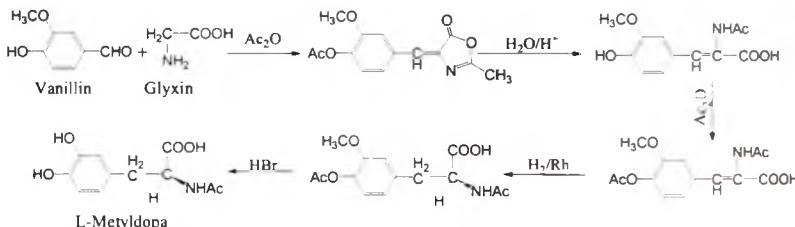


**Hình 4.3.** Sơ đồ tổng hợp ephedrin

## 5.2. Thuốc giảm huyết áp, úc ché giao cảm

### a. Thuốc giảm huyết áp metyldopa

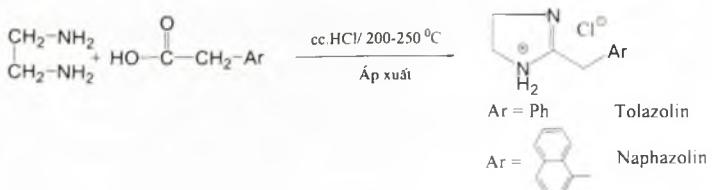
Metyldopa là bột tinh thể màu trắng không mùi, tan ít trong nước và còn là chất lưỡng tính có thể tạo muối với cả axit và bazơ. Metyldopa được tổng hợp theo phương pháp dưới đây (*hình 4.4*).



**Hình 4.4.** Sơ đồ tổng hợp L-metyldopa

### b. Thuốc úc ché giao cảm ( $\alpha$ -sympathometicum)

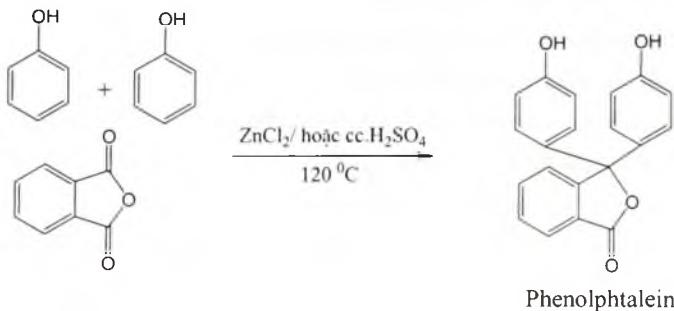
**Tolazolin và Naphazolin:** Tolazolin ở dạng bazơ có điểm nóng chảy 62°C, dạng muối HCl nóng chảy ở 170 - 176°C. Nó được sử dụng chủ yếu khi rối loạn tuần hoàn ngoại vi, ngoài ra còn có tác dụng kháng histamin, kích thích phổi giao cảm, được sử dụng ở dạng tiêm dưới tên thương phẩm Priscol. Còn Naphazolin được dùng để chữa viêm và phòng rộp các màng (mũi), chống nghẹt thở. Chúng được tổng hợp theo sơ đồ *hình 4.5*.



**Hình 4.4.** Sơ đồ tổng hợp tolazolin và naphazolin.

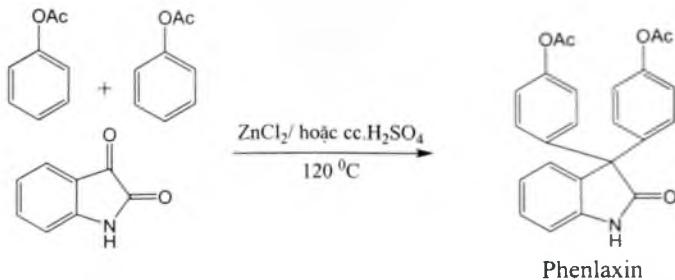
### 5.3. Thuốc nhuộm tràng

Phenolftalein là thuốc nhuộm tràng lâu đời và phổ biến nhất, lần đầu tiên được tổng hợp vào năm 1880. Khả năng nhuộm tràng của phenolftalein - được phát hiện vào năm 1901 (*Vamossy*). Phenolftalein kết tinh dạng tinh thể bột màu trắng, hoặc trắng vàng, không mùi vị, không tan trong nước, tan vừa phải trong cồn và ete, không độc, là hoạt chất trong thuốc viên Darmol hoặc Koprol, có thể được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng sau.



Phenolphthalein

Phenlaxin cũng giống như Phenolftalein có hoạt tính nhuộm tràng nhưng tác dụng mạnh gấp 17 lần. Phenlaxin là tinh thể bột màu trắng hoặc trắng xám, có mùi dấm nhẹ, không vị, nóng chảy ở 248 - 258°C. Nó là hoạt chất chính trong thuốc viên Taxin, được tổng hợp theo phương pháp sau.



## CÂU HỎI ÔN TẬP

- Hãy trình bày về các thuốc tác dụng lên máu?
  - Thuốc tác dụng lên sự tạo máu.
  - Thuốc gây đông máu và chống đông máu.
- Thuốc tác dụng lên hệ tim, mạch?
  - Hoạt động và cơ chế điều khiển hệ tuần hoàn.
  - Thuốc kích thích thụ thể giao cảm  $\alpha$  và  $\beta$ .
  - Thuốc ức chế thụ thể giao cảm  $\alpha$  và  $\beta$ .
  - Thuốc giảm huyết áp và dẫn mạch cục bộ, thuốc chữa xơ vữa động mạch và thuốc tăng huyết áp
- Thuốc tác dụng lên hệ thống tiết niệu?
  - Thận và cơ chế điều khiển chức năng thận.
  - Các phương pháp gây tác dụng lợi tiểu.
  - Các dẫn xuất xantin, pyrimidin và triazin.
  - Các hợp chất hữu cơ thuỷ ngân.
  - Các sunphonamit.
  - Axit etacrylic.
  - Các chất có hoạt tính kháng aldosteron.

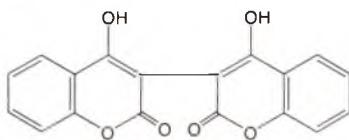
4. Thuốc tác dụng lên hệ thống tiêu hoá?
- Tăng cường giải phóng dịch tiêu hoá.
  - Bổ sung sự thiếu axit dạ dày và trung hoà thừa axit dạ dày.
  - Kích thích và ức chế enzym tiêu hoá.
  - Điều chỉnh rối loạn giải phóng dịch mật.
5. Thuốc tác dụng lên hệ hô hấp?
- Thuốc giãn cơ thắt cơ thực hiện hô hấp (*broncholytica*).
  - Thuốc tiêu đờm (*expectorentia*).
  - Thuốc ho (*antitussive*).

## BÀI TẬP

**IV.1.** Niketamit (*N,N*-dietylnicotinamit) là thuốc trợ tim, có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp khác nhau. Hãy trình bày phương pháp điều chế niketamit từ:

- Axit nicotinic (axit piridin-3-carboxylic).
- Quinolin.

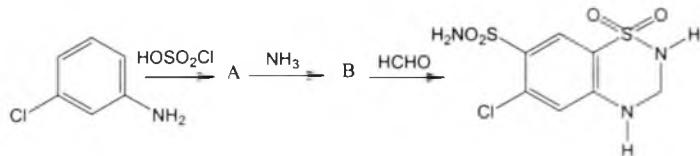
**IV.2.** Một số dẫn xuất của cumarin, trong đó có dicumarol, có tác dụng chống đông máu, dùng trong điều trị tắc mạch, viêm tĩnh mạch... Từ metyl salixylat (metyl *o*-hidroxibenzoat) và các hóa chất hữu cơ, vô cơ cần thiết, hãy lập sơ đồ phản ứng điều chế dicumarol.



Dicumarol

**IV.3.** Procainamid clohidrat (hay 4-amino-N-[2-(diethylamino)-etyl]-benzanamit clohidrat) là thuốc điều trị loạn nhịp tim phân nhóm Ia. Hãy đề xuất phương pháp tổng hợp thuốc trên từ *p*-nitrobenzoyl clorua và các hoá chất vô cơ, hữu cơ cần thiết.

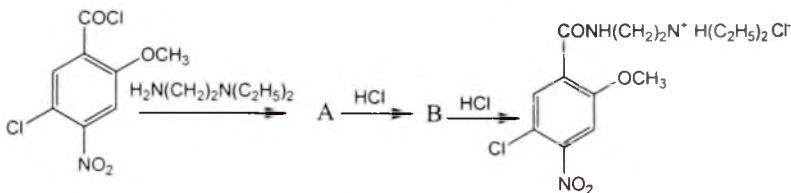
**IV.4.** Hidrochlorothiazid (6-chloro-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamit-1,1-dioxit) là thuốc điều trị bệnh tăng huyết áp và thuốc lợi tiểu. Hãy hoàn thành các phương trình phản ứng tổng hợp thuốc theo sơ đồ sau:



Hidrochlorothiazid

Khi đun nóng dung dịch kiềm chứa hidrochlorothiazid thì sẽ xảy ra hiện tượng gì? Viết phương trình phản ứng và giải thích.

**IV.5.** Metaclopramid là thuốc tổng hợp, có tác dụng chống nôn mạn và điều hoà nhu động ruột, có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau. Hãy hoàn thành các phương trình phản ứng tổng hợp thuốc theo sơ đồ sau.



## Chương V

# HOOC MÔN VÀ CÁC THUỐC TUYẾN NỘI TIẾT

### V.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ HOOC MÔN

Các quá trình sinh hoá xảy ra trong các tế bào cũng như sự hoạt động của các cơ thể sống thường xuyên phải thay đổi nhằm thích nghi với điều kiện sống xung quanh. Quá trình phát triển của các cơ quan người (động vật), bên cạnh hệ thống thần kinh thực vật, còn có một hệ thống điều khiển khác đó là hệ thống hooc môn hay hệ thống nội tiết (*endocrin*). Hai hệ thống này hoạt động dưới sự điều khiển của hệ thần kinh trung ương. Do vậy, Y học hiện đại gọi hệ thống này là hệ thống “*Thần kinh – Nội tiết*” (*Neuron – Endocrin*).

“Hooc môn” (tiếng Hy Lạp *hormáo* = tăng cường, kích thích...) lần đầu tiên được Starling và Bayliss sử dụng để đặt tên cho secretin sinh ra ở tá tràng (1905). Sau này, người ta đã đưa ra điều kiện cần và đủ để một hợp chất được coi là hooc môn như sau.

1) *Hoạt tính của hooc môn được phát huy tác dụng ở nồng độ rất thấp, gọi là nồng độ hooc môn (khoảng  $< 10^{-8}$  mol/l).*

2) *Hooc môn là các chất có hoạt tính khác nhau tác dụng thông qua huyết tương (blood plasma): các vitamin, các sản phẩm cung cấp cho sự trao đổi chất như glucozơ, amino axit, axit sữa và gần đây các chất truyền tín hiệu thần kinh cũng được coi là các hooc môn thần kinh (neurohormon).*

3) *Hooc môn không nhất thiết phải do tuyến nội tiết tạo ra. Các hooc môn cơ quan như: Secretin trong tá tràng, angiotenzin trong máu, thậm chí cả các prostaglandin (đến nay vẫn chưa được làm sáng tỏ nơi nào trong cơ thể sản sinh ra chúng).*

Hooc môn có thể được phân loại dựa trên các cơ sở cấu trúc hoá học, cơ quan sản sinh, hoạt tính, khoảng thời gian phát huy tác dụng.

*a. Trên cơ sở cấu trúc hóa học*

1. Các hooc môn protein, proteo - hooc môn ví dụ như: somatotropin
2. Các hooc môn peptit ví dụ như: ACTH, insulin, ...
3. Các hooc môn amino axit ví dụ như: tirozin
4. Các hooc môn steroid ví dụ như: Các hợp chất corticoit
5. Các dẫn xuất axit béo ví dụ như: Các hợp chất prostaglandin

*b. Trên cơ sở cơ quan sản sinh*

**1. *Đo các tuyến nội tiết sinh ra***

- + Hooc môn tuyến yên (*Hypophysis*)
- + Hooc môn tuyến giáp (*Thyroid*)
- + Hooc môn tuyến tụy (*Pankrea*)
- + Hooc môn tuyến thượng thận (*Adrenal gland*)
- + Hooc môn tuyến sinh dục (*Gonad*)

**2. *Không đo các tuyến nội tiết sinh ra***

- + Hooc môn dạ dày, ruột: Secretin, gastrin
- + Hooc môn máu: Angiotenzin, plasmakinin
- + Hooc môn từ cung (*placenta=nhau thai*): Relaxin, hooc môn *placenta*
- + Các chất truyền tín hiệu thần kinh (*Neurohormon*): acetylcholin, noradrenalin, dopamin, serotonin, amino axit bơ...
- + Các chất prostaglandin trong rất nhiều cơ quan trong cơ thể

**3. *Các hooc môn hypothalamus:* Các hooc môn điều phối (releasing hormon)**

*c. Trên cơ sở hoạt tính của hooc môn*

1. *Hooc môn glandotrop:* Tác dụng cụ thể của nó là hướng nội hoặc ngoại tiết. Ví dụ các hooc môn gonadotrop có tác dụng điều hòa tuyến sinh dục, các hooc môn *hypothalamus* gồm các hooc môn điều phối sản sinh ra hooc môn các tuyến do nó điều khiển như tuyến yên (*hypophysis*).

2. *Hooc môn trao đổi chất:* Điều chỉnh sản phẩm trao đổi chất nào đó trong cơ thể (*xây dựng, phân hủy, sinh tổng hợp và đào thải*) ví dụ: insulin điều tiết quá trình trao đổi chất đường và lipit.

**3. Hooc môn thần kinh (neurohormon):** Các chất truyền tín hiệu, đảm bảo truyền trực tiếp tín hiệu thần kinh giao cảm giữa các đầu nút thần kinh và nơi phát huy tác dụng.

**d. Trên cơ sở thời gian phát huy tác dụng**

**1. Hooc môn tác dụng nhanh:** phát huy tác dụng chỉ sau vài phút được sản sinh ra.

**2. Hooc môn tác dụng chậm:** sau khoảng 12 - 24 giờ sinh ra mới phát hiện thấy có tác dụng.

Một điều đặc biệt là, cùng một hooc môn có thể có tác dụng nhanh hoặc chậm tuỳ thuộc vào nơi nó tác động. Ví dụ: insulin chỉ sau vài phút đã thấy tác dụng tăng khả năng thẩm thấu của glucozơ, amino axit, axit béo qua các màng tế bào cơ. Tuy nhiên, chỉ sau thời gian khá dài mới phát hiện thấy nó còn có tác dụng lên quá trình sinh tổng hợp protein.

**Cơ chế tác dụng phản hồi**

Sự sản sinh và giải phóng hooc môn, trong mọi trường hợp đều theo một cơ chế tác dụng phản hồi quyết định. Phần lớn các trường hợp là cơ chế tác dụng ngược âm, nghĩa là sự giải phóng hooc môn bậc II, hay sản phẩm trao đổi chất, hoặc sự tạo thành của chúng do hooc môn bậc I kích thích. Do vậy, sự trao đổi chất hoặc sự cân bằng có khả năng bị phong bế. Việc hooc môn bị mất hoạt tính hay bị đào thải đều được thực hiện trong máu. Gan liên tục phân huỷ các hoạt chất bằng enzym, còn thận làm nhiệm vụ đào thải chúng ra khỏi cơ thể. Nếu hooc môn không được sản sinh liên tục thì chỉ khoảng sau 24 giờ, phần lớn các hooc môn trong máu sẽ hết.

**Mối tương quan tương hỗ giữa các hooc môn**

*Cơ chế tác dụng phản hồi còn có nghĩa là các hooc môn bậc II được tạo thành do tác dụng của hooc môn bậc I, và nồng độ của hooc môn bậc II có tác dụng ngược lại đối với sự giải phóng của hooc môn bậc I.*

Như đã biết, các hooc môn tuyến thượng thận, tuyến sinh dục và tuyến giáp (ACTH, FSH, LH, TSH) được sản sinh dưới sự điều khiển của các hooc môn tuyến yên (*hypophysis*), còn các hooc môn tuyến yên lại do hooc môn *hypothalamus* (phần dưới của não giữa) điều phối. Do vậy, dưới tác dụng của các hooc môn *hypothalamus* thích hợp: ACTH do CRH; FSH và LH do FRH và LRH; TSH do TRH điều phối được sản sinh ra. Trong trường hợp,

các hooc môn bậc II trong máu tăng quá mạnh (ví dụ: corticosteroit - osterogen, prostogen và tiroxin), nó không tác dụng lên *tuyến yên* mà tác dụng thẳng vào *hypothalamus* và làm giảm sự tạo thành của các hooc môn nhóm này.

### **Sinh tổng hợp hooc môn**

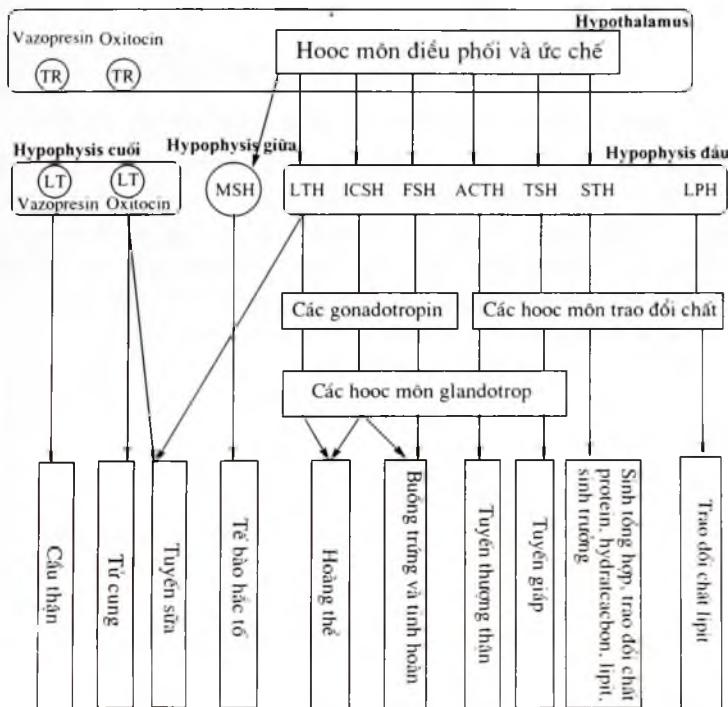
Sinh tổng hợp các hooc môn steroid bắt đầu từ cholesterol (thuộc ancol steroid C<sub>27</sub>). Từ cholesterol, thông qua chất trung gian là pregnenolon, một số hooc môn như: androgen, ostogen, progesterol và các corticoit được tạo thành. Noradrenalin và dopamin được tổng hợp từ tirozin, còn các hooc môn protein (*proteo - hormon*) và peptit được tạo thành trong các tế bào thông qua cơ chế sinh tổng hợp protein. m-RNA được tạo ra dưới dạng thông tin phiên mã gen, sự tạo thành chuỗi peptit có sự kết hợp của t-RNA. Các hooc môn peptit có phân tử lượng lớn, được tạo ra bởi sự phân giải protein có giới hạn ví dụ: insulin từ proinsulin, kinin từ kininogen, angiotenzin từ angiotenzinogen. Những nghiên cứu mới nhất cho biết, có những hooc môn peptit không tuân theo chuỗi sinh tổng hợp protein ví dụ: hooc môn điều phối thyrotropin (là một tripeptit được tạo ra ở *hypothalamus*), được tạo thành theo cơ chế sinh tổng hợp axit béo. Tác dụng dẫn đường của các hooc môn *hypothalamus* và *hypophysis* đối các hooc môn đích xem **hình 5.1**.

### **Cơ chế tác dụng của các hooc môn**

Người ta không thể chỉ ra được tác dụng hooc môn ở trong các hệ thống không có tế bào. Theo sự hiểu biết ngày nay, hooc môn đặc biệt nhạy cảm với màng tế bào. Sự truyền thông tin đối của các hooc môn có thể theo đường máu hay theo dịch thể giữa các tế bào đều đảm bảo tới được đích là tất cả các tế bào. Nó có tác dụng chính xác đến từng tế bào định trước. Tại đây sẽ xảy ra phản ứng cần thiết cho tế bào đó. Sự tác động chọn lọc của hooc môn có thể được giải thích bằng sự có mặt của các thụ thể đặc biệt, các màng tế bào, các cấu trúc trong tế bào hoặc các phân tử tự do có mặt trong tế bào chất (*cytoplasma*).

Theo thuyết *Karlson* (1960), bằng sự tái tổng hợp enzym thông qua phiên mã gen, có thể can thiệp được vào các quá trình sinh hoá xảy ra trong các tế bào của cơ thể. Các hooc môn này (*ACTH, TSH, STH, các hooc môn tuyến giáp, và hầu hết các hooc môn corticoit*) gọi là các chất phản ứng kích

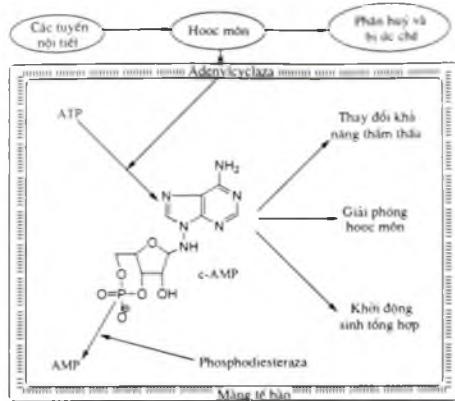
thích enzym (*enzyme effector*). Cơ chế tác dụng của các hooc môn này rất giống với cơ chế tác dụng cảm ứng enzym của vi khuẩn. Các hooc môn tác dụng theo cơ chế này cần có thời gian để phát huy. Đây là các hooc môn tác dụng chậm, mạnh dần lên. Sutherland (1957), lại đưa ra cách tiếp cận khác về cơ chế tác dụng của các hooc môn. Thuyết Sutherland cho rằng, hooc môn đã được tạo ra trước ở các vị trí cần đến nó, kết hợp với enzym *adenylycyclaza* (AC) thụ động làm xúc tác cho sự tạo thành adenozin-3',5'-monophosphat (cyclo-AMP). Hợp chất cyclo-AMP có khả năng tạo ra chuỗi các phản ứng bậc II trong quá trình trao đổi chất.



**Hình 5.1** Sơ đồ tác động của các hooc môn hypothalamus

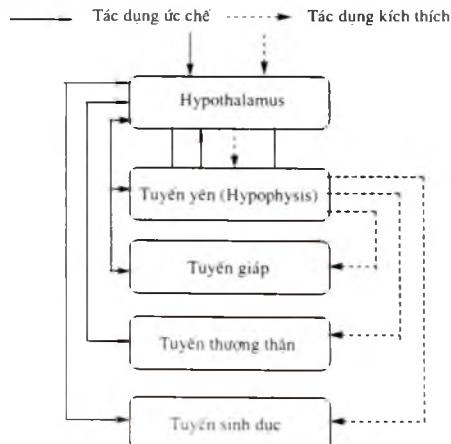
và hypophysis đối với các hooc môn đích

TR: Nơi tạo ra    LT: Nơi lưu trữ

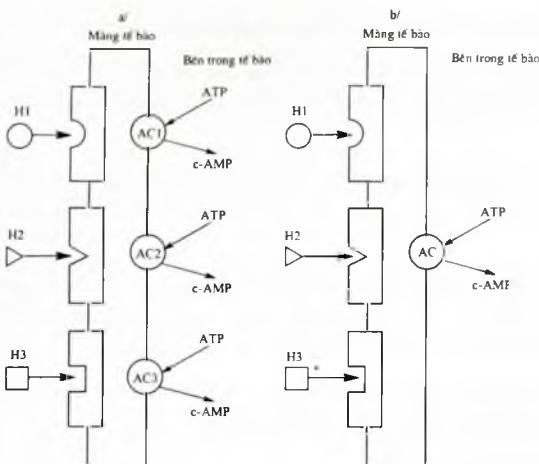


Hình 5.2. Sơ đồ cơ chế phát huy tác dụng Sutherland của hooc môn.

Ngày nay, người ta cho rằng không nên loại trừ bất cứ cơ chế tác dụng nào, ví dụ ở trường hợp insulin vừa tác dụng theo cơ chế Sutherland (nhanh), vừa tác dụng theo cơ chế Karlson (chậm). Một số hooc môn chỉ tuân theo cơ chế Sutherland như: vazopresin, oxytoxin, các catechol amin (adrenalin), serotonin, histamin... Sơ đồ cơ chế Sutherland xem [hình 5.2](#).



Hình 5.3. Sơ đồ cơ chế phát huy tác dụng qua lại giữa các hooc môn Hypothalamus, hypophysis, và nội tiết ngoại vi



**Hình 5.4.** Tác dụng đặc biệt của hooc môn theo cơ chế cyclo-AMP (*Sutherland*).

Hooc môn bắt đầu phản ứng với thụ thể đặc biệt bên ngoài màng tế bào và truyền tín hiệu cho enzym *adenylcyclaza* bên trong màng tế bào, để khởi động cho quá trình biến đổi ATP thành cyclo-AMP. Một enzym khác, có trong tế bào là *3',5'-nucleotid-phosphodiesteraza* (PDE) biến đổi cyclo-AMP thành AMP. Như vậy, có thể thấy nếu ức chế enzym PDE và kích thích enzym *adenylcyclaza* thì nồng độ cyclo-AMP tăng, còn ngược lại nếu ức chế enzym *adenylcyclaza* và kích thích enzym PDE thì nồng độ cyclo-AMP sẽ giảm. Cyclo-AMP được tạo thành có khả năng phát động nhiều loại cơ chế phản ứng, phụ thuộc vào loại hooc môn cần tạo ra. Ví dụ nó có thể hoạt hóa enzym *proteinkinaza* đồng thời làm thay đổi khả năng thẩm thấu qua màng tế bào. Hơn nữa, nó còn tác dụng nên sự phiên mã sao chép DNA và qua đó khởi động sự tổng hợp enzym theo thuyết *Karlson*.

Hooc môn phát huy tác dụng theo thuyết *Sutherland*, về nguyên tắc có thể thực hiện theo 2 cách (*Hình 5.4*).

*a/ Hooc môn kết hợp cùng các thụ thể đặc biệt để phát huy tác dụng và các enzym *adenylcyclaza* phù hợp đa dạng trên màng tế bào.*

*b/ Hooc môn kết hợp cùng các thụ thể đặc biệt và chỉ một enzym *adenylcyclaza* trên màng tế bào (ngày nay, các hooc môn được cho là phát huy tác dụng theo cơ chế này).*

## **Nghiên cứu và xác định hoạt tính của hooc môn**

1/ Nếu sử dụng quá liều hooc môn sẽ dẫn đến sự đổi thay các chức năng trong các quá trình sinh học. Những thay đổi này có thể quan sát và định lượng được.

2/ Nếu các tuyển tạo ra hooc môn bị ngưng trệ tạm thời sau khi điều trị bằng thuốc hoặc bị phá huỷ do bệnh, sẽ dẫn đến các triệu chứng do thiếu hụt hooc môn gây ra.

3/ Sự thiếu hụt hooc môn ( thông qua triệu chứng) có thể được điều chỉnh lại bằng cách nuôi cấy lại các tuyển hooc môn, hoặc sử dụng các chế phẩm lấy từ các tuyển hooc môn, các chế phẩm hooc môn nhân tạo.

4/ Dùng quá liều hooc môn như ở điểm 1, sẽ dẫn đến các triệu chứng quá liều, qua đó có thể xác định được tác dụng của hooc môn.

### **Xác định nồng độ hooc môn**

Phương pháp quan trọng nhất để xác định hoạt tính của hooc môn là chuẩn độ sinh học. Để đạt được tác dụng sinh học nhất định, cần một nồng độ hooc môn thích hợp, đơn vị nồng độ quốc tế là IU (*International Unit*).

Các phương pháp đồng vị và hoá học miễn dịch ngày càng được sử dụng phổ biến để xác định nồng độ một số hooc môn.

**1. Xác định nồng độ hooc môn trong máu:** Bằng phương pháp pha loãng đồng vị kép với sự kết hợp liên kết peptit, cho phép xác định được nồng độ hooc môn trong khoảng  $10^{-9} - 10^{-12}$  g (ng - pg).

• **Phương pháp pha loãng đồng vị kép:** Thích hợp để xác định hàm lượng của tất cả hooc môn có thể este hoá. Ví dụ để xác định hàm lượng andosteron, người ta cho vào mẫu axit axetic chứa C<sup>14</sup> và T đánh dấu. Trên cơ sở đo 2 loại hoạt hoá người ta sẽ xác định hàm lượng andosteron.

• **Phương pháp kết hợp liên kết peptit:** Người ta sử dụng peptit có khả năng liên kết với hooc môn đánh dấu đồng vị. Tăng lượng hooc môn thì số peptit được liên kết càng tăng, và số peptit ở dạng tự do càng giảm. Từ tỉ lệ "hooc môn đánh dấu hooc môn đã liên kết" sẽ xác định hàm lượng hooc môn.

**2. Xác định nồng độ hooc môn trong nước tiểu:** Để xác định hàm lượng hooc môn hoặc một sản phẩm phân huỷ sinh học đã biết trong nước tiểu, người ta đưa ra 2 phương pháp theo 2 ví dụ sau:

• Ở phụ nữ trưởng thành, trong một vòng kinh nguyệt có khoảng 1mg estrogen bị đào thải. Như vậy, trong 4 tuần cần có 10mg estrogen cho 1 lần trứng rụng để có được 1mg estrogen bị đào thải. Từ đó thấy rằng, ở phụ nữ trưởng thành, trong một vòng kinh nguyệt có khoảng 10mg estrogen được sản sinh (giải phóng) và trong số đó 90% sẽ được giữ lại trong cơ thể dưới dạng thụ động (không có hoạt tính) và 10% (1mg) bị đào thải qua nước tiểu.

• Andosteron được giải phóng và sẽ bị đào thải qua nước tiểu dưới dạng tetrahydroandosteron. Sau khi tiêm 24 giờ, từ lượng andosteron đánh dấu (có khói lượng đã biệt), người ta xác định lượng tetrahydroandosteron đánh dấu và không đánh dấu và qua đó xác định được hàm lượng andosteron được giải phóng trong cơ thể.

**3. Xác định nồng độ hooc môn bị tiêu huỷ:** Khối lượng hooc môn bị đào thải hay bị phân huỷ được xác định bằng khối lượng huyết tương bị chém sau 24 giờ. Đây chính là số lượng hooc môn bị biến mất khỏi cơ thể trong vòng 24 giờ.

### **Những khả năng điều trị hệ thống hooc môn bằng thuốc và tổng hợp toàn phần hooc môn**

Nếu một phần của hệ thống hooc môn bị rối loạn (thừa, thiếu hoặc thiếu hooc môn hoàn toàn), sẽ dẫn đến nhiều bệnh trầm trọng. Việc nghiên cứu, tìm kiếm các loại thuốc để điều trị các bệnh về hooc môn được nhiều nhà khoa học, nhiều công ty dược phẩm quan tâm và đã đạt được những thành công đáng kể.

Để điều trị các bệnh về hệ thống hooc môn, có thể dùng các loại hooc môn steroid, amino axit, peptit và một số chế phẩm hooc môn bán tổng hợp, tổng hợp toàn phần. Đặc biệt, nhóm hooc môn steroid đã được sử dụng hết sức rộng rãi trong điều trị do những thành tựu của khoa học đã tạo ra các sản phẩm mới, dạng thuốc uống, có hoạt tính, thời gian tác dụng tốt hơn trước rất nhiều. Các loại thuốc hooc môn peptit rất phức tạp, do vậy việc tổng hợp toàn phần các loại hooc môn này thường gặp rất nhiều khó khăn. *Du Vigneaud* đã tổng hợp toàn phần được oxytoxin năm 1963. Đây là một thành công lớn, có ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao. Từ sau năm 1960, việc tổng hợp toàn phần các hooc môn peptit (có chứa khoảng 20 - 30 amino axit) có thể thực hiện ở quy mô công nghiệp.

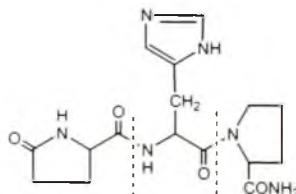
## V.2. CÁC HOOC MÔN, AMINO AXIT, PEPTIT VÀ PROTEIN

### 2.1. Các hooc môn *hypothalamus*

Sự sản sinh và giải phóng các hooc môn tuyễn yên (*hypophysis*) do *hypothalamus* điều khiển. *Hypothalamus* và tuyễn yên (*hypophysis*) được kết nối bằng hệ thống mạch máu đặc biệt, song song với hệ thống kết nối thần kinh. *Hypothalamus* là cơ quan trung tâm điều khiển sự phản hồi của nồng độ hooc môn trong máu. Theo Nội tiết học hiện đại, người ta đã biết có khoảng 10 hooc môn *hypothalamus* mặc dù việc phân lập, làm sạch và xác định cấu trúc hoá học của các hooc môn *hypothalamus* gặp nhiều khó khăn. Đây là một tiền bối vượt bậc của khoa học hoá học và hoá sinh hiện đại. Từ khoảng 100.000 *hypothalamus* (cừu, lợn, bò), người ta chỉ phân lập được khoảng 1mg hooc môn. Theo các kết quả nghiên cứu mới đây, quá trình sinh tổng hợp hooc môn TRH và có thể của cà hooc môn LRH được thực hiện dưới tác dụng của hỗn hợp enzym và không tuân theo sự điều khiển của DNA và RNA.

#### 2.1.1. Hooc môn TRH (Điều phối TSH)

TRH đã được Schally và Guillemin cùng các cộng sự phân lập từ *hypothalamus* cừu và lợn. Người ta đã xác định được cấu trúc hoá học của nó năm 1971. Nó là một tripeptit piroglumylhistidylprolin.



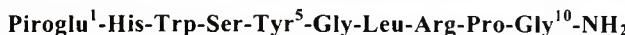
Hooc môn TRH

Hoạt tính do phần piroglumyl quyết định, phần giữa (histidyl) có thể thay đổi mà không làm biến đổi hoạt tính, thậm chí peptit piroglumyl-3-methylhistidylprolin (-NH<sub>2</sub>) còn có hoạt tính mạnh gấp 10 lần hợp chất TRH tự nhiên (Burgus, 1972). Trong điều trị, người ta thấy rằng với liều TRH cao hơn vẫn có tác dụng (điều trị bằng đường uống). Đối với các sản phẩm tổng

hợp, người ta phát hiện *TRH* không chỉ kích thích giải phóng thyreotropin, mà còn tăng cường khả năng sinh ra prolactin ở mức yếu.

### **2.1.2. Hooc môn LRH và FRH (Điều phối LH và FSH)**

Năm 1971, Schally đã phân lập từ *hypothalamus* lợn một chất có hoạt tính điều phối sự sản sinh các hooc môn *LH* và *FSH*. Do vậy, người ta còn gọi nó là hooc môn điều phối gonadotropin. Nó là một decapeptit và bằng phương pháp tổng hợp, người ta đã khẳng định được cấu trúc hoá học của nó (*Folker và cộng sự*, 1971 - 1972) như sau.



Từ *hypothalamus* cừu (*Burgus*, 1972), người ta cũng thu được hooc môn điều phối *LH* và *FSH* giống như của lợn. Nhưng cho đến nay, người ta cũng chưa khẳng định được là các hooc môn *LH* và *FSH* có phải cùng một hooc môn điều phối điều khiển sự giải phóng chúng hay không? Những nghiên cứu đầu tiên cho thấy, bằng sự giải phóng của *LH* và *FSH* được tăng cường thì gây ra hiện tượng rụng trứng và kích thích sản sinh hoàng thể (*Corpus luteous*) giúp an thai.

### **2.1.3. Hooc môn GRH (Điều phối STH)**

Hooc môn điều phối *STH* là hooc môn sinh trưởng, do Schally phân lập từ *hypothalamus* lợn, cũng là một decapeptit và Hirschmann đã tổng hợp thành công hooc môn này năm 1971.



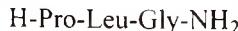
### **2.1.4. Các hooc môn hypothalamus khác**

Trong những năm 1971 - 1972, Schally đã phân lập được nhiều peptit từ *hypothalamus* là các chất có hoạt tính điều khiển sản sinh và ức chế các hooc môn khác.

a/ Hooc môn *MRH* (*hooc môn điều phối MSH*) là một hexapeptit vòng có cấu trúc như sau.



b/ Hooc môn ức chế *MSH* là một tripeptit có cấu trúc hoá học như sau.



Các nhà khoa học còn phân lập được một số peptit khác, nhưng vai trò hoạt tính sinh học của chúng còn chưa rõ ràng.

c/ Hooc môn *CRH* (*hooc môn điều phối ACTH*), người ta vẫn cho rằng có sự tồn tại của nó, nhưng  $\alpha$ -*CRH* (giống  $\alpha$ -*MSH*) và  $\beta$ -*CRH* (giống *vazopresin*) không cho thấy có hoạt tính điều phối sản sinh hooc môn *ACTH* (chỉ cho thấy có hoạt tính sản sinh *corticotropin* yếu). Ngày nay, đây là vấn đề đang được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu.

## 2.2. Các hooc môn tuyến yên (*Hypophysis*)

Tuyến yên của động vật có vú có thể chia làm 3 phần

a) Phần đầu tuyến yên (còn gọi là Adenohypophysis; DH)

b) Phần giữa tuyến yên (Pars intermedia; ở người nó có vai trò rất hạn chế, không tồn tại ở một vài loài động vật có vú, ở một số loài khác nó lại phát triển thành tuyến riêng; GH)

c) Phần sau tuyến yên (còn gọi là neurohypophysis; SH)

Các hooc môn tuyến yên (*hypophysis*), còn được gọi là các hooc môn bậc I, phát huy tác dụng ở những vị trí xác định, chủ yếu là kích thích sản sinh ra các hooc môn bậc II (xem *hình 5.1*).

### 2.2.1. Hooc môn thyreotrop

Các hooc môn thyreotrop (*thyreotropin, TSH*) do các tế bào thuộc phần đầu của tuyến yên (DH) sản sinh ra, là một glucoprotein gồm 2 phần  $\alpha$ -*TSH* và  $\beta$ -*TSH* không liên kết với nhau bằng liên kết cộng hoá trị.  $\alpha$ -*TSH* (có khối lượng phân tử MW: 13.600) gồm 96 amino axit (có 5 chuỗi với liên kết disunphit –S-S- và 2 phần cacbonhydrat), còn  $\beta$ -*TSH* (có khối lượng phân tử MW: 14.700) gồm 113 amino axit (có 6 chuỗi với liên kết disunphit –S-S- và 1 phần cacbon - hydrat). Từng phần riêng biệt không có hoạt tính. Một vài hooc môn tuyến yên khác như: Glucoprotoe - hooc môn (gonadotrop hooc môn), gồm các phần phụ tạo ra các cầu hidro lỏng lẻo, dễ thành các hooc môn “*hybrid - kéo dài*”. Phần phụ  $\alpha$ -*TSH* của hooc môn *TSH* là phần phụ đặc biệt, nếu nó kết hợp với phần phụ của *FSH* thì hooc môn tạo thành sẽ mang hoạt tính của hooc môn thyreotrop.

*TSH* là hooc môn điều khiển sự hoạt động của tuyến giáp (*Thyroid*), nó kích thích sản sinh và giải phóng tiroxin và triiodotironin, tăng cường khả năng hấp thu ion iodua ( $I^-$ ) từ máu vào tuyến giáp. Trước hết, nó tăng cường phân huỷ tireoglobulin, giúp cho việc giải phóng tiroxin và triiodo-tironin. Hai chất này, thông qua cơ chế phản hồi tác dụng ngược, ngăn cản sự hình thành *TSH* ở tuyến yên. Như vậy, bằng việc kiểm tra *TSH* (dùng phương pháp đồng vị đánh dấu  $P^{32}$  và  $I^{131}$ ), người ta có thể tác động đến thành phần iốt và photpho của tuyến giáp.

Trong trường hợp thiếu iốt, lượng tiroxin sẽ giảm, dẫn đến việc ngăn cản sự đào thải *TSH*, tuyến tuy phải làm việc quá mức. Nguyên nhân của hiện tượng này có nhiều, nhưng chủ yếu do lượng globulin sinh ra quá lớn, dẫn đến hiện tượng *hyperthyreosis* (ví dụ bệnh *Basedow – Bướu cổ*). Trường hợp thiếu *TSH* ít khi xảy ra, do vậy ít được nghiên cứu.

### **2.2.2. Hooc môn gonadotrop (hooc môn sinh dục)**

Các gonadotropin tuyến yên, là các hooc môn điều khiển hoạt động sinh dục. Tất cả chúng đều là proteo - hooc môn. Các hooc môn FSH và LH đều tác dụng lên buồng trứng và tinh hoàn. Nơi hình thành các hooc môn bậc II phụ thuộc vào giới tính: ở nữ giới - trong buồng trứng, còn ở nam giới - trong tinh hoàn, đều do tuyến nội tiết sinh ra các hooc môn sinh dục. Hoạt động tình dục sẽ được đề cập đến ở phần hooc môn steroid.

Trên cơ sở hoạt tính tác dụng đến các cơ quan sinh dục nữ giới, người ta đặt tên cho các gonadotropin như sau.

a. *Hooc môn kích thích buồng trứng (FSH, prolactin A)*: *FSH* kích thích phát triển và chín trứng ở nữ giới, cùng với *LH (ICSH)*, nó kích thích rụng trứng và giải phóng estrogen. Ở nam giới, *FSH* là một glucoprotein có khối lượng phân tử *MW*: 25.000 gồm 2 nhánh peptit không có hoạt tính, có tác dụng tăng cường sản sinh tinh dịch.

b. *Hooc môn lutein (LH, prolactin B)*: Ở nữ giới, *LH* gây ra rụng trứng và tạo ra estrogen. Cùng với *FSH* nó làm trứng rụng khỏi buồng trứng, cùng với *LTH* tạo ra hoàng thể (*corpus luteous*), giữ thai và tăng cường giải phóng progesteron. Ở nam giới, nó kích thích tăng cường sản sinh testosterone trong tinh hoàn. *LH* cũng là một glucoprotein, gồm 2 phần phụ không có hoạt tính.

Phần phụ  $\alpha$  giống với  $\alpha$ -TSH. Phần phụ  $\beta$  là phần hooc môn đặc biệt theo loài. Ở bò, lợn và cừu phần  $\alpha$  là các phần peptit có số lượng amino axit lần lượt là: 119, 120 và 121.

c. Hooc môn luteotrop (*LTH, luteogen hormon, luteotropine, lactogen hormon, lactotrop hormon, prolactin*): Ở một vài loài (*không phải ở người*), nó có tác dụng kích thích sinh ra hoàng thể và progesteron (*hoạt tính luteotrop*). Nó tăng cường sự phát triển của tuyến sữa và sự tạo sữa (*hoạt tính lactogen*). Ở con cái, *LTH* được tạo ra theo chu kỳ, bởi vì trong chu kỳ kinh nguyệt trứng chi rụng trong thời gian ngắn nhất định. Ở con đực, người ta vẫn chưa rõ chức năng của nó. *LTH* là protein chi gồm một chuỗi tuyến tính. Người ta mới chỉ xác định được cấu trúc hoá học *LTH* của cừu, gồm 198 amino axit và có 3 cầu nối phân tử disunphit (-S-S-).

d. Hooc môn nhau thai (*Placenta hormon*): Trong thời gian mang thai, hoàng thể được tăng cường, nhau thai tạo thành cũng sản sinh ra 2 loại hooc môn.

- *Chorion-gonadotropine (Human Chorion-gonadotropine, HCG)*: Được sinh ra trong những tuần đầu của quá trình mang thai, có tác dụng giống với của hooc môn *LH*. Chức năng chính của *HCG* là tăng cường sản sinh hoàng thể trong những tháng đầu thai nghén. Như vậy, nó không do tuyến yên tao ra, nhưng lại có hoạt tính như hooc môn tuyến yên: tham gia điều tiết sự sản sinh hoàng thể. *HCG* gồm 2 phần phụ  $\alpha$ - và  $\beta$ -*HCG* tạo thành với tổng cộng 231 amino axit và 55 phần đường. Chuỗi  $\alpha$ -*HCG* có thể thay thế bằng  $\beta$ -*LH* hoặc  $\alpha$ -*TSH*, mà hoạt tính của nó không thay đổi. Nó có vai trò quan trọng trong phương pháp thử thai. Nhiều phương pháp thử thai dựa trên phản ứng miễn dịch và chuẩn độ với *HCG*.

- *Hooc môn kích thích sinh trưởng (Human Placenta Lactogen hormon, HPL hay Human Chrionic Somatotropine, HCS)*: Cuối thời kì mang thai, *HPL* hooc môn được tăng cường sản xuất, trong thực tế tác dụng của *HPL* cũng giống của *LTH*. *HPL* là một peptit tuyến tính gồm 190 amino axit với 2 cầu nối phân tử disunphit. Thứ tự sắp xếp các amino axit gần giống của *STH* (Li, 1971).

- *Human Chrionic thyroptropine, HCT*: Năm 1969, Hennen và các cộng sự đã phân lập được một glucoprotein, có khối lượng phân tử MW: 25.000,

có tính chất hoá, lí và sinh học giống với *TSH* hơn là với *HCG*, có tác dụng tăng cường phát triển tuyến giáp.

### **Các phép thử sinh học gonadotropin**

Phương pháp thử thai chủ yếu dựa trên nguyên tắc chuẩn độ sinh học nồng độ *HCG*. Các tác dụng sinh học của các hooc môn gonadotropin cũng có thể đo được dựa trên nguyên tắc thử thai trên động vật. Ví dụ: “*gonadotropin tông*” của chuột được đo bằng sự phát triển của buồng trứng. Còn phép thử sinh học nồng độ gonadotropin trong máu không thể thực hiện được vì hàm lượng của nó trong máu quá thấp. Do vậy, bằng các bước xử lý trước nhu chiết tách, làm giàu cần thiết hoặc dùng phương pháp phân tích hiện đại như phép thử sinh học miễn dịch phóng xạ người ta có thể xác định được hàm lượng gonadotropin trong máu.

### **Sử dụng điều trị**

Ngày nay, chúng ta vẫn chưa có các chế phẩm có hoạt tính LH hoặc *FSH* có nguồn gốc từ tuyến yên. Để thay thế, người ta dùng huyết thanh gonadotropin lấy từ huyết thanh *Vemhes canca* có tác dụng giống như của *LH* và *FSH* người. Đây là một glucopeptit, song cấu trúc hoá học của huyết thanh này đến nay vẫn chưa được làm sáng tỏ. Nó có tác dụng kích thích phát triển buồng trứng và rụng trứng ở nữ giới. Còn ở nam giới, nó kích thích sản sinh tinh dịch. Từ nước tiểu của phụ nữ có thai, có thể thu được *HCG*. *HCG* kích thích chín trứng và rụng trứng như *LH*, thúc đẩy hoạt động của hoàng thể (*Corpus luteous*), kích thích tăng hợp progesteron. Ở nam giới nó kích thích giải phóng androgen.

### **2.2.3. Hooc môn tăng trưởng**

Hooc môn tăng trưởng (*Somatotropine*) gồm 190 amino axit tạo thành, là một peptit tuyến tính, có 2 cầu disunphit nội phân tử ( $\text{Cys}^{13}\text{-Cys}^{101}$  và  $\text{Cys}^{181}\text{-Cys}^{188}$ ). Hooc môn *STH* có nguồn gốc từ người, do *Li* xác định năm 1966 và đến năm 1971, *Niall* và *Li* chuẩn lại. Người ta cũng đã xác định được cấu trúc *STH* của bò và cừu, nhưng có sự khác biệt về độ dài chuỗi amino axit. Như vậy, không thể sử dụng chế phẩm hooc môn tăng trưởng khác loài để sử dụng cho người. *HGH* là một chuỗi peptit, có từ 169 đến 190 amino axit giống với của *HPL*. *HGH* không chỉ kích thích phát triển mọi cơ quan trong cơ thể, mà còn tác dụng lên các quá trình trao đổi chất cacbonhydrat, đạm và

lipit. Nếu thiếu hooc môn tăng trưởng, sẽ có tác hại rất lớn đến cơ thể. Trong chu kỳ phát triển của cơ thể, có thể dùng STH để điều trị, còn trong thời gian chu kỳ phát triển kết thúc thì sử dụng STH để điều trị sẽ không có tác dụng. Các quá trình phát triển theo một thứ tự đã định trước, kể cả cân nặng và chiều cao. Trong chu trình phát triển của cơ thể, ngoài hooc môn STH, còn có các hooc môn khác tham gia như: tiroxin, insulin và androgen (*nam giới - ở tinh hoàn, nữ giới - ở tuyến thượng thận*). Hơn thế nữa, các yếu tố ngoại sinh (*exogen*) và gen cũng đóng vai trò hết sức quan trọng trong chu trình phát triển. STH có tác dụng trước tiên là kích thích phát triển khung xương. Ở cuối chu trình phát triển xương, androgen có tác dụng khoá lại phần cuối xương. Nếu STH được sản sinh quá mức, hoặc điều trị quá liều sẽ dẫn đến sự phát triển to lớn bất thường (*gigantism = phát triển quá khổ*), có thể dẫn đến biến dạng khung xương. Trong trường hợp thiếu STH, cũng sẽ dẫn đến phát triển không bình thường, gọi là "*phát triển lùn*" thậm chí còn có thể dẫn đến thiểu năng tri tuệ, suy giảm cơ thể và hệ thống sinh dục (*infantilism*). STH còn tác dụng đến sinh tổng hợp protein và sự vận chuyển amino axit cho việc tổng hợp peptit trong tế bào, tác dụng lên quá trình trao đổi chất cacbonhydrat, lipit theo nhiều hướng. Người ta còn phát hiện rằng, trong trường hợp giải phóng quá nhiều STH, sẽ gây ra bệnh đái tháo đường thừa STH (còn gọi là hoạt tính *diabetogen*). Ở trường hợp này, bệnh không do lượng insulin giải phóng bị giảm, mà do sử dụng glucozơ ngoại vi không hiệu quả. Do việc sử dụng glucozơ giảm dẫn đến lượng axit béo tự do tăng. Như vậy bệnh đái tháo đường do STH đã gián tiếp làm tăng lipit. Oxi hóa các axit béo tự do giải phóng năng lượng cần thiết cho hoạt động của cơ thể, khi đó glucozơ là chất mang năng lượng sẽ được tiết kiệm và được tích lũy.

Chuẩn độ sinh học STH dựa trên cơ sở tác dụng kích thích phát triển cơ thể, còn để xác định nồng độ STH trong máu, người ta dùng phương pháp đo miễn dịch phóng xạ. Do tính đặc biệt theo loài, nên khi sử dụng điều trị chỉ được dùng hooc môn STH người.

Năm 1969, Li và Yamashino đã tổng hợp toàn phần STH người bằng phương pháp tổng hợp peptit pha rắn.

#### **2.2.4. Hooc môn lipotrop (lipotropine, LPH)**

Người ta đã biết từ lâu tác dụng của dịch chiết tuyến yên lên quá trình trao đổi chất lipit. Hoạt tính này lúc đầu được cho là của ACTH và STH. Tuy

nhiên, sau đó từ tuyến yên người ta đã phân lập được *Lipotropin*, một hooc môn có hoạt tính thực sự đối với sự trao đổi chất lipit. Lipotropin có 2 loại:  $\beta$ -LPH và  $\gamma$ -LPH.  $\beta$ -LPH là một peptit tuyến tính gồm từ 90 amino axit, còn  $\gamma$ -LPH là một peptit gồm từ 58 amino axit đầu của  $\beta$ -LPH tạo thành. LPH có hoạt tính tăng cường phân huỷ triglycerit thành các axit béo tự do. Ở những người bệnh đái tháo đường, lượng LPH cao gấp nhiều lần so với người bình thường, dẫn đến lượng axit béo tự do sẽ cao trong cơ thể.

### 2.2.5. Hooc môn adrenocorticoitrop (ACTH)

Hooc môn ACTH người là một peptit tuyến tính, được tạo bởi 39 amino axit.

H-Ser<sup>1</sup>-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly<sup>10</sup>-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val<sup>20</sup>-Lys-Val-Tyr-Pro-Asn-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu<sup>30</sup>-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe<sup>39</sup>-OH

ACTH được sản sinh trong tế bào *uita kième* của tuyến yên. ACTH của bò, lợn và cừu được Bell, Lee, Li, White và Rittel xác định cấu trúc vào các năm 1953 - 1959 và 1971. Sự khác nhau ACTH của các loài nằm trong khoảng thứ tự liên kết 25-31. Nơi phát huy tác dụng của ACTH là tuyến thượng thận, tại đây nó kích thích việc sản sinh các hooc môn tuyến thượng thận, chủ yếu là các glucocorticoid. Khi vào máu, chúng có tác dụng phản hồi đến sự phát sinh ra ACTH. Khi thiếu ACTH, chức năng của tuyến thượng thận bị phá huỷ. Khi dùng quá liều, các corticoid cũng gây hậu quả tương tự. Với hoạt tính kích thích tổng hợp và giải phóng corticoid, ACTH tăng cường tích lũy glucozơ trong gan và làm giảm sự sử dụng glucozơ ngoại vi. ACTH gián tiếp tác dụng lên sự trao đổi chất carbohydrate thông qua sự hoạt hoá enzym *triglyceridaza*. Qua c-AMP nó cũng tác dụng vào sự trao đổi chất lipit.

Để chuẩn độ sinh học ACTH, người ta đo lượng corticoid tăng lên dưới tác dụng của ACTH. Hoạt tính của các chế phẩm ACTH tự nhiên hay tổng hợp được tính theo đơn vị quốc tế IU/mg (*đối với ACTH tự nhiên là 115 IU/mg*).

#### Sử dụng điều trị

Điều kiện bắt buộc khi sử dụng ACTH là tuyến thượng thận còn có khả năng làm việc. Trong trường hợp tuyến thượng thận mất khả năng làm việc thì ACTH hoàn toàn không có tác dụng, khi đó phải dùng các corticoid để điều trị. Nếu tuyến thượng thận còn khả năng làm việc thì khi dùng ACTH sẽ có 2 trường hợp xảy ra.

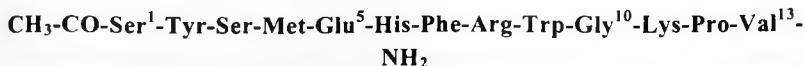
a) Dùng *ACTH* bằng tiêm ven sê làm tăng sự sản sinh các corticoit mà không gây tổn thương đến tuyến thượng thận.

b) Dùng corticoit bằng đường uống sê làm mất triệu chứng thiếu corticoit. Tuy nhiên, nếu dùng thời gian dài sê làm mất khả năng làm việc của tuyến thượng thận.

Thời gian điều trị sê quyết định nên sử dụng phương pháp nào để điều trị bệnh. Lí do là: để giữ tác dụng của *ACTH*, trong khoảng từ 4-6 giờ phải tiêm nhắc lại một lần (nếu dùng *ACTH* nhả chậm thì thời gian tiêm nhắc lại là 12-24 giờ). Thời gian điều trị ngắn, nên dùng corticoit để điều trị thì có lợi thế hơn, còn thời gian điều trị dài chỉ nên dùng *ACTH* (có thể dùng kết hợp điều trị với corticoit trong một khoảng thời gian nhất định). Đối với *ACTH*, ngoài những tác dụng nói trên nó còn dùng để điều trị đối với các bệnh khác như trong trường hợp cần ngăn chặn những phản ứng quá mức của cơ thể (phản ứng antigen, phản ứng peptit chống chất lạ thâm nhập). Người ta đã sản xuất thành công rất nhiều loại *ACTH* tự nhiên và tổng hợp có hoạt tính nhả chậm. Năm 1963, *Schwyzer* và *Sieber* đã tổng hợp được *ACTH* của lợn, đến năm 1969, *Bajusz*, *Kisfaludy*, *Medzihradsky* và các cộng sự đã tổng hợp thành công *ACTH* người. Đáng tiếc xảy ra là vì việc xác định thứ tự liên kết các amino axit của hooc môn *ACTH* không chính xác, nên có 2 nhóm tác giả đã cùng tiến hành tổng hợp *ACTH* và kết quả tổng hợp được đã lệch vị trí amino axit ở các vị trí 25, 26 và 30 của *ACTH* người. Đến năm 1971, *Rittel* và cộng sự đã tổng hợp được *ACTH* có cấu trúc hoàn toàn giống *ACTH* của người. Những năm sau đó, công việc tổng hợp *ACTH* được tiến hành hết sức mạnh mẽ, kết quả là cho ra nhiều sản phẩm tổng hợp đồng phân của *ACTH*, mà chúng có những ưu thế vượt trội so với *ACTH* tự nhiên cả về hoạt tính (gấp 10 lần) và thời gian tác dụng. Hiện nay, người ta đang nghiên cứu sản xuất các chế phẩm *ACTH* dạng thuốc uống.

## 2.2.6. Hooc môn kích thích hắc sắc tố (*MSH*)

Trong phần lớn các loài động vật, *MSH* được tạo thành ở phần giữa của tuyến yên. Một vài loài động vật lại không có tuyến này (cá voi, gà mái). Ở người, phần này lại không đáng kể, do vậy việc sản sinh ra *MSH* lại do phần đầu tuyến yên đảm nhận. Người ta đã phân lập được 2 loại  $\alpha$ -*MSH*, và  $\beta$ -*MSH*.  $\alpha$ -*MSH* ở tất cả các loài đều giống nhau, gồm 13 amino axit tạo thành.

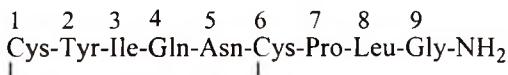


$\beta$ -MSH ở phần lớn các loài là một peptit gồm 18 amino axit. Trong đó có một vài đoạn có thứ tự sắp xếp amino axit giống của *ACTH*. Ở người  $\beta$ -MSH gồm 22 amino axit, có sai lệch đáng kể so với *MSH* của các loài khác. Vai trò sinh lí học của nó ở người không rõ ràng. Người ta chỉ quan sát thấy rằng, trong khi mang thai sự giải phóng *MSH* được tăng cường và sự vận chuyển chất màu mạnh mẽ hơn. Ở thế giới động vật, vai trò của *MSH* quan trọng hơn nhiều. Các động vật có thể nhanh chóng thay đổi màu da phù hợp với môi trường sống và thoát khỏi kẻ thù tấn công. Trong khoảng thời gian 1958 - 1970, *Boissonas* đã tòm hợp thành công nhiều loại  $\alpha$ -MSH, và  $\beta$ -MSH kè cả *MSH* của người.

### 2.2.7. Hooc môn oxytocin

Từ phần sau của tuyến yên, người ta đã phân lập được hooc môn oxytocin. Theo những nghiên cứu mới đây, người ta cho rằng có thể oxytocin (và vazopresin) là các hooc môn thần kinh (*neurohormon*), được tạo ra ở *hypothalamus*. Nó được vận chuyển nhờ các “protein vận chuyển” (ví dụ neurofizin I, II gồm 97 amino axit hợp thành) tới phần sau của tuyến yên.

Năm 1953, *Du Vigneaud* và nhóm *Tuppy* và *Michel* độc lập nghiên cứu, cùng sử dụng phương pháp thuỷ phân từng phần và khử (*Du Vigneaud* – khử *Edman*, *Tuppy* và *Michel* – khử enzym) đều cùng xác định được cấu trúc hoá học của oxytocin. Oxitocin không phải là hooc môn đặc biệt theo loài, nó chỉ là một peptit đơn giản gồm 9 amino axit tạo nên cùng một dãy vòng disulfid gồm 20 đơn vị amino axit (Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>6</sup>).

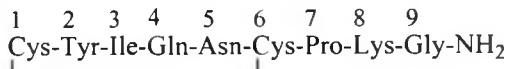


Oxitoxin có hoạt tính gây co cơ thẳng của tử cung. Ostrogen tăng cường, còn gestagen ức chế hoạt tính của oxytocin. Ở giai đoạn cuối quá trình mang thai, tác dụng của nó tăng. Với oxytocin có thể tăng khả năng co cơ của các cơ quan khác trong cơ thể. Oxitocin còn có khả năng tăng cường tuyến sữa và kích thích sản sinh sữa. Oxitocin được dùng để hỗ trợ sinh đẻ, tăng cường

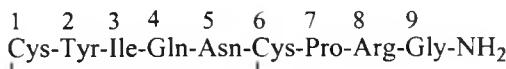
khả năng co bóp của tử cung bằng cách tiêm ven, giúp tăng cường giải phóng sữa. Oxitocin được sử dụng dưới dạng thuốc xịt qua đường hô hấp.

### 2.2.8. Hooc môn vazopressin (Hooc môn chống lợi tiểu, ADH)

Kể từ năm 1953, *Du Vigneaud, Acker* và *Chauvet* đã tiến hành phân lập từ phần cuối của tuyến yên (*neurohypophysis*) được 2 peptit vazopresin có hoạt tính chống lợi niệu. Cấu trúc hóa học của các chất này được xác định là giống gần như hoàn toàn với của hooc môn oxytoxin, kể cả dị vòng disulfit, chỉ khác đơn vị amino axit ở vị trí thứ 8, Đó là các chất lypresin (*8-Lyzin-vazopressin*) và argipresin (*8-Arginin- vazopressin*).



Lypresin



Argipresin

Vazopresin tăng khả năng thâm thấu của ống cầu thận (*tubular*) và ống dẫn thải, tăng khả năng tái hấp thu, giảm nước thải bậc I chỉ còn 1,5 - 2 l. Nếu lượng vazopresin không đảm bảo thì sự tái hấp thu nước sẽ không thực hiện được, dẫn đến lượng nước thải bậc I lớn, trong khi lượng muối tái hấp thu vẫn ở mức bình thường. Khi đó, một lượng lớn nước thải có titer thấp (15 - 30 l) sẽ được thải ra hàng ngày. Hiện tượng này gọi là hiện tượng đái tháo nước (*H<sub>2</sub>O diuresis*). Với liều vazopresin lớn, nó sẽ gây nên sự co thành mạch máu, tăng huyết áp ở các mao mạch. Ngoài ra, nó còn có tác dụng co thành ruột, mắt và đường dẫn nước thải (thử nghiệm trên chuột hoặc chó). Vazopresin được sử dụng để ngăn cản sự đào thải nước bất bình thường. Do nó có hoạt tính gây co cơ thắt nên người ta dùng vazopresin trong phẫu thuật vùng bụng. Vì thời gian tác dụng của thuốc ngắn nên phải thường xuyên bô sung thuốc và sử dụng các chế phẩm phân nhả chậm hoặc chế phẩm hấp thu qua đường hô hấp. Năm 1953, người ta đã tổng hợp thành công các vazopresin và nghiên cứu mối tương quan giữa cấu trúc hóa

học và hoạt tính sinh học của chúng. Các hướng thay đổi cấu trúc của chúng như sau.

- a) *Thay đổi số thành phần của dị vòng disulfit*
- b) *Thay S bằng các nhóm khác hoặc bỏ vòng disulfit.*
- c) *Kéo dài hoặc thu ngắn mạch tripeptit*
- d) *Kéo dài đầu cuối -NH<sub>2</sub>*
- e) *Bỏ hoặc thay thế nhóm chức năng*
- f) *Thay thế một số amino acid*

### 2.3. Các hooc môn tuyến tụy (*Pancreas*)

Tuyến tụy của người có khối lượng khoảng 60 - 150g, theo *Langerhans* (1869) chỉ có khoảng 1% khối lượng của tụy có chức năng sản sinh ra glucagon ở các tế bào β, và insulin ở các tế bào β của nó. Insulin tạo ra hiện tượng hypoglycemia (*giảm glucoz huyết*) có hoạt tính chống đái tháo đường, còn glucagon gây ra hyperglycemia (*tăng glucoz huyết*) có hoạt tính ngược.

#### 2.3.1. *Insulin*

*Banting* và *Best* đã điều chế thành công dịch chiết cô từ tuyến tụy có tác dụng chống đái tháo đường năm 1922. *Abel* đã tạo được insulin tinh thể lần đầu tiên năm 1926. Insulin là một protein có phân tử lượng MW = 6000 và có 2 cầu disulfite nội phân tử. Năm 1955, *Sanger* và *công sự* đã xác định được cấu trúc của insulin, nó được tạo bởi hai chuỗi peptit A gồm 21 amino acid và peptit B gồm 30 amino acid. Insulin là hooc môn đặc biệt theo loài, được tạo thành từ proinsulin. Theo *Steiner* (1968), trong các tế bào β của Tuy các chuỗi peptit được tạo thành dưới sự điều khiển của m-RNA. Trước tiên proinsulin được tạo thành từ 84 amino acid. Chuỗi peptit A và B liên kết với nhau bằng chuỗi peptit C gồm 30 amino acid. Sau đó dưới tác dụng của các enzym proteolytic (*enzym phân giải protein*), chuỗi peptit C tách ra và 2 chuỗi peptit A và B liên kết lại tạo thành insulin (xem *hình 5.5*). Chiết tách, phân lập insulin là công việc rất phức tạp, tốn công sức và dễ thất thoát hoạt tính do bị phân hủy. Lần đầu tiên năm 1974, các nhà nghiên cứu thuộc Hằng Dược phẩm Ciba Geigy đã tổng hợp thành công insulin người theo đúng thứ tự liên kết của các amino acid.

Trong tương lai, việc tổng hợp toàn phần insulin người có thể được tiến hành ở quy mô công nghiệp. Hiện nay, trong điều trị bệnh, chủ yếu người ta vẫn dùng insulin tự nhiên (chiết tách từ tuyến tụy của lợn và bò), còn insulin tổng hợp toàn phần và bán tổng hợp - được sử dụng hết sức hạn chế.

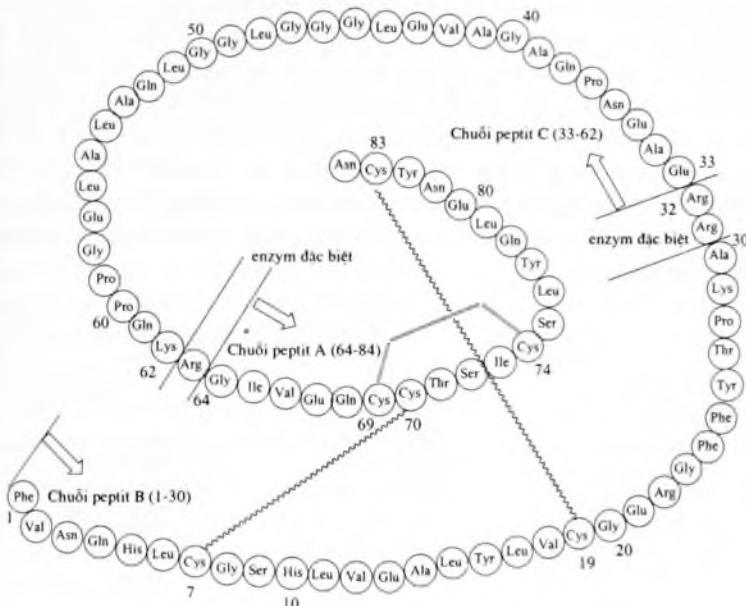
### Tác dụng sinh học

Chức năng của tuy không hoàn hảo thường dẫn đến tình trạng bệnh đái tháo đường khác nhau. Ở chó và mèo, bệnh thường nặng và gây tử vong. Trong khi khe, lợn và chuột có khả năng chống chịu bệnh tốt hơn. Ở người, các bệnh nhân đái tháo đường vừa và nhẹ, tuy có cảm giác ngon miệng, tiêu thụ nhiều chất dinh dưỡng, nhưng cơ thể vẫn gầy, sự tiêu thụ nước tăng, đi kèm với khối lượng nước tiêu tăng, các chấn thương lâu khỏi, khả năng kháng viêm nhiễm kém. Đối với các bệnh nhân nặng, nếu không điều trị bằng insulin thích hợp, sẽ nhanh chóng chuyển sang dạng bệnh đái tháo đường hôn mê (*coma*), cùng với nó là mất nước, dịch cơ thể bị axit hoá nặng, mắt khả năng nhận biết và làm rối loạn trung ương thần kinh dẫn đến tử vong. Ngày nay, bệnh đái tháo đường là một trong những bệnh thường gặp nhất của xã hội hiện đại bên cạnh các bệnh tim mạch, ung thư, rối loạn thần kinh (*trầm cảm, stress*) và các bệnh viêm nhiễm. Theo một vài số liệu thống kê cho thấy, có khoảng 4 - 6% mắc bệnh đái tháo đường ở tình trạng nặng, nhẹ khác nhau. Người ta phân biệt 3 dạng đái tháo đường như sau.

- a) *Bệnh đái tháo đường tuổi trẻ (hay tạm thời - instable)*
- b) *Bệnh đái tháo đường trung niên (hay mãn tính - stable)*
- c) *Bệnh đái tháo đường tuổi già*

Insulin là hormone trao đổi chất đồng hoá quan trọng nhất của cơ thể, nó có khả năng kích thích các amino axit, glucozơ, lipit xây dựng vào tế bào và tăng cường dự trữ chúng. Hoạt tính hypoglykemia (*giảm đường huyết*) của insulin được thể hiện ở cả người bình thường (*nó làm giảm đường trong máu*) và người có bệnh đái tháo đường (*nó điều chỉnh lượng đường trong máu về tình trạng bình thường*). Hoạt tính thứ nhất của Insulin là kích thích sử dụng glucozơ ngoại vi, làm tăng sự chênh lệch nồng độ glucozơ trong động mạch và tĩnh mạch tăng, tăng hằng số *RQ* (tỉ lệ của "*lượng CO<sub>2</sub> phát sinh/lượng O<sub>2</sub> tiêu thụ*" trong một đơn vị thời gian).

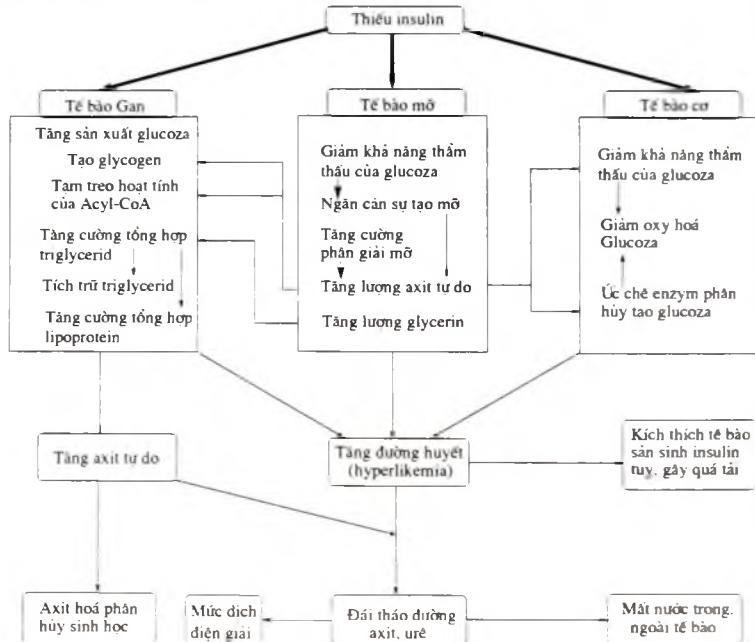
Insulin tăng cường oxi hoá trực tiếp glucozơ, tăng khả năng tạo glucogen trong các mô cơ. Lượng glucogen bị giảm trong quá trình vận động cơ có thể tái tổng hợp nhờ insulin. Sự tổng hợp lipit từ cacbonhydrat chủ yếu được thực hiện với sự có mặt của insulin.



**Hình 5.5.** Sự tạo thành insulin từ proinsulin dưới tác dụng của enzym phân giải protein.

Hoạt tính thứ hai của insulin là làm giảm sự chuyển hoá glycogen trong gan. Ở trạng thái sinh lí bình thường, nếu có dấu hiệu đường huyết giảm, gan sẽ chuyển hoá glucogen thành glucozơ đi vào máu. Như vậy, insulin tăng cường mạnh mẽ cho việc sử dụng glucozơ, tăng cường chuyển hoá glycogen thành glucozơ, làm cân bằng sự giảm đường huyết. Insulin tác dụng vào gan, tăng cường chuyển hoá glycogen và thiết lập cân bằng sau sự giảm đường huyết vài giờ. Sự tăng lượng đường trong máu do gan đảm nhiệm từ lượng dự trữ glucogen của nó. Nếu sử dụng insulin một thời gian dài (*trong trường hợp không tiêu thụ đường*), nó sẽ làm giảm lượng glycogen trong gan và

tăng cường lượng glycogen trong cơ. Như vậy, dưới tác dụng của insulin lượng dự trữ cacbonhydrat sẽ chuyển từ trung tâm (*gan*) sang ngoại vi (*cơ*), còn adrenalin có hoạt tính ngược lại. Cùng lúc đó, insulin tăng cường tạo mỡ (*lipogenesis*) và tích trữ mỡ. Nếu thiếu insulin sự phân giải mỡ sẽ bị tăng cường. Trong gan, nó giúp tăng cường nhận mỡ, đồng thời làm giảm lượng axit béo vào gan, ngăn cản các loại axit gây tính axit cho máu. Bên cạnh đó, insulin tăng cường phân huỷ các axit trên trong các mô cơ: thiếu insulin, các axit này sẽ được tích lũy. Insulin còn hỗ trợ các mô cơ tiếp nhận các amino axit và xây dựng chúng vào chất đạm của cơ. Nguyên nhân của bệnh đái tháo đường cân bằng N âm là sự tăng cường tạo glucozơ từ protein. Với insulin có thể đảo ngược từ bệnh đái tháo đường cân bằng N âm thành bệnh đái tháo đường cân bằng N dương. Tác dụng của insulin trong sự trao đổi chất - xem hình 5.6.



Hình 5.6. Tác dụng của insulin trong sự trao đổi chất của cơ thể.

Để định lượng insulin, người ta có thể dựa vào nồng độ đường trong máu được xác định bằng phương pháp chuẩn độ sinh học hoặc bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ.

### **Sử dụng điều trị**

Insulin chủ yếu được sử dụng bằng đường tiêm, một hay nhiều lần trong ngày là tùy thuộc vào chỉ định của thuốc. Có những chế phẩm insulin phân nhai chậm, tới 22 - 28 giờ (*Ultralente*), khi sử dụng phải theo dõi chặt chẽ, phòng tránh trường hợp bệnh nhân bị thiếu đường nặng.

#### **2.3.2. Glucagon**

Nếu dùng chế phẩm insulin không được tinh chế dù sạch để điều trị, thời gian đầu sau khi tiêm, luôn phát hiện thấy tác dụng tăng đường huyết (*hyperglykemia*), và chỉ sau đó mới thấy tác dụng của insulin là giảm đường huyết (*hypoglykemia*). Nguyên nhân là do glucagon. Đây là một polypeptit do Staub (1953) phân lập và đã xác định có tác dụng hoàn toàn ngược với insulin.

Về mặt cấu trúc, glucagon người gồm 29 amino axit, thứ tự liên kết các amino axit được xác định năm 1972, gần đây đã được tổng hợp toàn phần.

Glucagon tác dụng trực tiếp vào gan, thúc đẩy biến đổi glycogen trong gan thành glucozơ máu. Rất ít khi người ta sử dụng glucagon để điều trị bệnh, chủ yếu chỉ dùng để cân bằng lại lượng đường trong máu khi sử dụng quá liều insulin.

### **Điều chỉnh mức đường trong máu**

Trong khi cơ thể chịu nhiều gánh nặng công việc (công việc nặng nhọc chân tay, tiêu thụ đường,...), mức đường trong máu rất ít thay đổi. Điều này có được là do khả năng thay đổi mức sản sinh insulin của cơ thể (cho dù là trong khoảng thời gian rất ngắn). Mức đường trong máu chính là tác nhân điều chỉnh sự sản sinh insulin.

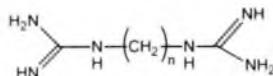
Những nghiên cứu mới đây, chứng tỏ rằng các hooc môn của hệ thống tiêu hoá (gastrin, secretin,...) cũng có tác dụng tăng cường sản sinh insulin. Điều này có thể giải thích bằng sự quan sát khi tiêu thụ glucozơ qua miệng, làm tăng sản sinh insulin gấp nhiều lần so với cách truyền glucozơ qua ven. Sự sản sinh glycogen cũng do mức đường trong máu điều tiết, nhưng vai trò

không đáng kể (ngoài trường hợp thiếu đường trong máu trầm trọng). Theo các lý thuyết mới thì chính STH trực tiếp điều chỉnh giải phóng glucagon và qua đó tác dụng lên quá trình trao đổi chất của cơ thể.

### 2.3.3. Các thuốc chống đái tháo đường (antidiabeticum)

Các thuốc này chỉ có tác dụng khi cơ quan sản sinh ra insulin là tuy vẫn còn khả năng hoạt động (*ít nhất một phần chức năng còn tồn tại*). Trong trường hợp này, thuốc có tác dụng kích thích lên phần chức năng sản sinh ra insulin còn lại của tuyến tụy, giúp nó tăng cường giải phóng insulin. Các thuốc này có khả năng giúp làm giảm 70% lượng đường trong một khoảng thời gian ngắn.

Năm 1918, *Wantanabe* đã phát hiện các dẫn xuất guanidin có hoạt tính này.

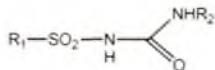


n=10 1,10-biguanido-decan,      Synthalin A

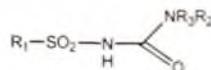
n=12 1,12- biguanido-dodecan,    Synthalin B

Bên cạnh các dẫn xuất biguanit, các hợp chất sunphamit cũng có hoạt tính chống đái tháo đường tốt. Đặc biệt là các chất sunphonylcarbamit, sunphonylsemicarbazit, 1-sunphonylimidazolidin, 2-sunphonylamino-1,3,4-thiadiazol và 2-sunphonylamino-pyrimidin. Các hợp chất thiocarbamit, thiosemicarbazit và uretan có hoạt tính chống đái tháo đường yếu, còn các hợp chất thiouretan, guanidin và sunphonylaminooxadizol không có hoạt tính *antidiabetes*.

Ở tất cả các phân tử, để có hoạt tính chống đái tháo đường phải có đơn vị cấu trúc  $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CX}-$ , còn đối với các nhóm thê có vai trò quan trọng trong các đặc tính như: Thời điểm bắt đầu, thời gian, cường độ, khả năng hấp thu, phản ứng sinh học và đào thải khỏi cơ thể của thuốc.

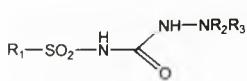


(I) sunphonylcarbamit



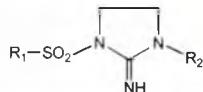
(II) sunphonylcarbamit

Thé N bậc I

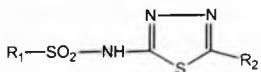


(III) sunphonylsemicarbazit

Thé N bậc II



(IV) 1-sunphonylimidazolidin



(V) 2-sunphonylamino-1,3,4-thiadiazol (VI) 2-sunphonylamino-pyrimidin

Một số thuốc thường được sử dụng điều trị bệnh chống đái tháo đường như sau.

*Bảng 5.1.* Một số thuốc điều trị đái tháo đường thé hệ I

Nhóm	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Tên
I	H <sub>2</sub> N-	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Carbutamid (Bucarban)
I	H <sub>3</sub> C-	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Tolbutamid
I	Cl-	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Chlopropamid
IV	Ph-	CH <sub>3</sub> O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-	Glymidin-Na

Trên đây là các thuốc chống đái tháo đường thé hệ I. Sau năm 1966, các nghiên cứu, tìm kiếm các hoạt chất mới của các hãng thuốc lớn như: *Hoechst*, *Bayer AG*, *Schering AG*, *Carlo Erba*, bằng cách đưa vào một số nhóm thé nhất định, đã thu được một loạt chất có hoạt tính chống đái tháo đường mạnh gấp nhiều lần các hoạt chất thé hệ I. Đó là các hoạt chất chống đái tháo đường thé hệ 2, bao gồm glibenclamid có hoạt tính gấp 300 lần tolbutamid, một số chất có hoạt tính tương tự là: glipizid, glisoxepid, gliflumid và glidanil. Những hoạt chất chống đái tháo đường thé hệ 2, có tác dụng chỉ cần ở nồng độ hooc môn. Cũng cần nhắc lại rằng, các hoạt chất này chỉ có ý nghĩa khi chức năng hoạt động của tuy còn tối thiểu 10%. Như vậy,

các bệnh nhân đái tháo đường mẫn tính không có cơ hội sử dụng các loại thuốc này.

**Bảng 5.2.** Một số thuốc điều trị đái tháo đường thế hệ 2

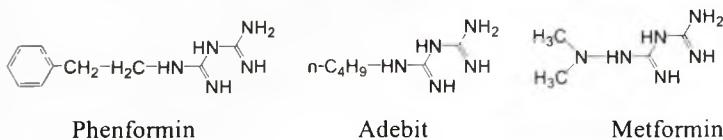
Nhóm	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Tên
I			Glibenclamid (Englucon)
I			Glisoxepid
I			Glipizid
VI			Glidanil
VI			Gliflumid

Các thuốc chống đái tháo đường sunphamit có lợi thế rất lớn là không độc, có thể sử dụng thuốc qua đường miệng (*thuốc uống*), trên thực tế chúng hầu như không có tác dụng phụ (*trừ một số người quá nhạy cảm với sunphamit*).

Nhóm thuốc chống đái tháo đường tổng hợp thứ 2 là các dẫn xuất của biguanit. Do có nhiều tác dụng phụ và khả năng hấp thu kém, nên ít được sử dụng hơn. Cơ chế tác dụng của chúng khác với các sunphamit. Chúng không kích thích giải phóng insulin, mà tăng cường khả năng thẩm thấu glucozơ trong các mô cơ và tăng sức chịu đựng của cơ thể đối với glucozơ. Điều đáng lưu ý là, khi tiêu thụ glucozơ qua đường tiêu hoá nó phát huy tác dụng rất tốt, còn khi truyền glucozơ qua ven, chúng hầu như không có tác dụng, có thể là do nó ngăn cản sự tái hấp thu glucozơ.

Người ta sử dụng chúng để điều trị chủ yếu trong trường hợp có lợi thế, đặc biệt là các bệnh nhân dị ứng với các thuốc sunphamit. Các thuốc nhóm

này như phenformin (*Dipar*), adebit (*Buformin, Silubin*) và metformin (*Glucophage*).



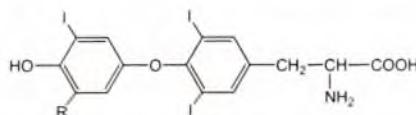
Hiện nay các nhà khoa học đang hướng tới sự tìm kiếm các hợp chất thiên nhiên có khả năng hạ đường huyết từ các nguồn thảo dược. Theo hiểu biết chung hiện nay, các hợp chất thiên nhiên thường có hoạt tính hạ đường huyết tốt mà ít có các tác động phụ.

#### 2.4. Các hooc môn tuyến giáp (*Thyroid*)

Các hooc môn amino axit của tuyến giáp là tiroxin và triiodotironin. Đây là các hooc môn trao đổi chất, được sinh ra ở các tế bào C của tuyến giáp. Bên cạnh đó, tuyến giáp còn sản sinh và giải phóng một số hooc môn khác là thyrocalcitonin và parathyroit hooc môn (cả hai hooc môn này đều là các peptit), các hooc môn này điều khiển sự trao đổi chất canxi và photpho.

##### 2.4.1. Các hợp chất tironin

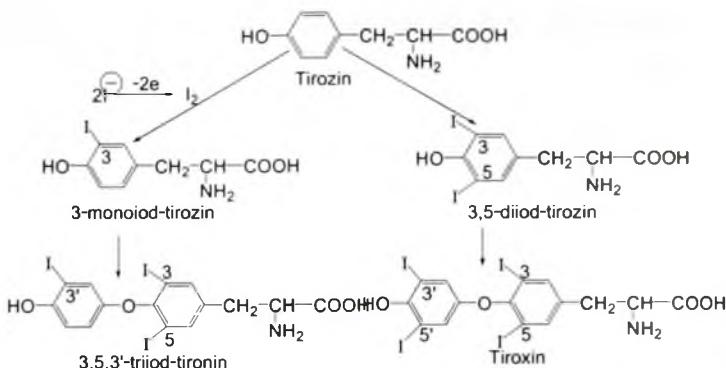
L-Tiroxin (3,5,3',5'-tetraiodotironin) đã được *Kendall* phân lập từ tuyến giáp năm 1915, và được *Harlington* xác định cấu trúc hóa học năm 1927. Triiodo-tironin (3,5,3'-tri-iodotironin) do *Gross* và *Pitt-River* phát hiện năm 1952.



R = I L-tiroxin (Levotiroxin)

R = H Triiodotironin (Liotironin)

(Sinh tổng hợp các hooc môn tuyến giáp: xem *hình 5.7*).

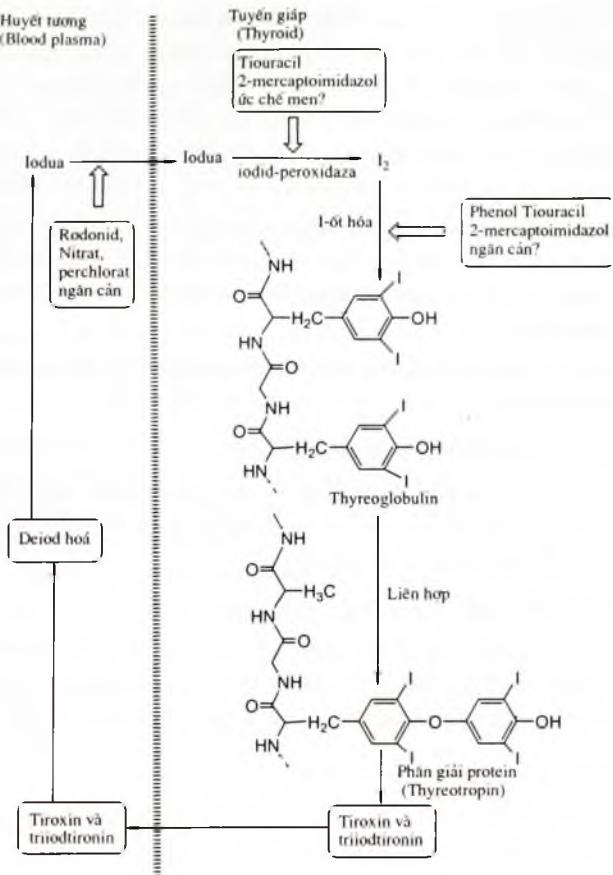


Hình 5.7. Sơ đồ sinh tổng hợp hooc môn tuyến giáp.

Thức ăn có chứa iốt (đạm, mỡ...) và nước khi vào hệ thống tiêu hóa dưới dạng ion iodua ( $I^-$ ), được hấp thu vào máu, dưới sự tác dụng của enzym *iodaza* và xúc tác của ion  $Cu^{2+}$  nó được làm giàu gấp 100 lần trong tuyến giáp và cuối cùng với sự hỗ trợ của enzym *iodid-peroxidaza*, iốt được tạo thành. Đơn vị tirozin của gluco - protein (có khối lượng phân tử  $MW = 65.000$ ), dưới xúc tác của enzym *tirozin-iodinaza* được iốt hoá, sau đó mono-iodo- và diiodo - tirozin biến đổi thành các đơn vị iodo - tironin. Sự hình thành các hooc môn tuyến giáp do thyreotropin điều khiển, và hooc môn này được tạo ra dưới sự điều tiết của hooc môn điều phối (*hypothalamus*) theo cơ chế phản hồi. Triiodo - tironin có hoạt tính mạnh hơn tiroxin, chúng phát huy tác dụng rất nhanh (*chỉ sau vài phút*).

Các hooc môn này phân huỷ theo nhiều cách như: deiod hoá, decarboxyl hoá hoặc deamin hoá ở các cơ quan khác nhau. Thời gian bán phân huỷ sinh học của tiroxin từ 7 - 12 ngày, còn của triiodo - tironin có thời gian bán phân huỷ ngắn hơn.

Cơ chế tạo thành hooc môn tuyến giáp và các thuốc có khả năng tác dụng vào quá trình này - xem *hình 5.8*.



**Hình 5.8** Cơ chế hình thành hooc môn tuyến giáp.

### Tác dụng sinh học

Các hooc môn tironin tác dụng vào quá trình trao đổi chất cơ bản của cơ thể (*trao đổi chất ở trạng thái nghỉ ngơi*). Vị trí phát huy tác dụng là trong ti lạp thê (*tiêu thê - myocontrium, nơi cung cấp năng lượng cho tế bào*), tại đó chúng ức chế quá trình photphoryl hoá để tích trữ năng lượng. Đồng thời, bằng việc khởi động các enzym tuyến hô hấp, chúng tác động đến quá trình

sản sinh năng lượng. Ngoài ra, chúng còn có các tác động đến sự trao đổi chất protein của cơ thể. Với liều dùng sinh lí, chúng có tác dụng đồng hoá *anabolic* tức là cân bằng N dương, còn với liều cao hơn chúng có tác dụng ngược lại, cân bằng N âm (dị hoá *catabolic*). Hơn thế nữa, chúng còn có tác dụng lên quá trình trao đổi chất cacbonhydrat. Với liều cao hơn, chúng có tác dụng kích thích tái hấp thu glucozơ và tăng sự phân huỷ glycogen.

Các hooc môn tironin còn hoạt hoá enzym *gluco-6-phosphataza*, tăng độ nhạy của adrenalin, tác dụng lên quá trình trao đổi chất lipit, hỗ trợ tạo lipit ổn định. Ngoài ra, chúng còn tác dụng lên quá trình phát triển của cơ thể và sự phân chia tế bào.

Vai trò tác dụng của các hooc môn tironin được thể hiện rõ ràng trong các trường hợp sau.

#### *a. Thừa hooc môn tironin (hyperthyreosis)*

Sự trao đổi chất cơ bản sẽ được tăng cường, thân nhiệt tăng dẫn đến tình thần căng thẳng, yếu cơ và cuối cùng là tuyến giáp bị sưng phồng. Bệnh thường thấy nhất là Basedow (*bướu cổ*).

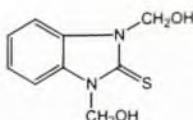
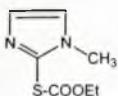
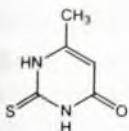
#### *b. Thiếu hooc môn tironin (hypothyreosis)*

Thiếu hooc môn tironin làm giảm sự trao đổi chất cơ bản, thân nhiệt giảm, khả năng phản ứng chậm, sút cân và làm rối loạn trao đổi polysaccharit. Nếu thiếu hooc môn thời trẻ thơ sẽ gây rối loạn sự phát triển cơ thể.

### **2.4.2. Thuốc tác dụng lên tuyến giáp**

Trong trường hợp thiếu hooc môn tuyến giáp (*hypothyreosis*), người ta thường dùng chế phẩm tuyến giáp sấy khô hoặc các chất tironin tông hợp để điều trị.

Trong trường hợp thừa hooc môn tuyến giáp (*hyperthyreosis*), thường dùng các chất ngăn cản ion iodua ( $I^-$ ) hấp thu từ máu vào tuyến giáp như:  $NaClO_4$  hoặc  $KClO_4$ , các chất chứa iốt úc chế sản sinh thyrotropin như: KI hoặc diiodo-tirozin và các dẫn xuất tiouracyl, imidazol ngăn cản iốt liên kết vào thyreoglobulin (có chứa đơn vị tirozin) như metyliouracyl (Thyreostat), carbamizol (Neothyreostat) và tribenzazolin.



Thyreostat (metyltiouraxil)   Neothyreostat

Tribenzazolin

Ngày nay, người ta vẫn còn sử dụng đồng vị phóng xạ  $I^{131}$  để điều trị *hyperthyreosis* trong một số trường hợp đặc biệt.

#### 2.4.3. Hooc môn parathyroit

Rasmussen và Craig đã phân lập được parathyroit hooc môn vào năm 1961. Đó là một peptit gồm 84 amino axit, cấu trúc hoá học được xác định vào năm 1970 (*Potts*) và đến nay đã tổng hợp bằng con đường hoá học.

Parathyroit hooc môn có tác dụng làm tăng nồng độ canxi ( $Ca^{2+}$ ) và làm giảm nồng độ photphat ( $PO_4^{3-}$ ) trong máu. Có tác dụng trực tiếp đến khung xương, đến thận, dạ dày và ruột. Nó kích thích phân chia tế bào xương, tăng khả năng hòa tan của hydroxiapatit dẫn đến sự tăng nồng độ canxi ( $Ca^{2+}$ ) trong máu, ngăn cản tái hấp thu photphat trong thận, làm giảm nồng độ của nó trong máu. Nếu tuyến cận giáp làm việc quá mức (*hyperparathyreoidism*), nồng độ parathyroit hooc môn tăng, dẫn đến sự giảm các khoáng chất trong xương, thừa canxi trong khi lại thiếu photphat trong máu. Trường hợp ngược lại, nếu tuyến cận giáp làm việc không đúng chức năng, lượng canxi sẽ thiếu, dẫn đến hiện tượng hay bị chuột rút (*nồng độ ion  $Ca^{2+}$  trong cơ và tế bào thần kinh bị thay đổi*).

#### Sử dụng điều trị

Parathyroit hooc môn chỉ được dùng để điều trị trong trường hợp nồng độ ion  $Ca^{2+}$  trong máu quá thấp và thường được sử dụng bằng cách tiêm ven.

#### 2.4.3. Thyrocanxitonin

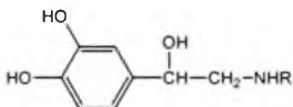
Thyrocanxitonin do Copp phát hiện năm 1962, nó được tạo thành trong các tế bào C của tuyến giáp. Năm 1968, Beesley, Potts, Neher và cộng sự đã phân lập và xác định được cấu trúc hoá học của thyrocalcitonin. Nó là một peptit gồm 32 amino axit tạo thành, chứa một vòng disunphit gồm 23 đơn vị và ít phụ thuộc vào loài.

### Tác dụng sinh học

Chủ yếu là dùng để trung hoà hoạt tính của parathyroid hormone. Nó hỗ trợ xây dựng khung xương bằng cách kích thích tế bào tạo xương, trong khi làm giảm lượng canxi và photphat trong máu. Để ức chế hoạt tính của thyrocalcitonin cần 200 - 400 lần khối lượng của parathyroid hormone.

### 2.5. Hooc môn tuyến thượng thận

Tuyến thượng thận là nơi sản sinh ra adrenalin, dưới tác dụng của hệ thần kinh giao cảm. Stoltz phát hiện ra adrenalin, xác định cấu trúc hoá học và tổng hợp được nó năm 1904. Noradrenalin có chức năng truyền tín hiệu thần kinh, cũng được giải phóng ở tuyến thượng thận và ở các đầu nút thần kinh. Cả 2 amin này chỉ có đồng phân L là có hoạt tính, còn đồng phân D không có tác dụng (*được sử dụng vào mục đích khác*).



R = H Noradrenalin, R = CH<sub>3</sub> Adrenalin

#### 2.5.1. Adrenalin

##### Tác dụng sinh học

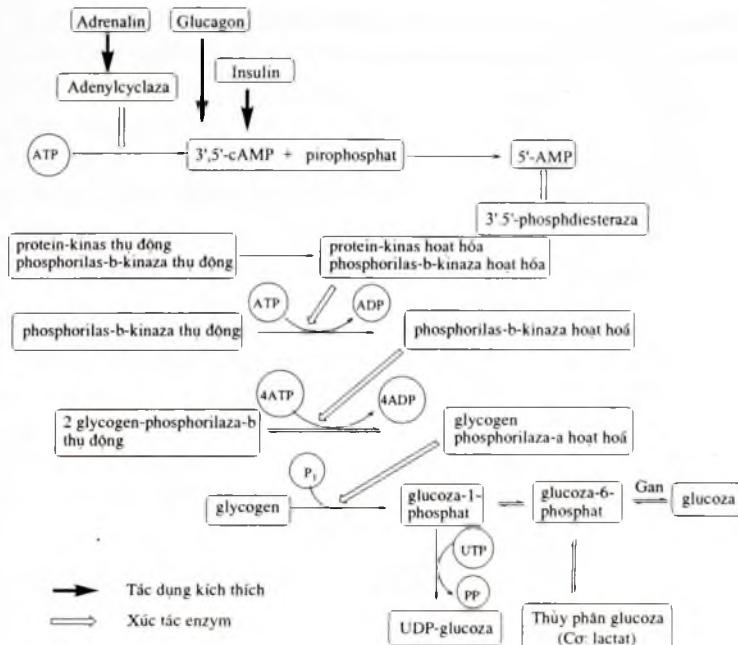
Hoạt tính của nó gần giống với noradrenalin, nhưng giữa chúng cũng có những tác dụng khác nhau. Tác dụng rõ ràng nhất của adrenalin là tăng cường hoạt động của tim và tuần hoàn máu.

Ngoài ra, nó còn tác dụng lên phế quản và cơ trơn của ruột, làm giãn cơ, giảm nhu động ruột. Nó tác dụng vào các quá trình trao đổi chất glucozơ và lipit. Bằng việc tác dụng lên enzym *adenylycyclaza*, hoạt hoá enzym *phosphorilaza*, enzym *lipaza* trong mỡ và trong các cơ quan ngoại vi giúp tăng cường phân giải mỡ (xem hình 5.9).

Trong hình 5.10 có thể thấy, tác dụng của adrenalin, các hooc môn, và các hoá chất khác lên quá trình phân giải mỡ, quá trình tạo ra và phân huỷ của cyclo-AMP.

Dưới tác dụng của enzym *phosphorilaza* trong gan và trong cơ, glycogen được biến đổi thành glycozylphotphat và với xúc tác của enzym

*phosphoglucomulaza*, nó chuyển vị thành glucozo-6-phosphat, tiếp đó được sự hỗ trợ của enzym *glycozyl-6-phosphataza*, glucozo sẽ được tạo thành trong gan. Ở trong cơ, do không có enzym *glycozyl-6-phosphataza*, nên lactat được tạo thành và cùng glucozo đi vào máu. Adrenalin kích thích hệ thống *Adenylcyclaza-cyclo-AMP*, làm hoạt hoá enzym *lipaza* trong mô mỡ để thủy phân triglycerit, gây ra nồng độ axit béo tự do trong máu tăng.



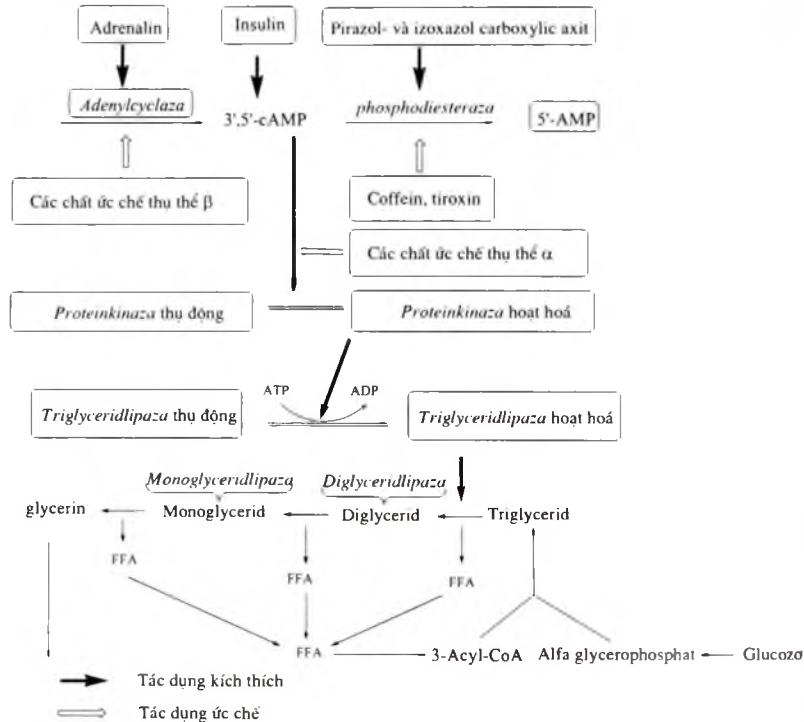
**Hình 5.9.** Tác dụng hoạt hoá enzym *glycogen - phosphorilaza* của adrenalin trong cơ thể.

Sự khác nhau giữa noradrenalin và adrenalin là noradrenalin không tác dụng lên enzym *phosphorilaza* và sự trao đổi chất cacbonhydrat, còn hoạt tính của chúng lên enzym *lipaza* là như nhau. Adrenalin có nguồn gốc tuy nhiên thượng thận, hoặc hệ thần kinh giao cảm, nó tham gia ở mức độ không đáng kể vào quá trình trao đổi chất glucozo và lipit ở trạng thái bình thường (*nó*

không có tác dụng giống trường hợp của các hooc môn trao đổi chất khác là do thay đổi nồng độ ví dụ như insulin), mà nó có tác dụng mạnh mẽ, huy động mọi nguồn lực dự trữ để đối phó với các tình huống nguy hiểm đến tính mạng, do trạng thái tinh thần tạo ra. Ngoài ra nó còn có tác dụng lên các thụ thể  $\alpha$ ,  $\beta$  như trình bày ở phần thuốc hệ thần kinh.

### Sử dụng điều trị

Adrenalin và các dẫn xuất của nó, được sử dụng để điều trị các bệnh về tim mạch, có thể kết hợp với các thuốc gây mê bộ để hỗ trợ tim.



**Hình 5.10.** Tác dụng của adrenalin, hooc môn và thuốc lên quá trình phân giải lipid.

## 2.6. Các loại hooc môn khác

Một số hooc môn khác không do một tuyến xác định nào tạo ra, mà do một số cơ quan sản sinh phục vụ cho các chức năng của chúng (các đầu nút thần kinh, hệ thần kinh trung ương, dạ dày, ruột...), hoặc do những tiền chất thụ động (*prohormon*) được giải phóng trong huyết tương (*blood plasma*) dưới tác dụng của các enzym.

Các hooc môn thần kinh (các chất truyền tín hiệu) gồm: acetylcholin, noradrenalin, dopamin, serotonin, histamin,  $\gamma$ -amino axit bơ và một chất được gọi là hoạt chất P (là một peptit).

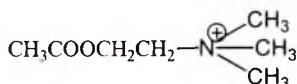
Các hooc môn dạ dày, ruột như: gastrin, secretin, cholecistokinin, pankreozinin và một số hooc môn được tạo ra trong huyết tương như: angiotenzin, plasmakinin (thuộc nhóm chất bradikinin).

Một số hooc môn được tạo ra trong buồng trứng, nhau thai (*placenta*), tử cung (relaxin) và trong thận (có thể là eritropoietin).

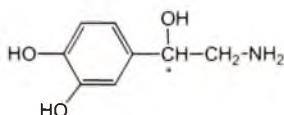
### 2.6.1. Các hooc môn truyền tín hiệu thần kinh (*transmitters*)

Một số các hooc môn truyền tín hiệu được gọi là hooc môn thần kinh (*neurohormon*) như acetylcholin, noradrenalin, dopamin, serotonin. Trong số các chất truyền tin được tạo thành, khi một amino axit bị decarboxyl hoá, được gọi là các biogenamin (*dopamin từ dopa, serotonin từ hydroxitriptophan*). Adrenalin, noradrenalin và dopamin được gọi là các catecholamin (*xuất phát từ pirocatechin*).

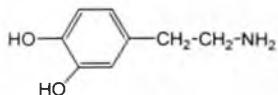
**Acetylcholin** là chất truyền tin của các đầu nút thần kinh (hạch thần kinh phó giao cảm).



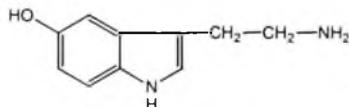
**Noradrenalin** là chất truyền tin của các đầu nút thần kinh giao cảm.



Dopamin là chất truyền tin của các đầu nút thần kinh trung tâm và ngoại vi.

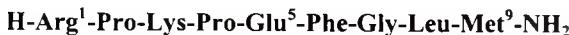


Serotonin là chất truyền tin trong não, não giữa, *hypothalamus*, phổi, mạch máu, da... ở các đầu nút thần kinh. Nó được sản sinh ở tiêu cầu (*trombocyte*). Cũng giống như noradrenalin, nó thường ở dạng tích trữ hoặc liên kết và bằng cách tái hấp thu, nó được giải phóng ở dạng tự do. Ngoài chức năng truyền tín hiệu, nó còn điều khiển hoạt động của ruột, ngăn cản giải phóng axit dạ dày (HCl), gây co thắt phế quản và tử cung, tăng cường khả năng thâm thấu các mạch máu dưới da.



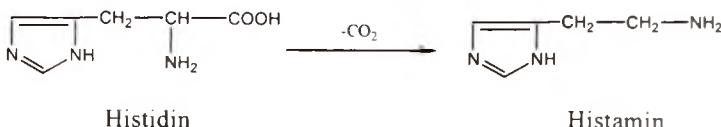
$\gamma$ -Amino axit bơ (Axit 4-aminobutyric  $H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$ ) là biogenaminooxit được tạo thành từ axit glutamic trong hệ thống thần kinh. Nó có tác dụng làm giảm khả năng truyền tín hiệu.

Hoạt chất P là một nonapeptit, được phân lập năm 1970, một năm sau xác định được cấu trúc hoá học (1971) và tổng hợp toàn phần.



Hoạt tính của nó là làm giảm huyết áp, kích thích ruột. Tác dụng của nó giống với của kinin, thứ tự liên kết amino axit giống với của fizalemin và eledoizin (*nhóm bradikinin*)

Histamin là một biogenamin được tạo ra từ histidin.



Nó tồn tại ở hầu hết các cơ quan trong cơ thể. Nhưng có khối lượng lớn nhất là ở trung ương thần kinh, phổi, trong da, dưới da và hệ dạ dày ruột. Dưới tác dụng của histamin, các cơ của hệ hô hấp, ruột, tử cung bị co lại, làm giảm huyết áp, tăng cường thâm thấu của các mao quản (*trong tóc*). Ngoài ra, nó còn kích thích giải phóng axit dạ dày. Các glucocorticoid, tioxin và các chất antisflogisticum (*kháng viêm*) hỗ trợ giải phóng histamin. Những tác dụng khác của histamin sẽ được đề cập trong phần *Dị ứng và thuốc chống dị ứng* (antihistamin).

### 2.6.2. Các hoạt động dạ dày và ruột

Gastrin được phân lập năm 1905 từ màng dạ dày, năm 1964, người ta xác định được cấu trúc hoá học. Nó là một peptit, tạo bởi 17 amino acid phụ thuộc theo loài, gastrin người có cấu trúc như sau.



Năm 1969, Kenner đã tổng hợp toàn phần gastrin người, sau đó người ta cũng đã phân lập được một số chất giống gastrin và một peptit có hoạt tính đối kháng. Tuy nhiên, vai trò của các chất này vẫn chưa được biết đến. Dưới tác dụng của gastrin, axit dạ dày được tăng cường giải phóng. Nó giữ cho độ pH của dịch vị dạ dày có giá trị ổn định. Dưới tác dụng kích thích hoá học, nó được tạo thành trong màng *antrum*, theo vòng tuần hoàn nhỏ qua gan và đến nơi phát huy tác dụng là tuyến sản sinh axit dạ dày. Nó còn tác dụng lên sự sản sinh enzym tuyến tuy, tăng cường co bóp dạ dày và không có hoạt tính kích thích giải phóng pepsin. Hoạt tính tăng cường sản sinh axit dạ dày của nó gấp 80 lần của histamin. Tuy nhiên, giá trị sử dụng điều trị của gastrin là không lớn.

Secretin được sản sinh trong màng tá tràng, người ta phân lập được nó năm 1961 (*Jorpes và Hutt*). Nó là một peptit gồm 27 amino acid, và Bodansky đã tổng hợp được secretin năm 1967.



Dưới tác dụng của secretin, lượng nước bọt sẽ được tăng cường sản sinh ở tuy. Cũng giống như gastrin nó theo vòng tuần hoàn nhỏ vào tuy và phát huy tác dụng. Hoạt tính thứ cấp của nó là tăng cường sản sinh dịch mật.

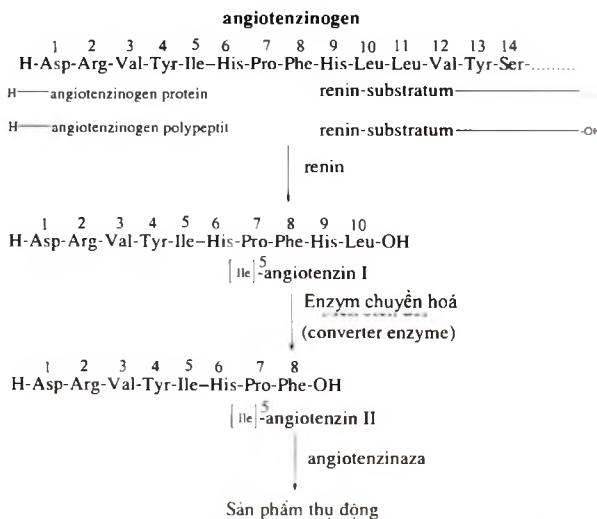
## ***Cholecistokinin-pankreaszinin***

Năm 1928, người ta phát hiện hooc môn có hoạt tính tăng cường giải phóng dịch mật và đặt tên nó là cholecistokinin. Năm 1943, lại phát hiện thêm một hooc môn nữa có tác dụng tăng cường khởi lượng enzym trong nước bọt và gọi tên là pankreozinin. Năm 1964, *Jorpes* chỉ ra rằng, hai hoạt tính này chỉ do một hooc môn tạo ra và người ta gộp hai tên thành hooc môn *cholecistokinin-pankreozinin*. Nó là một peptit, được tạo bởi 33 amino axit có chứa một nhóm chức  $-SO_3H$ . *Ondetti* và cộng sự đã tổng hợp được hooc môn này năm 1970. Nó không có giá trị sử dụng.

### **2.6.3. Angiotenzin và plasmakinin**

## *Angiotenzin*

Dưới tác dụng của renin (một enzym theo loài được tạo ra trong thận), từ một phân đoạn  $\alpha$ -globulin trong huyết tương (còn gọi là angiotenzinogen), giữa 2 đơn vị leucin giải phóng ra một chất thụ động angiotenzin I. Dưới tác dụng của enzym trong huyết tương (*converting enzyme*), một dipeptit có một đầu cuối là C (H-His-Leu-OH) được loại bỏ và angiotenzin II được tạo thành (xem hình 5.11).



**Hình 5.11.** Sơ hình thành angiotenzin II từ angiotenzinogen.

Hoạt tính của nó khá nhiều. Nó tác dụng vào hệ thần kinh thực vật (*giao cảm*) và điều khiển các catecholamin. Ngoài ra, nó còn tác dụng tới tim, hệ tuần hoàn, hoạt động của thận, thượng thận, dạ con và sự trao đổi chất.

Angiotenzin II cho đến nay vẫn được biết đến là có hoạt tính tăng huyết áp mạnh nhất. Bằng việc tác dụng vào tuyến thượng thận, tăng cường sản sinh andosteron. Ở huyết áp bình thường, nó tăng cường, khi huyết áp cao nó ngăn cản sự tái hấp thu ion  $\text{Na}^+$  trong thận.

### ***Hệ thống Renin-Angiotenzin-Andosteron***

Hệ thống này có vai trò điều khiển sự cân bằng ion  $\text{Na}^+$  và nước của cơ thể, ổn định thể tích máu của hệ tuần hoàn. Sự rối loạn của hệ thống này sẽ gây bệnh huyết áp cao.

Trong trường hợp huyết áp cao, như ở một vài bệnh nhân thận (*lương renin trong máu cao*) vai trò của hệ thống này không rõ ràng.

### ***Sử dụng điều trị***

Các chế phẩm tống hợp angiotenzin II chủ yếu dùng điều trị sau phẫu thuật và dùng để cấp cứu.

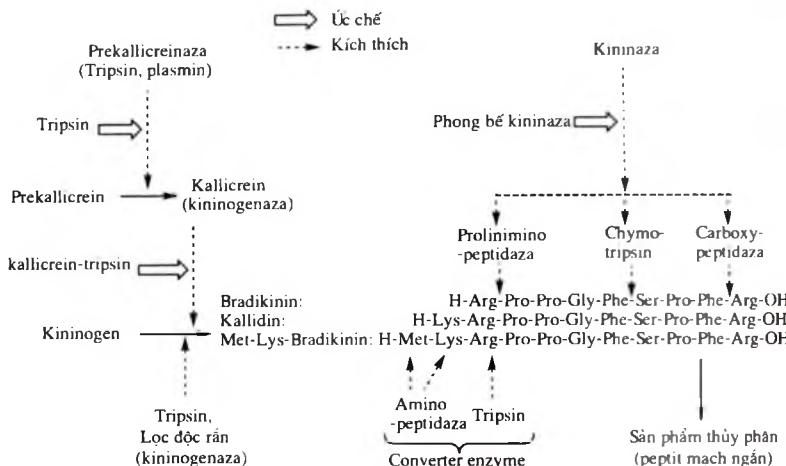
### ***Plasmakinin (nhóm bradikinin)***

Năm 1925, Fry đã phân lập được một chất có phân tử lượng lớn, có hoạt tính làm giảm huyết áp được tạo ra ở tuyến Tuy và đặt tên là callicrein. Callicrein xúc tác cho quá trình tổng hợp callidin (Werle, 1936) - chất có hoạt tính gây giảm huyết áp. Cũng trong máu, dưới tác dụng của tripsin hoặc nọc độc của rắn, người ta đã điều chế thành công bradikinin cũng có hoạt tính giảm huyết áp (Rocha E Silva, 1949). Hai chất có cấu trúc hóa học khá giống nhau. Chúng đều là các peptit và được tạo ra trong huyết tương từ kininogen dưới tác dụng của các enzym (xem hình 5.12).

**Callicrein** là enzym thuộc loại *peptit-peptido-hydrolaza*, và khá đa dạng, phụ thuộc vào vị trí chúng phát huy tác dụng (callicrein tuyến tuy, phổi, huyết tương ...). Chúng được tạo ra dưới sự xúc tác của *precallicreinaza* hoặc các chất ức chế tripsin từ *precallicrein*.

Callicrein tuyến tuy khá phức tạp đó là một peptit gồm 288 amino axit, 6-7 đơn vị glucozamin, 7 đơn vị hexozơ. Callicrein ức chế tripsin cũng là một peptit tạo thành bởi 58 amino axit, lần đầu tiên được Laskowsky xác định thứ tự liên kết các amino axit vào năm 1965.

Sự phân huỷ và tác dụng của kinin và bradikinin do một enzym *kininaza* đảm nhận. Từ nọc rắn, người ta đã điều chế được một hoạt chất có tác dụng tăng cường hoạt tính của kinin. Các plasmakinin khác nhau chỉ phân biệt được chúng qua hoạt tính của chúng. Plasmakinin có tác dụng làm giãn và tăng khả năng thẩm thấu các mạch máu nhỏ (mao mạch), tăng khả năng cung cấp và lọc máu qua thận.



**Hình 5.12.** Sự hình thành và phân huỷ của các chất chinin.

### Sử dụng điều trị

Ứng dụng các hooc môn này để điều trị bệnh là không đáng kể. Duy nhất, chỉ sử dụng chế phẩm ức chế kallikrein tripsin để điều trị viêm tuyễn tụy.

Bolssonas và công sự đã tổng hợp được bradikinin năm 1960, còn các đồng đẳng của nó vẫn đang được các nhà khoa học tiếp tục nghiên cứu tổng hợp.

### Một số hợp chất có dạng kinin khác

Người ta cũng đã phân lập được hợp chất giống kinin từ hệ tiêu hoá như fizalemin, eledoizin và caerulein. Một mặt chúng có hoạt tính giảm huyết áp (*hypotensive*), mặt khác chúng có hoạt tính của cholecistokinin-pancreozinin.

#### **2.6.4. Một số hooc môn protein khác (proteo - hormon)**

##### ***Relaxin***

Nó được tạo ra trong buồng trứng, nhau thai hoặc trong tử cung dưới sự tác dụng của progesteron, trong suốt quá trình mang thai. Tác dụng quan trọng nhất của nó là hỗ trợ quá trình sinh đẻ (mở âm hộ, kích thích dạ con).

##### ***Entropoietin II***

Được tạo ra trong thận, nó được giải phóng từ một phân đoạn  $\alpha$ -globulin của huyết tương. Nó là một glucoprotein.

### **V.3. HOOC MÔN STEROIT**

Steroit hooc môn được chia làm 3 nhóm chính.

#### **1) Hooc môn giới tính nữ (hooc môn buồng trứng)**

Đây là các hooc môn estrogen và progesteron (gestagen) được tạo ra trong buồng trứng, và trong quá trình mang thai. Nhau thai cũng tham gia sản sinh ra chúng.

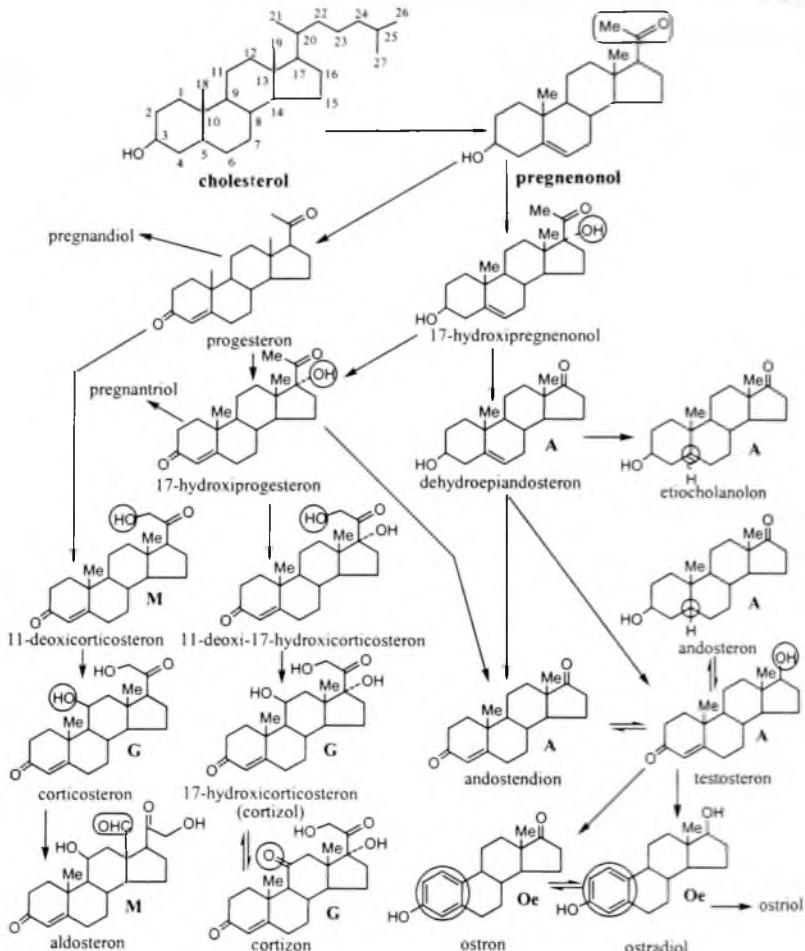
#### **2) Hooc môn giới tính nam (androgen)**

Các hợp chất androgen được sản sinh trong tinh hoàn.

#### **3) Hooc môn tuyến thượng thận (corticosteroit)**

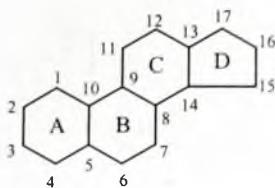
Các hooc môn thuộc nhóm này là mineralo-, và glucocorticoit được tạo ra ở tuyến thượng thận.

Sự sản sinh và giải phóng các hooc môn giới tính không phải do các hooc môn sinh dục điều khiển mà do các hooc môn điều phối *hypothalamus* cùng steroit trong máu điều tiết, theo cơ chế phản hồi. Cũng cần nhắc lại rằng, trong trường hợp hooc môn giới tính nữ, cơ chế phản hồi âm và dương đều xảy ra. Các hooc môn estrogen buồng trứng ngăn cản sự giải phóng FSH thông qua sự tác dụng lên FRH, nhưng nó lại kích thích sản sinh LH và LRH. Trong khi đó progesteron lại có tác dụng ngược lại.



Hình 5.13. Sơ đồ sinh tổng hợp hooc môn steroit

M: mineralcorticoit; G: glycocorticoit; A: androgensteroit; Oe: estrogensteroit



**Khung steran**

Sự giải phóng các hooc môn corticosteroit do *ACTH* điều khiển, quá trình này tuân theo cơ chế phản hồi âm. Nồng độ corticoit trong máu tác dụng vào lượng CRF được sản sinh tăng hay giảm trong *hypothalamus*, và lượng CRF quyết định lượng *ACTH* và corticoit được giải phóng. Về mặt hoá học, các hooc môn steroit là các hợp chất khung steran, thực chất nó là khung perhydrocyclopenta[b]phenantren.

Ngày nay, sinh tổng hợp các hooc môn steroit (xem hình 5.13) trong cơ thể người, đã gần như hoàn toàn được sáng tỏ. Quá trình sinh tổng hợp hooc môn steroit, được xuất phát từ cholesterol có khởi lượng lớn trong cơ thể (người và động vật có khả năng tổng hợp được cholesterol), qua nhiều bước và các chất estrogen, progestogen, androgen và corticoit được tạo thành.

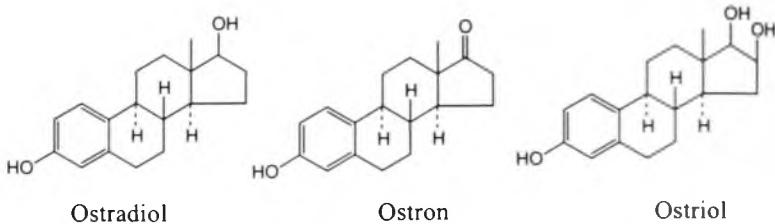
### 3.1. Hooc môn giới tính nữ

Hooc môn buồng trứng nữ được phân biệt làm 3 nhóm.

- a) Các hợp chất estrogen (*ovary- , follicular - hormon*)
- b) Các hợp chất progestogen (*gestagen - các hooc môn hoàng thể*)
- c) Các chorion - gonadotropin (xem phần hooc môn peptit)

#### 3.1.1. Các hợp chất estrogen

Các hooc môn estrogen có 3 đại diện quan trọng nhất là: ostradiol, oestron và ostriol. Các hooc môn estrogen ít hơn 1 nguyên tử C so với các hợp chất steroit thường, nên các chất này thuộc nhóm "norsteroit". Lần đầu tiên *Doisy* và *Butenandt* nghiên cứu độc lập và cùng phân lập được oestron năm 1929 từ nước tiểu của phụ nữ có thai, đến năm 1932 cấu trúc hoá học của nó được làm sáng tỏ. Trong số 3 hooc môn trên, chất có hoạt tính estrogen mạnh nhất là ostradiol, còn ostriol có hoạt tính yếu nhất.



Cả 3 hooc môn đều do buồng trứng (*chính xác là buồng trứng Graff*) sản sinh, nên người ta gọi là *follicular-* hay *ovary-hormon*. Ngoài nội sán sinh ra chúng, trong vò thượng thận, thậm chí là trong tinh hoàn cũng được phát hiện (*nồng độ thấp, vai trò trong cơ thể nam giới chưa rõ ràng*).

Cà 3 hoặc mòn được thái ra ngoài qua nước tiêu, dưới dạng chất tan trong nước (axit glucuronic hoặc muối sunphat). Hơn nữa, cà 3 đều có thể chuyền hoá, biến đổi qua lại lẫn nhau trong các mô khác nhau của cơ thể. Ví dụ ostradiol bằng phản ứng oxi hoá trở thành chất oestron có hoạt tính yếu hơn.

### *Tác dụng sinh học*

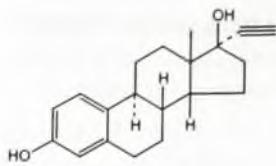
Các hooc môn estrogen có tác dụng kích thích phát triển và tăng cường cung cấp máu các cơ quan sinh dục của nữ giới (tử cung, âm hộ, ống dẫn trứng...). Ngoài ra chúng còn có tác dụng tạo nữ tính, làm thay đổi trạng thái hoá lí thích hợp trong quá trình sinh trưởng của nữ giới.

Các hooc môn estrogen cùng với các progesteron điều tiết vòng kinh nguyệt và với tỷ lệ hooc môn thích hợp, chúng đảm bảo cho sự phát triển bình thường của thai nhi. Tất cả các dụng trên được gọi là các tác dụng sinh dục (*genital*). Ngoài hoạt tính sinh dục, chúng còn có các hoạt tính khác như tạo cân bằng nitơ dương nhẹ (*anaboliticum*).

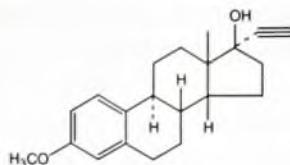
### Sử dụng điều trị

Chú ý: Khi điều trị rối loạn hành kinh do sản sinh thiếu hooc môn estrogen, ngoài ra nó còn có thể dùng để điều trị nhiều bệnh khác (ví dụ: ung thư).

Việc sử dụng các hooc môn estrogen tự nhiên trong điều trị rất hạn chế do khả năng hấp thu của chúng từ ruột kém. Người ta thường dùng các dẫn xuất bán tổng hợp của chúng, vì chúng có các tính chất lợi thế hơn các estrogen tự nhiên (thời gian tác dụng, tinh tan, cách sử dụng, khả năng hấp thu, hoạt tính...). Một vài chất bán tổng hợp như sau:

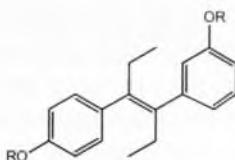


Etinylestradiol (microfollin)

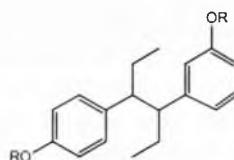


Mestranol

Người ta cũng đã phát hiện một số hợp chất có hoạt tính estrogen, nhưng không thuộc nhóm chất khung steran. Nhiều hợp chất trong số này có hoạt tính còn cao hơn của ostron (tuy không có chất nào có hoạt tính vượt trội hơn ostradiol).



R = H Diethylstilbestrol

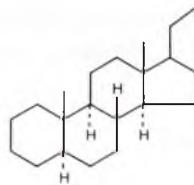


R = H Hexostrol

R = CH<sub>3</sub> Diethylstilbestroldimetyl ete; R = CH<sub>3</sub>CO– Hexostroldiacetat

### 3.1.2. Các hợp chất progestrogen (gestagen)

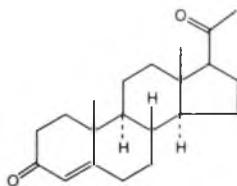
Các hooc môn progestrogen có khung cơ sở là pregnan, gồm 21 nguyên tử C và vòng A không thơm.



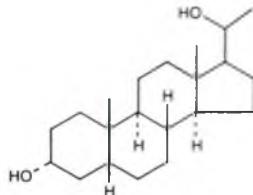
5α-pregnane

Hợp chất quan trọng nhất trong nhóm này là progesteron, do Butenandt và cộng sự phân lập được từ hoàng thể lợn (*Corpus luteous*) năm 1934 và nhanh chóng xác định được cấu trúc hóa học của nó. Những năm 1960, người ta đã tổng hợp toàn phần được progesteron.

Progesteron biến đổi thành pregnandiol trong gan và đào thải qua nước tiểu dưới dạng glucuronit.



Progesteron



Pregnandiol

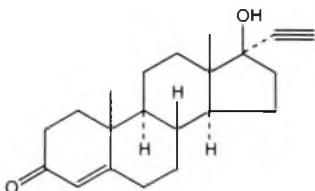
### Tác dụng sinh học

Dưới tác dụng của progesteron và estrogen màng tử cung phát triển vào pha sinh sôi này nở. Sau đó, progesteron ngăn cản sự rụng trứng mới và đảm bảo cho thai ổn định. Cùng với estrogen kích thích tuyến vú sản sinh sữa, làm thay đổi cổ tử cung và tăng thân nhiệt ở trạng thái nghỉ ngơi. Các tác dụng khác của progesteron cũng giống của corticot, nhưng yếu hơn.

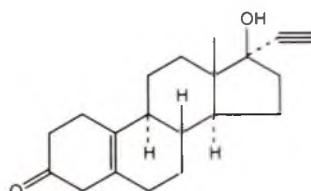
### Sử dụng điều trị

Cũng giống như estrogen, nó hấp thu rất kém khi dùng qua đường tiêu hoá, gan nhanh chóng biến nó thành pregnandiol và mất hoạt tính. Sử dụng bằng cách tiêm hoặc truyền để điều trị thiếu hoảng thê. Kết hợp cùng với estrogen để điều trị rối loạn kinh nguyệt. Lĩnh vực sử dụng quan trọng nhất của nó là kết hợp cùng estrogen để làm thuốc tránh thai, kế hoạch hoá dân số.

Do sử dụng progesteron không hiệu quả qua đường tiêu hoá, người ta đã sử dụng các chế phẩm bán tông hợp trong điều trị các bệnh liên quan đến progesteron.



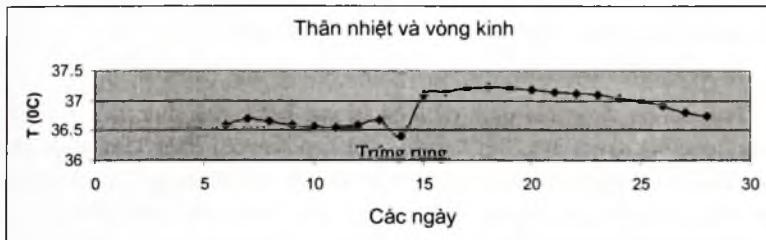
Ethisteron (Colutoit)



Noretinodrel

Các hợp chất bán tổng hợp ethisteron và norethinodrel là các dẫn xuất có các đặc tính tốt nhất về mặt sinh dược học. Norethinodrel còn có cả hoạt tính estrogen nhưng hoạt tính progesteron có ưu thế hơn hẳn.

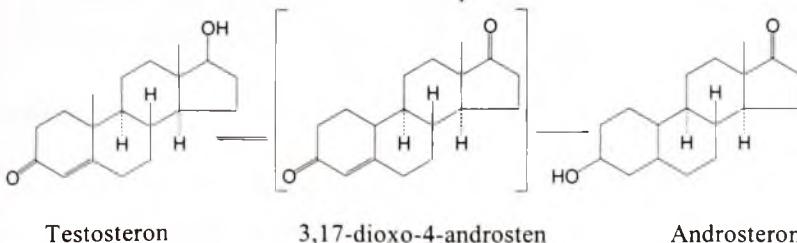
Để đo hoạt tính sinh học của các progestogen, người ta đo sự thay đổi về mặt mô học theo chất chuẩn sinh học progesteron ( $1 \text{ IU} = \text{hoạt tính của } 1 \text{ mg progesteron tinh thể}$ ). Dưới tác dụng của progesteron, sự thay đổi của thân nhiệt trong vòng kinh nguyệt của nữ giới được theo dõi trong *hình 5.14*.



**Hình 5.14.** Sự thay đổi thân nhiệt trong chu kỳ kinh nguyệt

### 3.2. Hooc môn giới tính nam (*androgen*)

Hooc môn giới tính nam được phát hiện đầu tiên là andosteron, do Butenandt phân lập từ nước tiểu năm 1931. Năm 1935, Butenandt và Ruzicka phân lập được hooc môn giới tính nam thật sự là testosterone, có tác dụng mạnh gấp 8 lần andosteron. Sinh tổng hợp testosterone được đi từ progesteron (*hình 5.13*), được sản sinh trong các tế bào Leydig của tinh hoàn và có thể coi là hooc môn sinh dục nam bậc I. Trong gan, nó biến đổi thành andosteron (cả 2 có khung cơ bản là andostan)

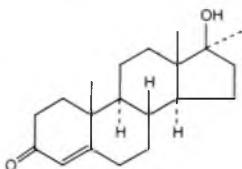


## Tác dụng sinh học

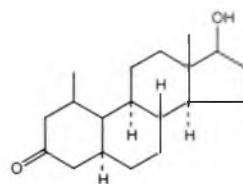
Các hooc môn androgen kích thích sự tăng trưởng, phát triển và hoạt động của tinh hoàn, tuyến thượng thận và tuyến tiền liệt. Hình thành và lưu giữ tính cách nam giới. Điều tiết sản sinh tinh dịch. Nó hoạt động đồng bộ với các hooc môn tuyến yên và *hypothalamus*, theo cơ chế phản hồi (xem hình 5.1 và 5.3). Ngoài ra nó còn có hoạt tính cân bằng nitor dương, tăng cường phát triển cơ thể nhất là hệ thống cơ. Các hooc môn androgen cũng có mặt trong buồng trứng với vai trò không lớn. Với liều cao chúng có hoạt tính tránh thai. Hoạt tính *anabolic* cũng được thể hiện trong cơ thể nữ giới.

### Sử dụng điều trị

Testosteron được chỉ định để điều trị các bệnh sinh dục nam giới như thiếu hooc môn sinh dục, liệt dương... Testosteron chỉ dùng theo cách tiêm hoặc truyền, vì qua hệ thống đường ruột không có tác dụng. Các chế phẩm bán tổng hợp có thể dùng qua đường tiêu hóa như: methyltestosterone (*Androstan*), mesterolon.



Methyltestosterone



Mesterolon

### 3.3. Hooc môn tuyến thượng thận (*corticoid*)

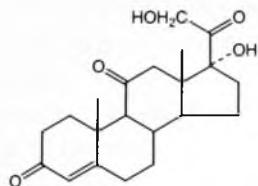
Tuyến thượng thận có khối lượng 10 - 12g, nằm ở phần trên cùng của thận, là cơ quan đặc biệt quan trọng cho sự sống của các động vật có vú, một trong những tuyến nội tiết quan trọng nhất. Nếu tuyến này mất khả năng làm việc, sau vài ngày sẽ dẫn tới tử vong.

Tuyến thượng thận gồm 90% là vỏ thượng thận (cortex) và 10% là vùng đệm. Vỏ thượng thận được chia làm 3 phần.

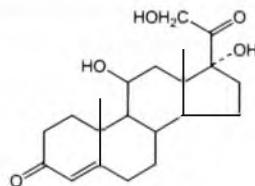
- Vùng cầu thận (*glomerular zona*) là nơi sản sinh ra mineralocorticoit.
- Vùng dưới cầu thận (*fascicular zona*) là nơi sản sinh ra glucocorticoit.

c) Vùng măt lươi (*reticular zona*, tiếp giáp vùng đệm) là nơi giải phóng androgen và lượng nhỏ estrogen.

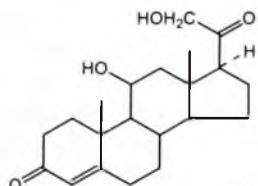
Năm 1936 – 1937, lần đầu tiên *Kenndal* và *công sự* đã tạo được dịch chiết cô của vò thượng thận và phân lập được 4 glucocorticoid: cortison, hydrocortison, corticosteron và 11-dehydrocorticosteron; 2 mineralocorticoid: deoxicortisol và cortexolon. Năm 1954, *Wettestein* và *Reichstein* lần đầu tiên phân lập được andosteron là miniralolo - corticoit có hoạt tính mạnh nhất. Sinh tổng hợp các corticoit trên, được xuất phát từ progesteron (hình 5.13).



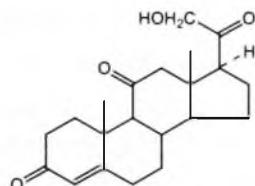
Cortison



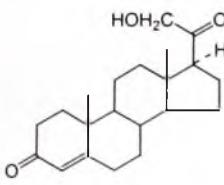
Hydrocortison



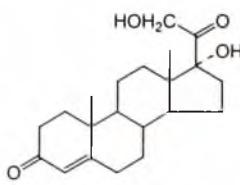
Corticosteron



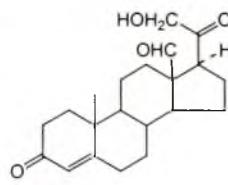
11-Dehydrocorticosteron



Cortexon



Cortexolon

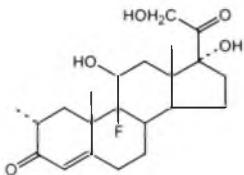


Andosteron

### 3.3.1. Mineralocorticoit

#### Tác dụng sinh học

Các mineralocorticoit điều khiển hoạt động và các chức năng của dịch khoáng và dịch điện giải của cơ thể. Dưới tác dụng của nó tại các ống cầu thận, nước và ion  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu mạnh mẽ, cùng lúc đó nó tăng cường đào thải ion  $\text{K}^+$ . Sự giải phóng các mineralocorticoit không do ACTH điều tiết, mà do tỉ lệ ion “ $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ” nội tế bào và khối lượng máu lọc qua thận trong một đơn vị thời gian quyết định (hệ thống *Renin – Angiotenzin - Andosteron* quyết định). Andosteron có hoạt tính mạnh gấp 25 - 30 lần cortexon, nhưng có một dẫn xuất flo hoá của chúng còn có hoạt tính mạnh gấp 90 cortexon.

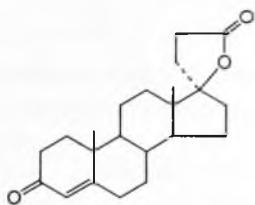


9-Fluoro-2-methylhydrocortizon

#### Sử dụng điều trị

Trong trường hợp tuyển thương thận làm việc không hiệu quả, người ta sử dụng kết hợp mineralocorticoit và glycocorticoit để điều trị bệnh (bệnh *Addison*, nồng độ ion  $\text{Na}^+$  thấp và ion  $\text{K}^+$  cao trong máu, bệnh bụi phổi silic, bệnh yếu cơ, huyết áp thấp...). Trong trạng thái sốc, căng thẳng (*stress*), người ta cũng sử dụng kết hợp mineralocorticoit và glycocorticoit để điều trị và nhiều khi cứu sống bệnh nhân trong tình trạng nguy kịch.

Deoxicorton và các dẫn xuất este của nó thường được sử dụng nhiều nhất bằng phương pháp truyền dầu, còn andosteron ít được sử dụng để điều trị. Một chất tổng hợp có hoạt tính kháng andosteron có vai trò quan trọng hơn là spiro lacton, nó có tác dụng điều chỉnh dịch điện giải trong trường hợp lượng  $\text{K}^+$  bị thải quá nhiều còn  $\text{Na}^+$  bị thải quá ít.



**Spirolacton (Verospiron)**

### 3.2.2. Glycocorticoit

#### Tác dụng sinh học

Đây là các hooc môn được sản sinh dưới sự điều khiển của ACTH, có tác dụng lên sự trao đổi chất protein và cacbonhydrat, hỗ trợ tổng hợp glucozơ từ protein. Ngoài ra nó còn có tác dụng ngăn cản sản sinh chất lạ và chống viêm tấy.

Cơ chế tác dụng chưa hoàn toàn sáng tỏ. Người ta cho rằng, chúng ngăn cản sinh tổng hợp protein ở các cơ quan ngoại vi, đặc biệt là ở cơ, gây ra lượng amino axit vào gan tăng và nó tăng cường hoạt hoá các enzym biến đổi amino axit trong gan thúc đẩy glucozơ tạo thành từ amino axit, qua đó làm tăng lượng đường trong máu. Bên cạnh đó, chúng còn tăng cường tạo glycogen trong gan, ngăn cản phân huỷ glucozơ, giảm “độ nhạy insulin” và làm giảm sử dụng đường. Hiện tượng này được gọi là bệnh “tiểu đường steroid”. Hơn thế nữa, các glycocorticoit còn có tác dụng điều tiết lento lượng mỡ, nước và dịch điện giải của cơ thể, nhưng ít quan trọng hơn.

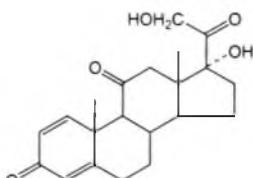
Nếu thừa lượng glycocorticoit (bệnh Cushing), ngoài bệnh tăng đường huyết (*hyperglykemia - steroid diabetes*), nó còn gây bệnh cao huyết áp, gây béo phì nặng, gây teo cơ, gây loãng xương (*osteoporosis*) và khả năng kháng bệnh giảm.

Nếu thiếu lượng glycocorticoit (bệnh Addison), gây ra giảm trọng lượng cơ thể, gây nôn, chán ăn, và yếu cơ trầm trọng. Ngoài ra, còn gây ra mất nước nặng, giảm đường huyết, giảm khả năng làm việc cơ học nặng và trong trường hợp nặng có thể gây tử vong.

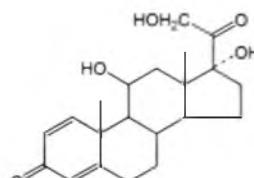
## Sử dụng điều trị

Trong điều trị bệnh Addison, người ta thường dùng thuốc qua đường truyền, hoặc tiêm kết hợp cùng các mineralocorticoid. Về mặt điều trị động dược học, chúng chủ yếu để điều trị viêm tủy nặng, dị ứng, sốt cao và ở các trường hợp phản ứng miễn dịch tăng cường. Các chỉ định điều trị đặc trưng như sốt cao ác tính, viêm khớp mãn tính, bệnh thấp khớp, các bệnh dị ứng, các triệu chứng sốc và bệnh hen xuyễn.

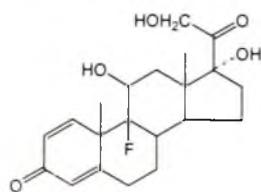
Cần lưu ý rằng, sử dụng thường xuyên, lâu dài với liều lượng cao glucocorticoid sẽ dẫn đến hư hỏng nặng và có thể làm liệt chức năng của tuyến thượng thận. Nhóm hooc môn này có nhiều tác dụng phụ nguy hiểm, tuy chúng có nhiều công dụng và được sử dụng để điều trị khá nhiều bệnh (đặc biệt các bệnh viêm nhiễm - *phlogistic*). Một số thuốc đã trở lên rất được ưa chuộng như cortison, hydrocortison, prednizolon và các chế phẩm bán tổng hợp của chúng.



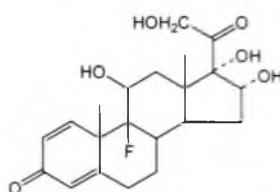
Prednison



Prednizolon



Flometholon



Triamcinolon (Ftorocort)

### 3.4. Các dẫn xuất steroit sử dụng vào mục đích khác

#### 3.4.1. Các thuốc tránh thai (anticonceptive drugs)

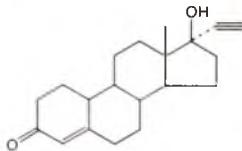
Trong xã hội hiện đại, câu hỏi quan trọng đặt ra là làm sao để điều tiết được số lượng dân số theo kế hoạch? Về nguyên tắc có 3 khả năng sau.

- a) Ngăn cản tinh trùng gấp trứng để thụ tinh
- b) Ngăn cản trứng chín và rụng ở nữ giới
- c) Không cho hợp tử làm tổ và phát triển trong tử cung.

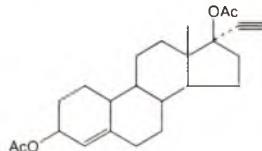
Phần này chủ yếu đề cập đến nguyên tắc *dùng các thuốc tránh thai*. Về được học, để đạt được tác dụng tránh thai, có 2 khả năng xảy ra.

**1/ Sử dụng các thuốc đặt tại chỗ**, đưa trực tiếp thuốc đặt vào âm hộ, ngăn cản tinh trùng đi vào tử cung để thụ thai. Các thuốc nhóm này phần lớn là các chất sát trùng, nó phát huy tác dụng cục bộ trong âm hộ, có hoạt tính sát tinh trùng như: Phenylmercuriborat, các muối acetylpyrinium (thuốc viên timidon)... Hiệu quả của phương pháp này đạt từ 85 - 94%.

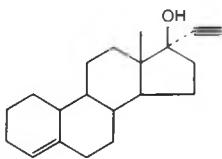
**2/ Thuốc uống dùng cho nữ giới**, tạm thời ngăn cản rụng trứng trong một khoảng thời gian nhất định. Yêu cầu đối với các loại thuốc này là không có tác dụng phụ, không tích lũy trong cơ thể, nhưng phải tuyệt đối an toàn, đảm bảo tạm thời ngăn cản thụ thai, có chế tác dụng không quá phức tạp và rẻ. Các thuốc tránh thai lí tưởng, đạt đầy đủ các tiêu chuẩn trên hiện nay vẫn chưa có, nhưng các chế phẩm hooc môn steroid đã đáp ứng khá đầy đủ các điều kiện mong muốn. Tác dụng nguy hiểm duy nhất của chúng là gây ảnh hưởng vào hệ thống nội tiết. Các thuốc tránh thai nguồn gốc hooc môn hiện đại, trong mọi trường hợp đều là hỗn hợp của progestogen/estrogen. Hiệu quả của phương pháp này rất cao đạt tới 99%. Ở một vài chế phẩm có tác dụng phụ hooc môn nhỏ, tuỳ thuộc vào hỗn hợp sử dụng (hoạt tính androgen, anabolic...). Cũng có một vài tác dụng phụ nguy hiểm hơn như: gây hại hệ thống tạo máu, buôn nôn, đau đầu... chủ yếu ở các trường hợp quá nhạy cảm đối với thuốc và với số lượng nhỏ. Những dẫn xuất steroid bán tổng hợp có tác dụng tốt nhất của progesteron, bên cạnh noretinodrel là: norethisteron (Norcolut), etinodiodiacetate (Continum), linostrenol (Orgometril) và norgestrel.



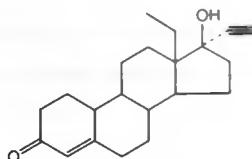
Norethisteron (Norcolut)



Etinodiodiacetate (Continum)



Linostrenol (Orgametril)



Norgestrel

Các thuốc uống tránh thai hỗn hợp *progesteron/ostrogen* có cơ chế tác dụng phức hợp.

a) *Tác dụng đầu tiên của chúng là ngăn trứng rụng, thông qua việc ức chế các hooc môn thích hợp của adenohypophysis và hypothalamus (cơ chế tác dụng trung ương)*

b) *Tác dụng ngoại vi đến buồng trứng, ngăn cản sản sinh hoàng thể*

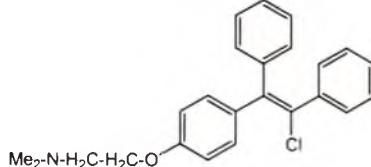
c) *Tác dụng lên màng tử cung, tạo hiện trạng rụng trứng già, không cho trứng làm tổ ở dạ con*

d) *Tạo màng cổ tử cung, ngăn cản không cho tinh trùng vào dạ con để thụ tinh*

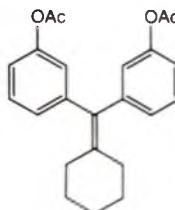
e) *Làm thay đổi các điều kiện của ống dẫn trứng, không cho phép hợp tử có điều kiện làm tổ.*

### 3.4.2. Các thuốc kháng estrogen và androgen

Trong các thí nghiệm trên động vật, người ta đã phát hiện được các chất cyclophenyl có tác dụng kháng estrogen, mặc dù chúng không phải là các steroid. Tác dụng của chúng là kích thích hooc môn điều phối gonadotropin, bằng cách phong bế cơ chế ngan can GRH của estrogen.

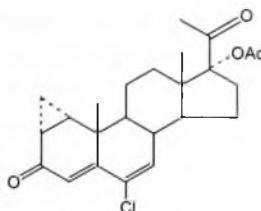


Chlomiphene



Cyclophenyl

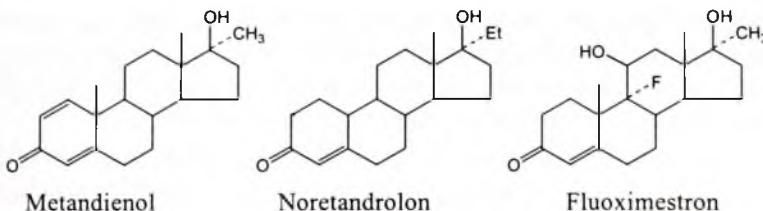
Các chất kháng androgen là các dẫn xuất steroid, chúng có tác dụng kháng hoạt tính của testosterone, andosteron và các dẫn xuất của chúng. Hoạt chất có tác dụng mạnh nhất là Cyproteronacetat.



Cyproteronacetat

### 3.4.3. Các thuốc tăng cường tổng hợp protein (anabolicum)

Trong số các hooc môn giới tính, người ta đã biết đến hoạt tính cân bằng N dương, tăng cường sinh tổng hợp protein, gây tăng cân, đó là hoạt tính phụ *anabolic* của chúng. Người ta đã sử dụng hoạt tính phụ *anabolic* này để cân bằng trọng lượng cơ thể theo hướng tích cực. Để điều trị bệnh trong lĩnh vực này, người ta đã đưa vào sử dụng một số dẫn xuất steroid tổng hợp có hoạt tính *anabolic* như: metandienol, noretandrolon, fluoximestron.



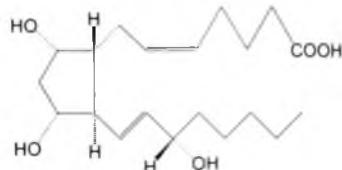
## V.4. CÁC HỢP CHẤT PROSTAGLANDIN

Trong cơ thể động vật và người, tồn tại các chất nội tiết, có thể phân lập được từ rất nhiều loại mô. Vai trò cuộc sống của chúng rất quan trọng, tuy có nhiều nghiên cứu về chúng, nhưng kết quả còn rất hạn chế. Người ta đã chứng minh được rằng, chúng có tác dụng vào các quá trình sống với nồng độ rất thấp. Có nên xếp chúng vào loại hooc môn mô hay không? Đây là vấn đề vẫn còn đang tranh cãi.

Về mặt cấu trúc hóa học, chúng là các lipit và có thể xếp chúng vào lớp các dẫn xuất của axit prostanoic. Đại diện quan trọng nhất là PGF<sub>2α</sub>, có hoạt tính triệt thai sau khi đã thụ thai được vài giờ hoặc vài ngày mà không gây nguy hiểm gì.



Axit prostanoic



PGF<sub>2α</sub> (Enzaprost)

## V.5. VITAMIN

### 5.1. Giới thiệu chung

Trong khi nghiên cứu về các bệnh tê phù (*beriberi*) và bệnh scorbut, *Funk* là người đầu tiên chỉ ra rằng, các bệnh này không phải do các yếu tố truyền nhiễm gây ra, mà do thiếu một số chất nhất định tạo nên. *Funk* đã khẳng định rằng, các chất này không thể thiếu trong sự sống và chúng phát huy tác dụng ở nồng độ rất nhỏ (nồng độ hooc môn, 1912). *Funk* cũng cho rằng, ngoài các bệnh beriberi và scorbut còn tồn tại các dạng bệnh thiếu chất khác, và quan điểm này đã được chứng minh trong thời gian sau đó.

*Funk* đã đặt tên cho các chất có các hoạt tính này là “vitamine”, có nghĩa là các amin cần thiết cho sự sống (trên thực tế chỉ có một số vitamin thuộc lớp chất amin) và tên này đã được sử dụng trên toàn cầu. Trên cơ sở hiểu biết về cấu trúc hóa học của các vitamin, một số ngành khoa học (Sinh hoá, Khoa học cuộc sống, Dược học) phát triển mạnh mẽ và đã làm sáng tỏ chức năng cuộc sống của rất nhiều loại vitamin. Ngày nay, người ta đã hiểu biết khá rõ về khoa học dinh dưỡng, các loại thức ăn chứa các loại vitamin cần thiết thích hợp cho khẩu phần ăn hàng ngày, đảm bảo cho cơ thể phát triển khỏe mạnh bình thường.

*Vitamin là các chất ngoại sinh cần thiết cho sự sống, mà cơ thể người không có khả năng tổng hợp. Chỉ với nồng độ rất nhỏ trong đồ ăn thức*

uống, cũng có khả năng phát huy tác dụng như là các xúc tác - ở trạng thái nguyên bản hoặc ở dạng sản phẩm trao đổi chất dưới tác dụng của các enzym trong cơ thể - đây nhanh các quá trình trao đổi chất.

**Tiền vitamin (provitamin)** là các chất hữu cơ, trong cơ thể dưới tác dụng của một số hệ thống enzym nhất định, hoặc dưới tác dụng của ánh sáng nó chuyển hóa thành các vitamin.

Các chất kháng vitamin (antivitamin) là các chất ngăn cản sự sử dụng sinh học của các vitamin trong tế bào, nó làm thay đổi cấu trúc hoá học, hoặc chiếm vị trí xây dựng vào các hệ thống enzym của vitamin.

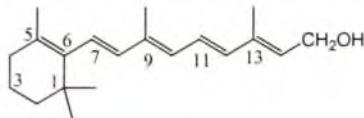
Năm 1920, Drummond đã đưa ra sáng kiến đặt tên cho vitamin A và vitamin B. Từ đó, để đặt tên phân biệt các vitamin người ta viết sau chữ "vitamin" các chữ cái in hoa ví dụ: vitamin C, vitamin D, vitamin E... và để phân biệt các vitamin xuất phát từ một nguồn gốc, người ta viết sau chữ cái in hoa chữ số ví dụ: Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>... ngoài những tên vitamin thường gọi, một số vitamin còn được gọi bằng tên quốc tế theo IUPAC. Hơn thế nữa, người ta còn dựa trên tính tan của các vitamin trong nước và trong mỡ để đặt tên cho các vitamin ví dụ: tan trong nước là các vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, P... tan trong mỡ như: A, D, E, K...

Để xác định khối lượng các vitamin, bên cạnh phương pháp hoá học, người ta còn sử dụng phương pháp đo hoạt tính sinh học dựa vào khối lượng hoạt chất nhất định tạo ra.

## 5.2. Các loại vitamin

### 5.2.1. Các vitamin A

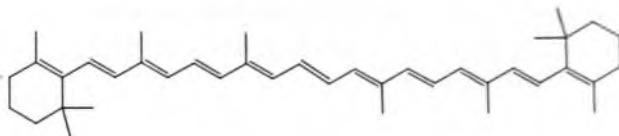
Năm 1929-1933, Karrer và cộng sự đã điều chế thành công vitamin A<sub>1</sub> ở dạng tinh thể, nó là hoạt chất axerostol (retinol).



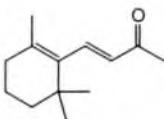
Vitamin A<sub>1</sub> (Retinol, axerostol)

Trong thực ăn, đặc biệt là trong cà rốt, lượng β-carotin rất cao, sau khi vào cơ thể, dưới tác dụng của các enzym, nó được chuyển hóa thành vitamin

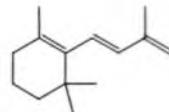
A. Như vậy, có thể coi các carotin là các tiền vitamin A. Vitamin A<sub>2</sub> trong vòng β-jonon ở vị trí 3 và 4 chứa thêm một nối đôi, còn vitamin A<sub>3</sub> mạch nhánh của nó khác của vitamin A<sub>1</sub>.



β-carotin (C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>)



β-jonon



gốc β-joniliden

### Tác dụng sinh học

Nếu thiếu vitamin A, thường dẫn đến các bệnh về mắt (ví dụ bệnh khô mắt – *xerophthalmia*) và chúng còn đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát triển của cơ thể.

### Sử dụng điều trị

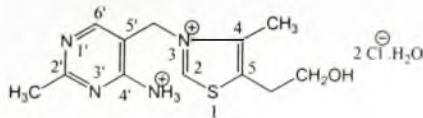
Thường dùng vitamin A để điều trị các bệnh về mắt, sử dụng kết hợp với các vitamin D để điều trị còi xương, suy dinh dưỡng và kém phát triển ở trẻ nhỏ và các triệu chứng rối loạn trao đổi chất. Các chế phẩm vitamin A<sub>1</sub> thường không đồng nhất, ngoài retinol còn có các este và các dẫn xuất ít tác dụng hơn của nó. Do vậy, để kiểm soát chất lượng của các chế phẩm vitamin A, người ta xác định tác dụng sinh học của chúng bằng đơn vị quốc tế (IU), 1 IU có chứa 0,344 µg tinh thể retinolacetat (~0,3 µg retinol).

#### 5.2.2. Các vitamin B

##### a. Vitamin B<sub>1</sub> (*thiamin, aneurin*)

Nếu chỉ sử dụng gạo xát kĩ trong ăn uống, cơ thể sẽ bị mắc chứng bệnh thần kinh phức hợp (*beriberi*). Funk đã sử dụng dịch chiết cỏ vỏ hạt gạo (cám gạo) để điều trị có hiệu quả triệu chứng bệnh này và ông đã đặt tên là vitamin B (1911). Nhanh chóng sau đó, người ta phát hiện ra rằng, chất

thô từ vỏ gạo không đồng nhất và đến năm 1926, Jansen và Donath đã phân lập được vitamin B<sub>1</sub> ở dạng muối chlohidrat, đặt tên là aneurin. Cấu trúc hóa học của vitamin B<sub>1</sub> được Williams và cộng sự xác định vào năm 1936.

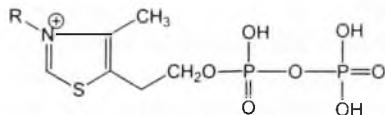


Vitamin B<sub>1</sub>

[3-(4'-amino-2'-methyl-pyrimidyl-5'-methyl)-5-(β-hydroxyethyl)-4-methylthiazolyl chlorua]

### Tác dụng sinh học

Thiamin là hợp chất có khả năng tham gia phản ứng mạnh, nó tham gia vào các quá trình trao đổi chất của cơ thể theo nhiều hướng. Từ lâu, người ta đã biết nó thể hiện chức năng của mình dưới dạng este (I) của axit pirophosphoric còn gọi là enzym carboxilaza coenzym (*cocarboxylaza*). Nhiệm vụ của *cocarboxylaza* trong các quá trình trao đổi chất là decarboxy hóa, dưới xúc tác của các ion Mg<sup>2+</sup>.



(I)

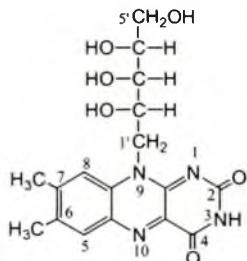
### Sử dụng điều trị

Lượng thiamin cần thiết của cơ thể người khoảng 1-2mg/ngày thu được từ thức ăn. Bệnh thiếu vitamin B<sub>1</sub> (*beriberi*) ở các nước công nghiệp thường ít xảy ra. Bệnh thiếu vitamin nguyên nhân do ăn uống hoặc khả năng hấp thu trao đổi chất bị rối loạn và triệu chứng bệnh thể hiện ở nhiều khía cạnh. Trong lĩnh vực điều trị, vitamin B<sub>1</sub> được sử dụng rất rộng rãi (bệnh hệ thống thần kinh, ngán ăn, yếu cơ và các bệnh về hệ thống tiêu hoá) nhất là triệu chứng thiếu vitamin sau điều trị bệnh bằng sinh kéo dài.

### b. Vitamin B<sub>2</sub> (riboflavin, lactoflavin)

Người ta cũng đã phân lập được một chất khác từ vỏ gạo và đặt tên là vitamin B<sub>2</sub> (Jansen và Donath, 1926), nó bền với nhiệt hơn so với vitamin

B1. Sau đó, phát hiện ra rằng, sản phẩm này không đồng nhất, và đến năm 1933-1934, Kuhn đã phân lập được hoạt chất sạch, màu xanh vàng, phát huỳnh quang có tác dụng vào sự phát triển của cơ thể mà ngày nay gọi là vitamin B<sub>2</sub>. Karrer và Kuhn đã xác định được cấu trúc hóa học, trên cơ sở tổng hợp toàn phần năm 1934 và người ta còn gọi nó là riboflavin xuất phát từ cấu trúc của nó.



Vitamin B<sub>2</sub> [(-)-6,7-dimethyl-9-(1'-D-ribityl)-isoalloxazin]

### **Tác dụng sinh học**

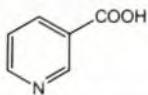
Riboflavin là thành phần của nhiều coenzym ví dụ: Riboflavin-5-phosphat (flavinmononucleotid, FMN), flavin – adenin - dinucleotid (FAD) có hoạt tính vitamin B<sub>2</sub>. FMN còn có tên khác là “coenzym vàng” (Warburg, 1932) hay “cytoflav” (Szent Györgyi, 1932) là một coenzym rất quan trọng tham gia vào quá trình oxi hoá sinh học glucozơ-6-phosphat còn FAD là coenzym với nhiều enzym khác.

### **Sử dụng điều trị**

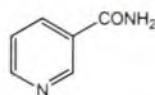
Riboflavin tham gia vào nhiều quá trình trao đổi chất của cơ thể người, bệnh thiếu vitamin B<sub>2</sub> rất ít khi xảy ra. Nếu thiếu vitamin B<sub>2</sub> thường gây ra viêm màng miệng và nhiều chứng viêm khác. Cơ thể cần 1 - 2mg/ngày và thu được từ thức ăn (bánh mì, sữa bò, lòng trứng trắng, thịt, cà phê, ...). Nó có tác dụng tăng trưởng cơ thể, trong thời kì thai nghén cần lượng vitamin B<sub>2</sub> nhiều hơn (2 - 3mg/ngày). Người ta thường dùng các chế phẩm polyvitamin để điều trị các bệnh liên quan đến vitamin B<sub>2</sub>.

### c. Vitamin B<sub>3</sub> (vitamin PP, axit nicotinic, axit amit nicotinic)

Nhân tố ngăn ngừa bệnh nứt da (*pellegra preventive factor, PP-factor*), đã được biết đến từ năm 1918. Các hoạt chất có tác dụng này chính là axit nicotinic và amit của nó được người ta phân lập và xác định cấu trúc năm 1937.



Axit nicotinic



Nicotinamit

#### Tác dụng sinh học

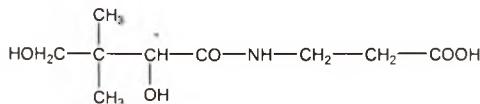
Trong tự nhiên, axit nicotinic chủ yếu tồn tại ở dạng amit hoặc nucleotit. Các nucleotit của nó tham gia vào trong hệ thống coenzym oxi hoá khử sinh học (ví dụ: nicotinamit – adenin - dinucleotit, *NAD* và người ta cũng sử dụng nó như tác nhân phản ứng). Con người cần lượng axit nicotinic khoảng 10 - 20mg/ngày và thu được từ thức ăn.

#### Sử dụng điều trị

Axit nicotinic có tác dụng dãn mạch rất mạnh, chủ yếu dùng để điều trị các rối loạn tuần hoàn ngoại vi và co thắt mạch máu. Gần đây, người ta còn dùng các dẫn xuất este của nó để ngăn ngừa bệnh xơ vữa động mạch. Do hoạt tính dãn mạch tốt, nên người ta thường dùng amit của nó kết hợp với các vitamin B khác.

### d. Vitamin B<sub>5</sub> (axit pantothenic)

Năm 1930, người ta phát hiện một bệnh viêm da giống như bệnh *pellegra*. Từ gan, hệ thống tiêu hoá và một số cơ quan khác, người ta đã phân lập, xác định được cấu trúc hóa học của một hoạt chất có tác dụng điều trị bệnh này (*Williams, 1939*), và đặt tên là axit pantothenic. Tồng hợp toàn phần axit pantothenic được thực hiện năm 1940 và đến năm 1946, người ta mới biết nó là thành phần tạo lên coenzym-A.



Vitamin B<sub>5</sub> (Axit pantothenic)

### **Tác dụng sinh học**

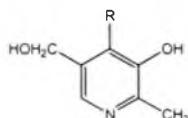
Ở dạng liên kết, axit pantothenic là một thành phần của coenzym-A, trong cơ thể người nó đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình trao đổi chất (vận chuyển các gốc gồm 2 nguyên tử các bon, decarboxyl hoá các axit α-xetocarboxylic, sinh tổng hợp và phân giải lipit...).

### **Sử dụng điều trị**

Người ta thường dùng ché phâm muối canxi của axit pantothenic để điều trị các bệnh rối loạn trao đổi chất của da, màng miệng, tóc, móng tay chân (bệnh viêm, phát triển hắc tố bất thường) do thiếu nó.

#### *a. Vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxin, adermin)*

Năm 1938, Lepkovsky đã điều chế được vitamin B<sub>6</sub> ở dạng tinh thể, cấu trúc hoá học của nó đồng thời được 2 nhóm nghiên cứu (Kuhn và cộng sự, Harris và cộng sự) xác định năm 1939. Năm 1939, Szent Györgyi cũng đã tổng hợp được vitamin B<sub>6</sub> và gọi tên theo cấu trúc là pyridoxin. Một số hợp chất như pyridoxal và pyridoxamin cũng có hoạt tính của vitamin B<sub>6</sub>.



R = -CH<sub>2</sub>OH Pyridoxin (pyridoxol)

R = -CHO Pyridoxal; R = -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> Pyridoxamin

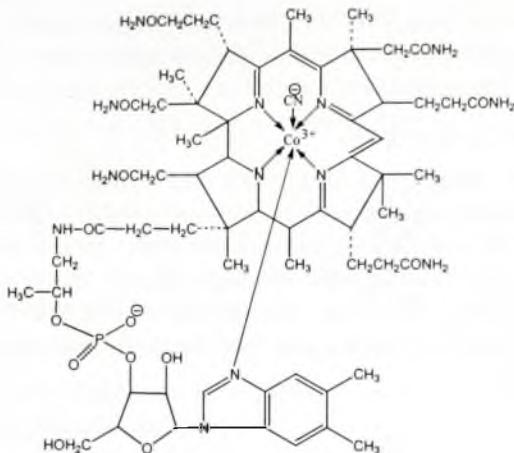
### **Tác dụng sinh học**

Trong số các hợp chất “pyridox” thì pyridoxal là quan trọng nhất vì trong cơ thể người nó dễ dàng liên kết tạo thành 5-phosphat là chất có hoạt chất sinh học. Pyridoxin và pyridoxamin trong cơ thể sẽ bị oxi hoá thành pyridoxal.

### **Sử dụng điều trị**

Bệnh thiếu vitamin B<sub>6</sub> nặng ít khi xay ra, bởi vì đồ ăn thức uống chứa khá đầy đủ lượng các vitamin cần thiết. Người ta sử dụng vitamin B<sub>6</sub> để ngăn ngừa và điều trị các bệnh buôn nôn khi thai nghén hoặc bị nhiễm tia ron gen. Vitamin B<sub>6</sub> thường được sử dụng ở dạng thuốc tiêm hoặc thuốc uống.

### b. Vitamin B<sub>12</sub>



Cianocobalamin, Vitamin B<sub>12</sub>

Năm 1948, người ta đã phân lập được một hoạt chất ở dạng tinh thể từ gan (*Folkers*), có tác dụng kích thích sản sinh hồng cầu và đặt tên là vitamin B<sub>12</sub>. Cấu trúc hoá học của nó đã được *Todd, Hodgkin* và *cộng sự* xác định năm 1956.

Các vitamin B<sub>12</sub> tự nhiên còn được gọi là các cobalamin, mà nhóm CN có thè được thay thế bằng H<sub>2</sub>O (hydroxicobalamin, B<sub>12a</sub>, B<sub>12b</sub>), bằng -NO<sub>2</sub> (nitrocobalamin, B<sub>12c</sub>)...

#### **Tác dụng sinh học**

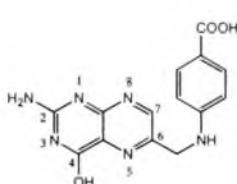
Vitamin B<sub>12</sub> tham gia vào nhiều quá trình trao đổi chất trong cơ thể người, có vai trò rất quan trọng trong việc tạo máu (sản sinh hồng cầu). Những bệnh nhân thiếu máu nguy hiểm (*anaemia pernicious*), không thể hấp thu được vitamin B<sub>12</sub> từ thức ăn, rau cỏ, do trong dạ dày thiếu chất đạm có thể tiếp nhận vitamin B<sub>12</sub>. Những nghiên cứu gần đây cho biết, do thiếu những yếu tố bên trong làm nhiệm vụ giải phóng vitamin B<sub>12</sub> khỏi liên kết với peptit trong thức ăn.

## Sử dụng điều trị

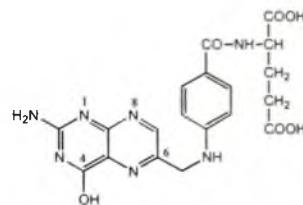
Ngoài việc sử dụng để điều trị bệnh thiếu máu nguy hiểm, vitamin B<sub>12</sub> còn được dùng để điều trị các bệnh về thần kinh và các bệnh da liễu rất hiệu quả. Thường dùng vitamin B<sub>12</sub> ở dạng tiêm.

### a. Vitamin B<sub>15</sub> (axit folic)

Năm 1939, người ta phát hiện ra rằng, sự phát triển của vi khuẩn tạo axit sữa (*Lactobacillus casei*) không thể thiếu sự có mặt của một chất có chứa trong lá cây *Cải ngọt*. Chất có tính axit này được người ta gọi là axit folic (*folia* = lá). Người ta cũng phân lập được chất này từ gan người và nhiều nguồn khác (1943). Tất cả các chất này đều có hoạt tính kích thích phát triển. Về mặt cấu trúc hóa học axit folic thuộc dẫn xuất của axit pteroinic (Johnson, 1946).



Axit pteroinic



Axit folic

### Tác dụng sinh học

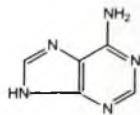
Nếu thiếu axit folic, sự tạo máu sẽ bị rối loạn dẫn đến bệnh thiếu máu (*anaemia*) mà khi sử dụng các loại vitamin B<sub>12</sub> đều không có tác dụng. Lượng axit folic cần thiết cho người do các loại vi khuẩn trong đường ruột tổng hợp (axit folic có thể coi là vitamin đối với một số chủng vi khuẩn). Do vậy, sự thiếu axit folic là bởi 1 phần hoặc toàn bộ vi khuẩn đường ruột bị tiêu diệt. Điều này xảy ra ở một số trường hợp do dùng kháng sinh hoặc hoá trị liệu điều trị bệnh.

## Sử dụng điều trị

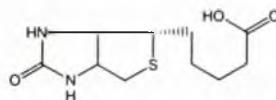
Người ta dùng kết hợp với các vitamin B<sub>12</sub> để điều trị bệnh thiếu máu. Axit folic cũng tham gia vào quá trình sinh tổng hợp axit nucleic của rất nhiều vi khuẩn gây bệnh. Do vậy, để làm mất hoạt tính này đối với các khuẩn gây bệnh, người ta dùng hoá trị liệu bằng các hợp chất sunphamit.

### b. Các loại vitamin B khác

Ngoài các vitamin B kể trên, còn một số vitamin B khác như vitamin B<sub>4</sub> (adenin), vitamin B<sub>7</sub> (vitamin H), chúng cũng rất quan trọng trong sự sống, nhưng do cơ thể có thể dễ dàng hấp thu đầy đủ lượng vitamin cần thiết này hàng ngày từ thức ăn, nên ít khi xảy ra hiện tượng thiếu các loại vitamin này.



Vitamin B<sub>4</sub> (adenin)

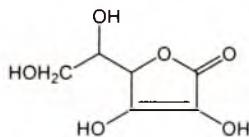


Vitamin B<sub>7</sub> (vitamin H)

### 5.2.3. Vitamin C (axit ascorbic)

Cùng với bệnh beriberi đầu những năm 20 của thế kỷ XX, người ta cũng bắt đầu tìm nguyên nhân dẫn tới bệnh *scorbut* (thiếu vitamin C) với các triệu chứng dễ chảy máu (chân răng), vảy da, viêm lỵ, rối loạn phát triển xương, khả năng kháng bệnh kém...

Lần đầu tiên, từ nước ép chanh thu được dịch cô cò có hoạt tính kháng bệnh scorbut, người ta phát hiện hoạt tính này có được là do nó có khả năng khử rất mạnh. Năm 1928, *Szent Györgyi Albert* phân lập được vitamin C ở dạng tinh thể từ tuyến thượng thận của bò, cam, cải bắp và ớt xanh. Năm 1933, người ta đã xác định được cấu trúc hoá học (*Karrer*), cũng như tổng hợp toàn phần được vitamin C (*Haworth và công sự*).



Vitamin C (axit ascorbic)

#### Tác dụng sinh học

Khả năng tham gia phản ứng oxi hoá khử của vitamin C rất mạnh, nó có mặt ở hầu hết các cơ quan trong cơ thể, thường xuyên tham gia ở các quá trình oxi hoá khử sinh học, với sự có mặt của vitamin C, khả năng hấp thu oxi của các cơ quan được tăng cường. Trong các phản ứng oxi hoá - khử

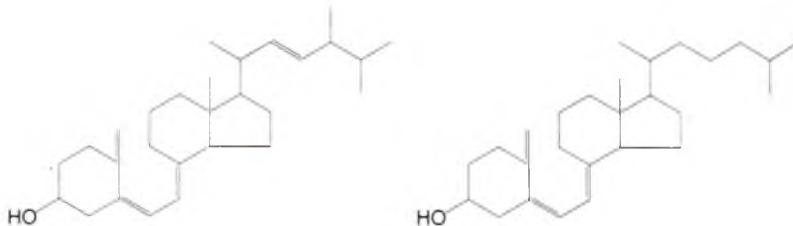
sinh học, vitamin C có khả năng nhường điện tử ví dụ: Trong sự trao đổi chất sắt  $\text{Fe}^{3+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{2+}$ , trong sự trao đổi chất cacbonhydrat (oxi hoá glucozơ), trong sự tạo hooc môn tuyến thượng thận...

### Sử dụng điều trị

Bệnh scorbut ngày nay không còn xuất hiện, tuy nhiên các bệnh xuất hiện có triệu chứng liên quan đến sự thiếu các vitamin vẫn thường xuyên xảy ra. Vitamin C được sử dụng để điều trị khá nhiều triệu chứng, đặc biệt trên quan điểm phòng ngừa bệnh. Vitamin C tăng khả năng kháng bệnh của cơ thể. Người ta sử dụng vitamin C ở cả dạng thuốc tiêm và thuốc uống.

#### 5.2.4. Vitamin D

Năm 1931, có 2 nhóm nghiên cứu đồng thời tổng hợp thành công vitamin D ở dạng tinh thể (*Askew và cộng sự. Windaus và cộng sự*) từ ergosterol dưới ánh sáng UV và đặt tên là calciferol hay vitamin D<sub>2</sub>, sau này lấy tên là ergocalciferol (vì ergoterol là tiền vitamin D<sub>2</sub>), nó có hoạt tính chống còi xương. Năm 1936, *Windaus và cộng sự* đã phân lập được từ dầu gan cá được một hoạt chất khác cũng có hoạt tính chống còi xương và đặt tên vitamin D<sub>3</sub> hay cholecalciferol (vì 7-dehydrocholesterol là tiền vitamin của nó).



Vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol)

Vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol)

### Tác dụng sinh học

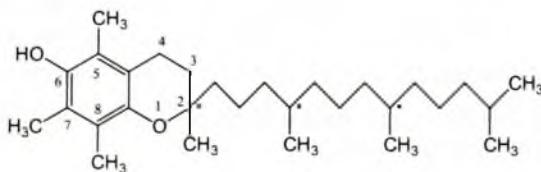
Triệu chứng quan trọng nhất khi thiếu vitamin D là sự phát triển hệ thống xương của trẻ sẽ bị ảnh hưởng, do hậu quả của sự trao đổi chất canxi bị rối loạn. Thiếu vitamin D còn gây xương trẻ biến dạng, còi xương, ở người lớn xương mềm dễ gãy.

### **Sử dụng điều trị**

Các vitamin D dùng để điều trị, ngăn ngừa các bệnh còi xương, xương mềm, dễ gãy, tăng nhanh quá trình phục hồi xương. Thường sử dụng kết hợp với vitamin A. Vitamin D<sub>3</sub> có hoạt tính mạnh hơn vitamin D<sub>2</sub>, nhưng lĩnh vực điều trị là như nhau. Lượng vitamin D cần thiết cho người trưởng thành là khoảng 10 - 20 $\mu$ g/ngày.

#### **5.2.5. Vitamin E**

Năm 1923, người ta phát hiện thấy khả năng sinh sản của chuột có thể tác động bằng một chất dạng mỡ, và người ta gọi là vitamin E. Sau đó, người ta tìm thấy một vitamin mới có mặt ở phần không xà phòng hoá được ở một số loại dầu thực vật. Đến năm 1936, Evans và Emerson phân lập được vitamin E ở dạng tinh thể và lấy tên là tocoferol. Những năm tiếp theo, người ta đã phân lập được  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -tocoferol và 4 tocoferol từ các loại dầu thực vật khác nhau.



$\alpha$ -Tocoferol

#### **Tác dụng sinh học**

Vitamin E có tác dụng tăng cường sinh sản, hoạt tính của chúng không phụ thuộc vào vitamin E tự nhiên (+) hay tổng hợp (*racemic*).

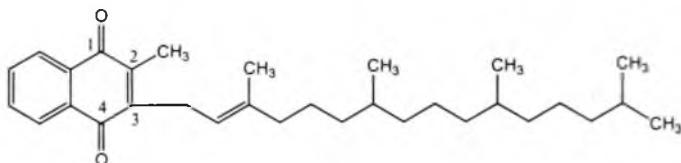
### **Sử dụng điều trị**

Lĩnh vực điều trị quan trọng nhất của vitamin E là điều trị giữ thai và ngăn ngừa sảy thai. Ngoài ra nó còn sử dụng điều trị sự rối loạn hooc môn sinh dục.

#### **5.2.6. Vitamin K**

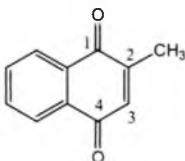
Đầu những năm 30 của thế kỷ XX, người ta phát hiện thấy triệu chứng thiêu một chất vitamin khác ngoài các vitamin A, B, C, D và E đã biết, gây

chảy máu không đông, thiều nó gây rối loạn cơ chế đông máu và người ta gọi là “vitamin coagulation”, sau đó được đổi tên thành vitamin K. Cuối những năm 30, người ta mới biết rằng có nhiều loại vitamin K có hoạt tính tăng cường đông máu (vitamin K<sub>1</sub> phân lập từ cỏ *Linh lăng*, vitamin K<sub>2</sub>...)

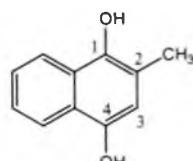


Vitamin K<sub>1</sub>

(Vitamin K<sub>2</sub> ở vị trí 3, nhóm thế mạch thằng gồm 35 nguyên tử C)



Vitamin K<sub>3</sub>



Vitamin K<sub>4</sub>

Tác dụng sinh học và sử dụng điều trị đã được đề cập trong phần các thuốc hệ tuần hoàn (*Chương III*).

## V.6. THUỐC CHỐNG DỊ ỨNG (ANTIHISTAMINICA)

### 6.1. Phản ứng miễn dịch và phản ứng dị ứng

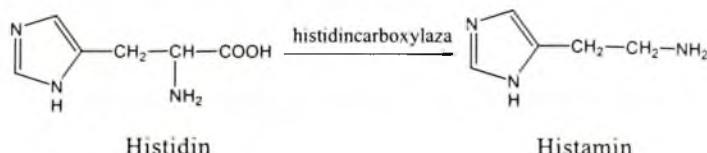
**Phản ứng miễn dịch** của cơ thể người, được tiến hành theo 2 cơ chế, hoặc là trong dịch thê (trong quá trình phản ứng miễn dịch trong dịch thê, các kháng nguyên được tạo ra dưới tác dụng của “chất lạ” - dị ứng nguyên) hoặc trong tế bào (các tế bào bạch cầu sẽ tiêu diệt, loại bỏ “chất lạ”).

**Bản chất của phản ứng dị ứng** là cơ thể phản ứng lại quá mức của phản ứng miễn dịch bình thường đối với các tác dụng do dị ứng nguyên tạo ra. Phản ứng dị ứng sẽ xảy ra dưới tác dụng của dị ứng nguyên nhất định nào

đó, nếu cơ thể trước đó đã quá nhạy cảm với dị ứng nguyên ấy. Theo khoa học hiện nay, nguyên nhân của phản ứng dị ứng là các tế bào nhạy cảm của cơ thể, hay các chất kháng nguyên đã có trong dịch thể cùng với dị ứng nguyên tác dụng qua lại lẫn nhau làm cho các biogen - amin hoạt hoá được giải phóng từ các mô trong cơ thể đặc biệt là histamin, ngoài ra serotonin, plasmakinin và các polypeptit khác cũng được hình thành.

Các phản ứng dị ứng (không phụ thuộc vào các loại dị ứng nguyên) luôn có tác dụng histamin, chi khác nhau ở chỗ, nó xảy ra ở cơ quan nào mà thôi. Phần lớn các phản ứng dị ứng do các dị ứng nguyên ngoại sinh thâm nhập vào cơ thể, có thể qua đường hô hấp, hệ thống tiêu hoá, hoặc qua da (bụi, khí hơi, phấn hoa, hoá chất, thuốc chữa bệnh và các thành phần thực phẩm) gây ra. Ngoài ra, tuỳ thuộc khả năng nhạy cảm đối với các dị ứng nguyên, trong một số trường hợp cũng xảy ra phản ứng dị ứng với chính các chất trong cơ thể sinh ra (*dị ứng nguyên nội sinh*) hoặc với các sản phẩm trao đổi chất của các vi sinh vật trong cơ thể tạo ra (*dị ứng nguyên nội sinh vi sinh vật*).

Chất dẫn truyền quan trọng nhất của phản ứng dị ứng là histamin, nó có mặt ở hầu hết các mô. Trong cơ thể nó được tạo thành từ histidin dưới tác dụng của enzym *histidin decarboxylaza*. Histamin trong các mô, ở điều kiện bình thường, trong các tế bào (trong ti lạp thể) nó ở dạng liên kết, dưới kích thích thích hợp chỉ có một lượng nhỏ được giải phóng có tác dụng sinh học.



## 6.2. Các thuốc chống dị ứng

Tác dụng của histamin được chia làm 2 nhóm.

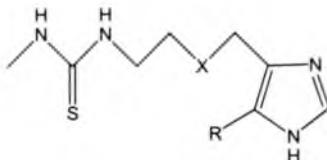
1) *Tăng cường giải phóng dịch dạ dày, dịch ruột được và gây dãn cơ tử cung*

2) *Làm dãn hệ thống mao mạch và tăng sự thâm thấu của chúng, gây đỗ dòng huyết tương vào các mô và làm co thắt cơ trơn của ruột và phổi.*

Để làm mất hoạt tính của histamin nhóm 1 và 2 ở trên, người ta sử dụng 2 nhóm chất thích hợp có cấu trúc khác nhau và giả thiết rằng trong cơ thể người tồn tại 2 loại thụ thể histamin khác nhau.

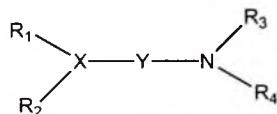
Các thụ thể  $H_2$  là của các cơ quan nhóm 1 ( dạ dày, màng ruột và tử cung), và các thụ thể  $H_1$  là của các cơ quan nhóm 2 ( hệ thống mao mạch, ruột và phổi).

Để phong bế các thụ thể  $H_2$ , người ta sử dụng các dẫn xuất thiocarbamat.



$R = H, X = -CH_2-$  : Burimamid;  $R = CH_3, X = -S-$  : Metiamid

Còn để phong bế các thụ thể  $H_1$  có hoạt tính kháng histamin, người ta đã tông hợp được rất nhiều đồng đẳng của histamin, với kích thước phân tử lớn hơn nhiều. Các hoạt chất đồng đẳng histamin là các dẫn xuất thuộc các nhóm chất etylendiamin, aminoetanol và propylamin. Công thức chung của chúng như sau.

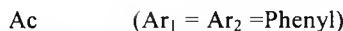


Bảng 5.3. Một số cấu trúc hóa học của các chất kháng histamin  $H_1$ .

	$\begin{array}{c} R_1 \\   \\ R_2-X \end{array}$		$\begin{array}{c} R_3 \\   \\ -Y-N \\   \\ R_4 \end{array}$	
A	$\begin{array}{c} Ar_1-H_2C \\   \\ Ar_2 \end{array}$	$Ar_1 = \begin{array}{c} Z-\text{phenyl} \\   \\ Z=H, Cl, -OCH_3 \end{array}$ hoặc $\begin{array}{c} T-\text{thienyl} \\   \\ T=H, Cl \end{array}$ $Ar_2 = Ph, 2\text{-pyridyl}$	$-CH_2-CH_2-N\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{array}$	a
B		$V = CH, N$		b

C		$\text{Ar}_1 = \text{Z}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Z}$ $\text{Ar}_2 = \text{Ph}, 2\text{-pyridyl}, \text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$		c
D		$\text{K} =$		d
E		$\text{Ar}_1 = 2\text{-pyridyl}$ $\text{Ar}_2 = \text{Ph}, 4\text{-clophenyl}$		e
F		$\text{Ar}_1 = 2\text{-pyridyl}$ $\text{Ar}_2 = 4\text{-Methylphenyl}, 4\text{-clophenyl}$	$=\text{HC}-\text{H}_2\text{C}-\text{N}$	f
G		-	$=\text{C}_6\text{H}_10\text{N(CH3)}$	g

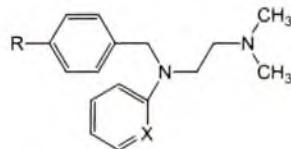
Các dẫn xuất etylendiamin: Aa, Ab ( $\text{Ar}_1 = \text{Phenyl}, \text{Ar}_2 = \text{Phenyl}, 2\text{-thiophenyl}$ )



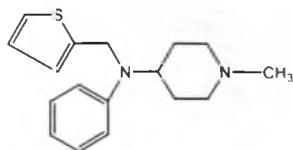
Các dẫn xuất aminoetanol: Ca, Cb ( $\text{Ar}_1 = \text{Ar}_2 = \text{Phenyl}, R = H$ ); Da

Các dẫn xuất propylamin: Ea, Ef, Eg, Gg (Cyproheptadin, peractin)

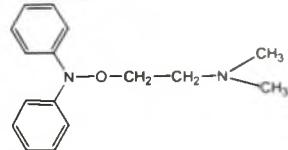
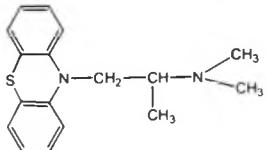
Một số hoạt chất thường sử dụng để điều trị bệnh dị ứng như sau.



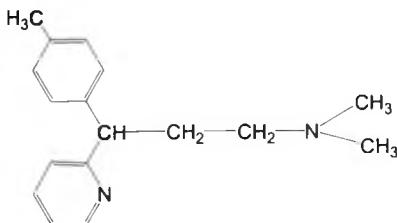
Dạng Aa:  $R=H$ ,  $X=CH$ : Phenbenzamin (Antergan);  $R=Cl$ ,  $X=N$ : Chloropyramin (Sypnopen, Suprastin);  $R=H$ ,  $X=N$ : Tripeleannamin (Dehistin, Pyribenzamin)



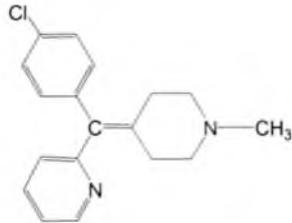
Dạng Aa: Thenalidin (Sandosten)



Dạng Bd: Promethazin (Pipolphen) Dạng Ca: Diphenhydramin (Benzadryl)



Dạng Ea: Triprolidin (Actifil)

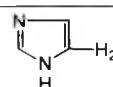


Dạng Fg: Cyclivamin

**Bảng 5.4.** Một số amino axit thường gặp trong các loại hooc môn

Tên	Viết tắt	Công thức	$[\alpha]_D^{25}$
Glyxin	Gly	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	-
Alanin	Ala	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	+ 8,5
Valin	Val	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	+ 13,9
Leuxin	Leu	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	- 10,8

Tên	Viết tắt	Công thức	$[\alpha]_{D}^{25}$
Isoleuxin	Ile	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{HC}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	+ 11,3
Serin	Ser	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	- 6,8
Threonin	Thr	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{HC}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{OHNNH}_2 \end{array}$	-28,3
Xystein	Cys	$\begin{array}{c} \text{HS}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	+ 6,5
Xystin	(Cys) <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} (-\text{S}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH})_2 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-
Methionin	Met	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	- 8,2
Phenylalanin	Phe	$\begin{array}{c} \text{Ph}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-35,1
Tyrozin	Tyr	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	- 10,6
Diiodotyrozin	H-Tyr(3,5-I <sub>2</sub> )	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})_2-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-
Triptophan	Trp	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_2\text{H}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	- 31,5
Prolin	Pro	$\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_5-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\   \\ \text{H} \end{array}$	- 95,0
Hydroxiprolin	Hyp	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}_3\text{H}_5-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\   \\ \text{H} \end{array}$	-
Axit asparaginic	Asp	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	+ 25

Tên	Viết tắt	Công thức	$[\alpha]_{D}^{25}$
Axit glutamic	Glu	$\text{HOOC}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	+ 31,4
Lysin	Lys	$\text{H}_2\text{N}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{NH}_2}{(\text{H}_2\text{C})_3}\text{CH}-\text{COOH}$	+ 14,6
Arginin	Arg	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{NH}}{\text{C}}-\text{HN}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{NH}_2}{(\text{H}_2\text{C})_3}\text{CH}-\text{COOH}$	+ 12,8
Histidin	His		- 39,7

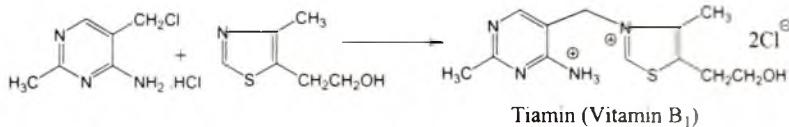
## V.7. TỔNG HỢP VITAMIN

### 7.1. Vitamin B

#### a. Vitamin B<sub>1</sub>

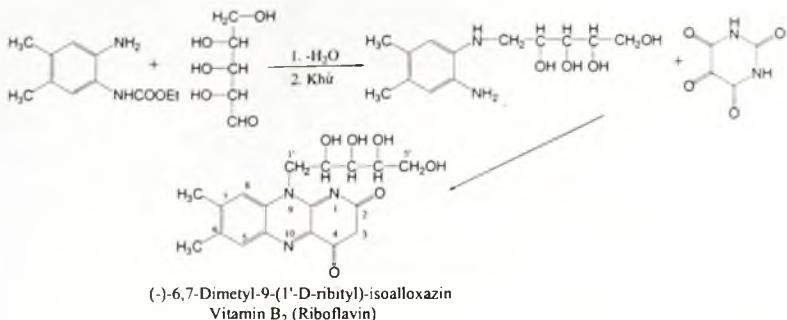
Vitamin B<sub>1</sub> được dùng ở dạng thuốc tiêm hoặc viên nén để điều trị chán ăn, rối loạn tiêu hoá, chữa các bệnh về cơ...

Để tổng hợp Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin), người ta thường tổng hợp 2 phần: 4-amino-5-clometyl-2-metyl-pirimidin clorua và 5- $\alpha$ -hydroxiethyl-4-metyltaiazol, rồi ghép thành Thiamin.



#### b. Vitamin B<sub>2</sub>

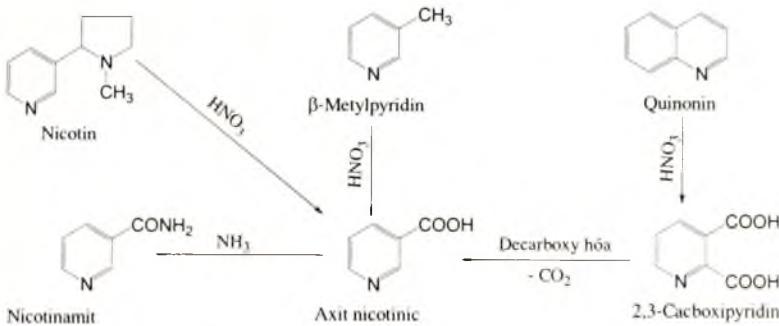
Vitamin B<sub>2</sub> là bột tinh thể màu vàng cam, gần như không mùi và có vị đắng nhẹ, nóng chảy ở 275 - 292°C, ít tan trong nước, không tan trong cồn, tan tốt trong ete và CHCl<sub>3</sub>, được dùng để điều trị lở loét, viêm màng miệng. Ngoài ra, nó còn có tác dụng tăng trưởng. Nó được sử dụng ở dạng tiêm hoặc viên nén trong thuốc Polyvitaplex. Người ta tổng hợp nó theo phương pháp Karrer (1935).



### c. Vitamin B<sub>3</sub>

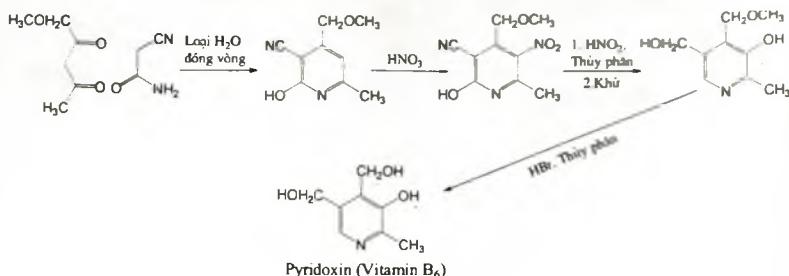
Vitamin B<sub>3</sub> (axit amit nicotinic) là tinh thể bột trắng, không mùi. Axit nicotinic nóng chảy ở 235 - 240°C, tan vừa phải trong nước và cồn (ti lệ 1/70 và 1/80), khó tan trong ête và CHCl<sub>3</sub>, còn axit amit nicotinic tan tốt trong nước, ít tan trong ête và CHCl<sub>3</sub>. Các vitamin B<sub>3</sub> có hoạt tính dãn mạch ngoại vi mạnh nên được dùng để điều trị rối loạn tuần hoàn ngoại vi, chống xơ vữa động mạch và ngăn ngừa nứt da.

Tổng hợp các vitamin B<sub>3</sub> theo các phương pháp sau.



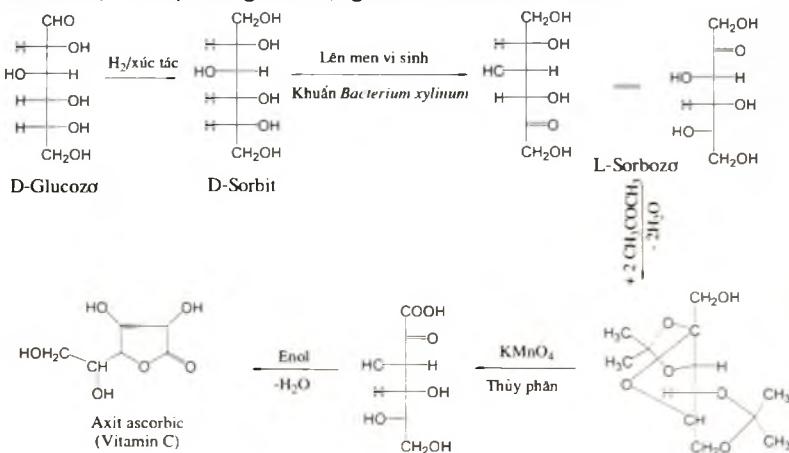
### d. Vitamin B<sub>6</sub>

Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>) ở dạng muối HCl là các tinh thể bột màu trắng, không mùi, có vị hơi mặn, nóng chảy ở 204 - 210°C, tan tốt trong nước, tan vừa phải trong cồn. Nó được dùng điều trị chống nôn, nhiễm tia ron-ghen ở dạng tiêm hoặc viên nén. Tổng hợp Vitamin B<sub>6</sub> theo sơ đồ sau.



### e. Vitamin C

Vitamin C (axit ascorbic) là các tinh thể bột trắng, không mùi, vị chua, nóng chảy ở 192°C, là 1 axit mạnh ( $pK_{a1}=4,17$ ,  $pK_{a2}=11,57$ ). Do có vai trò sinh hoá đa dạng, vitamin C được sử dụng để ngăn ngừa các chứng bệnh (cháy máu chân răng, viêm da, khô da, ...), tăng cường khả năng chịu đựng của cơ thể, nó được dùng ở cả dạng thuốc tiêm và viên nén.

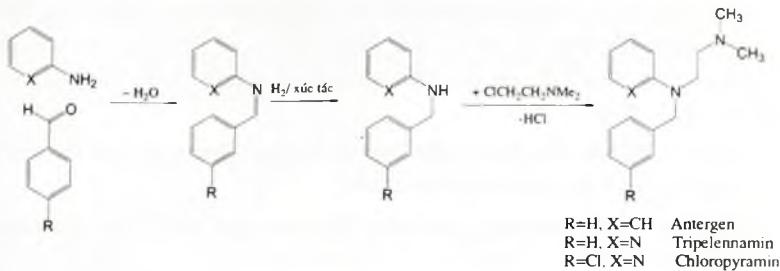


## 7.2. Tổng hợp thuốc chống dị ứng

### a. Dẫn xuất etylendiamin

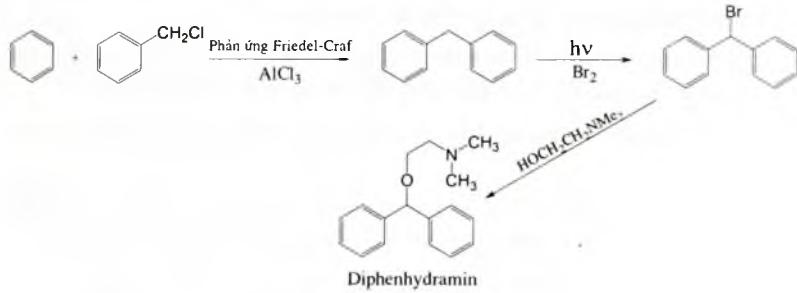
Các dẫn xuất của etylendiamin như Antergan (Phenbenzamin), Chloropyramin (Sypnopen), Tripeleannamin (Dehistin) có tác dụng điều trị dị

ứng đường hô hấp, màng mũi, viêm da do dị ứng... Ngoài ra, chúng còn có hoạt tính an thần, dẫn cơ... các chất này được tổng hợp theo sơ đồ sau.



### b. Dẫn xuất cholamin

Các dẫn xuất cholamin như Diphenhydramin cũng là các thuốc chống dị ứng tốt. Người ta thường sử dụng chúng ở dạng muối để điều trị và tổng hợp theo sơ đồ sau.

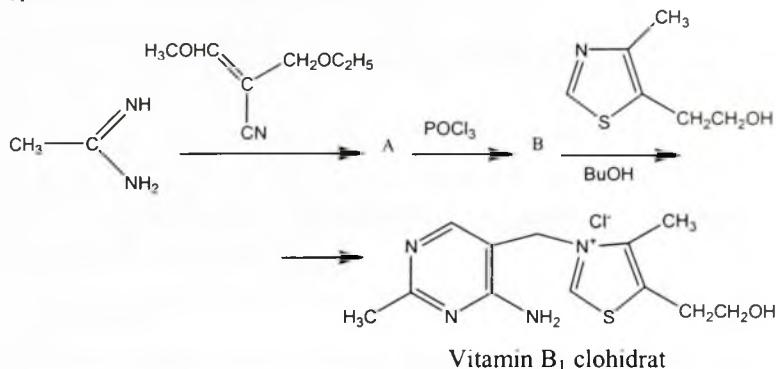


## CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Hooc môn là gì? các tiêu chuẩn để được coi là một hooc môn? Phân chia hooc môn dựa trên các cơ sở nào? Hãy nêu cơ chế phản hồi, cơ chế tác dụng, sinh tổng hợp và xác định nồng độ của hooc môn trong các cơ quan khác nhau.
2. Hãy cho biết một số hooc môn *hypothalamus*, *hypophysis* và tác dụng của nó trong hoạt động sống của người?
3. Các hooc môn tuyến tuy, các bệnh liên quan đến chúng và biện pháp điều trị?
4. Các thuốc tổng hợp chống đái tháo đường, cơ chế và tác dụng của chúng?
5. Các hooc môn tuyến giáp, cơ chế tác dụng và các thuốc điều trị các bệnh liên quan đến tuyến giáp?
6. Một số hooc môn khác của các cơ quan: thận kinh, dạ dày, ruột, máu, tử cung, buồng trứng... hoạt tính và tác dụng của chúng?
7. Các hooc môn steroid (*hooc môn giới tính*), sinh tổng hợp, tác dụng sinh học và các thuốc chữa các bệnh liên quan đến chúng và các thuốc tránh thai?
8. Hooc môn tuyến thượng thận, hoạt tính và công dụng của chúng trong sự sống?
9. Vitamin là gì? người ta phân loại vitamin dựa trên cơ sở nào? Hãy nêu một số loại vitamin thường gặp hoạt tính và tác dụng điều trị của chúng?
10. Hãy cho biết mối liên quan giữa phản ứng miễn dịch và phản ứng dị ứng, các loại thuốc điều trị bệnh dị ứng được phân loại điều trị theo cơ chế nào?

## BÀI TẬP

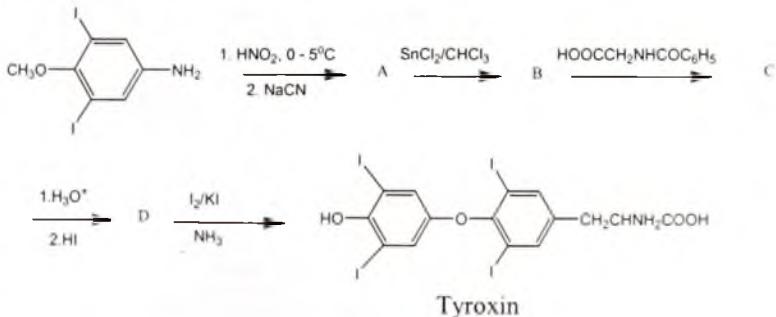
**V.1.** Vitamin B<sub>1</sub> có nhiều trong cám gạo, men bia, cà chua, cam, cải xoong... có tác dụng chống đau dây thần kinh. Vitamin B<sub>1</sub> có thể được tổng hợp theo sơ đồ sau.



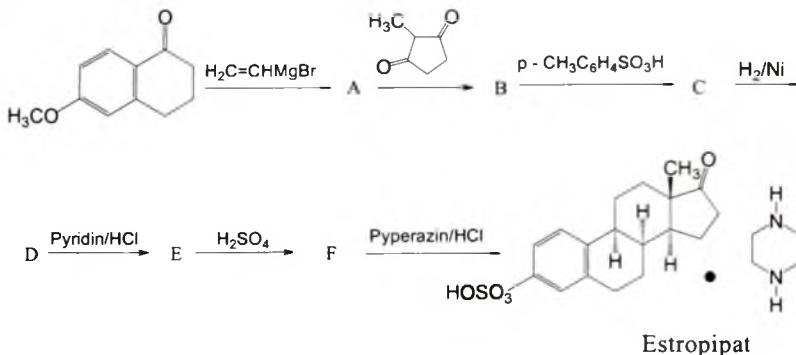
Hãy hoàn thành các phương trình phản ứng theo sơ đồ trên.

**V.2.** Hãy lập sơ đồ điều chế Vitamin PP từ nicotin và các hoá chất vô cơ, hữu cơ cần thiết.

**V.3.** Tyroxin là thuốc điều trị thiếu năng giáp trạng, điều trị bệnh bướu cổ (Basedaw), bệnh béo phì... Hãy hoàn thành các phương trình phản ứng tổng hợp tyroxin theo sơ đồ sau.



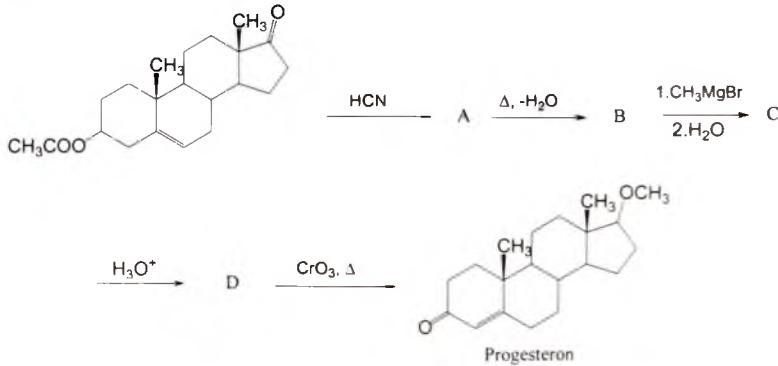
**V.4.** Estropipat là muối của axit estronsunfonic với pyperazin, dùng để điều trị các chứng rối loạn ở thời kỳ mãn kinh, phòng chống loãng xương sau mãn kinh. Năm 1960, estropipat được sản xuất ở quy mô công nghiệp theo quy trình của Viện sĩ Torgop (CHLB Nga) như sau.



Estropipat

Hãy hoàn thành các phương trình phản ứng theo sơ đồ trên.

**V.5.** Progesteron là hooc môn chính của cơ thể, có thể được dùng để điều trị bệnh thiểu năng hoàng thể, rối loạn kinh nguyệt, vô kinh, chảy máu dạ con, phòng sảy thai... Lần đầu tiên progesteron được chiết tách từ hoàng thể lợn vào năm 1934 (A.Butenendt). Progesteron có thể được tổng hợp theo sơ đồ sau.



Hãy hoàn thành các phương trình phản ứng theo sơ đồ trên.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. *Hoá dược*. SGK Trường ĐH Dược Hà Nội, Nxb. ĐH Dược, Tập 1 và 2, 2004.
2. *Dược lí học*. SGK Bộ môn Dược lí, Trường ĐH Y khoa Hà Nội, Nxb. Y học, 2001
3. Nguyễn Xuân Thắng. *Receptor màng tế bào và tác dụng của thuốc*. Nxb. Y học, Hà Nội, 2002.
4. Hoàng Tích Huyền. *Dược lí học*, Nxb Y học, Hà Nội, 1999.
5. Bộ Y tế, *Dược thư quốc gia Việt Nam*, xuất bản lần thứ nhất, Hà Nội, 2002.
6. Phan Đình Châu. *Hoá dược và Kỹ thuật tổng hợp*. Tập I, Nxb Khoa học và kỹ thuật, Hà Nội, 2006.
7. Trần Quốc Sơn, Trần Thị Tứu. *Danh pháp hữu cơ*. Nxb Giáo dục, 2003.

### Nước ngoài

1. Ecole Franco-Vietnamienne de Recherche ‘De la Molecule au Medicament’, Doson 16-26/10/2006.
2. Richard B. Silverman. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. Acad. Press.; USA, 1992.
3. Robert S.M., Price B.J. *Medicinal Chemistry: The role of Organic Chemistry in Drug Research*. Acad. Press. Inc., Florida, USA, 1985.
4. Foye W.O. *Principles of Medicinal Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Edn., Philadelphia, USA, 1981.
5. Töke Laszló, Szeghy Lajos; Fejezetek a gyógyszerkémiából, Tankönyvkiadó, Budapest, 2002.
6. Töke Laszló, Szeghy Lajos; *Gyógyszerkémia I*, Tankönyvkiadó, Budapest, 1992.
7. Furst Zsuzsana; *Gyógyszertan, Medicina Könyvkiadó RT*, Budapest, 1998.
8. European Pharmacoeia, Fourth edition, September 2001.
9. Novak Lajos, Nyitrai Jozsef, *Szerves kémia*, Tankönyvkiadó, Budapest, 2002.

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

RNA	Axit ribonucleic
DNA	Axit deoxiribonucleic
m-RNA	Axit ribonucleic truyền thông tin
AC	Enzym <i>adenylcyclaza</i>
ADP	Adenozindiphosphat
AMP	Adenozinmonophosphat
ATP	Adenozintriphosphat
c.AMP	Cycloadenozinmonophosphat
UDP	Uridindiphosphat
UTP	Uridintriphosphat
PP	Axit nicotinic
FFA	Axit béo tự do
CoA	Coenzym A
TSH	Hooc môn thyreotrop
FSH	Hooc môn buồng trứng
LH	Hooc môn lutein (Prolan B)
ICSH	Hooc môn kích thích tế bào kẽ (Prolan B)
LTH	Hooc môn kích thích sử dụng lutein
HCB	Hooc môn màng đệm sinh dục người (Human chorion hormon)
HPL	Hooc môn tạo sữa người (Human placenta lactogen)
HCS	Hooc môn tăng trưởng người (Human Chorion Somatotropin)
HCT	Hooc môn màng đệm tireotrop
HGH	Hooc môn tăng trưởng người
STH	Hooc môn tăng trưởng người
LPH	Hooc môn kích thích sử dụng lipit

ACTH	Hooc môn tuyén yên ( <i>hypophysis - điều tiết sản sinh glucocorticoit</i> )
MSH	Hooc môn kích thích hắc tố
ADH	Hooc môn chống lợi tiểu – Antidiuretic hormon
TRH	Hooc môn điều phối TSH (TSH releasing hormon)
FRH	Hooc môn điều phối FSH (FSH releasing hormon)
LRH	Hooc môn điều phối LH (LH releasing hormon)
PRH	Hooc môn điều phối LTH (LTH releasing hormon)
GRH	Hooc môn điều phối STH (STH releasing hormon)
CRH	Hooc môn điều phối ACTH (ACTH releasing hormon)
MRH	Hooc môn điều phối MSH (MSH releasing hormon)
PIH	Hooc môn úc chế LTH (LTH inhibiting hormon)
GIH	Hooc môn úc chế STH (STH inhibiting hormon)
MIH	Hooc môn úc chế MSH (MSH inhibiting hormon)
CNS	Hệ thần kinh trung ương (Central Nervous System)
đvC	Đơn vị cacbon

## INDEX

<b>A</b>			
Abasin .....	77	Anilin .....	86
Acedapson .....	147	Anopheles .....	163
Acetazolamid .....	269	Alphaxalon .....	62
Acetphenolisatin .....	251	Antiandosteron .....	243
Actifil .....	334	Antipyrin .....	87
Acetylcholin .....	59	Apomorphin .....	120
Acridin .....	91	Areca catechus .....	100
Adalin .....	77	Arecolin .....	100
Adamon .....	105	Artemisinin .....	167
Adebit .....	180	Aspasan .....	106
Adiphenin .....	104	Aspirin .....	85, 124
ADP, ATP .....	344	Asymmatrin .....	105
Adrenalin .....	59	Atropin .....	103
Agofell .....	106	Atoxyl .....	142
Ajmalin .....	228	Atumin .....	104
Algopyrin .....	87	Axit barbituric .....	132
Allotropal .....	83	Axit cholic .....	248
Alphadolon .....	62	Axit etacrylic .....	243
Alprenadol .....	217	Axit folicin .....	190
Amantadin .....	181	Axit lizergic .....	215
Amilorit .....	243	Axit nalidic .....	149
Amin vòng .....	181	Axit nicotinic .....	233
<i>Aminita muscarina</i> .....	100	Axit oxolinic .....	150
Amino axit .....	334	Axit salixylic .....	85
Aminometramin .....	237	Axit shikimic .....	24
Amip .....	167	Axit thiocacboxylic .....	173
Amiphenazol .....	88	Azaserin .....	192
Amphetamin .....	89	Azatiopin .....	51
Amphetaminil .....	89	Azepetin .....	216
* Amplicain .....	116	Azidomorphin .....	66
Amit .....	77	Azomycin .....	172
Amizidin .....	179	AZT .....	184
Amodiaquin .....	165		
AMP, cyclo-AMP .....	266	<b>B</b>	
Androgen .....	303	Baccatin .....	23
Andosteron .....	304	Bacitracin .....	159
Angiotenzin .....	236	Bamethan .....	214
		Bào ché thuốc .....	11

Bản cáo	8	Centralun	83
Bán tống hợp	23	Cephalosporin	153
Bason	83	Cetiprin	106
BCNU	190	Chát dẫn đường	20
Benodain	216	Chát kháng sinh	152
Bệnh đái tháo đường	282	Chininidin	223
Bephenium	139	Chỉ số động dược học	20
Benzadryl	250	Chlofedanol	253
Benzflumethazid	241	Chlofibrat	234
Benzpyperylon	87	Chlogilin	91
Benzquinamit	82	Chlomethin	188
Benzthiazid	241	Chlomiphén	316
Bietaserpin	228	Chlopamid	242
Biguanit	182	Chlopropamid	287
Binap	28	Chlorambucin	188
Bisacodyl	251	Chloramphenicol	51, 158
Bisolvon	253	Chlorazanyl	237
Bradikinin	63	Chlorazisin	107
Brethylium tosylat	230	Chlorexolon	242
Brevital	75	Chlorindion	207
Bromguanyl	166	Chlorisondamin	226
Bromoral	77	Chloroquin	165
Bronopol	138	Chlorocid	159
Broxyquinolin	169	Chlothiazid	241
Bucarban	287	Chlortalidon	242
Buphadienolit	219	Chlotetracyclin	158
Buphenin	214	Chlotrimazol	174
Burimamid	332	Cholinerg	103
Busunfan	190	Choloxin	233
Butacain	114	Ciatyl	81
Butamid SKF	239	Cinkonidin	164
Butidin	218	Cinkonin	164
Calaxiuel	106	Clamoxyquin	169
Cambendazol	178	Clindamycin	161
Carbamit	188	Clioquinol	169
Cardenolit	219	Cliradon	68
Catecholamin	59	Cocain	113
CCNU	190	Codein	253
		Codethylin	253
		Coffein	218, 88
		Colchicin	193

## C

Calaxiuel	106
Cambendazol	178
Carbamit	188
Cardenolit	219
Catecholamin	59
CCNU	190

Compazin.....	81	Dichlophenamid.....	240
Contergan.....	76	Dichlorisoprenalin.....	217
Continol.....	218	Dichlorophen.....	140
Coramin .....	88	Diels-Alder .....	30
Cordabromin .....	218	Dihydralazin .....	227
Cordalon .....	218	Dimiazan .....	170
Cornecian .....	114	Diocain .....	216
Cortexon .....	311	Diodon .....	35
Corticosteron .....	311	Dipaxin .....	207
Cortizon .....	311	Diperodon .....	116
Cosaldon.....	218	Diphenylaminopropen .....	234
Curatin HAF .....	119	Dipiperon .....	83
Curcumin .....	248	Dipropen .....	105
Cumarin .....	207	Diprophyllin .....	218
Cyclazocin .....	68	Dipyridamol .....	231
Cyclocerin .....	162	Disopyramid .....	223
Cycloguanyl .....	166	Dioxopiperidin .....	76
Cyclopentamin .....	213	DNA .....	188
Cyclopenthiazid .....	241	Doberol .....	217
Cyproteronacetat .....	317	DOPA .....	14
		Dopamin .....	298
		<i>Dopamin-β-hidroxilaza</i> .....	49
<b>D, Đ</b>		<i>Dopa decarboxylaza</i> .....	49
10-DAB .....	192	Đông máu .....	203
Dẫn xuất halogen .....	138	Đơn vị chức năng sinh học .....	31
Darvon .....	71	Đơn vị dẫn đường .....	31
ddC .....	184	Đơn vị hỗ trợ .....	32
DDT .....	48	Đơn vị nhạy cảm pH .....	37
Degranol .....	41	Đơn vị nhạy cảm enzym .....	32
Deprenil .....	91	Đơn vị theo thời gian .....	32
Deserpidin .....	228	Doxapram .....	88
Despasmin .....	107	Doxepin .....	93
Dextironin .....	233	Doxicyclin .....	158
Đích sinh học .....	16	Dyclonin .....	115
Dị ứng .....	330		
Diamidin .....	170		
Diaphenylsunphon .....	147		
Diazepam .....	84	<b>E</b>	
Dibenamin .....	216	Ecolid .....	97
Dibenzylin .....	216	Elba, .....	38
Dịch vi da dày .....	245	Emetin .....	249
		Emivan .....	88

Endoxan.....	189
Enzaprost.....	318
Enzym cholinesteraza .....	48
Enzym penicillinaza .....	49
Ephedrin .....	213
Ergocornin .....	215
Ergocristin.....	215
Ergocryptin.....	215
Ergosin .....	215
Ergotamin .....	215
Eritrityltetranitrat .....	231
Erythromycin.....	161
Escorpal.....	105
ETH .....	151
Estil .....	62
Esynitin .....	105
Ethambutol.....	152
Ethenzamit.....	85
Ethotoin.....	79
Ethoxozolamid .....	239
Etinylostradiol .....	307
Etilval .....	75
Etonitazen.....	72
Etryptamin.....	91
Etylephrin.....	213
Eucain A, B .....	113
Eucatropin.....	
Eupracton .....	80
Eventin .....	89

## F

Fencamfamin.....	89
Fenethyllin .....	89
Flometoholon .....	314
5-Fluoracyl .....	191
Fluanison .....	83
Fluoximestron .....	317
Fomocain .....	116
Formoguanamin .....	237
Ftorocort .....	314

Furadantin.....	149
Furazolidon .....	149
Furosemid .....	242

## G

Gây tête .....	60
Gastrin .....	299
Gemonil .....	79
Gentamycin.....	157
Gestagen .....	307
Gevilon .....	88
Giun tròn .....	178
Glibenclamid .....	288
Glidanil .....	288
Gliflumid .....	288
Glipizid .....	288
Glisoxepid .....	288
Globulin A, B .....	203
Glycocorticoit .....	313
Glycozit tim .....	221
Gravocain .....	115
Griseofulvin .....	173
Guanidin .....	286
Guanethidin .....	229
Gynodal .....	114

## H

Hach sympathetic .....	96
Hải Thương Lân Ông .....	9
Haldol, (Haloperidol) .....	82
Háp thu thuốc .....	13
Hemicholin .....	95
Heparin .....	206
Hê hô hấp .....	252
Hê thần kinh .....	55
Hệ thần kinh thực vật .....	93
Hệ thần kinh trung ương .....	60
Hệ TK phó giao cảm .....	98
Hệ TK ngoại biên .....	112
Hệ thống tuần hoàn .....	208

Hệ thống tiết niệu .....	234
Hệ thống tiêu hoá .....	244
Hexamid .....	106
Hexostrol .....	307
Hibernal .....	81
Histamin .....	298
HIV .....	183
Hoá học trị liệu .....	
Holocain .....	216
Hooc môn .....	261
Hooc môn TRH .....	270
Hooc môn LRH, FRH .....	271
Hooc môn STH .....	275
Hooc môn tuyến yên .....	272
Hooc môn tuyển tuy .....	281
Hooc môn tuyển giáp .....	289
Hooc môn da dày, ruột .....	299
Hooc môn steroit .....	303
Hooc môn giới tính nữ .....	305
Hooc môn giới tính nam .....	309
Hooc môn tuyển thương thận .....	294
Hostacain .....	115
Hợp chất cơ angitimoan .....	142
Hợp chất cơ arsen .....	141
Hợp chất cơ thuỷ ngân .....	141
Hợp chất đổi quang .....	23
Hycanthon .....	176
Hydralazin .....	227
Hydrochlorothiazid .....	241
Hydrocodon .....	253
Hydrocortizon .....	311
Hydromorphin .....	65
Hydroxiquinolin .....	168
Hydroxistilbamidin .....	171
Hydrylin .....	105
Hypnoval .....	75
<i>Hypocrat</i> .....	8
 I, J	
Ilidar .....	216
Imipramin .....	93
Indoxuridin .....	182
INPEA .....	217
Insulin .....	281
Interferon .....	182
Ioniazid (INH) .....	151
Iproniazid .....	91
Irgapyrin .....	87
Isocain-Schmitz .....	114
Isocarboxazid .....	91
Isomethadon .....	70
Isoprenalin .....	214
Isopyrin .....	87
Isoxuprin .....	214
Jetrium .....	70
 K	
Kanamycin .....	157
Kí sinh trùng .....	162
Kháng glutamin .....	191
Kháng sinh .....	152
Kháng sinh peptit .....	159
Klion .....	172
 L	
Lactophenin .....	86
Laudolisin .....	119
Larocain .....	114
Lavimudin .....	184
Leritin .....	68
Levofanol .....	67
Levothyroxin .....	289
Librium .....	84
Lidocain .....	115
Lincomycin .....	161
Liotironin .....	289
Lipit .....	33
Lobelin .....	97
Lucain .....	115
Lucanthon .....	176

Luis Pasteur	25	Metisazon	181		
Luminal	79	Metyldopa	230		
Luvatrena	83	Metyrapon	243		
Lysadestal	107	Milontin	80		
Lyspamin	107	Minocyclin	158		
Lytosin	107	Miracyl A	176		
<b>M</b>					
Macrolit	160	Miradon	207		
Mafenid	145	Monocain	114		
MAO	49	Morazon	87		
Màng lipit	33	Morphin	54		
Màng peptit	99	Moroxydin	182		
Màng tê bào	136	Morphinan	66		
Mebendazol	178	Muối amoni	33		
Medazepam	84	Muscarin	100		
Medicain	114	<i>Mycobacterium</i>	150		
Mefrusid	240	Myconazol	174		
Megimid	88	Mysuran	101		
Melarsoprol	142	<b>N</b>			
Mepacrin	165	Não	55		
Mepivacain	115	Nám	172		
Meprobamat	83	Naphthocain	115		
Mercaptopurin	191	Nardil	91		
Mesantoin	79	Neomycin	157		
Mesterolon	310	Neostigmin	101		
Methadol	70	Neothyreostat	293		
Methadon	69	Neotropin	105		
Mersalyl	238	Neosalvarsan	142		
Mestranol	307	Nesacain	114		
Mestinon	101	Netrin	104		
Metacyclin	158	Neucinocain	114		
Metamphetamin	213	Nevirapin	184		
Metandienol	317	Niclosamid	140		
Metazocin	68	Nicotin	97		
Metformin	289	Nifenazon	87		
Methazolamid	239	Nifurtimox	149		
Methoserpидin	228	Nimorazol	171		
Methylclothiazid	241	Nirvanin	172		
Metiamid	332	Nirexon	115		
		Niridazol	240		

Nithiazid .....	177
Nitoman .....	82
Nitrit, nitrat .....	231
Nitrofuran .....	148
Nitroguanyl.....	166
Nitrotiazol.....	168
Nôn .....	249
Noradrenalin .....	294
Norethisteron .....	315
Noretinodrel .....	308
Norgestrel .....	316
Noron thần kinh .....	55
Northiadén .....	
Norphefrin .....	213
Nostal .....	75
Novatrin .....	
Novocain (Procain) .....	113
Novocamid .....	115
Novonal .....	77
Novurit .....	238
Noxiron .....	76
Nystatin .....	175

## O

c.Octylamin .....	181
Opilon .....	215
Orciprenalin .....	214
Orgallin .....	248
Oseltavimir .....	186
Ostradiol .....	304
Ostriol .....	304
Ostrogen .....	304
Ostron .....	304
Oxazepam .....	84
Oxeladin .....	254
Oxetacain .....	115
Oxicadon .....	65
Oximorphin .....	65
Oxitetracyclin .....	158
Oxophenarsin .....	142

Oxprenolol .....	217
Oxcain .....	114
Oxyephedrin .....	213

## P

Padisal .....	106
Pargylin .....	230
Pancreaza $\alpha$ -amylaza .....	245
Parnat .....	91
Paracetamol .....	86
PAS .....	151
Pavatrine .....	105
Pelantan .....	207
Pempidin .....	97
Penicillin .....	153
Pentamidin .....	170
Pentametholium bromua .....	226
Pentazocin .....	68
Pentetrazol .....	88
Pentonium tartrat .....	226
Pentoxyverin .....	254
Pepsin .....	244
Perazin .....	81
Pervitin .....	89
Phallicain .....	116
Phảm màu azo .....	35
Phân phổi thuốc .....	9
Phenacetin .....	86
Pheformin .....	289
Pheniprazin .....	91
Phenol .....	140
Phenolftalein .....	251
Phenoxybenzamin .....	111
Phentidin .....	91
Phenoxyazin .....	91
Phenyiephrin .....	213
Physostigma venenosa .....	101
Phyzostigmin .....	101
Pilocarpin .....	100
Pilocarpus jabolandin .....	101

Pindolol	217
Pipadon	69
Pipazethat	254
Piperamin	150
Pipolphen	334
Pipradol	89
Piraziamid	151
Plegarol	97
Polythiazid	241
Practalol	217
Pramocain	116
Pravocain	114
Prednisolon	314
Pregnandiol	308
Preludin	89
Prenylamint	231
Primacain	114
Primaquin	165
Priscol	216
Progesteron	308
Proguanyl	166
Prolintan	89
Pronethalol	217
Propanolol	218
Prophadol	69
Proxyphyllin	218
Procain (Novocain)	34
Progesterogen	307
Prontosyl	143
Propadrin	213
Propanidit	62
Propylhexedrin	213
Prostaglandin	317
Protoveratrin A, B	228
Prymethamin	166
Pyrimidin	182
Pyrazolon	87
Pyrolenitrin	174
Ptyalin	244

Q	
QSAR	19
Quimetazin	242
Quả hồi	23
Quinidin	223
Quinin	164
Quinisocain	116
Quinolin	164

R	
Rauwolfia ancaloit	228
Raxemic	25
Regitin	216
Reserpin	228
Rhytmol	223
Rimantadin	181
Ritalin	89
Ritonavir	185
RNA, 94	188
Ronicol	233

S	
Salicain	114
Salvarsan	142
Sán dây	177
Sán lá	176
Sandosten	334
Sàng lọc	16
Sàng lọc ào	18
Sàng lọc đơn lè	17
Sàng lọc lưu lượng cao	17
Sanoma	83
Sarin	102
Saroten	93
SARS	184
Sevenal	75
Seconal	74
Secretin	299
Seduxen (Diazepam)	84
Serotonin	298
Scillarrenin	220

Scopolamin .....	250	Thân .....	234
Solamid .....	240	Thần kinh giao cảm .....	107
Soman .....	102	Theobromin .....	218
Sotalol .....	217	Theofyllin .....	218
Spasmodyex .....	104	Thiabendazol .....	178
Squinavir .....	185	Thiabutazid .....	241
Stavudin .....	184	Thimaphenicol .....	159
Steptomycin .....	157	Thiocain .....	115
Stibophen .....	143	Thiotepa .....	189
Stigmonen .....	101	Thời kì Xu-me .....	8
Strichnin .....	88	Tổng hợp bắt đối xứng .....	26
Strophanthin .....	220	Tuệ Tĩnh .....	9
Sulazepam .....	84	Thieu máu .....	202
Sunphacacbamit .....	146	Thụ thể $\alpha$ , $\beta$ .....	108
Sunphalon .....	147	Thuốc .....	7
Sunphaperin .....	146	Thuốc chống dị ứng .....	330
Sunphameoxin .....	147	Thuốc chống đái tháo đường .....	286
Sunphatiazol .....	146	Thuốc chống đông máu .....	206
Sunphon .....	147	Thuốc chống giun sán .....	175
Sunphonamit .....	143	Thuốc chống nấm .....	172
Syncumar .....	207	Thuốc chống nôn .....	249
Synephrin .....	213	Thuốc chống sốt rét .....	163
Synthalin A, B .....		Thuốc chống xơ vữa động mạch .....	232
Syrosingopin .....	228	Thuốc chống trầm cảm .....	90
<b>T</b>			
Tá dược .....	7	Thuốc chữa động kinh .....	78
Tabun .....	102	Thuốc tim, mạch .....	208
Taxol, Taxotere .....	192	Thuốc dân mạch .....	214
Toxoplasma .....	167	Thuốc dân mạch cục bộ .....	230
Taxus baccata .....	23	Thuốc diệt cỏ .....	39
Tê bào thần kinh .....	55	Thuốc kháng ki sinh trùng .....	162
TEA .....	96	Thuốc tác dụng lên nhịp tim .....	222
Tebain .....	66	Thuốc tác dụng lên cơ tim .....	219
Temazepam .....	84	Thuốc gây tê .....	60
Tensilon .....	101	Thuốc gây tê cục bộ .....	112
Testosteron .....	304	Thuốc giảm đau gây nghiện .....	63
Tetrabenazin .....	82	Thuốc giảm huyết áp .....	215
Tetracain .....	114	Thuốc hạ sốt .....	84
Tetracyclin .....	157	Thuốc ho .....	253
Tetramisol (Decaris) .....	179	Thuốc hồi sức .....	87
		Thuốc kháng vi khuẩn .....	135
		Thuốc kích thích .....	89

Thuốc kích thích giao cảm.....	111
Thuốc kích thích phó giao cảm.....	98
Thuốc kích thích hạch thần kinh.....	95
Thuốc ngủ.....	72
Thuốc nhuận tràng.....	250
Thuốc tăng huyết áp.....	211
Thuốc tránh thai.....	314
Thuốc ức chế giao cảm.....	111
Thuốc ức chế phó giao cảm.....	102
Thiambutosin .....	152
Thioacetazon .....	152
Thiocarlid .....	152
Thiosemicacbazon.....	181
Thioxanton .....	176
Tiền lâm sàng .....	22
Tiểu não.....	57
Tinh ưa mõ.....	113
Tinh ưa nước.....	113
Tisercin .....	81
Tolbutamid .....	287
Tolnaphtat .....	173
Tolycaïn .....	116
Torecan.....	81
Tosmilen .....	101
Tretamin.....	189
Triamteren .....	243
Triazin .....	237
Triaziquon .....	189
Tribenzazolin .....	293
Trichlormethiazid .....	241
Trimethoprim.....	166
Tropetan .....	104
Tropocain .....	113
Trùng mũi khoan .....	169
Trypanosoma .....	169
Trypasamid .....	142
Tutocain .....	114
Tuỷ sống .....	57
Tuyến tiền liệt .....	42
Tyloron .....	183

## U, U'

Ung thư .....	186
Unospaston .....	104
Uregit .....	243
Ureit .....	77
Uretan .....	77
Ức chế giao cảm .....	215

## V

Vagantin .....	105
Vagolysen .....	97
Valamin .....	77
Valmorin .....	85
Valpin .....	104
Vazopressin .....	280
Ventrinerval .....	107
Verapamil .....	231
Veronal .....	75
Verospiro .....	313
Versidyne .....	72
Vinblastin .....	192
Viomycin A, B .....	160
Virazol .....	182
Vitamin .....	318

## X

Xanthinolnicotinat .....	233
Xantin .....	218
Xanton .....	176
Xúc tác bát đối .....	27
Xúc tác enzym .....	24
Xylonest (Prylocain) .....	116

## Y, Z

Yohimbin .....	228
Yếu tố I-IV .....	203
Zentropil .....	79
Zephyrol .....	139

## W

W 161 .....	106
-------------	-----

***Chịu trách nhiệm xuất bản:***

Giám đốc ĐINH NGỌC BÀO

Tổng biên tập LÊ A

***Người nhận xét:***

PGS. TS. NGUYỄN VĂN ĐÂU

PGS. TS. NGUYỄN THỊ THANH PHONG

***Bíên tập nội dung:***

NGUYỄN THẾ TÂN

***Kỹ thuật vi tính:***

ĐÀO PHƯƠNG DUYÊN

***Trình bày bìa:***

PHẠM VIỆT QUANG

---

## GIÁO TRÌNH HÓA DƯỢC

---

In 1000 cuốn .khổ 17x24cm tại Công ty Cổ phần KOV

Đăng kí KHXB số: 700-2008/CXB/14-28/ĐHSP ngày 11/7/2008

In xong và nộp lưu chiêu tháng 9 năm 2008.