

ỦY BAN NHÂN DÂN TỈNH BẠC LIÊU
TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ



GIÁO TRÌNH HÓA DƯỢC

Ngành: Dược sĩ

Trình độ đào tạo: Cao đẳng Dược

Hệ vừa làm vừa học

*Ban hành kèm theo QĐ Số 118B/QĐ-CDYT Ban hành giáo trình đào tạo ngành Dược
trình độ cao đẳng hệ vừa làm vừa học, Ngày ban hành 25/6/2021*

Bạc Liêu, năm 2021

TUYÊN BỐ BẢN QUYỀN

Tài liệu này thuộc loại sách giáo trình nên các nguồn thông tin có thể được phép dùng nguyên bản hoặc trích dùng cho các mục đích về đào tạo và tham khảo.

Mọi mục đích khác mang tính lệch lạc hoặc sử dụng với mục đích kinh doanh thiếu lành mạnh sẽ bị nghiêm cấm.

LỜI GIỚI THIỆU

Giáo trình được biên soạn bởi các giảng viên của nhà trường, biên soạn dựa trên sự tham khảo sách giáo khoa, các tài liệu của BYT, các kiến thức liên quan về hóa dược trong chương trình này, cấu tạo các chương gần tương ứng với các chương trình sẽ giảng dạy ở chương trình đại học nhưng rút gọn và chỉ đưa những kiến thức phục vụ cho mục tiêu đào tạo Dược sĩ Cao đẳng và giáo trình được thẩm định bởi hội đồng chuyên môn để làm tài liệu giảng dạy và học tập trong giai đoạn hiện nay

Các tài liệu tham khảo sẽ được giảng viên giới thiệu thêm trong giờ lên lớp

Việc biên soạn sẽ có nhiều thiếu sót, rất mong sự thông cảm và đóng góp thêm của đọc giả

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn

Bạc Liêu, ngày 25 tháng 03 năm 2021

CHỦ BIÊN

DS. Lâm Vương Hiểu Yến

Tham gia biên soạn:

1. DS. Lê Minh Tuấn
2. DS. Lâm Vương Hiểu Yến

GIÁO TRÌNH MÔN HỌC

Tên môn học: HÓA DƯỢC

Mã môn học: D.12

Vị trí, tính chất môn học, vai trò:

- Vị trí: Môn học Hóa Dược được thực hiện sau khi học viên học xong môn học Hóa hữu cơ

- Tính chất: Môn học Hóa Dược thuộc nhóm kiến thức chuyên ngành, cung cấp cho học viên: những kiến thức cơ bản về tổng hợp hóa Dược, mối liên quan cấu trúc với tính chất hóa lý và tác dụng; phương pháp tổng hợp, phương pháp kiểm nghiệm và áp dụng điều trị của nguyên liệu hóa Dược

II. Mục tiêu môn học:

1. Kiến thức:

1.1. Trình bày được nội dung cơ bản của ngành Hóa Dược trong ngành Dược Việt Nam.

1.2. Trình bày được đặc điểm về cấu trúc hoá học, sự liên quan giữa cấu trúc và tính chất, giữa cấu trúc và tác dụng.

1.3. Trình bày được tính chất lý hóa, phương pháp tổng hợp và phương pháp kiểm nghiệm của nguyên liệu dược dụng và thuốc thành phẩm.

1.4. Trình bày được các nguyên tắc tổng hợp một số loại thuốc thông thường.

2. Kỹ năng:

2.1. Nhận diện được cấu trúc hóa học của các thuốc chính và thuốc thông dụng, vẽ được các nhóm cấu trúc cơ bản.

2.2. Vận dụng đúng tính chất lý hóa trong việc bảo quản thuốc.

2.3. Vận dụng được tác dụng dược lực của các thuốc thông thường trong trị liệu.

2.4. Tổng hợp được một số thuốc đạt tiêu chuẩn dược dụng.

2.5. Kiểm nghiệm được một số thuốc đã tổng hợp.

3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm:

Có khả năng làm việc độc lập hoặc theo nhóm trong những điều kiện thay đổi. Chịu trách nhiệm cá nhân, trách nhiệm hướng dẫn tối thiểu, giám sát, đánh giá đối với nhóm thực hiện những yêu cầu được giao.

MỤC LỤC

PHẦN 1: LÝ THUYẾT.....	1
BÀI 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ HÓA DƯỢC.....	1
BÀI 2. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ HÔ HẤP.....	9
BÀI 3: THUỐC TÁC DỤNG LÊN MÁU VÀ HỆ TẠO MÁU.....	20
BÀI 4: THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ TIÊU HÓA.....	33
Bài 5: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ TIM MẠCH.....	47
BÀI 6: HORMON VÀ THUỐC TRỊ RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA.....	75
BÀI 7: KHÁNG SINH - KHÁNG NẤM.....	101
BÀI 8: THUỐC TRỊ BỆNH DO KÝ SINH TRÙNG.....	150
BÀI 9: THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG.....	172
BÀI 10: THUỐC GIẢM ĐAU NGOẠI BIÊN.....	195
BÀI 11: THUỐC KHÁNG HISTAMIN H ₁	202
BÀI 12: VITAMIN VÀ KHOÁNG CHẤT.....	212
PHẦN 2: THỰC HÀNH.....	234
BÀI 1: TỔNG HỢP ACID BENZOIC.....	235
BÀI 2: KIỂM ĐỊNH ACID BENZOIC.....	236
BÀI 3: TỔNG HỢP ASPIRIN.....	238
BÀI 4: KIỂM ĐỊNH ASPIRIN.....	239
BÀI 5: TỔNG HỢP SULFACETAMID.....	241
BÀI 6: KIỂM ĐỊNH SULFANILAMID.....	242
BÀI 7: ĐỊNH TÍNH CÁC CYCLIN, PENICILLIN, CHLORAMPHENICOL, STREPTOMYCIN SULFAT, VITAMIN B ₁ , B ₆	245

PHẦN 1: LÝ THUYẾT

BÀI 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ HÓA DƯỢC

MỤC TIÊU

Kiến thức

1. Trình bày được lịch sử phát triển hóa Dược và đặc điểm của ngành công nghiệp hóa Dược.
2. Kể được các nguồn nguyên liệu cho công nghiệp hóa Dược và những phương pháp chung kinh điển dùng trong thực nghiệm điều chế thuốc
3. Trình bày được các yếu tố quan trọng trong cấu trúc phân tử ảnh hưởng đến tác dụng sinh học của hoạt chất, giúp cho nhà nghiên cứu tạo thuốc mới
4. Kể được các nội dung cần khảo sát khi nghiên cứu về 1 sản phẩm hay nguyên liệu hóa Dược

Thái độ

1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

1. GIỚI THIỆU VỀ MÔN HỌC:

1.1. Mục tiêu chung:

1. Những phương hướng cơ bản và triển vọng phát triển của Hóa dược trong nhiệm vụ điều chế và nghiên cứu chất làm thuốc, góp phần đảm bảo chất lượng và hướng dẫn sử dụng thuốc.
2. Nhận diện được cấu trúc những thuốc chính, thuốc thông dụng. Vẽ được cấu trúc một số nhóm cơ bản. Trình bày được sự liên quan giữa cấu trúc và tính chất, giữa cấu trúc và tác dụng, những tính chất lý hóa quan trọng, qua đó vận dụng những kiến thức trên trong việc điều chế, kiểm nghiệm, bảo quản và đặc biệt là áp dụng trị liệu của các thuốc thông thường.
3. Thực hành tổng hợp hoặc tổng hợp được một số mẫu thuốc đạt tiêu chuẩn dược dụng. Kiểm nghiệm được các mẫu thuốc đã tổng hợp và một số chế phẩm dược dụng khác theo những tiêu chuẩn dược điển. Qua đó góp phần rèn luyện tay nghề và rèn luyện tác phong khoa học, thận trọng, chính xác trong nghề nghiệp

1.2. Đối tượng và nội dung môn học:

1.2.1. Đối tượng:

Nghiên cứu các hóa dược phẩm

1.2.2. Nhiệm vụ

1. Điều chế và nghiên cứu các chất làm thuốc
2. Kiểm nghiệm và tiêu chuẩn hóa thuốc mới (nguyên liệu làm thuốc)
3. Hướng dẫn sử dụng thuốc

1.2.3. Nội dung môn học

Hóa dược 1

Hóa dược 2

1.2.4. Quan hệ giữa hóa dược và các môn khoa học khác:

Hóa dược là môn học nghiệp vụ dược. Các môn cơ sở của Hóa dược là Vô cơ, hữu cơ, Hóa lý, Hóa phân tích, Vi sinh, sinh hóa, bệnh học

Hóa dược là một trong các môn cốt lõi (theo sự phân loại của Bộ GD-ĐT). Đây là môn cơ sở cho các môn nghiệp vụ khác như Bào chế, Kiểm nghiệm...

2. VAI NÉT VỀ LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN VÀ NGÀNH CÔNG NGHIỆP HÓA DƯỢC

2.1. Lịch sử phát triển:

- Ngay từ thời trung cổ: việc nghiên cứu thuốc đã mang tính chất của một ngành khoa học
- Thế kỷ VII – XII: Các nhà luyện đan (Alchemist) tìm được một số thuốc vô cơ trị bệnh (Hg, As)
- Thế kỷ XV-XVII: xây dựng học thuyết về y hóa học (Paraxels 1533 – 1541)
- Thế kỷ XIX: Phát triển thông thương đông tây. Nhiều dược liệu quý được chuyển từ châu Mỹ qua Châu Âu... Những công trình nghiên cứu chiết hoạt chất tinh khiết hóa học... Nghiên cứu sự liên quan cấu trúc tác dụng, đã dẫn đến việc nghiên cứu và tổng hợp thuốc và các dẫn chất thay thế.

Có thể nói môn Hóa dược tổng hợp thực sự có thể coi như bắt đầu vào cuối TK XIX...Mà giai đoạn đầu được đặc trưng bằng những công trình nghiên cứu điều chế các chất giảm đau gây ngủ và gây tê.

Bước tiến bộ nhảy vọt của Hóa dược về những thành tựu thuốc tổng hợp là sau khi xác định được cấu trúc của các Alkaloid. Khởi đầu là nghiên cứu tổng hợp các chất giống alkaloid thiên nhiên tách được. Về sau người ta nhận thấy nhiều chất tổng hợp có cấu trúc đơn giản hơn nhiều so với các chất tự nhiên tương ứng, nhưng vẫn có tác dụng tương tự, có khi còn mạnh hơn và ít tác dụng phụ hơn. Từ đó đã nghiên cứu tạo ra hàng loạt thuốc mới, thường là có cấu trúc đơn giản hơn chất mẫu trong thiên nhiên.

2.2. Vai nét về quá trình phát triển Công nghiệp hóa dược (CNHD)

- Cuối TK XIX – Đầu TK XX: Ngành tổng hợp hữu cơ phát triển phát minh ra phản ứng nitro hóa benzen tạo nitrobenzen, khử hóa tạo anilin, sulfamid, thuốc hạ nhiệt dẫn chất anilin (acetanilid → phenacetin → paracetamol)
- Thế chiến I: CNHD phát triển rất nhanh ở Đức (do nhu cầu chiến tranh, thay thế sản phẩm thiên nhiên bằng tổng hợp)
- Trong và sau thế chiến II: CNHD phát triển mạnh ở Mỹ (từ 1937 – 1960 tăng 9 lần)

2.2.1. Nguyên nhân của việc tăng tốc độ phát triển CNHD

- Thuốc là nhu cầu không thể thiếu trong cuộc sống

Thiên nhiên không đủ đáp ứng

Tổng hợp chủ động, dễ đổi mới

- Nguồn nguyên liệu trung gian phong phú

Kỹ nghệ hóa dầu, khí đốt, than gỗ

Dược liệu, khoáng chất

- Phương pháp tổng hợp mới: ngắn, tiết kiệm nguyên liệu, hạ giá thành

- Tiếp thu nhiều thành tựu khoa học và các tiến bộ kỹ thuật (thiết bị sản xuất mang tính vạn năng → sản xuất luôn đổi mới)

- Lợi nhuận của sản xuất thuốc là một yếu tố quan trọng kích thích tốc độ phát triển của sản xuất hóa dược

Thuốc là một hàng vô giá (vì sức khỏe, tính mạng con người)

Đầu tư nghiên cứu lớn (10-20% doanh số) để tạo thuốc mới → độc quyền sản xuất phân phối sẽ tạo ra lợi nhuận lớn, siêu lợi nhuận

2.3. Nguồn nguyên liệu cho công nghiệp hóa dược

Nguồn nguyên liệu phong phú, đa dạng cho công nghiệp hóa dược

2.3.1. Các khoáng sản:

Kim loại và phi kim: nguyên liệu điều chế cho các hợp chất vô cơ. Ví dụ:

- Nước Ót → muối Canxi, Magie, Kali, Bromide, Iodid...
- Rong biển → iod, agar, anginat...
- Cát → các silicat → thủy tinh
- Quặng mỏ: Barytin điều chế BaSO₄, Pyrolusit → KMnO₄, thạch cao → CaCO₃, MgCO₃, đất sét trắng → Kaolin → Phen nhôm

2.3.2. Nguyên liệu động vật:

- Phủ tạng động vật (dư phẩm của lò mổ). Ví dụ có thể sản xuất Pancreatin, Insulin (từ tụy), Pepsin (từ màng bao tử), Heparin, acid mật, muối mật
- Sinh vật biển: Prostaglandin từ san hô sừng và san hô mềm

2.3.3. Nguyên liệu thực vật:

- Dược liệu chứa alkaloid: papaverin (morphin, codein...), solanaceae
- Cà úc (dioscorea) chiết diogenin để sản xuất một số steroid
- Long não chiết Camphor

2.3.4. Nguyên liệu hóa chất: nguồn nguyên liệu quan trọng nhất của công nghiệp hóa dược

Phần lớn từ CN hóa dầu, hóa than, hóa gỗ

- Chung cất than cốc thu được:
 - + Các khí cơ bản: H₂, CH₄, C₂H₂...
 - + Các nguyên liệu dầu cho tổng hợp hữu cơ: picolin điều chế INH
- Chung cất gỗ, thu được:
 - + Các khí cơ bản
 - + Dung môi hữu cơ: MeOH, AcOMe, aceton...
 - + Các acid hữu cơ: AcOH, HCOOH, acid propionic, acid buriac...
- Cracking dầu mỏ, khí đốt
 - + Dầu mỏ thô cất phân đoạn
 - + Phân hủy riêng phần

2.4. Vài nét về ngành hóa dược ở VN

- Trước CMT8: nhập từ Pháp
- Kháng chiến chín năm: đặt nền móng cho CNHD: Lập xưởng quân Dược (1948-1949), Dân Dược, Dân Y Nam bộ. Đã bắt đầu sản xuất thuốc ở quy mô nhỏ, phục vụ nhu cầu chiến thương như tổng hợp ether mê, cloroform mê, calci chloride...
- Sau năm 1954: Thành lập xí nghiệp Hóa dược – Thủy tinh Hà Nội. Ngoài các hóa chất sản xuất trong kháng chiến, còn sản xuất các muối vô cơ. Tổng hợp Phtalyl- sulfathiazole
- Năm 1960 (Đại hội Đảng lần III), đề ra mục tiêu chuẩn bị xây dựng nhà máy kháng sinh và tăng cường sản xuất Hóa Dược. Do chiến tranh, việc thực hiện chỉ làm được khâu đào tạo CB, nghiên cứu giữ giống, chuẩn bị địa điểm, ký kết hợp tác.
- Sau năm 1975: Sản xuất hóa dược tăng tiến chậm chỉ có một số sản xuất nhỏ. Đặc biệt quan tâm trở lại vấn đề kháng sinh, cụ thể là:
 - + Tích cực chuẩn bị phân xưởng kháng sinh 5 tấn
 - + Chuẩn bị đồ án cho nhà máy kháng sinh 200 tấn
 - + Hợp tác sản xuất một số kháng sinh bán tổng hợp
 - + Đặt nền móng cho công nghệ sinh học trong tương lai

Nguyên nhân chậm phát triển công nghiệp Hóa dược

Chưa có công nghiệp hóa chất cơ bản (nguyên liệu cho ngành công nghiệp hóa dược)
Chưa có đầu tư thỏa đáng (sản xuất nhỏ, không đầu tư chiều sâu, ít lợi nhuận thua lỗ, do đó không kích thích nhà sản xuất).

3. NHỮNG PHƯƠNG HƯỚNG CHÍNH VÀ TRIỂN VỌNG TẠO RA THUỐC CHỮA BỆNH:

Mục đích của hóa trị liệu là phát minh các thuốc mới và xây dựng những công thức trị liệu. Quá trình trị liệu gồm hai giai đoạn: Phát minh và phát triển

Tiền đề để tạo ra một sản phẩm mới là những khái niệm được tích lũy về:

- Lý thuyết và thực nghiệm
- Mối liên quan giữa cấu trúc và đặc tính lý hóa
- Mối liên quan giữa cấu trúc và hoạt tính dược lực của các hợp chất hóa học

Việc xác định mối quan hệ cấu trúc hóa học và tác dụng của một chất trên cơ thể có một ý nghĩa to lớn, không những trên phương diện sinh học mà còn cho phép tổng hợp có định hướng những thuốc có tác dụng dược lý như mong muốn. Vì vậy các phương pháp định lượng nghiên cứu mối liên quan cấu trúc tác dụng (QSAR) ra đời và phát triển từ thập niên 80 của thế kỷ XX, có ứng dụng quan trọng trong nghiên cứu tạo thuốc mới

3.1. Nghiên cứu sự liên quan giữa cấu trúc và tác dụng sinh học

3.1.1. Cơ sở lý thuyết nghiên cứu mối liên quan cấu trúc phân tử và tác dụng sinh vật

Một trong những nhiệm vụ chính của môn Hóa dược – hóa trị liệu là xác định mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng của thuốc. Mối liên quan này là một tiêu chuẩn để sắp xếp, tổng quát hóa và để xác định phương hướng tổng hợp thuốc, nhằm điều chế ra những phân tử mới có hoạt tính sinh học. Đây là vấn đề phức tạp, cần có sự hợp tác của các nhà hóa học cũng như sinh học và bào chế học.

3.1.1.1. Tác dụng sinh học:

Vấn đề mối quan hệ “Cấu trúc hóa học và hoạt tính sinh học” là một vấn đề phức tạp nhất trong lĩnh vực sinh học. Ngày nay ta biết, tác dụng sinh học của một dạng thuốc là kết quả tương tác giữa phân tử chất đó và các phân tử lớn của hấp thụ cảm sinh học. Quá trình tương tác giữa hoạt chất và thụ thể sinh học sẽ gây ra đáp ứng sinh học, gọi là tác dụng hay hiệu quả, mức độ hiệu quả gọi là hoạt lực. Tác dụng của hoạt chất trên cơ thể sinh vật liên quan đến tác dụng dược động – pharmacodynamic effect (sự thay đổi trạng thái của cơ thể)

Vì vậy, việc nghiên cứu mối quan hệ giữa cấu trúc hóa học và tác dụng sinh học đòi hỏi giải thích hiệu lực của các chất có tác dụng sinh học trên cơ sở sự tương tác của các phân tử này. Do đó cần có sự phối hợp giữa nhiều ngành khoa học, đặc biệt là hóa dược học, sinh dược học, dược động học và dược lực học phân tử

Tác dụng dược động: (DDH)- Số phận của thuốc trong cơ thể

Khi đưa một chất thuốc vào cơ thể, thuốc phải trải qua một quá trình dược động học. Gọi tắt là A.D.M.E đó là Hấp thu (Absorption), Phân bố (Distribution), chuyển hóa (Metabolism), thải trừ (Elimination).

Hấp thu là quá trình vận chuyển dược chất từ nơi dùng tới tuần hoàn chung qua các màng sinh học. Để được hấp thu dược chất phải hòa tan trong dịch sinh học trước khi qua màng

Phân bố: Sau khi đã hấp thu vào máu, thuốc được vận chuyển đến các cơ quan, bộ phận trong cơ thể - tại đây chỉ có phân chất ở dạng tự do (không liên kết với protein huyết tương) mới đi qua được mao mạch và được chuyển từ máu qua tổ chức bị bệnh. Khi lượng thuốc trong tổ chức đạt tới một giới hạn nhất định thì sẽ gây được tác dụng điều trị.

Chuyển hóa: Khi vào cơ thể, thuốc bị tác động của các hệ men và trải qua một loạt các phản ứng chuyển hóa (oxy hóa, thủy phân, liên kết...) làm thay đổi tính chất lý hóa (phân tử nhỏ hơn, dễ tan trong nước hơn...) để dễ đào thải

Thải trừ: Sau khi chuyển hóa thành các phân tử dễ tan, thuốc được đào thải ra ngoài dưới dạng chuyển hóa, qua đường tiêu, phân, mồ hôi, hô hấp...

Hấp thu và thải trừ là hai quá trình song song để tránh thuốc bị tích lũy trong cơ thể. Khi có rối loạn cơ quan chuyển hóa (gan) hay thải trừ (thận), thuốc dễ tích gây ngộ độc.

Tác động qua lại giữa thuốc và cơ thể rất phức tạp. Sự hiểu biết về số phận của thuốc trong cơ thể cho đến nay vẫn chưa thay đầy đủ. Trong thực tế ít khi thuốc được đưa vào cơ thể dưới dạng dược chất đơn thuần, mà thường được bào chế dưới dạng thích hợp. Do tác động qua lại giữa thuốc và cơ thể càng phức tạp hơn.

Tác dụng dược lực và dược học phân tử:

Dược lực học nghiên cứu tác dụng của thuốc đối với cơ thể

- Tác dụng có thể đó là tác dụng mong muốn (tác dụng chính, đáp ứng mục tiêu điều trị) gọi là tác dụng trị liệu (Therapeutic effect). Hoặc có thể là tác dụng không mong muốn, gồm các tác dụng phụ và có thể có tác dụng có hại

- Tác dụng có thể xảy ra khi 2 hay nhiều hoạt chất tác dụng đồng thời trên một cơ thể gọi là tương tác. Các tương tác xảy ra theo nhiều kiểu, có thể là hợp đồng hay đối kháng

Hiệp đồng tăng cường

Hiệp đồng cộng

Tác dụng đối kháng

Dược lực học hiện đại được gọi là dược lực học phân tử, coi phân tử là một đơn vị cơ bản khi giải thích hiệu lực của các chất có tác dụng sinh học. Dược lực học phân tử diễn đạt tác dụng sinh học trên cơ sở tương tác giữa thuốc và các phân tử đặc hiệu, phức phân tử hay một phần của chúng, đặc trưng cho chất nền hoạt động gọi là “chất thụ cảm đặc hiệu” hay chất thụ cảm. Thông thường chất thụ cảm của thuốc là những cao phân tử sinh học có bản chất như protein như enzym, protein, acid nucleic và màng tế bào.

Theo thuyết các chất thụ cảm, sự tương tác giữa các chất có tác dụng sinh học và chất thụ cảm phụ thuộc vào:

- Ái lực hóa học của phân tử hoạt chất và chất thụ cảm

- Sự sắp xếp thuận lợi nhất (như chìa khóa và ổ khóa)

- Sự thích hợp bao gồm các ý nghĩa về: kích thước, hình thể phân tử, bản chất và vị trí

nhóm tác dụng trong phân tử hoạt chất. Khả năng phản ứng, cấu trúc và hoạt tính chất thụ cảm

Kết quả của tác dụng đối với các chất có tác dụng sinh học là hiệu lực, có thể đo lường được.

Trong phần lớn các chất đa hiệu lực, thường có một vài tác dụng chính mong muốn, còn lại những tác dụng phụ không mong muốn

Sinh dược học:

Khi đưa một dạng thuốc vào cơ thể, muốn gây được đáp ứng lâm sàng, dược chất phải được giải phóng ra khỏi dạng bào chế và phải được hòa tan tại vùng hấp thu.

Quá trình tương tác giữa dạng thuốc và cơ thể để giải phóng dược chất gây tác dụng điều trị gọi là quá trình sinh dược học

Wagner một trong những người xây dựng nên môn sinh dược học lý thuyết hiện đại đưa ra định nghĩa “Sinh dược học nghiên cứu ảnh hưởng của công thức các dạng bào chế tới tác dụng điều trị.

Hay có thể định nghĩa đó là môn học nghiên cứu mối liên quan giữa hóa tính của một loại hoạt

chất hay của một dạng bào chế và hiệu lực sinh học, được nhận xét qua việc sử dụng thuốc dưới các dạng bào chế khác nhau”

Quá trình sinh học (gọi tắt là LDA) bao gồm các giai đoạn: Giải phóng (Liberation), Hòa tan (Dissolution), Hấp thu (Absorption)

Trong thực tế, khi đưa một dạng thuốc vào cơ thể sẽ có 2 loại yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả trị liệu của thuốc:

Các yếu tố dược học: thuộc phạm vi kỹ thuật bào chế như tính chất lý hóa của dược chất, công thức bào chế, kỹ thuật bào chế, điều kiện bao gói, bảo quản...

Các yếu tố sinh học: thuộc phạm vi người dùng như đường đưa thuốc vào cơ thể, nơi tác động, tình trạng người bệnh (tuổi tác, nam nữ, trọng lượng, nhiệt độ cơ thể, sự dung nạp, dị ứng...) liều lượng, thời gian dùng thuốc, tốc độ thoát thức ăn qua dạ dày...

Quá trình nghiên cứu đã đi đến kết luận: các biệt dược giống nhau, có cùng hàm lượng hoạt chất chưa chắc đã gây cùng hiệu quả điều trị.

3.1.1.2. Cấu trúc phân tử:

Những nhà nghiên cứu hiện đại khi nói về sự tồn tại của quan hệ “Cấu trúc – hoạt tính” thường hiểu “Cấu trúc” là một tổng thể đặc tính vật lý và hóa học do cấu tạo phân tử của hợp chất nghiên cứu. Phân tử của một hoạt chất bao gồm các nguyên tử, các liên kết, khung cơ bản, các nhóm chức...

Như vậy:

- Một phân tử có tác dụng sinh học có thể mang 2 thành phần cấu tạo chính: khung phân tử và nhóm chức (quyết định kiểu tác dụng sinh học)

- Một phân tử có tác dụng sinh học có thể mang hai nhóm chức: nhóm tác dụng và nhóm ảnh hưởng

Nhiều giai đoạn chuyển hóa chịu ảnh hưởng của lý hóa tính của phân tử và phụ thuộc vào đặc điểm cấu trúc. Tuy vậy, ta có thể dự đoán ảnh hưởng của một số nhóm tới cấu trúc một phân tử nhất định.

Cấu trúc hóa học không chỉ là cấu trúc cổ điển dùng để biểu diễn một số chất hữu cơ nhất định. Ngày nay, hiểu cấu trúc hóa học bao gồm: vị trí không gian của các nguyên tử trong phân tử, các mối liên kết giữa chúng và ảnh hưởng các nguyên tử không nối trực tiếp với nhau.

Một hoạt chất muốn gây nên tác dụng cần đạt tới nồng độ nào đó trong ngăn đích, nghĩa là nơi tương tác của thuốc với chất thụ cảm. Sự tương tác giữa chất có hoạt tính sinh học và chất thụ cảm phụ thuộc vào nhiều yếu tố.

Các yếu tố quan trọng trong cấu trúc phân tử ảnh hưởng đến tác dụng của hoạt chất giúp định hướng cho các nhà nghiên cứu.

Các nhóm mang hoạt tính trong các hợp chất.

Trong nhiều loại hợp chất có hoạt tính sinh học, thường có nhóm nguyên tử nhất định không đổi. Các nhóm nguyên tử này hoặc các phân tử nhất định của phân tử được coi là cần thiết cho tác dụng đặc hiệu, được định nghĩa là nhóm mang hoạt tính (nhóm có tác dụng trị liệu)

So sánh công thức cấu tạo của một số hợp chất tự nhiên, có thể nhận thấy chúng có một số nhóm chung.

Bản chất các gốc có nhóm mang hoạt tính

Trên thực tế không phải bao giờ sự có mặt của một nhóm mang hoạt tính cũng tạo nên tác dụng biết trước cho phân tử. Bởi vì hoạt tính sinh học của một chất cũng phụ thuộc vào bản chất gốc có gắn nhóm mang hoạt tính

- Nhóm mang hoạt tính gắn vào gốc khác nhau, có thể có tác dụng khác nhau

- Sự thay đổi góc gắn đôi khi có thể tạo tác dụng ngược
- Sự thay đổi vị trí gắn có thể làm thay đổi hẳn tác dụng

Kích thước, khoảng cách, vị trí giữa các nhóm hoạt động

- Kích thước của phân tử
- Khoảng cách của các nhóm hoạt động
- Vị trí các nhóm hoạt động

Hình thể phân tử

- Đồng phân quang học: Các chất đối quang và các chất không đối quang
- Đồng phân hình học: Đồng phân Cis- trans
- Đồng phân cấu dạng: Cấu dạng không những ảnh hưởng tới cấu trúc phân tử, mà đôi khi ảnh hưởng mức độ phản ứng của chúng. Đặc biệt các đồng phân cấu dạng ảnh hưởng rõ rệt đến lý hóa tính của hợp chất. Vì vậy một hoạt chất cần được xác định không những cấu hình của các nguyên tử tạo thành mà cả cấu dạng thích hợp cho tác dụng sinh học của chất

Sự thế và biến đổi của nhóm chức

Tác dụng sinh học phải được coi là do toàn bộ phân tử quyết định. Tuy nhiên khi thay thế hoặc biến đổi nhóm chức có thể nhận thấy ảnh hưởng của một số nhóm nguyên tử đến 1 mặt tác dụng nào đó.

Trong một số nhóm chức có thể ảnh hưởng tới tác dụng sinh học của một phân tử khi thay đổi cấu trúc có thể nói đến: nhóm hydroxyl, thiol, halogen, carboxyl

Đây là những nhóm thường gặp trong phân tử thuốc- mức độ ảnh hưởng của những nhóm đó tới tính chất và sự biến đổi tác dụng sinh học còn tùy thuộc phân tử có nhóm thế đó, cũng như vị trí của nhóm thế đó.

Sự phụ thuộc của hoạt tính sinh học đối với tính chất lý hóa của dược chất

Độ hòa tan

Khả năng hòa tan của thuốc trong chất béo

Quá trình thẩm hút

Tính acid và tính kiềm

Khối lượng phân tử

Sức căng bề mặt

3.1.2. Các phương pháp nghiên cứu mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc – tác dụng

Mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng sinh học gọi tắt là mối liên quan giữa cấu trúc và tác dụng (Structure – Activity Relationship = SAR) trước đây chỉ được hiểu một cách định tính. Ngày nay mối liên quan này có thể được tính toán chính xác theo mô hình toán học.

Do đó mối liên quan giữa cấu trúc, tác dụng được gọi là mối quan hệ định lượng cấu trúc tác dụng được gọi là mối liên quan định lượng cấu trúc – tác dụng (Quantitative Structure – Activity Relationship = QSAR) và là tổng các mối liên hệ giữa

+ Cấu trúc – tính chất (Structure – Property Relationships = SPR)

+ Tính chất – tác dụng (Property – Activity Relationships = PAR)

+ Cấu trúc – tác dụng (Structure – Activity Relationships = SAR)

3.2. Quá trình nghiên cứu tạo ra thuốc mới:

3.2.1. Quá trình nghiên cứu phát triển:

Quá trình nghiên cứu tạo thuốc mới đã trải qua nhiều thời kỳ: từ thấp đến cao, từ tìm kiếm theo kinh nghiệm đến định hướng nhờ các ngành khoa học ngày càng tiến bộ. Thời xa xưa là tìm các thuốc trị bệnh từ một số muôi vô cơ và cây cỏ. Sau đó việc nghiên cứu thuốc có nguồn gốc tự nhiên hay tổng hợp gọi là nghiên cứu khoa học về thuốc.

Có thể nghiên cứu thuốc theo 2 đường
Con đường thực nghiệm và có định hướng
Con đường thiết kế thuốc

3.2.2. Những giai đoạn chính trong nghiên cứu thuốc mới và đưa thuốc ra thị trường

Do tính đa dạng của nhiều yếu tố tác động lên hoạt tính sinh học, nên việc tạo dược phẩm mới có hiệu quả cao, phức tạp, thông thường quá trình nghiên cứu mất khoảng 10 – 15 năm. Gồm 2 giai đoạn chính:

- Giai đoạn nghiên cứu tiền lâm sàng
- Giai đoạn nghiên cứu trên lâm sàng
 - + Nghiên cứu trên người khỏe mạnh và tình nguyện
 - + Nghiên cứu tác dụng của thuốc trên bệnh nhân
 - + Thử lâm sàng trên số đông bệnh nhân
 - + Theo dõi các tác dụng phụ bất ngờ. Các phản ứng có hại của thuốc khi thuốc đã được lưu hành

4. NỘI DUNG KHẢO SÁT MỘT SẢN PHẨM:

4.1. Định nghĩa:

Đặc điểm của hóa dược phẩm (hóa chất dược dụng)

Có cấu trúc đã được xác định

Đã được cô lập tinh khiết

4.1.1. Tên khoa học

4.1.2. Tên thông dụng (tên gốc)

4.1.3. Tên thương mại (tên biệt dược)

4.2. Công thức:

4.2.1. Công thức cấu tạo

4.2.2. Công thức phân tử (công thức thô)

4.3. Điều chế

4.4. Đặc tính

4.5. Kiểm nghiệm

4.6. Công dụng, cách dùng

4.7. Các dạng bào chế thông dụng

4.8. Bảo quản

BÀI 2. THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ HÔ HẤP

MỤC TIÊU

Kiến thức

1. Trình bày được cách phân loại các thuốc tác dụng lên hệ hô hấp theo cơ chế tác động
2. Trình bày được nguồn gốc, tính chất hóa học, kiểm nghiệm, phương pháp điều chế của một số thuốc trong các nhóm thuốc: kích thích hô hấp, thuốc trị ho hen.
3. Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định, tương tác các thuốc tác dụng lên hệ hô hấp

Thái độ

1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

1. THUỐC KÍCH THÍCH HÔ HẤP

Hiện nay chưa có một cấu trúc đặc trưng nào thể hiện tác động chuyên biệt kích thích quá trình hô hấp. Trên thực tế có rất nhiều chất với cấu tạo khác nhau nhưng có cùng tác dụng kích thích quá trình hô hấp. Các chất này, đôi khi tác động trên nhiều vị trí khác nhau như hành não, vỏ não hoặc xoang động mạch cảnh. Tác động trên xảy ra tùy thuộc vào liều sử dụng. Một số ít tác động ở ngoại biên, sau đó dẫn truyền xung động về trung ương. Dựa vào nơi tác động, có thể chia thành các nhóm sau:

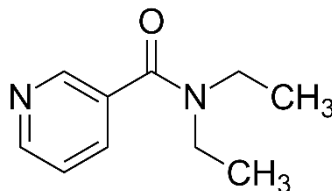
- **Thuốc tác động lên trung tâm hô hấp hành não và xoang động mạch cảnh:** Atropin sulfat, cafein, Niketamid, Doxapram, pentylentetrazol (liều cao), picrotoxin (liều cao).

- **Thuốc tác động trên các trung tâm não (cuồng não):** Camphor, pentylentetrazol (liều thấp), picrotoxin (liều thấp).

- **Thuốc tác động kích thích cơ quan cảm giác ngoại biên:** Amoniac, NO₂.

Một số thuốc kích thích hô hấp:

NIKETAMID



Công thức: C₁₀H₁₄N₂O

P.t.l: 193,2

Tên KH: N, W-diethyl-3-pyridin carboxamid

Tên khác: Diethylamid nicotinic

Tính chất: Chất lỏng sánh như dầu, màu hơi vàng. Dễ tan trong nước và trong hầu hết các dung môi hữu cơ.

Định tính:

- Phổ IR, UV so với chất chuẩn.
- Phản ứng phân hủy trong kiềm cho mùi đặc trưng, khí tạo thành làm xanh giấy quỳ.
- Phản ứng nhân pyridin: tác dụng với cyanogen bromid + anilin: tạo màu vàng.

Định lượng: Phương pháp môi trường khan, dùng acid acetic băng làm dung môi, chuẩn độ bằng dung dịch acid pecloric 0,1N.

Tác dụng: Kích thích trực tiếp trung tâm hô hấp và xoang động mạch cảnh, làm tăng nhịp tim và kích thích hô hấp.

Chỉ định: Thuốc được dùng trợ tim và kích thích hô hấp khi hô hấp và tuần hoàn bị ức chế.

Uống: dung dịch 25%: 10-30 giọt/lần x 2-3 lần/ngày; Viên ngậm: có 0,125g coramin trong 1,5g chế phẩm, ngày 4-6 viên.

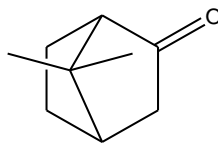
Tiêm: tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm: 1ml/lần x 1-3 lần/ngày

Liều cao kích thích vỏ não, tùy sống gây co giật.

Chống chỉ định:

- Trẻ dưới 15 tuổi.
- Người bị huyết áp cao, động kinh, mạch nhanh.
- Phụ nữ có thai.

CAMPHOR



Công thức: C₁₀H₁₆O

P.t.l: 152,23

Tên KH: 1,7,7-trimethyl bicyclo (2,2,1)-heptan-2-on; 2-camphanon

Nguồn gốc: chiết xuất từ cây Long não, hoặc tổng hợp từ pinen trong nhựa thông, camphen.

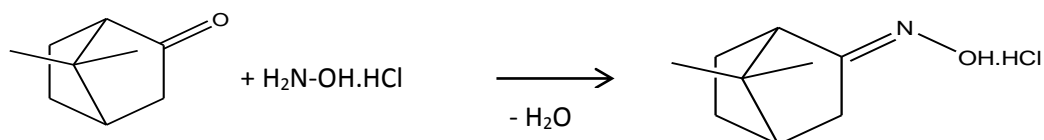
Tính chất:

Bột tinh thể trắng hoặc phiến, khối kết tinh không màu. Dễ nghiền mịn với một ít ethanol, hydroxylamin hay ether. Mùi thơm mạnh, đặc trưng; vị lúc đầu nóng sau mát lạnh và dễ chịu; dễ thăng hoa ngay ở nhiệt độ thường. Đun nóng cẩn thận, chế phẩm thăng hoa hoàn toàn và không bị carbon hóa; cháy tạo khói đen và ngọn lửa sáng..

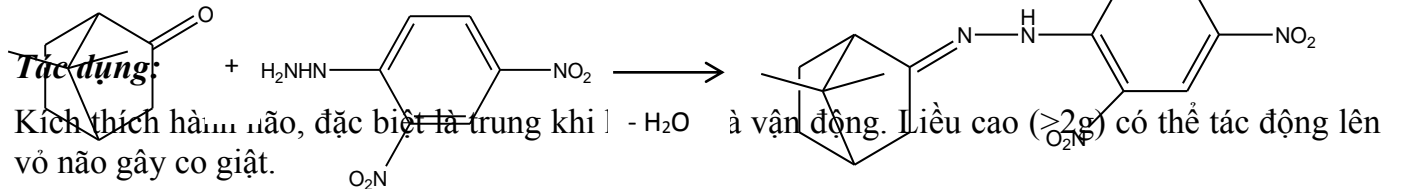
Khó tan trong nước, rất dễ tan trong hydroxylamin, dễ tan trong ethanol, ether, ether dầu hỏa, dầu béo và tinh dầu.

Hóa tính:

Phản ứng tạo oxim với hydroxylamin hydroclorid:



Phản ứng tạo hydrazone với thuốc thử 2,4-dinitro phenyl hydrazyl (tủa màu vàng):



Dùng ngoài như chất kích thích da, xoa đuổi muỗi và côn trùng.

Ngoài ra còn dùng làm chất bảo quản trong dược phẩm và mỹ phẩm.

Chỉ định:

Dùng ngoài: sát trùng nhẹ-giãn mạch, kích thích da, giảm đau, chống ngứa

Dùng trong: kích thích hô hấp. kích thích tuần hoàn trong trường hợp bị trụy tim mạch. Dùng dung dịch tiêm trong dầu 10%

Bảo quản: trong chai lọ nút kín, nơi khô mát, lưu ý tương kỵ chảy lỏng.

2. THUỐC THAY ĐỔI BÀI TIẾT DỊCH PHẾ QUẢN

Thuốc long đờm là các thuốc có khả năng làm giảm và làm lỏng chất nhầy. Các thuốc nhóm long đờm tác động lên đường hô hấp theo hai cách:

• **Làm tiêu chất nhầy và điều hòa sự tiết chất nhầy**

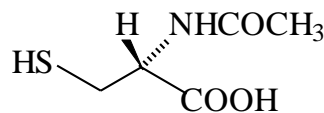
Các thuốc thuộc nhóm này có khả năng cắt đứt cầu disulfid của chất nhầy làm giảm độ nhớt, đồng thời dễ dàng di chuyển ra khỏi đường hô hấp. Ngoài ra, các chất này còn điều hòa sự tiết đờm nhầy của phế quản. Bao gồm: N-acetylcystein, bromhexin, ambroxol,...

• **Làm lỏng dịch tiết**

Các chất này có tác dụng làm tăng bài tiết dịch nhầy, làm tan và lỏng đờm chất nhầy và giúp loại dễ dàng chúng ra khỏi đường hô hấp. Bao gồm: natri benzoat, terpin hydrat, guaiacol, guaifenesin, eucalyptol,...

Các thuốc thông dụng:

ACETYLCYSTEIN



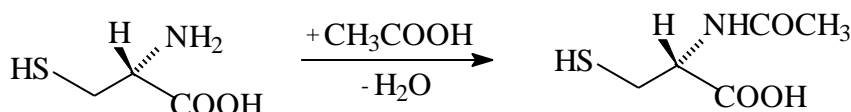
Công thức: C₅H₉NO₃S

ptl: 163,2

Tên KH: Acid (R)-2-acetamido-3-mercaptopropanoic

Tên khác: N-Acetylcystein

Điều chế: Acetyl hoá trực tiếp L-cystein:



Tính chất:

Bột màu trắng, mùi chua dầm nhẹ; bị chuyển màu/không khí. Dễ tan trong nước, ethanol; không tan trong cloroform, ether.

Hóa tính: Tính khử do nhóm –SH.

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký, so với chất chuẩn.

Định lượng: Đo iod, dựa vào tính khử của dẫn chất -SH.

Tác dụng: Hoạt tính tốt nhất ở pH từ 6-9.

- Cắt cầu disulfur (-S-S-) của mucoprotein, làm lỏng dịch nhầy.
- Đối kháng tác dụng paracetamol (dùng giải độc paracetamol).

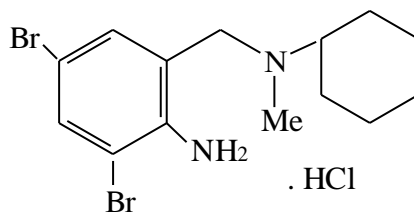
Chỉ định:

- Ho khó long đờm : Người lớn uống 200 mg/lần; 2 lần/24 h.
hoặc hít khí dung d.d. 20%: 2-5 ml/lần; 3-4 lần/24 h
- Khô mắt: Nhỏ mắt d.d.5%, 1-2 giọt/lần; 3-4 lần/ngày.
- Ngộ độc paracetamol: Truyền 150 mg/kg/ 200 ml glucose 5%.

Tác dụng phụ: rối loạn tiêu hóa (đau dạ dày, buồn nôn, tiêu chảy).

Thận trọng: Hen phế quản, suy hô hấp.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

BROMHEXIN HYDROCLORID

Biệt dược: Aparsonin

Công thức: C₁₄H₂₀Br₂N₂ .HCl

ptl: 412,6

Tên KH: N(2-amino-3,5- dibromophenyl methyl) N-methyl cyclohexylamin hydroclorid.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Tan ít trong nước, ethanol. Tính khử.

Định tính:

- Phản ứng của amin thơm bậc I: Tạo phẩm màu nitơ (đỏ).
- Phản ứng ion Cl⁻.
- Phổ IR hoặc SKLM; so với bromhexin chuẩn.

Định lượng: Acid-base/ethanol 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế.

Tác dụng: Làm lỏng dịch tiết phế quản dễ long đờm, dịu ho.

Trong cơ thể chuyển hóa thành **ambroxol** hoạt tính.

Chỉ định: Ho nhiều đờm.

Người lớn uống 8-16 mg/lần; 3 lần/24 h.

Trẻ em 6-12 tuổi, dùng nửa liều người lớn.

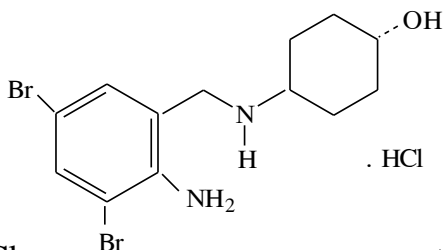
Trẻ em dưới 6 tuổi, 4mg x 2 lần/ngày.

Tác dụng phụ: rối loạn tiêu hóa

Thận trọng: Người loét dạ dày-tá tràng.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

AMBROXOL HYDROCLORID



Công thức: $C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$

ptl: 414,6

Tên KH: Trans-4-[(2-Amino-3,5-dibromobenzyl)amino]cyclohexanol hydroclorid

Tác dụng: long đờm tương tự bromhexin.

Chỉ định: viêm phế quản phổi cấp và mạn tính liên quan đến sự tiết chất nhầy bất thường, sự vận chuyển chất nhầy bị suy giảm.

Liều dùng: Người lớn uống 60-120 mg/24 h; chia 3 lần.

Trẻ em trên 5 tuổi: 15mg/lần x 2-3 lần/ngày

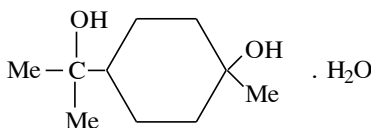
Trẻ em 2-5 tuổi: 7,5mg/lần x 3 lần/ngày

Trẻ e dưới 2 tuổi: 7,5mg/lần x 2 lần/ngày

Tác dụng phụ: Rối loạn tiêu hóa nhẹ.

Thận trọng: Phụ nữ có thai và con con bú.

TERPIN HYDRAT



Công thức: $C_{10}H_{20}O_2 \cdot H_2O$

ptl: 190,3

Tên KH: 4-Hydroxy- $\alpha,\alpha,4$ -trimethyl-cyclohexane methanol

Tên khác: Cis-Terpin hydrat; Terpinol

Nguồn gốc: Cis-Terpin hydrat là hoạt chất từ tinh dầu thông.

(Dạng trans-terpin được BTH từ cis-terpine; long đờm yếu).

Tính chất:

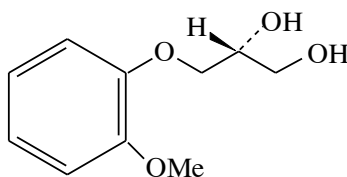
Bột kết tinh màu trắng hoặc tinh thể không màu, mùi đặc trưng; Thăng hoa ngay ở nhiệt độ > 30° C. Khó tan trong nước; tan trong ethanol.

Tác dụng: Kích thích tăng tiết dịch phế quản làm long đờm.

Thường kết hợp với codein, dextromethorphan để tăng hiệu quả trị ho.

Chống chỉ định, thận trọng: Trẻ em < 30 tháng tuổi, người suy thận.

Bảo quản: Tránh nhiệt độ cao.

GUAFENESIN

ptl: 198,2

Công thức: C₁₀H₁₄O₄

Tên KH: 3-(2-Methoxyphenoxy)propane-1,2-diol

Tên khác: Glyceryl guaiacolate

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, mùi nhẹ đặc trưng. Tan vừa trong nước; tan trong alcol và cloroform.

Tác dụng: Long đờm do làm phòng và giảm độ nhớt đờm quánh (khô).

Chỉ định: Phối hợp với thuốc giảm ho, thuốc hạ sốt.

Liều dùng: Người lớn uống 200-400 mg/4 h. Trẻ em uống 50-100 mg/4 h.

Tác dụng phụ: Liều cao có thể gây nôn.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín.

3. THUỐC GIẢM HO

Ho là phản ứng phản vệ đẩy dị vật ra khỏi đường thở.

Thông thường ho là triệu chứng của một số bệnh viêm nhiễm đường hô hấp: viêm phế quản, lao phổi,...Do vậy, việc giảm ho chỉ điều trị triệu chứng, nhiều trường hợp cần phải phối hợp điều trị nguyên nhân gây bệnh.

3.1 Phân loại thuốc giảm ho: căn cứ nơi tác động, chia thành 2 nhóm

- Thuốc chống ho tác động trên trung ương:

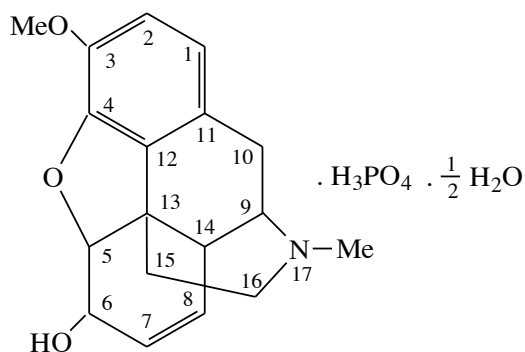
Thuốc ức chế trực tiếp trên trung tâm ho ở hành tủy, đồng thời có tác dụng an thần nên ức chế ở mức độ nhẹ cả trung tâm hô hấp. Bao gồm: các opioid (codein, codethylin, dextromethorphan, narcotin), kháng histamin H₁ (chlopheniramin, clocinizin, alimemazin, oxomemazin)

- Thuốc chống ho tác dụng ngoại vi:

Tác động gây tê các ngọn dây thần kinh gây phản xạ ho. Bao gồm: Benzonetat, tetracain, bromoform

3.2 Một số thuốc giảm ho thông dụng:

CODEIN PHOSPHAT



Công thức: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

ptl: 406,4

Tên KH: 3-Methoxy-4,5-epoxy-7,8-didehydro-17-methyl morphinan-6-ol-monohydrat

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng/tinh thể không màu, vị đắng. Dễ tan trong nước, acid loãng; tan ít trong ethanol; khó tan trong ether.

Hóa tính: So với morphin, không còn OH phenol nên bền hơn trong không khí, ánh sáng; không trực tiếp cho phản ứng màu với FeCl_3 .

Định tính:

- Trộn 10 mg vào 1 ml H_2SO_4 ; thêm 1 giọt FeCl_3 5%: Không màu; đun cách thủy: Màu xanh lam; thêm 1 giọt $\text{HNO}_3 \rightarrow$ đỏ.

- PO_4^{3-} : Kết tủa màu vàng với amoni molyphat.

- Sắc ký, so với codein phosphat chuẩn.

Định lượng: Acid-base trong CH_3COOH khan; HClO_4 0,1 M; đo điện thế.

Tác dụng: Giảm ho do ức chế trung tâm ho ở TKTW; an thần.

Chỉ định: Ho do các nguyên nhân (kết hợp thuốc long đờm).

Liều dùng: Người lớn uống 5-20 mg/lần/4-6 h.

Biệt dược Terpin-codein. Thành phần 1 viên:

5-15 mg codein phosphat + 100-200 mg terpin hydrat

Người lớn, trẻ em uống 1 viên/lần; 1-3 lần/24 h. Không quá 6 viên/ngày.

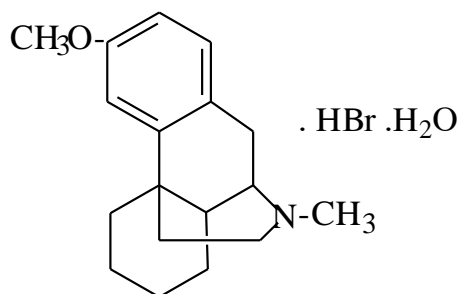
Tác dụng phụ: Táo bón (giảm nhu động ruột), khô miệng.

Liều cao ức chế trung tâm hô hấp. Lạm dụng cũng gây quen thuốc.

Chống chỉ định: Viêm gan, suy hô hấp, trẻ em < 2 tuổi.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMID



Công thức: C₁₈H₂₅NO .HBr .H₂O ptl : 370,33

Tên KH: (+) N-methyl-3-methoxy morphinan hydrobromid.

Nguồn gốc: Tổng hợp hóa học.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, F ≈ 125° C. Tan trong nước; khó tan trong ether.

Định tính:

- Phổ IR hoặc SKLM, so với chuẩn.
- Dung dịch cho phản ứng của ion bromid (Br⁻).

Định lượng: Acid-base/ethanol 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế.

Tác dụng: Thuốc ho ức chế trung tâm ho ở hành tủy.

Không giảm đau và ít gây lệ thuộc. Thời hạn tác dụng ≈ 6 h.

Chỉ định: Ho do kích ứng, do nhiễm khuẩn, do phản xạ sau khi phẫu thuật. Ho không có đờm.

Người lớn: uống 10-20 mg/lần x 3 lần/ngày; tối đa 120 mg/ngày.

Trẻ em 6-12 tuổi: uống 5-10 mg/lần x 3 lần/ngày

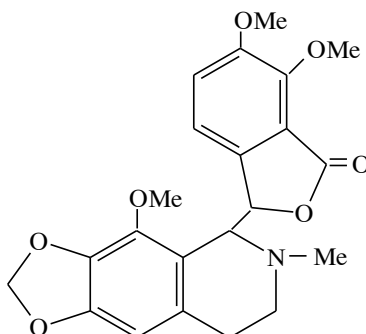
Tác dụng phụ: Dùng thuốc kéo dài vẫn đề phòng quen thuốc.

Chống chỉ định: Trẻ em < 2 tuổi; phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú.

Thận trọng: Suy hô hấp, hen phế quản.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

NOSCARPIN



Công thức: C₂₂H₂₃NO₇

ptl: 413,4

Tên KH: 6,7-Dimethoxy-3-[4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo [4,5-g] isoquinolin-5-yl] isobenzofuran-1(3H)-on

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Khó tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol; tan trong aceton. Tan trong acid mạnh, pha loãng bằng nước sẽ kết tủa dạng base.

Tác dụng: Giảm ho bằng ức chế trung tâm ho (\approx dextromethorphan).

Chỉ định: Ho. Người lớn uống 10-50 mg/lần; 3 lần/24 h.

Chống chỉ định: Mang thai; dị ứng thuốc.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

2.4. THUỐC GIÃN CƠ TRƠN PHẾ QUẢN

Hen phế quản là bệnh của đường dẫn khí được đặc trưng bởi sự sưng viêm mạn tính và tăng đáp ứng khí quản với những kích thích khác nhau dẫn đến các cơn co thắt khí quản và tắt đường dẫn khí có hồi phục với mức độ khác nhau. Biểu hiện của cơn hen gồm có ho, khó thở, nặng ngực, thở khò khè. Nguyên nhân có thể do cơ địa bẩm sinh, dị ứng (tiếp xúc, đổi thời tiết) v.v...

Phân loại thuốc điều trị hen phế quản:

- **Thuốc giãn phế quản:**

Kích thích thụ thể β_2 - adrenergic: Salbutamol, terbutalin, isoprenalin, salmeterol

Dẫn chất xanthin: Theophyllin, aminophyllin

Thuốc kháng cholinergic: Ipratropium

- **Thuốc corticoid:** Prednisolon, beclomethason, fluticasol, ...

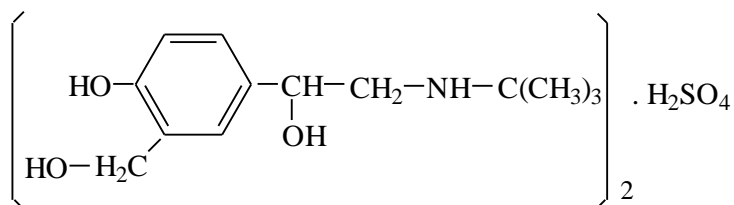
- **Thuốc kháng histamin:** Ketotifen,...

- **Thuốc tăng tính bền của đường bào:** Cromolyn

- **Kháng leukotrien:** Montelukast, zafirlukast, ...

Một số thuốc giãn phế quản thông dụng:

SALBUTAMOL SULFAT



Công thức: (C₁₃H₂₁NO₃)₂ .H₂SO₄

ptl: 576,7

Tên KH: [2-(1,1-Dimethyl)ethylamino-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethanol] sulfat

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng nhẹ; biến màu chậm do không khí, ánh sáng.

Dễ tan trong nước(1 g/4 ml); tan trong ethanol, cloroform, ether.

Hấp thụ UV: λ_{MAX} 276 nm; E(1%, 1 cm) 55-64. (HCl 0,1 M).

Định tính:

- Với thuốc thử oxy hóa (HNO₃, FeCl₃): màu hồng.
- Cho phản ứng của ion SO₄²⁻.
- Phổ IR, phổ UV, sắc ký lớp mỏng.

Định lượng: Acid-base/acid acetic khan; HClO₄ 0,1 M ; đo điện thế.

Tác dụng: Kích thích chọn lọc thụ thể β_2 gây giãn phế quản.

Chỉ định: Hen suyễn, dọa sảy thai.

Tác dụng phụ: Giãn mạch hạ huyết áp, tăng nhịp tim.

Xịt khí dung có thể gây đờ phổi, giảm tuần hoàn gây phù.

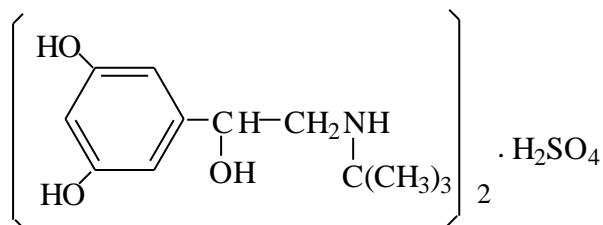
Quá liều: Đánh trống ngực, đỏ mặt, run đầu ngón tay, mỏi cơ.

Chống chỉ định: Cường giáp, rối loạn tim-mạch, suy thận.

Thận trọng: Người hen kèm đái tháo đường chỉ nên xịt khí dung.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

TERBUTALIN SULFAT



Công thức: (C₁₂H₁₉NO₃)₂ .H₂SO₄

ptl: 548,6

Tên KH: Di[2-(1,1-dimethylethylamino)-1-(3,5-dihydroxyphenyl)ethanol] sulfat

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng xám, mùi chua dằm nhẹ; biến màu do ánh sáng, không khí. Dễ tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol.

Hấp thụ UV: λ_{MAX} 276 và 280 nm (7 mg/ 100 ml HCl 0,1 M).

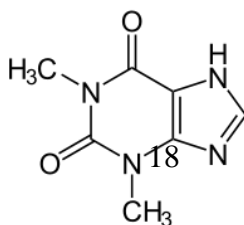
Tác dụng: Kích thích thụ thể β_2 giãn phế quản (\approx salbutamol).

Chỉ định: hen suyễn, dọa sảy thai.

Tác dụng phụ, chống chỉ định: Tương tự salbutamol sulfat.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

THEOPHYLLIN



Công thức: C₇H₈N₄O₂

Ptl: 180,1

Tên KH: 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion.

Nguồn gốc: Trong lá chè, hạt cà phê cùng với cafein và theobromin.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị đắng; bền trong không khí; thăng hoa ở nhiệt độ nóng, khô. Khó tan trong nước; tan trong ethanol, dung dịch kiềm.

Định tính:

- Phổ IR
- Phản ứng với muối diazoni của acid sulfanilin/kali hydroxyd, tạo tủa đỏ.
- Phản ứng Murexit.
- Phản ứng với AgNO₃ và Co(NO₃)₂ tạo muối bạc kết tủa trắng và muối cobalt kết tủa trắng ánh hồng.

Định lượng: phản ứng với AgNO₃ tạo HNO₃. Định lượng phần acid này bằng dung dịch NaOH 0,1N, dùng chỉ thị xanh bromothymol.

Tác dụng: Giãn cơ trơn phế quản; hiệu lực < salbutamol.

Kích thích cơ tim và TKTW: < cafein. Lợi tiểu: < theobromin.

Chỉ định: Phối hợp trị hen phế quản.

Người lớn uống 150-200 mg/lần/6-8 h.

Cấp : Truyền 250-500 mg/20 phút (d.d. aminophyllin 25 mg/ml).

BÀI 3: THUỐC TÁC DỤNG LÊN MÁU VÀ HỆ TẠO MÁU

MỤC TIÊU

Kiến thức:

1. Phân tích được sự liên quan giữa cấu trúc hóa học với những tính chất lý hóa và tác dụng dược lực.
2. Trình bày được tính chất lý hóa, phương pháp tổng hợp và phương pháp kiểm nghiệm của các thuốc tác dụng lên hệ tạo máu thông dụng

Kỹ năng:

1. Nhận diện được cấu trúc hóa học của các thuốc thông dụng, vẽ được cấu trúc của các thuốc đó
2. Vận dụng được những kiến thức về tính chất lý hóa để giải thích được tác dụng dược lực của các thuốc

Thái độ:

1. Đánh giá được tính quan trọng, tính ứng dụng của môn học trong thực hành nghề nghiệp
2. Thể hiện tác phong nghiêm túc, thận trọng, chính xác, tỉ mỉ, tiết kiệm trong quá trình học tập và trong thực hành nghề nghiệp.

NỘI DUNG

1. THUỐC TRỊ THIẾU MÁU:

Bài này đề cập: - Thiếu máu nhược sắc, thiếu sắt.
- Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

1.1. Thiếu máu nhược sắc, thiếu sắt:

- Nguyên nhân:

Thiếu Fe^{2+} hoặc thiếu yếu tố nội hấp thu Fe (vitamin C) thời gian dài.

Cũng có thể thiếu các nguyên tố vi lượng như Cu, Mo, Co v.v... tham gia vào hệ thống enzym tạo huyết sắc tố.

- **Thuốc điều trị thiếu máu thiếu sắt:** Các chế phẩm sắt (bảng 12.3).

Fe^{2+} được cơ thể hấp thu trực tiếp.

Fe^{3+} phải chuyển thành Fe^{2+} trước khi được hấp thu.

Vitamin C là yếu tố nội giúp tăng hấp thu Fe^{2+} :

Đường dùng::

- Uống: Muối sắt (II) như sắt (II) fumarat, sắt (II) sulfat,...

- Tiêm: Muối sắt (III) như sắt (III) dextran, sắt (III) sorbitol,....

Bảng 1.1. Thuốc chứa sắt chữa thiếu máu

Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Fe(II) ascorbat	Uống	275 mg/lần × 3 lần/24 h
Fe(II) fumarat	Uống	200 mg/lần × 3 lần/24 h
Fe(II) gluconat	Uống	1,8 g/24 h; chia lần
Fe(II) oxalat	Uống	0,05-0,15 g/24 h
Fe(II) sulfat	Uống	2-15 mg/kg/24 h
Fe(II) succinat	Uống	0,6 g/24 h

Fe(III) dextran	Tiêm IM, IV	Xem trong bài
Fe (III) sorbitol	Tiêm IM sâu	Tối đa 100 mg Fe/24 h

1.2. Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ:

Lượng hồng cầu giảm, tăng kích thước để chứa hết hemoglobin.

- **Nguyên nhân:** Thiếu vitamin B₁₂ hoặc acid folic; hoặc thiếu cả hai.

Bệnh lý kèm thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ:

U dạ dày, thiếu máu địa lý (vùng); bệnh đường tiêu hóa, trẻ sơ sinh, phụ nữ mang thai; độc tính của một số thuốc, nghiện rượu, động kinh...

- **Thuốc điều trị:** Acid folic kết hợp vitamin B₁₂.

1.3 Một số thuốc:

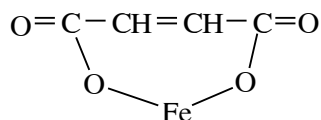
Sắt (II) fumarat

Công thức:

C₄H₂FeO₄

ptl : 169,90

Tên khoa học: Sắt (II) butenedioat



Điều chế: Phản ứng sắt (II) sulfat với natri fumarat trong nước nóng.

Tính chất: Bột màu vàng cam-đỏ, mùi nhẹ; xin màu chậm trong không khí, ánh sáng (do chuyển sang sắt (III)). Tan ít trong nước; khó tan trong ethanol.

Hàm lượng Fe: 32,5 mg Fe / 100 mg sắt (II) fumarat khan.

Định tính: Xác định Fe²⁺ và acid fumaric.

Đun cách thủy chất thử trong HCl 18% (15 phút); làm nguội và lọc:

- Hòa cạn (acid fumaric)/ aceton; SKLM so với acid fumaric chuẩn.

- Dịch lọc chứa Fe²⁺, thêm kali ferricyanid cho màu xanh lam.

Định lượng: Đo Ceri (IV): Fe²⁺ + Ce⁴⁺ → Fe³⁺ + Ce³⁺

Tiến hành: Đun nhẹ hòa tan 0,150 g chất thử trong 7,5 ml H₂SO₄ loãng, làm nguội. Thêm 25 ml nước, 0,1 ml chỉ thị ferroin. Chuẩn độ ngay bằng dung dịch ceri (IV) sulfat 0,1 M, tới màu xanh lục nhạt.

1 ml ceri (IV) sulfat 0,1 M tương đương 16,99 mg C₄H₂FeO₄.

Tác dụng: Cung cấp Fe²⁺ cho cơ thể.

Chỉ định: Thiếu máu nhược sắc thiếu sắt.

Người lớn uống 200 mg/lần; 3 lần/24 h.

Dạng bào chế: Đa dạng, thường phối hợp.

Bd. Frrovit (nang mềm): Hãng **Mega lifesciences** (austrilia)

Sắt (II) fumarat 162,00 mg (≈ 53,25 mg Fe)

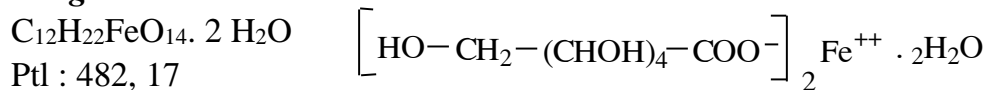
Acid folic 0,75 mg

Vitamin B₁₂ 7,5 µg

Chỉ định: Thiếu máu. Người lớn uống 1-2 viên/ngày.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, không khí.

Sắt (II) gluconat

Công thức:

Ptl : 482, 17

Tên khoa học: Sắt (II) gluconate dihydrat

Điều chế: Đun nóng dung dịch carbonat sắt (II) với acid gluconic.

Tính chất: Bột / hạt màu vàng-xanh lục nhạt tới xám, mùi đường cháy nhẹ.

Dễ tan trong nước, dung dịch chuyển chậm sang màu nâu-xanh lục;

Khó tan trong ethanol. Hàm lượng Fe^{2+} : 11,8-12,5% (khan).

Định tính: Fe^{2+} : Với kali ferricyanid cho màu xanh lam.

Định lượng: Phương pháp đo ceri.

Tiến hành:

- Dung môi: Hòa tan 0,5 g NaHCO_3 vào H_2SO_4 5% tới hết sủi bọt.

- Hòa tan 1 g chất thử vào dung môi trên; thêm 0,1 ml chỉ thị ferroin. Chuẩn độ bằng dung dịch ammonium và ceri nitrat 0,1 M mất màu đỏ.

Tác dụng: Cung cấp Fe cho cơ thể.

Chỉ định: Thiếu máu nhược sắc thiếu sắt. Người lớn uống tối đa 1,8 g/24 h.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

1.4. Tự đọc thêm**1.4.1 Sắt(II) sulfat**

Công thức: $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Tính chất: Tinh thể lăng trụ hoặc bột kết tinh màu xanh lục nhạt, vị tanh của sắt.

Dễ bị oxy hoá trong không khí ẩm thành màu vàng nâu (Fe^{3+}).

Dễ tan trong nước; khó tan trong ethanol. Hàm lượng Fe \approx 20%.

Tác dụng: Cung cấp Fe^{++} cho cơ thể.

Chỉ định::

- *Thiếu máu nhược sắc thiếu sắt:*

Người lớn, 2 ngày đầu: 300 mg/lần; 2 lần/24 h; tiếp theo 3-4 lần/24 h.

Trẻ em, uống siro: 5-10 mg/kg/lần.

- *Phòng thiếu máu:* Uống 300 mg/24 h; chia 2-3 lần.

Dạng bào chế: Kết hợp với vitamin C và acid folic

Tác dụng KMM: Vị tanh, kích ứng đường tiêu hóa.

Chống chỉ định: Trẻ em dưới 12 tuổi, người già; người hẹp thực quản.

Thận trọng: Người mắc chứng khó tiêu, viêm loét dạ dày-tá tràng.

Bảo quản: Để chỗ mát; tránh ánh sáng, không khí và độ ẩm cao.

1.4.2 Dung dịch tiêm Sắt(III) dextran

Tính chất: Dịch keo lỏng màu nâu tối.

Là phức chất $\text{Fe}(\text{OH})_3$ với dextran đã thủy phân một phần, pha trong nước, có 0,5% phenol để bảo quản; pH = 5,2-6,0.

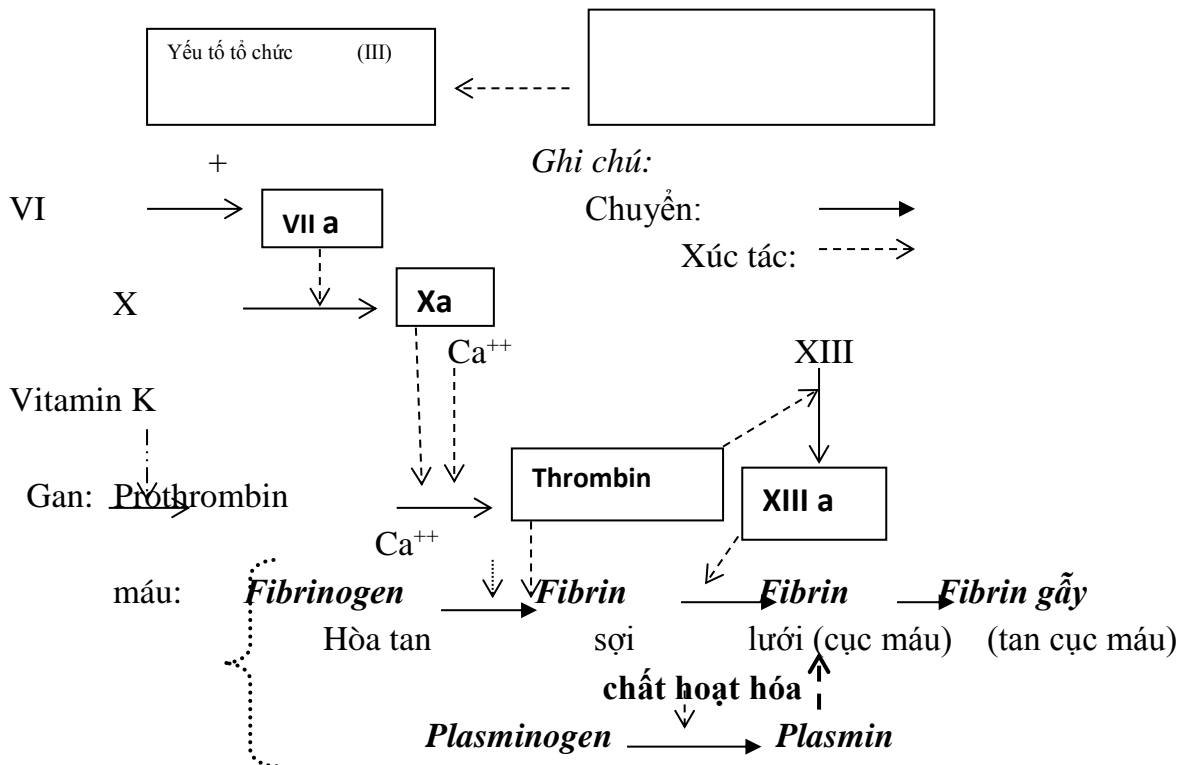
Dược động học: Vào cơ thể chuyển hóa Fe^{3+} thành Fe^{2+} .

Chỉ định: Thiếu máu nhược sắc, uống thuốc sắt không hiệu quả.

Liều dùng tính theo khối lượng Fe (mg), theo hemoglobin (Hb)/máu.

Sau khi ra khỏi mạch một vài phút máu đông lại thành các nút chặn, ngăn không cho máu tiếp tục chảy ra ngoài (Sơ đồ Bx.1)

Sơ đồ M.1. Tóm lược qui trình hình thành và tan cục máu đông



2.2 Thuốc tác động lên quá trình đông máu

Phân loại:

2.2.1 Thuốc gây đông máu: Gọi là "thuốc cầm máu".

- Protein và peptid tạo đông máu: Aprotinin....
- Chế phẩm yếu tố đông máu: Yếu tố VII, VIII, IX, XIII...
- Thuốc tăng cường prothrombin: Vitamin K.
- Thuốc ức chế fibrinolysin: Acid tranexamic, acid aminocaproic
- Thuốc duy trì kết dính tiểu cầu: Etamsylat.

2.2.2 Thuốc chống đông máu, làm tan cục máu đông:

- Kháng vitamin K, phong bế yếu tố đông máu: Dicumarol, warfarin, heparin và dẫn chất, citrat natri.
- Chống kết dính tiểu cầu: Aspirin, ticlopidine, clopidogrel, tirofiban.
- Enzym hoạt hóa plasminogen: Alteplase, anistreplase, defibrotide,

reteplase, streptokinase, urokinase...

Bảng 2.1. Enzym hoạt hóa plasminogen

Enzym	Nguồn gốc	Liều dùng
Alteplase	Người; kỹ thuật tái tổ hợp DNA	IV: tổng liều 100 mg.
Anistreplase	Phức plasminogen + streptokinase	IV: 30 UI/5 phút
Defibrotide	Polydeoxyribonucleotide phổi bò	U, Tiêm: 800 mg/24 h
Reteplase	Người; kỹ thuật tái tổ hợp DNA	IV: 10 UI/2 phút
Streptokinase	<i>Streptomyces tan máu</i> (nhóm C)	IV: xem trong bài
Staphylokinase	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Tenecteplase	Người; kỹ thuật tái tổ hợp DNA	IV: 30-50 mg
Urokinase	Enzym từ nước tiểu người	IV: 4400 UI/kg/10 phút

Tác dụng:

Hoạt hóa chuyển plasminogen nội sinh thành plasmin, dung giải lưới fibrin cục máu đông, làm tan cục máu.

Chỉ định: Huyết khối tổ chức sâu: Mạch vành, mạch não, phổi, gan...

Tác dụng KMM:

- Xuất huyết. Khắc phục bằng acid tranexamic, aprotinin...
- Dị ứng protein. Khắc phục bằng thuốc chống dị ứng, corticoid.

2.2.3 Một số thuốc :

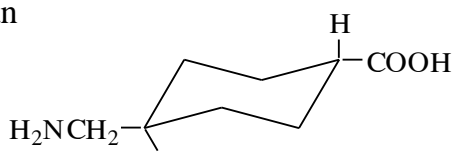
Acid Tranexamic

Biệt dược: Transamin; Tranexan

Công thức:

$C_8H_{15}NO_2$

Ptl : 157,21



Tên khoa học: Acid *trans*-4-(Aminomethyl) cyclohexanecarboxylic

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi.

Dễ tan trong nước và acid acetic; khó tan trong ethanol, aceton.

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng: Acid-base trong acid acetic khan; HClO₄ 0,1 M; đo điện thế.

Tác dụng: Cầm máu.

Cơ chế t/d: Cản trở liên kết plasminogen vào lưới fibrin cục máu đông.

Dược động học: Sinh khả dụng uống 30-50%. t_{1/2} 2 h.

Chỉ định, cách dùng và liều dùng:

Chảy máu: phẫu thuật, rong kinh, quá liều thuốc chống đông máu v.v...

Người lớn uống 1-1,5 g/lần; 2-3 lần/24 h;

hoặc tiêm IV chậm dung dịch 100 mg/ml: 0,5-1 g/lần; 2-3 lần /24 h; hoặc truyền tốc độ 1 ml/phút; tới khi đạt hiệu quả cầm máu (≥ 3 ngày).

Dạng bào chế: Viên nén 0,5 và 1 g; ống tiêm 500 mg/5 ml.

Tác dụng KMM: Quá liều gây huyết khối; có thể bị loạn màu.

Chống chỉ định: Rối loạn thị giác, sau phẫu thuật não.

Thận trọng: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú.

Cần kiểm tra thị lực, chức năng gan khi uống thuốc kéo dài.

Bảo quản: Tránh ẩm.

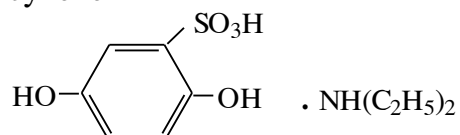
Etamsylat

Biệt dược: Dicynone; Dicynene

Công thức:

$C_{10}H_{17}NO_5S$

ptl : 263,33



Tên khoa học: Diethylammonium 2,5-dihydroxybenzenesulfonate

Tính chất: Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng; biến màu trong không khí.

Đễ tan trong nước, tan trong alcol. F = 127-134° C (định tính).

Định tính: Hấp thụ UV: λ_{MAX} 221 và 301 nm (nước).

Định lượng: Đo ceri.

Hòa tan 0,2 g vào 10 ml nước + 40 ml H₂SO₄ loãng.

Chuẩn độ bằng dung dịch cerium sulfat 0,1 M; đo thế.

1 ml cerium sulfat tương đương 13,16 mg C₁₀H₁₇NO₅S. (N = M/2).

Tác dụng: Duy trì ổn định thành mao mạch và sự kết dính tiểu cầu.

Hiệu quả phòng chảy máu và cầm máu do tổn thương mao mạch.

Được động học: Hấp thu khi uống. t_{1/2} 8 h (uống) và 2 h (tiêm).

Chỉ định, liều dùng:

- Chảy máu tổn thương mao mạch: Giãn mạch, chứng đa kinh v.v...

Người lớn, uống 0,5 g/lần × 4 lần/24 h; Tiêm (IM, IV): 0,5-1 g/4-6 h.

- Chảy máu phẫu thuật: Người lớn uống hoặc tiêm 250-500 mg/lần.

- Xuất huyết quanh não thất trẻ sơ sinh: Tiêm IM, IV 12,5 mg/6 h.

Dạng bào chế: Viên nén 250 và 500 mg; ống tiêm 250 mg/2 ml.

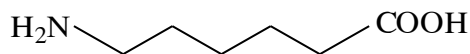
Tác dụng KMM: Đau đầu, buồn nôn, nổi mẩn da sau tiêm tĩnh mạch.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, tránh ẩm.

Acid aminocaproic

Công thức:

$C_6H_{13}NO_2$ ptl : 131,17



Tên khoa học: Acid 6-aminoheptanoic

Tính chất: Bột màu trắng hoặc tinh thể không màu; bền trong không khí.

Đễ tan trong nước; tan ít trong ethanol.

Tác dụng: Phong bế profibrinolysin và fibrinolysin, duy trì đông máu.

Uống dễ hấp thu; thải trừ nhanh qua nước tiểu.

Không hiệu quả: Chảy máu liên quan thrombin và quá liều heparin.

Chỉ định: Phòng và chống chảy máu khó đông (\approx acid tranexamic).

Người lớn, uống liều đầu 4-5 g; tiếp theo cứ 1 h uống 1-1,25 g.

Có thể tiêm IV dung dịch 2%.

Dạng bào chế: Viên, siro; thuốc tiêm 2%.

Tác dụng KMM: Quá liều gây huyết khối, yếu cơ vận động; suy gan, thận.

Tiêm IV nhanh gây tăng huyết áp, rung tim.

Thận trọng: Suy gan, thận; bệnh tim-mạch.

Bảo quản: Tránh ẩm.

Aprotinin

Nguồn gốc: Polypeptid chuỗi đơn chứa 58 acid amin, klpt \approx 6500.

Tác dụng: Phong bế enzym thủy phân protein như chymotripsin, kalikrein, plasmin, trypsin... Chống tiêu fibrin, duy trì máu đông.

Đơn vị hoạt lực:

- KIU: Hiệu lực trên kalikrein. 1 KIU \approx 140 nanogram aprotinin.

- UI (Dược điển châu Âu): Hiệu lực trên trypsin. 1 UI = 1800 KIU.

Dược ĐH: Uống bị mất hoạt tính. $t_{1/2}$ 7-10 h.

Chỉ định:

- Chảy máu kéo dài do tăng plasmin trong máu:

Tiêm IV chậm hoặc truyền 500 000-1 000 000 KIU;

tiếp theo tiêm 200 000 KIU/1 h; tới khi chảy máu kiểm soát được.

Dạng bào chế: Thuốc tiêm 100 000 IU, ống 10 ml. Viên đặt dưới lưỡi.

Thận trọng: Cần tiêm liều thử 10 000 KIU, 10 phút trước khi tiêm đủ liều.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, không khí và độ ẩm cao.

Vitamin K: Xem bài vitamin.

Warfarin natri

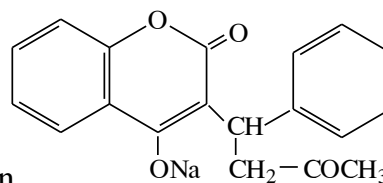
Biệt dược: Waran; Warcoumin

Công thức:

$C_{19}H_{15}NaO_4$ pttl : 330,31

Tên KH: Muối natri của

3-(α -Acetonylbenzyl)-4-hydroxycoumarin



Điều chế: Ngưng tụ 4-hydroxycoumarin với benzalacetone, xúc tác NH_3 .
phản ứng với dung dịch NaOH ở nhiệt độ phòng tạo muối natri.

Tính chất: Bột kết tinh hoặc vô định hình màu trắng, hút ẩm.

Dễ tan trong nước và alcol; không tan trong ether.

Định tính: Sắc ký lớp mỏng, so với chuẩn.

Định lượng: Quang phổ UV; đo ở 308 nm (NaOH 0,1 M).

Tác dụng: Chống đông máu theo cơ chế phong bế sth prothrombin + phong bế các yếu tố đông máu VII, IX và X. Không làm tan cục máu đông.

Chỉ định: Huyết khối tĩnh mạch sâu. Uống sau tiêm heparin 2-3 ngày.

Người lớn: 3-9 mg/24 h; tiêm IV khi cần.

Theo dõi mức prothrombin/máu để điều chỉnh liều dùng phù hợp.

Dạng bào chế: Viên 2; 5; 7,5 và 10 mg;

Tác dụng KMM: Xuất huyết nội tạng khi quá liều; suy gan (vàng da).

Chống CD: Tăng HA, suy gan, loét dạ dày; mang thai trước ngày sinh.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Dicumarol

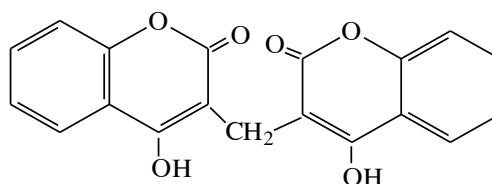
Công thức:

$C_{19}H_{12}O_6$

ptl : 336,30

Tên KH: 3,3'-Methylenebis

[4-hydroxycoumarin]



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, mùi thơm nhẹ, vị hơi đắng.

Khó tan trong nước và alcol; tan trong cloroform.

Tác dụng: Chống đông máu theo cùng cơ chế như warfarin.

Không làm tan cục máu đông.

Dược DH: Phát huy tác dụng chậm, kéo dài; $t_{1/2}$ 24-96 h.

Chỉ định: Phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, sau tiêm heparin natri.

Người lớn, ngày đầu uống 200-300 mg; uống duy trì 25-200 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên 25; 50 và 100 mg.

Tác dụng KMM, chống chỉ định: Tương tự warfarin natri

Heparin natri

Nguồn gốc: Chất chống đông máu tự nhiên của cơ thể, do tế bào mast (Ehrlich) sản sinh và tích tụ ở tổ chức liên kết thành mạch máu.

Vai trò sinh học: Duy trì độ lỏng của máu.

Cấu tạo: Là ester polysulfuric của moucoitin, mạch cơ bản từ glucosamine acetyl hóa với acid glucuronic và nhiều đơn vị disaccharide.

Hoạt tính chống đông máu tăng khi hàm lượng sulfuric cao.

Khối lượng phân tử: 6 000-20 000, tùy thuộc nguồn điều chế.

Điều chế: Chiết từ phổi, màng nhày ruột dư phẩm lò mổ.

Chế phẩm dược dụng: Dạng muối natri, hoạt lực 140 UI/mg.

Tính chất: Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước.

Tác dụng: Làm tan cục máu đông.

Cơ chế: Tạo phức với antithrombin III, can thiệp các yếu tố IX, X, XI và XII, ngăn cản chuyển prothrombin thành thrombin.

Tạo tủa mất hoạt tính với protamine hoặc xanh toluidine.

Uống không hấp thu, chỉ truyền hoặc tiêm dưới da. $t_{1/2}$ 1-6 h.

Chỉ định: Tính liều theo thời gian đông máu và mức prothrombin.

Liều dùng tham khảo:

- Huyết khối cấp, nhồi máu động mạch vành:

NL, truyền 5000-10 000 UI; tiếp theo tiêm dưới da 1000-1500 UI/12 h.
Trẻ em, truyền 15-25 UI/kg/h.

- *Phòng huyết khối phẫu thuật:*

Người lớn, tiêm dưới da 5 000 UI trước phẫu thuật 2 giờ;
tiếp theo cứ 8-12 h tiêm 1 lần; trong 7 ngày.

- *Truyền máu:* Dùng 400-600 UI heparin cho 100 ml máu toàn phần.

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm 100-4 0000 UI/ml; lọ 1-30 ml.

Tác dụng KMM: Xuất huyết khi quá liều; dị ứng (protein).

Tăng nguy cơ loãng xương nếu dùng heparin trên 2 tháng.

Khắc phục quá liều heparin: Truyền protamin sulfat (xem cuối bài).

Chống chỉ định: Chảy máu dưới da, loét dạ dày, u ác tính; dọa xảy thai và kỳ kinh nguyệt. Dị ứng heparin và protein nói chung.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp.

Protamin sulfat

Nguồn gốc: Là muối sulfat của các peptid base chiết từ tinh dịch cá.

Tính chất: Bột mịn hoặc vô định hình màu trắng.

Tan vừa trong nước; không tan trong alcol.

Tác dụng: Tạo phức hợp bền, trung hòa hoạt tính của heparin và dalteparin.

1 mg protamin trung hòa khoảng 100 UI heparin.

Chỉ định: Quá liều heparin và dalteparin:

Tiêm IV chậm hoặc truyền tốc độ 5 mg/phút. Không quá 50 mg/lần.

Dạng b/c: Lọ thuốc tiêm 50 mg/5 ml.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ 2-8° C.

* **Enzym tan máu:**

Alteplase

Nguồn gốc: Chất hoạt hóa plasminogen tổ chức nội sinh.

Cấu trúc: Glycoprotein gồm 527 acid amin.

Điều chế: Bằng kỹ thuật tái tổ hợp DNA nuôi cấy tế bào động vật có vú.

Tính chất: Bột hoặc khối vô định hình màu trắng-vàng nhạt.

Hoạt lực: $\geq 500\ 000$ UI/mg.

Tác dụng: Hoạt hóa plasminogen, làm tan cục máu đông. $t_{1/2}$ 4-5 phút.

Chỉ định:

- *Nhồi máu cơ tim:* áp dụng phác đồ 1,5 h và 3 h; ví dụ phác đồ 1,5 h:

Tiêm IV 15 mg; tiếp theo truyền 0,75 mg/kg/30 phút, tới hết 50 mg; truyền duy trì trong 60 phút nữa. Tổng liều 100 mg.

- *Huyết khối tĩnh mạch phổi:* Tổng liều 100 mg.

Tiêm IV 10 mg; tiếp theo truyền phần còn lại trong 2 h.

- *Huyết khối động mạch vành cấp:* Truyền 0,9 mg/kg/3 h; tối đa 90 mg.

Tương tác, tác dụng KMM, chống chỉ định: Tương tự streptokinase.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ - 20° C. Tránh ánh sáng, ẩm.

Đọc thêm:

1. Streptokinase

Nguồn gốc: Protein từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces* tan máu (nhóm C).

Tính chất: Bột màu trắng; dễ tan trong nước. Hoạt lực: $\geq 96\ 000$ UI/mg.

Thuốc tiêm là dung dịch không màu; pH 6,8-7,5.

Tác dụng: Tạo phức hoạt hóa với plasminogen nội sinh, làm tan cục máu.

Được ĐH: Mất nhanh khỏi huyết tương. $t_{1/2}$ 23 phút (dạng hoạt hóa).

Chỉ định:

- *Nhồi máu cơ tim:* Truyền 1,5 triệu UI/ 1 h, ngay khi thấy triệu chứng.

- *Tắc nghẽn huyết khối tĩnh mạch sâu (phổi, gan...):*

Truyền 250 000 UI/30 phút; tiếp sau truyền 100 000 UI/1 h; trong 24 h.

Theo dõi mức thrombin/máu, thời gian đông máu để điều chỉnh.

Sau ngừng truyền streptokinase, tiêm thêm 1 liều heparin,

Duy trì: Uống thuốc chống đông máu (dicumaron...) để phòng tái phát.

Dạng bào chế: Lọ hàn kín 2 ml dung dịch chứa 250 000 UI.

Tác dụng KMM: Xuất huyết, dị ứng như nói chung.

Tăng huyết áp, tăng nhịp tim, buồn nôn...có thể sốt khi truyền.

Chống chỉ định:

Viêm loét dạ dày-tá tràng, viêm tụy, viêm màng tim, ung thư não;

Trẻ sơ sinh, chấn thương não, diabet; phụ nữ sau đẻ và kỳ kinh nguyệt.

Tiêm bắp hoặc dưới da. Thận trọng với người cao tuổi.

Tương tác: Aspirin, thuốc NSAID và các thuốc chống đông máu khác.

Bảo quản: Đựng trong lọ hàn kín, tránh ánh sáng. Để ở nhiệt độ - 20° C.

* Thuốc chống tập kết tiểu cầu dẫn chất thienopyridin

Gồm aspirin, clopidogrel, ticlopidin

Ticlopidin hydroclorid

Công thức:

$C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$ pttl : 300,2

Tên KH: 5-(2-Chlorobenzyl)-4,5,6,7-

tetrahydrothieno[3,2-c] pyridine hydroclorid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.

Tan ít trong nước, ethanol; dễ tan trong ethylacetat.

Định tính:

- Trộn 5 mg với hỗn hợp 6 mg acid citric và 0,3 ml anhydrid acetic.

Đun trên nồi cách thủy 80° C: Xuất hiện màu đỏ.

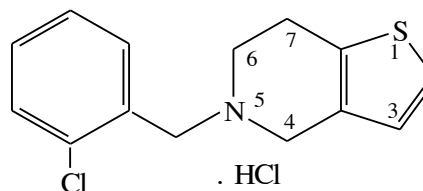
- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 268 và 275 nm (40 mg/100 ml nước).

- Dung dịch trong nước cho phản ứng của ion Cl^- .

Định lượng: Acid-base trong acid acetic khan; $HClO_4$ 0,1 M; đo thế.

Tác dụng: Cản trở tập kết tiểu cầu, chống đông máu.

ĐDH: Uống dễ hấp thu. $t_{1/2}$ 30-50 h. Là tiền thuốc, chuyển hóa mạnh ở gan.



Chỉ định:

- Phòng và trị tắc mạch huyết khối: Thay thế hoặc phối hợp với aspirin:
Người lớn uống 250 mg/lần; 2 lần/24 h.
- Sau đặt ống thông (stent) mạch vành: Uống cùng liều trên, liên tục 4 tuần.

Tác dụng KMM: Khi dùng thuốc kéo dài.

- Viêm loét dạ dày-tá tràng; chảy máu kéo dài; xuất huyết da.
- Giảm bạch cầu, thiếu máu bất sản...
- Viêm gan vàng da; tăng mức lipid/máu.

Chống chỉ định: Rối loạn máu, loét dạ dày, xuất huyết não, bệnh gan.**Thận trọng:** Kiểm tra máu toàn diện trước và trong thời gian dùng thuốc.

Ngày uống ticlopidine 10-14 ngày trước phẫu thuật

Tương tác: Corticoid, cimetidin; thuốc NSAID**Bảo quản:** Đựng trong bao bì kín.**Clopidogrel bisulfat**

Biệt dược: Plavix

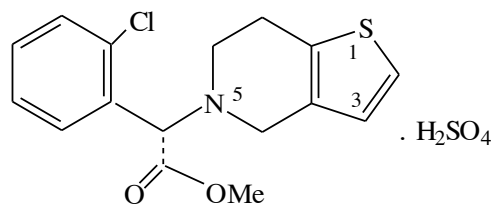
Công thức:

$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ p.tl: 419,9

Tên KH: Methyl (5)-2-clorophenyl

(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]

pyridin-5-yl) acetate bisulphate



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước, methanol.

Tác dụng: Cản trở tập kết tiểu cầu chống đông máu.

Dược ĐH: Uống hấp thu nhanh, SKD uống khoảng 50%.

Chỉ định: Liều dùng tính ra clopidogrel base: 97,86 mg \approx 75 mg base.

- Phòng huyết khối, gồm huyết khối mạch não:

Người lớn uống liều đầu 300 mg/lần; tiếp theo 75 mg/lần/24 h.

Tác dụng KMM, chống chỉ định, thận trọng: Tương tự ticlopidin.

Bảo quản: Tránh ẩm, tránh ánh sáng.

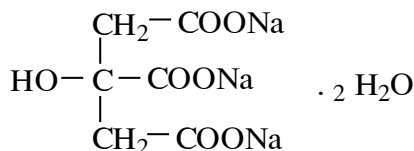
Citrat Natri

Tên khác: Trisodium citrate

Công thức:

$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$

P.tl : 258,07



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị mặn, hút ẩm. Dễ tan trong nước.

Tác dụng: Tạo phức với Ca^{++} trong huyết tương, giữ máu không đông.

Công dụng: Pha dung dịch chống đông máu.

- Dung dịch glucose-citrat, citrat-phosphat-glucose v.v...
- Dung dịch natri citrat 4%, thành phần:

Natri citrat dihydrat 40 g

Nước pha tiêm 1000 ml

Dùng cho lấy máu, bảo quản và truyền máu: 100 ml dung dịch natri citrat 4% cho 1 lít máu toàn phần.

Bảo quản: Tránh ẩm.

BÀI 4: THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN HỆ TIÊU HÓA

MỤC TIÊU

Kiến thức:

1. Phân tích được sự liên quan giữa cấu trúc hóa học với những tính chất lý hóa và tác dụng dược lực.
2. Trình bày được tính chất lý hóa, phương pháp tổng hợp và phương pháp kiểm nghiệm của các thuốc chống virus và ung thư thông dụng

Kỹ năng:

1. Nhận diện được cấu trúc hóa học của các thuốc thông dụng, vẽ được cấu trúc của các thuốc đó
2. Vận dụng được những kiến thức về tính chất lý hóa để giải thích được tác dụng dược lực của các thuốc

Thái độ:

1. Đánh giá được tính quan trọng, tính ứng dụng của môn học trong thực hành nghề nghiệp
2. Thể hiện tác phong nghiêm túc, thận trọng, chính xác, tỉ mỉ, tiết kiệm trong quá trình học tập và trong thực hành nghề nghiệp.

NỘI DUNG

- *Thuốc chữa loét dạ dày-tá tràng*
- *Thuốc nhuận tràng,*
- *Thuốc chống tiêu chảy*

I. Thuốc chữa loét dạ dày-tá tràng

Bệnh đau dạ dày:

1. Căn nguyên:

1.1 Tự phát: Tăng tiết dịch acid dạ dày do thần kinh căng thẳng, lao động trong điều kiện khắc nghiệt, yếu tố di truyền v.v...

1.2 Thuốc gây loét dạ dày-tá tràng: Dùng thuốc corticoid và NSAID.

Cả 2 đều do nhiễm *Helicobacter pylori* ở niêm mạc dạ dày-tá tràng; vi khuẩn tiết enzym phá hủy lớp màng nhầy tá tràng-dạ dày.

(*Helicobacter pylori* viết tắt *H. pylori*, là vi khuẩn yếm khí).

Điều trị loét dạ dày-tá tràng:

Cần phối hợp 3 loại thuốc:

(1). **Diệt *H. pylori*** : Amoxicillin, clarithromycin, thuốc d/c 5-nitroimidazol.

(2). **Thuốc hạn chế tiết HCl dạ dày:**

Thuốc kháng histamin trên thụ thể H₂: Cimetidin, famotidin...

hoặc thuốc ức chế bơm proton: Omeprazol, lansoprazol...

(3). **Bao vết loét ở niêm mạc dạ dày-tá tràng:** Antacid, sucralfat...

2. Các thuốc thường dùng:

2.1 Antacid và thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày

- Hợp chất Al: Nhôm hydroxid, sucralfat, kaolin, đất sét v.v...
- Hợp chất Mg: Mg(OH)₂, MgCO₃, MgO...
- Hỗn hợp Al và Mg: Magaldrat (Al, Mg hydroxid),...
 - Bismuth citrat (salicylat, subnitrat...); NaHCO₃, CaCO₃...

Tác dụng:

- Tính kiềm, trung hoà acid dịch vị; làm se niêm mạc dạ dày.
- Sucralfat: Kết hợp với protein ở vết loét tạo lớp bao bảo vệ.

Phối hợp antacid:

Thường phối hợp ≥ 2 loại antacid cho 1 lần uống; mục đích:

1. Kết hợp thuốc tác dụng nhanh với thuốc tác dụng chậm, ví dụ:
Phối hợp $\text{Al}(\text{OH})_3$ phát huy chậm với $\text{Mg}(\text{OH})_2$ phát huy nhanh.
2. Chất này khắc phục tác dụng phụ của chất kia, ví dụ:
Muối Mg gây đi lỏng kết hợp muối Al gây táo bón (se niêm mạc).
3. Giảm liều từng antacid riêng lẻ.

Tương tác thuốc:

Antacid làm giảm hấp thu thuốc dùng đồng thời. Vì vậy khi áp dụng phác đồ chữa viêm dạ dày, cần uống thuốc đặc hiệu trước antacid 1-2 h.

*** Hợp chất nhôm:**

Nhôm hydroxyd

Công thức: $\text{Al}(\text{OH})_3$

Dạng dược dụng: Nhôm hydroxyd khô và nhôm hydroxyd gel.

Nhôm hydroxyd khô

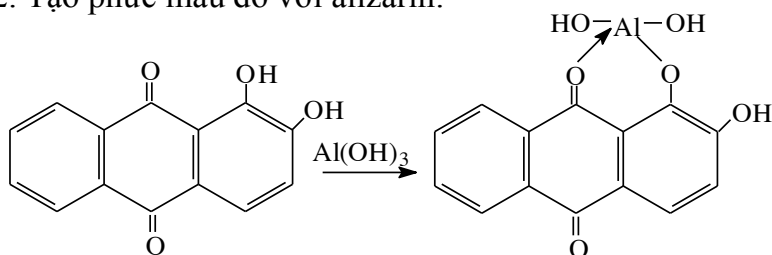
Điều chế: Phản ứng phen nhôm với natri carbonat, tạo $\text{Al}(\text{OH})_3$.

Tính chất: Bột vô định hình màu trắng, vị chát. Lưỡng tính.

Khó tan/nước; tan trong acid và kiềm hydroxyd.

Định tính:

1. Hòa tan vào HCl 10%, NaOH 10%: tạo dung dịch trong.
2. Tạo phức màu đỏ với alizarin:



Định lượng: Phương pháp complexon áp dụng cho Al^{3+} , ví dụ BP:

D.d.1: Hòa tan 0,8 g vào 10 ml HCl loãng; thêm nước thành 50 ml.

D.d. 2: Lấy 10 ml d.d.1 vào bình nón 500 ml; thêm NH_4OH loãng đến vừa; thêm từng giọt HCl loãng đến tan vừa. Thêm nước đến 20 ml.

Chuẩn độ:

- Thêm 25 ml EDTA dinatri 0,1 M vào bình nón trên; thêm 10 ml đệm amoni acetat. Đun sôi, làm mát; thêm 50 ml ethanol + 3 ml dithizon 0,025%/Et-OH tuyệt đối: Màu xanh lơ-lục nhạt.

- Chuẩn độ EDTA dinatri dư bằng ZnSO_4 0,1 M \rightarrow màu tím-đỏ nhạt.

Hàm lượng Al_2O_3 : 47,0-60%.

Tác dụng: Trung hoà acid dịch vị, làm niêm mạc dạ dày.

↑ pH dịch tiêu hóa, nhưng chưa đủ ức chế hoạt động pepsin.

Lượng Al nhỏ hấp thu, thải qua nước tiểu dạng nhôm phosphat.

Chỉ định:

- *Phối hợp điều trị loét dạ dày- tá tràng:*

Người lớn uống 0,95-3,60 g/lần; cách 1-2 h uống 1 lần.

Biệt dược **Gastropulgite**: uống 1-2 gói/ngày (xem dạng bào chế).

- *Mức phosphat/máu cao:* Uống vào giữa 2 bữa ăn và lúc đi ngủ:

Người lớn: 0,5-1,8 g/lần; 3-6 lần/24 h. Kết hợp ăn kiêng phosphat.

Dạng bào chế: Biệt dược Gastropulgite: *Mỗi gói thuốc bột chứa:*

Attapulgit Mormoiron hoạt hóa	2,50 g
Gel nhôm hydroxyde và magnesi carbonat sấy khô:	0,50 g
<i>Tá dược:</i> Dịch chiết cam thảo, saccarin natri, vaniline.	vd

Tác dụng KMM: Săn niêm mạc ruột gây táo bón.

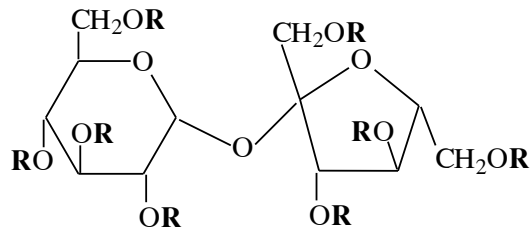
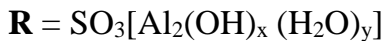
Giảm mức phosphat/máu → nguy cơ gây loãng xương.

Chống chỉ định: Người có mức phosphat/máu thấp.

Bảo quản: Để nơi khô mát.

Sucralfat

Công thức: Phức đường-nhôm.



$C_{12}H_mAl_{16}O_nS_8$ (khoảng $n = 75$; $m = 54$)

Tên KH: α -D-glucopyranosid phức nhôm.

Là muối nhôm sulfat basic kết hợp với đường mía.

Tính chất: Bột màu trắng. Không tan trong nước.

Lưỡng tính (tan trong các dung dịch acid và kiềm).

Tác dụng: Liên kết với protein dịch rỉ chỗ loét tạo ra một lớp bảo vệ.

DDH: Uống hấp thu rất ít, tập trung chủ yếu ở dạ dày và ruột.

Tỷ lệ nhỏ nhôm hấp thu, tạo Al- phosphat và thải qua nước tiểu.

Chỉ định: Phối hợp điều trị loét dạ dày-tá tràng.

NL uống trước ăn 1 giờ và lúc đi ngủ: 1 g/lần; có thể 4 lần /24 h.

Dạng bào chế: Viên 1 g; Hỗn dịch uống 0,5 và 1 g/5 ml.

Tác dụng KMM: Gây táo bón; mệt mỏi, khô miệng.

Thận trọng: Người thiếu năng thận; mức phosphat/máu thấp.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín; tránh chất kiềm.

* **Hợp chất Mg:**

Dược dụng: Magnesi hydroxyd (oxid, carbonat,...)

Magnesi hydroxyd

Công thức: Mg(OH)₂

Điều chế: Phản ứng MgCl₂ với NaOH.

Tính chất: Bột mịn màu trắng; hút chậm khí CO₂ trong không khí.

Khó tan trong nước và alcol; tan trong acid loãng.

Định tính:

1. D.d./HCl loãng, thêm NH₄OH đến tủa nhẹ; thêm NH₄Cl đến tan tủa. Thêm Na₂HPO₄: Tủa màu trắng của magnesi phosphat.

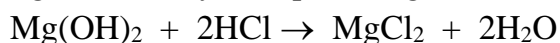


2. Thêm 0,2 ml d.d. titan vàng 0,1% vào dịch Mg⁺⁺ trung tính:

Màu đỏ đục → tủa màu đỏ.

Định lượng: Phương pháp complexon áp dụng cho Mg⁺⁺.

Tác dụng: Trung hoà acid trong dịch dạ dày theo phản ứng:



ở ruột, magnesi kết hợp với phosphat và carbonat tạo thành các muối khó tan, tránh được sự hấp thu.

Muối magnesi giữ nước, dùng liều cao có tác dụng nhuận-tây.

Chỉ định: Loét dạ dày-tá tràng.

Phối hợp với nhôm hydroxyd và các antacid khác, ví dụ:

Bảo quản: Tránh tiếp xúc với không khí.

2.2 Thuốc hạn chế tiết acid dạ dày

2.2.1 Thuốc đối kháng histamin trên thụ thể H₂

(Gọi tắt: Thuốc kháng thụ thể H₂)

Tác dụng: Cạnh tranh với histamin trên thụ thể H₂ làm giảm tiết HCl.

Bảng 5.1. Danh mục thuốc kháng thụ thể H₂

Tên thuốc/ Thế hệ	Đường dùng	LD trị loét dạ dày
Cimetidin	Uống, tiêm IV	0,3-0,6 g/lần × 2 lần/24 h
Famotidin	Uống, tiêm IV	20-40 mg/lần/24 h
Nizatidin	Uống, truyền	300 mg/lần/24 h
Ranitidin	Uống	300 mg/lần/24 h

Tác dụng KMM:

Cimetidin (chất đầu) ức chế mạnh enzym chuyển hóa ở gan.

Thuốc thế hệ sau dùng liều thấp hơn và ít ảnh hưởng tới gan hơn.

2.2.2. Thuốc ức chế bơm proton

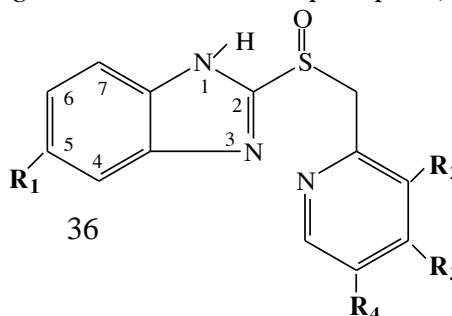
Bơm proton: Enzym H⁺/K⁺-ATPase (Hydrogen/Kali Adenosin triphosphat)

Chức năng: Điều hòa trao đổi ion ở

tế bào bì niêm mạc cuối dạ dày,

điều tiết lượng HCl / dịch dạ dày.

Thuốc ức chế bơm proton:



Công thức chung:

(D/c benzimidazol)

Tác dụng: Giảm tiết HCl dạ dày.

Bảng 5.2. Chỉ định và liều dùng thuốc ức chế bơm proton

Tên thuốc	Đường dùng	Chỉ định-liều dùng	
		Loét DD-TT	Trào ngược TQ
Omeprazol (Th. I)	Uống	20-40 mg/24 h	20 mg/lần/24 h
Esomeprazol-Mg ^(*)	Uống	20-40 mg/24 h	40 mg/lần/24 h
Lansoprazol	Uống	30 mg/lần/24 h	15-30 mg/24 h
Pantoprazol	Uống	40 mg/lần/24 h	20-40 mg/24 h
Rabeprazol natri	Uống	20 mg/lần/24 h	20 mg/lần/24 h

(*) *Esomeprazole là đồng phân của omeprazole.*

Tác dụng KMM:

- Liên kết cytocrom P 450 gan, giảm chức năng chuyển hóa của gan.
- Kháng androgen: Dùng đồng thời thuốc sẽ giảm khả năng tình dục.

Chỉ định chung của thuốc ức chế tiết acid:

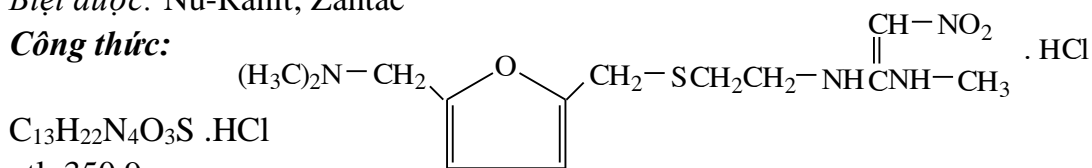
- Chứng trào ngược thực quản: Uống đơn độc.
- Viêm loét dạ dày-tá tràng: Phối hợp trong phác đồ điều trị.

* **Một số thuốc:**

Ranitidin hydroclorid

Biệt dược: Nu-Ranit; Zantac

Công thức:



Tên KH: N,N-Dimethyl-5-[2-(1-methylamino-2-nitrovinylamino) ethylthiomethyl]furfurylamine

Tính chất: Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt. Kém bền trong không khí. Dễ tan trong nước, methanol; khó tan trong ethanol.

Định tính:

Hấp thụ UV: λ_{MAX} 229 và 315 nm (0,001%/nước). Phản ứng ion Cl⁻.

Phổ IR hoặc sắc ký, so với ranitidin .HCl chuẩn.

Định lượng: Acid-base/ethanol 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế.

Tác dụng: Kháng thụ thể H₂ ; thế hệ II. Hiệu lực > cimetidin.

Sinh khả dụng uống 50%; t_{1/2} 2 h.

Chỉ định:

- Loét dạ dày-tá tràng: NL uống: 150 mg/lần; 2 lần/24 h (sáng và lúc đi ngủ), hoặc uống buổi tối liều đơn 300 mg.

Có thể tiêm IM, IV: 50 mg/lần/6-8 h (pha loãng thành 20 ml).

- Chứng ợ nóng, khó tiêu: Uống 75 mg/lần/24 h.

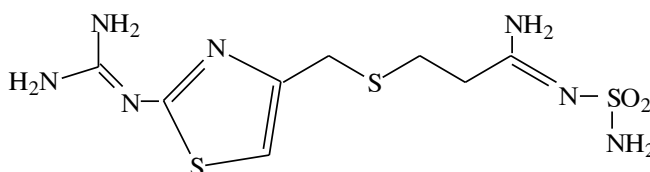
Dạng bào chế: Viên 75; 150 và 300 mg; Thuốc tiêm 50 mg/2 ml.

Thận trọng: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Tự đọc thêm:

Famotidin



Biệt dược: Dispep HB; Pepcid

Công thức:

C₈H₁₅N₇S₃ ptl: 337,5

Tên KH: 3-[[[2-[(Diaminoethylene) amino]thiazol-4-yl]methyl]sulphonyl]-N'-sulphamoylpropanimidamide

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng ánh vàng.

Khó tan trong nước, ethanol; dễ tan trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Tác dụng: Kháng histamin trên thụ thể H₂ giảm tiết HCl dạ dày.

Dược động học: Sinh khả dụng uống 40%; t_{1/2} 2,5-4 h.

Chỉ định:

- Loét dạ dày-tá tràng: Phối hợp với thuốc diệt *H. pylori*.

Người lớn uống lúc đi ngủ 20-40 mg; đợt 4-8 tuần.

- Chứng ợ nóng, khó tiêu: Người lớn uống 20 mg/lần/6 h.

Có thể tiêm IV 20 mg/lần.

Dạng bào chế: Viên 20 và 40 mg; Hỗn dịch uống 400 mg/50 ml;

Tác dụng KMM: Thấp hơn cimetidin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

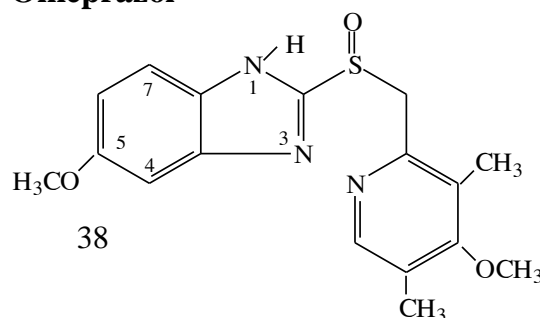
Omeprazol

Biệt dược: Losec; Prilosec

Công thức:

C₁₇H₁₉N₃O₃S ptl: 345,4

Tên KH: 5-Methoxy-2-



-[[[4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl] sulfinyl]-1H-benzimidin

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; biến màu do ánh sáng.

Khó tan trong nước; dễ tan trong alcol. Lưỡng tính.

Phân hủy nhanh ở pH acid, bền với kiềm⁻ (muối natri bền).

Định tính: Hấp thụ UV: λ_{MAX} 276 và 305 nm (NaOH 0,1 M).

Phổ IR hoặc sắc ký, so với omeprazol chuẩn.

Định lượng: Acid-base/nước-ethanol 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế.

Tác dụng: ức chế bơm proton làm giảm tiết HCl vào dịch dạ dày.

DDH: Sinh khả dụng uống 60%. $t_{1/2}$ 3 h.

Chỉ định:

- Loét dạ dày-tá tràng nhiễm *H. pylori*: Phối hợp (xem phác đồ).

Người lớn uống 20-40 mg/lần/24 h. Trẻ em uống 0,7-1,4 mg/kg/24 h.

Có thể tiêm IV omeprazol natri (lọ bột pha tiêm).

- Trào lưu thực quản: Uống đơn độc cùng liều trên.

Dạng bào chế: Viên 10; 20 và 40 mg; Lọ bột omeprazol natri pha tiêm 40 mg.

Tác dụng KMM: Uống thuốc có thể đau đầu, buồn ngủ, mệt mỏi.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

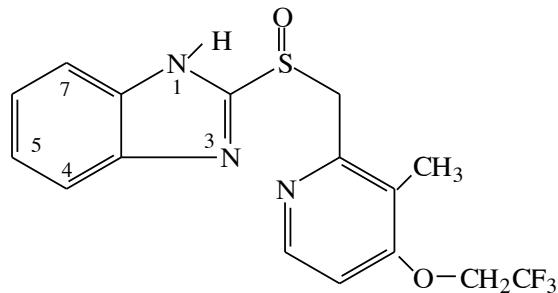
Lansoprazol

Biệt dược: Lanzor; Prevacid

Công thức:

$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ p.tl: 369,4

Tên KH: 2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl)methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazol



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; biến màu do ánh sáng.

Tan ít trong nước; tan trong methanol.

Không bền trong pH acid dạ dày (dùng viên bao tan trong ruột).

Tác dụng: Thuốc ức chế bơm proton, tương tự omeprazol.

Chỉ định: Tương tự omeprazol.

Người lớn uống trước ăn 30 phút: 15-30 mg/lần/24 h.

Dạng bào chế: Viên bao tan trong ruột 15 và 30 mg.

Tác dụng KMM: Tương tự omeprazol (ảnh hưởng gan...), mức độ nhẹ hơn.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

II. Thuốc nhuận tràng

(Thuốc chống táo bón)

Táo bón

Triệu chứng: Đại tiện: Phân ít, khô rắn, vón cục.

Nhiều ngày mới đi 1 lần, gây đau rát hậu môn khi đại tiện.

Nguyên nhân:

- Chế độ ăn quá ít chất xơ.

- Hoàn cảnh đặc biệt:
 - + Đi tàu, xe đường dài; lao động nặng ra mồ hôi nhiều.
 - + Sau phẫu thuật, phụ nữ sau sinh; tuổi già...
- Bệnh lý đường tiêu hóa.
 - Thuốc gây táo bón: Thuốc chẹn kênh calci, anticholinergic...

Thuốc nhuận tràng

Tác dụng: Làm mềm phân, tăng nhu động ruột để tổng phân ra ngoài.

Phân loại:

1. Thuốc nhuận tràng thẩm thấu:

Các muối vô cơ: Magnesi sulfat, natri sulfat, magnesi citrat...

Đường và tương tự: Lactulose, sorbitol...

Cơ chế tác dụng: Khi uống ở lại ruột, tạo ra một áp lực thẩm thấu cao, hút nước vào trong lòng ruột và làm mềm phân ; gồm 2 loại:

2. Thuốc kích thích nhu động ruột:

Thuốc tổng hợp: Bisacodyl, picosulfate natri, phenolphthalein...

Các anthraquinone: Sennoside từ cây *Cassia acutifolia*;

Cascaroside từ cây *Rhammus purshianus*

Cơ chế tác dụng: Kích ứng màng nhầy làm tăng nhu động ruột.

3. Thuốc hoạt động bề mặt làm mềm phân: Muối docusat.

4. Thuốc tạo khối lượng lớn: Na-CMC, methylcellulose, gôm , sáp ong v.v...

5. Thuốc làm trơn trực tràng: Dầu parafin, dầu thực vật, mật ong v.v...

* **Một số thuốc thường dùng:**

Magnesi sulfat

Công thức: $MgSO_4 \cdot 7H_2O$

Điều chế: Tác dụng MgO hoặc $MgCO_3$ với acid sulfuric:



Tính chất: Tinh thể nhỏ, trong suốt, không màu, vị mặn và hơi đắng chất.

Dễ tan trong nước, không tan trong ethanol 96%.

Định tính: - Mg^{++} : Các phản ứng như nói ở $Mg(OH)_2$.

- SO_4^{2-} : Kết tủa trắng với $BaCl_2$.

Định lượng: Phương pháp complexon áp dụng cho Mg^{++} .

Tác dụng: Tác dụng nhuận tràng ở liều thấp và tẩy ở liều cao.

Thuốc tiêm có tác dụng chống co giật do thiếu magnesi.

Chỉ định và liều dùng:

- Táo bón: Người lớn uống 2-5 g/lần.

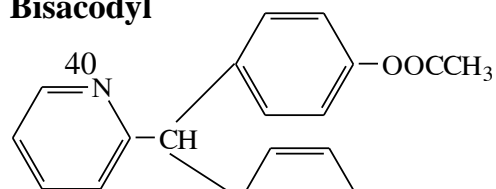
- Phối hợp tẩy giun: Uống 20-30 g/lần.

- Co giật do thiếu Mg^{++} : Tiêm IM 10-20 ml dung dịch 20%.

Chống chỉ định: Mất nước; bệnh cấp tính ở đường tiêu hóa.

Bảo quản: Để nơi mát, tránh không khí khô.

Bisacodyl

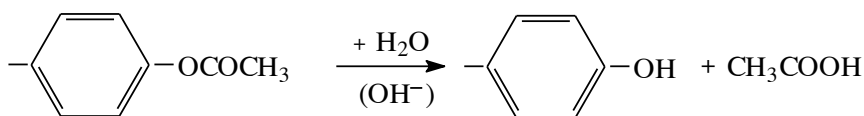


Công thức:C₂₂H₁₉NO₄ ptl: 361,4Tên KH: 4,4'-(2-Pyridylmetylen)
diphenyl diacetat**Tính chất:** Bột kết tinh trắng; kích ứng da, niêm mạc;

biến màu chậm trong không khí, ánh sáng. Khó tan trong nước; tan nhẹ trong alcol; dễ tan/cloroform. Tính base yếu nên tan trong acid HCl.

Định tính:

- Thủy phân/NaOH 10%; lọc thu dịch lọc:

Acid hóa dịch lọc bằng HCl; thêm FeCl₃: Màu tím đỏ (-OH phenol).Acid hóa dịch lọc bằng H₂SO₄; thêm AgNO₃: Tủa Ag (tính khử).- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 248 nm (NaOH 0,002%/ethanol).

- Phổ IR hoặc sắc ký, so với bisacodyl chuẩn.

Định lượng:1. Acid-base/CH₃COOH khan; HClO₄ 0,1 M; đo điện thế.

2. Quang phổ UV (áp dụng cho dạng bào chế).

Tác dụng: Kích thích màng nhầy, tăng nhu động ruột, gây nhuận.**DDH:** Uống kém hấp thu; Vi khuẩn ruột thủy phân cho dạng hoạt tính.

Kéo dài tác dụng 6-10 h.

Chỉ định: Táo bón; làm sạch ruột trước phẫu thuật ổ bụng;

Người lớn uống 10-30 mg/lần. Trẻ em > 6 tuổi uống 5 mg/lần.

Dạng bào chế: Viên bao tan trong ruột 5 và 10 mg.**Tác dụng KMM:** Kích ứng đường tiêu hóa, trực tràng (đặt hậu môn).

Dùng thuốc thường xuyên đại tràng giảm hoặc mất trương lực.

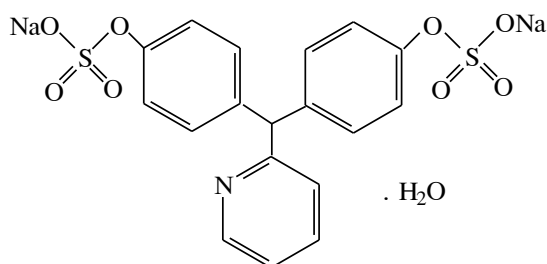
CCĐ: Tắc ruột, bệnh lý ruột, mất nước.**Bảo quản:** Tránh ánh sáng. Tránh tiếp xúc với mắt, da, niêm mạc.**Đọc thêm: Picosulfat natri****Công thức:**C₁₈H₁₃NNa₂O₈S₂ .H₂O

ptl : 499,4 (khan)

Tên KH:

4,4'-(Pyridin-2-ylmetylene)

bisphenyl bis(natri sulfate)

**Tính chất:** Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước; tan trong ethanol.**Tác dụng:** Gây nhuận tràng theo cùng cơ chế như bisacodyl.

VK ruột thủy phân cho bis(p-hydroxyphenyl)pyridyl-2-methan hoạt tính.

Chỉ định: Táo bón cơ hội (do chuyển động, thay đổi môi trường sống...)

Uống hoặc ngâm trước lúc đi ngủ: NL 5-10 mg/lần.

Trẻ > 4 tuổi: 1/2 liều NL; Trẻ < 4 tuổi: 250 µg/kg/lần.

Dạng bào chế: Biệt dược **Duatine** (viên ngâm 5 mg).

Tác dụng KMM: Tương tự bisacodyl.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

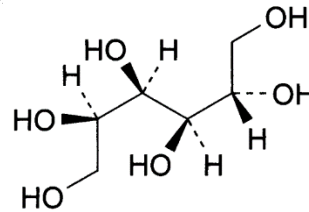
Sorb^{itol}

Tên khác: D-Glucitol; D-Sorbitol

Công thức:

C₆H₁₄O₆ ptl: 182,2

Tên KH: D- Glucitol



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị ngọt (= 1/2 đường mía); hút ẩm .

Dễ tan trong nước; tan trong alcol; không tan trong ether, cloroform.

Tác dụng: Tạo áp lực thẩm thấu cao trong ruột, giữ nước làm mềm phân.

Tiêm IV, truyền gây lợi tiểu do thải nhanh qua thận kéo theo nước.

DDH: Uống hay đặt trực tràng không hấp thu.

Chỉ định:

- **Táo bón:** Người lớn uống vào buổi sáng, lúc đói: 20-50 g/lần.

Trẻ em uống 1/2 liều NL. Không uống thuốc kéo dài.

Dạng bào chế:; Gói bột 5; 10 và 20 g; Thuốc tiêm sorbitol 30%.

Bảo quản: Tránh ẩm.

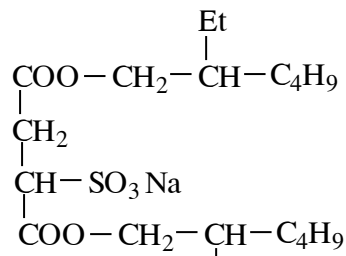
Đọc thêm: docusat natri

Công thức:

C₂₀H₃₇NaO₇S ptl : 444,56

Tên KH: 1,4-bis(2-Ethylhexy)

sulfosuccinat natri



Tính chất: Chất dẻo như sáp, màu trắng, mùi đặc trưng như Octanol.

Tan chậm/nước (1 g/70 ml); rất tan/ethanol, glycerin.

Tác dụng: Làm giảm sức căng bề mặt, mềm phân, dễ đi ra ngoài.

Hiệu quả nhuận tràng thể hiện chậm (sau uống 1-2 ngày).

Chỉ định: Táo bón; tẩy trước phẫu thuật.

Người lớn uống 100 mg/lần; 2-3 lần/24 h; Trẻ em uống 10-20 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên nang 50 và 100 mg.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Muối docusat khác:

Docusat calci: [C₂₀H₃₇NaO₇S]₂ Ca

Tính chất: Chất rắn vô định hình; khó tan/nước; tan/alcol.

Liều nhuận tràng: Người lớn uống 50-240 mg; 1-3 lần/24 h.

Docusat kali: Kém tan trong nước; tan trong ethanol, glycerin.

Liều nhuận tràng: Người lớn uống 100-300 mg/24 h.

III. Thuốc chống tiêu chảy

Tiêu chảy: Rối loạn hấp thu nước ở thành ruột theo hướng kéo nước từ mô vào lòng ruột, kèm theo mất chất điện giải.

Nguyên nhân tiêu chảy:

Nhiễm khuẩn, nấm, ký sinh trùng đường tiêu hóa.

Ngộ độc thức ăn; trẻ chưa hoàn thiện chức năng tiêu hóa v.v...

Thuốc Chống tiêu chảy: Gồm các loại:

1. Thuốc chữa nguyên nhân: Thuốc diệt vi khuẩn, virus, nấm...

2. Thuốc hỗ trợ, chữa triệu chứng và hồi sức.

Tác dụng: Chống mất nước, giảm nhu động ruột, bù nước và điện giải.

a. **Thuốc giảm xuất dịch, giảm nhu động ruột:** Loperamid, diphenoxylat v.v.

b. **Bù nước và điện giải:** Oresol, dung dịch Riger lactat..

3. Chế phẩm sinh học:

a. **Chế phẩm vi sinh:** Cung cấp các chủng vi khuẩn, nấm men có ích, giúp thiết lập lại sự cân bằng hệ vi sinh ruột.

b. **Men tiêu hóa:** Cung cấp men tiêu hóa tự nhiên bị thiếu hụt.

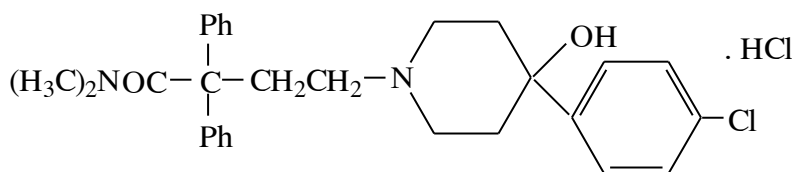
*** Một số thuốc:**

Loperamid hydroclorid

Công thức:

$C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$

ptl: 513,5



Tên KH: 4-(p-Chlorophenyl)-4-hydroxy-N,N-dimethyl- α,α -diphenyl-1-piperidinbutyramid monohydroclorid

Tính chất: Bột màu trắng. Tan ít trong nước và acid loãng; tan trong alcol.

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký; Hấp thụ UV.

Định lượng: Acid-base/ethanol 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế.

Tác dụng: Thuốc opioid tổng hợp.

Giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hóa.

Tăng hấp thu nước và chất điện giải qua niêm mạc ruột.

DDH: Hấp thu không đáng kể ở đường tiêu hóa; $t_{1/2}$ 10 h.

Chỉ định:

- **Tiêu chảy:** Người lớn uống liều đầu 4 mg; tiếp theo cứ mỗi lần đi lỏng uống 2 mg, tới khi có hiệu quả.

Trẻ em uống 1-2 mg/lần; có thể 3 lần/24 h.

Dạng bào chế: Viên 2 mg; Dung dịch uống 1 mg/5 ml đóng lọ 60 ml.

Tác dụng KMM: Táo bón, đau bụng, buồn nôn, nôn.

Thận trọng: Mang thai; Trẻ < 6 tuổi.

Uống không quá 5 ngày tránh quen thuốc.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín, để chỗ mát.

Diphenoxylat hydroclorid

Công thức:

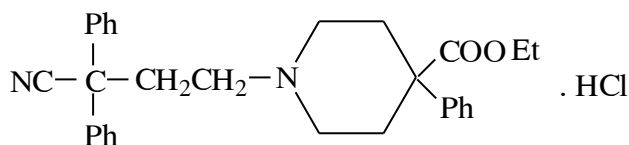
$C_{30}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$

ptl: 489,0

Tên KH: 1-(3-Cyano-3,3-

-diphenylpropyl)-4-phenylpiperidin-

-4-carboxylat ethyl hydroclorid



Tính chất: Bột kết tinh trắng, không mùi.

Khó tan trong nước; tan trong alcol; dễ tan trong methylene clorid.

Tác dụng: Thuốc dẫn chất pethidin nhưng không giảm đau.

Giảm nhu động ruột, tăng hấp thu nước làm khô phân.

DDH: Uống hấp thu. Thuốc vào được sữa mẹ.

Chỉ định: Phối hợp với atropin sulfat trị đau bụng, tiêu chảy:

Người lớn, trẻ em > 12 tuổi uống 5 mg/lần; 4 lần/24 h.

Trẻ < 12 tuổi uống 2,5 mg/lần; 2-4 lần/24 h; tùy theo tuổi.

Dạng bào chế: Phối hợp với atropin sulfat, ví dụ biệt dược **Lomotil:**

Viên: 2,5 mg diphenoxylat .HCl + 0,025 mg atropin sulfat.

Dịch uống 5 ml: Diphenoxylat .HCl 2,5 mg + Atropin sulfat 0,025 mg.

Thận trọng: Đề phòng thuốc có thể gây lệ thuộc kiểu morphin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Tự đọc: Các chế phẩm sinh học chống tiêu chảy:

Lactobacillus acidophilus

Biệt dược: Antibio; Lactéol fort

Tác dụng: *Lactobacillus acidophilus* là một chủng vi khuẩn có ích trong ruột, có khả năng diệt vi khuẩn và nấm gây bệnh, đồng thời tạo thuận lợi cho sự hình thành hệ vi sinh có ích, lập lại sự cân bằng hoạt động vi sinh đường tiêu hóa.

Chỉ định: Tiêu chảy loạn khuẩn ruột do dùng kháng sinh hoạt phổ rộng.

Uống cùng với sữa, nước quả hoặc nước đun sôi để nguội:

Antibio: Gói 1 g chứa khoảng 100 triệu vi khuẩn: Uống 1 gói/lần × 3 lần/24 h.

Lactéol fort: Chế phẩm chứa vi khuẩn đã bị bất hoạt bằng nhiệt.

Viên nang chứa 5 tỷ vi khuẩn: Uống 2-6 viên/24 h, tùy mức độ bệnh.

Gói bột chứa 10 tỷ vi khuẩn: Uống 1-3 gói/24 h, tùy mức độ bệnh.

Thận trọng:

Lần đầu sử dụng *Lactobacillus acidophilus* có thể bị đầy hơi, nhưng sau đó sẽ giảm dần. Không nên dùng quá 2 ngày trong trường hợp tiêu chảy kèm sốt cao. Trẻ em dưới 3 tuổi cần có chỉ định của bác sỹ.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ 2-8°C.

Saccharomyces boulardii

Là nấm men đường tiêu hóa có khả năng tổng hợp vitamin nhóm B và diệt nấm *Candida albicans* ở ruột. Chế phẩm vi sinh từ *Saccharomyces boulardii* dùng khắc phục rối loạn tiêu hóa do rối loạn vi sinh vật đường ruột.

Biệt dược Ultra-levure: Viên nang chứa 56,5 mg bột đông khô.

Liều dùng: Uống 1 viên/lần × 4 lần/24 h.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp, tránh ẩm.

Dịch bù nước, điện giải:

oresol (ors)

Chế phẩm 1. Gói bột pha trong 1 lít nước. *Thành phần một gói:*

Natri clorid	3,5 g	Kali clorid	1,5 g
Natri citrat dihydrat	2,9 g	Glucose	20,0 g

Chỉ định: Bù nước và chất điện giải khi bị tiêu chảy kéo dài.

Cách dùng: Hoà tan gói bột trong 1 lít nước đun sôi để nguội, dùng trong ngày. Trẻ > 10 tuổi, người lớn uống theo yêu cầu. Trẻ < 10 tuổi uống 50-200 ml/lần.

Chế phẩm 2 (Oresol II). Gói bột pha trong 200 ml nước.

Thành phần một gói:

Natri clorid	0,7 g	Kali clorid	0,3 g
Natri citrat dihydrat	0,58 g	Glucose	4,0 g

Cách dùng: Hòa gói bột vào 200 ml nước đun sôi để nguội; uống theo yêu cầu.

Thận trọng: Bệnh nhân đái tháo đường, suy thận.

Bảo quản: Tránh ẩm; không để tiếp xúc lâu với ánh sáng.

Dung dịch Ringer lactat

Thành phần: 100ml dịch truyền có chứa:

Natri clorid	0,6 g	Kali clorid	0,04 g
Calci clorid.6H ₂ O	0,04 g	Natri lactat	0,316 g

pH dung dịch 6,0-7,5.

Tác dụng: Dung dịch có thành phần điện giải và pH tương đương dịch cơ thể.

Natri lactat tác dụng như natri bicarbonat, chống toan huyết chuyển hóa và gây kiềm hóa nước tiểu.

Chỉ định: Tiêu chảy mất nhiều nước, bông nặng, trụy mạch v.v...

Người lớn, truyền 250-500 ml/lần; có thể truyền 2 lần/24 h.

Trẻ em, truyền 125-350 ml, tùy theo dung tích cơ thể.

Dạng bào chế: Chai dịch truyền 250; 500 và 1000 ml.

Chống chỉ định: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Thận trọng: Khi dùng cho người suy thận; mức kali và calci/máu cao.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ phòng; nếu dung dịch có vẩn đục là đã hỏng.

Giới thiệu: Men tụy (Pancreatinic enzymes)

Pancreatin và Pancrelipase

Nguồn gốc: Chiết từ tụy động vật (lợn, bò...) tươi, đông lạnh.

Hoạt chất: Chứa các enzym tiêu hóa của tụy:

- *Protease:* Enzym thủy phân protein → peptid và acid amin.

- *Lipase:* Enzym thủy phân lipid → glycerin và acid béo.

- *Amylase:* Enzym thủy phân tinh bột → dextrin → glucose.

Tính chất: Bột vô định hình màu nâu nhạt. Tan ít trong nước, ethanol.

Chỉ định: Thiếu năng hoặc tổn thương tụy, mật:

Viêm tụy cấp và mạn, ung thư hoặc phẫu thuật tụy, trẻ sơ sinh chưa hoàn thiện chức năng tiêu hóa, viêm tắc mật v.v...

Liều dùng: Uống viên bao tan trong ruột; điều chỉnh phù hợp từng bệnh nhân.

Thông thường: Người lớn uống 5 000-10 000 Ph. Eur. U. lipase/lần.

Thuốc phối hợp: Cimetidin hoặc ranitidin, uống trước men tụy 1 h.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ < 15° C.

Bài 5: THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ TIM MẠCH

MỤC TIÊU

Kiến thức

1. Trình bày được cách phân loại các thuốc tác dụng lên hệ tim mạch.
2. Trình bày được nguồn gốc, tính chất hóa học, liên quan giữa cấu trúc tác dụng, kiểm nghiệm, phương pháp điều chế của một số thuốc trong nhóm.
3. Trình bày được cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng phụ, chống chỉ định, tương tác thuốc của một số thuốc trong nhóm.

Thái độ

1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

1. THUỐC CHỐNG TĂNG HUYẾT ÁP

1.1 ĐẠI CƯƠNG VỀ TĂNG HUYẾT ÁP

Định nghĩa: Huyết áp là áp lực máu đo ở động mạch. Có 2 loại áp lực máu khác nhau: huyết áp tối đa hay huyết áp tâm thu và huyết áp tối thiểu hay huyết áp tâm trương.

Phân loại cao huyết áp

Năm 2003 JNC 7 (Joint National Committee 7) đã quy định các mức độ cao huyết áp như bảng sau:

Bảng 5.1: Phân độ tăng huyết áp theo JNC 7

Phân loại	HA tâm thu (mmHg)		HA tâm trương (mmHg)
Bình thường	< 120	và	< 80
Tiền tăng huyết áp	120-139	hoặc	80-89
Tăng huyết áp độ 1	140-159	hoặc	90-99
Tăng huyết áp độ 2	≥ 160	hoặc	≥ 100

1.2 CÁC NHÓM THUỐC CHỐNG TĂNG HUYẾT ÁP

1.2.1 Nhóm ức chế kênh calci

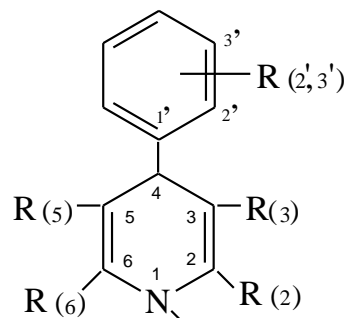
Cấu trúc: Dẫn chất 1,4-dihydropyridin.

R (2', 3') = nhóm thế R có thể

gắn vào vị trí vị trí 2' hoặc 3'

của nhân phenyl.

R = -NO₂, -CN, CF₃, Cl



Bảng 5.2. Một số thuốc CEB dẫn chất 1,4-dihydropyridin hạ huyết áp

Tên thuốc	Chỉ định	Đường/Liều dùng (NL)
Amlodipin	Tăng HA, ĐT ngực	Uống 5 mg/lần/24 h
Felodipin	Tăng HA, ĐT ngực	Uống 2,5-10 mg/lần/24 h
Isradipin	Tăng HA	U: 2,5-5 mg/lần; 2 lần/24 h

Lacidipin	Tăng HA	Uống 2-4 mg/lần/24 h
Barnidipin	Tăng HA	Uống 5-10 mg/lần/24 h
Benidipin	Tăng HA, ĐT ngực	Uống 2-4 mg/lần; 1-2 l/24 h
Nicardipin	Tăng HA, ĐT ngực	U: 20 mg/lần; 3 lần/24 h
Nifedipin	Tăng HA, ĐT ngực	U: 10-40 mg/lần; 2 lần/24 h
Nimodipin	Co mạch não	Uống 60 mg/4 h
Nisoldipin	Tăng HA, ĐT ngực	Uống 10-40 mg/lần/24 h
Nitrendipin	Tăng HA	Uống 20 mg/lần/24 h
Nivadipin	Tăng HA	Uống 16 mg/lần/24 h

Tác dụng: Giãn mạch máu toàn thân làm hạ HA.

Liên quan cấu trúc-tác dụng:

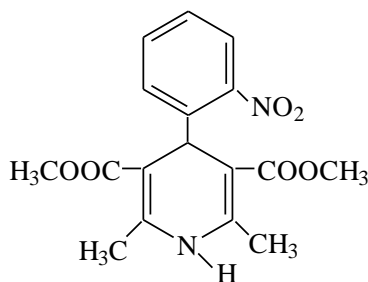
- Vòng 1,4-dihydropyridin cho tối ưu tác dụng;
- 2 nhóm ester R₍₃₎, R₍₅₎ ảnh hưởng hiệu lực và ưu thế tác dụng:
Bất đối > cân đối; Cồng kênh > đơn giản.
- 2 nhóm thế R₍₂₎ và R₍₆₎ là các alkyl nhỏ, cho hoạt tính tối ưu.

Chỉ định chung: Tăng huyết áp, Đau thắt ngực

Tác dụng phụ: Sau uống thuốc thường tăng nhịp tim.

MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

NIFEDIPIN



Biệt dược: Adalat

Công thức: C₁₇H₁₈N₂O₆

Ptl: 346,3

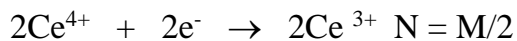
Tên KH: Ester dimethyl của acid 1,4-dihydro 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl) 3,5-pyridin dicarboxylic

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng, bị biến màu ngoài ánh sáng. Khó tan trong nước; tan trong ethanol và dung môi hữu cơ.

Định tính:

- Tính khử: Khử AgNO₃ → Ag nguyên tố.
- Khử hoá Ar-NO₂ → Ar-NH₂ (Zn/HCl); P/ư tạo phẩm màu nitơ.
- Sắc ký hoặc phổ IR so với chuẩn.

Định lượng: Đo ceri: Đo tính khử, nifedipin cung cấp 2e⁻:



Tác dụng: Phong bế kênh Ca^{2+} giãn mạch, hạ huyết áp.

Chỉ định: Tăng HA.

Người lớn uống 10-20 mg/lần; 1-2 lần/24 h. Điều chỉnh liều phù hợp.

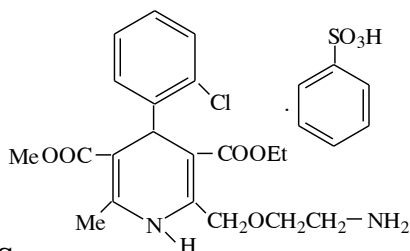
Cấp cứu: Nhỏ dưới lưỡi 1 viên nang dầu 10 mg.

Tác dụng phụ: (chung cho các CEB giãn mạch, hạ HA).

Liều cao gây hạ HA quá mức → đau đầu, đỏ mặt, mệt mỏi...

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

AMLODIPIN BESILAT



Công thức: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$

Ptl: 567,1

Tên KH: 3-Ethyl 5-methyl 2-(2-amino-ethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulphonate

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong methanol; tan ít trong nước, ethanol.

Tác dụng: Giãn mạch máu gây hạ huyết áp.

Chỉ định: Tăng huyết áp. Người lớn uống 5-10 mg/lần/24 h.

Tác dụng phụ: Tăng nhịp tim nhẹ sau uống thuốc.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

1.2.1 Thuốc tác động Hệ thống Renin - Angiotensin

Hệ thống Renin - Angiotensin với huyết áp

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His---

Angiotensinogen

(α -globulin/ gan)

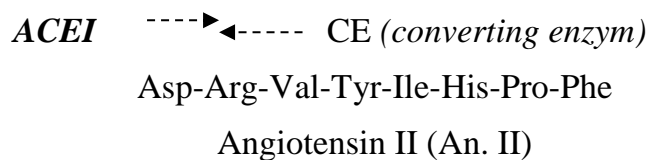


←----- Renine (enzym thận)

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu

Angiotensin I (An. I)





Hoạt động:

- Gan sản xuất angiotensinogen (α -globulin).
- Thận cung cấp renin, hoạt tính cắt angiotensinogen \rightarrow angiotensin I.
- Men chuyển cắt 2 acid amin, chuyển angiotensin I \rightarrow angiotensin II.

Hoạt tính angiotensin:

- Angiotensin I: Chưa tác động lên hệ tim-mạch đáng kể.
- Angiotensin II: Tích Na^+ , H_2O nội bào; tăng tiết noradrenalin, duy trì trương lực mạch máu. Khi mất điều hoà làm tăng huyết áp.

Thuốc ức chế men chuyển: (ACEI = Angiotensin converting enzyme inhibitors)

Cấu trúc:

a. Captopril: Peptid từ 2 acid amin: L-Alanin + L-Prolin.

Hoạt lực thấp (dùng liều cao).

b. Những cải tiến từ captopril và enalapril

Hoạt lực cao, liều dùng thấp và thời hạn tác dụng kéo dài.

Các chất cải tiến được gọi là ACEI thực thụ.

Thuốc ở dạng ester, là tiền thuốc; chuyển hóa ở gan cho hoạt tính.

Ví dụ: Enalapril \rightarrow Enalaprilat (hoạt tính)

Perindopril \rightarrow Perindoprilat (hoạt tính).

Tác dụng: Hạ huyết áp theo cơ chế:

- Ngăn cản chuyển hoá An. I \rightarrow An. II.
- Tăng bài xuất nước, giảm thể tích tế bào.

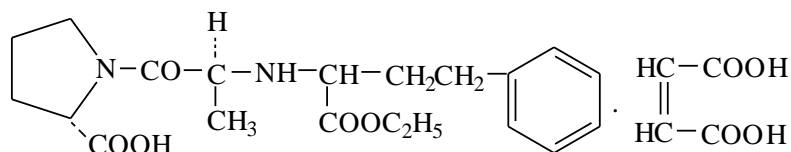
Bảng 5.3. Thuốc ACEI

<i>Tên thuốc</i>	$t_{1/2}$ (h)	<i>Liều dùng (NL)</i>
Captopril	2	U: 12,5 mg/lần \times 3 lần/24 h
Cilazapril	9 h	Uống 1 mg/lần/24 h
Benazepril	10-11 h	Uống 10 mg/lần/24 h
Enalapril	35	Uống 5 mg/lần/24 h
Fosinopril natri	11,5 h	Uống 10 mg/lần/24 h
Lisinopril	12	Uống 10 mg/lần/24 h
Perindopril	30	Uống 4 mg/lần/24 h
Quinapril	25	Uống 10 mg/lần/24 h

Ramipril	13-17	Uống 2,5 mg/lần/24 h
Trandolapril	16-24 h	Uống 0,5 mg/lần/24 h

MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG:

ENALAPRIL MALEAT



Công thức: $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

Ptl: 492,52

Tên KH: 1-[N-[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-anlanyl]-L-prolin butenedioate

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; $F \approx 143^\circ C$. Tan ít trong nước; tan hơn trong methanol, ethanol.

Định tính: Phổ IR hoặc SKLM, so với chất chuẩn.

Định lượng: Phương pháp HPLC

Tác dụng: Chống tăng huyết áp.

Chỉ định: Tăng HA (chủ yếu). Người lớn uống 5-10 mg/lần/24 h

Suy tim (lựa chọn 2): Uống 1/2 liều trị tăng HA.

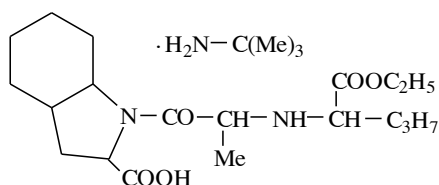
Chú ý: Theo dõi HA và điều chỉnh khoảng cách giữa 2 lần uống phù hợp.

Tác dụng phụ: Chung của thuốc ức chế men chuyển.

- HA quá mức khi không theo dõi điều chỉnh liều.
- Buồn nôn, rối loạn tiêu hoá, khô miệng ho khan.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

PERINDOPRIL ERBUMIN



Biệt dược: Coversyl

Công thức: $C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_4H_{11}N$

Ptl: 441,61

Tên KH: Perindopril ter-Butylamine

Tính chất: Bột màu trắng; khó tan trong nước.

Tác dụng: Thuốc ACEI hạ huyết áp. Hạ huyết áp chậm, kéo dài trên 24 h.

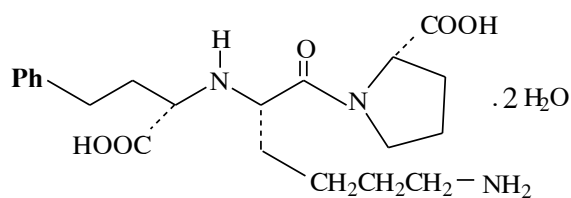
Dược động học: Trong cơ thể giải phóng perindoprilat hoạt tính.

Chỉ định: Tăng huyết áp. Người lớn uống 4-8 mg/lần/24 h (Viên 4 mg).

Tác dụng phụ và chống chỉ định: Tương tự enalapril.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

LISINOPRIL DIHYDRAT



Công thức: $C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$

Ptl: 441,5

Tên KH: N-[N-[1-Carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl]-L-proline dihydrat

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Tan trong nước; khó tan trong ethanol.

Tác dụng: Thuốc ức chế men chuyển làm hạ huyết áp.

Chỉ định:

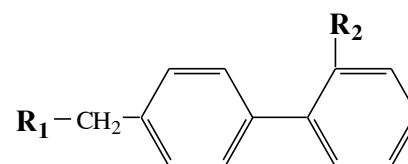
- Tăng huyết áp: Người lớn uống 10 mg/lần/24 h.

- Suy tim: khởi đầu 2,5-5 mg/lần/24 h; tăng liều tới 10 mg/lần/24 h. Duy trì: Uống 20 mg/lần/24 h.

Thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II - các “sartan”

Cấu trúc:

1. Khung biphenyl:



Bảng 5.4. Các “sartan” cấu trúc biphenyl

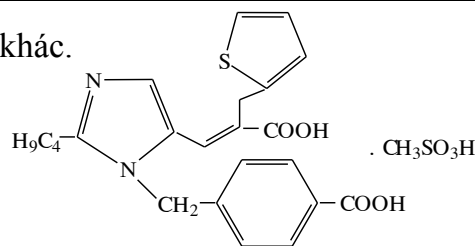
Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Candesartan cilexetil	Uống	50 mg/lần/24 h
Losartan kali	Uống	50 mg/lần/24 h
Telmisartan	Uống	40 mg/lần/24 h
Valsartan	Uống	80 mg/lần/24 h

R_2 là tetrazol (acid) hoặc nhóm acid khác.

2. Khung phenyl:

Ví dụ Eprosartan mesilat:

NL uống 300 mg/lần/24 h.



Eprosartan mesilate

Tác dụng: Phong bế thụ thể AT_1 angiotensin II, hạ huyết áp.

Hoạt lực: Thuốc cấu trúc biphenyl hiệu lực cao hơn thuốc cấu trúc phenyl.

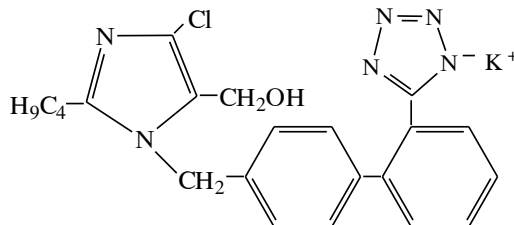
Chỉ định: Tăng huyết áp. Thích hợp với các tình trạng bệnh nhân không dùng được thuốc ACEI.

Tác dụng phụ: Độc với thai nhi; độc gan; tăng bạch cầu; tăng mức kali/máu.

Chống chỉ định: Mang thai, bệnh gan nặng.

MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG

Losartan kali



Losartan kali

Công thức: C₂₂H₂₂ClKN₆O

Ptl : 461,01

Tên KH: 2-Butyl-4-cloro-1-[p-(o-1*H*-tetrazol-5-yl phenyl) benzyl]imidazol-5-methanol kali

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước; tan trong ethanol.

Tác dụng: Phong bế chọn lọc thụ thể AT₁ angiotensin II, hạ huyết áp.

Chỉ định: Tăng huyết áp khi dùng ACEI không hiệu quả.

Liều dùng: Người lớn, uống 25-50 mg/lần/24 h.

Người già, suy thận uống 1/2 liều trên.

Tác dụng KMM: Hoa mắt, chóng mặt, sai lệch vị giác, đau nửa đầu...

Chống chỉ định: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú. Phối hợp với các thuốc lợi tiểu giữ kali.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, tránh ẩm.

1.2.3 Thuốc hạ huyết áp khác:

1.2.3.1 Thuốc hạ huyết áp tác động trung ương: Methyldopa, Clonidin và các chất tương tự.

Cơ chế tác dụng chung: Tác động trực tiếp hoặc gián tiếp lên trung tâm vận mạch, giảm hoạt tính giao cảm thành mạch, giãn mạch hạ HA.

1.2.3.2 Thuốc chẹn receptor beta-adrenergic:

Tác dụng: Kìm hãm tính tự động nút xoang, giảm tần số dẫn truyền nút xoang-nhĩ và nhĩ-thất (A-V), làm chậm nhịp tim, hạ huyết áp.

Có 2 thụ thể β_1 và β_2 -adrenergic, tương ứng cũng có 2 nhóm thuốc:

a. *Thuốc chẹn không chọn lọc:* chẹn cả 2 thụ thể β_1 , β_2 .

Alprenolol, penbutolol, metipranolol, propranolol, timolol v.v...

Tác dụng: Hạ huyết áp, giảm nhịp tim kèm co thắt phế quản.

b. *Thuốc chẹn chọn lọc:* chọn lọc thụ thể β_1 .

Acebutolol, atenolol, esmolol, metoprolol v.v...

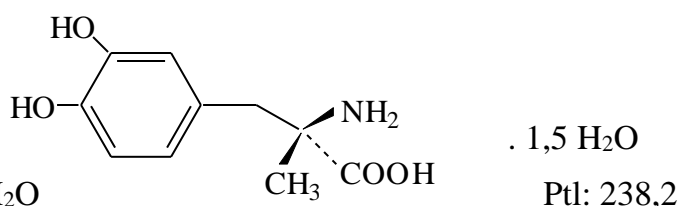
Tác dụng: Hạ huyết áp, giảm nhịp tim, không kèm co thắt phế quản.

1.2.3.3 Thuốc trực tiếp gây hạ huyết áp:

Natri nitroprusiat, hydralazin, nitropoxid, diazoxid, minoxidil...

1.2.4 MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG:

METHYLDOPA



Công thức: C₁₀H₁₃NO₄ .1,5H₂O

Tên KH: 3-Hydroxy- α -methyl L-tyrosin (sesquihydrat)

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, dễ biến màu trong không khí, ánh sáng.

Dễ tan trong nước và acid vô cơ; không tan trong dung môi hữu cơ.

Hóa tính: Dễ bị oxy hóa; lưỡng tính (acid amin, hợp chất polyphenol)

Định tính:

- Tạo màu tím-đỏ với Fe(II) tartrat (pH 8,5); λ_{MAX} 520 nm.
- Sắc ký lớp mỏng, so với methyldopa chuẩn.

Định lượng: HPLC hoặc đo quang (phản ứng tạo màu với Fe²⁺).

Tác dụng: Hạ huyết áp do làm giảm hiệu ứng giao cảm.

Chỉ định: Tăng huyết áp. NL, uống 250 mg/lần \times 2-3 lần/24 h.

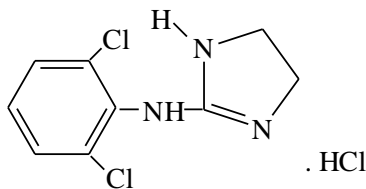
Theo dõi HA, điều chỉnh liều phù hợp.

Tác dụng KMM: Gây buồn ngủ, trầm cảm, mệt mỏi, đau đầu nhẹ, phù. Rối loạn tiêu hóa, khô miệng, mất giọng, suy gan.

Thận trọng: Người trầm cảm, suy gan, thận; rối loạn và thiếu máu.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

CLONIDIN HYDROCLORID



Công thức: C₉H₉Cl₂N₃ .HCl

Ptl: 266,6

Tên KH: 2-[(2,6-Diclorophenyl)amino]-2-imidazolin hydroclorid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Tan trong nước, ethanol.

Tác dụng: Hạ HA bằng tác động thần kinh trung ương (như methyldopa).

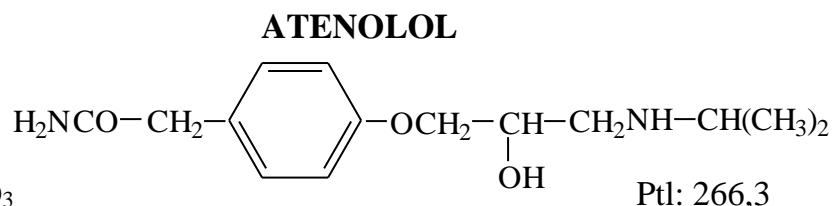
Chỉ định: Tăng huyết áp: Người lớn uống 0,05-0,1 mg/lần; 3 lần/24 h.

Cấp: Tiêm IV chậm 0,15-0,3 mg/10-15 phút.

Tác dụng phụ: Gây trạng thái lơ mơ, buồn ngủ.

Chống chỉ định: Người vận hành máy, lái xe; mang thai.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.



Công thức: C₁₄H₂₂N₂O₃

Tên khoa học: 4-[2-(Hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)phenyl] acetonid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở 152-155°C. Tan nhẹ trong nước; tan trong ethanol, methanol.

Tác dụng: Đối kháng chọn lọc β₁ gây hạ huyết áp, giảm nhịp tim.

Không gây co phế quản → Dùng được cho người nghẹt đường thở.

DDH: Sinh khả dụng uống 50-60%; t_{1/2} ≈ 6-7 h.

Chỉ định: Loạn nhịp tim, tăng HA: Người lớn uống 25-50 mg/lần/24 h; điều chỉnh liều dùng phù hợp.

Phối hợp trị đau thắt ngực: Người lớn uống 50-100 mg/24 h.

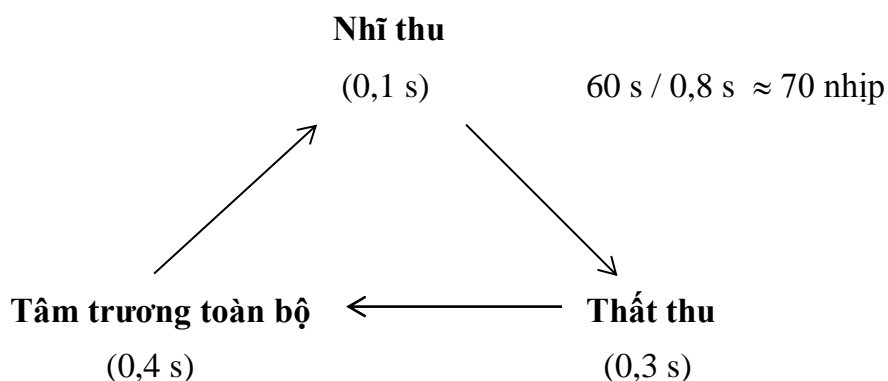
Tác dụng phụ: Hạ HA, giảm nhịp tim quá mức khi quá liều

Bảo quản: Tránh ánh sáng; để ở nhiệt độ thấp.

2. THUỐC CHỐNG LOẠN NHỊP TIM

2.1 ĐẠI CƯƠNG

Nhịp tim và loạn nhịp: Tính tự động.



- Các yếu tố chủ yếu làm tăng nhịp tim:

- + Thần kinh giao cảm và các chất tác dụng giao cảm
- + [Ca⁺⁺] cao ở dịch ngoài tế bào cơ (tim)
- + Hormon thượng thận và hormon tuyến giáp

- Các yếu tố làm giảm nhịp tim :

- + Thần kinh phó giao cảm và các chất tác dụng phó giao cảm
- + $[K^+]$ cao ở dịch ngoài tế bào cơ (tim)
- + Sức cản mạch ngoài cao (động mạch chủ và ngoại vi).

Bình thường: 60-80 nhịp / phút. *Loạn nhịp:* > 85 nhịp / phút.

Nguyên nhân tăng nhịp tim:

- Bẩm sinh; tuổi cao; phẫu thuật...
- Ngộ độc và tác dụng phụ của thuốc.

2.2 Các nhóm thuốc chống loạn nhịp tim

Tác dụng: Tác động vào yếu tố điều hòa nhịp tim: trao đổi Na^+ , K^+ và Ca^{++} qua màng tế bào cơ tim; điện tim (nút và các bó dẫn truyền).

Phân nhóm: Căn cứ vào khả năng tác động vào điện tim của thuốc.

Nhóm I: Thuốc ức chế kênh Na^+ (ổn định màng)

Cơ chế tác dụng:

- Làm chậm dẫn truyền nhĩ-thất
- Kéo dài thời gian khử cực: Chia thành các phân nhóm:
 - I(a) : Kéo dài thời gian tái phân cực
 - I(b) : Rút ngắn thời gian tái phân cực
 - I(c) : Không ảnh hưởng thời gian tái phân cực

Nhóm II: Thuốc chẹn β -adrenergic: Atenolon, propranolol....

Nhóm III: Thuốc ức chế kênh K^+ :

Tác dụng: Giảm dẫn truyền; kéo dài thời gian khử cực màng tế bào.

Danh mục: Amiodaron, Flecainid, Acecainid...

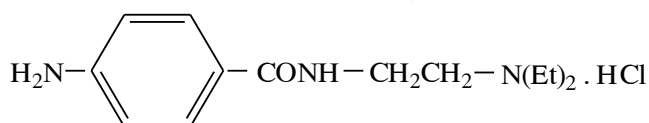
Nhóm IV: Thuốc ức chế kênh Ca^{++}

Tác dụng: Giảm lượng Ca^{++} vào nội bào cơ.

Với tim: Chậm quá trình khử cực, kéo dài tâm trương (giãn cơ tim).

2.3 MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG:

Procainamid hydroclorid



Công thức: $C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$

Ptl: 271,8

TKH: p-Amino-N-[2-(diethylamino) ethyl] benzamid hydroclorid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi; biến màu do không khí, ánh sáng. F = 166-170°C. Dễ tan trong nước, ethanol; khó tan trong cloroform.

Định tính:

- Nhóm amin thơm I: tạo phẩm màu nitơ, màu đỏ (xem procain).
- Phần HCl: kết tủa AgCl với AgNO₃.
- Hấp thụ UV: Dung dịch trong HCl 0,1 M cho λ_{MAX} 273 nm.

Định lượng: Đo nitrit dựa vào nhóm amin thơm I (xem procain).

Tác dụng: Tương tự quinidin, nhưng phát huy tác dụng nhanh hơn. Dùng xen kẽ với quinidin để tác dụng nhanh và kéo dài.

Chỉ định: Loạn nhịp tim.

Với người chức năng thận bình thường:

Người lớn uống 250-500 mg/lần/3-6 h; cần thiết có thể tới 1 g/lần.

Trẻ em uống 12,5 mg/kg/lần; 4 lần/24 h.

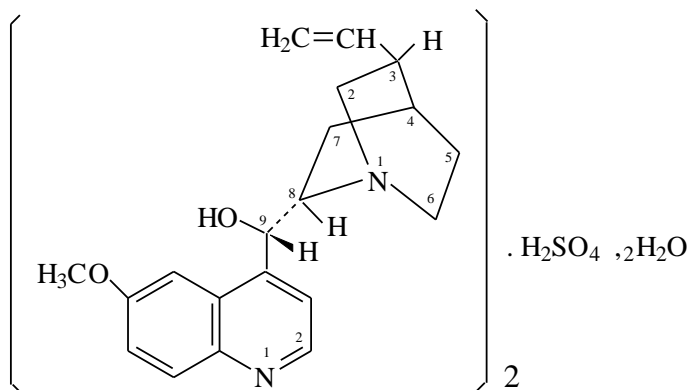
Có thể truyền 500-600 mg/ 25-30 phút, dung dịch trong glucose 5%.

Dạng bào chế: Viên 250 và 500 mg; dung dịch truyền 1 g/100 ml.

Tác dụng KMM: Quá liều gây hạ HA, giảm nhịp tim đe dọa ngừng tim.

Chống chỉ định: Suy thận, nhược cơ, rối loạn điện tim, mức K⁺/máu thấp.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

QUINIDIN SULFAT

Công thức: (C₂₀H₂₄N₂O₂)₂ .H₂SO₄ .2H₂O

Ptl: 782,9

Tên KH: 6'-Methoxy cinchonan-9-ol sulfat (2 : 1) dihydrat

Nguồn gốc: Chiết thẳng từ vỏ cây *Cinchona*. Bán tổng hợp từ quinin (alcaloid đi kèm).

(2 đồng phân đối quang: Quinin và quinidin cùng tồn tại trong cây).

Tính chất: Bột kết tinh hình kim, vị rất đắng. Biến màu khi để lâu trong không khí, ánh sáng.

Độ tan: Dễ tan trong ethanol (1 g/10 ml); tan ít nước (1 g/100 ml).

Tác dụng: Làm chậm nhịp tim do tác động trên điện tim.

Chỉ định: Loạn nhịp tim.

Liều thường dùng: Người lớn uống 200-400 mg/lần; 3-4 lần/24 h.

Cấp: Tiêm IM d.d. quinidin gluconat: 600 mg > sau 2 giờ : 400 mg.

Dạng b/c: Viên 100; 200 và 300 mg; Viên giải phóng chậm 300 mg.

Thuốc tiêm quinidin gluconat 80 mg/ml (\approx 50 mg quinidin).

Hội chứng Cinchona: Do quá liều hoặc không chịu thuốc:

Trung bình: ù tai, mờ mắt loạn màu, nhức đầu.

Nặng: Phong bế tim; đau đầu, hoảng loạn; tăng co bóp tử cung.

Chống chỉ định: Không đáp ứng thuốc cinchona, mang thai.

Thận trọng: Rối loạn thính, thị giác; loạn công thức máu.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

* **Phân nhóm I(b):** Rút ngắn thời gian tái phân cực.

LIDOCAIN HYDROCLORID (Xem thuốc gây tê)

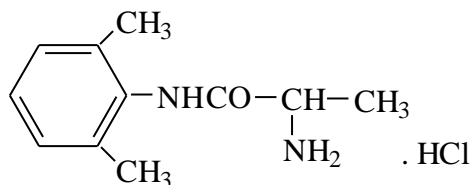
Chống loạn nhịp thất (phẫu thuật): Tiêm IV, truyền.

NL, lần đầu: Truyền 50-100 mg, tốc độ 25-50 mg/phút

Sau 5 phút, nếu chưa đạt hiệu quả, truyền tiếp cùng liều trên.

Không vượt quá 250 mg/1 h.

TOCAINIMID HYDROCLORID



Công thức: $C_{11}H_{16}N_2O \cdot HCl$

Ptl: 228,7

Tên KH: 2-Amino-N-(2,6-dimethylphenyl) propanamid hydroclorid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng; tan trong nước

Tác dụng: Cấu trúc gần với desethylidocain (dạng chuyển hoá lidocain).

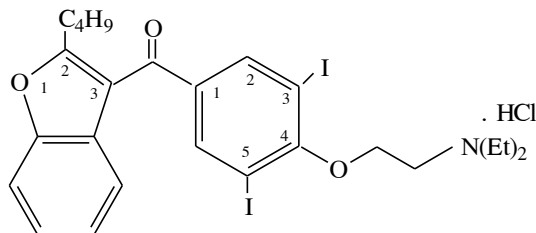
Làm giảm tính tự động điện tim tương tự lidocain .

Chỉ định, liều dùng: Phòng và điều trị nhanh tâm thất (do khử cực sớm).

Người lớn lúc đầu uống 400 mg/8 h; tăng liều, có thể tới 600 mg/8 h

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

AMIODARON HYDROCLORID



Biệt dược: Cordarone; Miodaron

Công thức: C₂₅H₂₉I₂NO₃ .HCl

Ptl: 681,8

Tên KH: (2-Butylbenzofuran-3-yl) [4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodo-phenyl] methanone hydroclorid

Tính chất: Bột k/t màu gần như trắng; bị biến màu chậm do ánh sáng. Tan ít trong nước, ethanol; tan trong methanol.

Tác dụng: Phong bế lưu thông K⁺ màng tế bào, làm chậm nhịp tim (chậm nhịp xoang, nhĩ-thất (A-V), các bó dẫn truyền TK tim).

Dược động học: Uống: Hấp thu không ổn định. Tích lũy thuốc.

Chỉ định: Loạn nhịp tâm thất và trên thất; người lớn uống tuần đầu 200 mg/lần; 3 lần/24 h; tuần tiếp 2 lần/24 h. Duy trì: uống ≤ 200 mg/24 h.

Cấp: Truyền 5 mg/kg/60-120 phút, pha trong 250 ml glucose 5%.

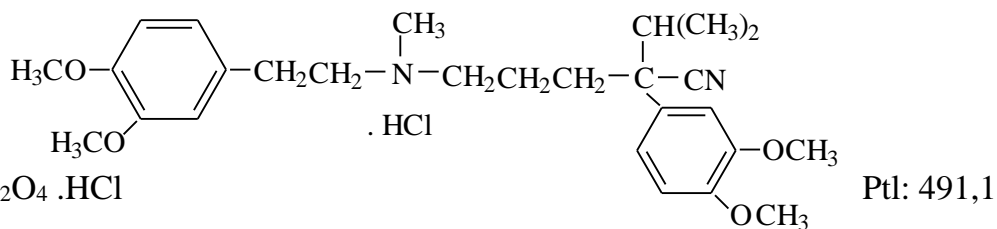
Dạng bào chế: Viên 200 và 400 mg; Dung dịch pha truyền 50 mg/ml.

Tác dụng KMM: Truyền tốc độ nhanh dễ gây chậm nhịp xoang.

CCĐ: Chậm nhịp tim, HA thấp và suy hô hấp; rối loạn tuyến giáp.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

VERAPAMIL HYDROCLORID



Công thức: C₂₇H₃₈N₂O₄ .HCl

Ptl: 491,1

Tên KH: 5-[N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-N-methylamino]-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropylvaleronitrile hydrochloride

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. F ≈ 140°C. Tan trong nước, ethanol, cloroform.

Tác dụng: Giảm tính tự động xoang nhĩ, giảm dẫn truyền nhĩ-thất (A-V).

Chỉ định: Loạn nhịp tim; ưu thế nhịp nhanh trên thất.

Liều dùng: Người lớn uống 80 mg/lần; 3-4 lần/24 h.

Cấp: Tiêm IV chậm 5-10 mg/lần; lần tiêm tiếp theo sau 30 phút.

Trẻ em > 2 tuổi uống 20 mg/lần; 2-3 lần/24 h.

Dạng bào chế: Viên 120 mg; ống tiêm 5 mg/2 ml.

Tác dụng phụ: Hạ HA; chậm nhịp quá mức đe dọa ngừng tim.

Chống chỉ định: Huyết áp thấp.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

3. THUỐC CHỐNG ĐAU THẮT NGỰC

3.1 ĐẠI CƯƠNG

Nguyên nhân của cơn đau thắt ngực là do cơ tim bị thiếu oxy đột ngột vì mất thăng bằng giữa sự tăng nhu cầu oxy của cơ tim và sự cung cấp không đủ oxy của mạch vành.

Vì vậy, các thuốc chống cơn đau thắt ngực tốt cần đạt được những yêu cầu sau:

- Tăng cung cấp oxy, tưới máu cho cơ tim: dùng thuốc giãn mạch.

- Giảm sử dụng oxy bằng cách giảm công năng tim (tình trạng co bóp của cơ tim, nhịp tim): thuốc chẹn β -adrenergic, thuốc ức chế kênh calci.

Trong phân này chỉ nghiên cứu các ester của acid nitro và acid nitric.

Công thức chung:

HNO_2	R-O-NO
Acid nitro	Ester của acid nitro
HNO_3	R-O-NO ₂
Acid nitric	Ester của acid nitric

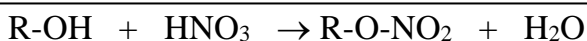
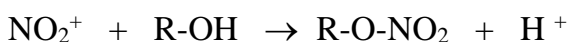
Các nitrat hữu cơ

Cấu trúc:

Các polyester giữa HNO_3 với polyalcol (3-6 C): $(\text{R-O-NO}_2)_n$

Điều chế: Theo nguyên tắc chung như sau:

Nhỏ từng giọt alcol vào hỗn hợp $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ lạnh/nước đá:



Cơ chế tác dụng: Vào cơ thể giải phóng NO trực tiếp làm giãn mạch.

Các tác dụng đi kèm:

- Giãn mạch toàn thân: đỏ mặt, đỏ gáy; giãn mạch não gây đau đầu.

- Tăng tiết thủy dịch làm tăng nhãn áp.

Định tính, định lượng:

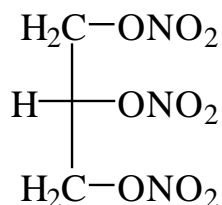
- Phản ứng màu: Giải phóng HNO₃, cho phản ứng với acid phenolsulfonic → màu vàng cam; thêm amoniac đặc → đỏ:



Với mục đích định lượng: Đo độ hấp thụ ở 405 nm, so với chất chuẩn là dung dịch KNO₃ 0,1335 g/ 500 ml nước.

3.2. MỘT SỐ THUỐC CHỐNG ĐAU THẮT NGỰC

NITROGLYCERIN



Tên khác: Glyceryl trinitrate; Trinitrin

Công thức: C₃H₅(NO₃)₃

Ptl: 227,1

Tên KH: Propane-1,2,3-triol trinitrate

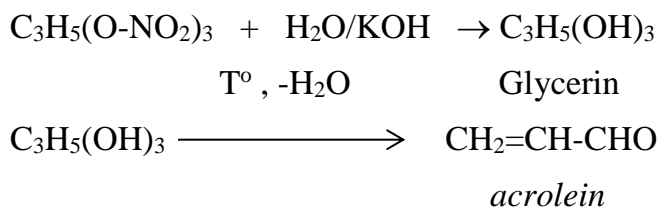
Tính chất: Dạng nguyên chất, ở nhiệt độ phòng:

Chất lỏng dầu màu vàng nhạt. Dễ nổ do va chạm và nhiệt.

Dễ bị phân huỷ ở pH acid và kiềm.

Định tính:

1) *Glycerin*: Thủy phân trong KOH giải phóng glycerin; trộn với K₂SO₄ khan, đốt: Chuyển sang acrolin mùi khó chịu:



2) *Nitrat*: Phản ứng màu chung.

Định lượng: Đo quang (theo phương pháp chung).

Tác dụng: Giải phóng nhanh NO trong cơ thể làm giãn mạch vành.

DDH: Phát huy tác dụng nhanh; thời hạn ngắn (20 phút).

Uống bị chuyển hoá ở ruột → không đủ nồng độ tác dụng.

Chỉ định:

- *Con đau thắt ngực cấp*: Đặt dưới lưỡi 0,3-0,6 mg; nhắc lại 2-3 lần, nếu cần.

hoặc: xịt khí dung dưới lưỡi 0,4 mg, ngậm miệng vài phút.

- *Phòng cơn đau*: Ngậm 1 viên giải phóng chậm 6-9 mg; 3 lần/24 h.

Dạng bào chế:

Viên đặt dưới lưỡi 0,5 mg; Viên giải phóng chậm 2-6 mg.

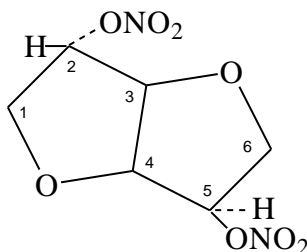
Khí dung xịt lưỡi định liều: 0,4 mg/liều; bình 200 liều.

Tác dụng phụ: Giãn mạch toàn thân: đau đầu, đỏ mặt, hạ HA...

CCĐ: Người cao nhãn áp, huyết áp thấp.

Bảo quản: Tránh nhiệt độ cao, tránh va chạm.

ISOSORBID DINITRAT



Công thức: C₆H₈N₂O₈

Ptl: 236,1

TKH: 1,4 : 3,6-Dianhydro-D-glucitol 2,5-dinitrate

Điều chế: Nitro hóa D-glucitol theo nguyên tắc chung.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; Nở do nhiệt và va chạm. F = 69-72° C. Khó tan trong nước; tan /ethanol, ether, aceton...

Tác dụng: Giãn mạch (vành) do giải phóng NO trong cơ thể.

Chỉ định: Phòng và trị cơn đau thắt ngực.

- *Cơn đau cấp:* Ngậm dưới lưỡi hoặc nhai 2,5-10 mg/lần/ 2-3 h.

Xịt nitroglycerin hiệu quả hơn xịt khí dung isosorbide dinitrat.

- *Phòng cơn:* Uống 20-120 mg/24 h; chia nhiều lần.

Dạng b/c: Viên ngậm 10; 20 và 40 mg; Viên giải phóng chậm 20 và 40 mg.

Tác dụng phụ: Tương tự nitroglycerin.

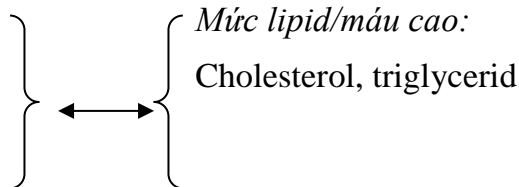
Bảo quản: Tráng và chạm mạnh; tránh ánh sáng.

4. THUỐC HẠ LIPID MÁU

4.1. ĐẠI CƯƠNG

* **Mối liên quan bệnh tim-mạch và lipid**

- Xơ vữa động mạch
- Tắc nghẽn động mạch vành
- Nhồi máu cơ tim
- Các rối loạn mạch khác



Trong máu lipid ở dạng lipoprotein hòa tan để vận chuyển đến các tổ chức, cơ quan trong cơ thể.

Lipoprotein vận chuyển:

Cấu trúc:

- Vỏ ngoài phospholipid thân nước.
- Lớp giữa: polypeptid đặc biệt (apoprotein).
- Trong cùng: triglycerid, cholesterol dạng ester, tỷ lệ khác nhau.

Phân loại: Theo tỷ trọng + vai trò sinh học, chia lipoprotein ra các loại:

- *Chylomicron*: Vận chuyển triglycerid từ thức ăn → mô.
- *Tỷ trọng rất thấp (VLDL)*: Vận chuyển triglycerid nội sinh → mô, sinh năng lượng.
- *Tỷ trọng thấp (LDL)*: Vận chuyển cholesterol và triglycerid → mô.
- *Tỷ trọng cao (HDL)*: Thu gom cholesterol từ mô, chuyển về gan, phân giải và loại cholesterol theo đường mật-ruột.

Như vậy: Chylomicron, VLDL, LDL làm tăng mức lipid/máu. HDL tác dụng hạ mức lipid/máu.

Vai trò sinh lý: Nguyên liệu sinh tổng hợp các chất sinh học cấu trúc steroid: Hormon sinh dục, vitamin D, acid mật...

Cholesterol:

Vai trò sinh học: Nguyên liệu sinh tổng hợp các chất hoạt tính sinh học cấu trúc steroid như tiền vitamin D, hormon sinh dục...

Nguồn cung cấp cholesterol:

- Hấp thu từ thức ăn.
- Sinh tổng hợp dưới xúc tác của enzym khử HMG-CoA.

Bảng 5.5. Phân loại mức độ tăng lipid/máu (WHO)

Độ tăng lipid/ máu	Loại lipoprotein tăng	Lipid / huyết tương	
		Cholesterol	Triglycerid
I	Các chylomicron	0/+	+
IIa	LDL	+	0
IIb	LDL và VLDL	+	+
III	VLDL với cholesterol tăng	+	+
IV	VLDL	0/+	+
V	Các chylomicron	+	+

Ghi chú: 0 : Bình thường 0/+ : Bình thường hoặc tăng + : Tăng

Nguyên nhân gây tăng mức lipid/máu:

Tuổi cao rối loạn hoạt động lipoprotein vận chuyển.

4.2 CÁC NHÓM THUỐC TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU

4.2.1 Nhóm ức chế enzym khử HMG-CoA - Các "statin"

Tác dụng: Phong bế enzym khử HMG-CoA, giảm sinh tổng hợp cholesterol ở giai đoạn sớm, xảy ra vào ban đêm.

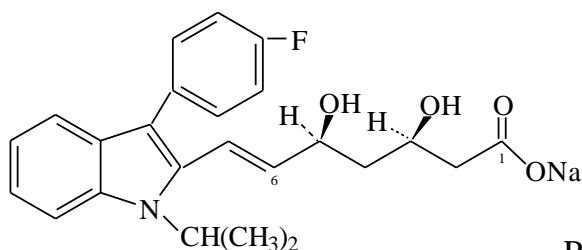
Cơ chế tác dụng: Cạnh tranh với enzym khử HMG-CoA trên thụ thể (receptor) làm ngưng trệ sinh tổng hợp cholesterol.

Bảng 5.6. Một số thuốc "Statin" hạ mức lipid/máu

Tên thuốc	$t_{1/2}$ / đường dùng	Liều dùng (NL)
Atorvastatin calci	14 h / Bất kì lúc nào	10-40 mg/24 h
Fluvastatin natri	0,5-2,3h/ Uống buổi tối	20-40 mg/24 h
Lovastatin	1-2 h / Uống sau ăn tối	10-20 mg/24 h
Pravastatin natri	1,5-2 h / Uống buổi tối	10-40 mg/24 h
Simvastatin	1,9 h / Uống buổi tối	5-10 mg/24 h

Chỉ định: Mức lipid/máu cao.

FLUVASTATIN NATRI



Công thức: $C_{24}H_{25}FNNaO_4$

Ptl : 433,4

Tên KH: (\pm) 7-[3-(p-Fluorophenyl)-isopropylindol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoat natri

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng hơi vàng. Dễ tan trong nước, alcol.

Định tính: phổ IR

Định lượng: HPLC

Tác dụng: Phong bế enzym khử HMG-CoA, hạ mức lipid/máu (giảm sinh tổng hợp cholesterol ở gan, tăng HDL- cholesterol).

Chỉ định: Tăng mức lipid/máu. Thích hợp với độ IIa và IIb (bảng 5.5).

Người lớn uống 20-40 mg/lần/24 h.

Dạng bào chế: Viên nang 20 và 40 mg.

Tác dụng phụ: Do phải dùng thuốc lâu dài:

Đau đầu, mờ mắt, mất ngủ, mỏi cơ, đau khớp; Suy chức năng gan, thận; đái tháo đường do suy tụy.

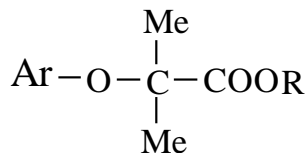
Chống chỉ định: Suy gan, tụy; đái tháo đường; phụ nữ mang thai.

Bảo quản: Tránh ẩm và ánh sáng.

4.2.2 Nhóm fibrat:

Cấu trúc chung:

Dẫn chất acid aryloxyisobutyric



Bảng 5.7. Thuốc dẫn chất acid aryloxy isobutyric

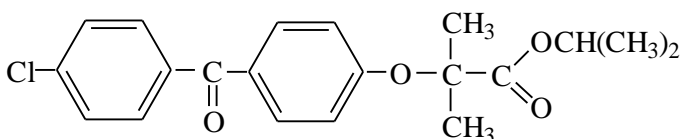
Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Clofibrat	Uống	2 g/24 h
Fenofibrat	Uống	0,4g /24 h
Bezafibrat	Uống	0,2 g/lần; 3 lần/24 h
Gemfibrozil	Uống	0,9-1,5 g /24 h

Tác dụng:

- Hạn chế tạo VLDL và LDL ở gan; giảm VLDL-cholesterol trong máu.
- Hoạt hóa HDL, tăng tỷ lệ HDL- cholesterol.

Chỉ định: Mức lipid/máu cao.

FENOFIBRAT



Công thức: C₂₀H₂₁ClO₄

Ptl: 360,8

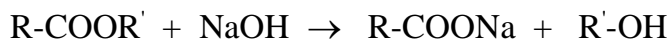
Tên KH: Isopropyl 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropionat

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; Khó tan trong nước; tan trong alcol và dung môi hữu cơ.

Định tính: Đo nhiệt độ nóng chảy; Phổ IR so với fenofibrat chuẩn.

Định lượng: HPLC hoặc xác định nhóm ester:

- Thủy phân nhóm ester bằng dung dịch NaOH 0,2M, đun sôi



- Chuẩn độ NaOH dư bằng HCl 0,02M, chỉ thị phenolphthalein.

Tác dụng: Hạ mức lipid/máu (cơ chế xem phần chung).

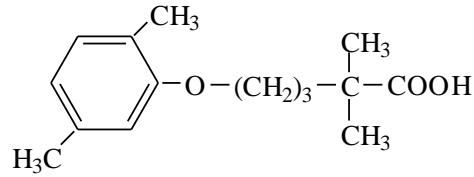
Chỉ định: Mức lipid/máu cao, thích hợp độ III. Uống cùng thức ăn.

Người lớn: 300 mg/24 h; uống 1 lần hoặc chia 3 lần.

Dạng bào chế: Viên nang 150 và 300 mg.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

GEMFIBROZIL



Biệt dược: Lopid

Công thức: C₁₅H₂₂O₃

Ptl: 250,3

Tên KH: Acid 2,2-Dimethyl-5-(2,5-xylyoxy) valeric

Tính chất: Bột dạng sáp, màu trắng. Khó tan trong nước; tan trong methanol.

Tác dụng: Hạ mức lipid/ máu. Thuốc dẫn chất acid fibric.

Chỉ định: Mức lipid/máu cao. Phù hợp với nhiều độ tăng lipid/máu.

Liều dùng: Uống trước ăn sáng và ăn tối 30 phút.

Người lớn: 600 mg/lần; 2 lần/24 h (sáng và tối).

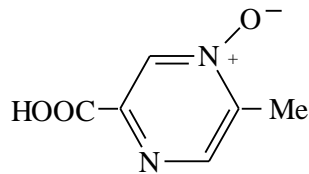
Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Các chất giảm lipid khác:

Vitamin PP và thuốc tác dụng tương tự

- **Vitamin PP:** xem phần vitamin

- **Acipimox**



Công thức: C₆H₆N₂O₃

Ptl: 154,1

Tên KH: Acid 5-methylpyrazine-2-carboxylic 4-oxide

Tác dụng: Hạ mức cholesterol và triglycerid/máu.

Chỉ định: Chứng tăng lipid/máu. Thích hợp độ IIa,b và V.

Liều dùng: Uống cùng thức ăn. Người lớn: 250 mg/lần; 2-3 lần/24 h.

Tác dụng phụ: Giãn mạch ngoại vi gây mẩn đỏ da; kích ứng dạ dày.

Chống chỉ định: Viêm loét dạ dày-tá tràng.

Các Omega-3 Triglycerid

Nguồn gốc: Acid béo chưa no có trong dầu, mỡ một số loài cá biển.

Chế phẩm dược dụng:

Acid eicosapentaenoic và docosahexaenoic; ester ethyl acid omega-3, và dầu gan cá giàu acid omega-3 tinh chế.

Ester ethyl của các acid omega-3

Thành phần: Hỗn hợp các ester của các acid omega-3 từ mỡ cá biển.

Hàm lượng tổng ester ethyl của acid omega-3 là 55-60%, trong đó:

- Ester của acid eicosapentaenoic không thấp hơn 40%.
- Ester của acid eicosapentaenoic và docosahexaenoic khoảng 50%.

Tính chất: Chất lỏng dầu màu vàng sáng, mùi tanh dầu cá nhẹ.

Không hòa lẫn nước; hòa lẫn với dầu béo và nhiều dung môi hữu cơ.

Tác dụng: Các acid omega-3 làm giảm mức triglycerid/huyết tương.

Chỉ định: Mức lipid/máu cao: Người lớn uống 1-4 g/24 h.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

5. THUỐC LỢI TIỂU

5.1. ĐẠI CƯƠNG:

Sự tạo thành nước tiểu:

- **Lọc máu:** Máu lọc qua cầu thận > tái hấp thu ở ống thận > nước tiểu.

+ *Lọc máu qua cầu thận:* Lọc qua chất pgl $\leq 68\ 000$

→ Nồng độ chất hòa tan/ dịch lọc cầu thận \approx huyết tương.

Thể tích lọc cầu thận 180 lít/24 h.

+ *Dịch lọc cầu thận đi qua ống thận:* Xảy ra các quá trình:

Tái hấp thu: Nước, glucose, acid amin, khoáng...

Thải các chất cặn bã, độc tố.... ra nước tiểu.

Lượng nước tiểu bình thường: $\approx 1,5$ lít/24 h.

- **Giải pháp tăng lượng nước tiểu:**

Hai khâu tác động lợi tiểu:

(1)- Tăng lưu lượng lọc qua cầu thận: Bị giới hạn.

(2)- Giảm tái hấp thu, tăng thải Na^+ ở ống thận, kéo theo nước (dùng thuốc phong bế tái hấp thu ở ống thận).

Giải pháp (2) dễ thực hiện bằng thuốc và cho hiệu quả cao hơn.

Phân loại: Theo cơ chế tác dụng và cấu trúc chia ra 5 nhóm.

Nhóm 1. Thuốc ức chế enzym *carbonic anhydrase*.

Nhóm 2. Thuốc lợi tiểu thiazid và tương tự thiazid

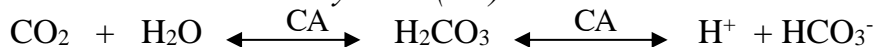
Nhóm 3. Thuốc tác dụng trên quai Henle.

Nhóm 4. Thuốc lợi tiểu giữ ion K^+ .

Nhóm 5. Thuốc lợi tiểu thẩm thấu

Nhóm I. thuốc ức chế enzym carbonic anhydrase (CAI)

* *Hoạt tính của Carbonic Anhydrase (CA):*

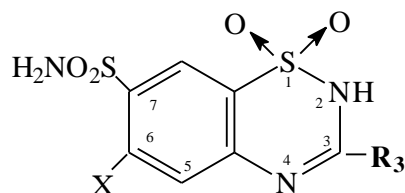


Bình thường: HCO_3^- được tái hấp thu, kéo theo tái hấp thu Na^+ và nước.

Khi CA bị phong bế: Giảm tái hấp thu HCO_3^- làm tăng thải Na^+ và nước.

Bảng 5.8. Thuốc lợi tiểu CAI

Tên thuốc	Chỉ định	Liều dùng (NL)
Acetazolamid	- Phù; glaucom	U: 250 mg/24 h
Methazolamid	- Glaucom, phẫu thuật mắt.	U: 50-100 mg/24 h
Diclofenamid	- Glaucom, phẫu thuật mắt	U: 150 mg/24 h

Nhóm II. Thuốc lợi tiểu thiazid và tương tự thiazid**a. Thuốc lợi tiểu thiazid**

(2H-benzothiadiazin-1,2,4-dioxyd-1,1)

Liên quan cấu trúc-tác dụng: Để duy trì hoạt lực lợi tiểu:

Vị trí (6) là -Cl hoặc -CF₃; Vị trí (7) là nhóm sulfonamid.

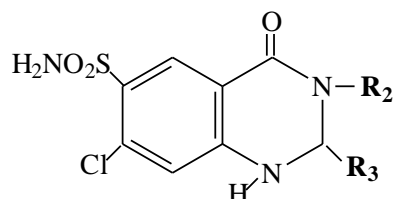
Hiệu lực lợi tiểu: Thấp → liều dùng cao + uống nhiều lần /24 h.

Bảng 5.9. Thuốc lợi tiểu thiazid

Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (NL)	
		Tăng HA	Lợi tiểu
Cyclothiazid	Uống	2mg; 3 lần/24h	1-2mg/24h
Bendroflumethazid	Uống	5-20mg/24h	5-20mg/24h
Hydrochlorothiazid	Uống	50-100mg/24h	25-100mg/24h
Hydroflumethiazid	Uống	50-100mg/24h	50-100mg/24h
Methyclothiazid	Uống	2,5-10mg/ 1 /24h	2,5-10mg/24h
Polythiazid	Uống	1-4mg/24h	1-4mg/24h
Triclometiazid	Uống	2-4mg/24h	2-4mg/24h

Cơ chế tác dụng:Phong bế yếu tố nội tái hấp thu Na⁺ và Cl⁻ ở đoạn đầu ống lượn xa, làm tăng bài xuất NaCl, kéo theo nước (lợi tiểu).

Hiệu lực, thời hạn t/d: Thiazid > CAI.

b. Thuốc lợi tiểu tương tự thiazid**Công thức chung:**

Bảng 5.10. Các thuốc lợi tiểu tương tự thiazid

Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (24 h)
Clopamid	Uống	10 - 20 mg
Chlorthalidon	Uống	25-100 mg
Indapamid	Uống	2,5 mg
Xipamid	Uống	20 - 40 mg

Hiệu lực lợi tiểu: Tương đương thuốc thiazid.

Nhóm III. Thuốc lợi tiểu quai Henle

Hiệu lực: Cao nhất trong các thuốc lợi tiểu. Theo cấu trúc gồm các loại:

a. Thuốc cấu trúc kiểu Mersalyl

Mersalyl: Là dẫn chất acid

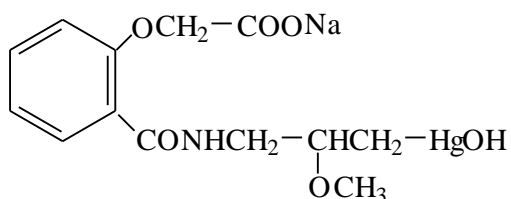
2-carboxamid phenoxyacetic.

Do độc tính của Hg

hiện nay không sử dụng.

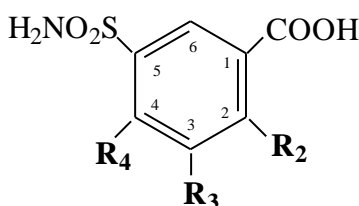
Thuốc kiểu mersalyl (cấu trúc acid phenoxyacetic là: **Acid ethacrylic**

Chỉ định: Phù do suy tim, bệnh gan. Người lớn uống 50-150 mg/24 h.



b. Thuốc dẫn chất acid 5-sulfonamid-2(3)-amino benzoic

Công thức chung:



Cơ chế tác dụng lợi tiểu: ức chế tái hấp thu Na^+ và Cl^- chủ yếu trên quai Henle.

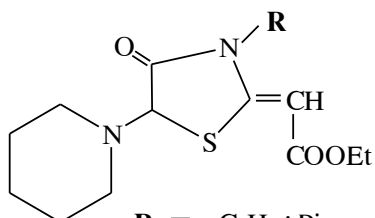
Bảng 5.11. Thuốc dẫn chất acid 5-sulfonamid-2 (3)-amino benzoic

Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Furosemid	Uống	40-80 mg/24 h
Bumetamid	Uống	1-4 mg/24 h
Piretanid	Uống	6-12 mg/24 h

c. Thuốc lợi tiểu tác động quai cấu trúc khác:

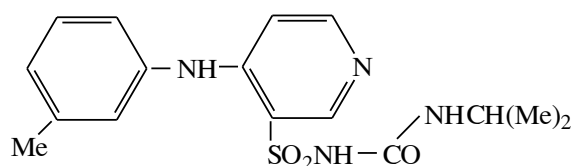
Đã sử dụng: Etozoline: Người lớn uống 400-800 mg/24 h.

Torasemide: Người lớn uống 5-20 mg/24 h.



R = -C₂H₅ : Piprozoline

= -CH₃ : Etozoline



Torasemide

Đặc điểm: Cấu trúc không có sulfonamid; hiệu lực tương đương furosemid.

Thuốc nhóm 1, 2, 3 thải khoáng làm giảm mức kali/máu; gọi là thuốc lợi tiểu thải kali.

Nhóm IV: Thuốc lợi tiểu giữ kali

Cấu trúc:

1. *Steroid:* Spironolacton, canrenon và canrenoat kali.

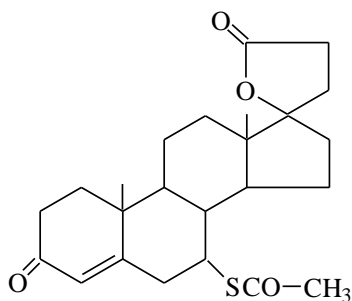
2. *Không steroid:* Amilorid, triamteren.

Cơ chế tác dụng:

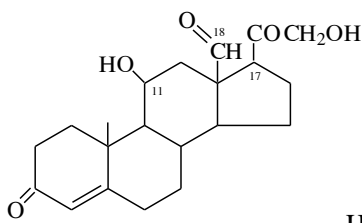
Đối kháng aldosteron (minealocorticoid vỏ thượng thận điều hành tái hấp thu các chất điện giải ở ống thận).

Bảng 5.12. Thuốc lợi tiểu giữ kali

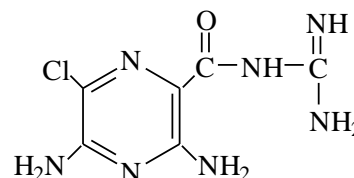
Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Amilorid	Uống	5-20 mg/24 h
canrenon	Uống	50-200 mg/24 h
Spironolacton	Uống	75-400 mg/24 h
Triamteren	Uống	200 mg/24 h



Spironolaton



Aldosteron



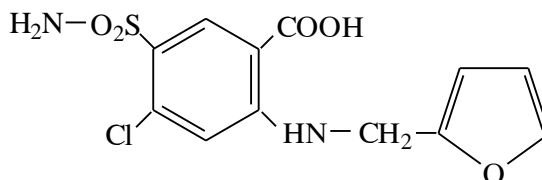
Amilorid

Nhóm V: Thuốc lợi tiểu thẩm thấu

Cơ chế tác dụng: Lọc nhanh qua cầu thận, đạt nồng độ, tăng áp suất thẩm thấu kéo nước → tăng nước tiểu. Dùng phổ biến là Mannitol.

5.2. MỘT SỐ THUỐC THÔNG DỤNG:

FUROSEMID



Công thức: C₁₂H₁₁ClN₃O₅S

Ptl : 330,74

Tên KH: Acid 4-Cloro-2-[(2-furano)methylamino]-5-sulfamoyl benzoic

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng ánh vàng nhạt; biến màu/ánh sáng. Tan/ ethanol, cloroform, methanol, aceton; khó tan/ nước. Tính acid yếu nên tan trong NaOH loãng.

Định tính:

- SKLM hoặc phổ IR, so với furosemid chuẩn.
- Hấp thụ UV: λ_{MAX} ở 228; 270 và 333 nm (NaOH 0,1 M).

Định lượng:

- Acid-base/ DMF; NaOH 0,1 M/ethanol.
- Quang phổ UV, đo ở 270 nm (NaOH 0,1 M).

Tác dụng: Lợi tiểu hiệu lực cao; phát huy tác dụng nhanh, kéo dài 4-6 h.

Chỉ định: Phù do tim, gan thận; Phù phổ cấp; Tăng huyết áp.

Người lớn uống 20-80 mg/lần/24 h. Cấp: Tiêm IM, IV 20-40 mg/lần.

Trẻ em uống 1-2 mg/kg/24 h hoặc tiêm IV 0,5-1 mg/kg.

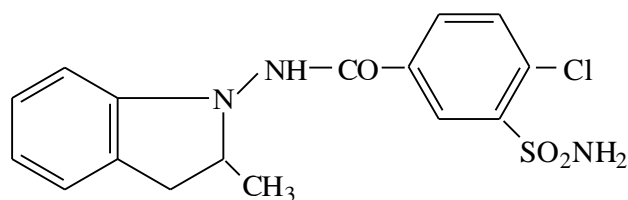
Tác dụng phụ: Mất cân bằng điện giải, giảm K^+ /máu nhanh và trầm trọng.

Chống CD: Xơ gan, đái tháo đường.

Thận trọng: Suy gan-mật; đang dùng thuốc digitalis (mắt kali).

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

INDAPAMID



Biệt dược: Natrilix; Damide

Công thức: C₁₆H₁₆ClN₃O₃S

Ptl : 365,83

Tên KH: 4-Chloro-3-sulfamoyl-N-(2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl) benzamid

Tính chất: Bột trắng ánh vàng; không tan/ nước; F \approx 161°C. Tan nhẹ trong ether; tan trong ethanol, NaOH loãng (tính acid).

Định tính:

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 242 nm (10 mg/lít Et-OH);
- Sắc ký hoặc phổ IR, so với chuẩn.
- Đun nóng d.d. chất thử / NaOH, giải phóng NH₃; acid hóa: Khí SO₂ bốc ra làm đen giấy tẩm chì acetat.

Định lượng: Quang phổ UV: đo ở 242 nm (ethanol).

Tác dụng: Cấu trúc không thiazid; lợi tiểu \approx thiazid. $t_{1/2} \approx$ 14 h.

Chỉ định: Phù do tim, gan, thận; Tăng huyết áp.

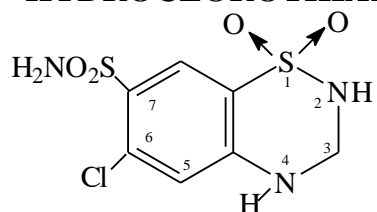
Liều dùng: Người lớn uống 2,5-5 mg/lần/24 h.

Dạng bào chế: Viên 1,25; 2,5 và 5 mg.

Tác dụng phụ: Mất cân bằng điện giải. Tăng glucose, lipid/máu

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

HYDROCLOROTHIAZID



Biệt dược: Chlorosulthiadil; Diclotrid

Công thức: C₇H₈ClN₃O₄S₂

Ptl : 297,73

Tên KH: 6-Cloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,2-dioxyd

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi; F ≈ 268° C. Tan nhẹ/ nước, methanol; không tan/ ether, cloroform; tan tự do trong d.d. NaOH, DMF.

Hóa tính: Tính acid do 2 H (2,3) linh động.

Định tính: Các phản ứng hóa học chung; hấp thụ UV.

Sắc ký hoặc phổ IR, so với chuẩn.

Định lượng: Acid-base/ DMF; tetrabutylammonium hydroxid 0,1 M; đo thế.

Chỉ định: Phù do tim, gan, thận; Tăng huyết áp.

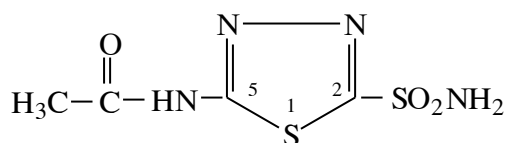
Liều dùng: Người lớn uống 25-100 mg/lần; 1-2 lần/24 h.

Trẻ em uống 2 mg/kg/24 h; chia 2 lần.

Tác dụng phụ, chống chỉ định: Như nói ở phần chung.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

ACETAZOLAMID



Công thức: C₄H₆N₄O₃S₂

Ptl : 222,24

Tên KH: N-(2-Sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl) acetamid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng ánh vàng nhạt, không mùi. Khó tan/ nước; tan/ ethanol; tan dễ/ acid và kiềm (lưỡng tính).

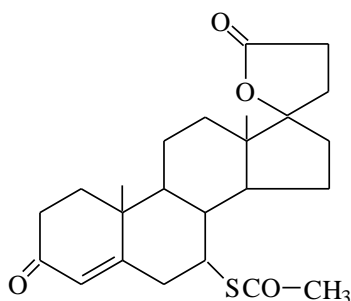
Tác dụng: Phong bế enzym *Carbonic anhydrase* ở ống lượn gần, lợi tiểu. Thời gian tác dụng: 8-12 h.

Chỉ định: Glaucom, chuẩn bị cho phẫu thuật thủy tinh thể; Phối hợp trị động kinh.

Tác dụng phụ: Hiệu lực lợi tiểu thấp, mất cân bằng điện giải ít trầm trọng.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

SPIRONOLACTON



Tên khác: Spirolactone

Công thức: C₂₄H₃₂O₄S

Ptl : 416,6

Tính chất: Bột màu trắng; biến màu ngoài ánh sáng. Không tan trong nước; tan trong ethanol, methanol, ether;

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký, so với chất chuẩn.

Hòa vào acid sulfuric 50%, soi đèn UV: Huỳnh quang xanh lục-vàng.

Định lượng: Quang phổ UV; đo ở λ_{MAX} 238 nm (methanol)

Tác dụng: Tác dụng trên ống lượn xa gây lợi tiểu, không thải kali.

DDH: Trong cơ thể chuyển hóa thành canrenon hoạt tính lợi tiểu. Phát huy tác dụng sau uống 2-3 ngày, kéo dài.

Chỉ định:

- Phối hợp với thuốc lợi tiểu mất kali chống phù, tăng huyết áp.
- Cường aldosteron (uống đơn độc).

Liều dùng: Người lớn uống 75-400 mg/24 h; chia 2-4 lần; đợt ít nhất 5 ngày.

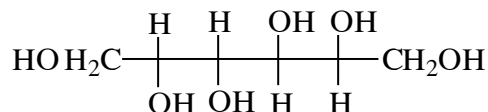
Trẻ em uống 1-3 mg/kg/24 h; chia 2-4 lần.

Dạng bào chế: Viên 25; 50 và 100 mg.

Tác dụng phụ: Mệt mỏi, đau đầu.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

MANNITOL



Công thức: C₆H₁₄O₆

Ptl : 182,2

Tên khoa học: D-Mannitol

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị ngọt mát. F = 165-170°C. Dễ tan trong nước và dung dịch kiềm; tan nhẹ trong ethanol.

Tác dụng: Không sinh năng lượng.

Truyền, tiêm IV: Thải nhanh qua nước tiểu trước khi chuyển hóa, tạo áp suất thẩm thấu kéo nước, gây lợi tiểu.

Dược ĐH: Không vượt qua hàng rào máu-não; khó vào dịch mắt.

Chỉ định:

- Lợi tiểu giải độc: Người lớn truyền chậm 50-100 mg (dung dịch 5-25%).
- Tăng áp lực nội sọ, tăng nhãn áp:
 - Người lớn, truyền 1,5-2 g/kg/30-60 phút (d.d. 15-25%).
 - Trẻ em, liều đề nghị, tiêm IV hoặc truyền 1-2 g/kg.
- Bí đái sau mổ, sau chấn thương: Truyền 2 g/kg, dung dịch 15-20%.

Dạng b/c: Chai 250 và 500 ml dung dịch 5; 10;15 và 20%; ống 50 ml d.d. 25%.

Tác dụng phụ: Liều cao làm mất nhiều dịch cơ thể, mất cân bằng điện giải.

Chống chỉ định: Trạng thái mất nước; suy tim, suy thận nặng. Tiêm IM và tiêm dưới da (do nồng độ cao).

Bảo quản: Tránh ẩm.

Dung dịch nồng độ cao có thể kết tinh trong quá trình bảo quản, xử lý bằng đặt vào chỗ nóng cho tan lại hết trước khi dùng.

BÀI 6: HORMON VÀ THUỐC TRỊ RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

MỤC TIÊU

Kiến thức:

1. Phân tích được sự liên quan giữa cấu trúc hóa học với những tính chất lý hóa và tác dụng dược lực.
2. Trình bày được tính chất lý hóa, phương pháp tổng hợp và phương pháp kiểm nghiệm của các Hormon thông dụng

Kỹ năng:

1. Nhận diện được cấu trúc hóa học của các thuốc thông dụng, vẽ được cấu trúc của các Hormon
2. Vận dụng được những kiến thức về tính chất lý hóa để giải thích được tác dụng dược lực của các thuốc Hormon

Thái độ:

1. Đánh giá được tính quan trọng, tính ứng dụng của môn học trong thực hành nghề nghiệp
2. Thể hiện tác phong nghiêm túc, thận trọng, chính xác, tỉ mỉ, tiết kiệm trong quá trình học tập và trong thực hành nghề nghiệp.

NỘI DUNG

Hormon và vai trò sinh học:

Hormon là những chất được tiết ra từ các tuyến nội tiết; theo máu tới các cơ quan đích thể hiện hoạt tính sinh học.

Vai trò sinh học của hormon:

Điều tiết chức năng sinh lý của người và động vật: Sinh trưởng, phát triển, chuyển hóa vật chất, duy trì nồng độ glucose/máu ổn định v.v...

Rối loạn hoạt động tuyến → Bệnh nội tiết, ví dụ:

- Cường năng tuyến giáp gây bệnh Basedow.
- Tuyến yên: Cường năng tạo người khổng lồ; thiếu năng tuyến gây lùn.
- Thiếu năng tuyến tụy gây bệnh đái tháo đường.

Đặc điểm hoạt động hormon:

- Hoạt tính sinh học cao; bị phân hủy nhanh sau tác dụng.
- Tự điều tiết: Nồng độ hormon/ máu điều tiết tăng-giảm tiết của tuyến.
- Chi phối lẫn nhau: Tuyến yên chi phối nhiều tuyến khác.

Thuốc hormom:

Phân loại thuốc:

1. Theo tuyến nội tiết, bao gồm hormon thiên nhiên:

- Hormon tuyến tụy: Insulin, glipizide v.v...
- Hormon tuyến giáp và thuốc kháng giáp: Thyroxin, propylthiouracin, ...
- Hormon vỏ thượng thận: Hydrocortison, prednisolone v.v...

2. Các chất BTH và TH toàn phần có hoạt tính hormon tuyến.

Ưu điểm các chất BTH và TH có hoạt tính hormon:

- Hoạt tính cao, kéo dài tác dụng hơn hormon thiên nhiên.

- Hạn chế tối thiểu tác dụng phụ khi dùng thuốc.
- Chủ động sản xuất với sản lượng lớn, hạ giá thành.

Ghi chú: Phân loại theo cấu trúc không thuận lợi vì nhiều tuyến có hormon cùng cấu trúc, ví dụ: Hormon vỏ thượng thận, hormon sinh dục đều cấu trúc steroid...

Chỉ định:

1. Điều trị thay thế:

- Khi thiếu năng tuyến nào thì dùng thuốc hormon tuyến đó khắc phục.
- Khi ưu năng tuyến thì điều trị bằng thuốc đối kháng, kìm hãm tuyến.

2. Mục đích khác: Ví dụ: Dùng thuốc corticoid chống viêm, chữa hen phế quản, chống thải ghép tạng; uống chất hoạt tính progestogen để tránh thụ thai...

Nội dung

- Hormon sinh dục nữ và nam; thuốc tránh thai.
- Hormon vỏ thượng thận và thuốc corticoid
- Hormon tuyến tụy và thuốc chống đái tháo đường.
- Hormon tuyến giáp và thuốc kháng giáp.
- Hormon thụ sau tuyến yên.

1. Hormon sinh dục nữ

(Estrogen và các progestogen).

1.1 Các estrogen

Hormon buồng trứng: Estron, estradiol

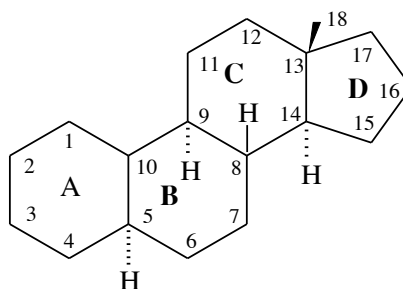
Xuất hiện ở nữ 12-13 tuổi, duy trì các đặc tính phái nữ: Kinh nguyệt, tích mỡ dưới da, giọng nói thanh, dáng đi mềm mại v.v...

Thuốc hormon: Estradiol và các chất hoạt tính tương tự, gọi chung là các “*estrogen*”.

1.1.1 Các estrogen steroid:

Cấu trúc:

Khung cơ bản là **Estran**
(steroid 18 carbon)



Khung estran

a. Nguồn gốc thiên nhiên: Estrol, estrone, estradiol (polyestradiol, estropiat...)

b. Thuốc BTH và TH: Ethinylestradiol, mestranol v.v... (Bảng 10.1).

Tác dụng: Hoạt tính estrogen nhưng không hoàn toàn như estradiol.

Bảng 10.1. Thuốc estrogen steroid BTH

Tên thuốc	Chỉ định	Liều dùng
Ethinylestradiol	ĐT thay thế, tránh thai	Uống 10-50 µg/24 h
Hydroxyestron	Viêm âm đạo	Dùng ngoài

Mestranol	Phối hợp tránh thai	Uống 0,05 mg/24 h
Promestrien	Mãn kinh, viêm âm đạo	Dùng ngoài
Quinestrol	Rối loạn KN, tránh thai	Uống, dùng ngoài

1.1.2. Các estrogen không steroid:

Cấu trúc: Dẫn chất ethylen và tương tự.

Bảng 10.2. Thuốc estrogen không steroid

Tên thuốc	Chỉ định	Liều dùng
Chlorotrianisen	UT tuyến TL, mãn kinh	Uống 12-25 mg/24 h
Dienestrol	Viêm âm đạo mãn kinh	Bôi krem 0,01%
Diethylstilbestrol	UT vú, TLT; mãn kinh	Uống 1-20 mg/24 h
Fosfestrol	UT tuyến TL	IV. 300-600 mg/24 h
Raloxifen	Xốp xương, UT vú	Uống 60 mg/24 h

Tác dụng: Hình như thuốc không steroid tương thích với estradiol về cấu hình và kích cỡ phân tử nên có một phần hoạt tính estrogen.

Chỉ định: Phòng, trị ung thư vú và tuyến tiền liệt; rối loạn tiền mãn kinh.

1.2 Một số thuốc:

Estradiol

Nguồn gốc: Hormon buồng trứng. Điều chế bằng khử hóa estron.

Hiệu lực cao nhất trong các chất estrogen thiên nhiên.

Đồng phân 17 β mạnh hơn đồng phân 17 α khoảng 40 lần.

Dạng dùng: Ester: benzoat, cypionat, propionat, enantat, undecylat, valerat.

Estradiol valerat

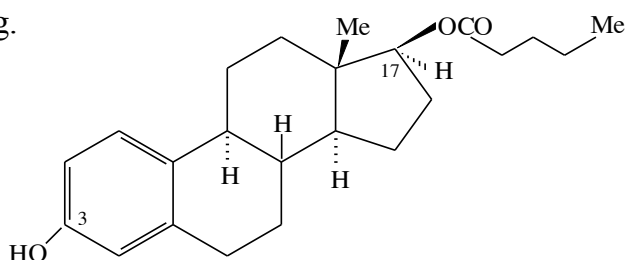
Nguồn gốc: Nội tiết tố buồng trứng.

Công thức: C₂₃H₃₂O₃

ptl: 356,5

Tên KH: 3-Hydroxyestra-

-1,3,5(10)-trien-17 β -yl pentanoat



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi hoặc mùi nhẹ.

Không tan trong nước; tan trong methanol, dầu thực vật.

Định tính:

- Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

- Với thuốc thử sulfomolyptic, soi đèn UV: Huỳnh quang màu xanh.

Định lượng: Quang phổ UV; đo ở 280 nm (Et-OH); E(1%, 1 cm) = 58.

Tác dụng: Hoạt tính estrogen thiên nhiên.

Thủy phân trong cơ thể giải phóng estradiol phát huy tác dụng.
DDH: Uống, bôi da đều hấp thu; thời hạn tác dụng ngắn.

Chỉ định:

- Thiếu năng sinh dục nữ; mãn kinh (Điều trị thay thế).
Uống: 1-2 mg/24 h; đặt thuốc đạn 4 mg/24 h; bôi kem âm đạo.
Cấy dưới da: 25-100 mg/lần/4-8 tháng; Tiêm IM 1-5 mg/2 tuần.
- Phối hợp điều trị ung thư tuyến tiền liệt, tuyến vú.

Dạng b/c: Viên 1 và 2 mg. Dung dịch tiêm/dầu: 50; 100 và 200 mg/5 ml.
Kem bôi âm đạo 0,01%. Thuốc cấy dưới da 2 và 8 mg.

Tác dụng KMM:

- Giữ Na⁺ và nước gây phù; rối loạn tim-mạch, tuần hoàn.
- Suy gan (vàng da); đau đầu, mệt mỏi; tăng calci/huyết.

Chống chỉ định: Chung cho các estrogen.

- Huyết thống hoặc ung thư vú và cơ quan sinh dục; mang thai.
- Bệnh tim-mạch, huyết khối, chảy máu tử cung; suy gan, thận.

Thận trọng: Động kinh, hen phế quản, đau nửa đầu.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Ethinylestradiol

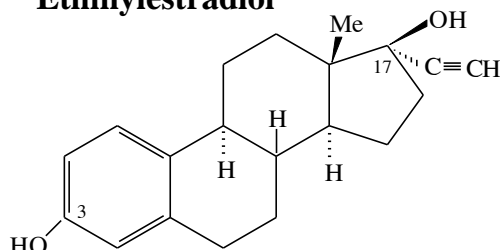
Tên khác: Ethinyloestradiol

Công thức:

C₂₀H₂₄O₂ ptl: 296,4

Tên KH: 19-Nor-17 α -pregna-

-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng kem/vô định hình, không mùi.

Không tan trong nước; tan trong ethanol và kiềm loãng (acid yếu).

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng: Acid-base/dung môi hữu cơ (acid yếu).

Dùng AgNO₃ để tăng linh động H⁺ (tương tự định lượng barbiturat).

Tiến hành: Hòa 0,2 g vào 40 ml tetrahydrofuran; thêm 5 ml AgNO₃ 10%.

Chuẩn độ bằng NaOH 0,1 M; đo điện thế.

Hoạt tính estrogen: Hoạt lực > estradiol.

Dược ĐH: SKD uống khoảng 40%.

Chỉ định:

- Điều trị thay thế: Uống 10-50 μ g/24 h.
- Vô kinh: Uống 50 μ g/lần; 3 lần/24 h; 14 ngày đầu chu kỳ >
> uống một thuốc progestogen cho 14 ngày sau của chu kỳ.
- Ung thư tuyến tiền liệt và tuyến vú: Uống 0,1-3 mg/24 h.
- Tránh thai: Phối hợp với levonorgestrel (xem viên tránh thai).

Dạng bào chế: Viên 0,02; 0,05 và 0,5 mg.

Tác dụng KMM, chống chỉ định: Tương tự các estrogen khác.

Bảo quản: Tránh ánh sáng. Tránh tiếp xúc trực tiếp da, niêm mạc.

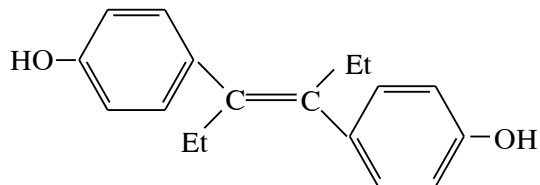
Đọc thêm: **Diethylstilbestrol**

Tên khác: Stilboestrol

Công thức:

$C_{18}H_{20}O_2$ ptl: 268,4

Tên KH: 4,4'-(1,2-Diethyl-1,2-ethenediyl) bis phenol



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng.

Không tan trong nước; tan trong alcol, dung dịch kiềm hydroxid.

- Nhóm - OH phenol tạo ester với acid: Diethylstilbestrol dipropionate...

Hoạt tính estrogen: \approx estradiol; đồng phân *cis* = 1/10 đồng phân *trans*.

Chỉ định: Phối hợp trị ung thư vú hoặc tuyến tiền liệt. Dùng đường uống.

Ung thư vú: 10-20 mg/24 h. Ung thư tuyến tiền liệt: 1-3 mg/24 h.

Còn dùng chống teo tử cung mãn kinh: Đặt 1 mg/lần/24 h.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

* **Thuốc kháng estrogen** (Anti-estrogenic)

Tác dụng: Kích thích rụng trứng, kích hoạt sinh sản (chống vô sinh).

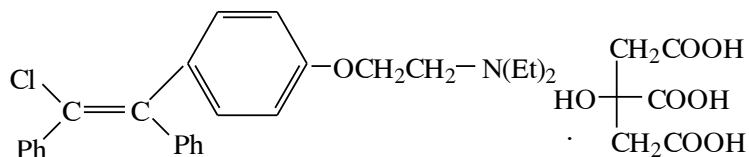
Danh mục thuốc: Clomiphene, cyclofenil, ormeloxifene

Clomiphen citrat

Công thức:

$C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$

ptl: 598,1



Tên KH:

2-[4-(2-Chloro-1,2-diphenylvinyl)phenoxy]triethylamin dihydrogen citrat

Dược dụng: Hỗn hợp (50:50) 2 đồng phân *cis* (*Z*) và *trans* (*E*)

(Tên riêng: *Z* = Zuclomiphen; *E* = Enclomiphen)

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng- vàng nhạt.

Tan vừa trong nước, Et-OH, cloroform; dễ tan trong Me-OH.

Hoạt tính: Kích thích tuyến yên tiết hormon hướng sinh dục nữ.

Hoạt tính oestrogenic kèm anti-oestrogenic liên quan đồng phân *E*.

Thời hạn tác dụng \approx 5 ngày.

Chỉ định: Nữ vô sinh do không rụng trứng.

Uống 50 mg/lần/24 h; trong 5 ngày, từ ngày thứ 5 chu kỳ kinh nguyệt.

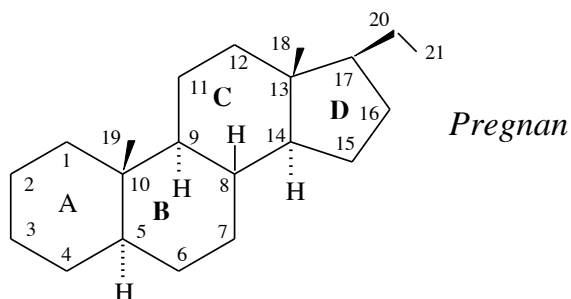
Nếu chưa hiệu quả: Uống đợt 2 liều gấp đôi, trong 5 ngày; nên bắt đầu sau đợt đầu 30 ngày. Qua > 3 kỳ kinh mới có thể có kết quả.

Tác dụng KMM: Hoa mắt, buồn nôn tạm thời. Sau 1 lần dễ vỡ kế hoạch.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

II. Thuốc progestogen (còn gọi thuốc progestin)

Cấu trúc: Khung cơ bản là **Pregnan** (21 carbon, 17β-ethyl):



Bảng 10.3. Một số thuốc progestogen TH, BTH

Tên thuốc	Chỉ định chủ yếu; Liều dùng			
	(1)	(2)	(3)	(4)
Dehydroprogesteron (Dydrogesteron)	Uống: 10 mg/lần		+	+
Levonorgestrel	Uống: 75-250 µg/24 h	Uống: 35 µg/12 h		
Norethindron	5-20 mg/24 h	+	60 mg/24 h	
Ethisteron	10-20 mg/24 h			
Gestronol			IM: 5 ngày/lần 200-400 mg	
Hydroxyprogesteron	IM: 7 ngày/l 250-500 mg			
Desogestrel		+		
Linoestrenol		+		
Norethynodrel		+		

Ghi chú: (1). Rối loạn kinh nguyệt, điều trị thay thế (2). Tránh thai
(3). Ung thư vú, tuyến tiền liệt (4). Lạc nội mạc tử cung

Phân loại: Gọi chung là các **progestogen** gồm:

a. Hormon thiên nhiên: Progesteron, hormon hoàng thể.

Hoạt tính: Tăng sinh nội mạc tử cung; giữ chắc bào thai ở dạ con; kích thích phát triển nhau thai. Ngăn cản rụng trứng tiếp sau.

b. Thuốc TH, BTH:

Medroxyprogesteron, norethisteron, levonorgestrel... (Bảng 10.3).

Hoạt tính: Không đầy đủ hoạt tính progestogen như progesteron.

Chỉ định chung:

- Đau bụng kinh, vô kinh, chảy máu tử cung, lạc nội mạc tử cung.

- Phối hợp với thuốc estrogen trong liệu pháp tránh thai.
- Thay thế sau mãn kinh.
- Phòng và phối hợp trị ung thư tử cung, ung thư tuyến vú.
- Phòng xảy thai.

*** Một số thuốc:**

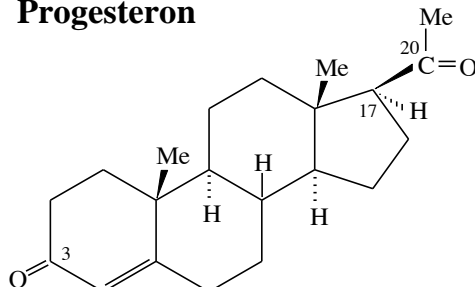
Nguồn gốc: Hormon hoàng thể.

Công thức:

$C_{21}H_{30}O_2$ ptl: 314,5

Tên KH: Pregn-4-en-3,20-dion

Progesteron



Điều chế: BTH từ diosgenin (chiết từ cây họ *Dioscorea*).

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng ánh vàng sáng; dễ biến màu.

Không tan trong nước; tan trong ethanol; tan khó trong ether, dầu thực vật.

Định tính: Phổ IR và sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng: Quang phổ UV; đo ở 241 nm (ethanol).

Dược động học: Uống kém hiệu quả. $t_{1/2} \approx$ vài phút.

Hấp thu qua đặt trực tràng, âm đạo và tiêm bắp.

Chỉ định: Các chỉ định phổ biến nhất của progesteron gồm:

- Vô kinh: Tiêm IM 50 mg/24 h hoặc đặt âm đạo 200-400 mg/24 h.

Từ ngày thứ 12 kỳ kinh nguyệt, tới khi có kinh.

- Chảy máu tử cung, loạn chức năng sinh dục nữ:

Tiêm IM 5-10 mg/24 h; trong 5-10 ngày trước ngày dự kiến có kinh.

Dạng bào chế: D.d. dầu, ống 10 và 25 mg/ml; Thuốc đạn 200 mg.

Tác dụng KMM: Tích nước (phù); tăng men gan, thận, tim-mạch.

Thận trọng: Suy gan, thận; bệnh tim-mạch, hen; động kinh, đau nửa đầu, suy tinh thần; mang thai; huyết khối, tai biến mạch não v.v...

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Medroxyprogesteron acetat

Nguồn gốc: D/c của progesteron; tổng hợp hóa học từ DPA.

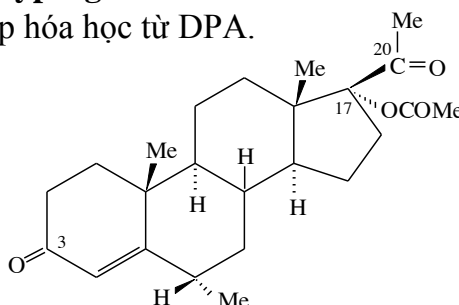
Công thức:

$C_{24}H_{34}O_4$ ptl: 386,5

Tên KH:

6 α -Methyl-3,20-dioxopregn-4-en-17-yl acetat

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng.



Không tan trong nước; tan nhẹ trong Et-OH; tan trong cloroform, dioxan.

Tác dụng: Hoạt tính progestogen; tác dụng kéo dài. Uống dễ hấp thu.

Chỉ định: Các mục tiêu điều trị tương tự progesteron.

- Chứng đa kinh hoặc vô kinh; điều trị thay thế:

- Uống 2,5-10 mg/24 h, từ ngày thứ 15-21 chu kỳ kinh nguyệt.
- Lạc nội mạc tử cung: Tiêm IM 50 mg/lần/tuần; trong 6 tháng.
- Tránh thụ thai: Tiêm IM 150 mg/lần/3 tháng.
- Ung thư vú: Uống 100-500 mg/24 h hoặc tiêm IM 0,4-1 g/lần/tuần.

Tác dụng KMM: Tương tự progesteron.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Levonorgestrel

Công thức:

$C_{21}H_{28}O_2$ ptl: 312,4

Tên KH: (-)-13 β -Ethyl-17 β -hydroxy-
-18,19-dinor-17 α -preg-4-
-en-20-yn-3-on

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng.

Không tan trong nước; tan nhẹ trong alcol.

Tính acid yếu. $[\alpha]_D^{20} = -26 \pm 5^\circ$ (cloroform).

Tác dụng: Kìm hãm tăng sinh nội mạc, giảm tiết dịch cổ tử cung làm tinh trùng khó di chuyển, khó thụ thai.

Đồng phân tả tuyền hiệu lực cao hơn norgestrel (racemic).

DDH: Uống hấp thu nhanh; chuyển hóa bước đầu ở gan; phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định:

- **Tránh thai:** Uống 0,035 mg/24 h, đơn độc hoặc phối hợp với estrogen.
- **Tránh thai khẩn:** Trong 72 h uống 2 lần, 0,75 mg/lần, cách nhau 12 h.
- **Phối hợp điều trị thay thế ở người mãn kinh:**

Uống 75-250 μ g/24 h; đợt 10-12 ngày trong chu kỳ kinh nguyệt.

Dạng bào chế: Thuốc cấy dưới da; Viên tránh thai.

Tác dụng KMM: Tương tự progesteron.

Chống chỉ định: Mang thai; chảy máu âm đạo bất thường.

Viêm tắc tĩnh mạch (huyết khối), bệnh gan.

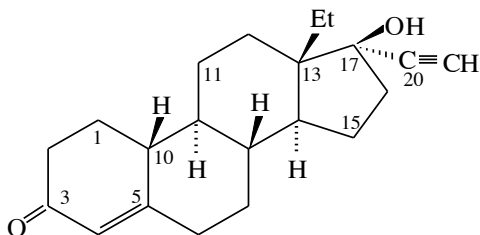
Bảo quản: Tránh ánh sáng.

* **Thuốc kháng progestogen** (Anti-progestogenic)

Tác dụng: Phong bế thụ thể, trung hòa hoạt tính của progesteron trên tử cung.

Chỉ định: Tránh thụ thai; gây sảy thai trong 2 tháng đầu.

Danh mục thuốc: Mifepriston, epostan...

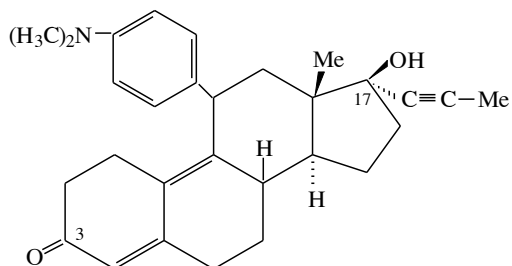


Mifepriston

Công thức:

$C_{29}H_{35}NO_2$ p.t.l : 429,6

Tên KH: 11-(Dimethylaminophenyl)-
-17 β -hydroxy-17 α -(prop-1-ynyl)estra-
-4,9-dien-3-on



Tính chất: Bột màu trắng.

Tác dụng: Kháng progesteron.

Chỉ định:

- Tránh mang thai: Uống liều đơn 600 mg tác dụng trong 49 h; sau 36-48 h đặt âm đạo 1 mg prostaglandin (hoặc uống 0,4 mg).

- Gây sảy thai chết lưu: Uống 600 mg/24 h; 2 ngày liên tiếp.

Sau 72 h không đạt mục đích, chuyển phương pháp khác.

Chống chỉ định: Nữ khó mang thai, > 35 tuổi; dễ chảy máu.

Suy thượng thận, hen hoặc nghẽn đường thở, bệnh tim-mạch.

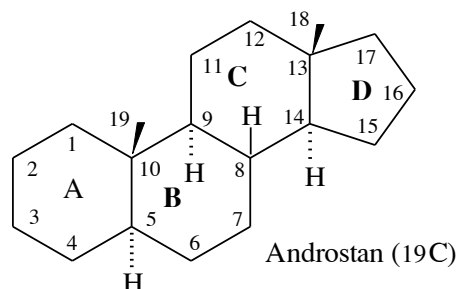
Bảo quản: Tránh ánh sáng.

2. Hormon sinh dục nam

2.1 Đặc điểm chung và phân loại:

Cấu trúc: Steroid

Khung cơ bản là **Androstan**
(steroid 19 carbon):



Phân loại:

Gọi chung là các chất “**androgenic**” gồm:

- **Hormon thiên nhiên:** Testosteron và 5 α -hydrotestosteron.
+ Testosteron có hoạt tính mạnh và trội ở cơ bắp.
+ 5 α -hydrotestosteron hoạt tính trội trên tinh hoàn, tuyến tiền liệt.
- **Thuốc BTH:** Methyltestosteron, nandrolon, mesterolon,...(bảng 10.4).

Tác dụng: Hoạt tính androgen tương tự testosterone.

Chỉ định chung:

- Thiếu năng sinh dục nam; mất tinh hoàn (điều trị thay thế).
(không chữa được chứng vô sinh ở nam giới).
- Thiếu năng tuyến yên: thiếu niên nam chậm dậy thì hoặc chậm lớn.

Bảng 6.4. Một số chất hoạt tính androgen BTH

Tên thuốc	Chỉ định / Liều dùng (uống)		T/d KMM chủ yếu
	Thay thế	Ung thư vú	
Drostanolon		100 mg/lần/8 h	androgenic (nữ)
Fluoxymesteron	5-20 mg/24 h	40 mg/24 h	Hại gan
Methyltestosteron	10-50 mg/24 h	25-100 mg/24h	
Mesterolon		10-20 mg/24 h	androgenic (nữ)
Nandrolon		50 mg/3 tuần	androgenic (nữ)
Oxymetholon	Bổ dưỡng: 1-5 mg/kg/24 h		Hại gan
Stanozolol	Huyết khối: Uống 10 mg/24 h		Hại gan

2.2 Một số thuốc:

Testosterone

Nguồn gốc: Hormon thiên nhiên; điều chế bằng BTH tổng hợp từ diosgenin.

Dược dụng: Ester: acetat, cipionat, decanoat, enantate, propionat...

Testosteron propionat

Công thức:

$C_{22}H_{32}O_3$ ptl: 344,5

Tên KH: 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl propionat

Điều chế: BTH từ diosgenin.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng kem; biến màu do ánh sáng.

Không tan trong nước; tan trong EtOH và các d/m hữu cơ, dầu thực vật.

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng: Quang phổ UV: Đo ở 240 nm (EtOH); E(1%, 1 cm) = 490.

DDH: Uống SKD thấp (2%); cấy ướn da, tiêm IM hiệu quả. $t_{1/2}$ 10-20 phút.

Chỉ định:

- Thiếu năng sinh dục nam : Cấy dưới da 200-600 mg/lần/8 tháng;
hoặc tiêm IM dung dịch dầu 10-50 mg/lần; 2- 3 lần/ tuần.
- Nữ: Ung thư vú tiền mãn kinh: Tiêm dưới da 100 mg/lần; 3 lần/tuần.

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm trong dầu 25 và 50 mg/ml.

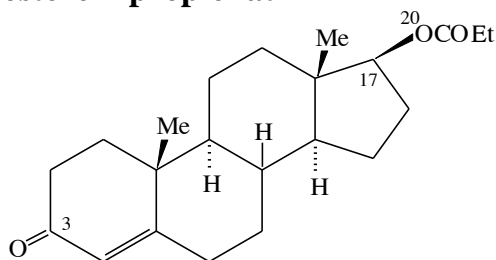
Tác dụng KMM: Chung cho các chất androgen.

- Gây phù do giữ Na^+ kèm giữ nước. Suy gan (vàng da).
- Nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt với nam giới.
- Đóng sụn sớm làm hạn chế phát triển chiều dài xương.
- Nữ: Rối loạn kinh nguyệt, teo tuyến vú, giảm tiết dịch tử cung,...

Chống chỉ định: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú. Trẻ nam < 15 tuổi.

Nam: Ung thư biểu mô, tuyến tiền liệt.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

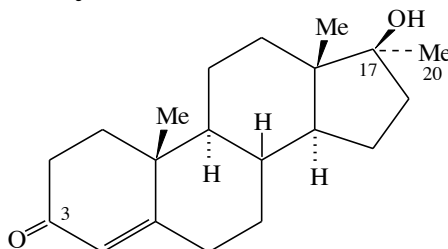


Methyltestosteron

Công thức:

$C_{20}H_{30}O_2$ ptl: 302,5

Tên KH: 17 β -Hydroxy-17 α -
-methylandro-4-en-3-on



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng-vàng nhạt; biến màu do ánh sáng.

Khó tan trong nước; tan trong dm hữu cơ; tan vừa/dầu thực vật.

Tác dụng: Tương tự testosterone. Uống, ngậm dưới lưỡi đạt hiệu quả cao.

Chỉ định:

- Điều trị thay thế: Uống 10-50 mg/24 h hoặc ngậm 5-25 mg/24 h.
- Ung thư vú mãn kinh: Ngậm 25-100 mg/24 h (nếu uống phải gấp đôi liều).

Chống chỉ định: Suy, viêm gan.

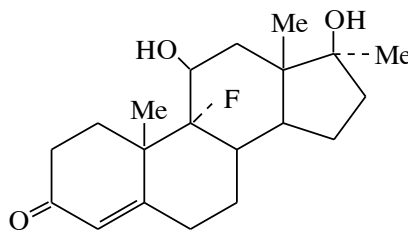
Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Tự đọc: Fluoxymesteron

Công thức:

$C_{20}H_{29}FO_3$ ptl : 336,4

Tên KH: 9 α -Fluoro-11 β -hydroxy-
-17 α -methyltestosterone



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Không tan / nước; tan nhẹ trong alcol.

Hoạt tính androgen: > methyltestosteron.

Chỉ định: Nam thiếu năng sinh dục: Uống 2,5-10 mg/24 h; đợt 4-6 tháng.

Nữ ung thư vú sau mãn kinh: Uống 40 mg/24 h.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

3. Hormon vỏ thượng thận

3.1 Hormon tuyến thượng thận:

- Phần tủy tiết adrenalin và nor-adrenalin.
- Phần vỏ tuyến tiết ra các hormon steroid, gồm hai loại:
 - Glucocorticosteroid (GC):* Cortison và hydrocortison
 - Mineralocorticosteroid (MC):* Aldosteron điều hòa khoáng.

3.2 Thuốc glucocorticoid (GC):

Cấu trúc: Steroid.

Khung cơ bản là **Pregnan**

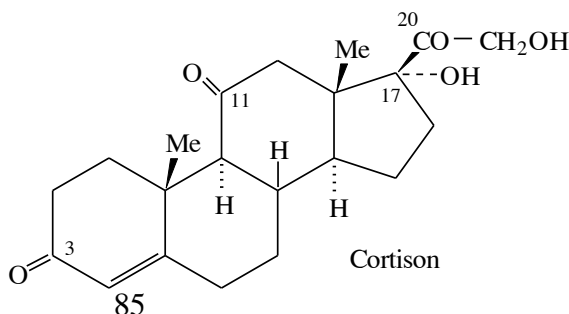
(\approx các progestogen)

Hầu hết là dẫn chất

21-ol-3,20-dion pregna-4-en,

ví dụ: **Cortison**

Phân loại, vai trò sinh học:



- **GC thiên nhiên:**
Cortison và hydrocortison.

Hoạt tính sinh học:

- Điều hòa chuyển hóa protid, glucid, lipid.
- Điều hòa tỷ lệ tế bào máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu).
- Điều hòa thành phần dịch não tủy và dẫn truyền thần kinh.
- ức chế miễn dịch.

Thiếu năng tuyến: Gây rối loạn, đỉnh cao là bệnh Addison (đồng đen).

- **Các GC BTH:** Prednisolon, dexamethason, v.v...

Mục đích bán tổng hợp:

- Tăng hiệu lực, cải thiện tích chất dược động học.
 - Hạn chế hoặc làm mất các tác dụng không mong muốn.
- Tuy nhiên các mục tiêu đề ra chưa đạt được hoàn toàn.

Bảng 6.5. Các glucocorticoid thiên nhiên và BTH dùng trong

Tên chế phẩm GC	Chỉ định	Liều dùng (NL)
Cortison (TN)	Viêm, điều trị thay thế.	20-70 mg/24 h
Prednison	Viêm, điều trị thay thế.	10-20 mg/24 h
Hydrocortison (TN)	Viêm, điều trị thay thế.	15-240 mg/24 h
Prednisolon	Viêm, điều trị thay thế, loạn máu, thai ghép	4-60 mg/24 h
Methylprednosolon	Tương tự prednisolone	4-48 mg/24 h
Betamethason	Viêm, điều trị thay thế.	0,6-1,2 mg/24 h
Dexamethason	Viêm, điều trị thay thế	0,5-9 mg/lần
Triamcinolon	Viêm, điều trị thay thế.	4-12 mg/lần/24 h

Bảng 6.6. Thuốc glucocorticoid BTH dùng trị hen phế quản

Tên thuốc	Liều dùng (xịt, hít)
Beclomethason dipropionat	Khí dung 42 µg/liều
Budesonid	Khí dung 2 mg/liều
Fluticason propionat	Khí dung, bột hít 100 µg/liều
Flunisolid	Khí dung: 50 µg/liều

Chỉ định chung: Phân loại sơ bộ ra 3 loại (Các bảng 10.5,6,7)

- Điều trị thay thế khi thiếu năng tuyến thượng thận.
- Chống viêm; chống dị ứng, shock phản vệ.
- Rối loạn thành phần tế bào máu; rối loạn chuyển hóa da.
- Chống thải ghép khi phẫu thuật ghép tạng.

Bảng 6.7. Thuốc glucocorticoid BTH chống rối loạn chuyển hóa da

Tên thuốc	Nồng độ sử dụng (bôi)
Beclomethason dipropionat	0,1%
Budesonid	0,25%
Clobetasol propionat	0,05%
Desonid	0,05%
Diflorason diacetat	0,05%
Diflucortolon valerat	0,3%
Fluocinolon acetonid	0,2%
Fluocinonid	0,05%
Halcinonid	0,1%
Ulobetasol propionat	0,05%
.....	

Ghi chú: Các bảng 10.5,6,7 chỉ nói tới chỉ định ưu thế. Thực tế một số thuốc đa chỉ định và cách dùng hơn; xem các thuốc cụ thể.

Chống chỉ định chung: Viêm loét dạ dày; bệnh tim-mạch; suy gan, thận.

Thận trọng: Béo phì, thiếu năng tuyến giáp, nữ cao tuổi, đái tháo đường.

Hóa tính và các phép thử định tính chung:

- *Hấp thụ UV:* Cấu trúc corticoid hấp thụ UV với 1-n λ_{MAX} .
- *Với H₂SO₄:* Cho các sản phẩm màu (đỏ); soi đèn UV phát huỳnh quang.
- *Tính khử:* Các chất có cấu trúc 20-on-21-ol; các dây nối Δ thể hiện tính khử khi gặp các thuốc thử oxy hóa như AgNO₃/NH₄OH, Fehling.

Định lượng: Quang phổ UV hoặc HPLC.

3.3 Một số thuốc:

Hydrocortison

- **Không tan trong nước:** Hydrocortison alcol, hydrocortison acetat, hydrocortison butyrat (buteprat, cipionat, valerat...)
- **Tan trong nước, pha tiêm:** Hydrocortison natri phosphat (natri succinat).

Hydrocortison acetat

Tên khác: Cortisol

Công thức: C₂₃H₃₂O₆ ptl: 404,5

Tên KH:

11 β ,17 α ,21-Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion 21-acetat

Điều chế: BTH từ các steroid thiên nhiên (diosgenin,...)

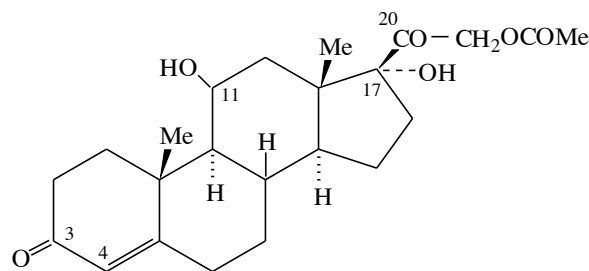
Tính chất: Bột kết tinh màu trắng- vàng nhạt; biến màu do ánh sáng.

Khó tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol, cloroform.

Định tính: Phổ IR hoặc SKLM, so với chuẩn.

5 mg/2 ml H₂SO₄: Màu đỏ nâu; soi đèn UV: Huỳnh quang xanh lục.

Định lượng: QF. UV; đo ở 241,5 nm (Et-OH).



Tác dụng: Hormon thiên nhiên.

Dược động học: Uống, tiêm IM hấp thu chậm; thường tiêm IV.

Chỉ định: Liều dùng tính theo hydrocortison alcol.

- Điều trị thay thế, phối hợp trị hen phế quản nặng:

Uống hoặc tiêm IV hydrocortison natri phosphat (natri succinat):

Người lớn: 20-30 mg/24 h; chia 2 lần (60% sáng; 40% tối).

Trẻ em: 0,4-0,8 mg/kg/24 h; chia 2-3 lần; giảm dần tới liều thấp nhất.

- Bôi tại chỗ chống viêm: Kem 0,1-2,5% (thường đi kèm với kháng sinh).

Dạng bào chế: Viên 10 mg; Thuốc tiêm 50 mg/5 ml.

Tác dụng KMM, chống chỉ định: Chung của thuốc corticoid.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

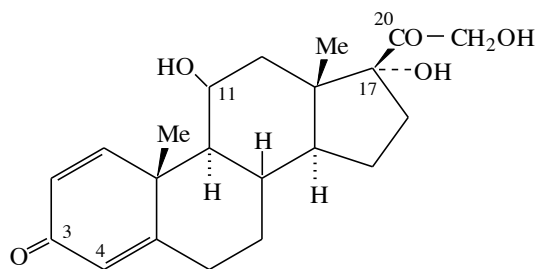
Prednisolon

Tên khác: 1,2-Dehydrohydrocortison

Công thức:

$C_{21}H_{28}O_5$ ptl: 360,5

Tên KH: 11 β ,17 α ,21-Trihydroxy-
-pregna-1,4-dien-3,20-dion



Nguồn gốc: Sản phẩm dehydro của hydrocortison (Δ^1 - hydrocortison).

Chế phẩm dược dụng:

- **Khó tan trong nước:** Prednisolon (pred.), pred. acetat (caproat, pivalat...)

- **Tan trong nước:** Prednisolon natri phosphat (natri succinat).

Prednisolon acetat

Công thức: $C_{23}H_{30}O_6$ ptl: 402,5

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Khó tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol.

Định tính:

- 2 mg/2 ml H_2SO_4 : Đỏ đậm; soi đèn UV 365: Huỳnh quang nâu-đỏ.

- Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng: QF UV; đo ở 243,5 nm; E(1%, 1 cm) bằng 415 (ethanol).

Tác dụng: Chống viêm, chống dị ứng, ức chế miễn dịch.

Hiệu lực chống viêm: > hydrocortison 4-5 lần.

Hoạt tính mineralocorticoid: < hydrocortison.

Chỉ định:

- Giảm tiêu cầu, rối loạn tạo máu, viêm, dị ứng (hen phế quản).

- Chống thải ghép trong phẫu thuật ghép tạng.

Uống prednisolon acetat; tiêm IV, truyền prednisolon natri phosphat.

Người lớn: 2,5-60 mg/24 h; chia 2-3 lần.

Trẻ em: 140 μ g/kg/24 h; chia 3 lần.

Ghi chú: Liều dùng tính theo prednisolone.

110 mg pred. acetat, 135 mg pred. natri phosphat \approx 100 mg prednisolon.

Tác dụng KMM, CCD: Chung của thuốc GC.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Methylprednisolon

Công thức: C₂₂H₃₀O₅ ptl: 374,5

Tên KH: 6 α -methyl prednisolone

Tính chất: Bột màu trắng. Khó tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol.

Tác dụng: Hiệu lực chống viêm: 4 mg methylprednisolon \approx 5 mg prednisolon.

Chỉ định: Tương tự prednisolon.

- Uống methylprednisolon alcol và ester: NL: 4-48 mg/24 h.

- Cấp: Tiêm IM, IV, truyền thuốc tiêm methylprednisolon natri succinat:

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Betamethason natri phosphat

Công thức:

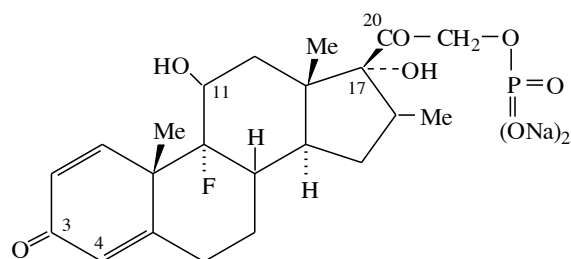
C₂₂H₂₈FN₂O₈P ptl: 516,4

Tên KH: 9 α -Fluoro-11 β ,17 α ,21-

-trihydroxy-16 β -methylpregna-

-1,4-diene-3,20-dione dinatri

phosphat



Tính chất: Bột màu trắng hoặc trắng ngà, hút ẩm. Biến màu/ánh sáng.

Đễ tan trong nước, Me-OH, Et-OH; không tan trong cloroform.

Tác dụng: Hoạt lực chống viêm: 750 μ g \approx 5 mg prednisolon.

Điều trị thay thế kém hiệu quả.

Chỉ định:

- Hen: Xịt, hít khí dung phân liều (pha từ Betamethason valerat):

Người lớn, trẻ em > 12 tuổi: 200 μ g/lần; 4 lần/24 h.

Trẻ 6-12 tuổi: 1/2 liều người lớn.

- Thay prednisolon: Uống 0,5-5 mg/24 h; chia 2-3 lần. Viên 0,5 mg.

Cấp: Tiêm IV, truyền 4-20 mg/24 h (tính ra betamethason).

Tác dụng KMM: Chung của thuốc GC.

Liên quan tới dạng khí dung:

Khô miệng, đau họng do hít khí dung; dùng lâu dễ nhiễm nấm *Candida* ở miệng và họng; mẫn cảm với khí nén trong lọ khí dung.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Dexamethason

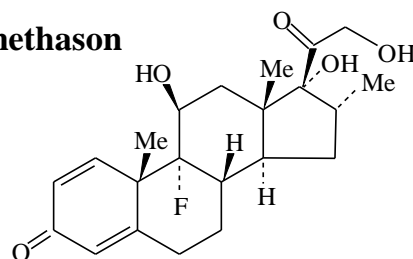
Công thức: C₂₂H₂₉FO₅ ptl: 392,5

Tên KH: 9 α -Fluoro-11 β ,17 α ,21-

-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-

-diene-3,20-dione

Tính chất: Bột màu trắng.



Khó tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol tuyệt đối.

Tác dụng: Thuốc corticoid tổng hợp.

Hoạt tính chống viêm: 0,75 mg dexamethasone \approx 5 mg prednisolone.

Dược dụng:

- *Khó tan trong nước:* Dexamethasone (acetat, phosphat, isonicotinat).
- *Tan trong nước:* Dexamethasone natri phosphat (pha tiêm).

Chỉ định:

- Viêm: Người lớn uống 0,5-10 mg/24 h *hoặc* tiêm IV, truyền 0,4-20 mg/24 h.
- Phù não: Tiêm IV 10 mg/lần (dexamethasone natri phosphat).
- Viêm mũi dị ứng: Xịt mũi khí dung 0,02% (dexamethasone natri phosphat).
- Dùng ngoài phối hợp với thuốc kháng khuẩn trị nhiễm khuẩn da.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Fluocinolon acetonid

Biệt dược: Synalar

Công thức: $C_{24}H_{30}F_2O_6$ ptl: 452,5

Tên KH: 6 α ,9 α -Difluoro-11 β ,21-
-dihydroxy-16 α ,17 α -isopropylidene-
-dioxypregna-1,4-diene-3,20-dione

Tính chất: Bột màu trắng.

Khó tan trong nước; tan trong ethanol, aceton.

Tác dụng: Corticoid tổng hợp hóa học dùng ngoài.

Chỉ định: Rối loạn chuyển hóa da.

Bôi kem 0,0025-0,025% lên vị trí da sần xùì.

Thận trọng: Bôi da liên tục, corticoid ngấm sâu gây tác dụng toàn thân.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

4. Hormon tủy thượng thận

Hormon thiên nhiên: Adrenalin và Nor-adrenalin

Thuốc TH hóa học: Dobutamin.

Adrenalin Tên khác: Epinephrine

Công thức:

$C_9H_{13}NO_3$ ptl: 183,2

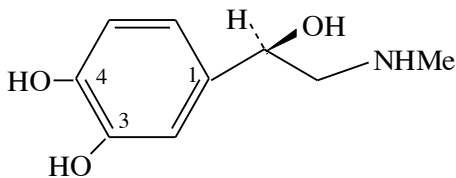
Tên KH: 1-(3,4-dihydroxyphenyl)

-2-(methylamino) ethanol

Điều chế: Tổng hợp hóa học.

Hoạt lực: Dạng tả tuyền > hữu tuyền.

Chế phẩm dược dụng: Các muối: hydroclorid, tartrat, sulfat.



Adrenalin tartrat

Tên khác: Adrenaline bitartrat $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$ ptl: 333,30

Tính chất: Bột k/t màu trắng xám nhạt; dễ chuyển màu đỏ/ AS, KK.

Dễ tan trong nước; tan trong ethanol; không tan trong ether, cloroform.

Dung dịch bền ở đậm pH 3,6-4,2; thêm chất chống oxy hóa và tránh AS..
 Nhiệt độ, ion kim loại (Cu^{++} , Fe^{3+} ...) xúc tác hủy nhanh adrenalin.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50^{\circ}$ đến -53° (4%/HCl 1M).

Hóa tính, định tính:

- Với FeCl_3 : Màu xanh lục, chuyển dần sang màu hồng.
- Phân biệt với noradrenalin:

Tác dụng với 2,5-diethoxytetrahydrofuran 1%/acid acetic khan và 4-dimethylaminobenzaldehyd 2%/ HCl đặc- acid acetic khan:

- + Adrenalin cho màu vàng (không phản ứng).
- + Nor-adrenalin cho màu hồng đậm.

Định lượng: Acid-base/ acid acetic khan; HClO_4 0,1M; đo điện thế.

Tác dụng: Co mạch máu:

Liều cao làm tăng sức cản mạch, tăng HA → không dùng trợ HA.
 Giảm tích nước ở thủy tinh thể → giảm nhãn áp.

Chỉ định: Liều dùng tính theo adrenalin base:

- *Dị ứng cấp, shock phản vệ:*

Người lớn, tiêm IV 100-250 μg /lần, pha thành dung dịch tiêm loãng.

Trẻ em, tiêm 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, tiêm nhắc lại sau 5-15 phút.

- *Tiêm cùng thuốc tê, co mạch kéo dài thời gian tê.*

Pha lẫn thuốc tê tiêm với tỷ lệ 1/10.000 đến 1/20.000.

- *Glaucom:* Tra mắt 1 giọt dung dịch 0,5-2%; 1-2 lần/24 h.

Tác dụng KMM: Hạ mức kali/máu.

Tra mắt kéo dài gây rối loạn thị giác, giảm thị lực.

Bảo quản: Trong chân không, tránh ánh sáng.

Nor-adrenalin

Tên khác: Norepinephrine; Levarterenol

Công thức: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$ ptl: 169,18 Đồng phân tả tuyến.

Tên KH: 2-Amino-1-(3,4-dihydroxyphenyl) ethanol

Chế phẩm dược dụng:

***l*-Noradrenalin *d*-bitartrat** $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$

Tên khác: Binodrenal, Aktamin; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} \approx -10,7^{\circ}$ (1,6%/nước).

***l*-Noradrenalin hydroclorid** $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ ptl : 205,18

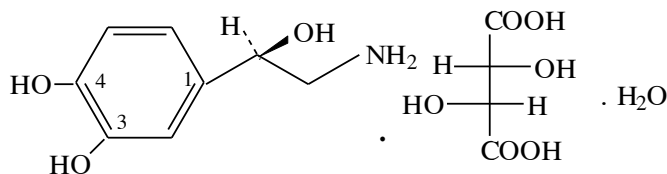
Tên khác: Arterenol; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37^{\circ}$ đến -41° (2% /nước).

Noradrenalin bitartrat

Công thức:

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$

ptl : 337,28



Tính chất:

Bột kết tinh màu trắng xám nhạt; dễ biến màu trong KK, AS.

Dễ tan/nước, d.d. không bền; khó tan / ethanol; tan/ acid và kiềm.
[α]_D²⁵ = -37°3 (nước acid hóa bằng HCl).

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 279 nm (50 mg/1000 ml HCl 0,1 M).

Tác dụng: Chất truyền đạt thần kinh giao cảm (như adrenalin).

Hoạt tính α_1 và β_1 mạnh. Trong điều trị chỉ sử dụng hoạt tính α_1 .

Hoạt tính β_1 mạnh nhưng chỉ gây tăng nhịp tim nhẹ.

Thời hạn tác dụng: \approx 2 phút.

Chỉ định: Liều dùng tính theo noradrenalin: 2 μ g \approx 1 μ g noradrenalin).

- Cấp cứu hạ huyết áp, đe dọa ngừng tim. Truyền liên tục:

Người lớn: 0,03-0,15 μ g/kg/phút d.d. 8 mg/lít glucose 5%.

Tác dụng KMM: Noradrenalin kích ứng mạnh chỗ tiêm .

Bảo quản: Trong chân không, tránh ánh sáng.

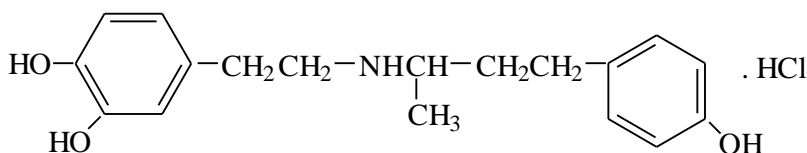
Dobutamin hydroclorid

Nguồn gốc: Thuốc tổng hợp hóa học.

Công thức:

C₁₈H₂₃NO₃ .HCl

ptl: 337,8



Tên KH: (\pm)- 4-[2-[3-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino] ethyl]-benzen-1,2-diol hydroclorid

Tính chất: Bột k/t màu trắng; dễ biến màu/ không khí, ánh sáng.

Tan trong methanol; tan nhẹ trong nước, ethanol. [α]_D²⁰ = \pm 0,5°.

Tác dụng:

- Hoạt tính β_1 mạnh: Tăng lực bóp cơ tim; liều cao gây tăng nhịp tim.

Thời hạn tác dụng rất ngắn ($t_{1/2} \approx$ 2 phút), phải truyền liên tục.

Chỉ định: Cấp cứu suy tim cấp do Shock, nhồi máu cơ tim...

Liều dùng tính ra dạng base: 1,12 mg \approx 1 mg dobutamin base.

Người lớn, truyền liên tục dung dịch 0,25-5 mg/ml glucose 5%.

Tác dụng KMM: Tăng huyết áp và nhịp tim.

Tương tác thuốc: Thuốc chẹn beta đối kháng tác dụng với dobutamin.

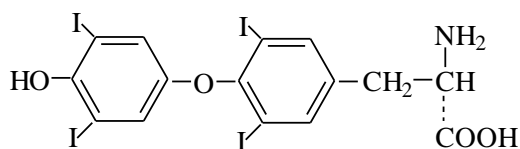
Bảo quản: Đựng trong chân không; tránh ánh sáng.

5. Hormon giáp và điều chỉnh chức năng giáp

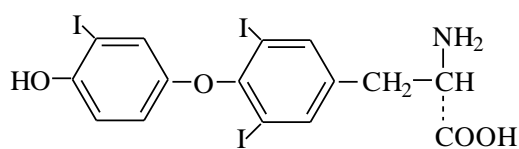
Hormon tuyến giáp:

Các hormon tuyến giáp gắn iod, 2 chất có ý nghĩa:

Thyroxin (T-4), gắn 4 I (75%) và liothyronin (T-3), gắn 3 I.



Thyroxine



Liothyronine

Hoạt tính: T-3 >>> T-4, nhưng mất hiệu lực rất nhanh.

Trong cơ thể T-4 chuyển hóa thành T-3 hoạt tính.

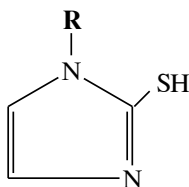
Tuyến giáp thu gom iod trong máu, sinh tổng hợp thyroxin.

Vai trò sinh học hormon:

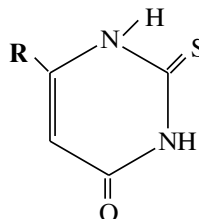
Thực hiện chức năng điều hòa chuyển hóa cơ bản.

Thuốc kháng giáp

Cấu trúc: Các khung cơ bản 2-thioimidazol, 2-thiouracil (kiểu thiourê).



D/c 2-thioimidazol



D/c 2-thiouracil

Thuốc: Carbimazole, thiamazole

Propylthiouracil

Tác dụng: ức chế iodo hóa tyrosin → thyroxin; ức chế chuyển hóa thyroxin thành liothyronin ở ngoại vi.

Chỉ định: Cường giáp (bệnh Basedow), phẫu thuật liên quan tuyến giáp.

Tác dụng KMM: Uống thuốc kháng giáp, mức thyroxin/máu giảm; tuyến yên kích thích tuyến giáp tăng tiết làm nở to tuyến (như bướu cổ).

* **Một số thuốc:**

Levothyroxin Natri

Tên khác: Thyroxine natri; T-4

Nguồn gốc: Hormon thiên nhiên tuyến giáp. Sản xuất bằng tổng hợp.

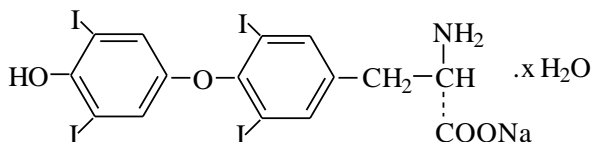
Công thức:

$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ ptl: 798,9 (khan)

Tên KH: 2-Amino-3-[4-

-(4-hydroxy-3,5-di-iodophenoxy)-

-3,5-di-iodophenyl] propionat natri



Tính chất: Bột kết tinh-vô định hình màu trắng-vàng nâu, biến màu do ánh sáng.

Khó tan trong nước, ethanol; tan trong kiềm hydroxyd loãng.

Định tính:

Trộn chất thử với H_2SO_4 trong chén sứ, đốt: Hơi màu tím I_2 bay lên;

Tro sau nung cho phản ứng ion Na^+ .

Định lượng: 1). Vô cơ hóa → I^- > đo Ag. hoặc 2). HPLC.

Tác dụng: Levothyroxin là đồng phân tả tuyến của thyroxin, hoạt tính cao.

DDH: Uống dễ hấp thu, bị thức ăn cản trở. $t_{1/2}$ 3-10 ngày.

Chỉ định:

- Bướu cổ; thiếu năng giáp (phẫu thuật, ung thư giáp...). Uống vào lúc đói:

Người lớn: 0,05- 0,10 mg/lần/24 h; sau 2-4 tuần tăng 0,05 mg/24 h.

Duy trì: 0,1-0,2 mg/lần/24 h.

Cấp: Tiêm IV, bắt đầu 0,2-0,5 mg/lần; giảm liều tới hiệu quả.

Trẻ em : 0,025 - 0,150 mg/lần/24 h, tùy tuổi.

Dạng bào chế: Viên nén 25; 50; 75; 200 và 300 µg;

Lọ bột đông khô 200 và 500 µg; kèm d.d. natri clorid 0,9%.

Tác dụng KMM: Quá liều gây cường giáp. Bệnh tim dễ bị nặng thêm.

Thận trọng: Bệnh tim-mạch, đái tháo đường, dễ chảy máu, suy thận.

Bảo quản: Tránh ánh sáng. Để ở nhiệt độ 2-8° C.

Thiamazol

Tên khác: Methimazole

Công thức: C₄H₆N₂S ptl: 114,2

Tên KH: 1-Methylimidazole-2-thiol

Tính chất: Bột màu trắng-nâu nhạt.

Dễ tan trong nước; tan trong ethanol.

Tính acid yếu (H₍₃₎ linh động). Nhiệt độ nóng chảy 143-146° C.

Tác dụng: Phong bế enzym liên kết iod vào tyrosine ở tuyến giáp, làm hạn chế tạo thyroxin ở tuyến giáp, chống cường giáp.

Dược ĐH: Thiamazole ít gắn protein, tập trung về tuyến giáp. t_{1/2} khoảng 3-6 h.

Vượt qua nhau thai, phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định: Cường giáp; chuẩn bị phẫu thuật tuyến giáp.

- Người lớn uống liều đầu 15-60 mg/24 h; chia nhiều liều nhỏ. Bệnh cải thiện sau 1-3 tuần và đạt hiệu quả sau 1 tháng; khi đó giảm liều dần.

Duy trì: Uống 5-15 mg/ngày; kéo dài ít nhất 1 năm.

- Trẻ em: Uống liều ban đầu 0,4 mg/kg/ngày; chia 3 lần.

Tác dụng phụ: Thường rõ rệt trong 8 tuần đầu.

- Phong bế tủy xương gây giảm bạch cầu và rối loạn máu khác.

- Viêm gan vàng da; suy thận. Quá liều kéo dài sẽ gây bướu cổ.

- Mẹ mang thai uống thuốc, thai nhi có thể bị suy giáp.

Chống chỉ định: Viêm gan, suy tủy và sai lệch công thức máu.

Thận trọng: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú.

Bảo quản: Tránh ẩm và ánh sáng.

Carbimazol

Công thức: C₇H₁₀N₂O₂S ptl: 186,2

Tên KH: Ethyl 3-methyl-2-thioxo-

-2,3-dihydro-1H-imidazole-1-carboxylate

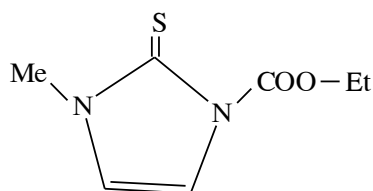
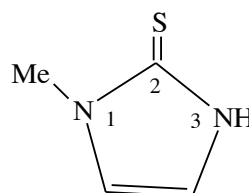
Tính chất: Bột kết tinh màu trắng-vàng nhạt.

Khó tan trong nước; tan trong ethanol, acetone.

Tác dụng: Trong cơ thể carbimazole chuyển thành thiamazol hoạt tính.

Chỉ định: Tương tự thiamazol.

- Người lớn: liều đầu 15-40 mg/24 h; liều đơn hoặc chia nhiều liều nhỏ.



Sau 1-3 tuần triệu chứng được cải thiện; sau 1-2 tháng được kiểm soát.

Duy trì: 5-15 mg/24 h; trong 12-18 tháng.

- Trẻ em: Cần có chăm sóc điều chỉnh liều dùng của thầy thuốc.

Liều đầu 0,25 mg/kg/lần; 3 lần/ngày.

Thận trọng: Suy gan, thận; mang thai; thiếu máu hoặc suy tủy.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

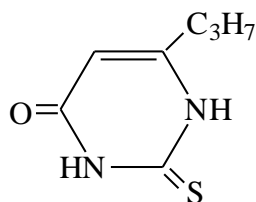
Propylthiouracil

Công thức:

$C_7H_{10}N_2OS$ p.tl: 170,2

Tên KH: 2,3-Dihydro-6-propyl-

-2-thioxopyrimidin-4(1H)-on



Tính chất: Bột màu trắng, vị đắng; dễ hỏng do không khí, ánh sáng.

Tan nhẹ trong nước, ethanol; tan trong kiềm và amoniac.

Tác dụng: ức chế tuyến giáp tiết thyroxin. $t_{1/2}$ 3-5 h.

Chỉ định:

- **Cường giáp:** Điều trị kéo dài 1-3 năm.

Người lớn uống lúc đầu 300-900 mg/24 h; chia 3-4 lần.

Duy trì: Uống 50-600 mg/24 h; chia 2-3 lần.

Trẻ em, theo tuổi, uống 50-300 mg/24 h; chia 3-4 lần.

- **Chuẩn bị cho phẫu thuật giáp:** Uống liều duy trì đợt 10 ngày.

Tác dụng KMM: Giảm bạch cầu, viêm da, đau khớp, lạc vị giác.

Thận trọng: Suy giảm miễn dịch; phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

6. Hormon tuyến tụy, thuốc chữa đái tháo đường

* Sinh lý điều tiết đường huyết

- Tuyến tụy duy trì nồng độ glucose/máu ổn định ở 0,7-1 g/lít nhờ hormon tiết ra từ tế bào tuyến tụy (đảo Langerhans):

Tế bào β tiết insulin, tác dụng làm hạ đường huyết.

Tế bào α tiết glucagon làm tăng đường huyết.

- Thiếu insulin: Nồng độ glucose/máu tăng vượt ngưỡng tái hấp thu của ống thận \rightarrow Glucose ra nước tiểu, gọi là “Đái tháo đường” (diabet).

Bệnh đái tháo đường: Theo mức độ insulin phân ra 2 typ:

- **Typ I:** Tế bào β đảo tụy mất hoàn toàn khả năng tiết insulin.

Giải pháp điều trị: Đưa insulin từ ngoài vào hàng ngày.

Vì vậy gọi là “Đái tháo đường lệ thuộc insulin”.

- **Typ II:** Tế bào β còn khả năng tiết, nhưng tiết không đủ lượng insulin.

Người bệnh cảm giác nhanh bị mệt mỏi hơn trước. Các triệu chứng chưa rõ rệt. Đi khám phát hiện nồng độ glucose/máu vượt trị số sinh lý.

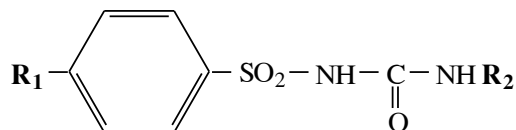
Thuốc điều trị đái tháo đường typ II: 4 nhóm:

Nhóm I: Thuốc kích thích tế bào β tăng tiết insulin: Gồm 2 loại:

a). **Các sulfonylurê:** Gọi là các "sulfamid chống đái tháo đường".

- 1942, Janbon và cộng sự thấy một số sulfamid làm hạ đường huyết.
- Tới nay đã chế tạo được nhiều chất đưa vào điều trị, chia 2 thể hệ.

Công thức chung:



Lý - Hóa tính chung:

- Acid yếu (tương tự sulfamid). Hấp thụ UV.
- Phân hủy trong môi trường kiềm, giải phóng NH₃ (d/c urê):



Tác dụng KMM:

- Làm dụng thuốc sẽ suy kiệt tuyến tụy, mất khả năng hồi phục.
 - Quá liều gây hạ đường/máu; lâu dài có thể sai lệch công thức máu.
- Thuốc thể hệ II có tác dụng phụ thấp hơn thuốc thể hệ I.

Bảng 10.8. Thuốc nhóm I chống đái tháo đường typ II

Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (NL)
* Thuốc sulfonylurê thế hệ I		
Tolbutamid	Uống	500 mg/lần; 1-2 lần/24 h
Tolazamid	Uống	100-250 mg/lần/24 h
Chlopropamid	Uống	100-250 mg/lần/24 h
* Thuốc sulfonylurê thế hệ II		
Glipizid	Uống	5-15 mg/lần/24 h
Glibenclamid	Uống	Tối đa 15 mg/lần/24 h
Gliclazid	Uống	40-80 mg/lần/24 h
Glimepirid	Uống	2-4 mg/lần/24 h
Gliquidon	Uống	15 mg/lần/24 h
* Thuốc meglitinid (không sulfonylurê)		
Nateglinid	Uống	60-120 mg/lần; 3 lần/24 h
Repaglinid	Uống	0,5-2 mg/lần

b). **Thuốc không sulfonylurê:** Các meglitinid (xem bảng 10.8)

Nhóm 2: Thuốc làm tăng chuyển hóa glucose, hạ đường huyết:

Các biguanid: Metformin, phenformin

Nhóm 3: Thuốc làm tăng hoạt tính insulin:

Dẫn chất thiazolidindion: Rosiglitazon, pioglitazon

Thuốc nhóm 1-3 không hiệu quả với đái tháo đường typ I.

Nhóm 4: Phong bế enzym phân giải carbohydrat: Acarbose, miglitol.

1. Insulin tác dụng nhanh: Tác dụng sau tiêm 30 phút, kéo dài 12-16 h.

- Dung dịch insulin trung tính, tiêm: 40; 50; 100 và 500 UI/ml.

- Hỗn dịch insulin-Zn (0,12 mg Zn/100 UI): 40; 80 và 100 UI/ml.

Người lớn, tiêm dưới da trước ăn 30 phút: 15-20 UI/lần; 2 lần/24 h.

Tăng liều 2 UI/24 h → mức glucose /máu về bình thường.

2. Insulin tác dụng kéo dài:

- Hỗn dịch insulin-Zn kết tinh trong đệm pH 7,2: 40; 80 và 100 UI/ml.

Phát huy tác dụng sau tiêm 4-6 h, kéo dài 36 h.

Người lớn, tiêm dưới da 10-20 UI/lần/24 h; có thể đến 80 UI/24 h.

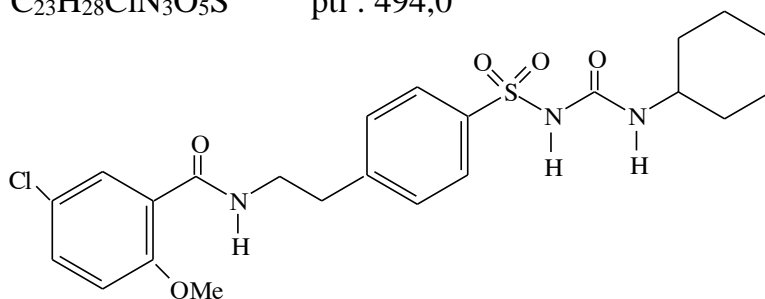
Tác dụng KMM: Dị ứng có thể xảy ra vì insulin là chế phẩm protein.

Chống chỉ định: Dị ứng với insulin.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ 2-8°C; tránh ánh sáng.

Glibenclamid

Công thức: C₂₃H₂₈ClN₃O₅S pttl : 494,0



Tên KH: 1-[[4-[2-[5-(Cloro-2-methoxybenzoyl)amino]phenyl]sulphonyl]-3-cyclohexenyl]ure

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Khó tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol.

Định tính:

- Đo nhiệt độ nóng chảy: F = 168-174° C.

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 275 và 300 nm; E(1%, 1 cm) 27-32 và 61-66.

- Phổ IR hoặc SKLM, so với chuẩn.

Định lượng: Acid-base/ethanol; NaOH 0,1 M; phenolphthalein.

Tác dụng: Kích thích tế bào β tuyến tụy tăng tiết insulin. **Th. hệ II.**

DDH: Uống dễ hấp thu, tác dụng kéo dài.

Chỉ định: Đái tháo đường typ II.

Người lớn uống sau ăn: Liều đầu 2,5-5 mg/lần/24 h; sau 7 ngày tăng liều; tối đa 15 mg/24 h.

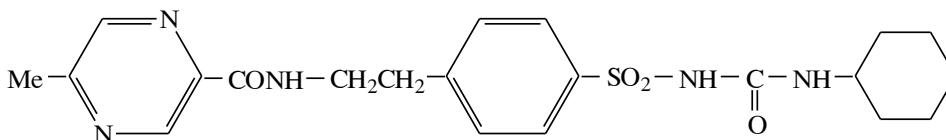
Dạng bào chế: Viên 2,5 và 5 mg.

Bảo quản: đựng trong bao bì kín.

Glipizid

Tên khác: Glydiazinamide

Công thức: C₂₁H₂₇N₅O₄S pttl: 445,5



Tên KH: 1-Cyclohexyl-3-{4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl]benzenesulphonyl}urea

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng.

Không tan trong nước, alcol; tan trong cloroform, kiềm loãng.

Tác dụng: Kích thích tụy tiết insulin, hạ đường huyết. **Thế hệ II.**

Uống dễ hấp thu. Kéo dài tác dụng > 24 h.

Chỉ định: Đái đường typ II. Người lớn uống trước ăn:

Khởi đầu 2,5-5 mg/lần/24 h; tăng dần đến 10 mg/lần; 2 lần/24 h.

Nếu chưa hiệu quả, uống kèm thuốc biguanid (metformin).

Dạng bào chế: Viên nén 5 và 10 mg.

Tác dụng KMM: Chung của thuốc sulfonylurê, mức độ thấp.

Chống CD: Đái tháo đường typ I; suy gan, thận; suy tim; thiếu máu.

Thận trọng: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú.

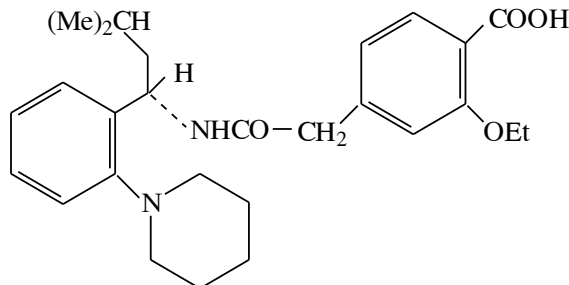
Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Repaglinid

Công thức:

$C_{27}H_{36}N_2O_4$ pttl : 452,59

Tên KH: Acid 2-Ethoxy-4-
-[[1-(o-piperidinophenyl)-3-
-methylbutyl]carbamoyl-
-methyl] benzoic



Tính chất: Bột màu trắng đục. Tan trong methanol.

Tác dụng: Thuốc chống đái tháo đường không sulfonylurê.

Kích thích tế bào β tuyến tụy tăng tiết insulin.

DDH: Uống dễ hấp thu; $t_{1/2} \approx 1$ h; kéo dài hơn với người suy gan, thận.

Chỉ định: Đái tháo đường typ II.

Người lớn, uống trước ăn 30 phút, 0,5-2 mg/lần; sau 1-2 tuần có thể điều chỉnh tăng liều tới 4 mg/lần; tối đa 16 mg/24 h.

Khi dùng repaglinite đơn độc kém hiệu quả, uống kèm metformin.

Tác dụng KMM:

- Hạ đường huyết quá mức; đau khớp; tăng men gan (hại gan).

Chống chỉ định: Bệnh gan, dị ứng thuốc.

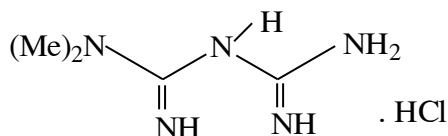
Bảo quản: Đựng trong bao bì kín.

Metformin hydroclorid

Công thức: (D/c biguanid)

$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

ptl: 165,6



Tên KH: 1,1-Dimethylbiguanid hydroclorid

Điều chế: Ngưng tụ dimethylamin với dicyandiamin.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol.

Định tính:

- Phản ứng của ion Cl^- .
- Phôt IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng:

1. Acid-base/acid formic + acetonitril; $HClO_4$ 0,1 M; đo điện thế.
2. QF UV: Đo ở 232 nm (nước); E(1%, 1 cm) 798.

Tác dụng: Tăng tiêu thụ glucose/máu làm hạ đường huyết. $t_{1/2}$ 1,5-4,5 h.

DDH: Hấp thu chậm, không hoàn toàn khi uống; thức ăn cản trở.

Thải trừ qua nước tiểu không chuyển hóa.

Chỉ định: Đái tháo đường typ II. Người lớn uống lúc ăn.

500 mg/lần; 3 lần/24 h. Điều chỉnh tăng liều dần, tối đa 3 g/24 h.

Dạng bào chế: Viên 500 và 850 mg.

Tác dụng KMM: ức chế phức "yếu tố nội-vitamin B_{12} ", gây thiếu máu.

Chống CD: Thiếu năng thận, thiếu máu, suy tim.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

BÀI 7: KHÁNG SINH - KHÁNG NẤM

MỤC TIÊU

Kiến thức

1. Trình bày được phương pháp tổng hợp và điều chế các kháng sinh.
2. Trình bày được tính chất lý hóa của các kháng sinh
3. Trình bày được cơ chế tác động, chỉ định, phổ kháng khuẩn, tác dụng phụ của các kháng sinh
4. Trình bày được các nội dung cần khảo sát khi nghiên cứu về 1 sản phẩm hay nguyên liệu hóa Dược
5. Phân loại được các thuốc kháng nấm
6. Trình bày được cấu trúc, tính chất lý hóa, chỉ định điều trị, tác dụng phụ của các thuốc kháng nấm

Kỹ năng

1. Vận dụng được các tính chất lý hóa vào kiểm nghiệm, tổng hợp một số kháng sinh thông thường
2. Nhận dạng được cấu trúc hóa học của các thuốc kháng sinh, kháng nấm
3. Hướng dẫn sử dụng được một số thuốc kháng sinh, kháng nấm thông dụng

Thái độ

1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Sơ lược lịch sử

Kỷ nguyên thuốc kháng sinh bắt đầu từ 1929, khi Alexander Fleming, bác sỹ người Anh, tình cờ phát hiện thấy các sợi nấm *Penicillium notatum* tạo ra vùng vô khuẩn trong đĩa thạch môi trường nuôi cấy tụ cầu vàng. Fleming cho rằng nấm *Penicillium* tạo ra chất diệt vi khuẩn và gọi chất đó là penicillin. Năm 1938, nhóm nghiên cứu Florey và Chain (Mỹ) đã sản xuất thành công penicillin G và đưa vào điều trị. Theo hướng nghiên cứu của Fleming và Florey-Chain các nhà nghiên cứu tiếp sau đã tìm ra và đưa vào sử dụng rộng rãi các loại kháng sinh như ngày nay.

1.2. Định nghĩa kháng sinh:

"Kháng sinh là những hợp chất có nguồn gốc vi sinh vật, bán tổng hợp hoặc tổng hợp; có tác dụng diệt hoặc kìm hãm sự phát triển của vi khuẩn với nồng độ rất thấp".

1.3. Phân loại kháng sinh:

Dựa vào cấu trúc hoá học, phân chia các kháng sinh thành nhóm sau:

- Beta-lactam, gồm: Penicillin, cephalosporin
- Aminoglycosid (aminosid)

- Tetracyclin
- Chloramphenicol và dẫn chất
- Macrolid
- Lincosamid
- Rifamycin
- Quinolon
- Polypeptid và glycopeptid
- Sulfamid

Ngoài ra còn có kháng sinh chống nấm, chống ung thư. Các loại kháng sinh này trình bày ở các bài tương ứng.

1.4. Đánh giá hoạt lực kháng sinh:

Có hai kiểu tính hoạt lực của các chế phẩm kháng sinh:

a- Tính bằng đơn vị quốc tế (UI = Unité internationale), ví dụ:

- Penicillin G, thử trên tụ cầu vàng:

1UI = 0,6 µg penicillin G natri tinh khiết, hay 1mg penicillin G natri tương đương 1667 UI;
1UI = 0,627 µg penicillin G kali tinh khiết.

- Spiramycin: 1 mg spiramycin dược dụng tương ứng 3200 UI.

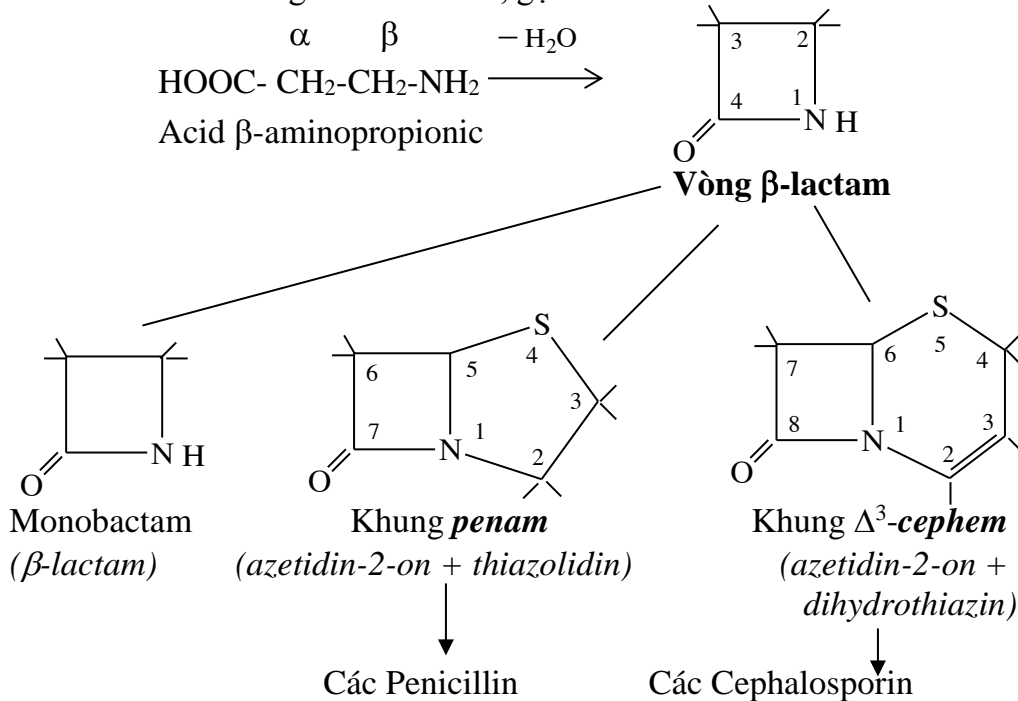
b- Tính bằng đơn vị khối lượng thông thường (mg, g...):

Nhiều KS thiên nhiên và BTH, ví dụ: Amoxicillin 500 mg,...

2. NHÓM BETA-LACTAM

- Các penicillin
- Các cephalosporin
- Beta-lactam đơn vòng (monobactam,...)

Cấu trúc: Cơ sở là vòng azetidín-2-on, gọi là beta-lactam.



Sơ đồ 1.1. Cấu trúc khung KS β -lactam

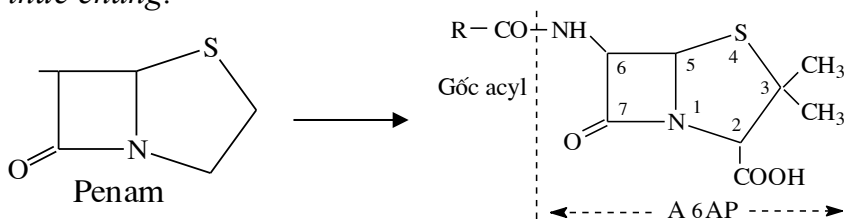
KS beta-lactam BTH biến đổi khung:

- Thay S bằng O: Các khung *oxapenam* và *oxacephem*
- Thay S bằng C: Các khung *carbapenam* và *carbacephem*

2.1. Các penicillin

Là dẫn chất acyl hóa của acid 6-amino penicillanic (A6AP):

Công thức chung:



Cấu trúc gồm:

- Acid 6-amino penicillanic (A6AP) khung penam.
 - Mạch ngang -CO-R: A6AP amid hóa với acid carboxylic.
- Các penicillin khác nhau ở gốc thế R, ví dụ (bảng 1.1.)

Bảng 1.1. Gốc thế R của một số penicillin

Tên penicillin	R
Penicillin G	
Penicillin V	
Amoxicillin	

2.1.1. Phương pháp sản xuất kháng sinh penicillin:

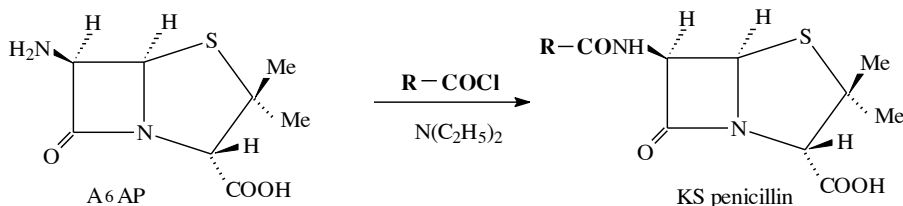
P.P.1- Vi sinh: Nuôi cấy *Penicillium notatum* hoặc *Penicillium chrysogenum*; thu penicillin G hoặc V.

P.P.2- Bán tổng hợp (BTH): Qua các công đoạn:

1. Thủy phân enzym penicillin G thu A6AP:

Thủy phân chọn lọc nhóm - CONH- (mạch ngang) bằng enzym *acyclase* (phân lập từ chủng VK *Escherichia* hoặc *Alcaligenes*), trong điều kiện thích hợp. Tách lấy A6AP.

2. Acyl hoá A6AP với acid carboxylic thích hợp.



Sơ đồ 1.2. Chế tạo các penicillin BTH

2.1.2. Phân loại: Các penicillin được chia ra 3 nhóm: I, II và III.

*** Penicillin nhóm I**

Penicillin thiên nhiên: Penicilin G (benzylpenicillin), Penicilin V (phenoxybenzylpenicillin).

Đường dùng:

- Tiêm IM, truyền: Penicillin G natri (kali).
- Uống: Penicillin V và dẫn chất.

Tác dụng KMM:

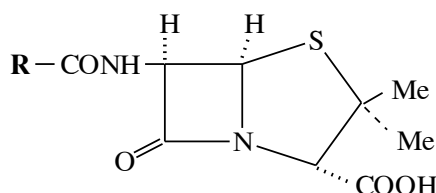
- Dị ứng thường xuyên và nặng, phải thử (test) trước khi tiêm đủ liều.
- Tiêm bắp đau; tiêm tĩnh mạch có thể viêm mạch máu.

*** Penicillin nhóm II:** Các penicillin BTH.

Chất đầu tiên là meticillin, với đặc trưng là kháng β -lactamase, nên nhóm này còn được gọi là "nhóm M".

Công thức chung penicillin:

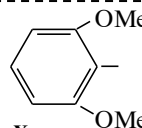
- Các chất khác nhau ở R.
- R là các gốc công kênh.



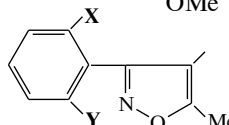
Tên penicillin

R

- Methicillin



- Các isoxazolympenicillin:



Bảng 1.3. Danh mục các isoxazolympenicillin

Tên penicilin	X	Y	Đường dùng	L. dùng (NL)
Oxacillin	-H	-H	Uống	1 g/lần/12 h
Cloxacillin	-Cl	-H	Uống, IM, IV	250-500 mg/6 h
Dicloxacillin	-Cl	-Cl	Uống	250 mg/6 h
Flucloxacillin	-Cl	-F	Uống, IM	250 mg/6 h

Phổ tác dụng: Như penicilin nhóm I, hiệu lực với liên cầu thấp hơn.

Được động học:

- Kháng β -lactamase (do gốc R công kênh).
- Trừ meticillin cần tiêm IM; các penicillin kháng acid nên uống được.
- Thời gian bán thải: $t_{1/2} \approx$ penicilin nhóm I (≈ 1 h).

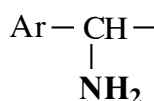
Chỉ định: Thay penicillin nhóm I đã bị vi khuẩn kháng.

Tác dụng KMM: Meticilin gây viêm thận, chảy máu tan huyết, giảm bạch cầu.

Các d/c oxacillin gắn halogen độc với thần kinh, thận và gan.

*** Penicillin nhóm III:** Penicillin BTH, chia thành 4 phân nhóm:

Nhóm 1. Aminopenicilin



Công thức chung penicillin,
với R chứa nhóm amin -NH₂.

R =

Bảng 1.4. Danh mục và dược động học các aminopenicillin

Tên penicillin	t _{1/2} (h)	Hấp thu	Đ. dùng	Liều dùng (NL)
Amoxicilin	> 1	> 90%	Uống, IM	500 mg/12 h
Ampicilin	> 1	30-40%	Uống, IM	0,25- 1 g/6 h
Pivampicillin	ester của ampicillin		Uống	500 mg/12 h

Phổ tác dụng: Như penicillin nhóm I và II; mở rộng hơn sang VK gram (-).

Chỉ định: Nhiễm VK gram (+): Tụ cầu vàng, bạch hầu.

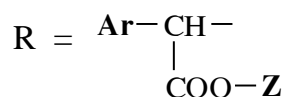
Nhiễm VK gram (-): *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *H. influenzae*...

Amoxicilin đặc hiệu chống viêm dạ dày do *H. pylori*.


Tác dụng phụ: Thường xuyên dị ứng (chung của kháng sinh β-lactam).

Nhóm 2. Carboxybenzylpenicilin

Công thức chung penicillin,
với R chứa nhóm - COOH



Bảng 1.5. Thuộc phân nhóm carboxybenzylpenicillin

Tên penicillin	Z	Ar	Đ. dùng	Liều dùng
Carbenicilin	Na ⁺	-Ph	IM, truyền	
Ticarcilin	Na ⁺		IM, truyền	3-4 g/4-6 h;

Phổ tác dụng: Nhạy cảm:

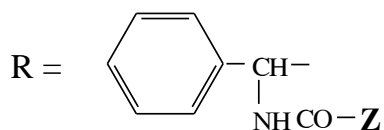
- VK gram (+): Tương tự penicillin G; hiệu lực thấp hơn.

- VK gram (-): Mở rộng ≈ ampicillin, đặc hiệu trị *Ps. aeruginosa*.

- Ticarcillin, carbenicillin không bền trong acid, chỉ tiêm IM hoặc truyền.

Nhóm 3. Ureidopenicilin:

Công thức chung penicillin,
với R chứa amid, cấu trúc Z khác nhau.



Danh mục: Apalcillin, mezlocillin, azlocillin, piperacillin

Đặc điểm tác dụng và DDH:

- Bị enzym β-lactamase phân hủy.

- Nhạy cảm VK gram (-), đặc biệt *Ps. aeruginosa* (piperacillin).

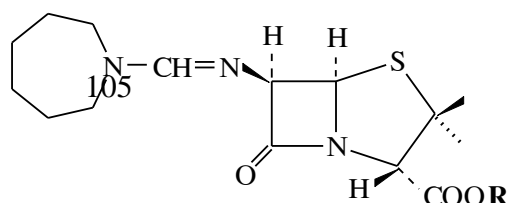
- Không nhạy cảm tụ cầu vàng và liên cầu.

- Thuốc tập trung cao ở gan, mật, thận (thải trừ). t_{1/2} ≥ 1 h.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn nhạy cảm ở gan, mật và tiết niệu.

Tác dụng phụ (ngoài dị ứng): Huyết khối, giảm bạch cầu; độc với gan, thận.

Nhóm 4. Amidinopenicilin



Công thức chung:

(Mạch ngang R không có -CO-)

Danh mục: **Mecilinam**: R' = Na

Pivmecilinam (ester mecilinam): R' = -CH₂-OCO-C(CH₃)₂

Phổ tác dụng:

- Nhạy cảm VK gram (-): *Shigella*, *Salmonella*,...; hiệu lực cao trị *E. coli*.
- Vi khuẩn gram (+) kháng tự nhiên.

Thải trừ: Qua nước tiểu dạng hoạt tính, đủ hiệu lực diệt khuẩn; t_{1/2} 1 h.

Chỉ định: Viêm đường tiết niệu do *E. coli*.

Tiêm IM, IV: Mecilinam natri. Uống: Pivmecilinam (ester của mecilinam)

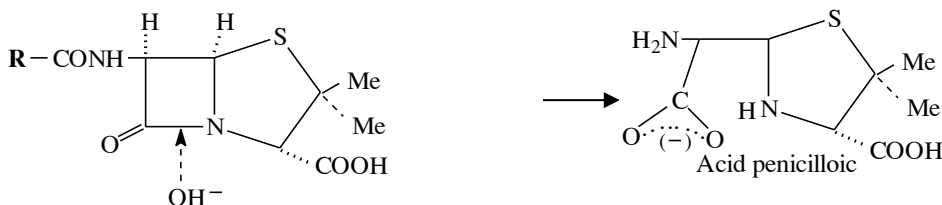
2.1.3. Đặc điểm lý-hóa tính penicillin:

Hình thể: Bột màu trắng. mùi đặc trưng penicillin.

Dạng acid (nhóm -COOH tự do):

- Tạo muối Na, K tan trong nước; dùng pha tiêm.
- Tạo muối với các base (procain, benzathin...), không tan trong nước:
- Tạo ester với alcol, phenol: Uống, giải phóng chậm hoạt chất.

Vòng β-lactam không bền: Bị mở vòng từ pH > 8:



Phản ứng màu phân biệt các penicillin và cephalosporin:

Tiến hành: 2 mg/ống nghiệm, thêm 1 giọt nước làm ẩm;

Thêm 2 ml TT formaldehyd/H₂SO₄ 96%, trộn đều: Xem màu.

Đặt ống nghiệm vào cách thủy 100° C; quan sát đổi màu /1 phút.

Bảng 1.6. Thay đổi màu của các KS beta-lactam / 1 phút

Mẫu penicillin thử	TT Formol/H ₂ SO ₄ t° phòng	TT Formol/H ₂ SO ₄ 100° C/1 phút
Amoxicillin	Không màu	Vàng sẫm
Ampicillin	Không màu	Vàng sẫm
Benzathin penicillin G	Không màu	Nâu đỏ
Penicillin G	Không màu	Nâu đỏ
Cephalexin	Vàng nhạt	Vàng sẫm
Cephaloridin	Đỏ	Đỏ nâu
Cephalothin	Đỏ	Đỏ nâu
Cloxacillin	Vàng xanh lục	Vàng đậm
Dicloxacillin	Vàng xanh lục	Vàng
Flucloxacillin	Vàng xanh lục	Vàng

Penicillin V	Nâu đỏ	Nâu đỏ sẫm
--------------	--------	------------

2.1.4. Các phương pháp định lượng penicillin:

Phương pháp vi sinh: Ví dụ: Penicillin G thử trên tụ cầu vàng.

Hoạt lực: Tính theo đơn vị quốc tế (UI = Unité Internationale).

1mg penicillin G natri tương đương 1667 UI.

Phương pháp đo Hg:

- Thủy phân penicillin thử trong NaOH; để ở t° phòng trong 15 phút >
> Trung hòa bằng HNO₃; thêm đệm pH 4,6.
- Chuẩn độ bằng Hg(NO₃)₂ 0,02 M; đo điện thế; cặp điện cực Hg (I) sulfat-Pt.

Đo iod xác định penicillin toàn phần:

- Thủy phân penicillin (như đo Hg); Acid hóa bằng HCl 1N >
> Thêm 10ml d.d.I₂ 0,01 N; đập bình 15 phút.
- Chuẩn độ iod dư bằng natri thiosulfat 0,01 N; chỉ thị hồ tinh bột.

Các phương pháp vật lý: HPLC, quang phổ UV,....

2.1.5. Cơ chế tác dụng của kháng sinh Beta-lactam:

Kháng sinh β-lactam tiếp cận vi khuẩn, ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn.

2.1.6. Một số thuốc penicillin:

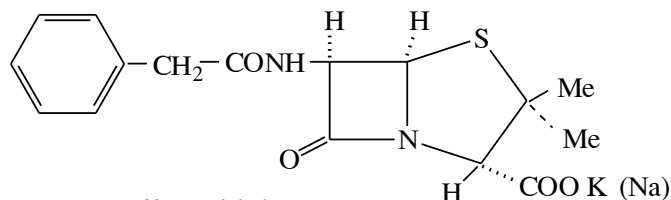
Penicillin G natri (kali)

Tên khác: Benzylpenicillin kali (natri).

Công thức:

C₁₆H₁₇KN₂O₄S Ptl: 372,5

C₁₆H₁₇N₂NaO₄S Ptl: 356,4



Điều chế: Nuôi cấy *Penicillium notatum* hoặc *Penicillium* khác.

Tính chất: Bột kết tinh trắng, mùi penicillin; hút ẩm. Dễ tan trong nước.

Dung dịch để ở pH 5,5-6,0 và nhiệt độ 15°C, dùng được / 24 h.

Phổ tác dụng: Điển hình của penicillin nhóm I: Nhạy cảm :

Chủ yếu trên gram (+). VK gram (-): Lậu cầu, màng não cầu.

Chỉ định:

Nhiễm khuẩn nhẹ và vừa ở đường hô hấp trên do *Streptococcus pyogenes*

Nhiễm *Treponema*: Giang mai, ghẻ cóc

Dự phòng tiếp thêm cho các bệnh thấp tim, viêm cầu thận cấp.

Bệnh bạch hầu

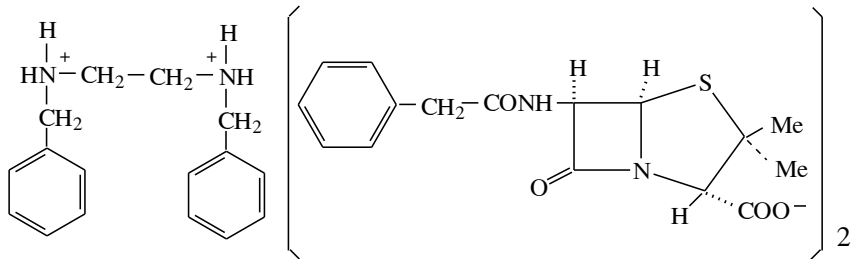
Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp; tránh ẩm.

Penicillin G có thời gian bán thải ngắn, phải tiêm nhiều lần trong ngày. Vì vậy, người ta đã nghiên cứu chế tạo ra các muối của penicillin G có tác dụng kéo dài như benzathin penicillin G, procain penicillin G v.v...

Tên KS	Thời hạn tác dụng	Liều tiêm IM
Benzathin penicillin G	4 tuần	1,2 triệu UI/lần/4 tuần

Procain penicillin G	24 h	1,2 triệu UI/lần/24 h
----------------------	------	-----------------------

Benzathin Penicillin G



Công thức: Benzathin - Penicillin G (1 : 2) Ptl: 909,1
Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Khó tan trong nước; tan trong ethanol.
 900 mg benzathin penicillin G tương đương 720 mg penicillin G.

Dược động học:

Tiêm bắp sâu hỗn dịch tạo "kho", giải phóng dần penicillin G vào máu; sau tiêm 24 h phát huy tác dụng; kéo dài 4 tuần. Nồng độ penicillin G trong máu luôn < tiêm penicillin G natri (kali). Khó thâm nhập vào não.

Điều trị duy trì hạn chế số lần tiêm penicillin G/24 h).

Chỉ định: Nhiễm liên cầu, lậu, giang mai (trừ giang mai não).

- *Thấp khớp, thấp tim do liên cầu:* Tiêm bắp sâu: 1.200.000 UI/4 tuần, hoặc 600.000 UI/lần; 2 lần/tháng.
- *Lậu, giang mai:* Tiêm bắp sâu liều đơn 2.400.000 UI.

Chú ý: Tiêm penicillin G natri trước; kế sau tiêm hỗn dịch benzathin penicillin G.

Dạng bào chế: Lọ bột 600.000 UI; 1.200.000 UI và 2.400.000 UI; pha khi dùng.

Chống CD: Dị ứng penicillin. Tiêm tĩnh mạch.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ < 30° C.

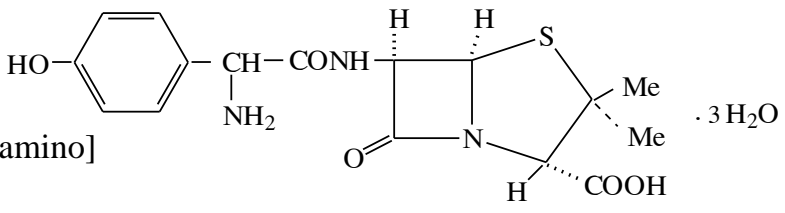
Amoxicillin trihydrat

Công thức:

$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

ptl: 419,4

Tên KH: Acid 6-[α -D-(4-Hydrophenyl)glycylamino] penicillanic trihydrat



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng.

Khó tan trong nước; tan trong acid vô cơ và kiềm loãng (lưỡng tính).

Bị phân hủy ở nhiệt độ > 37°C và độ ẩm cao.

Dạng muối natri dễ tan trong nước dùng pha tiêm.

Phổ tác dụng: Penicillin nhóm III- **Ph. nhóm I (aminopenicillin).**

Tương tự penicillin nhóm I; mở rộng hơn sang VK gram (-). Nhạy cảm với *H. pylori* (vi khuẩn gây loét dạ dày-tá tràng).

DDH: Bền trong môi trường acid dạ dày. Tập trung cao trong mật. Thải trừ 60% qua nước tiểu còn hoạt tính.

Chỉ định:

- Nhiễm khuẩn mật, viêm màng trong tim; chấn thương:
 Người lớn uống, tiêm IM hoặc truyền (amoxicillin natri): 250-500 mg/8 h.
 Trẻ < 10 tuổi, uống, tiêm IM hoặc truyền 125-250 mg/8 h.
 Trẻ < 3 tháng tuổi: Liều tối đa 30 mg/kg/12 h.
- Nhiễm khuẩn hô hấp: Tiêm IM 3 g/lần; 2 lần/24 h.
- Loét dạ dày-tá tràng: Người lớn uống 1 g/lần; 2 lần/24 h; đợt 21-28 ngày.

Dạng b/c: Viên 0,25 và 0,5 g; Lọ bột pha tiêm 0,5 và 1g amoxicillin natri.

Tác dụng KMM: Dị ứng; uống có thể bị rối loạn tiêu hóa.

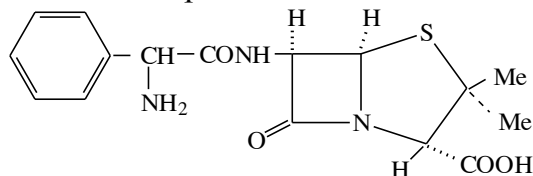
Bảo quản: Đựng trong bao bì kín; để ở nhiệt độ thấp.

*** So sánh ampicillin và amoxicillin:**

Ampicillin

Công thức:

$C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ptl: 349,4



Bảng 6.7. So sánh amoxicillin và ampicillin

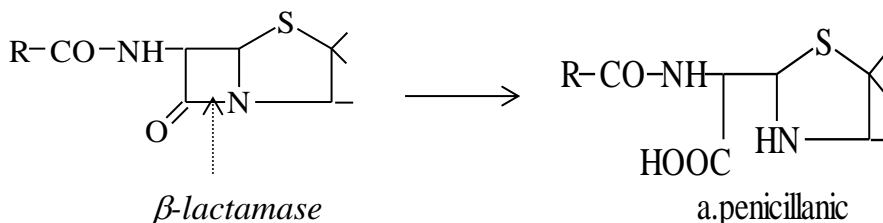
Tên kháng sinh	$t_{1/2}$ (h) HT	Hấp thu (uống)	Kháng acid	Đường dùng
Ampicilin	> 1 h	30-40%	+	Uống, IM
Amoxicilin	> 1 h	> 90%	+	Uống, IM

- Hiệu lực với *H. pylori*: Amoxicillin >> ampicillin

*** Các chất ức chế β -lactamase**

Cơ chế vi khuẩn kháng các penicillin:

VK tạo ra β -lactamase (với penicillin gọi là các *penicillinase*), là những enzym có tác dụng mở vòng β -lactam (mất hoạt tính):



*** Bêta-lactamase:** Phong phú về chủng loại và hoạt lực.

Ví dụ, kiểu Amido-ester: $Ar-CH_2-CONH-CH_2-COOR$

Phân bố: VK gram (+): Trên bề mặt tế bào. VK gram (-): Bên trong vỏ tế bào.

Tác dụng: Mở vòng bêta-lactam của penicillin làm mất hoạt tính kháng khuẩn.

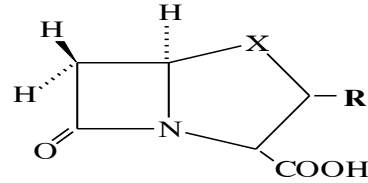
*** Chất kháng β -lactamase:**

Cấu trúc gần với penicillin.

Công thức chung: X = O, S và C

Clavulanat kali: X = O; R là = CH-CH₂OH

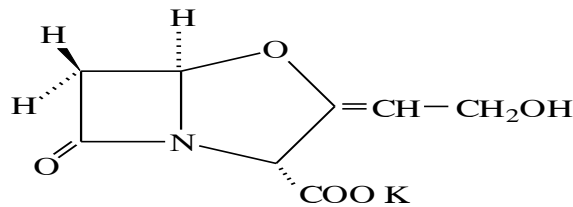
Sulbactam natri: X = SO₂; R = 2 (-Me)



Tác dụng: Thu hút β -lactamase bảo vệ cho các hoạt chất penicillin.

Sử dụng: Hiện dùng clavulanat kali hoặc sulbactam natri cùng với penicillin phổ rộng (amoxicillin, ampicillin, ticarcillin) để kéo dài thời hạn tác dụng.

Clavulanat kali



Nguồn gốc: Từ *Streptomyces clavuligerus*

Công thức: C₈H₈KNO₅ ptl: 237,3

Tính chất: Bột màu trắng, vị đắng. Tan trong nước và ethanol.

Tác dụng: Nhạy cảm với β -lactamase sinh ra từ các vi khuẩn gram (-) và (+): Tụ cầu vàng, *Haemophilus*, *Neisseria*, *E. coli*, *Shigella*...

Sử dụng: Phối hợp với penicillin phổ rộng để kéo dài tác dụng.

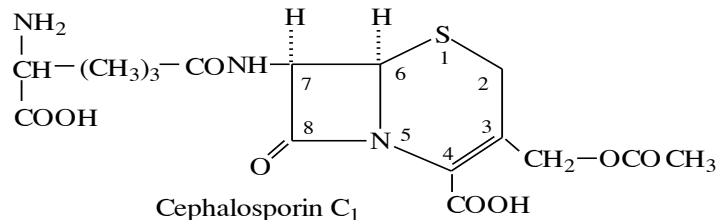
Tỷ lệ phối hợp: Penicillin/clavulanat kali (4-5 : 1). Ví dụ:

	Amoxicilin	Clavulanat kali
<u>Amoxicilin với clavulanat kali:</u>		<i>Biệt dược</i> Augmentin
Viên nén:	500 mg	125 mg
Viên nhai:	250 mg	62,5 mg

2.2. Các cephalosporin

2.2.1. Cấu trúc: Khung cơ bản **Cephem** (Xem sơ đồ 1.1) cephalosporin thiên nhiên:

Cephalosporin C₁



Nguồn gốc:

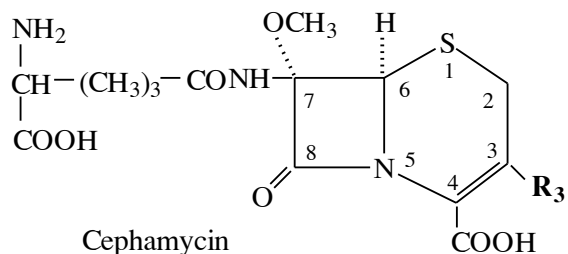
Từ nấm *Cephalosporium acremonium* (1945) (trong vùng cửa cống nước thải ra biển)

Hoạt tính kháng khuẩn: Nhạy cảm với tụ cầu vàng đã kháng penicillin G. Hoạt lực thấp; không bền trong acid → Không dùng trong điều trị.

Cephamycin : Phát hiện sau cephalosporin C₁.

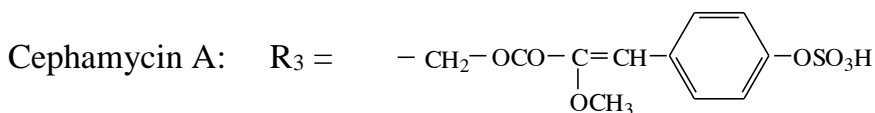
Nguồn gốc: Từ *Streptomyces*.

Công thức chung:



Cephamycin

Các cephamycin thiên nhiên khác nhau R₃, Ví dụ:



So với cephalosporin: Cephamycin có nhóm methoxy (-OCH₃) ở vị trí 7.

Hoạt tính: Hoạt phổ rộng; hoạt lực thấp → không dùng trong điều trị.

Các cephamycin hiện dùng điều trị đều là các chất BTH.

Cephalosporin BTH

Công thức chung:

- *Cephalosporin*: X = S; R₇ = - H

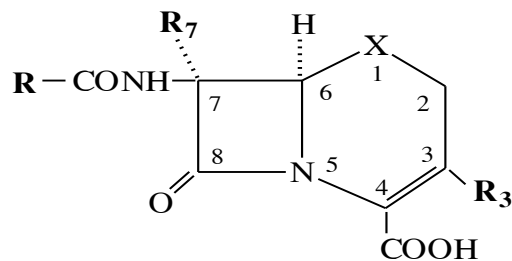
Gọi là các cephalosporin thực thụ.

- *Cephamycin*: X = S; R₇ = -OCH₃

Liên quan cấu trúc-tác dụng:

- R: Tăng hoạt lực và cải thiện về ĐDH.

- R, X và R₇: ảnh hưởng tính kháng β-lactamase.



2.2.2. Điều chế các cephalosporin BTH:

Cephalosporin thực thụ: Theo các công đoạn:

a. Sản xuất khung 7ACA:

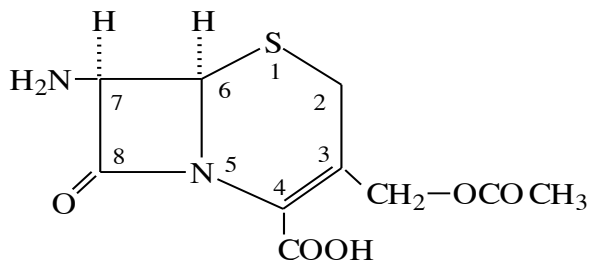
- Nuôi cấy *Cephalosporium acremonium* thu cephalosporin C.

- Thủy phân cephalosporin C, thu 7 ACA.

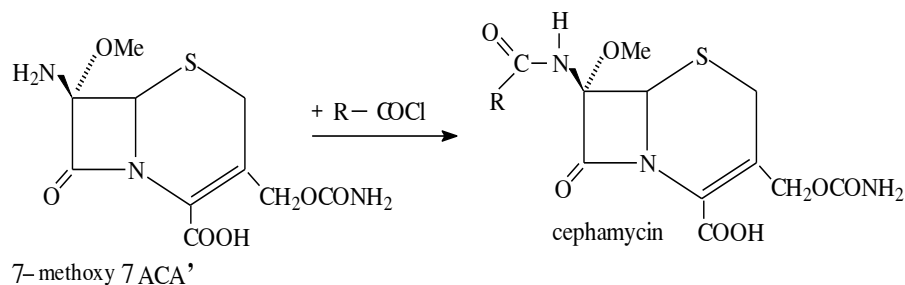
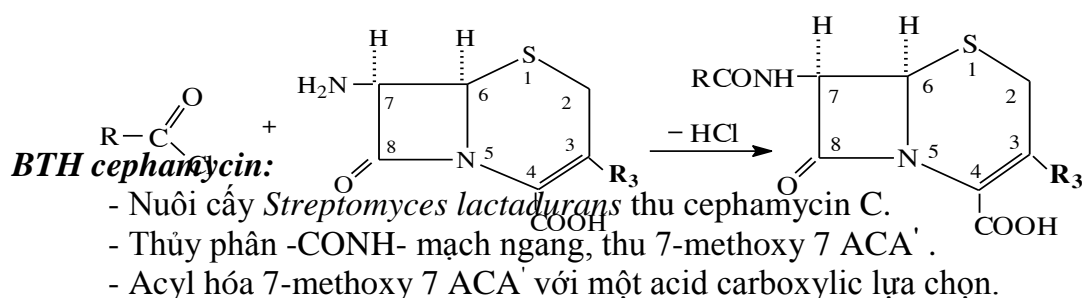
- Biến đổi R₃ của 7 ACA → “7ACA biến đổi”, với R₃ ≠ -CH₂OCOME.

- Acyl hóa 7 ACA và 7 ACA biến đổi R₃ với acid lựa chọn.

7 ACA
(Acid 7-Amino cephalosporanic)



b. Acyl hóa 7 ACA bằng một acid carboxylic lựa chọn:



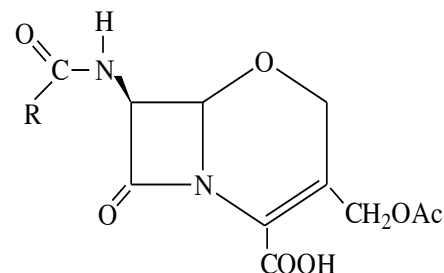
Ghi chú: Trong 7-methoxy 7 ACA': R₃ = -CH₂OCONH₂.
 7-methoxy 7 ACA' còn được tạo ra từ 7 ACA.

Cephalosporin 1-oxacephem:

- Tổng hợp toàn phần (chủ yếu).
- Bán tổng hợp từ A6AP.

2.2.3. Phân loại cephalosporin:

Theo hoạt tính kháng (diệt) vi khuẩn chia ra 4 thể hệ:
 Th. hệ I (CS I); Th. hệ II (CS II);
 Th. hệ III (CS III) Th. hệ IV (CS IV).



* **Thế hệ I (CS I):**

Bảng 1.8. Một số cephalosporin thế hệ I (CS I)

Tên KS	t _{1/2} (h)	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Cefadroxil	1,3	Uống	1-2 g/24 h
Cephalexin	0,9-1,2	Uống, IV	1-2 g/24 h
Cefalotin	0,5-0,7	IV	0,5-1 g/6 h
Cefapirin	0,7	IV	0,5-1 g/6 h
Cefatrizin		Uống	0,5-1 g/6 h
Cefazolin	2	IV	0,5-1 g/6 h
Cefradin	0,8	Uống, IV	0,5-1 g/6 h

Phổ tác dụng: Nhạy cảm:

- VK gram (+): *Staphylococcus*; hoạt lực < penicillin; cefalothin cao nhất.
- VK gram (-): *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*.
- Kháng tự nhiên: Liên cầu, TK mũ xanh (*Ps. aeruginosa*).

DDH: Bị β-lactamase phân hủy. t_{1/2} < 1 h.

Đường dùng: Tiêm IV. Các α-amino-cephalosporin bền trong acid, uống được

(tương tự các amino-penicillin).

*** Thế hệ II (CS II)**

Bao gồm cephalosporin thực thụ và cephamycin (Cefoxitin, cefmetazol).

Bảng 1.9. Một số cephalosporin Th. hệ II (CS II)

Tên thuốc	$t_{1/2}$ (h)	Đ. dùng	Liều dùng (NL)
Cefaclor	0,5-1	Uống	250-500 mg/8 h
Cefamandol napat	1	IV	0,5-2 g/lần/4 h
Cefmetazole natri	1-1,5	IV	0,5-1 g/12 h
Cefotetan natri	3-4,6	IV	1-2 g/12 h
Cefoxitin natri	1	IV	1-2 g/lần/8 h
Cefprozil	1-1,4	Uống	500 mg/24 h
Cefuroxim natri	1,2	IV	0,5-1,5 g/lần/12 h

Phổ tác dụng: Nhạy cảm:

- VK gram (-): CS II > CS I. Một số nhạy cảm VK yếm khí.
- VK gram (+): Hoạt lực với tụ cầu vàng thấp hơn CS I.

Kháng tự nhiên: TK mũ xanh

DDH: Kháng được β -lactamase; $t_{1/2} \approx 1$ h.

Đường dùng:

- Hầu hết tiêm IV.
- Các carbacephalospoerin uống hiệu quả: Cefprozil, cefaclor.

*** Thế hệ III (CS III)**

Bảng 1.10. Một số cephalosporin thế. hệ III (CS III)

Tên thuốc	$t_{1/2}$ (h)	Đ. dùng	Liều dùng (NL)
Cefdinir	1,7	Uống	0,6 g/24 h
Cefditoren pivaxil	1,6	Uống	0,2-0,4 g/12 h
Cefixime	3-4	Uống	0,2-0,4 g/24h
Cefodizime natri	4	IV	1-2 g/12 h
Cefoperazon natri	2	IV	1-2 g/12 h
Cefotaxim natri	1	IV	1 g/6 h
Cefotiam .HCl	1,1	IV	3 g/12 h
Cefpodoxim proxetil	2-3	Uống	0,1-0,2 g/12 h
Cefsoludin natri	1,6	IV	1,5 g/6 h
Ceftazidim	1,8	IV	1-3 g/12 h
Ceftibuten	2	Uống	0,4 g/lần/24 h
Ceftizoxim natri	1,7	IV	1-2 g/8 h
Ceftriaxon natri	8	IV	1-2 g/24 h

Phổ tác dụng: Sơ bộ phân ra 3 loại:

a. Hiệu lực ưu thế với *Enterobacter*; bị *Ps. aeruginosa* kháng:

Cefotaxim, cefodizim, ceftizoxim, ceftriaxon, cefmeloxim

- VK gram (-): Mạnh hơn CS I, CS II; hiệu lực cao với *Enterobacte*.
- VK gram (+): Hiệu lực thấp với tụ cầu vàng.
- b. Hiệu lực cao hơn với *Ps. aeruginosa*; hiệu lực thấp với *Enterobacter*:
Cefpiramid, cefsulodin, ceftazidim
- c. CS III đã trị: Cefotaxime, cefotiam,...

Hoạt phổ bao trùm VK gram (-); nhạy cảm tụ cầu vàng.

Đường dùng: Tiêm IV hoặc truyền.

Thuốc uống trị nhiễm khuẩn tiết niệu, hô hấp gồm:

Cefdinir, cefditoren, cefetamet, cefixim, cefpodoxim, ceftibuten.

* **Thế hệ IV (CS IV):** Gồm Cefpirom và Cefepim

Phổ tác dụng:

- **Cefpirom:** Nhạy cảm VK gram (-), mở rộng với tụ cầu vàng.
- **Cefepim:** Tương tự cefpirome; nhạy cảm TK mũ xanh.

Dược động học: $t_{1/2}$ 2 h. Uống kém hiệu quả; chỉ tiêm IV hoặc truyền.

Thải trừ qua nước tiểu với 80-90% không chuyển hóa.

Cefepim đạt nồng độ cao trong mật; phân bố ít vào sữa mẹ.

2.2.4. Đặc điểm chung của cephalosporin:

Hấp thụ UV: Δ^3 - cephem cho 2 vùng hấp thụ quanh 260 và 220nm.

Vi dụ: Cephalixin (natri): λ_{MAX} 262 nm; Cefamandol: λ_{MAX} 269 nm (nước).

Tính chất hóa học:

- a. Kiềm, alcol, amin phá vòng β -lactam:
- b. Bền với acid: Cephalosporin > Penicillin
Do cấu trúc "quyển sách" có góc mở ở cephem 133° (peni. $> 90^\circ$).
- c. Tính acid: Nhóm - COOH tự do cho khả năng:
 - Tạo muối dễ tan trong nước với NaOH, KOH.
 - Tạo ester, amid và tạo amid nội khi R_3 có $-NH_2$.

Định tính:

- Phản ứng màu phân biệt các β -lactam (xem penicillin).
- Phương pháp hóa-lý: Phổ IR, phổ UV, Sắc ký...

Định lượng:

1. Định lượng cephalosporin toàn phần bằng đo iod (như penicillin).
2. Dạng acid: PP acid-base/DMF; methylat natri 0,1M; đo thế.
3. Các phương pháp hóa-lý: Phổ UV, HPLC..., so với chuẩn.
4. PP vi sinh: Các chủng VK thử: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*,..

Chỉ định:

CS I: Nhiễm *Staphylococcus*: xương, máu, da...

Tuy nhiên bị penicillin nhóm M, macrolid, synergistin cạnh tranh.

- Phòng nhiễm khuẩn trước và sau phẫu thuật.

CS II: Nhiễm VK gram (-) và (+):

- NK hô hấp do *H. influenzae*: Cefuroxim, cefamandol.

- Lậu đã kháng penicillin: Cefuroxim natri.

- Phòng, trị NK phẫu thuật: Cefuroxim natri, cefoxitin natri...

CS III: Nhiễm VK gram (-): Lậu, tiêu hóa, tiết niệu...

Một vài thuốc trị nhiễm *Ps. aeruginosa* (TK mũ xanh).

CS IV: Nhiễm đa khuẩn, bao gồm đường tiêu hóa; nhiễm TK mũ xanh.

Chống chỉ định:

Phối hợp với thuốc độc thận: aminosid, polymycin B v.v...

Thận trọng khi chỉ định cephalosporin cho người suy thận.

Đường dùng:

- Tiêm IV hoặc truyền an toàn nhất.

- Tiêm IM rất đau, teo cơ; khi phải tiêm IM cần tiêm kèm thuốc tê.

- Uống: Một số aminocephalosporin và carbacephalosporin.

2.2.5. Một số thuốc cephalosporin:

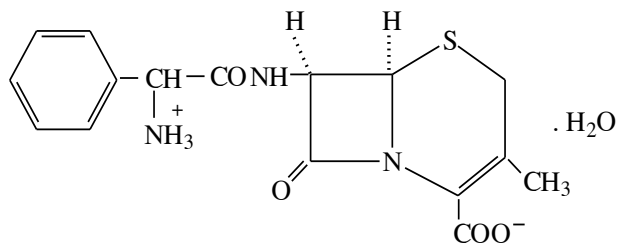
Cephalexin monohydrat

Tên khác: Cefalexin

Công thức:

C₁₆H₁₇N₃O₄S .H₂O ptl: 365,4

Tên KH: Acid 3-Methyl-7-(α -D-phenylglycylamino)-3-cephem-4-carboxylic monohydrate



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, mùi đặc trưng. Khó tan trong nước; không tan trong ethanol, cloroform, ether.

Định tính: Phản ứng màu phân biệt: Vàng nhạt/vàng đậm.

Định lượng: Các phương pháp chung.

Phổ tác dụng: CS I (Ph. nhóm 3). Nhạy cảm: VK gram (+): Tụ cầu vàng, bạch hầu. VK gram (-): Lậu cầu, màng não cầu. Nhạy cảm cao với *H. influenzae*.

DDH: Khó bị thủy phân do cấu trúc α -amino-, kết hợp R₃ \neq -CH₂OCOCH₃. Uống dễ hấp thu; bền trong acid dạ dày. t_{1/2} \approx 1 h.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn đường hô hấp, tiết niệu và da:

Người lớn uống 1-2 g/24 h; chia 2-3 lần.

Trẻ em uống 25-100 mg/kg/24 h; chia 2-3 lần. Tối đa 4 g/24 h.

Dạng bào chế: Viên 250 và 500 mg.

Tác dụng KMM: Độc với thận, cảnh báo độc gan.

Chống chỉ định: Suy thận; phối hợp với thuốc độc thận khác.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp; tránh ánh sáng.

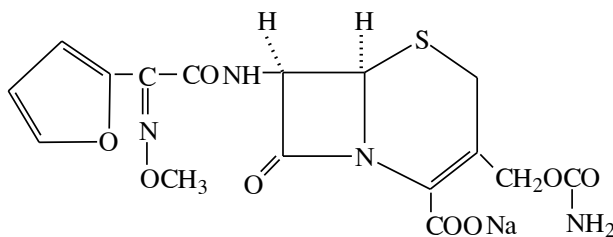
Cefuroxim natri

Công thức:

C₁₆H₁₅N₄NaO₈S ptl: 446,4

Tên KH: 3-Carbamoyloxymethyl-7-[2-(2-furyl)-2-methoxyiminace-tamido]-3-cephem-4-carboxylat natri

Tính chất: Bột kết tinh trắng, hút ẩm.



Tan trong nước; tan nhẹ trong alcol. Dung dịch ở 2-10° C bền trong 48 h.

Định tính:

- Phản ứng phân biệt beta-lactam: Nâu nhạt/nâu đỏ.

Định lượng: Các phương pháp chung.

Phổ tác dụng: Điển hình CS II; Không bị β -lactamase phá hủy. Vào não đủ nồng độ điều trị khi não bị viêm; $t_{1/2}$ 70 phút.

Chỉ định và liều dùng: Tiêm IV, truyền. Liều dùng tính ra cefuroxim: 1,2 g cefuroxim axetil và 1,05 g cefuroxim natri \approx 1 g cefuroxim

- **Nhiễm khuẩn nặng, bao gồm chấn thương:**

Người lớn, tiêm IV chậm 750 mg/8 h.

Nặng: tiêm tới 1500 mg/6 h; tiếp theo uống cefuroxim axetil 500 mg/8 h.

- **NK đường hô hấp:** Người lớn tiêm IV 250-500 mg/lần; 2 lần/24 h.

Trẻ em: Tiêm 10-15 mg/kg/lần; 2 lần/24 h; tối đa 250-500 mg/24 h.

- **Viêm màng não:** Tiêm IV 3 g/8 h.

Trẻ em, tiêm IV 200-240 mg/kg/24 h; chia 3-4 lần.

- **Lậu:** Tiêm IM sâu liều đơn 1500 mg/lần + uống 1 g probenecid.

- **NK phẫu thuật:** Tiêm IV trước phẫu 1,5 g. > Hậu phẫu tiêm 750 mg/8 h.

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm 750 mg; kèm ống nước pha tiêm.

Tác dụng KMM: Tương tự cephalothin natri.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ < 25° C; tránh ẩm và ánh sáng.

Cefixim

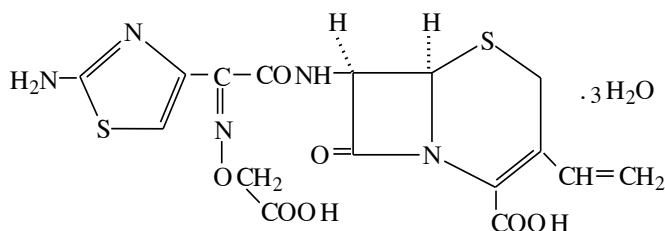
Công thức:

$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$ ptl: 507,5

Tên KH: Acid 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-

(carboxymethoxyimino)acetamido]

-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic trihydrat



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; bền/ pH acid (dạ dày).

Tan ít trong nước; tan tự do/Me-OH; không tan/ethylacetat.

Phổ tác dụng: CS III. Kháng β -lactamase; $t_{1/2}$ 3-4 h.

- **VK gram (-):** *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, lậu cầu, màng não cầu..

DDH: Uống hấp thu 40-50%; hỗn dịch tốt hơn viên nén. Bền với acid.

Chỉ định: Nhiễm VK nhạy cảm đường hô hấp, tiết niệu, tai giữa...

Người lớn uống 200 mg/lần; 2 lần/24 h.

Trẻ em < 50 kg: Uống 8 mg/kg/24 h; liều đơn hoặc chia 2 lần.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ < 30° C; tránh ánh sáng.

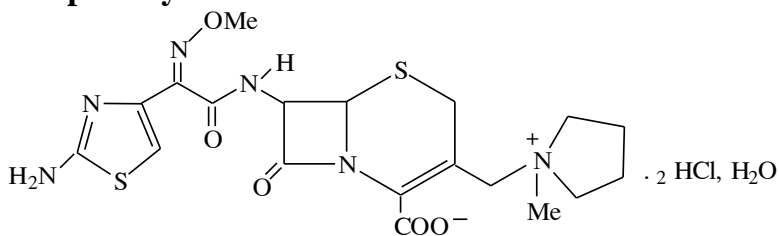
Cefepim hydroclorid

Công thức:

$C_{19}H_{25}ClN_6O_5S_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

ptl: 571,5

Tên KH: (dài)



Tính chất: Bột kết màu trắng. Dễ tan trong nước.

Phổ tác dụng: Nhạy cảm với vi khuẩn gram (-) và (+), bao gồm TK mũ xanh.

Dược động học: Uống không hiệu quả. $t_{1/2}$ 2 h. Tập trung ở mật.

Thải trừ qua nước tiểu với 85% nguyên dạng.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn toàn thân, bao gồm đường hô hấp, tiết niệu.

Tiêm IV hoặc truyền; 2-3 lần/24 h.

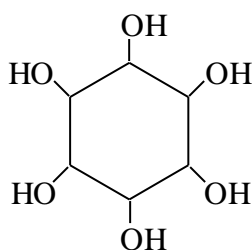
Người lớn: 1-2 g/lần. Trẻ em > 2 tuổi: 50 mg/kg/lần.

Bảo quản: Tránh ẩm, tránh ánh sáng.

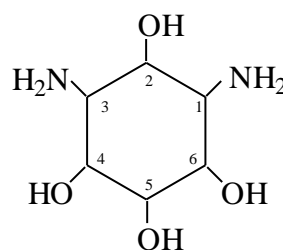
3. AMINOGLYCOSID (Aminosid)

Cấu trúc glycosid (heterosid): "**Genin-O-Ose**"

Genin: Dẫn chất 1,3-diaminocyclitol:

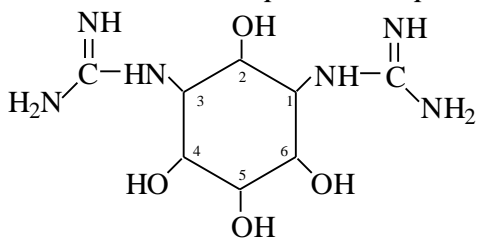


Cyclitol (*polyalcol vòng*)

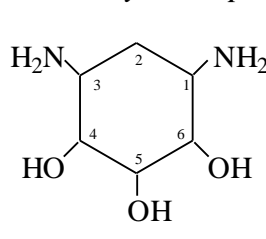


Diaminocyclitol

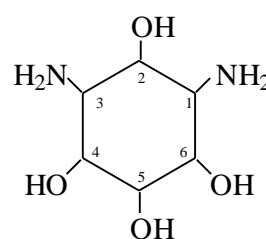
Gồm 3 cấu trúc: *streptidin*, *streptamin* và *deoxy-2 streptamin*.



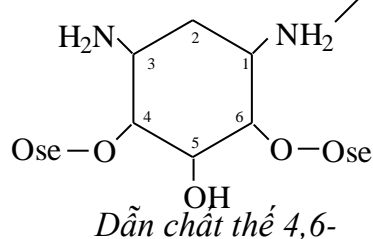
Streptidin



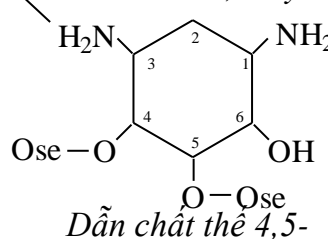
Deoxy-2 streptamin



Streptamin
(*dideoxy-1,3 diamino-1,3 cyclitol*)



Dẫn chất thế 4,6-



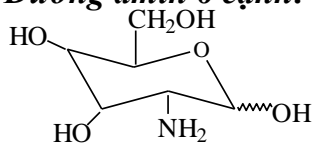
Dẫn chất thế 4,5-

Ghi chú: Thế 4,6- : Đường gắn vào vị trí 4 và 6 vòng deoxy-2 streptogamin.

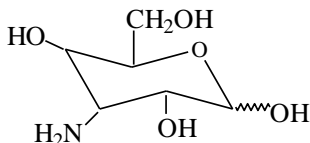
Độc tính: D/c thể 4,5 > D/c thể 4,6
(không được tiêm) (tiêm được)

Đường (Ose):

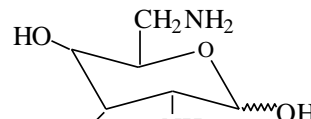
+ Đường amin 6 cạnh:



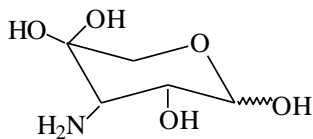
D-glucosamin-2



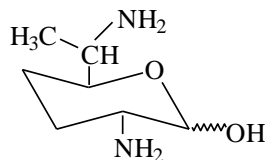
D-glucosamin-3



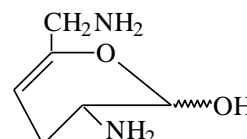
Neosamin C



Garosamin

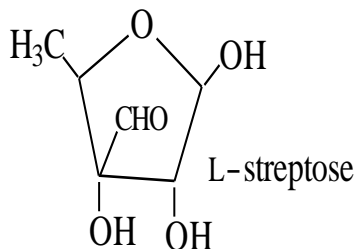


Purpurosamin

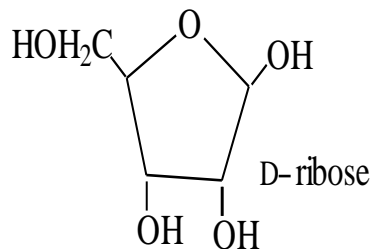


Sisosamin

+ Đường 5 cạnh:



L-streptose



D-ribose

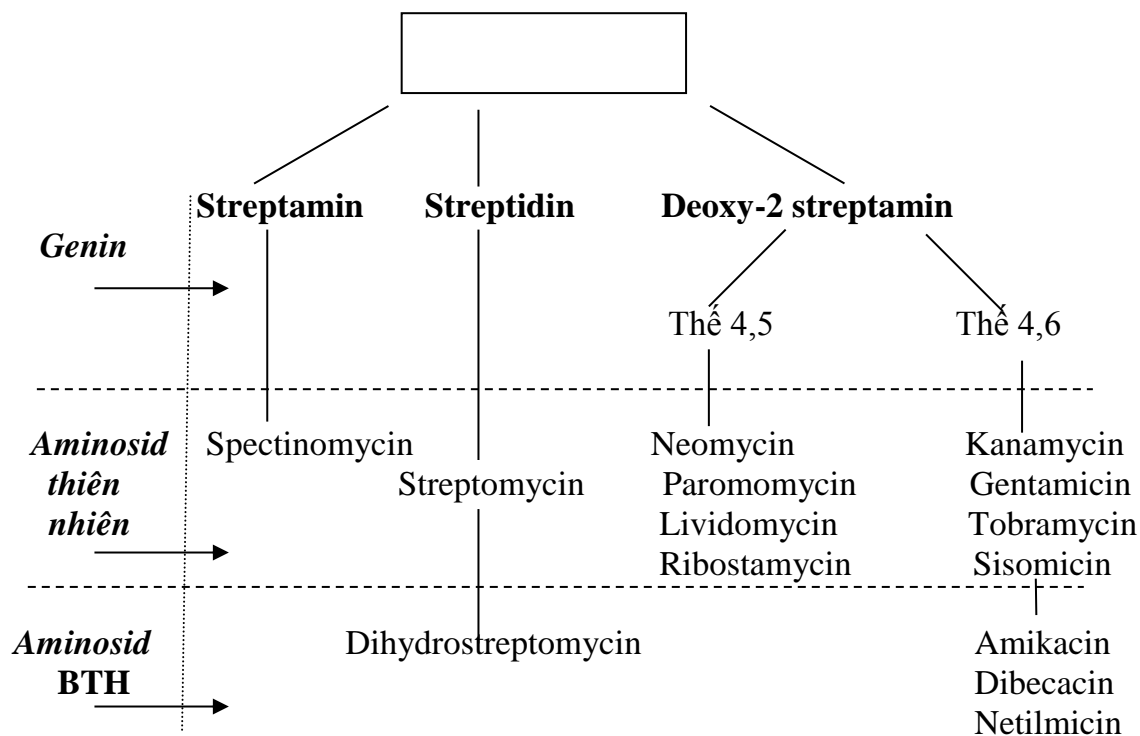
Phổ tác dụng: Nhạy cảm vi khuẩn gram (-).

Một số nhạy cảm đặc thù:

- + *Streptomycin*: Nhạy cảm cao với TK lao.
- + *Gentamicin, tobramycin*: Nhạy cảm tụ cầu vàng, TK mũ xanh.
- + *Paromomycin*: Diệt amip và tẩy sán ruột (KST).
- + *Spectinomycin*: Hiệu lực cao với lậu cầu (*Neisseria gonorrhoeae*)

Được ĐH: Không hấp thu ở đường tiêu hóa. Thải trừ 70-90% qua nước tiểu.

Sơ đồ 1.5. Xếp nhóm các aminosid dẫn chất 1,3-diaminocyclitol



Nguồn gốc: Từ *Micromonospora* (*M.*); *Streptomyces* (*S.*) (Xem bảng 1.11)

Bảng 1.11. Aminosit d/c 1,3-diaminocyclitol và chủng vi sinh cho KS

Tên kháng sinh	Chủng vi sinh sản xuất
Apramycin	<i>S. tenebrarius</i>
Kanamycin	<i>S. kanamyceticus</i>
Lividomycin	<i>S. lividus</i>
Neomycin	<i>S. fradiae</i> và <i>albogriseolus</i>
Paromomycin	<i>S. rimosus</i> và <i>chrestomyceticus</i>
Ribostamycin	<i>S. ribosidificus</i>
Spectinomycin	<i>S. spectabilus</i>
Tobramycin	<i>S. tenebrarius</i>
Streptomycin	<i>S. griseus</i> và <i>oliraceus</i>
Sisomicin	<i>M. inyoensis</i> và <i>cyaneogranulata</i>
Gentamicin	<i>M. purpurea</i> và <i>echinospora</i>
Fortimicin	<i>M. olivoasterospora</i>

Ghi chú: *S.* = *Streptomyces*; *M.* = *Micromonospora*;

Tác dụng KMM:

- Độc tính của aminosit làm hạn chế sử dụng:
 - + Gây tổn thương thần kinh thính giác: Tiêm thuốc bị ù tai, điếc.
 - + Kích ứng, hoại tử ống thận gây bí đái, phù.
- Dẫn chất thể 4,5-deoxy-2 streptamin độc tính cao, không được tiêm.
- Dị ứng thuốc, giảm thị lực...

Vi khuẩn kháng aminosid:

- Bị kháng nhanh (có thể ngay từ đợt điều trị đầu).
- Kháng chéo giữa các aminosid xảy ra phổ biến.

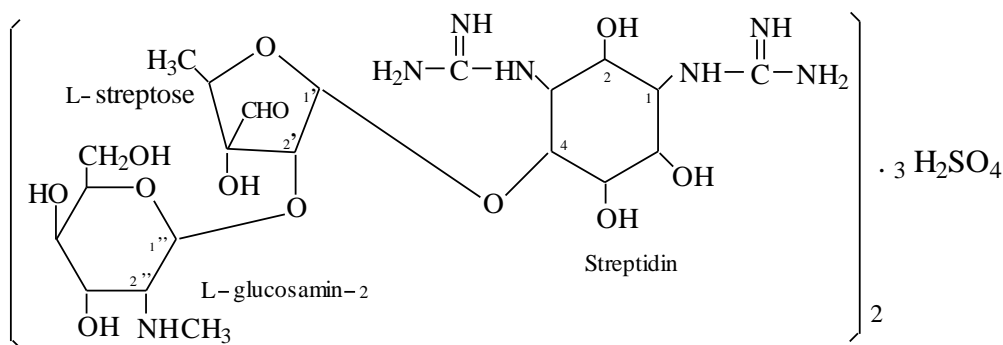
* Một số chế phẩm aminosid:

Dẫn chất Streptidin:

Streptomycin sulfat

Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces griseus* (1943)

Công thức: $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3 H_2SO_4$ ptt: 1457,4



Đặc điểm: Vị trí 1,3 là guanin; có 3 trung tâm base và 1 nhóm aldehyd;

Tính chất: Bột màu trắng, vị đắng, hút ẩm nhanh. Dễ tan trong nước; dung dịch bị kết tủa lại; khó tan trong ether, cloroform.

Hóa tính-định tính:

- Đun sôi streptomycin/NaOH: giải phóng NH_3 (guanin).
- Đun sôi với thuốc thử Fehling: ↓ Cu_2O màu đỏ nâu (tính khử).
- Đun sôi streptomycin trong NaOH, thêm $FeCl_3$: Màu tím đỏ; phản ứng màu này ứng dụng thử tinh khiết bằng đo quang.
- Sắc ký, so với streptomycin sulfat chuẩn.

Định lượng:

- Phương pháp vi sinh: Hoạt lực ≥ 720 UI/1 mg.
- Hàm lượng sulfat: 18,2-21,5% (P.p. complexon III, qua $BaCl_2$ chuẩn).
- Hàm lượng streptomycin B $\leq 3\%$ (HPLC).

Chỉ định:

- Phối hợp điều trị lao, ví dụ: INH + Streptomycin + Rifampicin.
- Phối hợp với penicillin G trị nhiễm khuẩn vết thương.

Người lớn, tiêm IM 1 g/lần; 1-2 lần/24 h. Trẻ em tiêm 1/2 liều người lớn.

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm 0,5 g và 1 g; chỉ pha khi dùng.

Tác dụng KMM, CCD: Chung của aminosid.

Bảo quản: Tránh ẩm; để ở nhiệt độ thấp.

Dẫn chất thế 4,6 của deoxy-2 streptamin:

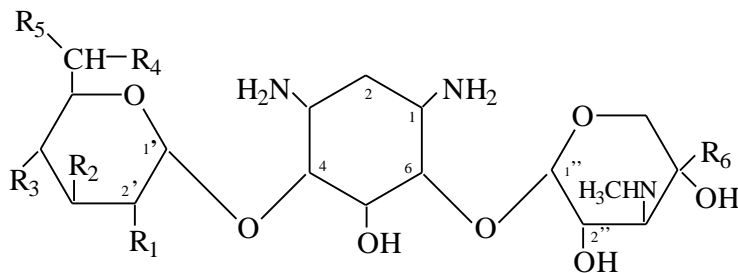
Gồm: Gentamicin, kanamycin, tobramycin, sisomicin và netilmicin (BTH).

Gentamicin sulfat

Nguồn gốc: Từ môi trường *Micromonospora purpurea* và *M.* khác.

Hỗn hợp các gentamicin A, B, C₁, C_{1a}, C₂, C_{2a}, ...

Công thức chung:



Các gentamicin khác nhau ở các gốc R_{1...6} (bảng 6.12)

Bảng 1.12. Nhóm thế R của các gentamicin

Gentamicin	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
A	-NH ₂	-OH	-OH	-H	-OH	-H
B	-OH	-OH	-OH	-H	-NH ₂	-CH ₃
B ₁	-OH	-OH	-OH	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃
C ₁	-NH ₂	-H	-H	-CH ₃	-NHCH ₃	-CH ₃
C _{1a}	-NH ₂	-H	-H	-H	-NH ₂	-CH ₃
C ₂	-NH ₂	-H	-H	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃
(*) C _{2a}	-NH ₂	-H	-H	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃

Ghi chú: (*) Gentamicin C_{2a} là đồng phân không gian của C₂ ở vị trí 6.

Chế phẩm dược dụng: Muối sulfat hỗn hợp gentamicin C₁, C_{1a}, C₂, C_{2a}.

Gọi chung là **Gentamicin sulfat**.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước.

Định tính:

- Cho màu tím với ninhydrin (chung của aminosid).
- Phản ứng của ion SO₄²⁻.
- Sắc ký: Cho các vết tương ứng với gentamicin sulfat chuẩn.

Định lượng:

- Phương pháp vi sinh hoặc HPLC. Hoạt lực 590 UI/1 mg.
- Hàm lượng SO₄²⁻: 32-35% (p.p. complexon, qua BaCl₂ chuẩn).

Phổ tác dụng:

- Nhạy cảm hầu hết VK gram (-); đặc biệt với *Ps. aeruginosa*.
- VK gram (+): Nhạy cảm tụ cầu vàng.
- Kháng tự nhiên: Liên cầu.

Chỉ định: Tiêm IM hoặc truyền. Đợt 7-10 ngày.

- NK toàn thân bao gồm nhiễm TK mũ xanh, tụ cầu vàng.
(Thay thế hoặc phối hợp penicillin trị nhiễm khuẩn vết thương, lậu).

Người lớn: 1-1,5 mg/kg/8 h; tổng liều 3-5 mg/kg/ 24 h.

Trẻ em: 2,5 - 3 mg/kg/12 h; tổng liều 24 h không vượt quá liều người lớn.

Dạng bào chế: Thuốc tiêm 40; 60 và 80 mg/ống 2 ml.

Tác dụng KMM: Chung của KS aminosid.

CCĐ: Phối hợp với cephalosporin và thuốc độc thận khác.

Bảo quản: Tránh ẩm; để ở nhiệt độ thấp. Thuốc có hạn dùng.

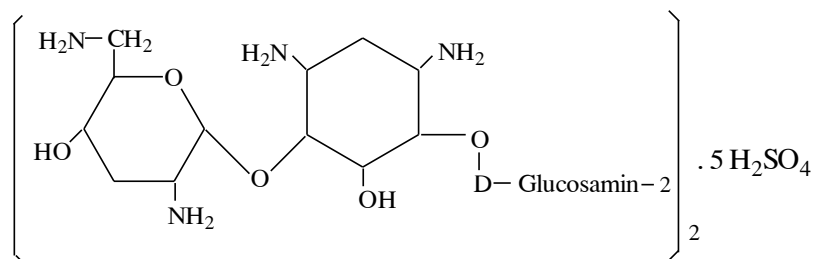
Tobramycin sulfat

Nguồn gốc: Từ *Streptomyces tenebrarius* hoặc BTH từ kanamycin B.

Công thức: D/c thể 4,6-deoxy-2 streptamin.

$(C_{18}H_{37}N_5O_9)_2 \cdot 5 H_2SO_4$

ptl : 1425,4



Neosamin C

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước; khó tan trong alcol.

Phổ tác dụng: Tương tự gentamicin sulfat.

Hoạt tính với TK mũ xanh: Tobramycin > gentamicin.

Chỉ định:

- **Nhiễm khuẩn toàn thân:** Tiêm IM hoặc truyền; đợt 7-10 ngày.

Người lớn: 3-5 mg/kg/24 h. Trẻ em: 6-7,5 mg/kg/24 h; chia 3-4 lần.

Truyền dung dịch pha trong NaCl 0,9% hoặc glucose 5%.

- **Nhiễm TK mũ xanh hốc tự nhiên:** Xịt khí dung 300 mg/12 h.

- **Nhiễm khuẩn mắt:** Tra thuốc nước hoặc thuốc mỡ 0,3%.

Dạng bào chế: Thuốc tiêm ống 20 mg/2 ml; 60 mg/6 ml; 80 mg/8 ml.

Thuốc mỡ hoặc dung dịch nhỏ mắt 0,3%.

Chống chỉ định, thận trọng: Tương tự gentamicin.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ < 15° C.

Dẫn chất thế 4,5 của deoxy-2 streptamin:

Neomycin sulfat

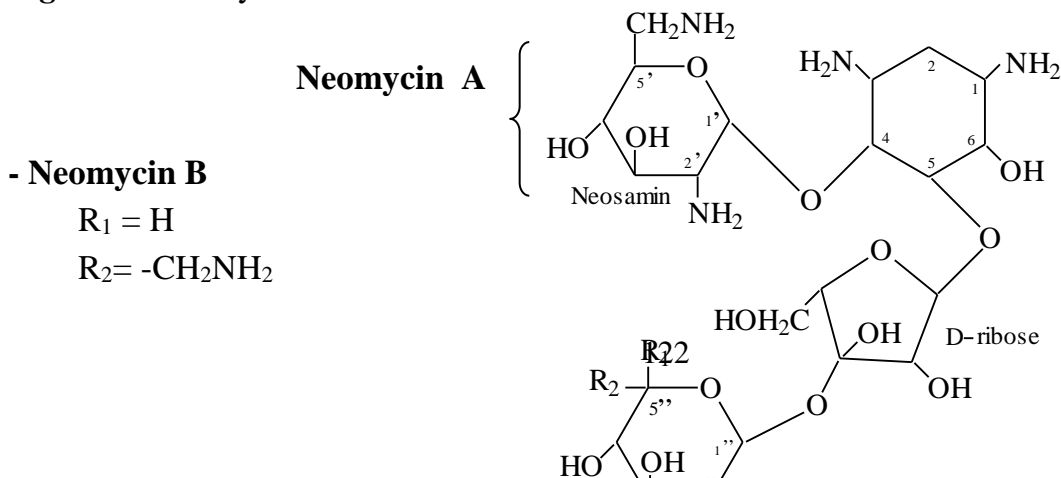
Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces fradiae* (1949).

Dạng dược dụng: Muối sulfat của hỗn hợp Neomycin A, B và C.

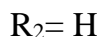
Tính chất: Bột màu trắng ngà, vị đắng.

Dễ tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol; không tan trong d/m hữu cơ.

Công thức: Neomycin B sulfat: $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot x H_2SO_4$



- Neomycin C



Phổ tác dụng: Nhạy cảm VK gram (-), hoạt lực trung bình với tụ cầu vàng. Kháng tự nhiên: Liên cầu, TK mũ xanh.

Chỉ định: Do độc tính cao chỉ dùng ngoài hoặc uống.

- Phối hợp với gramicidin, nystatin điều trị đa nhiễm da: Thuốc mỡ 3-5 mg/g.

- Làm sạch ruột trước phẫu thuật ổ bụng: Uống 2-3 ngày trước phẫu.

Người lớn, trẻ em > 12 tuổi: 1 g/1 h; trong 4 giờ; tiếp sau 1 g/4 h.

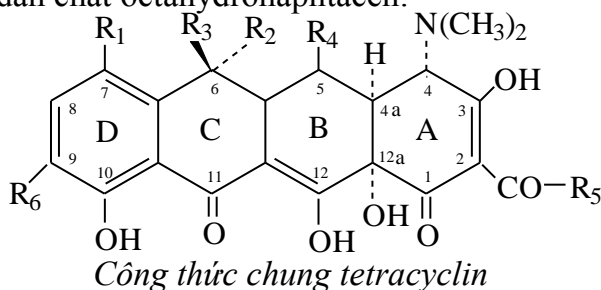
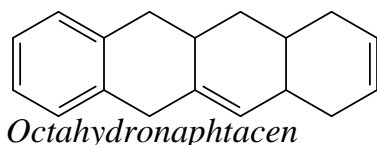
Trẻ em < 12 tuổi: 250-500 mg/lần; khoảng cách uống như người lớn.

Chống chỉ định: Dùng đường tiêm.

Bảo quản: Để chỗ mát.

4. TETRACYCLIN

Cấu trúc: Gồm các kháng sinh là dẫn chất octahydronaphacen:



Các tetracyclin khác nhau ở các nhóm thế R (1-6)

Phân loại: (Bảng 1.13)

Theo nguồn gốc: Tetracyclin thiên nhiên (TN) và bán tổng hợp (BTH).

Theo hiệu lực tác dụng: Thế hệ I và II.

Bảng 1.13. Phân loại các tetracyclin

Tên KS	Chủng vi sinh cho KS	Ng. gốc	Th. hệ	$t_{1/2}$ (h)	Bền/acid	Tan/ H_2O
Clotetracyclin	<i>S. aureofaciens</i>	TN	I	5-6	-	-
Oxytetracyclin	<i>S. rimosus</i>	TN	I	9	-	-
Tetracyclin	<i>S. viridifaciens</i>	TN	I	6-9	-	-
Demeclocyclin	<i>S. aureofaciens</i>	TN	II	10-17	-	-
Demecyclin	<i>S. aureofaciens</i>	TN	I		-	-
Doxycyclin		BTH	II	15-20	+	-
Metacyclin		BTH	II			-
Minocyclin		BTH	II	12-20	+	-

Ghi chú: Limecyclin, mepicyclin, rolitetracyclin là tiền tetracyclin, tan /nước.

Tetracyclin BTH:

Bảng 6.14. Một số tetracyclin BTH

Chủng vs cho KS	KS thiên nhiên	Tetracyclin BTH
<i>S. rimosus</i>	Oxytetracyclin	Doxycyclin Methacyclin
<i>S. aureofaciens</i>	Demecyclin	Minocyclin

Mục đích BTH: Tạo ra các tetracyclin hoạt lực cao, cải thiện dược ĐH.

Tác dụng KMM:

- Kháng sinh liên kết với tổ chức xương, răng gây:
 - + Xỉn màu răng, giảm liên kết răng-lợi, giòn xương.
 - + Cản trở phát triển xương, răng ở trẻ em, thai nhi.
- Gây sạm vùng da hở.
- Kích ứng đường tiêu hóa; rối loạn hệ vi sinh có ích ở ruột.
- Tổn thương gan, thận do các sản phẩm chuyển hóa.
- Sai lệch công thức máu.

Chống chỉ định chung:

- Trẻ em đang thời kỳ phát triển xương răng (< 7 tuổi).
- Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú; thiếu năng gan, thận.

Đặc điểm lý-hóa tính chung:

- Bột màu vàng; phát huỳnh quang vàng trong ánh sáng UV.
- Hấp thụ UV với nhiều cực đại hấp thụ.
- Tính khử: Khử thuốc thử Fehling (cho kết tủa Cu₂O màu đỏ nâu).
- Lưỡng tính: Dimethylamin (4) tính base; các nhóm -OH tính acid.
- Tạo phức bền với các ion kim loại đa trị: Fe³⁺, Zn²⁺, Cu²⁺...
 - + Vị trí liên kết với ion kim loại thay đổi theo pH.
 - + Đặc biệt với ZnCl₂, mỗi tetracyclin cho màu riêng: clotetracyclin (đỏ), oxytetracyclin (tím), tetracyclin (vàng)...
- Các tetracyclin không bền trong không khí, ánh sáng.
- Mất hoạt tính ở môi trường quá kiềm hoặc quá acid.

Định lượng: Phương pháp vi sinh và HPLC.

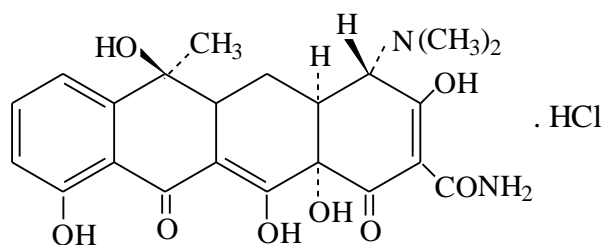
* Một số thuốc:

Tetracyclin hydroclorid

Công thức:

C₂₂H₂₄N₂O₈ .HCl

ptl: 480,9



Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces viridifaciens*.

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng, vị đắng. Biến màu trong KK, AS.

Tan trong nước, dung dịch nhanh kết tủa; không tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Định tính:

- Phát huỳnh quang vàng dưới đèn UV (tắm dung dịch lên giấy).
- Tạo màu với FeCl_3 và H_2SO_4 đậm đặc.
- Sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng: Phương pháp vi sinh hoặc HPLC.

Phổ tác dụng: Như đã nói ở phần chung.

Chỉ định: Tetracyclin có phổ KK rộng, trị được nhiều loại nhiễm khuẩn.

Dù có tác dụng phụ, tetracyclin vẫn là thuốc đặc trị một số nhiễm khuẩn:

- *Bệnh dịch hạch, bệnh than:* Uống sau ăn để tránh kích ứng.

Người lớn: 250-500 mg/lần/6-8 h. Trẻ em > 8 tuổi: 5-10 mg/kg/12 h.

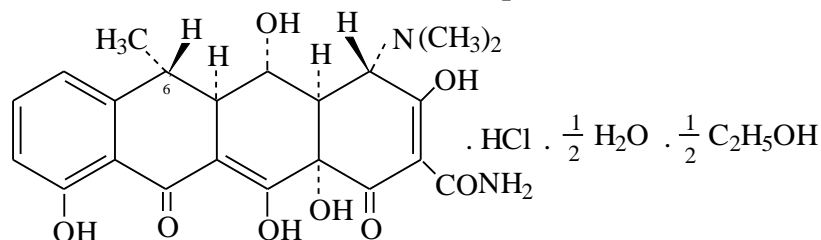
- *Dùng ngoài:* Bôi kem 1-3% trị trứng cá; trị nhiễm khuẩn mắt, da.

Dạng bào chế: Viên nang 250 mg; Kem 1-3%.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Doxycyclin hyclat

Công thức: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2} \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ ptl: 512,9



2 phân tử doxycyclin hydroclorid ngậm 1 H_2O và 1 ethanol.

Nguồn gốc: Bán tổng hợp từ oxytetracyclin.

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng, vị đắng; biến màu / không khí.

Tan trong nước, ethanol; không tan trong dung môi hữu cơ.

Phổ tác dụng: Tương tự tetracyclin hydroclorid; thuốc thế hệ II.

Ưu điểm so với tetracyclin:

Hiệu lực kháng khuẩn cao hơn 2 lần → giảm liều uống 24 h.

Bền trong pH acid, thời hạn tác dụng kéo dài ($t_{1/2}$ 20-50 h).

Chỉ định: Như tetracyclin. Người lớn uống 50-100 mg/12 h.

Dùng ngoài: Bôi kem trị mụn trứng cá, nhiễm khuẩn da.

Dạng bào chế: Viên nang 100 mg (qui ra doxycyclin base); Kem 0,5-2%.

Tác dụng KMM, CCD: Chung của KS tetracyclin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

5. CHLORAMPHENICOL VÀ DẪN CHẤT

Chloramphenicol

Nguồn gốc: Năm 1947, nhóm nghiên cứu người Mỹ phân lập từ đất ngoại ô thủ đô Caracas (Venezuela) chủng xạ khuẩn *Streptomyces Sp.* sinh chloramphenicol. Đặt tên *Streptomyces venezueleae* (xạ khuẩn từ Venezuela).

Phân tích cấu trúc và tổng hợp toàn phần năm 1949.

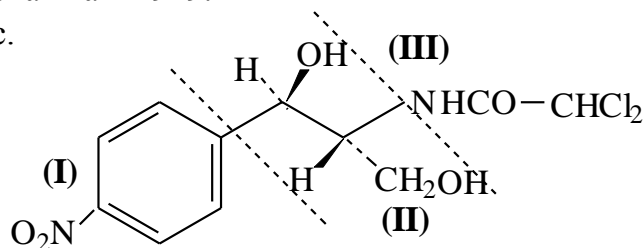
Hiện sản xuất bằng tổng hợp hoá học.

Cấu trúc:

(I): *p*-nitrobenzen

(II): 2-aminopropandi-ol-1,3

(III): dicloroacetyl

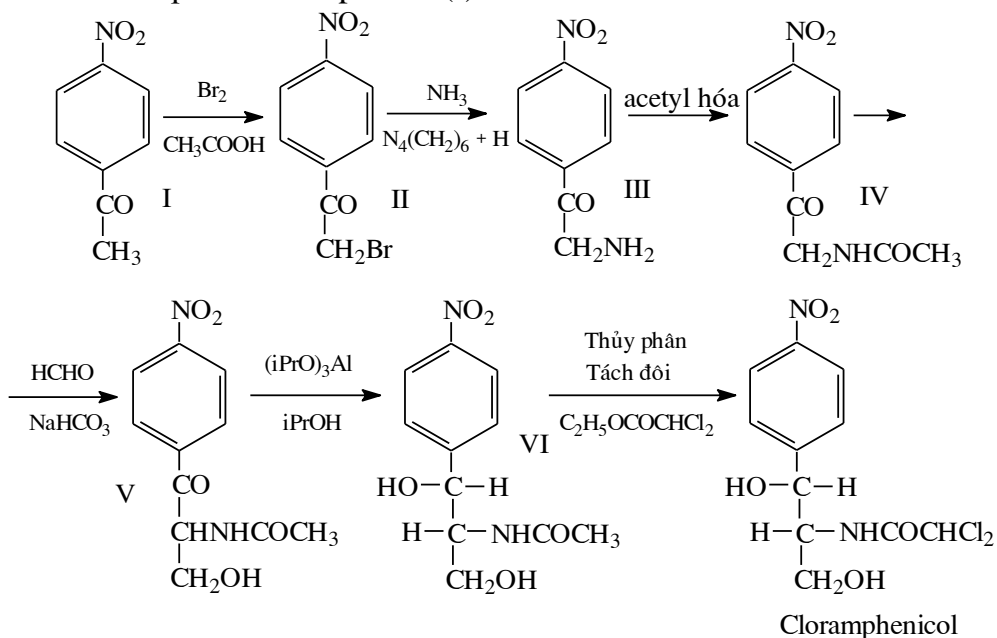


Tên KH: D(-)-*threo* -2-dicloroacetamido-1-*p*-nitrophenyl-1,3-propandi-ol. hoặc

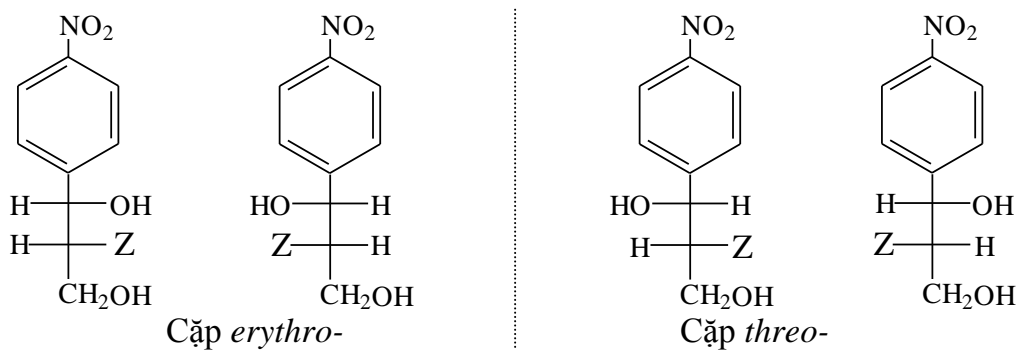
2,2-Dicloro-N-[2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(4-nitrophenyl)ethyl] acetamid

Điều chế: Nhiều qui trình tổng hợp.

Ví dụ qui trình đi từ *p*-nitroacetophenol (I):



Đồng phân: Phân tử cloramphenicol có 2 C^(*) → 4 đồng phân không gian:



Z = Cl₂CH-CONH-

Chỉ đồng phân D (-)-*threo* (KS thiên nhiên) có hoạt tính kháng khuẩn.

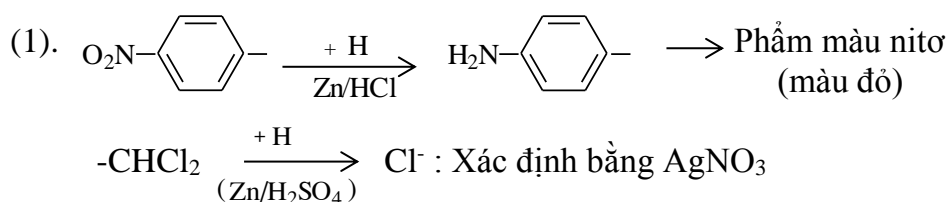
Đặc điểm lý-hóa tính:

1. Góc quay cực riêng thay đổi theo dung môi:

$[\alpha]_D^{20} = +19.5^\circ$ (5%/ethanol) và -25° (5%/ethylacetat)

2. Hấp thụ UV: λ_{MAX} 276-278 nm

3. Hóa tính: Khử hóa bằng H mới sinh (Zn/HCl hoặc H₂SO₄):



(2). Phân tán cloramphenicol/NaOH, đun nóng: Màu đỏ.

(3). -CH₂OH : Tạo ester với acid → các dẫn chất dược dụng.

Các phương pháp định lượng:

a. Quang phổ UV: Đo ở λ_{MAX} 278 nm (nước); E_{1cm}^{1%} = 279

b. Đo nitrit: phản ứng khử Ar-NO₂ → Ar-NH₂ bằng H (Zn/H⁺)



Đo điện thế, cặp điện cực Pt-calomel (hoặc Ag/AgCl)..

Dẫn chất cloramphenicol:

1. Thay đổi còn giữ hoạt tính kháng khuẩn:

Thiamphenicol: Thay -NO₂ bằng Me-SO₂- (methylsulfonyl)

Phổ tác dụng gần như cloramphenicol; giảm tác dụng phụ.

2. Ester hóa nhóm -OH cuối mạch thẳng bằng acid cho chế phẩm không đắng và chế phẩm tan trong nước.

* Một số thuốc:

Cloramphenicol dược dụng

Công thức: C₁₁H₁₂ClN₂O₅ pttl : 323,10

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, có thể ánh vàng, vị rất đắng.

Khó tan trong nước; tan trong ethanol, ethylacetat...

Chỉ định: Hoạt phổ rộng, nhưng nguy cơ độc tính cao → Cần sử dụng hợp lý:

- Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa: Tả, lỵ TK, thương hàn....

Người lớn uống: 0,25-0,5 g/lần; 2 lần/24 h. Tối đa 3 g/24 h.

Trẻ em > 6 tháng tuổi uống: 0,05 g/kg/24 h.

- Viêm não do *N. meningitidis* (màng não cầu):

Tiêm IV cloramphenicol natri succinat, liều tính theo cloramphenicol.

(1,4 g cloramphenicol natri succinat ≈ 1 g cloramphenicol).

Tiêm 2-3 ngày, tiếp sau chuyển sang uống.

- Dùng ngoài: Bột, kem 1% bôi vết thương; tra mắt dung dịch 0,4%.

Dạng bào chế: Viên nén 0,25 g; Dung dịch 0,4%; kem mắt 1%.

Lọ 1,0 g cloramphenicol (dạng natri succinat) pha tiêm;

Chống chỉ định:

- Suy tủy xương; rối loạn công thức máu.

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (uống kéo dài, nguy cơ cao suy tủy).

- Phụ nữ mang thai, kỳ cho con bú; Trẻ em < 6 tháng tuổi.

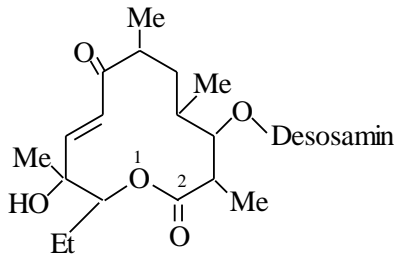
Thận trọng: Cloramphenicol có độc tính, khuyến nên dùng kéo dài. (Đợt điều trị ngắn nhất có thể: Tối đa 3 ngày liền).

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

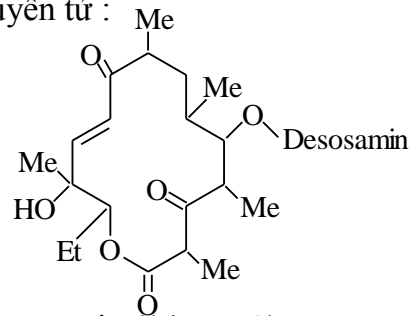
6. Kháng sinh macrolid

* Cấu trúc Heterosid: Genin-O-ose

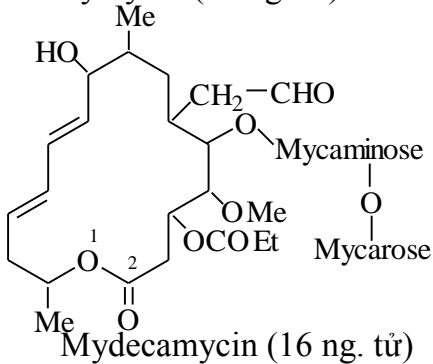
- **Genin:** Vòng lacton lớn, cấu tạo từ 12 đến 17 nguyên tử :



Methymycin (12 ng. tử)



Picromycin (14 ng. tử)

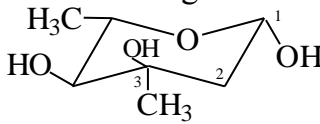


Mydecamycin (16 ng. tử)

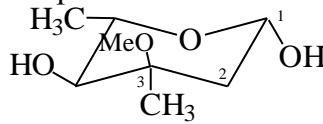
Các nhóm thế:

- hydroxy (-OH)
- Alkyl
- ceton (14 ng. tử)
- aldehyd (16 ng. tử)

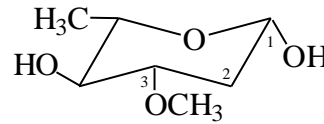
Ose: Các đường amin 6 cạnh là phổ biến:



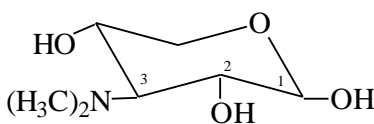
L-Mycarose



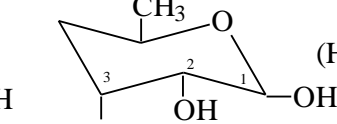
L-Cladinose



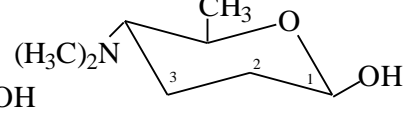
L-Oleandrose



D-Mycanose



D-Desosamin



D-Forosamin

Đặc điểm lý-hóa tính:

- *Tính base:* Do các osamin; không thân nước; tan trong dung môi hữu cơ (thuận lợi cho chiết suất từ dịch nuôi cấy vi sinh).

- Với các acid HCl, H₂SO₄ đậm đặc: cho màu đặc trưng.

- Hấp thụ UV, đặc biệt vòng lacton lớn có dây nối Δ.

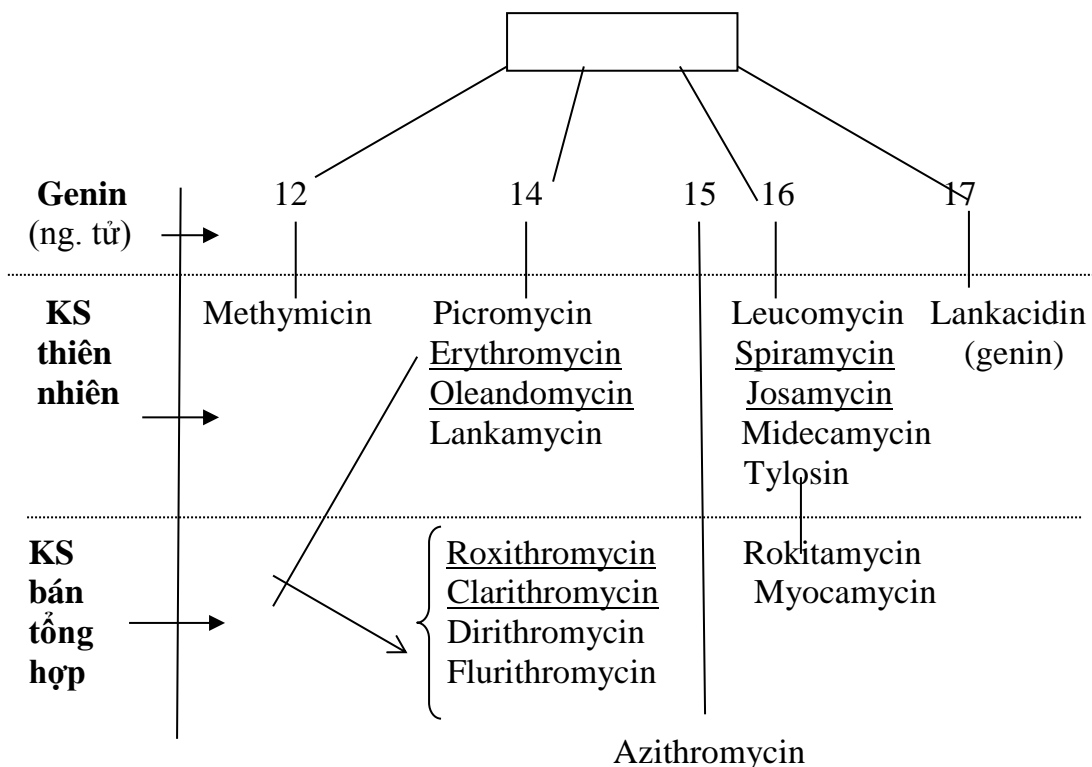
Chú ý: Không dùng phổ IR vì thường là các hỗn hợp nhiều đồng phân.

Được động học: Hấp thụ tốt qua đường tiêu hóa.

Tập trung chủ yếu ở các cơ quan nội tạng: gan, phổi, thận, hạnh nhân, tuyến tiền liệt; khớp....

Thải trừ: qua mật-ruột 70-80%; qua nước tiểu 20-30%.

Sơ đồ 1.6. Phân loại các macrolid



Tác dụng phụ:

- Erythromycin và d/c có ảnh hưởng xấu tới chuyển hóa của gan.
- Macrolid 16 ng. tử đều là các chế phẩm lành tính.

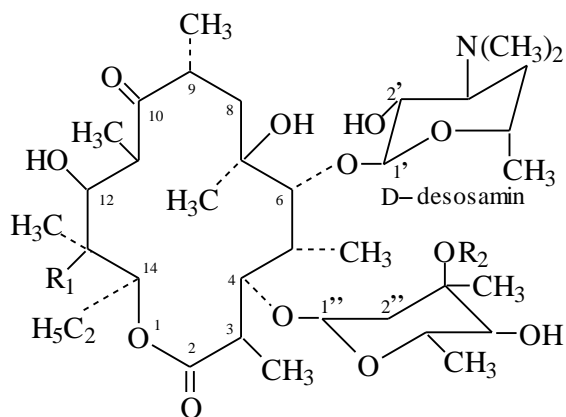
*** Một số thuốc:**

Macrolid 14 nguyên tử

Erythromycin

Nguồn gốc: Từ *Streptomyces erythreus*

Công thức:



Eryth.	R ₁	R ₂
A	-OH	-CH ₃
B	-H	-CH ₃
C	-OH	-H

Dược dụng: Hỗn hợp eryth. A, B, C (chủ yếu eryth. A).

Từ phần đường desosamin cho khả năng: Tạo muối với acid (do -N(CH₃)₂).

Tạo ester với acid (béo) ở vị trí nhóm -OH.

→ Các chế phẩm muối và ester của erythromycin:

Eryth. lactobionat (muối)
Eryth. glucoheptonat (muối)
Eryth. ethylsuccinat natri (ester) } tan trong nước

Eryth. ethylsuccinat (không đắng)
Eryth. stearat (ester)
Eryth. propionat (ester)
Eryth. estolat (muối của ester) } không tan trong nước

Một số ester của erythromycin không còn vị đắng.

Tính chất: Bột màu trắng, vị đắng. Kém bền trong pH ≤ 4,0.

Khó tan trong nước; tan trong dung môi hữu cơ (dễ chiết suất).

Định tính:

- Tạo màu xanh tím với HCl đặc.

- Sắc ký, so với chuẩn: Phát hiện cả 3 thành phần eryth. A, B và C.

Định lượng: Phương pháp vi sinh hoặc HPLC. *Hoạt lực:* 830 UI/mg.

Chỉ định: Nhiễm vi khuẩn nhạy cảm vùng chậu, hô hấp, tuyến tiền liệt...

Viêm gân, khớp do VK yếm khí.

Người lớn uống 1 g/lần; 2-3 lần/24 h. TE uống 1/2 liều người lớn.

Muối hoặc ester tính theo liều erythromycin.

Dạng bào chế: Viên 250 và 500 mg.

Biệt dược: Erybact 365. Thành phần 1 gói:

Erythromycin 125 mg + Sulfamethoxazol 200 mg + Trimethoprim 40 mg

Chỉ định: Viêm phế quản. Trẻ em uống 1-2 gói/lần; 2 lần/24 h.

Chống chỉ định: Bệnh gan; dị ứng với erythromycin.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín.

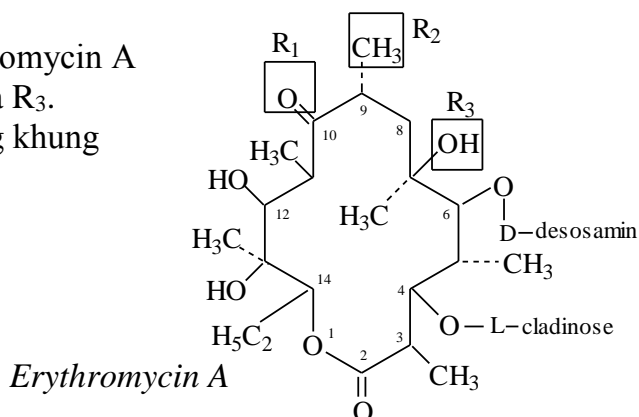
* **Các dẫn chất BTH từ erythromycin** Từ erythromycin A gồm:

Gồm: Clarithromycin, dirithromycin, roxithromycin và azithromycin.

Mô hình bán tổng hợp:

- Các chất BTH từ erythromycin A khác nhau ở các nhóm R₁, R₂ và R₃.

- Azithromycin: Mở rộng khung thêm N, thành 15 nguyên tử.



Tên chất	R ₁	R ₂	R ₃
Erythromycin A	= O	- CH ₃	- OH
Clarithromycin	= O	- CH ₃	- OCH ₃

Dirithromycin $R_1 = -NH(CH_2)_2O(CH_2)_2OMe - CH_3 - OH$
 Roxithromycin $- CH_3 - OH$
 $R_1 : =N-OCH_2O(CH_2)_2OCH_3$ ($C_9 =$ oxim)
 Flurithromycin: Erythromycin gắn F (9).
 Azithromycin: Cấu trúc khung 15 nguyên tử.

Mục tiêu BTH: Bên / acid, uống tăng hấp thu, kéo dài và mở rộng phổ t/d.

Phổ tác dụng, tác dụng phụ: Nói chung tương tự erythromycin.

Tuy nhiên mỗi chất lại có đặc thù tác dụng riêng.

Bảng 1.15. Erythromycin và các chế phẩm BTH

Tên KS	Liều dùng (mg)		$t_{1/2}$ (h)	Bên/ acid	Đường dùng
	1 lần	24 h			
Erythromycin base	1000	2000	2-3	-	uống
Ery. stearat	500	1500	2-4	-	uống
Ery. ethylsuccinat		400	2-4	-	uống
Ery. lactobionat	500	2000	1,5	-	tiêm
Azithromycin	250	250	12-14	+	uống
Clarithromycin	500	1000	4-5	+	uống
Dirithromycin	500	500	8		uống
Flurithromycin	375	750		-	uống
Roxithromycin	150	300	10-12	+	uống

* Một số thuốc:

Clarithromycin

Công thức: $C_{38}H_{69}NO_{13}$ ptl: 748,0

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như không màu.

Khó tan trong nước; tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Phổ tác dụng: Tương tự erythromycin; cải thiện DDH (xem bảng 18.21)

Nhạy cảm đặc hiệu với *H. pylori* (gây loét dạ dày-tá tràng).

Được động học: SKD uống $\approx 55\%$. $t_{1/2} \approx 3-4$ h; chịu pH acid dạ dày.

Chỉ định, liều dùng:

- Viêm amidan, tai giữa, xoang, phế quản, da, mô mềm; đợt 5-10 ngày.

Người lớn uống 250-500 mg/lần; 2 lần/24 h. Trẻ em uống 7,5 mg/kg/24 h.

- Viêm loét dạ dày- tá tràng do *H. pylori*, uống liên tục 14-21 ngày:

Người lớn uống 500 mg/lần; 2 lần/24 h (xem bài 5).

Dạng bào chế: Viên 250 và 500 mg.

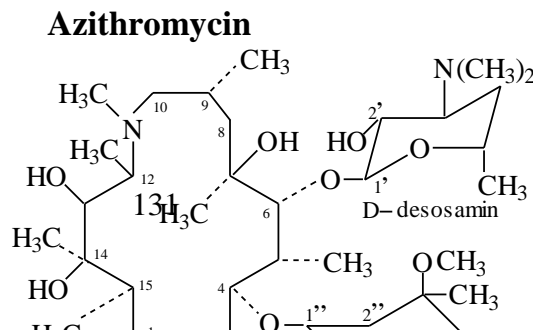
Tác dụng KMM, CCD: Tương tự erythromycin.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Công thức:

$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$

ptl: 785,0



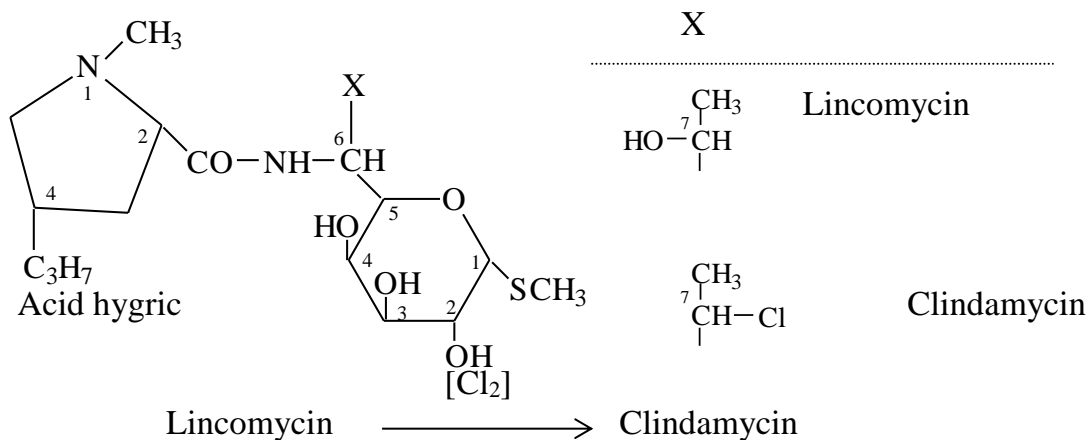
Spiramycin III	- CO-Et	D-forosamin	-H
Josamycin	- CO-Me	-H	-CO- CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Midecamycin	- CO-Et	-H	- CO-Et

7. Kháng sinh Lincosamid

- *Thiên nhiên*: Lincomycin (1962) từ *Streptomyces linconensis*

- *Bán tổng hợp*: Clindamycin (BTH từ lincomycin).

Cấu trúc:



Lincomycin hydroclorid

Công thức: C₁₈H₃₄N₂O₆S .HCl .H₂O ptl: 461,0

Tên KH: Methyl 6-amino-6,8-dideoxy-6-[[[1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl] carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro-α-D-galacto-octopyranoside. HCl

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước; tan trong ethanol.

Dung dịch ổn định và bền với nhiệt. [α]_D²⁰ = +135° đến +150° (nước).

Định tính: Sắc ký, so với lincomycin hydroclorid chuẩn.

Định lượng: HPLC. Hàm lượng 82,5-93,0% C₁₈H₃₄N₂O₆S (khan).

Phổ tác dụng: - VK gram (+); vi khuẩn yếm khí.

-VK gram (-): *Neisseria (N. gonorrhoeae, N. meningitidis)*.

Chỉ định: Thay thế hoặc phối hợp với penicillin điều trị vết thương. Viêm gân, khớp cấp do vi khuẩn yếm khí.

Tác dụng KMM: Tiêu chảy do viêm ruột kết màng giả.

Bảo quản: Tránh ẩm.

8. RIFAMYCIN

Nguồn gốc: Rifamycin B, O, S, X từ *Streptomyces mediterranei*.

Phổ tác dụng: VK gram (+); đặc hiệu trị TK lao và TK phong.

Hoạt tính thấp, nhanh bị phân huỷ → không sử dụng.

Chế phẩm BTH:

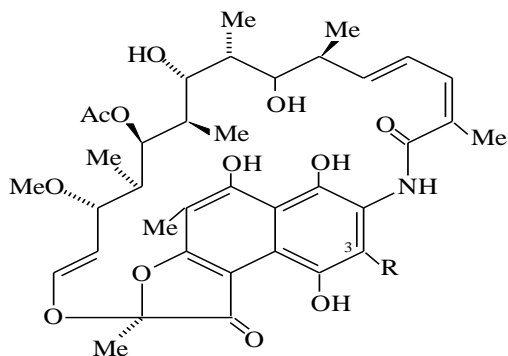
Rifamycin SV natri: Tiêm (IM, IV) trị nhiễm tụ cầu: 250-500 mg/lần.

Rifampicin: Uống trị lao, phong.

Rifampicin

Tên khác: Rifampin (Mỹ)

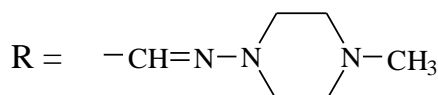
Công thức: $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ ptl: 822,9



- Rifamycin SV:

R = H

- Rifampicin:



Tính chất lý-hóa: Bột màu vàng cam đến đỏ nâu; bền trong không khí.

Đễ tan trong Me-OH và cloroform; khó tan trong nước, ethanol.

Đễ bị phá huỷ ở pH acid và kiềm; dung dịch nước không bền.

Định tính:

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 237; 254; 333 và 475 nm.

- Với amoni persulfat/pH 7,4: Màu đỏ đậm → đỏ tối.

Định lượng: Quang phổ UV, đo ở 475 nm.

Phổ tác dụng:

- VK gram (+): Tụ cầu vàng, liên cầu...; VK gram (-): Lậu cầu, màng não cầu.

VK kháng nhanh nên ít sử dụng điều trị nhiễm các vi khuẩn trên.

- TK lao, phong: Hiệu lực cao, VK chậm kháng rifampicin.

DDH: Uống đễ hấp thu, bị thức ăn cản trở. $t_{1/2}$ 2-3 h. Thuốc đễ vào não khi não bị viêm; phân bố vào bào thai và sữa mẹ.

Chỉ định:

- Phối hợp trị lao và phong: Uống lúc đói. Người lớn: tối đa 600 mg/24 h (xem phác đồ trị lao, phong).

- Nhiễm khuẩn da: Bôi bột rifampicin trực tiếp lên vết thương.

Dạng bào chế: Viên 150 và 300 mg.

Tác dụng KMM: ức chế chức năng gan làm chậm chuyển hóa ở gan.

Chống chỉ định, thận trọng: Suy gan nặng; dị ứng; uống cùng thuốc khác.

9. QUINOLON

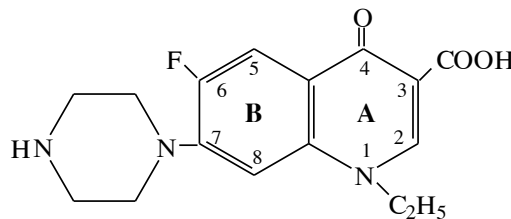
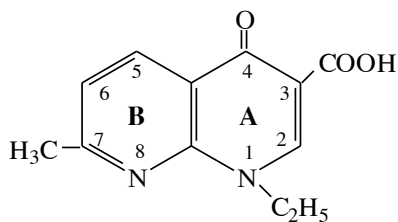
Nguồn gốc:

Ra đời bắt đầu từ nhận xét: 7-cloroquinolein, chất trung gian của qui trình tổng hợp thuốc sốt rét cloroquin, có hoạt tính kháng khuẩn.

Tiến hành cải tiến 7-cloroquinolein ra đời thuốc kháng khuẩn quinolon.

Cấu trúc quinolon:

- Vòng A: Acid 1-alkyl 1,4-dihydro -4-oxopyridin carboxylic
- Vòng B: Benzen hoặc dị vòng, ví dụ:



Acid nalidixic (Th. hệ I)
(vòng B = pyridin)

Norfloxacin (Th. hệ II)
(vòng B = benzen)

Phân loại: Thê hệ I và II, theo phổ tác dụng và hoạt lực

a. Quinolon thế hệ I: Vòng B không gắn F (xem acid nalidixic).

b. Quinolon thế hệ II: Vòng B gắn F, gọi là các “Fluoroquinolon”. (Bảng 6.18)

Phổ tác dụng:

- **Thế hệ I:** Nhạy cảm VK gram (-): *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio sp.*, *Yersinia sp.*, *N. gonorrhoeae*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, Nhạy cảm nhất định với *Ps. aeruginosa* (TK mũ xanh).

Hoạt lực: < quinolon Th. hệ II.

- **Thế hệ II:** Nhạy cảm VK gram (-); mở rộng hơn sang VK gram (+): *Staphylococcus*, *Bacillus anthracis* (TK than), *Corynebacterium sp.*

Hoạt lực kháng khuẩn: > quinolon Th. hệ I. Cải thiện về ĐĐH.

Một vài chất nhạy cảm TK phong, *Protozoa* và *P. falciparum* (KST sốt rét).

Kháng tự nhiên: Vi khuẩn yếm khí, liên cầu.

Cơ chế tác dụng: Phong bế enzym sinh tổng hợp ADN vi khuẩn.

Bảng 1.17. Thuốc quinolon

Tên thuốc / Th. hệ	Chỉ định đặc thù	Liều dùng (NL uống)
Acid nalidixic / (I)	NK tiết niệu	1 g/lần; 4 g/24 h
Ciprofloxacin / (II)		250-750 mg/lần
Enoxacin / (II)	NK tiết niệu	200-400 mg/lần/12 h
Fleroxacin / (II)		200-300 mg/lần/24 h
Garenoxacin / (II)		400 mg/lần/24 h
Gatifloxacin / (II)	NK tiết niệu	Liều đơn 400 mg
Gemifloxacin / (II)	Viêm phế quản	320 mg/lần/24 h
Levofloxacin / (II)		250-500 mg/lần/24 h
Lomefloxacin / (II)	Tiết niệu, <i>H. influenzae</i>	400 mg/lần/24 h
Moxifloxacin / (II)		400 mg/lần/24 h
Norfloxacin / (II)	NK tiết niệu	400 mg/lần; 2 l/24 h

Ofloxacin / (II)	Phong	400 mg/lần; 2 l/24 h
Pazufloxacin / (II)		500 mg/lần/12 h
Pefloxacin / (II)	Phong	400 mg/lần; 2 l/24 h
Sparfloxacin / (II)		300 mg/lần/24 h
Tosufloxacin / (II)		300-450 mg/24 h

Chỉ định: Nhiễm vi khuẩn gram (-): Tiết niệu, tiêu hóa, lậu.

Đợt điều trị: Chỉ dùng quinolon liên tục trong không quá 7 ngày.

Tác dụng KMM: Khi dùng liều cao, dài ngày thường xảy ra:

- Kéo dài thời gian đông máu; tăng men gan (độc gan).
- Thoái hóa mô sụn, viêm gân-khớp: Nam giới, người già nguy cơ hơn nữ.
- Xạm da bất nắng (nhạy cảm ánh sáng).

Chống chỉ định: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú; Trẻ em < 15 tuổi.

Hóa tính: Tính khử; tính base: Tạo muối với acid; dễ tạo phức với ion Me^{++} .

Hấp thụ UV: Cấu trúc quinolon hấp thụ UV cường độ cao.

Các phương pháp định lượng:

1. Acid-base/ CH_3COOH ; $HClO_4$ 0,1 M; đo điện thế.
2. HPLC, quang phổ UV...

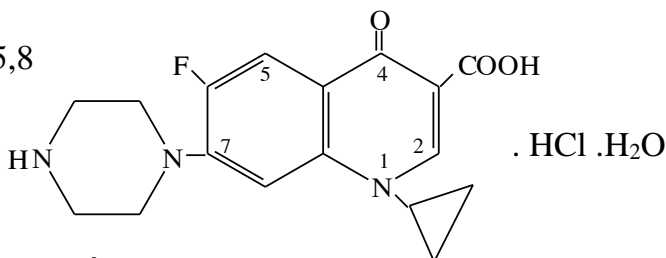
* **Một số thuốc:**

Ciprofloxacin hydroclorid

Công thức:

$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ ptt: 385,8

Tên KH: 1-Cyclopropyl-
-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-
-(1-piperazinyl)-3-quinolein
carboxylic hydrochlorid



Tính chất: Bột kết tinh màu hơi vàng; biến màu do không khí, ánh sáng.

Dễ tan trong nước, ethanol; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Phổ tác dụng: Quinolon thế hệ II (xem phần chung).

DDH: Uống dễ hấp thụ (SKD 70-80%); $t_{1/2}$ 4 h.

Thải trừ nước tiểu 30-50% nguyên dạng, đủ nồng độ điều trị.

Thuốc thâm nhập bào thai và sữa mẹ.

Chỉ định:

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, tuyến tiền liệt, bệnh lậu, viêm tuỷ xương....
- Người lớn, uống sau ăn 2 giờ: 500 mg/lần; 2 lần/24 h.
- Nặng: Truyền ciprofloxacin lactat 100-200 mg/lần; 2 lần/24 h.
- Lậu: Uống liều đơn 250-500 mg.
- Dùng ngoài trị nhiễm khuẩn tai, mắt: Tra dung dịch 0,2-0,3%.

Dạng bào chế: Viên nén 100; 250; 500 và 750 mg;

Dung dịch tiêm (IV) 200 mg/100 ml (pha ciprofloxacin cùng acid lactic).

Tác dụng KMM, chống chỉ định: Chung của quinolon.

Thận trọng: Uống thuốc với nhiều nước để phòng kết tinh ở đường tiết niệu.

Bảo quản: Tránh ẩm và ánh sáng.

Công thức:

$C_{18}H_{20}FN_3O_4$ ptl: 361,4

Tên KH: (Dài)

(Đồng phân racemic)

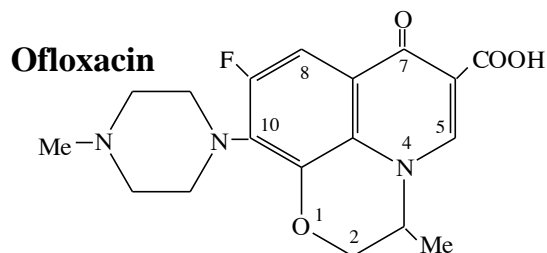
Tính chất: Bột kết tinh màu vàng nhạt, biến màu do ánh sáng. Tan nhẹ trong nước, ethanol.

Phổ tác dụng: Quinolon thế hệ II; nhạy cảm TK Hansen (bệnh phong).

Được động học: Sinh khả dụng uống đạt 100%. $t_{1/2}$ 5-8 h.

Thuốc vào được não, bào thai và sữa mẹ; nồng độ cao ở mật.

Thải trừ qua nước tiểu 75-80% dạng không chuyển hóa.



Chỉ định:

- Viêm niệu đạo, tuyến tiền liệt; mật, đại tràng; nhiễm khuẩn da và mô mềm:

Người lớn uống 200-400 mg/ lần; 2 lần/24 h.

hoặc truyền IV dung dịch 0,2% trong 250 ml glucose 5%,

- Hỗ trợ trị phong: Người lớn uống 400 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên nén 200; 300 và 400 mg. Thuốc tiêm 4; 5; 20 và 40 mg/ml.

Tác dụng KMM, chống chỉ định: Chung của quinolon.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Levofloxacin: Đồng phân tả tuyến của ofloxacin.

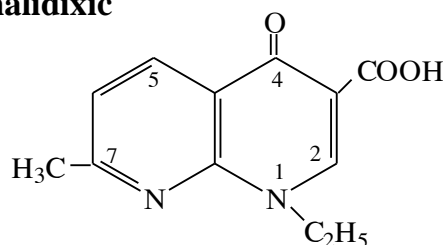
Chỉ định: Tương tự ofloxacin. Người lớn uống 250-500 mg/lần/24 h

Acid nalidixic

Biệt dược: Negram; Nalidixin

Công thức:

$C_{12}H_{12}N_2O_3$ ptl: 232,2



Tên KH: Acid 1-Ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylic

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng-vàng nhạt. Khó tan trong nước; tan trong ethanol; dễ tan trong kiềm loãng.

Phổ tác dụng: Chủ yếu trên vi khuẩn gram (-), hoạt lực thấp. Uống hấp thu nhanh và gần hoàn toàn; $t_{1/2}$ 1-2,5 h. Thải trừ qua nước tiểu 90% chuyển hóa. Thuốc vào bào thai, não.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn đường niệu, tiêu hóa (ly trực khuẩn...).

Người lớn uống 1 g/lần; 4 lần/24 h; đợt 7 ngày.

Trẻ em uống (tham khảo): 50-55 mg/kg/24 h; chia 4 lần. Hạn chế sử dụng.

Dạng bào chế: Viên nén 0,25; 0,50 và 1 g.

Tác dụng KMM: Chung của quinolon.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

1.9. POLYPEPTID VÀ GLYCOPEPTID

Cấu trúc:

- *Polypeptid:* Mạch peptid đơn thuần gồm:

Bacitracin, colistin, gramicidin, polymycin B, tyrothricin

- *Glycopeptid:* Mạch peptid gắn đường: Vancomycin, teicoplanin

Polymycin B sulfat

Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Bacillus polymyxa*

Công thức chung:

Polymycin B₁:

R, R' = -CH; X = -Leu

Polymycin B₂:

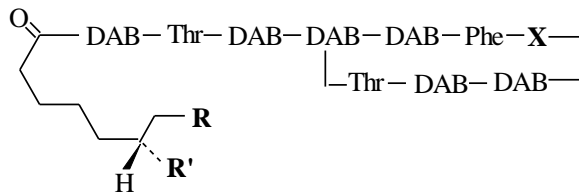
R = H; R' = -CH; X = -Leu

Polymycin B₃:

R = -CH; R' = H; X = -Leu

Polymycin B₁₋₁:

R, R' = -CH; X = -Ile



DAB = acid 2,4- diaminobutanoic

Chế phẩm dược dụng:

Hỗn hợp polymycin B₁, B₂, B₃ và B₁₋₁ dạng muối sulfat.

Tính chất: Bột màu trắng đục, mùi nhẹ đặc trưng.

Đễ tan trong nước; ít tan trong alcol.

Chỉ định:

- Thay thế aminosid trị viêm não, tiết niệu, nhiễm trùng máu v.v...

NL, TE: Truyền 1,5-2,5 mg/kg/24 h (15000-25000 UI); pha/glucose 5%.

- Dùng ngoài: Thuốc mỡ phối hợp gramicidin, neomycin bôi chống NK da, mắt, tai... Nồng độ

Polymycin B sulfat 0,1%.

Độc tính: Dùng liên tục có tích lũy thuốc.

Liều cao gây độc với thần kinh, thận. Ngừng thuốc sẽ hết.

Chống chỉ định: Suy thận, rối loạn thần kinh.

Bảo quản: Tránh nhiệt độ cao và chất hoạt diện (xà phòng).

Vancomycin hydroclorid

Nguồn gốc: Hỗn hợp glycopeptid, chủ yếu là vancomycin B, từ các chủng

Amycolatopsis orientalis, *Streptomyces orientalis* và khác.

Công thức vancomycin B: C₆₆H₇₅Cl₂N₉O₂₄ .HCl ptt: 1485,7

Tính chất: Bột màu trắng-nâu nhạt, hút ẩm. Tan trong nước, ethanol.

Phổ tác dụng: Nhạy cảm:

- Vi khuẩn gram (+): Tụ cầu vàng, liên cầu....

- Vi khuẩn yếm khí ruột *Clostridium difficile*.

Dược động học: t_{1/2} 6 h.

Chỉ định: Truyền tĩnh mạch và uống.

- **Nhiễm khuẩn nặng:** (nhiễm trùng máu, viêm phúc mạc, viêm màng tim... do tụ cầu vàng, liên cầu đã kháng penicillin).

Người lớn, truyền 500 mg/6 h pha trong glucose 5%, nồng độ 5 mg/ml.

Tổng liều 24 h: 1-2 g.

Đợt điều trị tùy mức bệnh, ví dụ: Viêm màng trong tim truyền tới 3 tuần.

Trẻ sơ sinh và trẻ em, truyền 5-15 mg/kg/6-8 h.

- **Viêm ruột kết do Clostridium difficile:** Uống đợt 7-10 ngày.

Người lớn: 0,5-2 g/24 h; Trẻ em: 40 mg/kg/24 h chia 3-4 lần.

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm 0,5 g và 1 g. Viên 0,5 g.

Tác dụng KMM:

- Truyền tốc độ nhanh gây đỏ mặt và cổ; tăng huyết áp, triệu chứng shock.

- Gây hư thận; ù tai hoặc điếc; uống kích ứng đường tiêu hóa.

- Thoát mạch khi tiêm tĩnh mạch sẽ gây hoại tử chỗ tiêm.

Chống chỉ định: Tiêm bắp; truyền nồng độ thuốc cao với tốc độ nhanh.

Người rối loạn thính giác, thận hư, bệnh về máu; dị ứng thuốc.

Phối hợp với kháng sinh aminosid điều trị toàn thân.

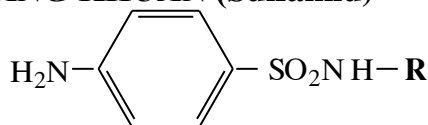
Thận trọng:

Theo dõi thính lực, chức năng thận, công thức máu khi dùng vancomycin.

Bảo quản: Tránh ẩm và ánh sáng.

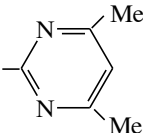

10. SULPHONAMID KHÁNG KHUẨN (Sulfamid)

Công thức chung:



R = mạch thẳng, dị vòng và ≠. Các sulfamid khác nhau ở gốc thế R.

Ví dụ:

Tên sulfamid	R
Sulfanilamid	-H
Sulfadimerazin	
Sulfaguanidin	
.....	

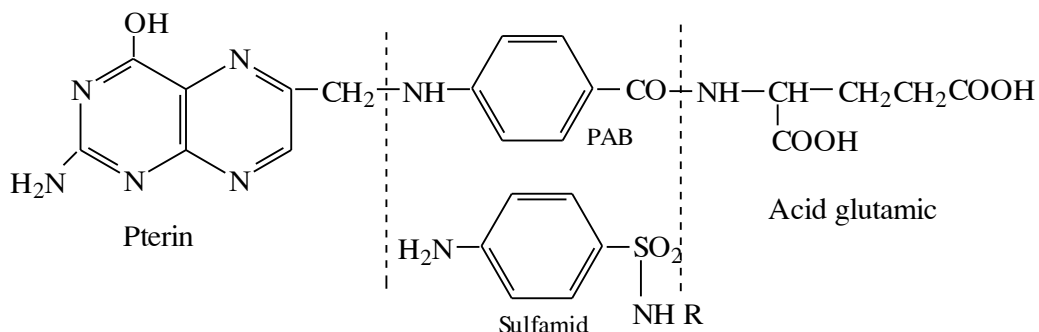
Hoạt tính kháng khuẩn:

- Kìm hãm vi khuẩn, tạo thuận lợi cho bạch cầu diệt khuẩn

→ cần tiếp xúc lâu, liều cao + hệ miễn dịch mới có hiệu quả.

Cơ chế tác dụng: Thuyết Woods (1940):

Các sulfamid cạnh tranh vị trí của PAB (acid *p*-aminobenzoic) trong sinh tổng hợp acid folic của vi khuẩn, tạo acid folic giả:



Vi khuẩn sử dụng acid folic giả sẽ không phát triển (nhân đôi tế bào) được.

Sulfamid nhạy cảm với hầu hết các vi khuẩn tự tổng hợp lấy acid folic.

Sulfadoxin nhạy cảm với cả KST sốt rét.

Được động học: Uống dễ hấp thu ở đường tiêu hóa.

Ngoại lệ: Sulfaguanidin, nhóm thế R là guanin tính kiềm mạnh, không hấp thu ở ruột; dùng điều trị nhiễm khuẩn ruột hiệu quả cao.

- Dạng muối natri dễ tan trong nước, dùng pha dịch tra mắt, thuốc tiêm.

Tuy nhiên chỉ sulfacetamid natri cho dung dịch bền.

Độc tính: Liều điều trị gần như không độc với tế bào người và động vật bậc cao.

Tác dụng phụ:

- Dị ứng sulfamid, đặc biệt loại tác dụng kéo dài.
- Kết tinh ở đường tiết niệu: Loại (2) có nguy cơ thường xuyên hơn.
- Uống kéo dài có thể gây rối loạn công thức máu (tác động tủy xương).

Chỉ định:

- Nhiễm khuẩn toàn thân: Sulfamid tác dụng kéo dài: Sulfamethoxazol.
- Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa: Sulfaguanidin.
- Nhiễm khuẩn mắt: Tra dung dịch sulfacetamid natri (sulfacylum).
- Sốt rét: Sulfadoxin.
- Viêm đường tiết niệu: Sulfamethizol
- Dùng ngoài: Tất cả các sulfamid và Ag-sulfadiazin.

Tương tác: Sulfamid và dẫn chất PAB làm mất hiệu lực lẫn nhau.

Lý tính chung: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng nhẹ dư vị ngọt.

Biến màu chậm do ánh sáng, không khí.

Độ tan trong nước: Dạng acid khó tan; dạng muối natri dễ tan.

Sulfamid dạng acid lưỡng tính: Tan trong NaOH và acid vô cơ.

Định tính:

1. Khi H trong $-SO_2NHR$ chưa thế, phân tử có tính acid, biểu hiện:
 - Tan trong dung dịch NaOH, tạo muối natri.
 - Muối natri tạo muối với các ion kim loại, ví dụ:
 - Với $CuSO_4$: Tủa màu khác nhau, dùng phân biệt các sulfamid.
2. Phản ứng đặc trưng của amin thơm I: (\approx procain).

3. Tính khử (d/c của anilin dễ bị oxy hóa):

Trộn bột sulfamid với kali bicromat/H₂SO₄: Màu xanh tím.

4. Các phương pháp vật lý: Sắc ký hoặc phổ IR, so với chuẩn.

Định lượng: Đo nitrit (áp dụng cho các amin thơm I – Xem procain).

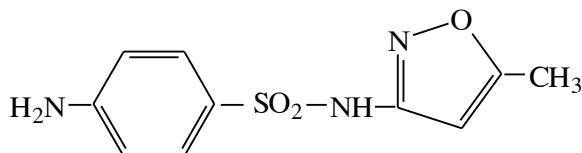
* **Một số sulfamid thường dùng:**

Sulfamethoxazol

Công thức:

C₁₀H₁₁N₃O₃S

ptl : 253,28



Tên KH: N¹-(5-Methyl-3-isoxazolyl) sulfanilamid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng-ngọt; bền / không khí.

Khó tan trong nước; tan trong dung dịch NaOH.

Định tính: Với CuSO₄: Tạo tủa màu xanh lục bền.

Định lượng: Đo nitrit (do nhóm amin thơm I)

Tác dụng: Nhạy cảm với hầu hết vi khuẩn.

Dùng đơn độc sulfamethoxazol hiệu quả hãm khuẩn không cao bằng phối hợp với trimethoprim.

DDH: Uống hấp thu chậm, không hoàn toàn. t_{1/2} 9-12 h.

Thâm nhập tế bào vi khuẩn chậm (sau 4 h).

Chỉ định: Xem viên Co-trimoxazol.

* **Biệt dược** Co-trimoxazol Viên nén.

Tên khác: Trimazon (T.M.), Biseptol, Bactrim, Trimeseptol,...

Thành phần 1 viên: Sulfamethoxazol 400 mg

Trimethoprim 80 mg

Tác dụng: 2 hoạt chất ức chế 2 công đoạn sinh tổng hợp acid nhân tế bào vi khuẩn → Hiệp đồng hiệu lực hãm khuẩn.

Chỉ định: Nhiễm khuẩn hô hấp, tiêu hóa (thương hàn, ly trực khuẩn...), răng miệng, tiết niệu...

Liều dùng: Người lớn uống 2 viên/12 h. Trẻ em uống 1/2 liều người lớn.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

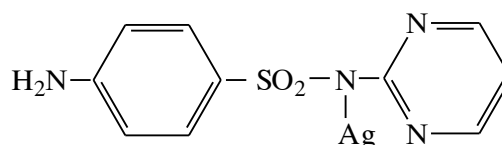
Bạc-sulfadiazin

Biệt dược: Silvirin (ấn độ)

Công thức:

C₁₀H₉AgN₄O₂S ptl : 357,13

Tên KH: N¹-pyrimidinylsulfanilamid bạc



Tính chất: Bột màu trắng ánh vàng nhạt; biến màu chậm do không khí, ánh sáng.

Không tan trong nước; bị acid phân giải.

Tác dụng: Kết hợp tác dụng kháng khuẩn của sulfamid và bạc.

Hoạt phổ rộng, đặc biệt hiệu quả cao trên TK mũ xanh.

Vi khuẩn kháng bạc-sulfadiazin chậm do tác dụng kháng khuẩn kép.

Chỉ định: Dùng kem 1%.

- Vết bỏng: Bôi lên vết thương hàng ngày, cho tới khi vết thương lên da non.

Chú ý: Khi bào chế, tá dược và môi trường tác động làm biến màu hoạt chất. Phải chọn tá dược trợ, thêm chất ổn định.

Tác dụng KMM: Khi điều trị bỏng phải bôi kéo dài và vết thương rộng:

Khoảng 10% sulfadiazin, 1% Ag hấp thu vào sâu trong cơ thể.

Bảo quản: Tránh ánh sáng và chất oxy hóa.

* **Các sulfamid chống nhiễm khuẩn ruột:**

Gồm: Sulfaguanidin, Phtalyl- (succinyl-) sulfathiazol

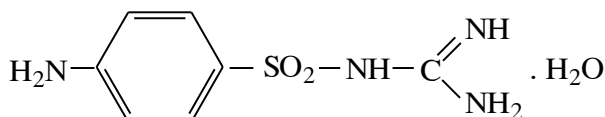
Sulfaguanidin

Biệt dược: Ganidan

Công thức:

$C_7H_{10}N_4O_2S$ pttl : 214,24

Tên KH:

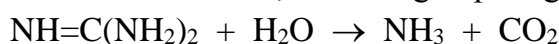


N-p-aminobenzensulfonyl guanidin

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; biến màu chậm do ánh sáng. Không tan trong nước, dung dịch kiềm (gốc guanin); tan nhẹ trong alcol.

Định tính: Cho phản ứng đặc trưng amin thơm I.

- Trộn vào d.d. NaOH đặc, đun sôi: giải phóng NH_3 (Guanin thủy phân):



Tác dụng: Phổ tác dụng của sulfamid. Khó tan trong kiềm \rightarrow tồn tại lâu ở ruột.

Chỉ định: Tiêu chảy do nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

Người lớn uống 1-2 g/lần; 3-6 lần/24 h. Trẻ em uống 0,1g/kg/24 h.

Tác dụng KMM: Uống thuốc liên tục gây rối loạn hệ vi khuẩn ruột.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

11. THUỐC KHÁNG NẤM

Bệnh nấm ký sinh

Bệnh do nấm ký sinh thường gặp ở người lao động trong điều kiện khí hậu khắc nghiệt, người tuổi cao, suy giảm miễn dịch v.v....

Cơ quan nhiễm: Móng, da và niêm mạc; phổi, máu, màng tim, não...

Các loại nấm ký sinh gây bệnh:

Nấm biểu bì: Ký sinh da, niêm mạc:

Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton, Tinea sp.

Nấm men hoại sinh:

Aspergillus, Blastomyces (dermatitidis), Candida (albicans), Coccidioids (imitis), Paracoccidioids (braseliensis), Cryptococcus (neoformans) v.v...

Ký sinh:

- Ngoài: Da, niêm mạc, móng, kẽ chân tay, ruột, âm đạo.

- Sâu trong cơ thể: Máu, phổi, màng tim,....

Thuốc trị bệnh nấm

Phân loại: Theo đích tác dụng và cấu trúc (bảng 9.1).

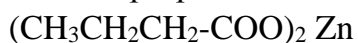
- Thuốc trị nấm ngoài (bôi da, niêm mạc...):

a. *Iod và hợp chất gắn iod:* Iod, providon-iod, clioquinol, haloprogin:

b. *Acid carboxylic, muối kim loại của các acid hữu cơ:*

+ Acid salicylic và dẫn chất.

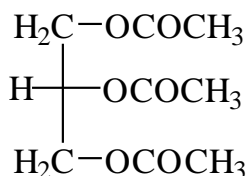
+ Kẽm propionat



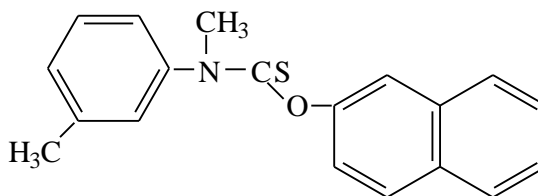
+ Kẽm undecylenat



- Các ester:



Triacetin



Tolnaflat

c. *Kháng sinh chống nấm:* Nystatin, natamycin.

d. *Hợp chất dị vòng:* Miconazol, clotrimazol, ketoconazol...

- Thuốc trị nấm trong (tiêm, uống):

Fluconazol, terbinafin, flucytosin, amphotericin B, griseofulvin...

Cơ chế tác dụng của các thuốc chống nấm:

1. ức chế enzym squalen epoxidase (SE) sinh tổng hợp các sterol (ergosterol) cấu tạo màng tế bào nấm, kìm hãm phát triển của nấm.

Hầu hết thuốc đang sử dụng tác dụng theo cơ chế này.

2. Phong bế sinh tổng hợp acid nhân tế bào: Flucytosin.

3. Cơ chế hỗn hợp: Iod, formol v.v...

- Thuốc bảo quản chống nấm:

Các paraben (methyl-, butyl-, propyl-) paraben, acid benzoic.

Công dụng: Dùng bảo vệ thuốc nước, thuốc viên, hỗn dịch... tránh bị nấm mốc.

Bảng 1.18. Tóm tắt một số thuốc chống nấm

Tên thuốc	Chỉ định	Dạng bào chế
1. Haloprogin	- Trị nấm biểu bì và <i>Candida</i>	- Kem, dung dịch 1%
2. Clioquinol	- Trị nấm da và niêm mạc	- Kem, mỡ 3%
3. Ciclopirox	- Tương tự haloprogin	- Kem, mỡ 1%
4. Triacetin	- Trị nấm biểu bì	- Mỡ, d.d. 15-25%
5. Zn-Undecylenat	- Trị nấm tóc, nấm bàn chân...	- Kem, bột 5-10%
* Dẫn chất imidazol		
6. Miconazol	- Dùng ngoài.	- Kem 2%
7. Ketoconazol	- Trị nấm <i>Candida albicans</i> Uống, bôi ngoài	- Viên 200 mg; Kem 2%
8. Butoconazol	- Trị nấm da và hốc tự nhiên	- Kem, thuốc đạn 2%
9. Sulconazol	- Dùng ngoài điều trị nấm	- Kem, bột 1%

10. Econazol	- Dùng ngoài điều trị nấm	- Kem 1%
11. Clotrimazol	- Trị nấm da và hốc tự nhiên	- Đạn 100 mg; Kem 1%
* Dẫn chất triazol		
12. Terconazol	- Trị nấm da và hốc tự nhiên	- T. đạn 80 mg; Kem
13. Itraconazol	- Uống trị nấm men - Dùng ngoài trị nấm da	- Viên nang 100 mg; Kem 0,4%
14. Fluconazole	- Uống, truyền trị nấm men, nấm biểu bì.	- Viên 100 mg - Dịch truyền
* Dẫn chất pyrimidin		
15. Flucytosin	- Uống điều trị nấm men.	- Viên bao 250 và 500mg
* Các Allylamin		
16. Naftifin	- Dùng ngoài chống nấm da	- Kem 1%
17. Terbinafin	- Uống, bôi trị nấm da	- Viên 250 mg; Kem 1%
* Kháng sinh chống nấm		
18. Amphotericin B	- Dùng trong (tiêm IV) trị nấm men; dùng ngoài.	- Th. tiêm 50 mg/15 ml; kem 3%
19. Griseofulvin	- Dùng trong (uống) trị nấm da; tác dụng trên nấm men.	- Viên bọc 250 mg - Hỗn dịch uống.
20. Nystatin	- Trị <i>Candida</i> ruột. - <i>Candida</i> móng, da, âm đạo.	- Viên 500.000 UI - Kem, bột: 100.000 UI
21. Natamycin	- Nấm da, mắt, âm đạo.	- Hỗn dịch tra mắt, bôi da

* Một số thuốc:

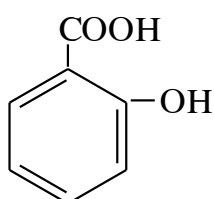
Công thức:

$C_7H_6O_3$ ptt: 138,1

Tên KH:

Acid 2-hydroxy benzoic

Acid salicylic



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; vị hơi ngọt nóng; biến màu do không khí. Khó tan trong nước; dễ tan trong ethanol.

Hóa tính: Tính acid; dễ bị oxy hóa (do -OH phenol).

Định tính: Với $FeCl_3$ 5%: Màu tím (-OH phenol).

Phổ IR hoặc SKLM, so với chuẩn.

Định lượng: Acid-base (nhóm -COOH) trong ethanol-nước.

Tác dụng: Diệt nấm, tiêu sùng, sát khuẩn nhẹ.

Chỉ định:

- Nấm lang ben, vẩy nến: Bôi kem 1%; dung dịch ASA hoặc BSI.
- Nấm đầu, nấm tóc: Xà phòng gội đầu 3,5%; gội 1-2 lần/ngày.

Tác dụng KMM: Kích ứng da, có thể gây viêm da khi dùng kéo dài.

Bảo quản: Tránh ánh sáng và không khí ẩm.

*** Một số dạng bào chế từ acid salicylic:**

1. Dung dịch ASA. *Thành phần:*

Aspirin	10 g
Natri salicylat	8,8 g
Cồn 70°	100 ml

Hình thức: Dung dịch không màu; đóng trong lọ thủy tinh hoặc lọ nhựa.

2. Dung dịch BSI. *Thành phần:*

Aspirin	1-3 g	Acid benzoic	1-3 g
Iod thăng hoa	2,5 g	Cồn 70°	vđ 100 g

Hình thức: Dung dịch màu vàng nâu; đựng trong lọ thủy tinh không màu.

Chỉ định: Chữa hắc bào và nấm da khác. Bôi trên vết nấm 2-3 lần/ngày.

Công thức:

$C_{22}H_{17}ClN_2$ ptl : 344,84

(D/c imidazol)

Tên KH: 1-(o-Chloro- α,α -diphenylbenzyl) imidazole

Tính chất: Bột màu trắng vàng nhạt.

Đễ tan trong ethanol, cloroform, ethyl acetat; tan vừa trong nước.

Định tính:

- Hòa 10 mg vào 3 ml acid sulfuric đặc: Màu vàng nhạt; thêm 10 mg HgO và 20 mg NaNO₂, trộn, để yên: Màu vàng → vàng nâu.
- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 262 và 265 nm (HCl 0,1 M/methanol).
- Sắc ký hoặc phổ IR, so với chuẩn.

Định lượng: Acid-base/CH₃COOH khan; HClO₄ 0,1 M; đo điện thế.

Phổ tác dụng: Phong bế các loại vi nấm gây bệnh:

- Hầu hết nấm men *Candida*, *Malassezia furfur*...
- Nấm biểu bì: *Epidermophyton*, *Microsporium*, *Trichophyton*, *Tinea sp.*

DDH: Bôi da, niêm mạc thuốc ít ngấm sâu.

Chỉ định:

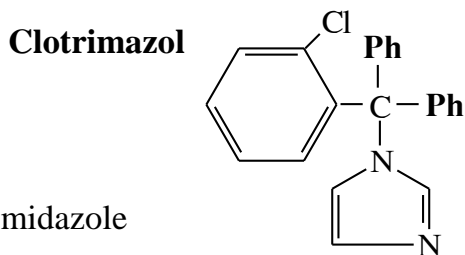
- Nhiễm nấm da, móng, kẽ chân: Bôi kem 1%; 2-3 lần/24 h.
- Nấm âm đạo: Đặt 1 viên thuốc đạn 500 mg.
- Nấm ruột: Uống 100-500 mg/lần.

Dạng bào chế: Kem 0,1-1%; Thuốc đạn 100-500 mg; Viên 100 mg.

Biệt dược **Gentricreem:** Kem 0,1%, ống 10 g.

Thành phần hoạt chất/ 1 g cream:

Clotrimazole	(trị nấm)	10,0 mg (0,1 %)
--------------	-----------	-----------------



Gentamicin sulfate	(diệt khuẩn)	1,0 mg
Betamethazone dipropionat	(chống viêm)	0,64 mg

Chỉ định: Vết thương đa nhiễm da, niêm mạc, hốc tự nhiên.

Bôi vào vết thương 2-3 lần/ngày.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Công thức:

$C_{13}H_{12}F_2N_6O$

ptl : 306,27

(D/c triazol)

Tên KH: 2-(2,4-Difluorophenyl)-

-1,3 bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl) propan-2-ol

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Khó tan trong nước, ethanol.

Tác dụng: Diệt nấm biểu bì và nấm men.

Phong bế sinh tổng hợp màng tế bào nấm.

DDH: SKD uống 90%; phân bố khắp dịch cơ thể; thâm nhập não.

$t_{1/2} \approx 30$ h. Thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định: Uống, truyền cùng liều dùng.

- Nhiễm nấm phổi, máu... (trong cơ thể) :: *Người lớn:*

Liều đầu 400 mg; tiếp đến 200- 400 mg/lần/ 24 h; đợt 6-8 tuần.

- Nấm da: Uống 50 mg/lần/24 h; đợt 6 tuần.

- *Candida albicans* âm đạo: Uống liều đơn 150 mg.

- Nấm họng, ruột: Uống 50-100 mg/lần/24 h; đợt 14-21 ngày.

Trẻ em > 4 tuần tuổi: 3-12 mg/kg/24 h. Tối đa 400 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên 50; 100; 150 và 200 mg. Thuốc tiêm pha truyền.

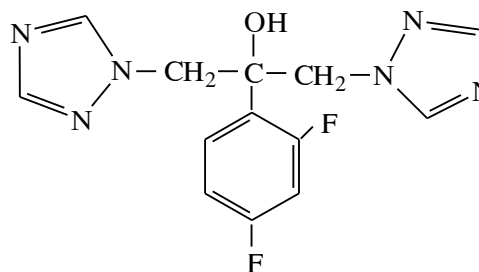
Tác dụng KMM: Uống gây kích ứng đường tiêu hóa; lợc vị, đau đầu.

Tăng men gan, viêm gan khi dùng thuốc kéo dài.

Chống chỉ định: Phụ nữ trong kỳ cho con bú; suy gan, thận; rối loạn máu.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Fluconazol



Griseofulvine

Nguồn gốc: Kháng sinh trị nấm từ *Penicillium (griseofulvum, patulum)*.

Công thức:

$C_{17}H_{17}ClO_6$ ptl: 352,8

Tên KH: 7-Cloro-2',4,6-trimethoxy-

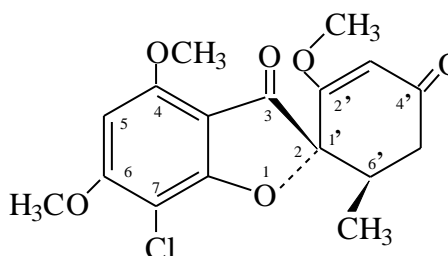
-6'-methyl-spiro[benzofuran-2(3H)-

-1'-[2] cyclohexen]-3,4'-dion

Tính chất:

Bột mịn, đường kính hạt 4 μ m, màu trắng kem, không mùi.

Khó tan trong nước; tan vừa trong ethanol; tan trong dầu mỡ.



Định tính:

- Hòa tan 5 mg griseofulvin vào 1 ml H₂SO₄ đậm đặc; thêm khoảng 5 mg kalidicromat (bột mịn), trộn đều: Xuất hiện màu đỏ vang.

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 291 và 325 nm.

Định lượng: Quang phổ UV; đo ở 291 nm (ethanol)

Tác dụng: Kìm hãm nấm biểu bì; hoạt lực thấp với nấm men.

Thuốc chỉ kìm hãm nấm nên phải uống dài ngày.

DDH: Hấp thu sau uống phụ thuộc cỡ hạt:

Siêu mịn ($\Phi < 4 \mu\text{m}$): 100%; hạt thô hơn: 25-70%. $t_{1/2} > 24$ h.

Tập trung ở lớp biểu bì, thải qua da → uống hiệu quả hơn bôi da.

Chỉ định: Uống trị nấm da: Người lớn: 0,5-1 g/24 h.

Trẻ em:: 5-10 mg/kg/24 h; uống 1 lần hoặc chia 2. tới khỏi (≈ 10 ngày).

Dạng bào chế: Viên 250 và 500 mg; Hỗn dịch uống 125 mg/5 ml.

Tác dụng KMM: Giảm bạch cầu, tiểu cầu; gây protein niệu.

Chống chỉ định: Bệnh gan, rối loạn máu và tủy xương.

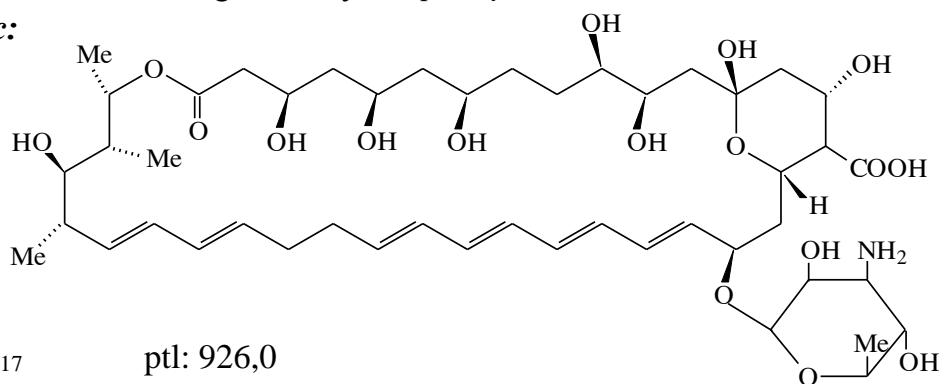
Thận trọng: Định kỳ kiểm tra công thức máu, chức năng gan khi uống thuốc.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Nystatin

Nguồn gốc: Từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces noursei*.

Công thức:



C₄₇H₇₅NO₁₇

ptl: 926,0

Cấu trúc polyen macrolid. Thành phần chủ yếu là nystatin A1:

Tính chất: Bột màu vàng sáng, mùi đặc trưng; biến màu/ ánh sáng.

Tan rất ít trong nước; tan trong ethanol; không tan trong ether, cloroform.

Định tính: Trộn 2 mg chất thử với 0,1 ml HCl đậm đặc: Màu nâu.

- Hấp thụ UV: 4 λ_{MAX} 230; 291; 305 và 319 nm (methanol).

Định lượng: Phương pháp vi sinh. **Hoạt tính:** 4400 -5000 UI /1mg.

Tác dụng: Diệt nấm men, có ý nghĩa nhất với *Candida albicans*.

DDH: Uống không hấp thu; bôi không ngấm qua da và niêm mạc.

Chỉ định:

- *Candida*. ruột: Người lớn uống 1 triệu UI/lần; 4 lần/24 h.

- *Candida* âm đạo: Đặt thuốc đạn 100 000-200 000 UI/24 h; đợt 14 ngày.

- *Candida* móng, da: Bôi kem 100.000 UI/g; 2-3 lần/ngày.

Dạng bào chế: Kem 1 triệu UI/10 g; Viên 500.000 UI.

Tác dụng KMM: Thuốc ít độc; uống có thể kích ứng đường tiêu hóa.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Biệt dược: Fungarest; Nizoral

Công thức:

$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

ptl: 531,4

Tên KH: (dài)

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi; biến màu/ ánh sáng.

Không tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol và methanol.

Tác dụng: Diệt đa nấm: da, móng, niêm mạc do... *Candida albicans*.

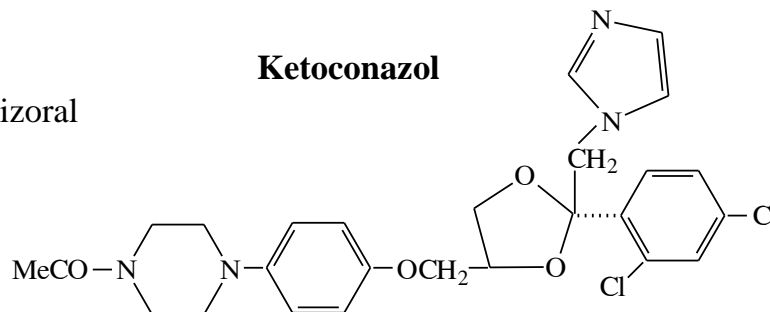
Chỉ định:

- Nấm móng, da: Kem 2%; bôi 2-3 lần/ngày.
- Nấm da đầu, nấm tóc: Xà phòng gội đầu 1-2 %; gội 2 lần/tuần.

Dạng bào chế: Kem 2%; xà phòng gội đầu 1-2%; Viên 200 mg.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Ketoconazol



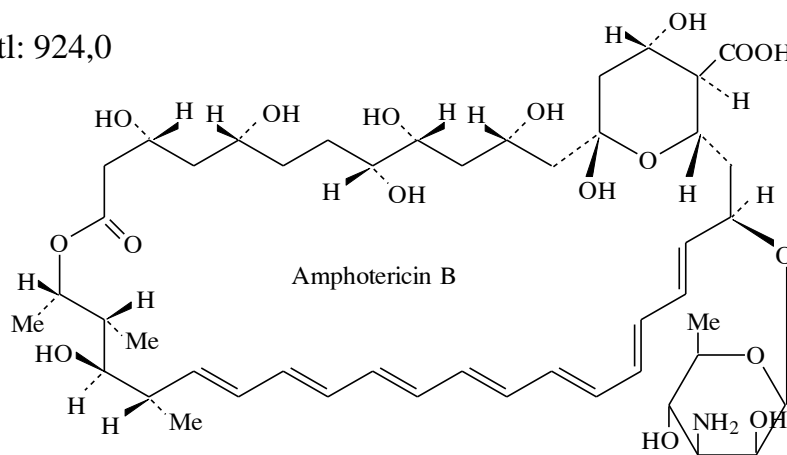
Amphotericin B

Nguồn gốc: Kháng sinh polyene macrolid chống nấm từ *Streptomyces nodosus*.

Thành phần chủ yếu là amphotericin B.

Công thức:

$C_{47}H_{73}NO_{17}$ ptl: 924,0



Tính chất: Bột kết tinh màu vàng cam. Nhạy cảm ánh sáng.

Không tan trong nước, ethanol; tan nhẹ trong methanol.

Tác dụng: Thuốc ức chế màng tế bào nấm. Kim hãm nấm biểu bì và nấm men nhiễm toàn thân.

Dược động học: Uống ít hấp thu; khó thâm nhập vào não. $t_{1/2}$ 24 h-15 ngày.

Chỉ định:

- Nấm phổi và đường hô hấp, não, màng tim, phúc mạc:
Truyền dịch keo phức amphotericin B pha trong glucose 5%.
- Người lớn: Liều đầu 1 mg/kg/24 h; tăng dần tới 3-4 mg/kg/24 h.

Chú ý: Đề phòng dị ứng thuốc, truyền liều thử 1-2 mg trong 10 phút. Theo dõi bệnh nhân trong 30 phút. Nếu an toàn sẽ truyền đủ liều dùng.

- Nấm não: Tiêm thuốc vào dịch não tủy: 0,25-1mg/lần; 2-4 lần/tuần.
- *Candida* miệng: Nhai ngậm viên 100 mg: 1 viên/lần; 4 lần/24 h.
- *Candida* ruột: Uống hỗn dịch 100 mg/ml: 100-200 mg/lần; 4 lần/24 h.

Dạng bào chế: Viên nén, viên nhai 100 mg.

Dịch keo phức amphotericin B natri cholesteryl sulfat hoặc phức khác.

Tác dụng phụ: Độc hại thận; dễ dị ứng; gây loạn nhịp tim.

Bảo quản: Để ở 2-8° C; tránh ánh sáng.

BÀI 8: THUỐC TRỊ BỆNH DO KÝ SINH TRÙNG

MỤC TIÊU

Kiến thức

1. Phân loại được các nhóm thuốc tác động lên các loại ký sinh trùng.
2. Trình bày được nguồn gốc, tính chất lý hóa học, công dụng của các loại thuốc trị ký sinh trùng.

Thái độ

1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này

NỘI DUNG

- Thuốc chống sốt rét
- Thuốc trị giun, sán
- Thuốc chống lỵ amip

1. Thuốc điều trị sốt rét

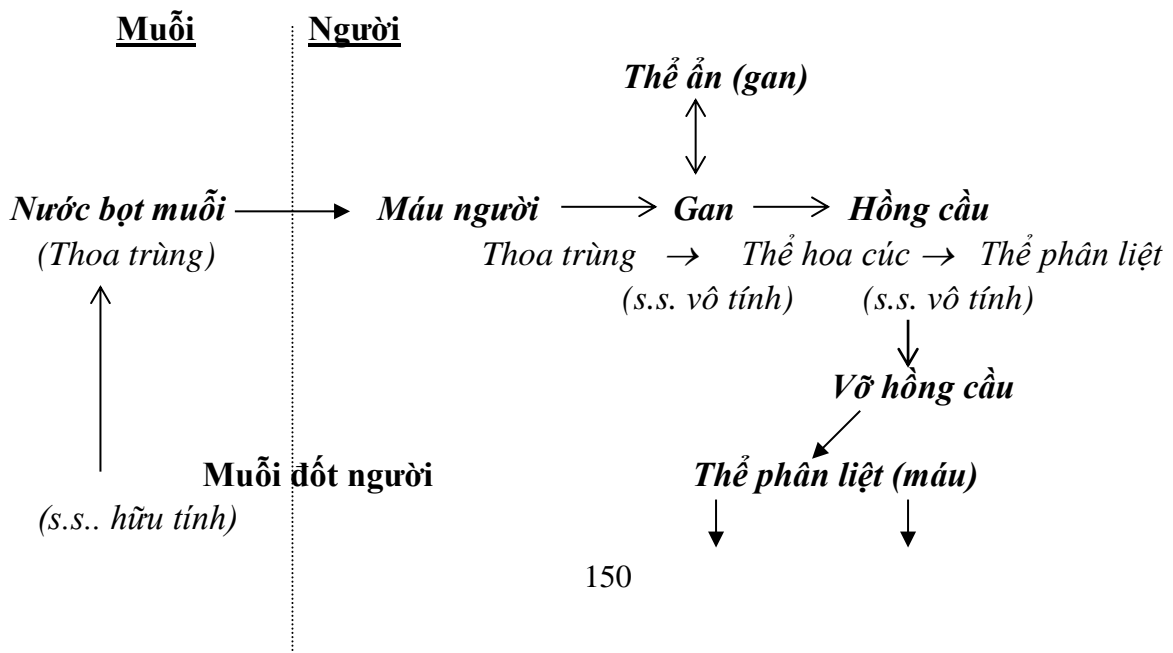
* Bệnh sốt rét

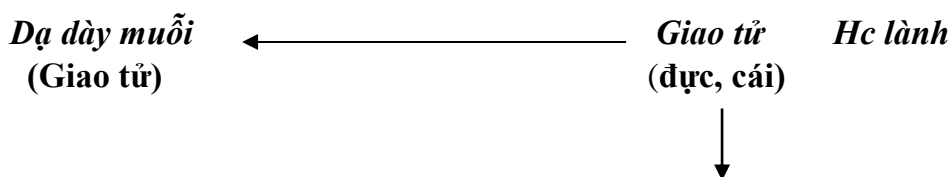
- Do ký sinh trùng (KST) gây bệnh: *Plasmodium* (*P.*):
P. falciparum, *P. vivax*, *P. malariae* và *P. ovale* (Châu Phi)
- Vật trung gian truyền bệnh: Muỗi *Anopheles* (*Ano.*)
Việt Nam phát hiện có 15 loài *Anopheles* truyền bệnh:
Ano. minimus, *Ano. dirus*, *Ano. epiroticus* (Nam bộ).....
Phòng và chống sốt rét vẫn là mục tiêu quốc gia.

Vòng đời của KST sốt rét: Gồm 2 giai đoạn khép kín:

S.S. vô tính ở người \Leftrightarrow S.S. hữu tính ở muỗi *Anopheles*. (Sơ đồ 8.1)

Sơ đồ 8.1. Vòng đời của KST sốt rét





Miêu tả tóm tắt sơ đồ:

Tự hủy

a. Sinh sản vô tính ở người:

- Giai đoạn tiền hồng cầu:

- *P. falciparum*: Không có thể ản/gan; không tái phát sau chữa khỏi.
- *P. vivax* và *malariae*: Có thể ản ở gan, gây tái phát dai dẳng.

- Giai đoạn hồng cầu: Thể hoa cúc → hồng cầu → thể phân liệt (s.s. vô tính)

> phá vỡ hàng loạt hồng cầu gây cơn sốt, giải phóng thể phân liệt / máu.

Giai đoạn hồng cầu kéo dài 48 giờ với *P. falciparum, vivax* (sốt cách nhật); 72 giờ với *P. malariae* (sốt cách 2 ngày).

> thể phân liệt trong máu → giao bào (giao tử đực, cái).

Muỗi đốt người hút theo giao bào; KST sinh sản hữu tính trong muỗi.

b. Sinh sản hữu tính ở muỗi: Muỗi đốt người sốt rét hút máu chứa giao tử; tới dạ dày, các giao tử KST chui ra bám vào thành ngoài dạ dày, tiến hành giao hợp:

Giao tử đực + giao tử cái → thoa trùng → về tuyến nước bọt muỗi.

Muỗi mang thoa trùng đốt người lại bắt đầu chu kỳ gây bệnh mới.

c. Cơn sốt rét: Với các triệu chứng điển hình:

- Rét run, đập chần không hết rét.
- Thân nhiệt 40-41° C ; mồ hôi đầm đìa. Thiếu máu.
- Cơn sốt thường về chiều, trùng với các đợt hồng cầu bị phá vỡ hàng loạt.
- Tái phát: Gần (< 1 tháng); Xa (> 6 tháng).
- Sốt rét ác tính (thể não): Do *P. falciparum*, làm tắc các mao mạch não; người bệnh lâm vào tình trạng hôn mê, dễ tử vong.

* Thuốc điều trị sốt rét

Bảng 2.1. Thuốc chống sốt rét và phổ tác dụng

Tên thuốc	Thể KST sốt rét nhạy cảm thuốc			
	Hoa cúc (merozoite)	Phân liệt (schizonte)	Thể ản/gan (hypnozoite)	Giao tử + (gametocyte)
Artemisinin + D/c		+		
Cloroquine		+		+
Halofantrine		+		
Lumefantrine		+		
Mefloquine		+		
Primaquine	+	+		+

Proguanil		+		+
Pyrimethamine (Pyri)	+	+	+	
Quinine		+		+
Sulfadoxine (Suldo)		+		
Pyri + Suldo	+	+	+	
Clindamycin		+		
Dapsone		+		

Ghi chú: Giao tử + : giao tử / thoa trùng.

Sơ bộ phân loại thuốc: Theo tác dụng chia ra 4 nhóm:

1. **Thuốc cắt cơn:** Diệt thể phân liệt.
2. **Thuốc chống lan truyền:** Diệt giao tử và thoa trùng.
3. **Thuốc phòng cơn sốt:** Diệt thể tiền hồng cầu.
4. **Thuốc ngừa tái phát:** Diệt thể ẩn ở gan (tiểu thể hoa cúc *P. vivax* và *P. malariae*).

* Một số phác đồ điều trị sốt rét

1. Sốt do *P. falciparum*

a. *KST chưa kháng thuốc:* Uống quinin > uống Fansidar hoặc doxycyclin.

(Trẻ em uống clidamycin thay cho Fansidar).

b. *KST kháng thuốc:* Uống artesunat > uống viên Fansidar hoặc mefloquin.

c. *Sốt rét ác tính:* Tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch quinin liều cao hoặc tiêm tĩnh mạch artesunat (thay quinin). Sau tiêm hiệu quả, chuyển sang uống duy trì.

2. Sốt do *P. vivax*

4. *Ký sinh trùng chưa kháng cloroquin:* Uống cloroquin hoặc amodiaquin.

5. *Ký sinh trùng đã kháng cloroquin:* Uống primaquin hoặc mefloquin.

3. Phác đồ lựa chọn cho điều trị sốt rét ở Việt nam:

- Cắt cơn: Uống hoặc tiêm artesunat (khoảng 5 ngày).

- Duy trì: uống primaquin phosphat tới khi xét nghiệm máu thấy sạch KST (khoảng 21 ngày).

Phòng sốt rét:

- Diệt muỗi và tránh muỗi đốt.

- Uống thuốc phòng đúng qui định.

* **Một số thuốc:**

Quinin

Nguồn gốc: Alcaloid của cây *Cinchona*, đồng phân tả tuyến.

Dạng dược dụng: Quinin sulfat, Quinin hydroclorid, Quinin gluconat.

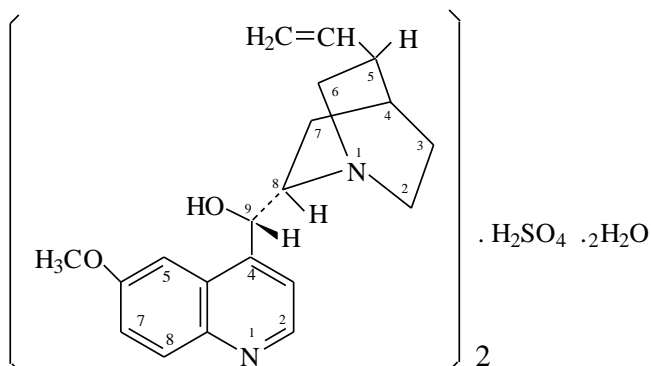
Quinin sulfat

Công thức:

$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

ptl: 782,9

(D/c quinolin)



Tên KH: bis [[5-Ethenyl-1-azabicyclo[2,2,2] oct-8-yl](6-methoxyquinolin-4-yl) methanol] sulfat

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng; biến màu chậm do ánh sáng.

Tan nhẹ trong nước, cloroform; tan trong hỗn hợp cloroform-ethanol tuyệt đối; khó tan trong ether.

Định tính:

- Phổ IR hoặc sắc ký, so với quinin sulfat chuẩn.
- Quinin/ H_2SO_4 loãng (acid có oxy); soi đèn UV → Huỳnh quang xanh lơ.
- P/ư Thaleoquinin: D.d. nước + nước Br + NH_3 : Màu hồng → xanh lục.

Định lượng: Acid-base/acid acetic khan; $HClO_4$ 0,1 M; đo điện thế.

Phổ tác dụng: Diệt thể phân liệt *P. falciparum* và *P. vivax* (cắt cơn).

Diệt thể giao tử *P. vivax* và *P. malariae* (chống lan truyền).

DDH: Hấp thu nhanh sau uống. $t_{1/2}$ 9-13 h.

Chỉ định: Uống sau ăn; đợt 7 ngày.

- Cắt cơn sốt: Người lớn: 600 mg/lần; 3 lần/24 h; Trẻ em: 10 mg/kg/8 h.

Cấp: Tiêm mông thuốc tiêm quinin hydroclorid 0,25 g/2 ml

hoặc Tiêm IV rất chậm quinin gluconat 0,05 g/5 ml glucose 5% (Quinoserum).

Dạng bào chế: Viên 300 mg. Bd. Quinoserum.

Ngộ độc quinin (Cinchonism):

- Trung bình: Giảm thị lực tạm thời, ù tai, nhức đầu.
- Nặng: Truyền nhanh dễ gây hoảng loạn; tăng co bóp tử cung (nữ).
- Thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu.

Chống CD: Quá mẫn với alcaloid cinchona; phụ nữ mang thai.

Thận trọng: Rối loạn thính giác, thị giác; bệnh máu; bệnh tim-mạch.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Quinin hydroclorid

$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ ptl: 396,9

Tính chất: Bột kết tinh hình kim màu trắng. Dễ tan trong nước.

Sử dụng: Dùng pha thuốc tiêm quinin; tiêm cấp cứu sốt rét.

Cloroquin

Công thức: C₁₈H₂₆ClN₃ ptl: 319,9

Điều chế: Ngưng tụ 4,7-dicloroquinolein với N,N-diethylamonopentylamin
(Dựa theo cấu trúc của quinin-D/c quinolin)

Dược dụng: Cloroquin phosphat (hydroclorid, sulfat).

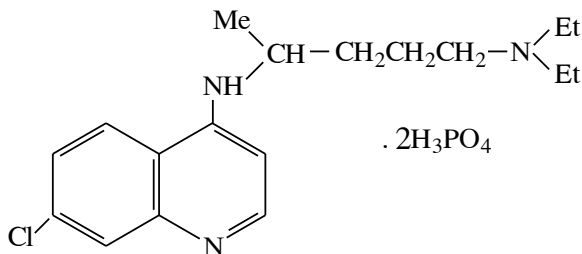
Cloroquin phosphat

Công thức: C₁₈H₂₆ClN₃ .2H₃PO₄

ptl: 515,9

Tên KH:

7-Cloro-4-[(4-diethylamino-
-1-methylbutyl)amino]
quinolin phosphat



Tính chất: Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng.

Đễ tan trong nước, tan ít trong ethanol, methanol.

Định tính:

- Phổ IR hoặc sắc ký, so với cloroquin phosphat chuẩn.
- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 220; 235; 256; 329 và 342nm (nước).
- PO₄³⁻: Dung dịch nước cho kết tủa màu vàng với amoni molyptat.

Định lượng: Acid-base/acid acetic khan; HClO₄ 0,1M; đo điện thế.

Tác dụng: Diệt thể phân liệt *P. falciparum*, *P. vivax*; thể giao tử *P. vivax*.

Uống hấp thu nhanh và gần hoàn toàn. t_{1/2} khoảng 4 tuần.

Chỉ định: Liều dùng tính theo cloroquin base.

- *Dự phòng:* Uống 1-2 tuần trước + trong khi + 6 tuần sau ra khỏi vùng sốt rét.

Người lớn: 300mg/lần/tuần. Trẻ em: 5-8 mg/kg/lần/tuần.

- *Cắt cơn sốt:* Ngày đầu: Người lớn uống 600 mg; tiếp theo 300 mg/6-8 h;

> ngày thứ hai + thứ ba: 300 mg/lần/24 h; trong 3 ngày.

Cấp: Tiêm IM 200-250 mg/6 h.

Trẻ em uống 10 mg/kg/6 h; tiếp sau uống 5 mg/kg/6 h.

Phối hợp với các thuốc trị sốt rét khác (trừ với quinin, mefloquin).

Tác dụng KMM: Giảm thị lực, thính lực; loạn công thức máu.

Chống chỉ định: Phối hợp với mefloquin, quinin (tăng cơ cơ vận động).

Dùng đồng thời với thuốc chống loạn nhịp tim.

Thận trọng: Suy gan, thận; bệnh máu; bệnh tim-mạch.

Theo dõi thị lực, công thức máu khi điều trị bằng cloroquin.

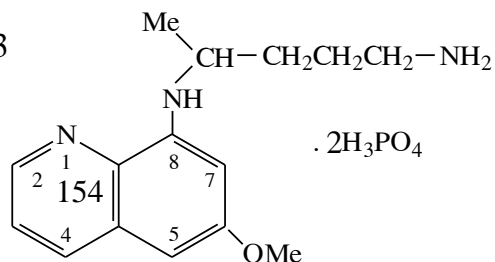
Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Primaquin phosphat

Tên khác: Primachin phosphate

Công thức: C₁₅H₂₁N₃O .2H₃PO₄ ptl: 455,3

Tên KH: 8-(4-Amino-1-
-methylbutylamin)-



-6-methoxyquinolin diphosphat
(D/c quinolin)

Tính chất: Bột kết tinh màu đỏ cam, không mùi, vị đắng.
Dễ tan trong nước; khó tan trong ethanol.

Định tính:

- Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.
- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 332 và 415 nm (15 mg/100 ml HCl 0,01 M)
- Kiểm hóa dung dịch bằng NaOH loãng kết tủa primaquin base.
Lọc loại tủa. Phần dịch lọc cho phản ứng ion PO_4^{3-} .

Định lượng: Acid-base/ CH_3COOH khan; $HClO_4$ 0,1 M; đo điện thế.

Phổ tác dụng: Diệt thể giao tử, thể ngoại hồng cầu *P. vivax*, *P. falciparum*.

DDH: Uống dễ hấp thu. $t_{1/2}$ 3-6 h.

Chỉ định: Uống tiếp sau cắt cơn bằng artesunat; đợt 14-21 ngày.

Liều dùng tính ra primaquin base.

(13,2 mg primaquin phosphat tương ứng 7,5 mg primaquin base).

- Sốt do *P.vivax* và *P.ovale*:

Người lớn uống 15 mg/lần/24 h. Trẻ em uống 0,25 mg/kg/24 h.

Có thể kết hợp với cloroquin để tăng hiệu lực diệt KST.

- Sốt do *P. falciparum*: Người lớn uống 30-45 mg/lần/24 h.

Dạng bào chế: Viên bao 13,2 mg primaquin phosphat (\approx 7,5 mg base).

Tác dụng KMM: Độc tính thấp. Tác dụng phụ có thể gặp: Buồn nôn; thiếu máu nhẹ, methemoglobin, giảm bạch cầu hạt.

Chống chỉ định:

Suy tủy và các bệnh về máu; dị ứng primaquin.

Thận trọng: Người thiếu hụt men G_6DP (hồng cầu dễ vỡ, chảy máu khó cầm).

Định kỳ kiểm tra công thức máu; ngừng thuốc khi thấy xuất huyết da.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

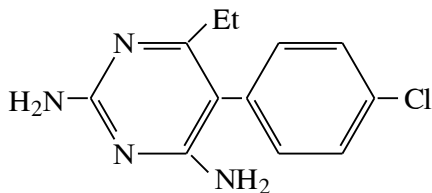
Pyrimethamin

Công thức: $C_{12}H_{13}ClN_4$ pttl: 248,7

Tên KH: 2,4-Diamino-

-5-(4-clorophenyl)-

-6-ethylpyrimidin



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi; biến màu do ánh sáng.

Không tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol; dễ tan trong ether.

Phổ tác dụng: Nhạy cảm: *P. falciparum* > *P. vivax*.

Thể hoa cúc, thể phân liệt. nhạy cảm nhất định với thể giao tử.

Dược ĐH: Uống dễ hấp thu; tập trung ở gan, phổi, lá lách. $t_{1/2} \approx$ 4 ngày.

Chỉ định: Uống viên phối hợp với sulfadoxin (fansidar....)

Viên fansidar: Pyrimethamine 25 mg + Sulfadoxine 500 mg

Phòng sốt rét: Mỗi tuần uống 1 viên vào ngày cố định trong tuần.

Tác dụng KMM: Tác dụng trên chuyển hóa folat gây thiếu máu.

Chống chỉ định: Thiếu máu folat, suy gan; dị ứng sulfamid.

Dùng fansidar cho người suy thận, bệnh gan nặng, rối loạn tạo máu, trẻ dưới 2 tháng tuổi, phụ nữ mang thai và đang trong kỳ cho con bú.

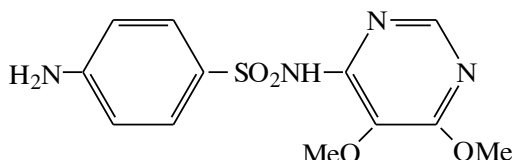
Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Sulfadoxin

Công thức:

$C_{12}H_{14}N_4O_4S$ ptl: 310,3

Tên KH: N¹-(5,6-Dimethoxy-4-pyrimidinyl)sulfanilamid



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; vị đắng nhẹ; biến màu/không khí.

Không tan trong nước; tan trong NaOH và acid loãng.

Định tính, định lượng: Chung của sulfamid. (Xem thuốc kháng khuẩn)

Tác dụng: Sulfamid kháng khuẩn nhạy cảm với *P. falciparum*.

Chỉ định: Phối hợp với pyrimethamin phòng và trị sốt rét.

Tỷ lệ phối hợp tối ưu: Pyrimethamin / sulfadoxin (1 : 20).

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

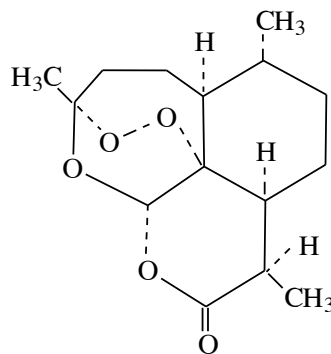
Artemisinin

Nguồn gốc: Chiết từ cây Thanh cao (hao) hoa vàng (*Artemisia annua L.*, họ Hoa cúc-Asteriaceae). Lạng sơn. Trung quốc gọi là Qinghaosu.

Công thức: $C_{15}H_{22}O_5$ ptl: 282,5

(Sesquiterpen với liên kết peroxide ở trung tâm)

Tên KH: Octahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10(3H)-on



Tính chất: Bột tinh thể hình kim không màu, hơi đắng.

Cầu peroxid dễ bị phân hủy, mất hoạt tính.

Không tan trong nước; tan/ethanol, dầu hoả....

Phổ tác dụng: Diệt thể phân liệt *P. falciparum* và *P. vivax*.

DDH: Dễ vào TKTW, hiệu quả với sốt rét ác tính (thể não).

Cắt cơn nhanh và tái phát nhanh. Thời hạn tác dụng ngắn.

Hấp thu qua uống hoặc đặt trực tràng.

Chỉ định:

- Cắt cơn sốt do *P. falciparum* và *P. vivax*,; đợt 5-6 ngày.

Người lớn uống ngày đầu 1 g/lần; 2 lần /24 h; từ ngày sau 500 mg/lần.

Tiếp sau uống thuốc diệt thể tiền hồng cầu (primaquin, mefloquin...)

Dạng bào chế: Viên 250 và 500 mg.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, không khí. Để chỗ mát.

*** Các dẫn chất của artemisinin:**

Từ artemisinin, đã BTH ra artesunate, artemether, artemotil, artemimol, là các dẫn chất có hiệu lực diệt KST cao hơn artemisinin.

Artesunat: Tan trong nước khi có NaHCO₃; dùng tiêm IV.

Artemether, artemotil, artemimol: Tan trong dầu; dùng uống, tiêm IM sâu.

Artesunat

Là ester của artemisinin với acid succinic.

Công thức:

C₁₉H₂₈O₈ pttl: 384,4

Tên KH:

(dài)

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, mùi nhẹ.

Khó tan trong nước; tan trong aceton, cloroform, ethanol; tan trong kiềm.

Định tính:

- Phổ IR hoặc SKLM, so với chuẩn.

- Trộn với cloroform, đun cách thủy tới gần cạn; để nguội, thêm vanilin 2%/H₂SO₄: Xuất hiện màu đỏ.

Định lượng: Quang phổ UV; đo ở 289 nm (Et-OH + NaOH 0,1M).

Phổ tác dụng: Tương tự artemisinin.

Chỉ định: Cắt cơn sốt rét. Uống, tiêm

- *Cắt cơn sốt do P. falciparum và P. vivax:* Uống 4 mg/kg/24 h; đợt 3 ngày.

Tiếp sau uống primaquin tới hết ký sinh trùng/máu.

- *Sốt rét thể não (ác tính):* Người lớn, tiêm IV:

Liều đầu 2,4 mg/kg; tiếp sau 1,2 mg/kg vào các giờ 12 và 24.

Những ngày sau tiêm 1,2 mg/kg/24 h; trong 6 ngày.

Chuyển sang uống sau khi hết đe dọa do sốt ác tính.

Tiếp theo uống primaquin phosphat, tới khi hết ký sinh trùng / máu.

Dạng bào chế: Viên 200 mg; Lọ bột pha tiêm, kèm NaHCO₃; pha khi dùng.

Bảo quản: Tránh ánh sáng và nhiệt độ cao.

2. Thuốc tẩy giun, sán ký sinh

I. Giun ký sinh ở người:

Bảng 8.2. Các loại giun ký sinh ở người

Nhóm	Tên giun	Tên latin	Tổ chức di trú
Giun chỉ (Nematode filarial)		<i>Brugia malayi</i> (VN)	Bạch huyết
		<i>Brugia timori</i>	Bạch huyết
		<i>Wuchereria bancrofti</i>	Bạch huyết
		(VN)	Dưới da chi; mắt
	Giun mắt (mù)	Loa loa	Nước sông, mắt

		<i>Onchocerca volvulus</i>	
Giun lòng ruột (Nematode intestinal)	Giun móc	<i>Ancylostoma duodecimale</i>	Lục địa cũ
	Giun móc	<i>Necator americanus</i>	Lục địa mới
	Giun đũa lớn	<i>Ascaris lumbricoides</i>	(Mỹ)
	Giun kim	<i>Enterobius vermicularis</i>	
	Giun kim Mỹ	<i>Strongyloides stercoralis</i>	
	Giun xoắn ruột	<i>Trichuris trichiura</i>	Niêm mạc ruột
Giun di trú tổ chức (Nematode tissue)	Giun móc chó	<i>Ancylostoma Spp</i>	Di trú da
	Giun phổi	<i>Angiostrongylus</i>	Viêm não
		<i>cantonensis</i>	
		<i>Dracunculus medinensis</i>	Dưới da chân
		<i>Gnathostoma spiniserum</i>	Da, mắt, TKTW
	<i>Syngamus Spp</i>	Phổi chim, đ. vật	
	Giun xoắn cơ	<i>Trichinella spiralis</i>	Cơ vân, cơ tim

Việt nam phát hiện 2 loài giun chỉ ký sinh ở người:

Wuchereria bancrofti và *Brugia malayi*.

* **Thuốc tẩy giun:** Phân loại theo đích tác dụng:

- **Thuốc tẩy giun trong lòng ruột:**

- Piperazin (hydrat, citrat, phospat); levamisol.

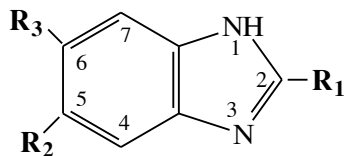
- *Thuốc đã ngừng sử dụng:* Santonin, dầu giun....

- **Thuốc trị giun di trú tổ chức:** Diethylcarbamazin citrat...

- **Thuốc trị giun phổ rộng** (lòng ruột và di trú tổ chức):

a. *Dẫn chất benzimidazol:* Mebendazole, albendazole, flubendazole...

Công thức chung:



Các chất khác nhau ở nhóm thế R (1-3).

b. *Dẫn chất tetrahydropyrimidin:* Pyrantel pamoat

Dẫn chất benzimidazol

c. *Kháng sinh:* Ivermectin

Bảng 2.3. Danh mục thuốc trị giun và đích tác dụng

Tên thuốc	Đích tác dụng		Liều dùng (NL)
	lòng ruột	di trú tổ chức	
Albendazol	++		400 mg/24 h
Flubendazol	++	Giun xoắn cơ	100 mg/24 h
Mebendazol	++	Giun xoắn cơ	500 mg/24 h
Tiabendazol	++	Giun xoắn cơ	Tối đa 3 g/24 h

Levamisol	++		Liều đơn 150 mg
Piperazin phosphat	++		3 g/24 h
Pyrantel pamoat	+	Giun xoắn cơ	5-20 mg/24 h
Diethylcarbamazin		Giun chỉ	Xem trong bài
Ivermectin	+	Giun chỉ	Xem trong bài

*** Một số thuốc:**

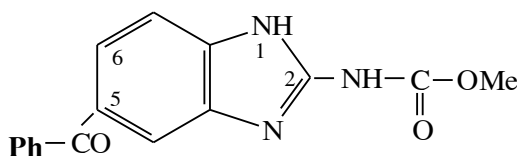
Mebendazol

Biệt dược: Vermox; Fugacar

Công thức:

$C_{16}H_{13}N_3O_3$ ptl: 295,3

Tên KH: N-(5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl) carbamat methyl



Tính chất: Bột màu trắng- vàng nhạt, nhẹ; biến màu do không khí, ánh sáng.

Không tan trong nước, ethanol và nhiều dung môi hữu cơ;

tan trong acid formic đậm đặc; hỗn hợp isopropanol-acid formic.

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Hấp thụ UV: λ_{MAX} 247 và 312 nm (acid formic + isopropanol)

Định lượng:

1. Acid-base/acid acetic + formic; $HClO_4$ 0,1 M; đo thế.

2. Quang phổ UV: Đo ở 247nm (acid formic + isopropanol).

Tác dụng: Tẩy được giun lòng ruột; giun xoắn cơ.

Cơ chế t/d: ức chế không thuận nghịch tái hấp thu glucose, gây teo giun.

Hấp thu rất kém ở ruột, tăng hấp thu trong thức ăn giàu mỡ .

Chỉ định:

- Nhiễm giun lòng ruột. Người lớn, trẻ em > 2 tuổi, uống liều đơn 500 mg.

- Nhiễm giun xoắn cơ: Uống liều tẩy giun đũa cùng thức ăn giàu mỡ.

Dạng bào chế: Viên 500 mg.

Tác dụng KMM: Hay gặp rối loạn tiêu hoá, buồn nôn.

Chống CD: Mang thai 3 tháng đầu, trẻ em < 2 tuổi; dị ứng thuốc.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

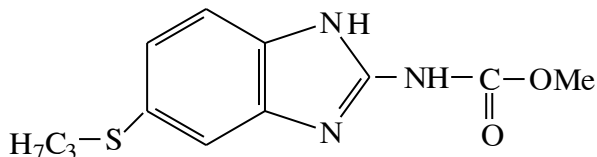
Albendazol

Biệt dược: Zentel; Albenza

Công thức:

$C_{12}H_{15}N_3O_2S$ ptl: 265,3

Tên KH: 5-Propylthio-1H-benzimidazol-2-yl carbamatmethyl



Tính chất: Bột kết tinh trắng-vàng nâu; biến màu/không khí, ánh sáng.

Khó tan / nước, ethanol; dễ tan / acid formic đậm đặc.

Hóa tính: Tính base; carbamat không bền với ẩm và nhiệt (thoát CO₂).

Tác dụng: Diệt giun lòng ruột, giun di trú tổ chức; sán nang.

Dược động học: Uống cùng thức ăn giàu mỡ sẽ tăng hấp thu.

Chỉ định:

- Nhiễm giun lòng ruột: kim, đũa, móc:

Người lớn, trẻ em > 2 tuổi, uống liều đơn 400 mg; nhắc lại sau 3 tuần.

- Nhiễm sán nang: Uống 3 đợt (28 ngày/đợt); khoảng cách đợt-đợt 14 ngày.

Người > 60 kg, uống 400 mg/lần; 2 lần/24 h.

Người < 60 kg, uống 7,5 mg/kg/lần; 2 lần/24 h.

- Phối hợp tẩy giun xoắn cơ: Uống liều giun ruột, cùng thức ăn giàu mỡ.

Dạng bào chế: Viên 200 và 400 mg.

Tác dụng KMM; chống chỉ định: Tương tự mebendazol.

Bảo quản: Để chỗ mát; tránh ánh sáng.

Pyrantel pamoat

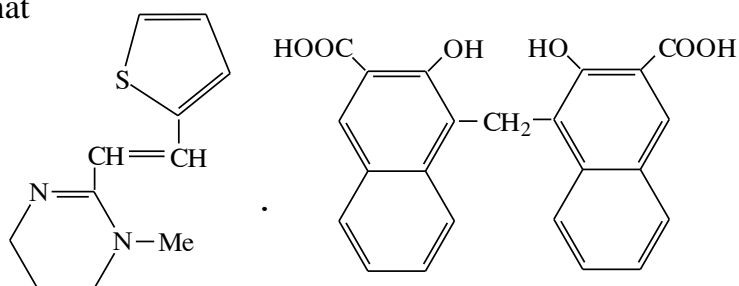
Tên khác: Pyrantel embonat

Công thức:

C₁₁H₁₄N₂S . C₂₃H₁₆O₆

Cộng hợp (1:1)

ptl: 594.7



Tên KH: (1:1)

1,4,5,6-Tetrahydro-1-methyl-2-[2-(2-thienyl)vinyl]pyrimidine

4,4'- Metylen bis [3-hydroxy-2-naphthoate]

Tính chất: Bột màu vàng nhạt, không mùi; biến màu do ánh sáng.

Không tan trong nước, methanol.

Tác dụng: Phong bế thần kinh cơ gây liệt giun.

Hiệu lực với nhiều giun lòng ruột: giun đũa, kim, móc...

Diệt giun xoắn (*Trichinella spiralis*) di trú cơ vân, cơ tim.

DDH: Uống hấp thu rất ít; thải trừ chủ yếu qua phân không chuyển hóa.

Chỉ định: Nhiễm giun đường tiêu hóa và giun xoắn cơ.

Liều tính ra pyrantel: 2,9 g py. pamoat ≈ 1g pyrantel base.

Người lớn, trẻ em uống cùng thức ăn:

- **Tẩy đa giun ruột:** Uống liều đơn 5-10 mg/kg; nhắc lại sau 2 tuần.

Còn phối hợp với oxantel (10-15 mg oxantel/kg/24h); đợt 2-3 ngày.

- **Tẩy giun móc:** Uống 10-20 mg/kg/lần/24 h; đợt 3 ngày.

- **Trị giun xoắn cơ:** Uống 10 mg/kg/24 h; đợt 5 ngày.

Dạng bào chế: Viên 125 và 250 mg; Hỗn dịch 125 và 250 mg/5 ml.

Tác dụng KMM: Uống thuốc có thể Rối loạn tiêu hoá, buồn nôn, mất ngủ.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

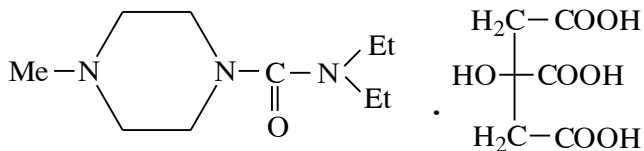
Diethylcarbamazin citrat

Biệt dược: Hetrazan; **Notezine**

Công thức:

$C_{10}H_{21}N_3O \cdot C_6H_8O_7$

ptl: 391,4



Tên KH: N,N-Diethyl-4-methylpiperazin-1-carboxamid dihydrogen citrat

Điều chế: Ngưng tụ piperazin với diethylcarbamoyl clorid.

Tính chất: Bột kết tinh trắng, mùi nhẹ. Dễ tan trong nước; dung dịch 6,29% đẳng trương với huyết tương. Tan trong ethanol; không tan trong dm hữu cơ.

Tác dụng: Gay liệt giun trưởng thành và ấu trùng giun chỉ:

Wuchereria bancrofti, *Brugia malayi*, *Brugia timori* Loa loa;

Hấp thu tốt qua ruột, qua da và giác mạc.

Chỉ định: Để hạn chế dị ứng uống liều tăng dần. Uống sau ăn:

- Giun chỉ bạch huyết *Wuchereria bancrofti*, *B. malayi*, *B. timori*:

Người lớn, uống sau ăn, ngày đầu 1 mg/kg/lần/24 h; tăng dần những ngày sau đến 6 mg/24 h; liên tục trong 2-3 tuần. Nên uống kèm thuốc chống dị ứng.

- Phòng nhiễm giun chỉ cho cộng đồng: Toàn dân uống 300 mg/lần/tuần.

Dạng bào chế: Viên nén 50 và 100 mg; Siro 10 mg/ml (dạng base).

Tác dụng KMM: Dị ứng nặng do ấu trùng giun chỉ chết.

Thận trọng: Mang thai, tăng huyết áp, suy thận.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Ivermectin

Nguồn gốc: Hỗn hợp 2 chất H₂B_{1a} và H₂B_{1b}, BTH từ avermectin A_{1a}, kháng sinh macrolid từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces avermitilis*.

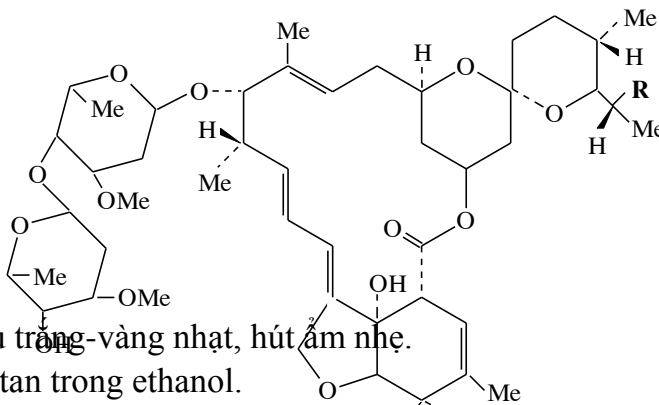
Công thức:

$C_{48}H_{74}O_{14} = H_2B_{1a}$

ptl: 875,1

$C_{47}H_{72}O_{14} = H_2B_{1b}$

ptl: 861,1



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng-vàng nhạt, hút ẩm nhẹ.

Khó tan trong nước; tan trong ethanol.

Định tính, định lượng: Sắc ký (HPLC), so với ivermectin chuẩn.

Tác dụng: Hiệu lực cao với giun chỉ mù sông (*Onchocerca volvulus*).

Diệt ấu trùng giun chỉ bạch huyết.

Tác dụng nhất định trên giun lòng ruột: giun kim, giun đũa...

Không hiệu quả trị giun móc. Hấp thu tốt sau uống.

Dị ứng do ấu trùng giun: < diethylcarbamin.

Cơ chế tác dụng: Tăng giải phóng GABA, làm liệt giun và ấu trùng.

Chỉ định:

- Trị giun chỉ mủ sông *Onchocerca volvulus*, giun chỉ bạch huyết:

Người lớn, trẻ em > 5 tuổi, uống trước ăn 2 h, liều đơn 3-12 mg.

Sau 6 tháng nhắc lại 1 liều để diệt ấu trùng giun còn sót lại.

- tẩy giun kim, giun đũa: Uống khoảng 200 µg/kg/24 h; đợt 1-2 ngày.

Dạng bào chế: Viên 6 mg.

Tác dụng KMM: Thuốc an toàn hơn diethylcarbamin.

Chống CD: Mẫn cảm thuốc; phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Tự đọc:

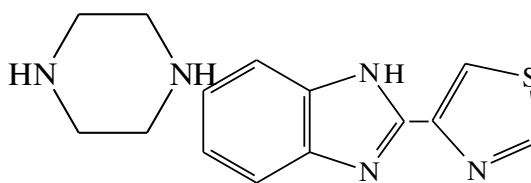
1. Thiabendazol

Biệt dược: Foldan; Tiabenzol

Công thức:

$C_{10}H_7N_3S$ ptl: 201,2

Tên KH: 2-(1,3-Thiazol-4-yl)-1H-benzimidazol



Thiabendazol

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng.

Khó tan trong nước, alcol; tan trong acid loãng.

Tác dụng: Diệt vi nấm. Diệt ấu trùng của hầu hết các loại giun ký sinh.

Cơ chế tác dụng: Phong bế enzym khử fumarat (fumarate-reductase), mất nguồn năng lượng cung cấp cho giun.

Dược động học: Hấp thu ở ruột, qua da và niêm mạc mắt.

Chỉ định,:

- **Nhiễm giun lòng ruột:** Uống cùng thức ăn. NL: 25 mg/kg/lần; 2 lần/24 h; tối đa 3 g/24 h; đợt 2-3 ngày.

- **Nhiễm giun xoắn cơ:** Cần phối hợp với thuốc đặc hiệu; uống đợt 7 ngày.

- Còn dùng tiabendazol bảo quản thực phẩm chống nhiễm nấm.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

2. Levamisol hydroclorid

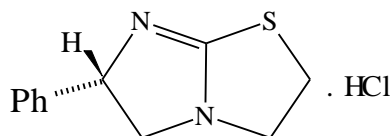
Tên khác: 1-Tetramisole hydrochloride **Biệt dược:** Decaris

Công thức:

$C_{11}H_{12}N_2S \cdot HCl$ ptl: 240,8

Tên KH: 6-Phenyl- 2,3,5,6-

- tetrahydroimidazo [2,1-b] thiazole hydrochloride



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước; tan vừa trong ethanol.

Tác dụng: Gây liệt giun lòng ruột, bao gồm giun đũa và giun móc.

Chỉ định, liều dùng: Uống tẩy giun đũa và giun móc.

Người lớn uống liều đơn 150 mg. Trẻ em uống liều đơn 3 mg/kg.

Nhiễm giun móc nặng có thể uống nhắc lại sau 7 ngày.

Bảo quản: Tránh ẩm và ánh sáng.

II. Sán ký sinh ở người:

- **Nhóm sán lá** (trematodes): Hình lá trâu. Ký sinh ruột, gan, phổi....

- **Nhóm sán dây** (cestodes): Cơ thể sán dẹt, nhiều đốt; lưỡng tính.

Đầu sán tự sinh đốt mới khi đốt cũ bị đứt.

* Thuốc tẩy sán

- Tẩy sán dây: Niclosamid

- Tẩy sán lá: praziquantel, triclabendazol

- Tẩy sán máng *Schistosoma*: Oxaminiquin, metrifonat

- Tẩy sán nang: Albendazol

Cơ chế diệt sán: Đa dạng, ví dụ:

Gây liệt sán trưởng thành và ấu trùng, nhu động ruột tống sán ra ngoài.

Phải chứng kiến đầu sán dây đã ra thì điều trị mới dứt điểm.

Bảng 2.4. Các loại sán ký sinh trên người gây bệnh

Nhóm	Tên sán	Tên latin	Di trú
Sán dây (cestodes)	Sán dây cá	<i>Diphyllobothrium latum</i>	ruột
	Sán nang	<i>Echinococcus spp.</i>	gan
	Sán lùn	<i>Hymenolepis nana</i>	ruột
	Sán bò	<i>Taenia saginata</i>	ruột
	Sán lợn	<i>Taenia solium</i>	ruột
	Sán hạt dưa	<i>Dipylidium caninum</i>	ruột
Sán lá (trematodes)	Sán lá gan TQ	<i>Clonorchis sinensis</i>	gan
	Sán lá gan	<i>Fasciola hepatica</i>	gan
		<i>Opisthorchis spp</i>	gan
		Sán lá ruột	<i>Fasciolopsis buski</i>
	Sán lá phổi Sán lá máu (Sán máng)	<i>Heterophyes heterophyes</i>	ruột
		<i>Metagonimus yokogawi</i>	ruột
		<i>Nanophyetus salmincola</i>	Phổi chim
		<i>Paragonimus spp</i>	Huyết tương
		<i>Schistosoma (S.) spp</i>	
		<i>S. haematobium</i>	
<i>S. Japonicum</i>			
<i>S. mansoni</i>	Tĩnh mạch mạc treo, gan		

* Một số thuốc:

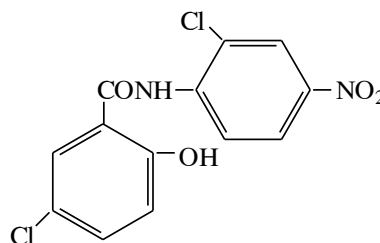
Niclosamid

Biệt dược: Niclocide; Yomesan

Công thức:

$C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$ ptt: 327,1

Tên KH: 5-Chloro-N-(2-chloro-4-nitrophenyl)-
-2-hydroxybenzamid



Điều chế: Tạo amid giữa acid 5-clorosalicyclic với 2-chloro-4-nitroanilin.

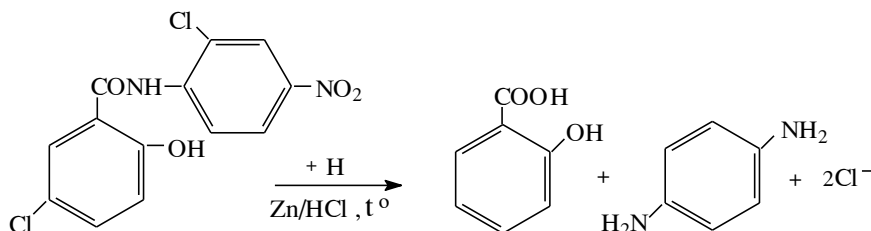
Tính chất: Bột tinh thể mịn, màu kem; biến màu ngoài ánh sáng.

Không tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol, aceton.

Định tính:

1. Khử bằng Zn/HCl (cách thủy) → :

- Hợp chất amin thơm (I): Cho phản ứng tạo phẩm màu nitơ (đỏ).
- Acid salicylic: Tạo màu tím đỏ với Fe^{3+} .



2. Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng:

1. PP Acid-base/aceton-MeOH;terbutylammonium hydroxyd 0,1M.
2. Sau khử hóa Zn/HCl; chuẩn độ đo nitrit (amin thơm I).

Tác dụng: Với hầu hết sán dây ký sinh lòng ruột. Hấp thu rất ít ở ruột.

Cơ chế t/d: ức chế hấp thu glucose khi thuốc tiếp xúc với đầu sán.

Chỉ định: Nhiễm sán ruột. Người lớn uống:

- *Tẩy sán bò, sán cá:* Uống 1 g; sau 1 giờ uống tiếp 1 g.
- *Tẩy sán lợn:* Uống liều duy nhất 2 g.
- *Tẩy sán lùn:* Ngày đầu uống 2 g; 5 ngày tiếp uống 1 g/24 h.

Trẻ em, tùy theo tuổi, uống 1/4 -1/2 liều người lớn.

Cách dùng: Sau bữa sáng, nhai nát viên thuốc trước khi nuốt; kèm thuốc tẩy muối như magnesi sulfat để dễ tống sán ra ngoài.

Dạng bào chế: Viên 0,5 và 1 g.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Praziquantel

Biệt dược: Biltricide; Pyquiton

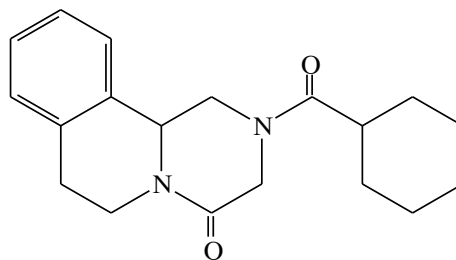
Công thức:

$C_{19}H_{24}N_2O_2$ ptl: 312,4

Tên KH: 2-Cyclohexylcarbonyl-

-1,2,3,6,7,11b-hexahydropyrazino-

-[2,1-a]-isoquinolin-4-on



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, mùi đặc trưng nhẹ.

Tác dụng: Diệt sán và ấu trùng trong và ngoài lòng ruột.

Cơ chế tác dụng: Gây co rút mạnh các sợi cơ làm liệt sán.

Hấp thu nhanh và hoàn toàn khi uống. $t_{1/2}$ 1-1,5 h.

Chỉ định: Người lớn, trẻ em uống thuốc cùng thức ăn.

- Nhiễm sán lá (gan, phổi, ruột), sán máng: (Đặc trị)

20-25 mg/kg/lần; 3 lần/24 h; đợt 1-2 ngày; hoặc liều đơn 40 mg/kg.

- Nhiễm sán dây (lợn, bò, chó): Uống liều đơn 5-25 mg/kg.

Chú ý: Có thể cắt nhỏ viên thuốc cho dễ uống, nhưng không nhai (dễ nôn).

Dạng bào chế: Viên 600 mg.

Tác dụng KMM: Uống thuốc có thể khó chịu, chóng mặt, mệt mỏi, buồn ngủ.

Chống CD: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú; trẻ < 4 tuổi.

Thận trọng: Trong 72 h sau uống thuốc không lái xe.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Triclabendazol

Nguồn gốc: Thuốc dẫn chất benzimidazol như mebendazol.

Triclabendazol được ngành thú y dùng điều trị sán lá gan từ năm 1983, sau này áp dụng thử trị sán lá gan trên người đạt hiệu quả cao hơn praziquantel.

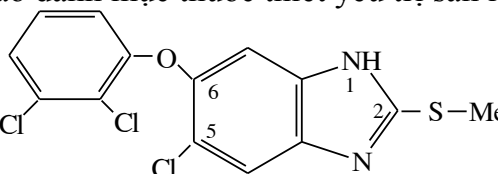
Năm 1999 thuốc được WHO đưa vào danh mục thuốc thiết yếu trị sán lá gan và sán lá phổi.

Công thức:

$C_{14}H_9Cl_3N_2OS$ ptl : 359,7

Tên KH: 5-Chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-

2-(methylthio) benzimidazole



Tính chất: Bột kết tinh trắng-nâu nhạt; F = 175-176°C.

Tác dụng:

Diệt sán lá gan lớn *Fasciola* (*F. hepatica* và *F. gigantica*), gồm sán trưởng thành và ấu trùng; sán lá phổi *Paragonimus* (*Paragonimus westermari* v.v...).

Dược động học: Uống hấp thu tăng khi có thức ăn.

Chuyển hoá trong cơ thể thành sulfocid hoạt tính.

Chỉ định:

- Trị sán lá gan lớn, sán lá phổi cấp và mạn tính:

Uống sau ăn, nuốt cả viên thuốc cùng với nước (không nhai).

Người lớn, trẻ em > 6 tuổi: Uống liều duy nhất 10 mg/kg.

Nhiễm sán nặng có thể uống 20 mg/kg, chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ.
 Dạng bào chế: Viên 250 mg.

Tác dụng KMM: Tăng men gan, vàng da; ngừng thuốc sau 1 tuần sẽ hết.

Dị ứng mẫn ngứa có thể xảy ra.

Chống chỉ định: Phụ nữ có thai và trong kỳ cho con bú.

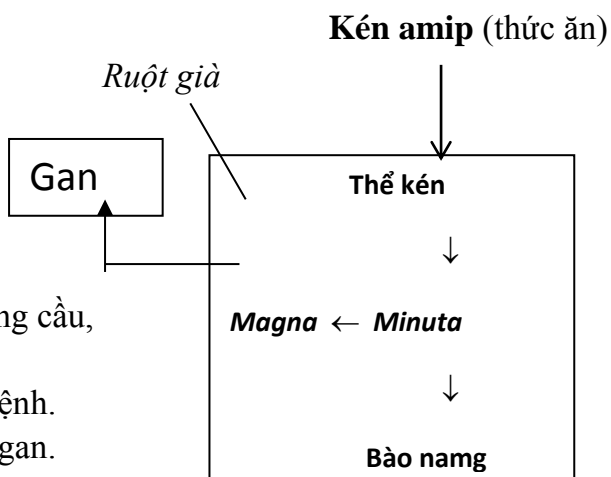
Đang vận hành máy, lái xe. Dị ứng với triclabendazol.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

3. Thuốc chữa lỵ amip

* Lỵ amip: Do amip *Entamoeba histolytica* cư trú và gây bệnh ở đại tràng.

* Vòng đời amip gây bệnh



Ghi chú: Các biến thể:

- *Tiểu thể (minuta)* không ăn hồng cầu, chưa gây bệnh.

- *Thể magna* ăn hồng cầu, gây bệnh.

- Tạo ổ cục áo ở ruột già, di lên gan.

* **Triệu chứng bệnh kiết lỵ amip:**

- Đau quặn bụng, liên tục muốn đi ngoài (5-10 lần/ngày).

- Đi nhiều lần, ít phân, chất nhầy có lẫn máu, mũi. Mệt mỏi.

* Thuốc chống lỵ amip

Phân loại: - Thuốc diệt amip lòng ruột.

- Thuốc diệt amip trong và ngoài lòng ruột.

Bảng 2.5. Phân loại thuốc diệt amip

Tên thuốc	Nguồn gốc	Đích tác dụng	
		lòng ruột	ngoài ruột
Diloxanid	Tổng hợp	+	
Paromomycine	KS aminosid	+	
Iodoquinol	Tổng hợp	+	
Emetin	Ipeca	+	+
Dehydroemetin	BTH từ emetin	+	+
D/c 5-nitroimidazol (Metronidazole...)		+	+

*** Thuốc diệt amip trong và ngoài lòng ruột**

Dẫn chất 5-nitro-1H-imidazol

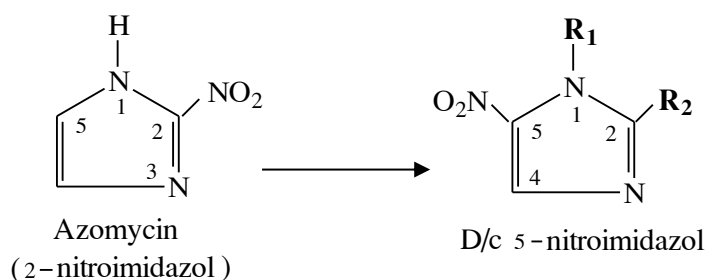
Nguồn gốc:

Xuất phát từ azomycin (2-nitro-1H-imidazol), chiết từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces sp.* (Nhật bản-1954); hoạt tính kháng khuẩn và *Protozoa*.

Dẫn chất 5-nitro-1H-imidazol hoạt tính cao hơn azomycin nhiều lần, được dùng trị bệnh do ký sinh trùng *Protozoa* và vi khuẩn yếm khí.

Phổ tác dụng: Thuốc dẫn chất 5-nitroimidazol nhạy cảm:

- *Protozoa*, bao gồm Trùng roi âm đạo (*Trichomonas vaginalis*), amip lỵ.
- Vi khuẩn yếm khí.



Bảng 2.6. Phổ tác dụng và liều dùng (uống) một số d/c 5-nitroimidazol

Tên thuốc	Amip	<i>Trichomonas</i>	VK yếm khí	$t_{1/2}$ (h)
Metronidazole	0,4-0,8 g/8 h	2 g	1-2 g/24 h	8
Nimorazole	0,5 g/12 h	2 g	0,5 g/12 h	
Ornidazole	0,5 g/12 h	1,5 g	0,5 g/12 h	12-14
Secnidazole	2 g/liều đơn	2 g/liều đơn	2 g/liều đơn	20
Dimetridazole	Thú y			
Tinidazole	2 g/24 h	2 g	1-2 g/24 h	12-14

Tính chất lý-hóa chung:

Bột kết tinh màu trắng ánh vàng; dễ biến màu do ánh sáng. Hấp thụ UV.

Định lượng:

- Acid-base/acid acetic khan; HClO₄ 0,1 M; đo điện thế.
- Quang phổ UV.

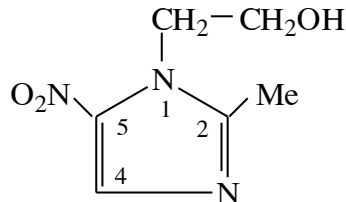
*** Một số thuốc:**

Metronidazol

Biệt dược: Flagyl; Klion

Công thức:

C₆H₉N₃O₃ pttl: 171,2



Tên KH: 2-(2-Methyl-5-nitroimidazol-
-1-yl) ethanol

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng hơi vàng nâu, không mùi, vị đắng.
Khó tan trong nước và dung môi hữu cơ.

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Hấp thụ UV: λ_{MAX} 277 nm; λ_{Min} 240 nm (HCl 0,1 M).

Sau khử hóa Zn/HCl; Ar-NO₂ → Ar-NH₂: tạo phẩm màu nito (đỏ).

Định lượng:

1. Acid-base/acid acetic khan; HClO₄ 0,1 M; đo thế.

2. Quang phổ UV: Đo ở 277 nm (HCl 0,1 M).

Tác dụng: Diệt amip, trùng roi sinh dục (*T. vaginalis*), VK yếm khí.

D ĐH: Sinh khả dụng uống: 100%. $t_{1/2} \approx 8$ h.

Chỉ định:

- Lỵ amip: Người lớn uống 500-750 mg/lần.

Trẻ em uống 1/4 đến 1/2 liều người lớn, tùy theo tuổi.

Đợt điều trị: Cấp tính: 1-2 ngày. Mạn tính: 5-10 ngày.

- Nhiễm *T.vaginalis*: Uống 2 g/24 h; đợt 2 ngày. Nữ: đặt thêm thuốc đạn.

- Nhiễm VK yếm khí:

+ Vết thương, phẫu thuật: Truyền 500-750 mg/lần; 2- 3 lần/24 h.

+ Phối hợp trị viêm loét dạ dày-tá tràng do *H. pylori*, đau răng...

Dạng bào chế: Viên 250 mg; Thuốc đạn 500 mg; Dịch truyền 500 mg/100 ml.

Tác dụng KMM: Buồn nôn, chán ăn, khô miệng, vị kim loại.

Thận trọng: Phụ nữ mang thai và thời kỳ cho con bú.

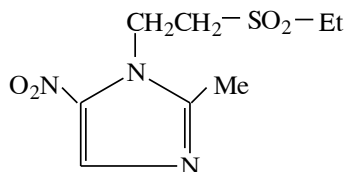
Bảo quản: Tránh ánh sáng, đặc biệt tia UV.

Tinidazol

Công thức:

C₈H₁₃N₃O₄S pttl: 247,3

Tên KH: 1-[2-(Ethylsulfonyl)ethyl]
-2-methyl-5-nitroimidazol



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng ánh vàng; biến màu do ánh sáng.

Khó tan trong nước; tan nh trong methanol; tan trong acetone.

Tác dụng: Tương tự metronidazol. Uống dễ hấp thu; $t_{1/2}$ 12-14 h.

Chỉ định:

- Ly amip trong lòng ruột và ngoài lòng ruột:

Người lớn uống 2 g/lần/24 h; đợt 2-5 ngày (với amip gan uống 5 ngày).

- Nhiễm *T. vaginalis*: Uống liều duy nhất 2 g (cả vợ và chồng).

- Nhiễm VK yếm khí:

+ *Vết thương, phẫu thuật*: Phối hợp với penicillin hoặc cefuroxim natri.

Truyền 200 mg/lần, pha trong 100 ml glucose 5%; 2-3 lần/24 h.

+ *Loét dạ dày-tá tràng do H. pylori*: Phối hợp với clarithromycin.

Người lớn uống 500 mg/lần; 2 lần/24 h; tới hết đợt điều trị (21-28 ngày).

Dạng bào chế: Viên 500 mg; Dung dịch truyền 2 mg/ml.

Thận trọng: Phụ nữ mang thai không uống thuốc dài ngày.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Đọc thêm:

Dehydroemetin hydroclorid

Tên khác: DHE; Dametin

Nguồn gốc: BTH từ emetin, một alcaloid của cây *Ipecacuanha*.

Công thức: $C_{29}H_{38}N_2O_4 \cdot 2 HCl$ ptl: 551,5

Tính chất: Bột màu trắng- vàng, vị đắng. Dễ tan trong nước.

Tác dụng: Diệt amip lòng ruột và thể kén ở gan và nơi khác.

Chỉ định: Amip trong và ngoài lòng ruột (áp xe gan amip).

Tiêm IM hoặc tiêm sâu dưới da:

Người lớn: 1 mg/kg/24 h; tối đa 90 mg/24 h; đợt 5 ngày.

Người già, trẻ em: 1/4- 1/2 liều người lớn; đợt tối đa 5 ngày.

Do độc tính cao, hiện chỉ dùng khi các thuốc khác không hiệu quả.

Tác dụng KMM: Sau tiêm bị nôn, đau đầu, yếu cơ cổ và chân.

(Ipeca là một dược liệu tác dụng gây nôn)

Tăng nhịp tim, hạ huyết áp; đe dọa hoạt động tim (nặng).

Không tích lũy nên độc tính thấp hơn emetin (chất mẹ).

Chống chỉ định: Suy tim, thận; phụ nữ mang thai, trẻ sơ sinh.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Iloxanid furoat

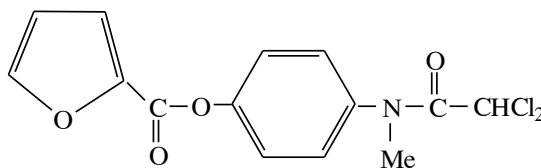
Công thức:

$C_{14}H_{11}Cl_2NO_4$

ptl: 328,1

Tên KH: 4-(N-Methyl-2,2-

-dicloroacetamido)phenyl 2-furoat



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; rất ít tan trong nước.

Tác dụng: Diệt amip thể hoạt đông ở lòng ruột.

Uống hấp thu rất chậm → đạt nồng độ cao ở ruột, diệt amip.

Chỉ định: Ly amip. Người lớn, trẻ em, > 12 tuổi, uống 500mg/lần; 3 lần/24h.

Trẻ em < 20 kg, uống 20 mg/kg/24 h; chia 3 lần. Đợt 10 ngày.

Dạng bào chế: Viên 500 mg.

Tác dụng KMM: Đầy hơi, uống kéo dài gây chán ăn, rối loạn tiêu hóa.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ phòng, tránh ẩm và ánh sáng.

Iodoquinol

Dẫn chất iodo hóa của hydroxyquinolin.

Công thức:

$C_9H_5I_2NO$ ptl : 396,98

Tên KH: 5,7-Di-iodoquinolin-8-ol

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng nhạt, mùi nhẹ.

Không tan trong nước; tan vừa trong ethanol và ether.

Tác dụng: Diệt amíp trong lòng ruột.

Có tác dụng nhất định kháng khuẩn và diệt nấm biểu bì.

Dược ĐH: Uống không hấp thu; bôi da thuốc ngấm sâu vào cơ thể.

Chỉ định:

Ly amíp: Người lớn uống 650 mg/lần; 3 lần/24 h; đợt 20 ngày.

Dạng bào chế: Viên 650 mg.

Tác dụng KMM:

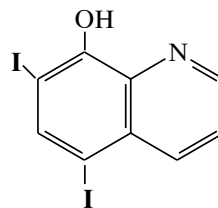
Độc với thần kinh thị giác và thần kinh cơ, có thể dẫn tới liệt chân và mù.

Liên quan tới iod: Dị ứng, tăng kích thích tuyến giáp...

Chống chỉ định: Thiếu năng gan, thận. Trẻ em . Dùng thuốc kéo dài.

Thận trọng: Bệnh tuyến giáp và thần kinh.

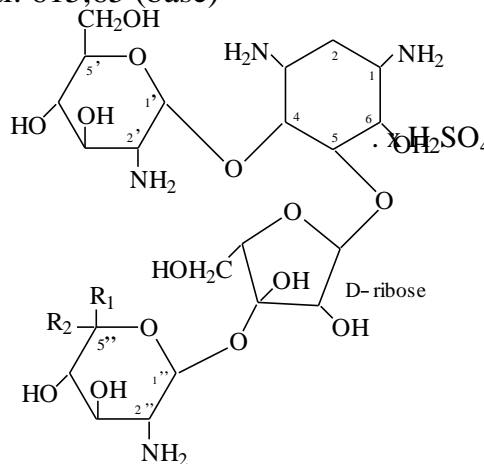
Bảo quản: Tránh ánh sáng.



Paromomycin sulfat

Nguồn gốc: Kháng sinh aminosid từ chủng *Streptomyces paromomycinus*.

Công thức: $C_{23}H_{45}N_5O_{14} \cdot x H_2SO_4$ ptl: 615,65 (base)



Paromomycin I:

$R_1 = H; R_2 = -CH_2NH_2$

Paromomycin II:

$R_1 = -CH_2NH_2; R_2 = H$

Là hỗn hợp hai đồng phân paromomycin I và II, khác nhau cấu trúc không gian của hai nhóm thế R_1, R_2 ở 5''. Dạng dược dụng là paromomycin sulfat.

Tính chất: Bột vô định hình màu trắng ánh vàng nhạt, không mùi, vị đắng.

Đễ tan trong nước; tan trong alcol, cloroform.

Phổ tác dụng:

- Nhạy cảm với vi khuẩn gram (-) gây bệnh đường ruột.

- Diệt amip thể hoạt động trong lòng ruột.

Dược động học:

Uống không hấp thu, thuận lợi cho điều trị nhiễm amip và vi khuẩn ruột.

Chỉ định:

- Ly amip kèm nhiễm khuẩn ruột:

Người lớn và trẻ em, uống 25-35 mg/kg/24 h; chia 3 lần; đợt 5-10 ngày.

- Hôn mê gan: Người lớn uống 4 g/24 h; chia đều 2-3 lần.

Dạng bào chế: Viên 250 mg.

Tác dụng KMM: Độc với thận và thính giác (KS aminosid).

Bảo quản: Tránh ẩm.

BÀI 9: THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

MỤC TIÊU

Kiến thức

1. Phân loại được các nhóm thuốc tác dụng lên thần kinh trung ương.
2. Trình bày được nguồn gốc, tính chất hóa học, liên quan giữa cấu trúc tác dụng, kiểm nghiệm, phương pháp điều chế của các thuốc trong nhóm.
3. Trình bày được cơ chế, độc tính, tác dụng phụ của một số thuốc trong nhóm

Thái độ

1. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
2. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

1. THUỐC MÊ

1.1 Đại cương

Thuốc mê là thuốc làm mất ý thức, cảm giác và phản xạ mà không làm xáo trộn các chức năng hô hấp và tuần hoàn. Ở liều điều trị, tác dụng thuốc mê hồi phục hoàn toàn.

Thuốc mê dùng gây mê phẫu thuật nhằm mục đích:

- Làm mất ý thức, cảm giác tạo thuận lợi cho thao tác mổ.
- Phục hồi sau phẫu thuật

Các thuốc mê ức chế trên thần kinh trung ương theo thứ tự: vỏ não – dưới vỏ não – tủy sống. Quá trình ức chế thần kinh trung ương nhanh chậm khác nhau ở từng người bệnh, tùy thuộc vào hai yếu tố:

- Mức độ nhạy cảm của neuron thần kinh với thuốc mê.
- Liều lượng thuốc mê sử dụng.

Tiêu chuẩn một thuốc mê lý tưởng:

- Khởi mê nhanh, nhẹ nhàng, phục hồi nhanh
- Dễ điều chỉnh liều lượng
- Giãn cơ vận động hoàn toàn
- Không ảnh hưởng tuần hoàn, hô hấp
- Không độc, không tác dụng phụ
- Không gây cháy nổ, giá thành hạ

Hiện nay chưa có thuốc mê lý tưởng.

Giải pháp khắc phục:

- Phối hợp nhiều loại thuốc mê để tăng hiệu lực, giảm độc tính.

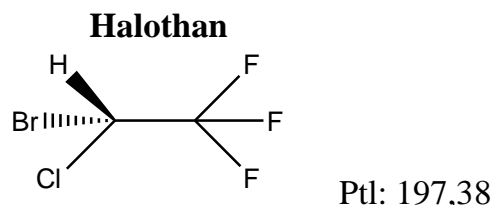
- Dùng kèm thuốc tiền mê.

Phân loại thuốc mê theo đường sử dụng:

Thuốc mê đường hô hấp: Ether, Cloroform, Halothan, Enfluran, Isofluran, Methoxyfluran, Nitrogen monoxid,...

Thuốc mê đường tiêm: Thiopental natri, Methohexital natri, Ketamin, Etomidat, Propofol...

1.2. Một số thuốc thường dùng



Tên KH: 2-Bromo 2-cloro 1,1,1-trifluoroethan

Tính chất: Chất lỏng nặng, linh động, không màu, mùi gần với cloroform, vị ngọt nóng; hơi halothan không cháy. Không trộn lẫn với nước; trộn lẫn với dung môi hữu cơ.

Tỷ trọng ở 20°C: 1,872- 1,877; cất được ở 50°C.

Định tính: Phổ IR chất thử phù hợp với halothan chuẩn.

Chỉ định: Khởi mê và duy trì mê.

Hỗn hợp gây mê: N₂O + oxy + halothan (1-4%).

Hạn chế: Không làm giãn cơ vân (cần kèm thuốc giãn cơ).

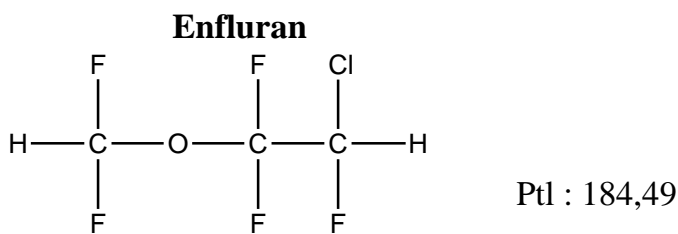
Tác dụng phụ: Hạ huyết áp, tăng nhịp tim. Liều cao gây giãn tử cung.

(khuyến hạn chế dùng halothan trong sản khoa).

Dạng bào chế: Lọ thủy tinh đựng 125 và 250 ml; nút rất kín.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ ≤ 25°C, tránh ánh sáng.

Không dùng bình kim loại đựng halothan vì bị ăn mòn.



Tên KH: 2-Cloro -1,1,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether

Tính chất: Chất lỏng trong, không màu, dễ bay hơi mùi dễ chịu. Không trộn lẫn với nước. Hơi enfluran không cháy.

Tỷ trọng ở 25°C = 1,516-1,519; nhiệt độ sôi 56,6°C.

Chỉ định: Khởi mê và duy trì mê.

Khởi mê nhanh, nhẹ nhàng với mùi dễ chịu; giãn cơ trung bình.

Hơi enfluran không cháy, giải phóng F⁻/cơ thể mức độ thấp.

Hỗn hợp gây mê: N₂O và oxy + enfluran (2-4,5%).

Dạng bào chế: Lọ 125 và 250 ml, nút rất kín.

Thận trọng: Bệnh nhân thiếu năng thận. Đảm bảo thoáng khí khi gây mê.

Bảo quản: Để nơi mát, tránh ánh sáng.

Nitrogen monoxid

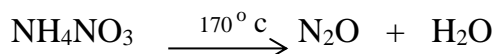
Tên khác: Nitrogen oxid; Khí cười

Công thức: N₂O pttl : 44,01

Tên KH: Dinitrogen monoxid

Lịch sử: Phát hiện nitơ protoxyd từ năm 1776, dùng gây mê từ 1840).

Điều chế: Đun ở nhiệt độ 170°C, amoni nitrat bị phân huỷ cho N₂O:



Nhiệt độ cao, sản phẩm phân huỷ sẽ là NH₃, NO₂, N₂.

Chế phẩm dược dụng: N₂O ≥ 98,0% (v/v).

Tính chất: Khí không màu, không mùi. Tỷ trọng 1,97 g/l (0°C; P = 760 mmHg). Hơi không cháy ép dưới áp suất cao hóa lỏng và đựng trong bình chịu áp lực.

Định tính:

- Mẫu than hồng đặt trong luồng khí N₂O: Bùng ngọn lửa.
- Lắc khí N₂O với d.d. kiềm pyrogalon: Không có màu nâu.

Thử tinh khiết: Phát hiện các tạp khí độc: khí X, NO, NO₂.

Định lượng: Sắc ký khí.

Cách dùng gây mê: Trộn với thuốc mê 100% và oxy tạo hỗn hợp gây mê.

Tỷ lệ N₂O trong hỗn hợp: ≤ 60% sẽ an toàn về oxy; > 75% gây thiếu oxy.

Ví dụ một số hỗn hợp gây mê:

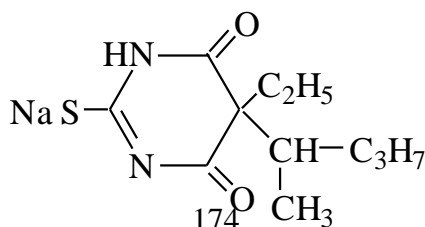
1. N₂O 60% + Halothan 1% + Oxy 39%.
2. N₂O 60% + Oxy 40%, xen kẽ tiêm thiopental natri 1,25%.

Tác dụng phụ: Hội chứng giống *hysteri* (có tên “khí cười”).

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp, thận trọng khi vận chuyển.

Thiopental natri

Công thức:



C₁₁H₁₇N₂NaO₂S

Ptl: 264,32

Tên KH: Muối natri của 5-Ethyl 5-(1-methylbutyl)-2thioxo-1H,5H-pirimidin-4,6-dion

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, hút ẩm, mùi nhẹ.

Dễ tan trong nước; dung dịch dễ bị kết tủa lại dạng acid.

Định tính:

- Phản ứng đặc trưng barbiturat: Thêm vài giọt cobalt nitrat vào d.d. thử:

Xuất hiện màu tím (*muối natri không cần thêm NaOH*).

- Ion Na⁺: Đốt dây Pt tẩm dịch có ion Na⁺, ngọn lửa nhuộm màu vàng.

- Kết tủa dạng acid bằng acid HCl. Nhiệt độ nóng chảy cận: 163-165°C.

Định lượng:

1. *Phần Na:* Chuẩn độ bằng HCl 0,1 M; chỉ thị đỏ methyl.

2. *Phần acid:* Acid-base với căn thu được sau kết tủa dạng acid bằng H₂SO₄.

Tác dụng: Thuốc mê tiêm tĩnh mạch. Phát huy tác dụng nhanh, duy trì mê ngắn (15 phút).

Chỉ định: Tiêm tĩnh mạch gây mê phẫu thuật.

- Phẫu thuật ngắn (15 phút): Tiêm 1 liều. Chú ý không tiêm hết lọ thuốc.

- Phẫu thuật kéo dài cần phối hợp với các thuốc mê khác.

Dạng b/c: Lọ bột 0,5 và 1,0 g; kèm ống nước pha tiêm, chỉ pha khi dùng.

Ngộ độc: Suy tuần hoàn, hô hấp; co thắt phế quản; có thể tử vong do liệt hô hấp.

Chống chỉ định: Người hen phế quản hoặc suy hô hấp; dị ứng.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

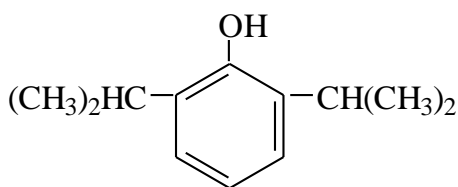
Propofol

Tên khác: Disoprofol

Biệt dược: Diprivan; Klimofol

Công thức: C₁₂H₁₈O

Tên KH: 2,6-Di-isopropylphenol



Ptl : 178,27

Tính chất: Bột kết tinh ở nhiệt độ < 19° C; chất lỏng dầu ở > 20° C.

Dễ tan trong ethanol và dầu thực vật; khó tan trong nước.

Tác dụng: Thuốc mê đường tiêm tác dụng nhanh; không giảm đau.

Bào chế thuốc tiêm nhũ dịch 10 mg/ml bằng cách pha trong dầu đỗ tương cùng lecitin trứng và chất ổn định.

Chỉ định: Gây mê cho phẫu thuật < 1 giờ.

Liều dùng (tham khảo): Người lớn, tiêm IV 2,0-2,5 mg/kg.

Dạng bào chế: Thuốc tiêm nhũ dịch, ống tiêm 20 ml

Tác dụng KMM: Giãn mạch, hạ huyết áp, đau đầu, buồn nôn.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

2. THUỐC TÊ

2.1. Đại cương:

Thuốc tê là các thuốc làm giảm hoặc biến mất tạm thời các kích thích hoặc/ và sự dẫn truyền của các sợi thần kinh mà không làm mất ý thức. Gồm các loại:

- Gây tê bề mặt: Bôi, phun, đặt...thuốc tê vào vị trí cần phẫu thuật.
- Gây tê tiêm: Tiêm IM, tiêm hòa thuốc tê vào dịch não tủy,...

Các trường hợp cần dùng đến thuốc tê:

- Sinh thiết da/mô
- Sinh đẻ không đau
- Phẫu thuật các chi
- Phẫu thuật mắt
- Phẫu thuật liên quan tiêu hoá, sinh dục

Liên quan cấu trúc và tác dụng gây tê:

Cấu trúc chung của các thuốc tê gồm có:

- Phần thân dầu: là nhân thơm hoặc dị vòng vừa làm tăng cường độ, tăng tác động gây tê do ảnh hưởng trực tiếp đến tính thấm vào tế bào thần kinh. Liên kết với thụ thể tăng phân phối thuốc do thụ thể nằm trong kênh Na^+ .
- Phần thân nước: có thể là amin bậc I, II, III, dị vòng, Amin bậc IV không còn tác động. Phần này làm tăng độc tính thuốc tê nên khoảng an toàn điều trị thuốc tê thân nước hẹp hơn loại thân dầu.
- Chuỗi trung gian: phần này ở giữa hai phần thân dầu và thân nước, có thể mang nhóm ether, ester, amid. Chuỗi này ảnh hưởng đến chuyển hoá, độc tính và thời gian tác dụng của thuốc: Ester thuỷ phân nhanh ở gan và huyết tương bởi AchE, tác dụng ngắn; Amid khó thuỷ phân, tác dụng lâu hơn.

Tiêu chuẩn của một thuốc tê lý tưởng:

- Có hiệu quả gây tê
- Thời gian bắt đầu có đáp ứng tê càng ngắn càng tốt
- Mức độ gây tê phải đủ sâu
- Có khả năng tương hợp với thuốc co mạch
- Không gây kích ứng tại chỗ
- Độc tính toàn thân thấp

Phân loại thuốc tê:

Theo cấu trúc hóa học:

- Dẫn chất ether: Procain, Tetracain, Cocain, Benzocain,...
- Dẫn chất amid: Lidocain, Prilocain, Mepivicain, Bupivacain,...

Theo đường dùng:

- Đường tiêm (tiêm ngấm, dẫn truyền): procain, lidocain, tetracain,...
- Bề mặt: ethyl chlorid, Cocain, benzocain,...

Chỉ định:

- Trong y khoa: đau miệng, vết hầu, đau khớp, gân. Ngứa, phỏng, giảm ho
- Trong phẫu thuật: dự phòng gây đau bởi các can thiệp nhỏ
- Trong nha khoa: phẫu thuật, chữa răng, gây tê nướu
- Trong nhãn khoa: soi đáy mắt, khám, tiểu phẫu

Tác dụng phụ:

- Phản ứng dị ứng
- Hoại tử
- Nhiễm trùng

Chống chỉ định: Rối loạn dẫn truyền cơ tim, dị ứng.

2.2. Một số thuốc tê thông dụng:

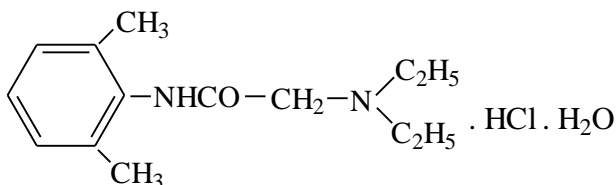
Lidocain hydroclorid

Tên khác: Lignocain hydroclorid

Công thức:

$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$

ptl: 234,20



Tên KH: 2-Diethylamino-2',6'-dimethylacetanilid hydroclorid monohydrat

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng; nhiệt độ nóng chảy khoảng 76°C.

Dễ tan trong nước; tan trong ethanol, cloroform.

Hoá tính: Tính base và tính khử (amin III)

Định tính:

- Phản ứng của ion Cl^- .
- Phổ IR.
- Phản ứng màu xanh lá, tạo kết tủa xanh lam với $Co(NO_3)_2$

Định lượng: Môi trường khan (acid acteic, acid perclorid).

Tác dụng: Gây tê và làm chậm nhịp tim.

Chỉ định:

- **Gây tê:** Tiêm hoặc gây tê bề mặt đều hiệu quả. Dùng đường tiêm phát huy tác dụng nhanh, kéo dài 60-75 phút.

Liều gây tê: Tùy vùng rộng, hẹp; tiêm qua da 5-300 mg/lần. Gây tê bề mặt: Bôi kem, gel 2-5%; phun khí dung 4%.

- **Loạn nhịp tim:** Loạn nhịp thất (phẫu thuật hoặc nguyên nhân khác).

Người lớn, lúc đầu truyền 50-100 mg, tốc độ 25-50 mg/phút;

Tiếp sau truyền một nửa liều ban đầu. Tối đa 250 mg/h.

Tác dụng phụ: Hoa mắt, loạn thị giác, run cơ; loạn tâm thần tạm thời.

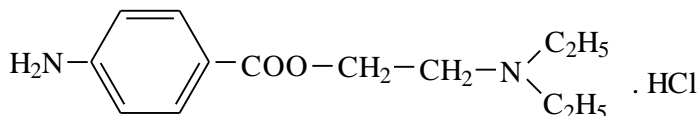
Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Procain hydroclorid

Tên khác: Novocain hydroclorid

Công thức:

$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$



Ptl: 272,77

Tên KH: 2-Diethylaminoethyl-4-aminobenzoat hydroclorid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; biến màu chậm/ AS, KK. Dễ tan/ nước (1g/1ml), tan/ ethanol; khó tan trong dung môi hữu cơ.

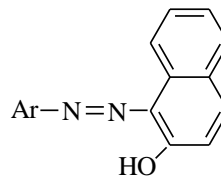
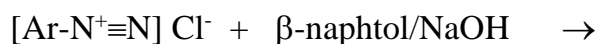
Hoá tính: Tính base và tính khử (do các nhóm amin).

Định tính:

1. Phản ứng đặc trưng nhóm amin thơm I:



Muối diazoni



2. Dung dịch procain làm mất màu thuốc tím.

3. Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng: Phương pháp đo nitrit - Phản ứng (1) ở trên.

Tác dụng: Tiêm thuốc gây tê. Bôi, phun da không hiệu quả.

Thời hạn tác dụng 1 h. Ngoài tùy sống cần tiêm cùng adrenalin.

Chỉ định: Gây tê ngoài tùy sống. Tiêm dưới da d.d. 1-2%; tối đa 3 mg/kg.

Tác dụng KMM: Chung của thuốc tê.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

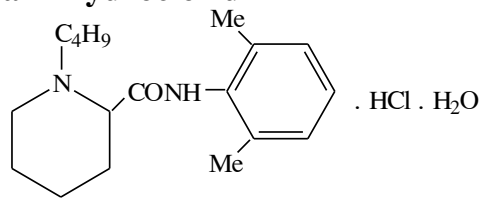
Bupivacain hydroclorid

Công thức:

$C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ ptl: 342,91

Tên KH:

1-Butyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-piperidinecarboxamide hydroclorid



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Dễ tan trong nước, ethanol.

Tác dụng: Thuốc tê tiêm. Gây tê bề mặt không hiệu quả.

Phát huy tác dụng chậm, kéo dài ($t_{1/2}$ 5,5 h).

Chỉ định: Dùng cho nhiều kỹ thuật gây tê, đặc biệt gây tê tủy sống.

- Gây tê ngoài tủy sống: Tiêm IM dung dịch 0,25 – 0,5%.

- Gây tê tủy sống: Tiêm dung dịch 0,75%; có 8,25% glucose.

Tác dụng KMM: Quá liều dễ ngừng tim.

Chống chỉ định: Gây tê sản khoa; trẻ em dưới 12 tuổi.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Ethyl clorid

Biệt dược: Kelen

Công thức: C_2H_5-Cl ptl: 64,51

Tên KH: Monocloroethan

Tính chất: Chất khí ở nhiệt độ $> 12^\circ C$. Dùng dạng khí hóa lỏng.

Chất lỏng không màu, linh động. Khối lượng riêng ở $-5^\circ C$: 0,921-0,926.

Bay hơi mạnh, hơi dễ bắt cháy, tạo hỗn hợp nổ với không khí.

Khó trộn lẫn với nước; hòa lẫn với ethanol và ether.

Tác dụng: Gây tê do bay hơi nhanh, thu nhiệt làm lạnh nơi tiếp xúc.

Chỉ định: Đau chấn thương, phẫu thuật nông và ngắn.

Dạng bào chế: Bình khóa phun rất kín, đựng 20 ml chất khí hóa lỏng.

Thận trọng: Phun thuốc quá mức sẽ gây hoại tử mô vùng gây tê.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ thấp; tránh lửa.

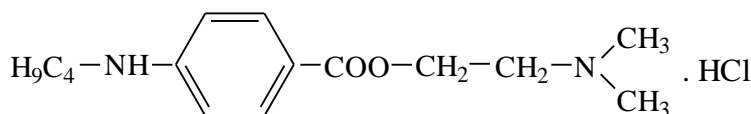
Tetracain hydroclorid

Tên khác: Amethocain

Công thức:

$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

ptl: 300,83



Tên KH: 2-Dimethylaminoethyl 4-butylaminobenzoat hydroclorid

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị hơi đắng và tê lưỡi.

Dễ tan trong nước; tan trong ethanol; khó tan trong dung môi hữu cơ.

Tác dụng: Thuốc tê cấu trúc ester; gây tê bề mặt (da, mắt) hiệu quả.

Phát huy tác dụng chậm, kéo dài (2-3 h). Độc tính cao.

Chỉ định:

- *Gây tê nhãn khoa:* Nhỏ mắt dung dịch 0,5-1%.
- *Giảm đau bề mặt:* Dùng tetracain base bào chế kem 0,5-1%; bôi gây tê.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

3. THUỐC AN THẦN, GÂY NGỦ

Phân loại:

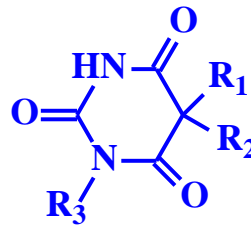
- *Barbiturat*
- *Dẫn chất benzodiazepin*
- *Thuốc cấu trúc khác*

3.1. Barbiturat

Cấu trúc:

Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

- Nhóm thế R_1 và R_2 là các chuỗi carbon
 - o Mạch từ 1 – 5 C có tác dụng tăng hoạt tính.
 - o Mạch = 5 C: tác dụng gây ngủ giảm (có thể gây co giật)
 - o Mạch chưa no tăng hoạt tính.
- Góc phenyl: mất tác động gây ngủ, tăng tác động chống co giật (thế vào R_1 hoặc R_2)
- Nhóm thế $R_3 = CH_3$: gây ngủ mạnh.
- Nhóm thế trên nitơ: nếu thế cả 2 N bằng nhóm methyl sẽ gây co giật.
- Thiobarbiturat tác động mạnh và cực ngắn, dùng trong gây mê.



Bảng 3.1. Một số thuốc dẫn chất acid barbituric

Tên thuốc	Chỉ định	Liều uống (NL)
Butobarbital	Mất ngủ	100-200 mg/lần
Pentobarbital	Mất ngủ	100-200 mg/lần
Phenobarbital	Mất ngủ, co cơ	100-300 mg/lần

Mephobarbital	Cơ cơ	< 600 mg/24 h
Methohexital	Gây mê	

Hóa tính chung:

Nhóm chức diimid dễ bị thủy phân.

Tính acid: tạo muối với kiềm mạnh, tan trong nước.

+ CuSO₄ → tủa màu tím hoa cà.

+ Dd AgNO₃ / Na₂CO₃ → tủa trắng.

+ Dd muối Cobalt / amoniac, ethanol hay methanol tuyệt đối → phức màu tím không bền.

Định lượng:

- Phương pháp môi trường khan
- Phương pháp đo bạc
- Phương pháp đo brom

Chỉ định: Mất ngủ; căng thẳng lo âu, bồn chồn, rối loạn thần kinh nhẹ.

Ngộ độc: Xảy ra khi dùng quá liều: Ngủ li bì; thở yếu; huyết áp tụt sâu.

Cấp cứu không kịp thời sẽ tử vong do liệt hô hấp.

*** Một số thuốc:**

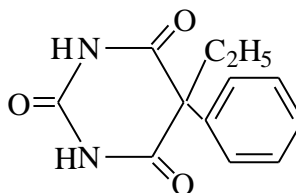
Phenobarbital

Tên khác: Gardenal, Luminal

Công thức:

C₁₂H₁₂N₂O₃ ptl: 232,24

Tên KH: Acid 5-ethyl-5-phenyl barbituric



Tính chất: Dạng acid.

Bột kết tinh màu trắng, vị đắng nhẹ; bền trong không khí.

Khó tan trong nước; tan trong ethanol và dung môi hữu cơ.

Dễ tan trong dung dịch NaOH (tạo muối).

Định tính: Phản ứng chung barbiturat. Sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng: Môi trường khan.

Tác dụng: Gây ngủ, giãn cơ vận động.

Chỉ định:

- *Căng thẳng mất ngủ:* Người lớn uống 100-300 mg/lần.
- *Động kinh dạng cục bộ và toàn thể; cơn co giật:*

Điều chỉnh liều phù hợp bệnh nhân.

Người lớn, uống buổi tối 60-180 mg/24 h.

Trẻ em 1 tháng-12 tuổi, uống 1,5-2,5 mg/kg/lần; 2 lần/24 h.

Nhược điểm: Liều giãn cơ gần với liều gây ngủ.

Mephobarbital (Methylphenobarbital)

Công thức: C₁₃H₁₄N₂O₃ ptl: 246,3

Phenobarbital thêm nhóm methyl ở vị trí 3.

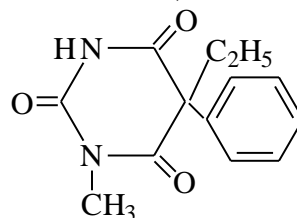
Tên KH: Acid 5-Ethyl-1-methyl-5-phenyl barbituric

Tác dụng: Giãn cơ, gây ngủ.

Liều dùng giãn cơ xa với liều gây ngủ.

Chỉ định: Co cơ vận động ngoài ý: Người lớn uống ≤ 600 mg/24 h.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín. Quản lý thuốc hướng thần.

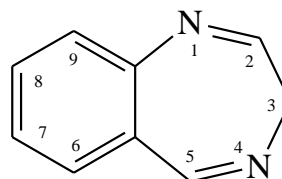


3.2. Dẫn chất benzodiazepin

Cấu trúc:

1,4-benzodiazepin là khung cơ bản.

Các khung dẫn chất gồm:



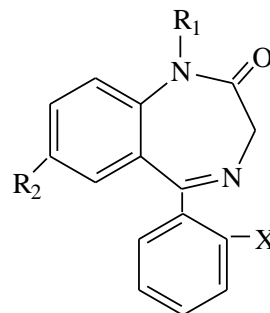
1. *2H-1,4-benzodiazepin-2-on:*

- Thuốc ngủ: Flurazepam, Nitrazepam
- Thuốc an thần: Diazepam, prazepam, halazepam
- Thuốc chống động kinh: Clonazepam

Vòng 1,4-benzodiazepin

2. *2H-1,4-benzodiazepin-2-on 3-hydroxy:*

- Thuốc ngủ: Temazepam
- Thuốc an thần: Lorazepam, Oxazepam



3. *4H-1,2,4-triazolo[3,4-α] [1,4]-benzodiazepin:*

- Thuốc ngủ: Estazolam, triazolam
- Thuốc an thần: Alprazolam

Khung 2H-1,4-benzodiazepin-2-on

4. *1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxylic:*

- Thuốc an thần: Clorazepat kali

5. *3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid:* Thuốc an thần: Clodiazepoxid

6. *2H-1,4-benzodiazepin-2-thion:* Thuốc ngủ: Quazepam

Tác dụng:

1. *An thần, gây ngủ:* Chia ra 2 phân nhóm:

- An thần: Chống lo âu, căng thẳng.
- Gây ngủ: Khắc phục tình trạng khó vào giấc ngủ, thức sớm khó ngủ lại.

2. *Giãn cơ vận động*:: Hầu hết thuốc benzodiazepin.

Clonazepam, clodiazepoxid đủ hiệu lực chữa động kinh.

Lý tính chung:

Bột kết tinh màu trắng; loại có nhóm - NO₂ màu vàng nhạt.

Hầu hết dùng dạng base; một số chất ở dạng muối hydroclorid.

Hấp thụ UV: Thuốc dẫn chất benzodiazepin hấp thụ UV, ví dụ:

Nitrazepam: λ_{MAX} 280 nm; Flurazepam: λ_{MAX} 240; 284 nm

Định tính: Thường áp dụng:

1. Phản ứng màu đặc trưng của mỗi chất.

Ví dụ: Nitrazepam trong methanol, thêm NaOH → màu vàng đậm.

2. Các phương pháp hóa lý: Sắc ký hoặc phổ IR; quang phổ UV.

Định lượng: Dùng một trong các phương pháp:

1. Acid-base/CH₃COOH khan; HClO₄ 0,1 M; đo điện thế.

2. Acid-base/Et-OH 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế: Dạng B. HCl (HBr).

3. Quang phổ UV hoặc HPLC: Thường áp dụng cho dạng bào chế.

Chỉ định:

- Lo âu căng thẳng hoặc mất ngủ. Tiền mê.

- Cơ cơ ngoài ý: Sốt cao co giật, uốn ván, tác dụng phụ thuốc...

Tác dụng KMM: Suy hô hấp, tuần hoàn; trầm cảm (khi dùng kéo dài).

* Một số thuốc:

Công thức:

C₁₅H₁₁N₃O₃ pttl: 281,3

Tên KH: 1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl 2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng nhạt; biến màu do không khí, ánh sáng.

Khó tan trong nước; tan trong dung môi hữu cơ.

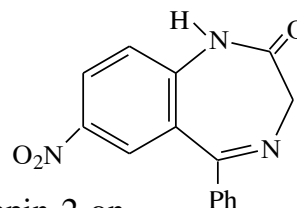
Định tính:

- P/u màu: Nitrazepam/Me-OH, thêm NaOH → màu vàng đậm.

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} = 280 nm (dung dịch trong Et-OH).

- Phổ IR hoặc SKLM, so với chuẩn.

Nitrazepam



Định lượng: Bằng một trong các phương pháp đã nói chung.

Ví dụ: Định lượng nitrazepin trong viên nén bằng quang phổ UV:

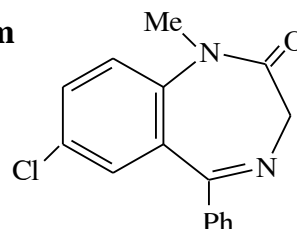
- Chiết hoạt chất bằng dung môi hữu cơ >
> Cô đuổi dung môi, thu cặn (nitrazepam).
- Hòa cặn vào Et-OH; đo ở 280 nm.

Tác dụng: Gây ngủ mạnh, ngắn hạn; giãn cơ vận động.

Chỉ định: Mất ngủ; cơ cơ vận động; Người lớn uống 5-10 mg/lần.

Chú ý: Sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính nên kéo dài tác dụng; cần điều chỉnh giảm liều thường xuyên.

Diazepam



Biệt dược: Seduxen

Công thức:

$C_{16}H_{13}ClN_2O$ ptt: 284,7

Tên KH: 7-Cloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl -2H-1,4-benzodiazepin-2-one

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, bền trong không khí.

Khó tan trong nước; tan trong ethanol.

Định tính:

- Hòa tan diazepam/ H_2SO_4 đặc: huỳnh quang xanh lục dưới đèn UV.
- Sắc ký hoặc phổ IR, so với chất chuẩn.

Định lượng:

1. Acid-base/ CH_3COOH khan ; $HClO_4$ 0,1 M (nguyên liệu).
2. Quang phổ UV: Đo ở 284 nm (áp dụng cho dạng bào chế).

Tác dụng: An thần kèm giãn cơ vận động.

Chỉ định: Lo âu, căng thẳng; cơ cơ vận động:

Người lớn uống 2-10 mg/lần; 3 lần/24 h hoặc tiêm IM 2-15 mg/lần.

Chú ý: Sản phẩm chuyển hóa còn hoạt tính, điều chỉnh liều phù hợp.

Bảo quản: Chế độ quản lý thuốc hướng thần.

3.3. Thuốc an thần, gây ngủ cấu trúc khác

Bảng 3.2. Một số thuốc an thần, gây ngủ cấu trúc khác

Tên thuốc	Tác dụng	Liều dùng (NL)
Cloralhydrat	-An thần, gây ngủ	Uống 0,25-1,0 g/lần

Methyprylon	- Gây ngủ	Uống 0,2-0,4 g/lần
Zaleplon	- Gây ngủ ngắn hạn	Uống 5-10 mg/lần
Zolpidem	- Gây ngủ ngắn hạn	Uống 10-20 mg/lần
Zopiclon	- Gây ngủ ngắn hạn	Uống 7,5 mg/lần
Meprobamat	- An thần	Uống 400 mg/lần
Buspiron	- An thần	Uống 5 mg/lần

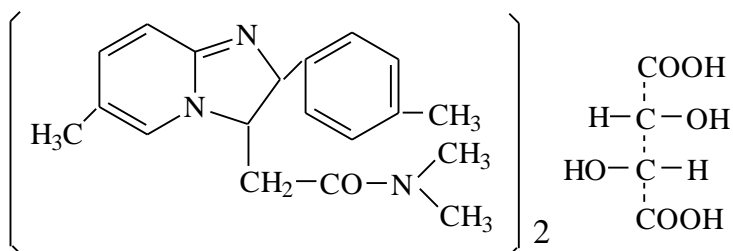
Zolpidem tartrat

Biệt dược: Stilnox, Jonfa

Công thức:

$(C_{19}H_{21}N_3O)_2 \cdot C_4H_6O_6$

ptl: 764,9



Tên KH: N,N,6-trimethyl-2-(4-methylphenyl) imidazolol[1,2-a] pyridin-3-acetamid- 2,3-dihydrobutandioat tartrat

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng. Tan trong nước; F = 196° C.

Tác dụng: Tạo giấc ngủ nhanh, ngắn (khoảng 2 h); giãn cơ nhẹ.

Hấp thu tốt ở đường tiêu hoá, bị thức ăn cản trở.

Dùng thuốc > 7 ngày phải đề phòng tích lũy, dễ gây quá liều.

Chỉ định: Khó ngủ lúc đầu; lo lắng bồn chồn; cơ cơ vận động.

Người lớn, uống trước lúc đi ngủ 10-20 mg.

Đợt dùng thuốc: ≤ 7 ngày. Không dùng liên tục quá 4 tuần.

Tác dụng KMM: Mệt mỏi, đau đầu, giảm vận động.

4. THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM

Trầm cảm

Triệu chứng:

a. Khí sắc giảm:

- Chán nản sâu sắc, không chia sẻ được.
- Buồn rầu không lối thoát; quá khứ, hiện tại, tương lai ảm đạm.
- Tiêu tụy, thất sắc.

b. Hoang tưởng trầm:

Luôn cảm giác tự ti, yếu đuối

Lượng giá quá mức: Sai lầm nhỏ = mắc tội lớn. **ức chế vận động:**

- Dừng ở một tư thế trong thời gian dài : Ngồi bất động; nằm dài cả ngày...
- Nói ít, giọng tê nhạt; đáp ứng câu hỏi chậm chạp.

c. Xung động trầm uất:

Đột xuất phát cơn kích động buồn rầu mãnh liệt; tuyệt vọng cao độ, tự tử.

Nguyên nhân: Giảm hoạt tính dẫn truyền nor-adrenergic ở TKTW.

Hệ thống thần kinh thoái triển do tai nạn, tuổi tác...

Chẩn đoán: Quan sát, phỏng vấn.

Điều trị: Hóa trị liệu: Dùng thuốc chống trầm cảm.

Thuốc chống trầm cảm (**antidepressant**)

* **Phân loại** : 4 nhóm.

Nhóm I: Tricyclic (3 vòng)

Gồm nhiều cấu trúc, với vòng 7 cạnh azepin ở giữa (xem imipramin):

Tác dụng: Phục hưng nor-adrenalin, ức chế serotonin ở sinap noron TK

→ Tăng dẫn truyền TKTW, chống trầm cảm.

Tác dụng KMM: Kháng cholinergic gây khô miệng, táo bón, giảm thị lực.

Quá liều chuyển sang pha hưng cảm.

Bảng 3.3. Một số thuốc tricyclic chống trầm cảm

Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Clomipramin .HCl	Uống	10 → 150 mg/24 h
Desipramin .HCl	Uống	25 → 200 mg/24 h
Imipramin . HCl	Uống	75 → 200 mg/24 h
Opipramol .HCl	Uống	50 → 300 mg/24 h
Trimipramin maleat	Uống	50 → 300 mg/24 h
Amitriptylin .HCl	Uống buổi tối	50 → 100 mg
Nortriptylin .HCl	Uống	75 → 150 mg/24 h
Doxepin .HCl	Uống	25 → 100 mg/24 h
.....		

Nhóm II: IMAO (Monoamin oxidase inhibitors)

Tác dụng: Phong bế chuyển hoá nội bào các amin sinh học, nâng cao nồng độ các amin ở đầu mút noron thần kinh TW.

→ Tăng dẫn truyền, chống trầm cảm.

Bảng 3.4. Một số thuốc nhóm IMAO

Tên chất	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Iproniazid	Uống	100-150 mg/24 h
Isocarboxamid	Uống	30-60 mg/24 h
Moclobemid	Uống	100-400 mg/24 h
Phenelzin sulfat	Uống	15 mg/lần
Toloxaton	Uống	600 mg/24 h
Tranlylcypromin sulfat	Uống	10-20 mg/24 h

Nhược điểm: Thường xuyên gây tụt HA + tác dụng phụ khác.

Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng thuốc không cao.

Nhóm III: Thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin hậu sinap

SSRI = *Selective serotonin reuptake inhibitors*

Tác dụng: Cản trở tái hấp thu serotonin (chất ức chế truyền đạt TK) hậu synap

→ tăng dẫn truyền thần kinh, chống trầm cảm.

Bảng 3.5. Danh mục thuốc SSRI chống trầm cảm

Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Fluoxetin .HCl	Uống	20-80 mg/24 h
Fluoxamin	Uống	100-200 mg/24 h
Paroxetin .HCl	Uống	20 mg/24 h
Sertralin .HCl	Uống	50 mg/24 h
Tianeptine natri	Uống	12,5 mg/lần

Ưu điểm: Tác dụng phụ thấp; Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng thuốc cao → là thuốc lựa chọn điều trị TT trầm cảm.

Tác dụng phụ: Rối loạn tiêu hoá (ống tiêu hoá sử dụng nhiều serotonin).

Nhóm IV: Thuốc cấu trúc khác (Heterocyclic)

Tác dụng: Chống trầm cảm. Hiệu lực trung bình và thấp.

Tác dụng phụ: Một số chất có tác dụng phụ không đáng kể (\approx thuốc SSRI).

Bảng 3.6. Một số thuốc heterocyclic chống trầm cảm

Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng (NL)
Amoxapin	Uống	50 mg/lần ; 2 lần/24 h.
Bupropion .HCl	Uống	100 mg/ lần ; 2 lần/24 h
Marprotilin .HCl	Uống	25-75 mg/24 h
Mirtazapin	Uống	15-45 mg/24 h
Nefazodon .HCl	Uống	50-100 mg/lần; 2 lần/24 h
Trazodon .HCl	Uống	150 mg/24 h.

Venlafaxin .HCl

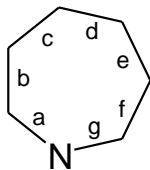
Uống

75 mg/24 h,

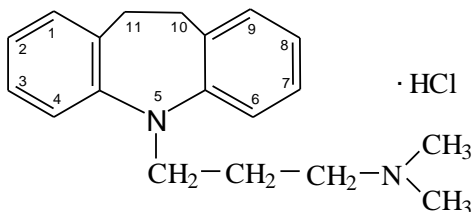
* Một số thuốc:

Cấu trúc: $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$

ptl: 316,9



Vòng azepin (7 cạnh)

Imipramin hydroclorid**TKH:** 5-[3-(Dimethylamino) propyl] 10, 11-dihydro-5H-dibenz[b,f] azepin hydroclorid**Tính chất:** Bột kết tinh màu trắng, không mùi; bị biến do không khí, ánh sáng.

Dễ tan trong nước, ethanol; khó tan trong dung môi hữu cơ.

Hoá tính, định tính:

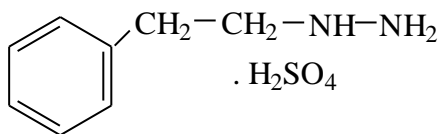
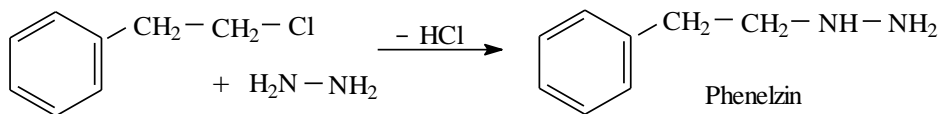
- Dễ bị oxy hoá: Trộn với HNO_3 đặc \rightarrow màu xanh lơ.
- Phổ UV: λ_{MAX} 251 nm, $E^{1\%}_{1cm} = 260$; vai 270 nm (nước).
- Phổ IR hoặc sắc ký, so với chất chuẩn.

Định lượng: Acid-base / ethanol 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế.**Tác dụng:** Hoạt hóa dẫn truyền TKTW chống trầm cảm. Thuốc tricyclic.**Chỉ định:** Trầm cảm.

Người lớn uống 25 mg/24 h; điều chỉnh liều. Tối đa 100 mg/24 h.

Tác dụng KMM: Chung của thuốc tricyclic.**Bảo quản:** Tránh ánh sáng. Chế độ quản lý thuốc hướng thân.**Phenelzin sulfat****Công thức:** $C_8H_{12}N_2 \cdot H_2SO_4$ ptl: 234,3

(MAO)

**Tên KH:** Phenethyl hydrazin sulfat**Điều chế:** Tạo hydrazid giữa phenethyl clorid với hydrazin hydrat:

Tạo muối sulfat bằng kết tinh trong dung dịch acid sulfuric.

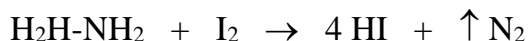
Tính chất: Bột màu trắng ánh vàng, vị cay, không mùi. Biến màu khi tiếp xúc lâu với ánh sáng. Tan trong nước; khó tan trong nhiều dung môi hữu cơ.

Hoá tính hydrazin: Tính khử, tính base, tạo osazon với aldehyd.

Hóa tính, định tính:

- Đun với TT. Fehling: Tủa đỏ nâu của Cu₂O (tính khử).
- Đun với p-nitrobenzaldehyd: Kết tủa vàng (tạo osazon).
- H₂SO₄: Dung dịch nước cho kết tủa BaSO₄ (trắng) với BaCl₂
- Phổ UV: λ_{MAX} ở 252; 158 và 263 nm (0,1%/H₂SO₄ 0,05 M)

Định lượng: Đo iod, dựa vào tính khử của hydrazin:



Phản ứng trong môi trường kiềm để loại HI.

Tác dụng: Chống trầm cảm. Thuốc IMAO.

Chỉ định: Trầm cảm. Thay thế khi thuốc đặc hiệu không hiệu quả.

Người lớn uống 15 mg/lần; 3 lần/24 h.

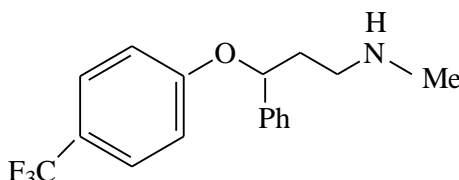
Bảo quản: Tránh ánh sáng. Quản lý thuốc hướng thân.

Fluoxetin hydrochlorid

Công thức:

C₁₇H₁₈F₃NO .HCl ptl: 345,8

(SSRI)



Tên KH: N-Methyl-3-(p-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamin .HCl

Tính chất: Bột màu trắng. Tan ít trong nước; tan trong ethanol, methanol.

Hoá tính: Tính base do phân tử có nhóm amin II (methylamin)

Định tính: Chủ yếu bằng các phương pháp vật lý:

Phổ IR, SKLM, HPLC so với chất chuẩn.

Định lượng: Acid-base / ethanol 96%; NaOH 0,1M; đo điện thế.

Tác dụng: Thuốc chống trầm cảm nhóm SSRI.

DDH: Chuyển hoá ở gan cho demethylfluoxetin hoạt tính, t_{1/2} 7-9 ngày

→ kéo dài tác dụng; tích lũy thuốc.

Chỉ định: Trầm cảm hoặc chứng dễ hoảng sợ.

Người lớn uống buổi sáng: Ban đầu 20 mg/lần/24 h; tăng dần tới 80 mg/24 h.

Duy trì điều chỉnh theo đáp ứng thuốc của từng người bệnh.

Dạng bào chế: Viên nang 10, 20 mg; dung dịch uống 20 mg/5 ml.

Tác dụng KMM: Ban đầu có thể bồn chồn, mệt mỏi, chóng mặt, ra mồ hôi.

Chống chỉ định: Suy thận nặng; đang dùng thuốc IMAO.

5. THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

Bệnh động kinh

Căn nguyên: Liên quan tổn thương não: u não, tai biến mạch não...

Trong cơn ĐK, neuron nhạy cảm bất thường, đáp ứng mau lẹ kích thích.

Giả thiết: Bất thường ở hệ thống GABA, hạ thấp ngưỡng đáp ứng kích thích.

(GABA = Gama-amino butyric acid- chất ức chế dẫn truyền neuron)

Rối loạn chức năng não → rối loạn vận động cơ.

Triệu chứng đặc trưng:

- Cơn co giật kéo dài (≥ 10 phút), tái diễn.

- Mất ý thức chớp nhoáng hoặc kéo dài.

Các kiểu động kinh:

1. Cơn toàn thể (generalized convulsion)

Căn nguyên: Do rối loạn chức năng vỏ não. Có các dạng:

a. **Cơn lớn** (*grand mal*): Mất ý thức đột ngột, giật run lẫn đùng (co cơ); sau cơn co vẫn còn mất ý thức (khoảng 30 phút).

b. **Cơn nhỏ** (*petit mal*): Mất ý thức đột ngột vài giây, có thể giật tay, nhắm mắt; không co giật.

2. Cơn cục bộ (partial convulsion); gồm các dạng:

a. **Đơn thuần** (động kinh Jacksonian). **Triệu chứng:** Xoắn vặn lan tỏa.

Bắt đầu ngón tay > bàn chân cùng phía > các cơ khác cùng bên.

b. **Động kinh vận động tâm thần** (psychomotor epilepsy):

Thường liên quan tổn thương thùy thái dương.

Căn nguyên: Do rối loạn vùng; tâm điểm ở vùng nào đó trong não, lan tỏa dần.

Triệu chứng: Vận động: nhai liên tục, chép môi, co các đầu chi.

ý thức: hoang tưởng nhẹ, không phản xạ phòng vệ.

c. **Động kinh ảo giác:** Xuất phát từ thùy đỉnh, khu trú hoặc lan tỏa.

Triệu chứng: Cảm giác tê cóng; ngứa ran; kiến bò khắp chỗ;

Rối loạn màu; các cảm giác bất thường khác....

Điều trị: Hóa trị liệu là chủ đạo, thời gian điều trị kéo dài (tính bằng năm).

Thuốc chống động kinh

Phân loại: Theo cấu trúc hóa học.

a. Dẫn chất urê:

- *Barbiturat và dẫn chất:* Phenobarbital, mephobarbital, primidon
- *Hydantoin:* Phenytoin, mephenytoin.
- *Urêid mở:* Phenacemid

b. Dẫn chất succinimid: Methsuximide, phensuximide, ethosuximide

c. Thuốc dị vòng:

- *Dẫn chất dibenzoazepin:* Carbamazepin
- *Dẫn chất benzodiazepin:* Clonazepam, clobazam...
- *Dẫn chất triazin:* Lamotrigine

d. Acid hữu cơ chống động kinh: Valproat natri, gabapentin.

Bảng 3.7. Danh mục thuốc chống động kinh

Tên thuốc	Con ĐK toàn thể		Con ĐK cục bộ		
	con lớn	con nhỏ	Jacks.	T. thần	ảo giác
Metharbital	+	+		+	+
Primidon	+		+	+	+
Phenytoin	+	+	+	+	
Mephenytoin	+	+	+	+	
Ethotoin	+			+	
Methsuximid		+			
Phensuximid		+			
Ethosuximid		+			
Carbamazepin	+	+	+	+	+
Clonazepam	+	+	+		
Phenacemid				+	
Valproat natri	+	+		+	
Gabapentin			+	+	+
Tiagabin			+	+	+
Lamotrigin			+	+	+
Vigabatrin			+	+	+
.....					

Tác dụng :

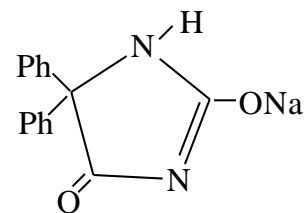
- Làm tăng ngưỡng kích thích của các TB TK quanh vùng gây ra các cơn ĐK ngăn cản sự lan truyền các xung tác bệnh lý gây cơn co giật.
- Làm giảm sự phóng điện của các TB ở vùng tổn thương.

Nguyên tắc dùng thuốc điều trị động kinh:

1. Phân loại đúng dạng bệnh để chọn thuốc đặc hiệu.
2. Bắt đầu bằng liều thấp, tăng dần tới liều hiệu quả..
3. Dùng phác đồ phối hợp thuốc, phù hợp cho mỗi bệnh nhân.

*** Một số thuốc:**

Phenytoin natri



Công thức:

$C_{15}H_{11}Na N_2O_2$ pttl : 274,2

Tên KH: Muối mononatri của 5,5-điphenylimiazolidin-2,4-dion

Tính chất: Bột màu trắng, hút ẩm; hấp thụ CO_2 không khí chuyển về acid.

Dễ tan trong nước; tan trong ethanol; khó tan trong dung môi hữu cơ.

Dung dịch nước không bền do CO_2 không khí.

Định tính:

- Đun sôi chất thử trong amoniac loãng; thêm $CuSO_4/NH_3$: Màu hồng.
- Cặn sau nung cho phản ứng của ion Na^+ .
- Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng: Acid-base, như miêu tả ở phần chung.

Tác dụng: Giảm cơ vận động. Hiệu quả với động kinh toàn thể và cục bộ.

Chỉ định: Động kinh; phòng cơ cơ khi phẫu thuật thần kinh. Người lớn uống:

- Viên giải phóng nhanh: 100 mg/lần; 3-4 lần/24 h.
- Viên giải phóng chậm (độ tan 15-35%/30 phút): 300 mg/24 h.

Tác dụng KMM: Có thể song thị, múa giật, loạn vận ngôn; tổn thương gan.

Chống CD: Suy gan, rối loạn công thức máu.

Bảo quản: Tránh tiếp xúc với không khí (tránh CO_2).

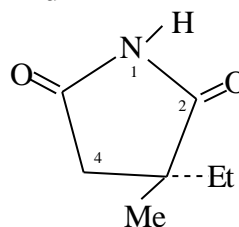
Ethosuximid

Tên khác: Succimal

Công thức:

$C_7H_{11}NO_2$ pttl : 141,20

(D/c succinimide)



Tên KH: 3-Methyl-3-ethylsuccinimid

Tính chất: Bột hoặc thể sấp màu trắng; bền/KK, AS và $\leq 37^\circ C$.

Dễ tan trong nước; tan/ethanol, methanol, ether; khó tan/hexan.

Định tính:

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} ở 248 nm; E(1%, 1cm) 8-9 (ethanol).
- Phản ứng đặc trưng barbiturat: Cho màu hồng (\neq barbiturat).

Định lượng: Phương pháp acid-base, dựa vào H (1) linh động;
dung môi DMF; d.d. chuẩn tetrabutylammonium 0,1M.

Tác dụng: Chống động kinh. Uống dễ hấp thu. $t_{1/2} \approx 60$ h.

Chỉ định: Động kinh không kèm co giật (petit mal):

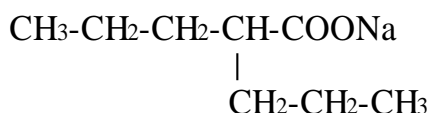
- Người lớn, trẻ em > 6 tuổi: Uống liều đầu 250 mg/lần; 2 lần/24 h;
điều chỉnh: cứ 4-7 ngày tăng 250 mg; thường uống duy trì 1-1,5 g/24 h.
- Trẻ em < 6 tuổi, uống liều đầu 250 mg/lần/24 h; tăng liều dần.

Tác dụng phụ: Thấp nhất trong các thuốc d/c succinimid.

Thận trọng: Không dùng đơn độc do nguy cơ phát triển cơn toàn thể.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Valproat natri



Tên khác: Na-VPA (acid valproic = VPA)

Công thức: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(\text{Pr})\text{H-COONa}$

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NaO}_2$ ptl: 166,2

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị mặn, không mùi; hút ẩm.

Dễ tan trong nước; khó tan/ dung môi hữu cơ.

Tác dụng:

- Ngăn chặn cơn co cơ khi cơn bị kích thích (do hóa chất hoặc xung điện).
- Kiểm soát động kinh không kèm co giật (petit mal), đặc biệt ở trẻ em.
- Chất chuyển hóa 2-en-VPA hoạt tính, tác dụng kéo dài.

Thuốc thâm nhập bào thai và sữa mẹ.

Chỉ định: Động kinh không kèm cơn co giật.

NL: Liều đầu uống 300 mg/lần \times 2 lần/24 h; tăng liều dần tới tối đa 2,5 g/24 h. Thường duy trì 1-2 g/24 h.

TE > 40 kg: uống 200 mg/lần \times 2 lần/24 h; tăng tới tối đa 35 mg/kg/24 h.

Chú ý: Do độc tính với gan, cơ quan tạo máu... hạn chế dùng đơn độc.

Tác dụng KMM: Đau đầu, run tay, mất ngủ, rụng tóc... Tổn thương gan.

Phong bế phát triển tủy sống bào thai.

Chống chỉ định: Mang thai; suy gan.; TE < 3 tuổi. Động kinh nặng.

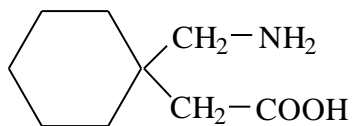
Bảo quản: Tránh ẩm.

Gabapentin

Tên khác: Neurontin

Công thức:

$C_9H_{17}NO_2$ ptt: 171,2



Tên KH: Acid 1-(Aminomethyl)-cyclohexan acetic

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; nóng chảy ở 164-166° C.

Tác dụng: Phối hợp điều trị động kinh cục bộ ở người lớn.

Cơ chế tác dụng chưa giải thích đầy đủ:

Thấy tăng mức GABA trong não bệnh nhân uống gabapentin.

Chỉ định: Động kinh cục bộ:

Người lớn, uống ngày đầu 300 mg; ngày thứ hai 300 mg/lần; 2 lần/24 h;
ngày thứ ba 300 mg/lần; 3 lần/24 h. Tăng liều tiếp đến hiệu quả.

Thường uống 0,9-1,2 g/24 h; có thể 2,4 g/24 h.

Trẻ em 6-12 tuổi, uống ngày đầu 10mg/kg; ngày thứ hai 20 mg/kg;
ngày thứ ba 25-35 mg/kg. Duy trì 900 mg/24 h với trẻ > 26-36 kg.

Tác dụng KMM: Mệt mỏi, mất điều hòa, buồn ngủ.

Thận trọng: Tâm thần không ổn định; suy gan, thận; đái tháo đường.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

BÀI 10: THUỐC GIẢM ĐAU NGOẠI BIÊN

MỤC TIÊU

Kiến thức:

1. Phân tích được sự liên quan giữa cấu trúc hóa học với những tính chất lý hóa và tác dụng dược lực.
2. Trình bày được tính chất lý hóa, phương pháp tổng hợp và phương pháp kiểm nghiệm của các thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm thông dụng

Kỹ năng:

1. Nhận diện được cấu trúc hóa học của các thuốc thông dụng, vẽ được cấu trúc của các thuốc đó
2. Vận dụng được những kiến thức về tính chất lý hóa để giải thích được tác dụng dược lực của các thuốc

Thái độ:

1. Đánh giá được tính quan trọng, tính ứng dụng của môn học trong thực hành nghề nghiệp
2. Thể hiện tác phong nghiêm túc, thận trọng, chính xác, tỉ mỉ, tiết kiệm trong quá trình học tập và trong thực hành nghề nghiệp.

NỘI DUNG

1. Đặc điểm chung nhóm NSAIDs

1.1 Cấu trúc: \neq steroid (NSAID = Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs).

(Thuốc chống viêm hormon vỏ thượng thận cấu trúc steroid)

1.2 Tác dụng: Giảm đau, hạ nhiệt, chống viêm. Thuốc tác dụng ngoại vi.

Cơ chế tác dụng: Phong bế cyclo-oxygenase (COX), enzym xúc tác sinh tổng hợp prostaglandin (PG). Hai loại COX:

COX-1 ở thành dạ dày, thành mạch, thận.

COX-2 ở tổ chức mô tổn thương.

- Các thuốc chống viêm thế hệ đầu phong bế cả COX-1 và COX-2.
- Thuốc thế hệ II ức chế chọn lọc COX-2, hạn chế tác dụng phụ.

1.3 Tác dụng KMM chung:

- Giảm sinh PG, mất điều hòa tái hấp thu muối khoáng ở ống thận, giữ nước gây phù.
- Phong bế COX-1 gây viêm loét dạ dày-tá tràng. Điển hình là aspirin.
- Giảm ngưng kết tiểu cầu; thiếu máu...
- Phân bố mỡ bất thường: mặt, bụng phì đại, chân teo (cushing giả).
(Mức độ < thuốc corticoid, vẫn đề phòng khi dùng thường xuyên).
- Rối loạn hệ thống enzym chuyển hóa ở gan, gây hoại tử gan.
- Gây trầm cảm, lẫn lộn, loạn thị, mệt mỏi, ù tai hoặc điếc.
- Một số chất ảnh hưởng tới hoạt động tim-mạch.

1.4 Chống chỉ định:

- Dùng thuốc thế hệ I cho người đang bị viêm loét dạ dày, tá tràng.
- Người dễ chảy máu kéo dài như giảm tiểu cầu, sốt xuất huyết; đang dùng thuốc chống đông máu v.v...
- Rối loạn thần kinh; thiếu năng gan, thận; bệnh tim-mạch.

Thận trọng: Phụ nữ mang thai và kỳ cho con bú; trẻ em < 14 tuổi.

1.5 Phân loại: Chia thành hai nhóm :

Nhóm 1. Thuốc giảm đau, hạ nhiệt salicylat và tương tự

- Dẫn chất acid salicylic: Methyl salicylat, aspirin
- Dẫn chất p-hydroxyanilin: Paracetamol, phenacetin

Tác dụng trội: Giảm đau, hạ nhiệt; (chống viêm là thứ yếu).

Chỉ định: Sốt, đau đầu, đau mình... do nhiều nguyên nhân.

Tác dụng KMM: Loét dạ dày-tá tràng: Aspirin > paracetamol.

Độc gan: Phenacetin > paracetamol > aspirin.

Nhóm 2. Thuốc giảm đau, chống viêm không salicylat (NSAID thực thụ).

Tác dụng trội: Giảm đau, chống viêm.

Chỉ định: Đau, viêm . (xem bảng 3.4)

Bảng 4.1 So sánh chỉ định của corticoid và thuốc NSAID thực thụ

<i>Chỉ định</i>	<i>Corticoid</i>	<i>NSAID</i>
Điều trị thay thế	+	-
Viêm	+	+
Shock phản vệ	+	-
Rối loạn da	+	-
Đau xương khớp, mô mềm	+/-	+
Sốt (tăng thân nhiệt)	-	+/-
Hen phế quản	+	-
Loạn công thức máu	+	-

Ghi chú: + : lựa chọn +/- : có thể chỉ định

Bảng 4.2 Một số thuốc NSAID thực thụ

<i>Tên thuốc</i>	<i>Đường dùng</i>	<i>t_{1/2} (h)</i>	<i>Liều dùng NL (24 h)</i>
Celecoxib (Th. II)	Uống	11	200 mg
Diflunisal	Uống	8-12	0,5-1,0 g
Diclofenac natri	Uống, IM		150 mg
Etodolac (Th. II)	Uống	7	0,6-1,0 g
Fenoprofen natri	Uống	3	0,3-0,6 g
Ibuprofen	Uống	2	0,3-0,4 g
Indomethacin	Uống	3-11	100-150 mg
Meclofenamat	Uống	3	200-400 mg
Nabumeton	Uống	12-36	1 g
Naproxen	Uống	13	0,5-1,0 g
Nimesulid (Th. II)	Uống		100 mg/12 h
Oxyphenylbutazon	Uống	72	0,3-0,6 g

Phenylbutazon	Uống	84	0,3-0,4 g
Piroxicam	Uống	50	20 mg
Sulindac	Uống	16	0,4 g
Tolmetin natri	Uống	1	≤ 2 g

Ghi chú: + : Có tác dụng - : Không tác dụng +/- : Có chất tác dụng.

2. Một số thuốc:

- Dẫn chất acid salicylic (acid o-hydroxybenzoic):

Aspirin

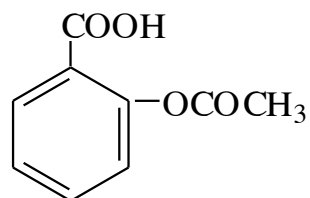
Tên khác: Acid acetylsalicylic

Biệt dược: pH 8-Aspirin

Công thức:

$C_9H_8O_4$ pttl: 180,2

Tên KH: Acid 2-acetoxybenzoic



Điều chế: Ester hóa acid salicylic với anhydrid acetic.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, không mùi/mùi dấm nhẹ.

Thủy phân chậm ở không khí ẩm.

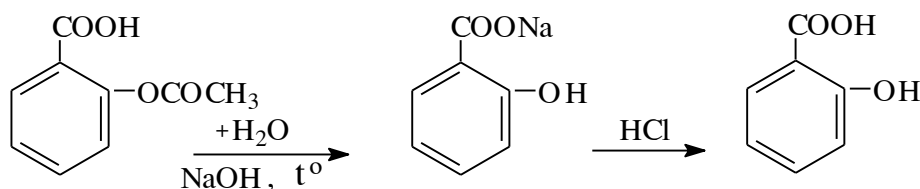
Khó tan trong nước; dễ tan/ethanol 96%; tan trong ether, cloroform;

tan trong các dung dịch kiềm hydroxyd và kiềm carbonat. Tính acid.

Định tính:

- Thủy phân aspirin/NaOH 10%; kết tủa bằng HCl:

Phân tủa cho màu xanh tím với $FeCl_3$ 5% (acid salicylic)



Trung hòa dịch lọc, thêm $FeCl_3$ 5%: Màu hồng-đỏ (acetat).

- Phổ IR hoặc sắc ký, so với acid acetylsalicylic chuẩn.

Định lượng: Acid-base/ethanol-nước; NaOH 0,1 M; phenolphthalein.

Tác dụng: (Phong bế COX -1, 2 + giãn mạch ngoại vi tăng thoát nhiệt).

Giảm đau, hạ nhiệt, tăng thải trừ acid uric qua nước tiểu.

Làm tan cục máu đông (huyết khối). Acid salicylic diệt nấm da.

Chỉ định:

- Đau đầu cảm sốt; đau mình mẩy:

Người lớn uống 0,3-0,9 g/lần/4-6 h; tối đa 4 g/24 h.

TE < 6 tuổi, uống 50-65 mg/kg/4-6 h.

Hạn chế dùng aspirin cho trẻ em do thần kinh chưa ổn định.

(bị ù tai, điếc, ra mồ hôi nhiều, nôn, loạn thần- hội chứng Reye).

- **Huyết khối:** Người lớn uống 100-500 mg/lần/24 h.

- Dung dịch ASA: Bôi trị hắc lào, lang ben, nấm da khác.

Dạng bào chế: Viên bao tan trong ruột 81; 100 và 500 mg.

Tác dụng KMM: Như đã nói ở phần chung.

Chống chỉ định: Viêm loét dạ dày-tá tràng; chảy máu khó cầm.

Thuốc không dùng khi đang uống aspirin:

Chống đông máu, hướng thần, NSAID và glucocorticoid (GC).

Bảo quản: Để chỗ mát, tránh ánh sáng và ẩm.

*** Một số dẫn chất của aspirin giảm kích ứng khi uống:**

- Calci acetylsalicylat: Giảm kích ứng, cung cấp calci cho cơ thể.
- Phức nhôm-acetylsalicylat (aloxiprin): Ngưng tụ Al_2O_3 với aspirin.
- Lysin acetylsalicylat (Bd. Aspégic): Liên kết lysin với aspirin.

Methyl salicylat

Biệt dược: Salonpas

Công thức:

$C_8H_8O_3$ ptt: 152,1

Tên KH: 2-Hydroxybenzoat methyl

Tính chất: Chất lỏng không màu/vàng cam nhạt, mùi đặc trưng; bị biến màu khi tiếp xúc với ánh sáng. Tỷ trọng ($25^\circ C$) = 1,84. Khó trộn lẫn với nước, trộn lẫn với ethanol (96%), dầu béo.

Tác dụng: Giảm đau.

Đễ thấm qua biểu bì vào sâu bên trong phát huy tác dụng.

Chỉ định: Bào chế các dạng thuốc dùng ngoài xoa bóp giảm đau, ví dụ:

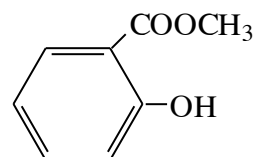
Methyl salicylat 25%/dầu lạc: bôi 3-4 lần/ngày.

Băng dính Salonpas (methyl salicylat 15%): dán chỗ đau.

Tác dụng KMM: Bôi liên tục, liều cao sẽ hại thị giác do giải phóng alcol methylic trong cơ thể, dù chỉ là dùng ngoài.

Một số người không chịu được mùi hoặc dị ứng với methyl salicylat.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.



*** Dẫn chất p-hydroxyanilin:**

Paracetamol

Tên khác: Acetaminophen

Công thức:

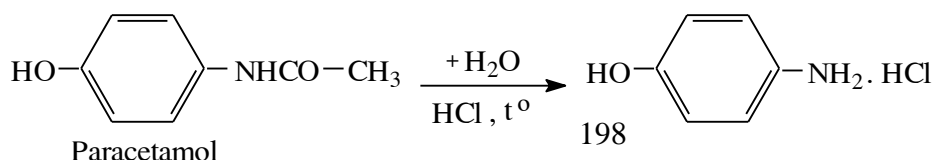
$C_8H_9NO_2$ ptt: 151,2

Tên KH: p-Hydroxyacetanilid

Tính chất: Bột kết tinh trắng; biến màu chậm do không khí, ánh sáng. Khó tan trong nước; tan trong ethanol, dung dịch kiềm.

Định tính:

- D.d./nước cho màu xanh tím với $FeCl_3$ 5% (-OH phenol).
- Thủy phân, giải phóng p-hydroxyanilin, cho phản ứng đặc trưng của amin thơm I (phẩm màu nitơ):



- Phổ IR hoặc sắc ký, so với paracetamol chuẩn.
- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 250 nm (Et-OH); 257 nm (NaOH 0,1 M)

Định lượng:

1. Quang phổ UV: Đo ở 257 nm (NaOH 0,1 M).
2. Đo nitrit: Sau thủy phân cho p-hydroxyanilin (amin thơm I).

Tác dụng: Giảm đau, hạ nhiệt. $t_{1/2}$ 1-4 h.

Giảm đau mạnh và kéo dài hơn aspirin; ít kích ứng đường tiêu hóa.

DDH: Uống dễ hấp thu; sản phẩm chuyển hóa độc với gan (< phenacetin).

Chỉ định: Sốt, đau đầu.

Người lớn uống 0,3-0,6 g/lần/4-6 h; tối đa 4 g/24 h.

Trẻ em < 5 tuổi, uống 60-250 mg/lần.

Dạng bào chế: Viên 0,1; 0,2 và 0,5 g paracetamol.ư; Viên hỗn hợp, ví dụ:

Ngộ độc paracetamol: Khi uống ≥ 10 g paracetamol/24 h.

Triệu chứng xuất hiện chậm: Tái nhợt, buồn nôn, đau bụng, chán ăn.

Ngộ độc gan: hôn mê, phù não, có thể tử vong.

Giải độc: Tiêm hoặc uống antidote: acetylcystein, methionin.

Chống chỉ định: Suy gan, thận; bệnh tim-mạch không uống viên đa thành phần.

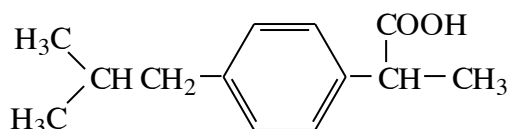
Thuốc NSAID thực thụ:

Ibuprofen

Công thức:

$C_{13}H_{18}O_2$ ptl: 206,3

Tên KH: Acid 2-(4-isobutylphenyl)
propionic



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; bền trong ánh sáng, KK.

Không tan trong nước; dễ tan trong ether, methanol, dung dịch kiềm.

Hóa tính: Acid yếu (-COOH).

Định tính: Phổ IR hoặc sắc ký, so với chuẩn.

Định lượng:

1. Acid-base/MeOH-nước; NaOH 0,1 M; phenolphthalein.
2. Quang phổ UV hoặc HPLC.

Tác dụng: Thuốc NSAID. Giảm đau hiệu lực trung bình; chống viêm.

DDH: Hấp thu ở đường tiêu hóa và qua trực tràng; $t_{1/2}$ 2 h.

Chỉ định:

- Viêm viem khớp, đau bụng kinh,... Nên uống cùng sữa hoặc thức ăn.

Người lớn uống 1,2-1,8 g/24 h; chia 2-3 lần; tối đa 2,4 g/24 h.

Trẻ em uống 20-30 mg/kg/24 h; chia 2-3 lần.

- Giảm đau tại chỗ: Bôi thuốc mỡ, kem 5% hoặc thuốc phun 10%.

Tác dụng KMM: Thuốc NSAID nói chung.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín.

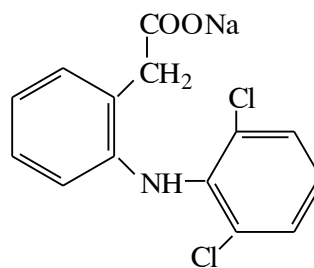
Diclofenac natri

Biệt dược: Difenac; Voltaren

Công thức:

$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ ptl: 318,1

Tên KH: 2-(2,6-Dicloroanilino)
phenylacetat natri



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, hút ẩm;
biến màu do ánh sáng.

Tan trong nước, methanol, ethanol; ít tan trong aceton.

Hóa tính: Tính khử (amin II); dung dịch nước pH kiềm.

DDH: Hấp thu tốt ở đường tiêu hóa, trực tràng; $t_{1/2}$ 1-2 h.

Tác dụng: Giảm đau, chống viêm Thuốc NSAID thế hệ I.

Chỉ định:

- Đau do viêm khớp, thắt lưng, đau thần kinh, đau bụng kinh....
Người lớn uống 75-150 mg/24 h; chia 3 l; đặt trực tràng 100 mg/lần.
Tiêm IM sâu, chậm: 75 mg/lần; 1-2 lần/24 h; đợt 2 ngày.
Trẻ em uống hoặc đặt trực tràng 1-3 mg/kg/24 h; chia 2-3 lần.
- Bôi giảm đau tại chỗ: Thuốc mỡ 10%.

Dạng bào chế: Viên 25; 50 và 75 mg; ống tiêm 75 mg; Kem 10%.

Tác dụng KMM: Chung của thuốc NSAID.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

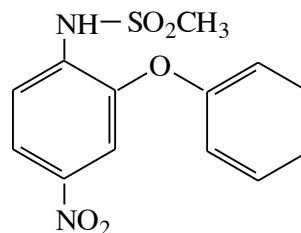
Nimesulid

Biệt dược: Mesulid; Novolid

Công thức:

$C_{13}H_{12}N_2O_5S$ ptl: 308,3

Tên KH: 2-Phenoxy-4-nitromethansulfonanilid



Tính chất: Bột kết tinh màu vàng nhạt.

Khó tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol.

Tác dụng: Thuốc NSAID thế hệ II.

Phong bế chọn lọc COX-2: Giảm đau, chống viêm.

Chỉ định:

- Đau viêm khớp, đau gân, đau bụng kinh:
Người lớn uống 100 mg/lần; 2 lần/24 h. hoặc đặt trực tràng 100 mg /24 h.
Trẻ em uống 5 mg/kg/24 h; chia 2-3 lần.
- Giảm đau tại chỗ: Bôi kem 3%.

Dạng bào chế: Viên 100 mg. Thuốc đạn 100 mg. Kem, gel 3%.

Tác dụng KMM: Không đe dọa loét dạ dày-tá tràng như thuốc thế hệ I.

Thuốc ảnh hưởng tới phát triển tủy xương của trẻ sơ sinh.

Chống chỉ định: Phụ nữ mang thai; trẻ sơ sinh.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Celecoxib

Biệt dược: Selecap-200

Công thức: C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S p.tl: 381,4

Tên KH: p-[5-p-Tolyl-3-(trifluoromethyl)
pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng.

Tác dụng: Giảm đau, chống viêm.

Thuốc thế hệ II: Phong bế chọn lọc COX-2

Chỉ định: Đau do viêm khớp, đau bụng kinh...

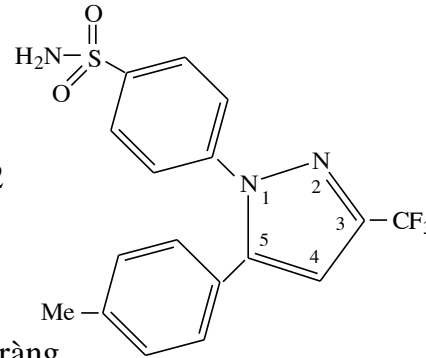
Người lớn uống 200-400 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên 200 mg.

Tác dụng phụ: Thuốc ít gây viêm loét dạ dày-tá tràng.

Chống chỉ định: Suy gan, thận; bệnh tim-mạch.

Bảo quản: Tránh nóng, ẩm.



BÀI 11: THUỐC KHÁNG HISTAMIN H₁

MỤC TIÊU

1. Trình bày được liên quan giữa cấu trúc và tác động Dược lý, tính chất lý hóa và phương pháp kiểm nghiệm của các thuốc kháng histamin H₁
2. Trình bày được tác dụng, tác dụng phụ của các thuốc kháng H₁

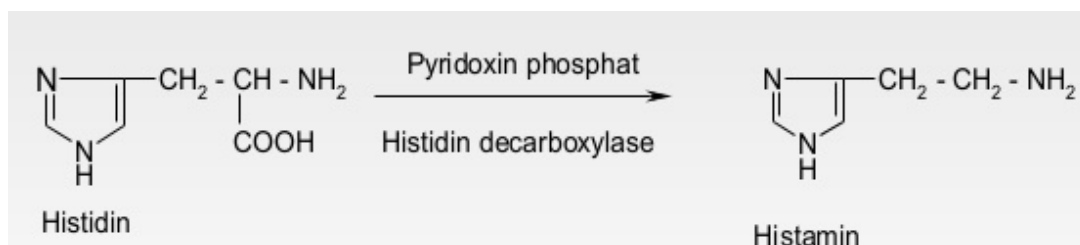
Thái độ

3. Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.
4. Nhận thức được tầm quan trọng của môn học đối với thực hành nghề sau này.

NỘI DUNG

1. Sơ lược về Histamin

Histamin được tạo thành từ histidin dưới tác dụng của men histidin decarboxylase và pyridoxin phosphat



Histamin ở trong các mô của cơ thể thường kết hợp với protein không có hoạt tính. Khi có phản ứng kháng nguyên kháng thể mới phóng thích Histamin dạng tự do. Chất này khi gắn vào các thụ thể chuyên biệt của H₁, H₂, H₃ sẽ tạo các hoạt tính sinh học của histamin.

Các kháng nguyên có thể là: thức ăn (thường là các protein lạ), dược phẩm (penicillin, aspirin ...), phẩm màu, len, lông thú, nọc ong, phấn hoa...

Histamin thường gây ra các tác động sau:

- Cơ trơn khí phế quản, hệ tiêu hoá.
- Giảm huyết áp, giãn thành mao quản, tăng tính thấm của mao quản.
- Tăng bài tiết nước bọt, nước mắt, H⁺ của dạ dày.
- Các thuốc kháng H₁ làm giãn cơ trơn phế quản nhưng không ngăn sự tiết H⁺ ở dạ dày.
- Các thuốc kháng H₂ làm giảm bài tiết H⁺ trong dịch vị gây ra bởi gastrin, các thuốc cường cholinergic, các thuốc kích thích phế vị ... (xem chương thuốc trị bệnh dạ dày).

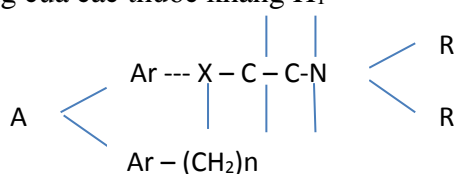
2. Thuốc kháng histamin H₁

Thuốc kháng histamin có đặc tính làm mất đi hay ức chế tác dụng của histamin theo cơ chế đối kháng tương tranh thuận nghịch tại các receptor chuyên biệt.

Các thuốc này được sử dụng điều trị các bệnh dị ứng (sổ mũi, mày đay ...), say tàu xe, một vài hợp chất cũng được sử dụng do tác động của nó đối với hệ thần kinh trung ương như an thần, kích thích ăn ngon, trị parkinson...

Liên quan cấu trúc và tác động dược lực

Cấu trúc chung của các thuốc kháng H₁



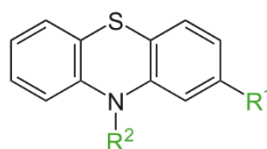
Cấu trúc chung của các thuốc kháng H₁

- A: -CH₂-, -NH₂, -O-, -CH₂O – hay không có
- n = 0 hay 1
- Ar: nhân thơm hay dị vòng
- R: gốc alkyl (thường là methyl)
- X: O (ethanolamin), C (alkylamin), N (ethylendiamin, piperazin, piperidin)

Để có tác dụng kháng histamin:

- N cuối mạch là amin III (dimethylamin > diethylamin)
- Mạch C dài > 2 hay phân nhánh: hoạt lực sẽ giảm
- Thế Br hay Cl₁, F vào vị trí para của nhân thơm: hoạt lực tăng (F>Br>Cl>H)

Thí dụ: các hợp chất Phenothiazin



R = -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂: Kháng Histamin

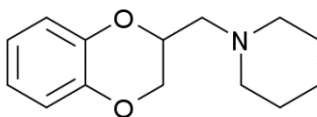
R = -CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂: anti-parkinson

R = -(CH₂)₂-CH₂-N(CH₃)₂: an thần mạch

3. CÁC THUỐC KHÁNG HISTAMIN H₁ THÔNG DỤNG

Các thuốc kháng H₁ cổ điển được tìm ra năm 1937 bởi Bovet, Fourneau và Staub với khởi đầu là chất Piperoxan (933F) và các hợp chất 929F, 1571F thuộc nhóm Ethylendiamin.

Piperoxan



3.1 Nhóm Ethylendiamin

Khởi đầu từ nghiên cứu hợp chất Phenbenzamin người ta đã tìm ra nhóm các hợp chất Ethylendiamin, sau đó là các dẫn chất nhóm Cyclizin và Phenothiazin.

Các thuốc kháng H₁ thuộc nhóm này gồm có

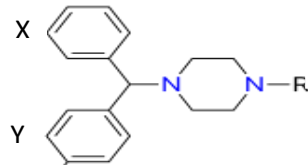
- Phenbenzamin, Antazolin, Histapyrrodin, Mepiramin.
- Tripelenamin, Cloropyramin, Methapyrilen, Thenyldiamin.

Trên thực tế, nhóm này hiện nay ít được sử dụng làm thuốc.

3.2 Nhóm Cyclizin

Nhóm này có rất nhiều dẫn chất mà công dụng khác nhau rất nhiều

Cấu trúc chung của nhóm cyclizin

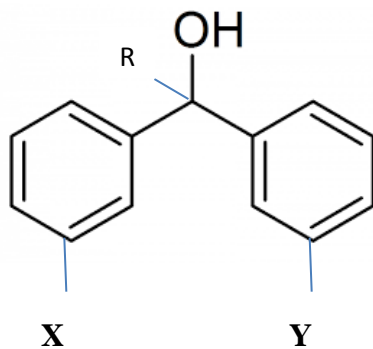


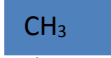
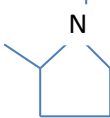
Tác dụng antihistamin H ₁	X	Y	R
Cyclizin	H	H	CH ₃ .Cl
Clocyclizin	Cl	H	CH ₃
Clocinizin	Cl	H	-CH ₂ CH=CH-C ₆ H ₅
Cetirizin	Cl	H	CH ₂ CH ₂ O CH ₂ COOH.2HCl
Điều trị chóng mặt, giãn mạch ốc tiền đình			
Cinnarizin	H	H	- CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅
Flunarizin	F	F	- CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅ .2HCl
An Thần kinh			
Hydroxyzin	Cl	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH.2HCl

3.3 Nhóm Aminoethanol

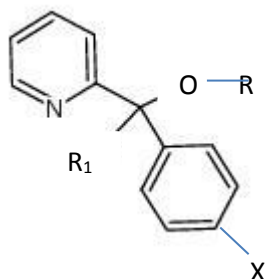
3.3.1 Thuốc kháng histamin H₁ nhóm aminoethanol thế hệ 1

+ Dẫn chất ether của benzhydrol



Tác dụng antihistamin	X	Y	R
Diphenhydramin HCl (Diacephyllinat)	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ 
Clemastin	H	H	-----CH ₂ CH ₂ 
Dimenhydrinat	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
Tác dụng anti – Parkinson, chống trầm cảm			
Orphenadrin	CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂

+ Dẫn chất của Phenyl (2-pyridyl)-methanol



Tác dụng antihistamin

Carbinoxamin

Tác dụng kích thích ăn ngon

Doxylamin

H

Cl

H

R₁

H

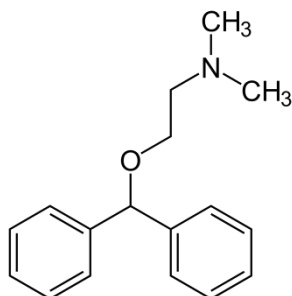
Cl₃

R

-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂

-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂

DIPHENHYDRAMIN HYDROCLORID



Tên khoa học: (RS)-2-(diphenylmethoxy-N, N-dimethylethylamin hydroclorid)

Điều chế

Tính chất

Bột tinh thể trắng, không mùi. Dễ tan trong nước, CHCl₃, không tan trong ether.

pH dung dịch 5%=4,6. Nhiệt độ nóng chảy: 168-172⁰C

Kiểm nghiệm

Định tính

UV_{max}(0,05% trong EtOH): 253, 258, 264 nm

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với chất chuẩn

Sắc ký lớp mỏng

Thử nghiệm CL⁻

Thử tinh khiết

Độ trong và sắc của dung dịch, giới hạn acid-kiềm, tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat.

Định lượng

Môi trường khan với HClO₄ 0,1 N chỉ thị tím tinh thể

Tác dụng và chỉ định

Viêm mũi dị ứng theo mùa, say tàu xe, parkinson

Người lớn: 25-30 mg x 3-4 lần/ngày

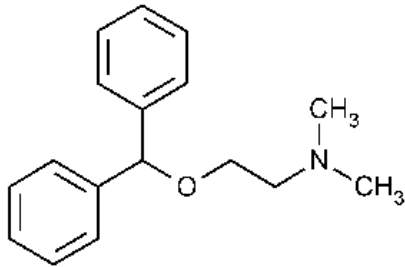
Trẻ em: 12,5 mg x 3-4 lần ngày

Chống chỉ định

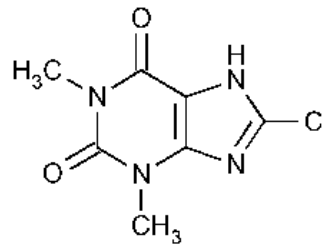
Có thai, người già > 60 tuổi

Người bị viêm loét đường tiêu hoá

DIMENHYDRINAT



$C_{17}H_{21}NO$ và $C_7H_7ClN_4O_2$



P.t.l: 470

Gồm 53-55,5% diphenhydramin và 44-46,5% 8-Clorotheophyllin.

Tính chất

Tinh thể trắng không mùi, tan trong nước, dễ tan trong $CHCl_3$, EtOH, hơi tan trong ether

pH dd 2% = 7,4-7,6

Kiểm nghiệm

Định tính

- Nhiệt độ nóng chảy: 102-106°C
- Quang phổ hấp thụ IR so sánh với chất chuẩn
- Tác dụng acid picric, đo nhiệt độ nóng chảy dẫn chất ở 130-134°C
- DD 10% trong hỗn hợp cồn nước (1:2) + HCl, làm lạnh sẽ cho kết tủa hơi đỏ. Lọc lấy tinh thể cho tác dụng với $KClO_3/HCl$ cho cần hơi đỏ, hơ trên NH_3 sẽ cho màu đỏ tím.

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, pH, Theophyllin và các tạp chất liên quan đến Diphenhydramin, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, kim loại nặng.

Định lượng

- Phần Dimenhydrinat: bằng môi trường khan với $HClO_4$ 0,1N
- Phần 8-Clorotheophyllin: phương pháp Charpentier-Volhar

Tác dụng và chỉ định

Chống nôn và chống mất, say tàu xe

Người lớn: 50-100 mg trước ½ giờ đi xe, lại sau 3-4 giờ

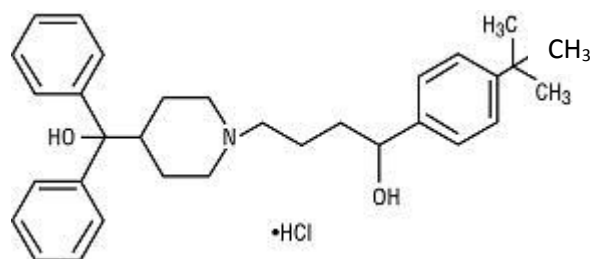
Trẻ em < 8 tuổi ¼ viên, từ 8-14 tuổi ½ viên.

Chống chỉ định

Glaucom, phì đại tuyến tiền liệt

3.3.2 Thuốc kháng histamin H₁ nhóm Amionethanol thế hệ 2

TERFENADIN



$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_2$

P.t.l: 471,7

Tên khoa học: (RS)-1-14[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4- σ 4-hydroxydiphenyl)-methyl)-piperidin-1-yl)butan-1-ol]]

Tính chất

Bột kết tinh trắng, tan trong nước, trong dd HCl loãng, methanol, dễ tan trong CHCl_3 .

Kiểm nghiệm

Định tính

- Nhiệt độ nóng chảy 146-152⁰C
- $\text{UV}_{\text{max}}(\text{MeOH})$: 259nm. Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn
- Sắc ký lớp mỏng: silicagel GF₂₅₄, hệ dung môi MeOH: CHCl_3 (10:90)

Thử tinh khiết

Tạp chất liên quan, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat

Định lượng

Môi trường khan, chuẩn độ bằng HClO_4 0,1N

Tác dụng và chỉ định

Kháng histamin không gây ngủ, trị viêm mũi, dị ứng ngoài da, mày đay

Chống chỉ định

Mẫn cảm, suy gan nặng

Tác dụng phụ

Nhức đầu, buồn nôn...

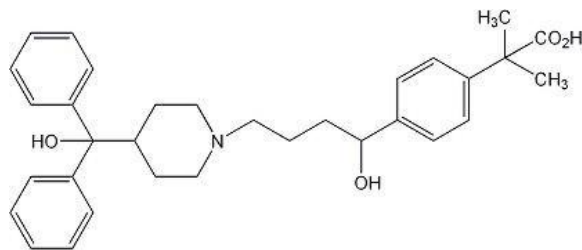
Tương tác thuốc

Gây xoắn đỉnh khi dùng chung với kháng sinh nhóm Macrolid, Ketoconazol. Do tương tác này mà hiện nay Terfenadin đã bị FDA rút khỏi thị trường Mỹ năm 2004

Liều dùng

Viên nén 60 và 120 mg. trên 12 tuổi 60 mg x 2 lần/ngày. Từ 6-12 tuổi 30 mg x 2 lần/ngày. Dưới 6 tuổi 2 mg/kg x 2 lần/ngày.

FEXOFENADIN



$C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$

$\cdot HCl$

P.t.l: 538,13

Tên khoa học: (\pm)-4-[1-hydroxy-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl] butyl α - α – dimethylbenzen acetic acid hydroClorid

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay trắng ngà. Khó tan trong nước, $CHCl_3$. Tan trong MeOH.

Kiểm nghiệm

Định tính

Nhiệt độ nóng chảy 142-143 $^{\circ}C$

UV_{max}(MeOH): 259 nm

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn.

Sắc ký lớp mỏng: Siliagel GF₂₅₄, hệ dung môi MeOH: $CHCl_3$ (10:90)

Định lượng

Môi trường khan, chuẩn độ bằng $HClO_4$ 0,1 N

Tác dụng và chỉ định

Là chất chuyển hoá có tác dụng của Terfenadin nên tác dụng nhanh hơn terfenadin và ít gây tương tác thuốc do không ảnh hưởng đến hệ cyt.P₄₅₀ (không gây hội chứng xoắn đỉnh với kháng sinh nhóm Macrolid hay Ketoconazol). Kháng histamin tương tự như Terfenadin, không gây ngủ (do cấu trúc thân nước hơn). Trị viêm mũi dị ứng, dị ứng ngoài da, mào đay.

Liều dùng

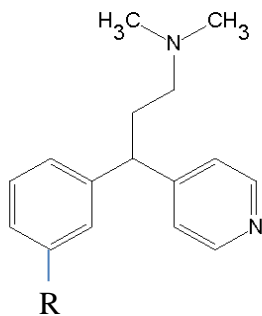
Người lớn và trẻ em >12 tuổi: 60 mg x 2 lần/ngày. Không dùng ở trẻ em < 12 tuổi

Thận trọng

Khi có thai và cho con bú

4. Phần đọc thêm

4.1 Nhóm Propylamin

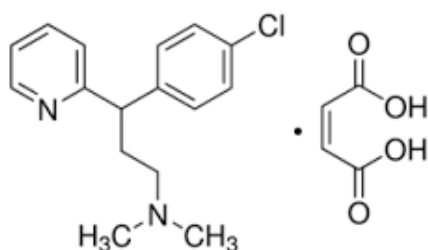


Tên thuốc

R

Pheniramin (maleat)	H
DexClopheniramin (maleat)	Cl
Clopheniramin (maleat)	Cl
Brompheniramin (maleat)	Br

CLOPHENIRAMIN MALEAT



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

P.t.l: 390,9

Tên khoa học: (RS)-3-(4-Clophenyl)-N-N-dimethyl-3-pyrid-2-yl propanamin hydrogen (Z) butendioat

Điều chế

Tính chất

Bột tinh thể trắng, dễ tan trong nước, pH của dd 2%=5. Tan trong $CHCl_3$, EtOH.

Ít tan trong benzen, ether. Dạng đồng phân dextrogyre (Dexclopheniramin) có tác dụng mạnh hơn nên thường sử dụng trong các trường hợp dị ứng nặng.

Kiểm nghiệm

Định tính

- Nhiệt độ nóng chảy: 132-135⁰C
 - Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn
 - UV_{max} ở 265 nm
- Tạo tinh thể picrat, xác định nhiệt độ nóng chảy (196-200⁰C)

Thử tinh khiết

Độ trong và màu sắc của dung dịch, tạp chất liên quan, năng suất quay cực, giảm khối lượng do sấy khô, tro sulfat, kim loại nặng.

Định lượng

Môi trường khan với $HClO_4$ 0,1 N trong acid acetic băng

Tác dụng và chỉ định

Kháng histamin mạnh. Trị số mũi, dị ứng, mày đay, dị ứng thức ăn

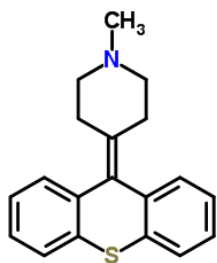
Người lớn 4 -16 mg/24 giờ, trẻ em 0,3 mg/kg/24 giờ (viên nén hay sirop)

Tiêm phòng ngừa phản ứng dị ứng truyền máu, huyết thanh, sốc phản vệ 10-20 mg/lần, tối đa 40 mg/ngày

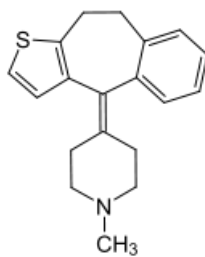
Tác dụng phụ

Buồn ngủ, thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc

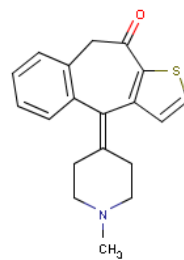
4.2 các antihistamin nhóm tricyclic



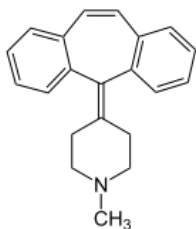
Pimethixen



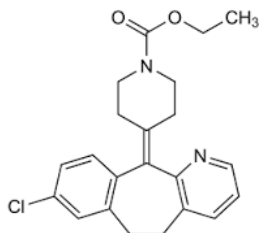
Pizotifen



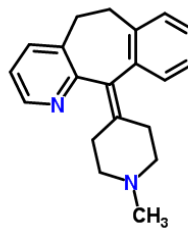
Ketotifen



Ciproheptadin



Loratadin



Azatadin

*** Pimethixen**

Tác dụng kháng histamin H₁, kháng serotonin, chống co giật. Dùng trị ho do suyễn.

*** Pizotifen**

Dùng dạng muối maleat, kháng histamin H₁, kháng serotonin. Dùng trị đau nửa đầu.

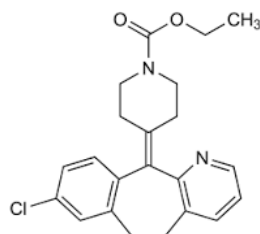
*** Ketotifen**

Dùng dạng muối fumarat, kháng histamin H₁, chống phản vệ. Dùng ngừa bệnh hen phế quản dị ứng.

*** Cyproheptadin**

Kháng histamin H₁, kháng serotonin. Dùng trị dị ứng cấp hay mạn tính, giúp ăn ngon.

LORATADIN VÀ DESLORATADIN



C₂₂H₂₃ClN₂O₂

P.t.l: 382,89

Tên khoa học: 4-(8-Chloro-5,6-dihydro-11-H-benzo{5,6-cyclohepta-1,2,6-pyridin-}ylyden)-1-Piperidin carboxylic acid ethyl ester

Điều chế

Tính chất

Bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, nóng chảy ở 134-136⁰C.

Kiểm nghiệm

Định tính

Quang phổ UVmax ở 254 nm

Quang phổ hấp thụ IR so sánh với phổ của chất chuẩn.

Thử tinh khiết

Giảm khối lượng do sấy khô, cần sau khi nung, kim loại nặng.

Định lượng

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPCL-UV 254 nm) hay UV

Tác dụng và chỉ định

Tác động kháng histamin H₁ mạnh và kéo dài (T_{1/2} khoảng 20 giờ), hoạt tính chọn lọc mạnh trên thụ thể H₁ ngoại biên. Dùng trong các trường hợp viêm mũi dị ứng, ngứa mắt, mày đay mạn tính, các dị ứng ngoài da khác. Dạng đồng phân Desloratadin có tác dụng mạnh hơn nên liều chỉ còn 5 mg/ngày.

Liều dùng

Người lớn và trẻ em > 12 tuổi 10 mg/ngày

Trẻ 2-12 tuổi: dùng dạng sirop 5 mg/ngày (1 mg/ml) khi cân nặng < 30kg và 10 mg/ngày nếu > 30kg.

Trên thị trường có dạng phối hợp với Dseudoephedrin sulfat (5 mg loratadin và 120 mg pseudoephedrin sulfat) dạng viên có tác động lặp lại (repeat tablet).

Thận trọng khi trẻ < 2 tuổi, phụ nữ có thai, cho con bú và dùng chung với các thuốc ketoconazol, erythromycin, cimetidin.

Tác dụng phụ

Mệt mỏi, nhức đầu, khô miệng, rối loạn tiêu hoá, đôi khi buồn ngủ, nhịp tim nhanh.

BÀI 12: VITAMIN VÀ KHOÁNG CHẤT

MỤC TIÊU

- Nhận dạng được cấu trúc của các vitamin
- Trình bày được liên quan giữa cấu trúc và tác động của các vitamin
- Trình bày được vai trò của các khoáng chất trong cơ thể

NỘI DUNG

1. Sơ lược về vitamin

1.1 Vitamin và vai trò sinh học

Từ hiểu biết đầy đủ về vitamin, các nhà khoa học đưa ra định nghĩa:

"Vitamin là các chất hữu cơ có cấu trúc khác nhau, hầu hết cơ thể người và động vật không tự tổng hợp được; với liều lượng thường rất nhỏ, nhưng lại là nhân tố không thể thiếu để duy trì sự sống bền vững".

1.2 Vai trò sinh học của các vitamin:

- Co-enzym trong các chu trình chuyển hóa, trao đổi chất.
- Duy trì sự bền vững cấu trúc mô và chức năng các cơ quan.

1.3 Nguồn cung cấp vitamin

- Thiên nhiên: Mô động vật (gan cá biển); rau, củ, quả tươi sống.
- Vitamin làm thuốc được sản xuất bằng tổng hợp sinh học hay hóa học.

1.4 Phân loại: Theo khả năng tan của vitamin trong nước hay dầu béo.

- Vitamin tan trong dầu béo (liposoluble): Vitamin A, D, E và K.
- Vitamin tan trong nước (hydrosoluble): các vitamin còn lại.

Nhóm vitamin A: Tan trong dầu.

- Vitamin A₁, A₂, A₃; vitamin A aldehyd; acid retinoic. Caroten.

Nhóm vitamin B: Tan trong nước.

- | | |
|--|---|
| Vitamin B ₁ = Thiamin | Vitamin B ₂ = Riboflavin |
| Vitamin B ₃ = Vitamin PP | Vitamin B ₄ = Adenin (6-Aminopurine) |
| Vitamin B ₅ = Acid pantothenic | Vitamin B ₆ = pyridoxin, pyridoxal |
| Vitamin B ₉ , B ₁₁ = Acid folic | |
| Vitamin B ₁₂ = Cyanocobanlamin và dẫn chất. | |

Nhóm vitamin C: Acid L-ascorbic, tan trong nước.

Nhóm vitamin D: Tan trong dầu, gồm:

- Vitamin: D₂ = Ergocalciferol; D₃ = Cholecalciferol và D₄₋₆;
- Các chất hoạt tính vitamin D trực tiếp: Calcifediol, calcitriol...

Nhóm vitamin E: Các tocoferol (α -, β -, γ -, δ -): Tan trong dầu.

Vitamin H: Biotin, tan trong nước.

Nhóm vitamin K:

- **Vitamin K thiên nhiên:** Tan trong dầu.
 - Vitamin K₁ (phyloquinon, phytomenadion); K₂ (farnoquinon)
- **Vitamin K tổng hợp:**

- Vitamin K₃ = menadion (tan trong dầu).
- Vitamin K₄₋₇ : Gồm một số chế phẩm tan trong nước.

1.5 Cấu trúc tên vitamin: Theo truyền thống: X_n

X = Chữ cái hoa chỉ bệnh vitamin chữa khỏi, ví dụ:

Vitamin PP (pellagra preventive factor) chống Pellagra.

Vitamin A chữa quáng gà (amblyopie crepusculaire)

Vitamin B₁ chữa Beri-beri.

- Chỉ số đi kèm (n): Chỉ trật tự niên đại phát hiện.

1.6 Một số Vitamin

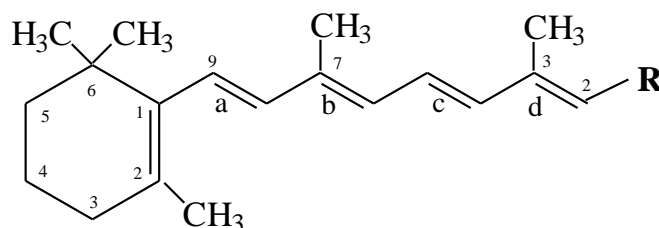
1.6.1 Các vitamin tan trong dầu béo

Vitamin A

Nhóm các chất có cấu trúc gần nhau, hoạt tính vitamin A (bảng 13.1).

Cấu trúc: Vòng cyclohexen + mạch nhánh với 4 dây nối Δ luân phiên.

Công thức chung:



Bảng 11.1. Các dạng vitamin A

Tên vitamin A-hoạt tính	R	Đặc điểm cấu trúc (so với vitamin A ₁)
1. Vitamin A ₁ (Vita. A ₁) Hoạt tính: 100% (chuẩn)	-CH ₂ OH	- 4 dây Δ mạch nhánh <i>trans</i> (all- <i>trans</i>)
2. Vitamin A ₂ Hoạt tính: 25-50% vita. A ₁	-CH ₂ OH	- Thêm dây Δ _{3,4} ở vòng cyclohexen
3. Neovitamin A Hoạt tính: Rất thấp	-CH ₂ OH	- Cấu trúc <i>cis</i> ở Δ _d
4. Vitamin A acid Hoạt tính: 2/3 vitamin A ₁	-COOH	- Nhóm -COOH thay -CH ₂ OH của vitamin A ₁
5. Vitamin A aldehyd Hoạt tính: tương đương vita. A ₁	-CHO	- Nhóm -CHO thay -CH ₂ OH của vitamin A ₁

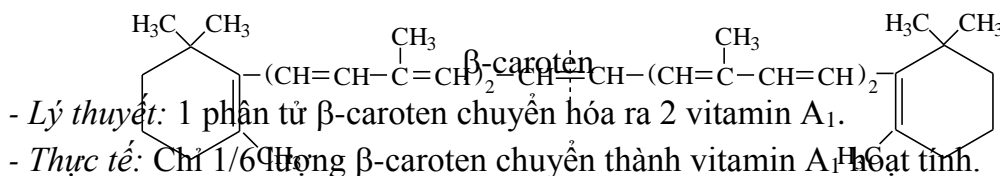
Nhận xét: Vitamin A₁ hoạt tính cao nhất; Thay đổi cấu trúc làm giảm hoạt tính.

Nguồn vitamin A thiên nhiên:

- Vitamin A₁: sữa (bò, dê, trâu...), lòng đỏ trứng, gan...
- Dầu gan một số loài cá biển: Cá Mập khoảng 7000-8000 UI/1g dầu;
Neovitamin A có tỷ lệ nhỏ trong dầu gan cá biển.

- Vitamin A₂ có trong dầu gan một số loài cá nước ngọt.
- Caroten: Là các hợp chất màu vàng nhạt trong quả, lá có diệp lục.

Có khoảng 10 cấu trúc caroten; Chỉ α-, β-caroten và cryptoxanthin (ngô vàng) là tiền vitamin A₁; trong đó β-caroten là có ý nghĩa:



Tuy nhiên β-caroten vẫn là nguồn cung cấp vitamin A thường xuyên và quan trọng cho nhu cầu cơ thể hàng ngày.

* **Vitamin A tổng hợp:** Vitamin A₁ được tổng hợp toàn phần.

Nguyên liệu đầu: Citral có trong tinh dầu: chanh, cam, màng tang...

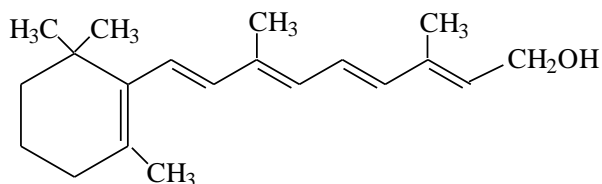
Vitamin A₁

Tên khác: Retinol *all-trans*; Antixerophtalmic vitamin

Baxter và Robeson kết tinh lần đầu tiên năm 1937.

Công thức:

C₂₀H₃₀O ptt: 286,5



Tên KH:

[3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-cyclohex-1-enyl) nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol

Cấu trúc:

- Vòng cyclohexen gắn 3 nhóm methyl ở vị trí 2,6,6.
- Mạch nhánh 9 C với 4 dây Δ *a,b,c,d* luân phiên, xếp *trans*; 2 nhóm methyl-3,7; kết thúc là nhóm OH alcol I.

Được dùng: Các ester Vitamin A: acetat, palmitat, propionat...

Tính chất: Dạng tinh khiết:

- Tinh thể hình kim, màu vàng nhạt; dễ biến màu do KK, ánh sáng.
- Tan trong dầu béo và nhiều dung môi hữu cơ; không tan trong nước.
- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 324-326 nm (2-propanol).

Hóa tính:

1. Bị oxy hóa do oxy không khí, enzym... mất hoạt tính.
2. Phản ứng Carr- Price:
Với SbCl₃/cloroform :Tạo phức màu xanh, mất màu nhanh.
3. Nhóm -OH alcol (cuối mạch nhánh) tạo ester với acid (béo); dạng ester bền vững hơn dạng alcol.

Định lượng:

1. *Quang phổ UV:* Retinol có 1 cực đại hấp thụ UV ở 324-326 nm.

3. *Phương pháp sinh học*: Xác định sự tăng trưởng trở lại của chuột trắng non 20-30 ngày tuổi, đã nuôi chế độ ăn không vitamin A.

Phương pháp này chỉ có ý nghĩa nghiên cứu.

Đơn vị vitamin A: UI (Unité internationale = đơn vị quốc tế).

1 UI = 0,33 µg retinol; 0,344 µg retinol acetat; 0,359 µg retinol propionat và 0,350 µg retinol palmitat.

Hoạt tính sinh học: Đối với người và động vật.

- Duy trì tính bền vững các tổ chức biểu mô.

Thiếu vitamin A: Khô mắt, sừng hóa da, dễ nhiễm khuẩn.

- Duy trì sự tăng trưởng cho trẻ sơ sinh và động vật non.

- Ngăn ngừa ung thư da và niêm mạc (vitamin A acid).

- Vai trò quan trọng với khả năng sinh sản của giống cái (lòng đot trứng).

- Tăng nhạy cảm ánh sáng yếu của võng mạc mắt:

Tế bào gậy võng mạc cần vitamin A aldehyd sinh tổng hợp rodopsin, nhạy cảm với ánh sáng yếu. Thiếu vitamin A, thiếu rodopsin → bệnh quáng gà.

Nhu cầu vitamin A hàng ngày: Khoảng 5.000 UI.

Chỉ định:

- Quáng gà, khô mắt, sừng hóa da; phụ nữ vô sinh. Phòng ung thư da.

Người lớn, trẻ em > 8 tuổi uống 10.000-20.000 UI/24 h; đợt 7-10 ngày.

- Bổ sung vitamin A liều thấp khi cần thiết.

Độc tính: Uống vitamin A liều cao, kéo dài biểu hiện các rối loạn:

Khô nứt môi, rộp môi lưỡi, đau xương, viêm da tróc vảy, loạn thị...

Trẻ em: Tăng áp lực hộp sọ (phồng thóp).

* **Một số dạng nguyên liệu vitamin A₁ dược dụng**:

Ester Vita. A₁ phân tán trong dầu thực vật hoặc bột tá dược trợ.

1. Retinol tổng hợp đậm đặc trong dầu:

Ester của retinol trong dầu thực vật, thêm chất ổn định.

Hàm lượng vitamin A₁ > 1.000.000 UI/1 g dầu.

2. Vitamin A₁ tự nhiên trong dầu thực vật. Đóng trong lọ nhôm 5-10 kg.

Bảo quản: Đựng đầy lọ, nút kín, tránh ánh sáng; để ở nhiệt độ 8-15°C.

Mở lọ phải dùng hết trong thời gian ngắn nhất có thể.

Độc thêm: Tretinoin

Tên khác: Acid retinoic

Công thức: Vitamin A acid (all trans) C₂₀H₂₈O₂ ptt: 300,4

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng sáng. Nhạy cảm ánh sáng và nhiệt.

Khó tan trong nước; tan nhẹ trong alcol, aceton; tan trong methylen clorid.

Tác dụng: Kích thích gián phân và luân chuyển tế bào biểu mô; giảm liên kết tế bào → thải loại mụn trứng cá, kìm hãm phát sinh mụn mới.

Làm mỏng dần lớp tế bào biểu bì hóa sừng.

DDH: Bôi da gần như không hấp thu. SKD uống ≈ 50%.

Chỉ định:

1. *Tẩy mụn trứng cá, nốt sần da, mụn mủ*: Dùng kem 0,01-0,1%.

Làm sạch vùng da bằng xà phòng nhẹ, để khô tự nhiên.

> Bôi kem 1-2 lần/ngày, thành lớp mỏng (tránh kích ứng).

Đợt bôi: Sau 6-8 tuần bôi kem mới có hiệu quả rõ rệt.

Chú ý: Không bôi đồng thời với các kem da khác.

2. *Ung thư máu*: Người lớn uống 45 mg/m² da/24 h; chia 2 lần.

Tác dụng phụ:

- Dùng ngoài: Bôi liên tục sẽ gây ban đỏ, giộp da tróc vảy.

- Uống trị ung thư máu bị ngộ độc quá liều (như vitamin A₁).

Khô da nứt nẻ, khô màng nhày, niêm mạc...; rối loạn tim-mạch.

Thận trọng: Không để tiếp xúc với da, niêm mạc và mắt.

Tránh tiếp xúc với ánh sáng và tia UV khi dùng thuốc.

Bảo quản: Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng; để ở nhiệt độ < 25° C.

Vitamin D

Biệt danh: Vitamin chống còi xương.

Cấu trúc: Nhóm các chất cấu trúc gần nhau, dẫn chất của sterol:

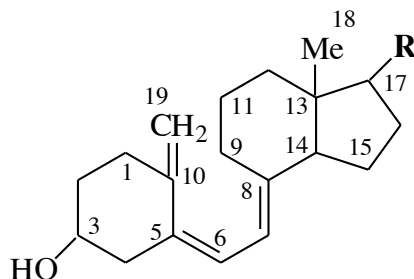
- Vitamin D₂: Từ chiếu xạ UV của ergosterol.

- Vitamin D₃: Dầu gan cá biển; chiếu xạ UV 7-dehydrocholesterol.

- Vitamin D₄: dẫn chất chiếu xạ UV của 22-dihydroergosterol;....

- Các vitamin D₂₋₆ chỉ khác nhau ở gốc R₁₇ (mạch nhánh).

Công thức chung



Hoạt tính có ý nghĩa nhất là các vitamin D₂ và D₃.

Nguồn vitamin D thiên nhiên:

- Giàu Vita. D: nấm men, dầu ca cao, dầu gan một số loài cá biển: cá tuyết, cá trích, cá sardine, cá ngừ, cá ngừ vây xanh...

- Trứng, sữa, thực phẩm thông thường chứa vitamin D tỷ lệ thấp.

- Dưới da có chất 7-dehydrocholesterol → vitamin D₃ khi phơi nắng.

Như vậy phơi nắng hợp lý là giải pháp chống còi xương.

Chuyển hóa vitamin D trong cơ thể:

a. **Vitamin D₂ và D₃ (thiên nhiên):** Chỉ là tiền vitamin D.

Hệ enzym ở gan và thận chuyển hóa vita. D → sản phẩm hoạt tính:

- Vitamin D₂ → 25-hydroxy-ergocalciferol (25-HEC) (1).

- Vitamin D₃ → 25-hydroxy-cholecalciferol (25-HCC, calcifediol) (2).

Các sản phẩm (1) và (2) lại chuyển hóa ở thận ra các chất hoạt tính trực tiếp:

- (D_2): 25-HEC \rightarrow 1, 25-dihydroergocalciferol (1, 25-DHEC).
- (D_3): Calcifediol (25-HCC) \rightarrow Calcitriol.

b. Vitamin D tổng hợp:

Alfacalcidol chuyển hóa nhanh ở gan ra calcitriol hoạt tính.

Hoạt tính sinh học của vitamin D:

Tham gia vào chu trình hấp thu-đào thải Ca, P cấu trúc xương, khớp, răng và tổ chức khác.

*** Các chất chuyển hóa hoạt tính trực tiếp:**

- Calcifediol; Hoạt tính tái hấp thu phosphat ở ống thận.
- Calcitriol: Điều hòa hấp thu-thải trừ calci ở màng ruột, xương, cơ.

Còi xương kháng vitamin D: Uống vitamin D kém hiệu quả.

Nguyên nhân: Do mất khả năng chuyển hóa vitamin D.

Dược động học vitamin D:

Vitamin D dễ hấp thu ở đường tiêu hóa, acid mật cần thiết cho hấp thu.

Vitamin D gắn với α -globulin huyết tương; tích lũy trong mô mỡ và cơ vân, giải phóng khi cơ thể cần.

Vitamin D_2 và D_3 phát huy tác dụng chậm, kéo dài.

Calcifediol, calcitriol tác dụng nhanh, thời hạn ngắn.

Vitamin D hòa tan trong sữa mẹ. Thải trừ qua đường mật-ruột.

Nhu cầu vitamin D hàng ngày:

- Người lớn khoẻ mạnh, không phơi nắng: \approx 400 UI/ngày.
- Trẻ em bình thường: 100 UI/ngày là đủ phòng còi xương.

Độc tính: Khi dùng liều cao và thời gian dài, gây:

- 1.000 UI/kg/24 h: Người lớn bị tăng calci/huyết, sỏi thận.
- 2.000 UI/kg/24 h : Trẻ em sinh trưởng mất cân đối.

Nặng hơn: Vô cơ hóa mô xương, mềm-xốp xương dễ gãy.

Vitamin D₃

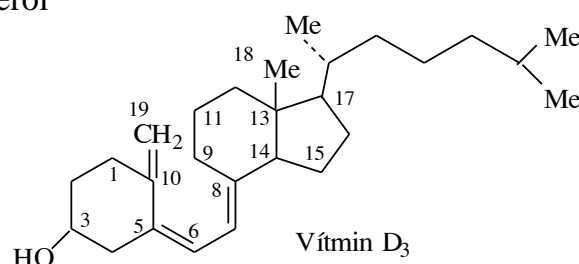
Tên khác: Cholecalciferol; Colecalciferol

Công thức:

$C_{27}H_{44}O$ pttl: 384,6

Tên KH:

9,10-Secocholesta-
-5,7,10(19)-trien-3 β -ol



Điều chế:

1. Dầu gan cá biển: cất phân tử lấy vitamin D_3 .
2. Tổng hợp: Từ cholesterol acetat (xem HD II).

Tính chất: Tinh thể hình kim màu trắng; mất hoạt tính do bức xạ UV.

Hấp thụ UV: λ_{MAX} ở 265 nm (cyclohexan); $[\alpha]_D^{20} = 110^\circ$ (ethanol).

Không tan/ nước; tan trong ethanol, dầu béo, dung môi hữu cơ.

Phản ứng Car-Price (thuốc thử $\text{SbCl}_3/\text{cloroform}$): vitamin D_3 cho màu vàng ánh hồng → xanh lục nhạt. Sắc ký lớp mỏng, so với chuẩn.

Định lượng: Bằng các phương pháp sau:

1. Quang phổ UV: áp dụng cho chế phẩm thuần vitamin D.
2. HPLC: là phương pháp khả thi nhất.

Đơn vị quốc tế: 1UI tương đương 0,025 μg vitamin D_2 và D_3

Chỉ định: Vitamin D_2 hiệu quả với trẻ em hơn vitamin D_3 .

- Loãng xương (cao tuổi): Uống, tiêm IM 400 UI/24 h.

Thiếu năng gan dùng liều cao hơn: 40 000 UI/24 h.

- Trẻ em còi xương: Uống 100-200 UI/24 h.

Phòng còi xương cho trẻ em uống liều thấp hơn liều điều trị.

- Thiếu năng tuyến cận giáp: Uống 50.000-200.000 UI/24 h.

Chú ý: Điều chỉnh liều hàng tuần theo nồng độ Ca^{++} /máu.

Không dùng liên tục, phân thành đợt điều trị 7-10 ngày.

*** Các trường hợp dùng vitamin D dạng chuyển hóa hiệu quả hơn:**

- Còi xương kháng vitamin D, xốp xương:

Calcitriol: Người lớn uống hoặc tiêm IM 0,25 $\mu\text{g}/24$ h; đợt 2-4 tuần.

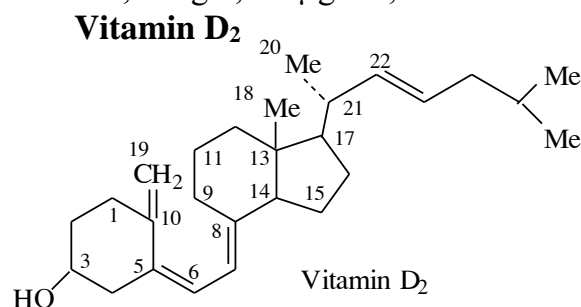
- Thiếu năng tuyến cận giáp: Calcitriol. NL, uống 0,5-4 $\mu\text{g}/\text{lần}$; 3 lần/tuần.

Tên khác: Ergocalciferol

Công thức:

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}$ ptt: 396,6

Tên KH: 9,10-Secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3 β -ol



Điều chế: Chiếu xạ dung dịch ergosterol bằng bức xạ UV.

Tính chất: Bột màu trắng; không khí, ánh sáng làm biến màu → vàng nâu.

Không tan trong nước; tan trong ethanol cao độ, dầu béo và d.m. hữu cơ.

Tác dụng: Vitamin D_2 làm tăng nồng độ Ca, P / máu.

Liều cao gây vôi hóa phổi, động mạch và thận.

Khắc phục bằng uống KI hoặc acid gluconic.

Chỉ định: Tương tự như vitamin D_3 .

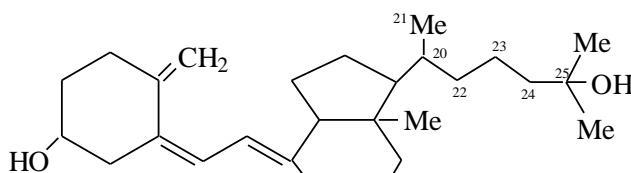
Một số chất vitamin D hoạt tính trực tiếp:

1. Calcifediol (25-HCC)

Công thức:

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_2$ ptt : 400,65

Tên KH: 9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3 β ,25-diol



Là sản phẩm chuyển hóa của cholecalciferol ở gan; tổng hợp năm 1969.

Tinh thể màu trắng; nhạy cảm với ánh sáng, không khí và nhiệt. Không tan trong nước; tan trong dung môi hữu cơ và dầu béo.

Dược DH: $t_{1/2}$ khoảng 16 ngày; thời hạn tác dụng 15-20 ngày.

Chỉ định: Dùng trong các trường hợp giảm Ca^{++} /máu, rối loạn dưỡng xương và cơ, thiếu năng tuyến cận giáp.

Liều dùng: Người lớn, uống 300-350 μg /tuần; điều chỉnh liều phù hợp.

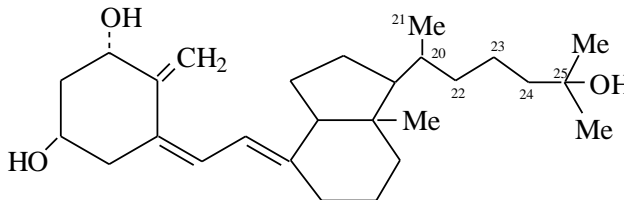
Bảo quản: Để ở nhiệt độ 2-8°C trong khí quyển N_2 .

2. Calcitriol (1, 25- DHCC)

Công thức:

$C_{27}H_{44}O_3$ pttl : 416,65

Tên KH: 9,10-Secocholesta-5.7,10(19)-trien-1 α , 3 β ,25-triol



Là sản phẩm chuyển hóa của vitamin D_3 ở thận, chức năng thu hồi P.

Bột kết tinh màu trắng; nhạy cảm với không khí, ánh sáng và nhiệt. Tan trong dung môi hữu cơ và dầu béo; không tan trong nước.

Dược DH: $t_{1/2}$ 3-8 h; thời hạn tác dụng 1-2 ngày.

Chỉ định: Dùng khi nồng độ phosphat/máu thấp, loạn dưỡng xương, còi xương kháng vitamin D, thiếu năng tuyến cận giáp.

Liều dùng: Người lớn uống 0,25-3 μg /24 h; hoặc tiêm IM 0,5-3 μg /lần/2 ngày.

Bảo quản: Để ở nhiệt độ 2-8°C trong khí quyển N_2 .

Vitamin E

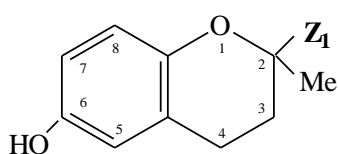
G. Ermerson chiết suất năm 1936 từ dầu mầm lúa mì.

Đã biết tới 8 hợp chất, hoạt tính vitamin E ở mức độ khác nhau, gọi chung là "các tocopherol", phân biệt bằng chữ cái La mã α , β ...

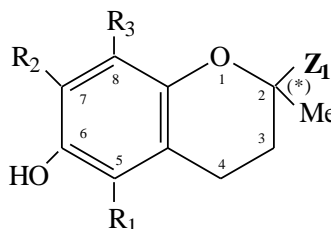
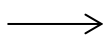
Cấu trúc: Dẫn chất của *tocol* và *tocotrienol*.

Nhân chroman chung cho 2 loại vitamin E; vị trí 2 có nhóm thế $-CH_3$ và nhóm Z (Z_1 với d/c tocol và Z_2 với d/c tocotrienol):

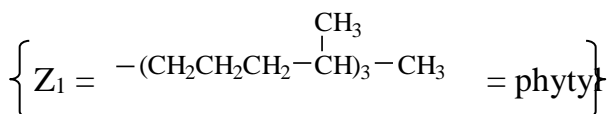
1. Dẫn chất tocol: Gồm: α -, β -, γ -, δ -, η -, ξ_2 -Tocopherol.



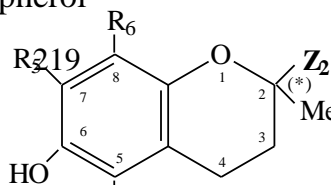
Tocol

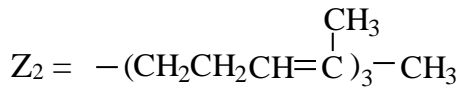
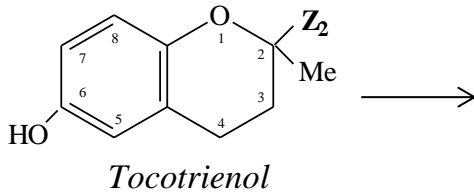


Công thức chung (1)



2. Dẫn chất tocotrienol: Gồm: ϵ - và ξ_1 -Tocopherol





Công thức chung (2)

Trong đó chỉ α -, β -, γ - và δ -Tocopherol có hoạt lực vitamin E đủ ý nghĩa.

Hóa tính:

1. Cấu trúc nhân chroman + hệ thống dây Δ mạch nhánh đưa lại tính khử.
 - Phản ứng màu với tác nhân oxy hóa (HNO_3), các ion kim loại..., ví dụ:
 - Với HNO_3 hoặc FeCl_3 cho màu vàng và đỏ.
 - Tính chất này dùng định lượng vitamin E bằng đo ceri.
2. Nhóm -OH (nhân Chroman) tạo ester với các acid béo bền hơn Tocopherol

Định lượng:

- a). Ester sau khi thủy phân, định lượng bằng các phương pháp sau:
 1. Sắc ký khí, HPLC; quang phổ UV.
 2. Oxy-khử: Đo Ceri, d.d. chuẩn là ceri sulfat 0,1 M.
- b). Phương pháp sinh học: Thử trên chuột cống đực và cái sinh sản.

Đơn vị vitamin E: Tính bằng đơn vị quốc tế (UI).

- 1 UI = 1 mg dl-tocopherol acetat
- = 0,91 mg (dl)- α -tocopherol
- = 0,735 mg d- α -tocopherol acetat
- = 0,671 mg d- α -tocopherol

Hoạt tính sinh học của vitamin E:

- Rõ ràng nhất ở màng tế bào: Là antioxydant, triệt tiêu gốc tự do (nhân tố gây lỏng liên kết dính tổ chức) \rightarrow bền vững màng tế bào.

Thiếu vitamin E: Hồng cầu dễ bị vỡ.

Phụ nữ: Thụ tinh bình thường; dễ sảy thai, thai chết lưu.

Đàn ông: Tinh trùng kém và dị dạng, nguy cơ vô sinh.

- Làm tăng tính bổ dưỡng của các acid béo chưa no, methionin...
- Tăng hoạt lực các vitamin hoạt tính biểu bì: vita. A, C.
- Tham gia chu trình chuyển hóa acid nucleic.

Vitamin E dự trữ ở các mô mỡ, giải phóng cùng chuyể hóa mỡ.

Nhiều ngày không bổ sung vitamin E, cơ thể vẫn đủ.

Nhu cầu vitamin E hàng ngày: \approx 3-15 mg.

Nguồn vitamin E thiên nhiên:

- Tất cả các mầm ngũ cốc, rau diếp, cải xoong, cỏ linh lăng...
- Dầu thực vật: ca cao, cọ, đỗ tương (giàu δ -tocopherol), lạc, olive...
- Sữa, trứng, mỡ (sữa người: 2-5 UI/lít, đủ cho trẻ thời kỳ bú).

* Các nguyên liệu được dụng của vitamin E

Chiết từ dầu thực vật; Từ 1938 đã tổng hợp được α -tocopherol.

- (1). d-Alpha tocopherol (dạng tự do hoặc ester acetat).
- (2). dl-Alpha tocopherol (tự do hoặc ester acetat, succinat...).

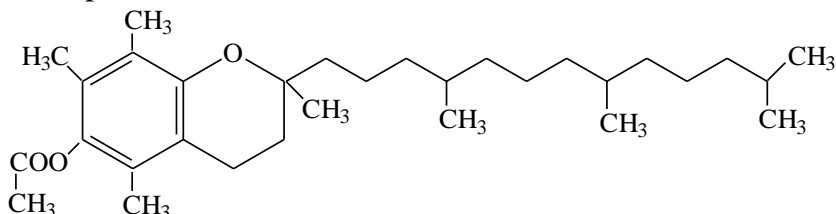
d-Alpha tocopherol acetat

Tên khác: d-Alpha tocopheril acetat

Công thức:

$C_{31}H_{52}O_3$

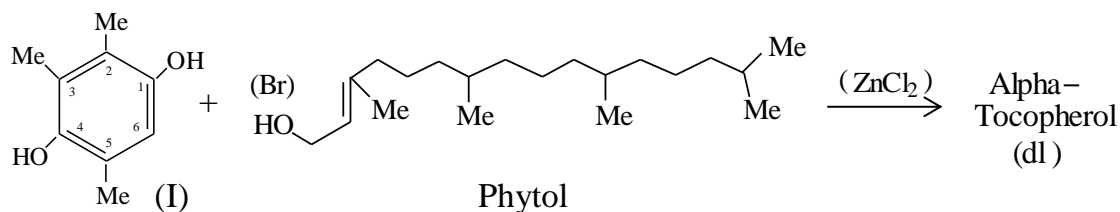
ptl: 472,7



Tên KH : 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4',8',12'-trimethyltridecyl)chroman-6-yl acetat

Điều chế:

1. Cát phân tử dầu thực vật được đồng phân d-alpha-tocopherol, hoạt tính cao nhất (đồng phân l- hoạt tính yếu).
2. Tổng hợp hóa học: Ngưng tụ 2,5,5-trimethyl hydroquinon (I) với phytol bromid (hoặc phytol); được đồng phân racemic:



Tính chất: Chất lỏng dầu màu vàng-xanh lục nhạt, nhớt, trong.

$\eta_D^{20} = 1,4950-1,4972$. Hóa rắn ở $-27,5^\circ C$.

Hấp thụ UV: λ_{MAX} 284 nm (ethanol).

Không tan trong nước; tan trong dầu béo, ethanol và dung môi hữu cơ.

Định tính: Phản ứng màu với các chất oxy hóa. Sắc ký; hấp thụ UV.

Định lượng: Sắc ký khí hoặc HPLC.

Chỉ định:

- Phòng sẩy thai, kinh nguyệt không đều; đàn ông vô sinh.
- Phòng, điều trị bệnh liên quan tính bền vững màng tế bào: Chảy máu tan huyết, ngộ độc oxy phôi, bỏng và tổn thương da khó lành, xơ vữa mạch máu và bệnh tim; các mục đích bổ dưỡng khác.

Liều dùng: Người lớn uống 50-60 UI/lần; trẻ em uống 15-20 UI/lần.

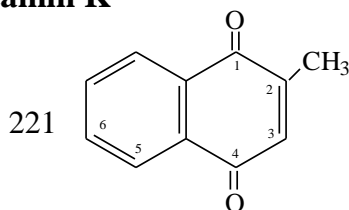
- Vitamin E là chất bảo vệ Vitamin A/dầu.

Dạng bào chế: Nang mềm vitamin E/dầu; Viên vitamin A + E /dầu...

Bảo quản: Tránh ánh sáng và các chất oxy hóa.

Vitamin K

Cấu trúc: Khung cơ bản vita. K là



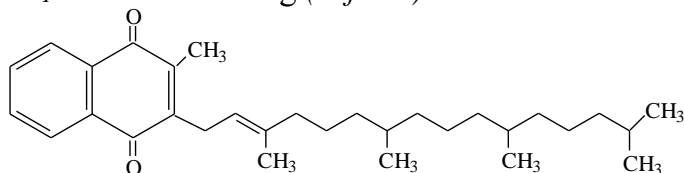
221

2-methyl-1,4-naphthoquinon (Menadion).

a. Vitamin K thiên nhiên:

1- Vitamin K₁: Từ cỏ Linh lăng (*Alfalta*).

Công thức:

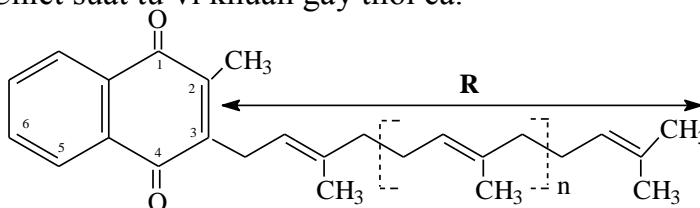


2-methyl-3-phytyl 1,4-naphthoquinon

Cấu trúc \approx phticol (2-methyl-3-hydroxy 1,4-naphthoquinon),

2- Vitamin K₂: Chiết suất từ vi khuẩn gây thối cá.

Cấu trúc:

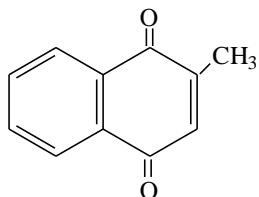


Mạch thẳng (3) có số đơn vị isopren thay đổi, tùy thuộc chủng vi khuẩn sinh vitamin K₂, ví dụ do vi khuẩn làm thối cá, $n = 5$; $R = 35$ C:

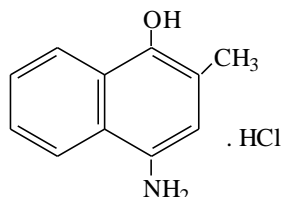
2- methyl-3-*all-trans*-farnesylgeranylgeranyl-1,4-naphthoquinon.

b. Vitamin K tổng hợp: Cho đến nay đã tổng hợp được các chất:

- Không tan trong nước: Vitamin K₃, K₄, K₇
- Tan trong nước: Vitamin K₅, K₆



Menadion (K₃)
(không tan trong nước)



Vitamin K₅
(tan trong nước)

Tính chất chung:

- Vitamin K thiên nhiên: Chất rắn hoặc dầu màu vàng sáng.
Không hòa lẫn nước; hòa lẫn dung môi hữu cơ và dầu mỡ.
- Menadion: Chất rắn; khó tan trong nước; thăng hoa nhẹ.

- Các vitamin K cấu trúc quinon: Là các chất khử, Hấp thụ UV.

- Các vitamin K cấu trúc quinol: có các nhóm thế amin dễ tạo muối với acid (HCl...) hoặc ester với acid phosphoric, dễ tan trong nước.

Vai trò sinh học của vitamin K:

1. Tham gia chu trình tạo cục máu đông:

Gan: $\xrightarrow{\text{Vita. K}}$ Prothrombin \longrightarrow Thrombin (Thr.) vào máu.

Máu: Fibrinogen $\xrightarrow{\text{Thr.}}$ fibrin \longrightarrow Cục máu đông
Thiếu vitamin K sẽ thiếu prothrombin \rightarrow máu khó đông.

Vitamin K₁ phù hợp phòng xuất huyết cho trẻ sơ sinh.

2. Xương: Tồn tại protein tạo xương phụ thuộc vitamin K.

\rightarrow Thiếu vitamin K gây tăng calci/máu.

Hấp thu ở đường tiêu hóa: Vita. K₁ cần dịch mật và acid mật để hấp thu ở ruột.

Nguồn vitamin K thiên nhiên:

- Rau xanh, khoai tây, xúp lơ, đỗ tương, lòng đỏ trứng, gan...

- Vi khuẩn ruột sinh vitamin K cung cấp cho người hàng ngày.

Vitamin K₃ Tên thường gọi: Menadion

Dược dụng: Menadion (không tan / nước) và Menadiol natri diphosphat.

Menadiol natri diphosphat

Công thức:

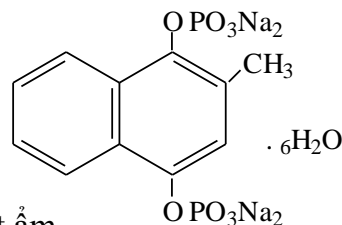
C₁₁H₈Na₄O₈P₂ .6H₂O

ptl: 530,2

Tên KH: Muối tetranatri của 2-methylnaphthalen-1,4-diyl bis(dihydro-phosphat), hexahydrat

Tính chất: Bột màu trắng hồng nhạt, mùi đặc trưng; hút ẩm.

Dễ tan trong nước; không tan trong Et-OH.



Định tính:

- Phổ hấp IR, so với menadiol natri diphosphat chuẩn.

- Phản ứng với ceri sulfat + H₂O₂, menadion giải phóng (màu vàng).

Định lượng: Đo Ceri, dung dịch Ceri (IV) sulfat 0,02 M; đo thế.

Nguyên lý: Menadiol là chất khử, cung cấp e⁻, chuyển Ce⁺⁴ về Ce⁺³.

Tác dụng: Vào cơ thể giải phóng menadion phát huy tác dụng.

Chỉ định: Chảy máu khó cầm; quá liều thuốc chống đông máu.

NL uống, tiêm (IM, IV, dưới da): 5-15 mg/24 h. TE: 5-10 mg.

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm 5 và 10 mg/ml; viên 5 mg.

Tác dụng KMM: Thừa vitamin K gây nguy cơ huyết khối.

Bảo quản: Tránh kiềm và ánh sáng.

Vitamin K₁

Tên khác: **Phylloquinone, phytomenadione**

Công thức: C₃₁H₄₆O₂ ptl: 450,7

Tên KH:

2-Methyl-3-(3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl)naphthalen-1,4-dion

Tính chất: Chất lỏng màu vàng hổ phách, nhớt; gần như không mùi.

Bị hồng trong không khí, ánh sáng.

Khối lượng riêng: 0,967; chỉ số khúc xạ khoảng 1,526.

Không hòa lẫn nước; hòa lẫn ethanol, d.m.hữu cơ, dầu béo.

Định tính:

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 327 nm (10 mg/100 ml trimethylpentan):

Pha loãng 5 lần: λ_{MAX} 285; 243; 249; 261 và 270 nm.

- Dung dịch trong methanol, thêm NaOH: màu xanh lục.

- Sắc ký lớp mỏng, so với vitamin K₁ chuẩn.

Định lượng: HPLC hoặc quang phổ UV (đo nhanh).

Tác dụng: Hoạt tính vitamin K, tương tự menadion.

Chỉ định: Tương tự Vita. K₃; đặc biệt tốt với trẻ sơ sinh.

- *Chảy máu:* Uống 2,5-10 mg/24 h; có thể 25 mg/lần.

Tiêm chậm (dưới da, IM, IV) cùng liều uống, khi cần.

- *Phòng chảy máu trẻ sơ sinh:* Tiêm IM 0,5-1 mg; mẹ 1-5 mg, trước sinh.

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm 1 mg/0,5 ml; 10 mg/ml; viên 5 mg.

Thận trọng: Tiền sử thời gian đông máu ngắn; bệnh huyết khối.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, không khí.

1.6.2 Các vitamin tan trong nước

Tên khác: Acid L- ascorbic

Công thức:

C₆H₈O₆ ptt: 176,1

Tên KH: 5-(1,2-Dihydroxyethyl)-

-3,4-dihydroxy-5H-furan-2-on

Nguồn vitamin C thiên nhiên

- *Động vật:* Tuyến nội tiết, thể vàng, sữa chứa hàm lượng cao.

- *Thực vật:* Cam, chanh, cà chua, ớt, carot...

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị chua; bột khô bền trong không khí; d.d. nước, hỗn hợp dễ bị biến màu trong ánh sáng.

Ion kim loại, chất oxy hóa chuyển vitamin C sang màu nâu.

Dễ tan trong nước; tan trong ethanol, glycerin; không tan: dmhc, dầu béo.

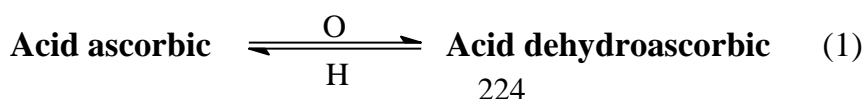
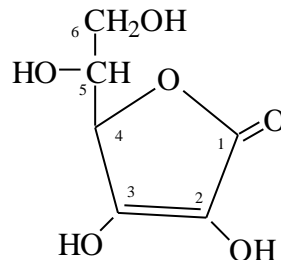
Hấp thụ UV: λ_{MAX} 243 nm; $[\alpha]_D^{20} = + 20,5^\circ$ đến $+ 21,5^\circ$.

Liên quan cấu trúc- Hóa tính:

Vòng lacton + 2 OH enolic gắn vào dây Δ , tạo cụm *en-diol*; các H linh động cho tính acid \approx acid carboxylic.

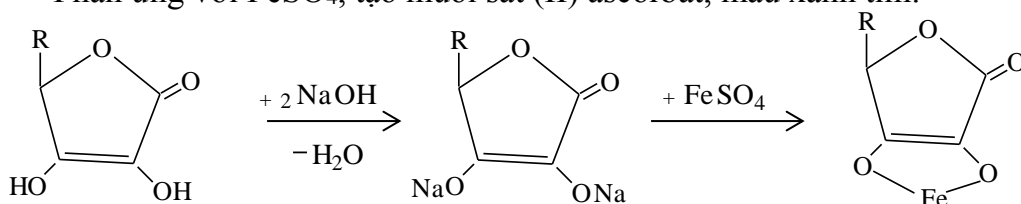
Cụm *en-diol* có tính thuận nghịch oxy hóa- khử, hoạt tính sinh học.

Vitamin C



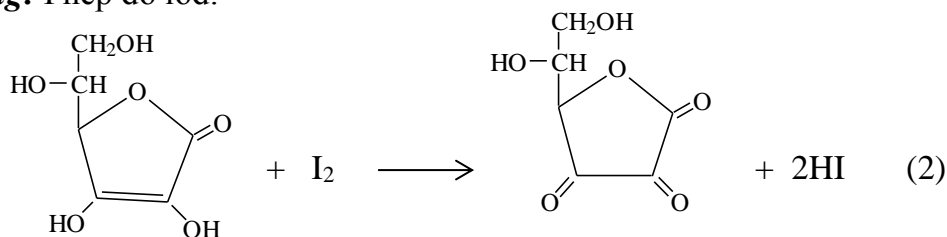
Định tính:

- Phản ứng với FeSO_4 , tạo muối sắt (II) ascorbat, màu xanh tím:



- Phản ứng trực tiếp với AgNO_3 , cho màu nâu và giải phóng Ag.

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 243 nm; $E^{1\%}_{1\text{cm}}$ 545-585 (nước).

Định lượng: Phép đo iod:

Acid dehydroascorbic

Dung dịch chuẩn là dung dịch iod 0,05 M; chỉ thị hồ tinh bột.

Hoạt tính sinh học:

Nhờ cặp oxy hóa-khử (1) của vitamin C:

- Duy trì tính đàn hồi bền thành mạch máu.
- Tăng hấp thu Fe^{2+} tạo hồng cầu; tăng tính kháng nhiễm khuẩn.
- Tăng độ bền liên kết tổ chức xương-khớp, răng, da, niêm mạc.
- Có thể cần cho tăng tiết hormon tuyến thượng thận.
- Liều cao: hạ glucose/huyết, kìm hãm tế bào ung thư.

Chỉ định:

- Bệnh scorbut, dễ chảy máu (sốt xuất huyết).
- Phối hợp điều trị chấn thương, nhiễm khuẩn, ung thư, diabet.
- Thiếu máu nhược sắc thiếu sắt: Uống kèm thuốc Fe (II).

Liều dùng:

- Điều trị: Người lớn uống 100-600 mg/24 h.
- Ung thư, lao phổi: Uống 1 g/24 h; đợt 7-10 ngày.
- Bổ sung thiếu vitamin C: Người lớn uống 50-100 mg/24 h.

Độc tính: Không độc. Thừa sẽ tích lũy ở gan và thận.

Tác dụng phụ (khi lạm dụng):

Gây sỏi oxalat thận, sỏi mật nếu dùng vitamin C liên tục, liều cao.

Giảm hoạt tính heparin, rút ngắn thời gian đông máu.

Mang thai lạm dụng vita. C tạo cho thai nhi dễ bị scorbut sau này.

Dạng bào chế: Viên 25-500 mg. D.d. tiêm 50 và 100 mg/ml.

Bảo quản: Đựng trong bao bì kín; tránh ánh sáng, không khí.

Chống oxy hóa cho các dạng bào chế.

*** Một số dẫn chất của vitamin C**

1. Natri ascorbat

Công dụng: Làm chất chống oxy hóa, ổn định dược phẩm và thực phẩm.

2. Ascorbyl palmitat

Công thức: $C_{22}H_{38}O_7$ pttl : 414,5

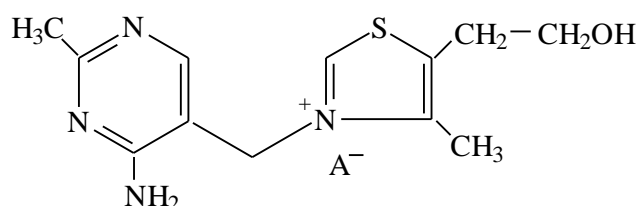
Công dụng: Bào chế viên vitamin C giải phóng chậm;

Làm chất chống oxy hóa bảo quản dược phẩm và thực phẩm.

Thiamin (Vitamin B₁)

Tên khác: Vitamin antiberiberic

Cấu trúc:



Khung pyrimidin liên kết thiazol qua cầu methylen với ammonium IV.

Nguồn thiên nhiên: Phân lập từ cám gạo, men bia ...

Thuốc vitamin B₁ điều chế bằng tổng hợp hóa học.

Vitamin B₁ dược dụng:

Thiamin hydroclorid: $[C_{12}H_{17}N_4OS]^+ .Cl^- .HCl$; tan / nước.

Thiamin hydrobromid: $[C_{12}H_{17}N_4OS]^+ .Br^- .HBr$; tan/ nước.

Thiamin nitrat: $[C_{12}H_{17}N_4OS]^+ .NO_3^-$; khó tan / nước.

Ester thiamin với acid phosphoric (ester hóa -OH phần thiazol).

Hóa tính: Bền trong pH acid; phân hủy trong pH kiềm

- Trong NaOH, thêm chất oxy hóa (H_2O_2 , kali ferricyanid...), tạo thiocrom, phát huỳnh quang màu xanh lơ dưới tia UV:

- Dung dịch nước cho tủa với các thuốc thử chung alcaloid.

Các phương pháp định lượng:

1. Phương pháp môi trường khan, dựa vào tính base của thiamin.

2. Phương pháp cân: Phản ứng thiamin với acid silicotungstic cho kết tủa thành phần xác định ($C_{12}H_{17}XN_4OS$) . $H_4(SiW_{12}O_{40})$; cân tính hàm lượng.

3. Phương pháp hóa lý: Quang phổ UV, đo huỳnh quang, HPLC...

Vai trò sinh học:

- Là Co-enzym (*thiaminpyrophosphat carboxylase*) trong chu trình Krebs chuyển hóa glucid.

- Điều hòa đường/huyết bằng tác động hoạt tính insulin trong máu.

- Tăng hoạt tính của chất truyền đạt thần kinh.

Thiếu vitamin B₁: Chuyển hóa glucid bị ngưng trệ, tích lũy acid cetonc, gây viêm dây thần kinh, giảm dẫn truyền thần kinh, teo cơ + cảm giác đau đớn, phù nề (triệu chứng beri-beri).

Chỉ định: Xem thiamin nitrat.

Độc tính: Nói chung vitamin B₁ không độc, kể cả khi thừa.

Thiamin hydroclorid

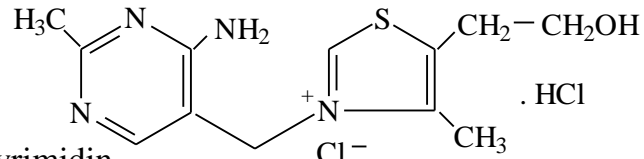
Công thức:

$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$

ptl: 337,3

Tên KH: 3-(4-Amino-2-methylpyrimidin-

-5-ylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-thiazolium clorid hydroclorid



Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, vị đắng nhẹ, mùi thơm đặc trưng.

Dễ tan trong nước; tan trong methanol, glycerol.

Dung dịch chịu tiệt trùng ở 100°C; bị hỏng nhanh ở pH > 5,5 .

Công dụng: Bào chế thuốc tiêm vitamin B₁.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, không khí.

Thiamin nitrat

Công thức: $C_{12}H_{17}N_4OS^{(+)} \cdot NO_3^{-}$ ptl: 327,4

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng; mùi đặc trưng.

Khó tan trong nước nguội, dễ tan trong nước sôi; tan ít trong ethanol.

Chỉ định:

- Viêm đa thần kinh, tê phù (triệu chứng beri-beri):

Người lớn uống 50-100 mg/lần; 3 lần/24 h, hoặc tiêm IM cùng liều trên.

Trẻ em uống 10-25 mg/lần; 3 lần/24 h

- Bổ sung thiếu hụt do mang thai, lao động nặng, uống kháng sinh...

Người lớn uống 5-10 mg/lần; 3 lần/24 h. Trẻ em uống 10 mg/24 h.

Dạng bào chế: Viên 10; 50; 100; 250 và 300 mg; Viên 3B (B₁, B₆ và B₁₂).

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

*** Các chế phẩm hoạt tính vitamin B₁ khác:**

Acetiamin, benfotiamin, bisbentiamin, cycotiamin, fursultiamine (TTFD), octotiamine (TATD), prosultiamine (DTPT), sulbutiamine

Cách dùng: Dùng thay thiamin khi cần tác dụng nhanh.

Pyridoxin (Vitamin B₆)

Nguồn thiên nhiên:

Có trong ngô, vỏ hạt ngũ cốc nói chung, men bia, sữa...;

Hàm lượng vừa trong dầu lạnh, thịt cá, mầm lúa mì.

Hoạt tính sinh học:

Là Co-enzym *decarboxylase*, *desaminase*, *glycogen phosphorinase*...
xúc tác sinh tổng hợp protein và acid amin.

Không vita. B₆: Sung tấy đau khớp chi; ezema; rụng tóc; suy thoái thần kinh.

(sau ít lần uống B₆ đã cải thiện tình trạng bệnh).

Tương tác thuốc:

Thuốc dẫn chất hydrazin: INH (chống lao), hydralazin (giãn mạch)... tạo base mới với pyridoxal, làm mất hoạt tính vitamin.

Dạng dược dụng: Muối hydroclorid hoặc phosphat.

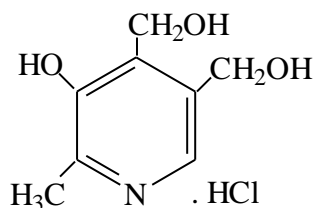
Pyridoxin hydroclorid

Tên khác: Adermin hydroclorid

Công thức:

$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ ptt: 205,6

Tên KH: (5-Hydroxy-6-methylpyridin-3,4-yl)dimethanol hydroclorid



Tính chất: Bột màu trắng, không mùi; bền với nhiệt.

Dễ tan trong nước; tan nhẹ trong ethanol; không tan trong ether.

Hóa tính: Dễ bị các chất oxy hóa phá hủy ở nhiệt độ thường.

Định tính: Phản ứng màu: Với acid phosphotungstic cho màu xanh lơ.

Định lượng:

1. Acid-base/ acid formic khan – anhydrid acetic; $HClO_4$ 0,1 M; đo điện thế.
2. Quang phổ UV: Đo ở 290 nm (HCl 0,1 M).

Dược động học: Uống hiệu quả hơn tiêm.

Chỉ định:

- Viêm thần kinh, động kinh, thiếu máu, bệnh da và niêm mạc, đau khớp v.v...
- Dùng đơn độc hoặc phối hợp vitamin nhóm B khác.
- Bổ sung lượng vitamin B₆ bị mất do uống INH, hydrazin... dài ngày:
Người lớn uống 100-200 mg/24 h /3 tuần; > duy trì 25-100 mg/24 h.
- Ngộ độc cycloserin (KS chống lao): Tiêm IM hoặc IV chậm 300 mg/24 h.

Dạng b/c: Viên 25; 50; 100; 250 và 500 mg; Thuốc tiêm 100 mg/ml. Viên 3B.

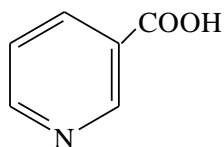
Tương tác: Giảm hiệu lực của levodopa nếu levodopa không đi kèm chất bảo vệ.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Vitamin PP (Vitamin B₃)

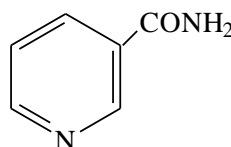
Tên khác: Gồm 2 chất: Acid nicotinic và Nicotinamid

Công thức:



Acid nicotinic

(Acid pyridin 3-carboxylic)



Nicotinamid

Nguồn thiên nhiên: Vitamin PP có trong cám gạo, men bia nên thuộc nhóm B, mang tên *vitamin B₃*. Vitamin PP còn có trong thịt nạc, cá, gan và thận.

Hoạt tính sinh học: Nicotinamid là thành phần các enzym sinh học:

NAD (nicotinamid-adenin-dinucleotit = Co-enzym I) và

NADP (nicotinamid-adenin-dinucleotit-phosphat = Co-enzym II)

cần thiết cho chu trình chuyển hóa glucid, và hoạt động tế bào.

Vitamin PP làm hạ đáng kể mức lipid/máu.

Thiếu vitamin PP gây Pellagra: Triệu chứng:

- Đốm đỏ trên da, cứng bì; loét miệng, rối loạn tiêu hóa.
- Tổn thương thần kinh gây đau dữ dội nhất là ở gan bàn chân, bàn tay.
- Thiếu máu (vì NADP giúp tạo hồng cầu).

Acid Nicotinic

Công thức: $C_6H_5NO_2$ p.tl: 123,1

Điều chế: Bằng các phương pháp:

1. Phơi nắng dung dịch nicotin, sục oxy \rightarrow acid nicotinic.
2. Oxy hóa quinolin hoặc oxyquinolin bằng $KMnO_4$.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, biến màu chậm do ánh sáng, không khí.

Tan ít trong nước; tan trong alcol sôi, dung dịch kiềm. Tính acid.

Định tính:

- Với đồng acetat: Tạo phức màu xanh lơ đậm
- Phổ IR hoặc sắc ký, so với acid nicotinic chuẩn.

Định lượng: Acid-base/nước; NaOH 0,1 M; chỉ thị phenolphthalein.

Chỉ định: Uống hiệu quả hơn tiêm.

- Pellagra (loét miệng, lưỡi...), thiếu máu tan huyết:
Người lớn uống 500 mg/24 h, chia 2-3 lần; Trẻ em: 200 mg/24 h.
- Cần hạ mức lipid/máu: Người lớn uống 600 mg/24 h.

Tác dụng KMM: Liên quan đến dùng liều cao, kéo dài.

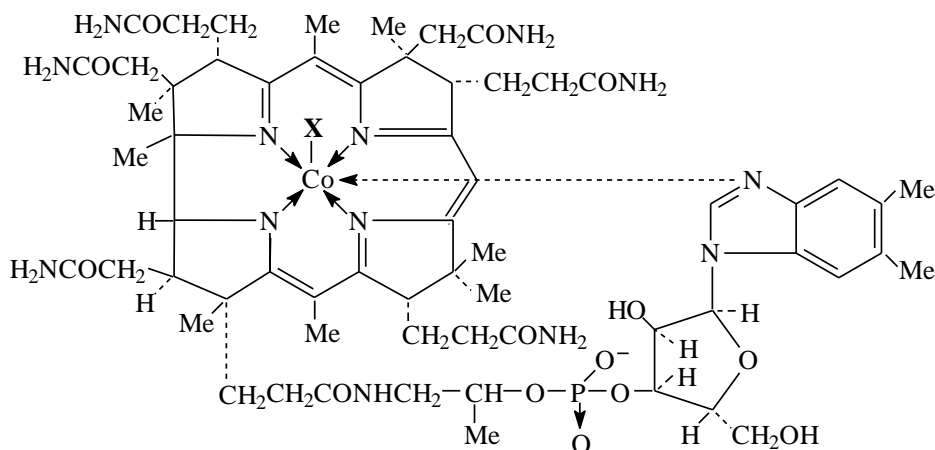
Vàng da (gan); giảm thị lực; \uparrow glucose và urê/huyết.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Vitamin B₁₂

Gồm: Cyanocobalamin, hydroxocobalamin v.v...

Công thức chung:



Hai phần liên kết amid qua cầu 1-amino isopropanol:

- Cobamid: Co^{++} gắn với các N của 4 nhân pyrolidin thế; nhóm X (CN, OH); Co liên kết phối trí với N nucleotit ngoài.

- *Nucleotit ngoài*: Nhân 5,6-dimethylbenzimidazol + ribose ester H₃PO₄.

Nhóm X: - CN, gọi là cyanocobalamin (vita. B₁₂ thực thụ).

- OH = Hydroxocobalamin, chất hoạt tính của cyanocobalamin.

Vitamin B₁₂ không chứa acid amin → không polypeptit.

Nguồn gốc: Chiết suất từ gan chất kết tinh màu hồng, hoạt tính chống thiếu máu ác tính cao; đặt tên là vitamin B₁₂ (1948).

Nguồn vitamin B₁₂ thiên nhiên:

Tìm thấy trong bột cá, nước sữa, nước ép thịt bò, gan...

Dịch nuôi cấy vi sinh, đặc biệt từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces*.

Hoạt tính sinh học:

Trong cơ thể cyanocobalamin chuyển hóa thành các chất hoạt tính:

Methylcobalamin (mecobalamin), adenosylcobalamin (cobamamide);

2 chất chuyển hóa này là coenzym trong sinh tổng hợp acid nucleic.

Methylcobalamin cùng acid folic có vai trò trong nhiều chu trình chuyển hóa quan trọng khác.

Hiện các chất mecobalamin, cobamamide được dùng trực tiếp.

Tình trạng không có B₁₂ gây ra các bệnh lý:

- Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu ác tính.

Thiếu máu sẽ trầm trọng hơn nếu thiếu cả acid folic.

- Tổn thương tủy xương không hồi phục.

- Thoái hóa thần kinh làm giảm trí nhớ và những rối loạn TK khác.

Hoạt lực: Tiêm IM 0,100 mg/24 h, sau 10 ngày đã cải thiện thiếu máu.

Liều cao hơn cải thiện bệnh thần kinh.

Dược động học: Tiêm IV không hiệu quả; chỉ uống hoặc tiêm IM;

Hấp thu cần glycoprotein (yếu tố nội) đặc hiệu ở dịch dạ dày

(thiếu máu là do thiếu yếu tố nội, không hấp thu được vita. B₁₂)

Chống chỉ định: Ung thư; bệnh thần kinh thị giác (trầm trọng thêm).

Cyanocobalamin

Công thức: CT chung, với X = CN C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P ptl: 1355,4

Tính chất: Bột kết tinh màu đỏ tói; phân hủy chậm ngoài KK, AS.

Tan/nước, alcol; không tan/ aceton, ether;

Tiệt trùng ở 120°C /15 phút không mất hoạt tính.

Mất hoạt tính nhanh: pH quá acid hoặc quá kiềm

Định tính:

- Hấp thụ UV: λ_{MAX} 278; 361 và 547-559 nm; (2,5 mg/100 ml nước).

- Sắc ký lớp mỏng, so với cyanocobal chuẩn.

Định lượng: Quang phổ UV, đo E ở 361 nm.

Chỉ định: Thiếu máu; suy thoái thần kinh (xem viên 3 B).

Liều dùng: Người lớn, tiêm IM 100 µg/24 h. Trẻ em: 30-50 µg/24 h.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Đọc thêm: Hydroxocobalamin

Công thức: Công thức chung với X = OH. (viết tắt: **HxC**)

Điều chế: Hydrogen hóa cyanocobalamin bằng H.

Các chế phẩm dược dụng:

1. Hydroxocobalamin acetat $HxC \cdot CH_3COOH$
2. Hydroxocobalamin hydroclorid $HxC \cdot HCl$
3. Hydroxocobalamin sulfat $(HxC)_2 \cdot H_2SO_4$

Đặc điểm:

- Các muối trên dễ tan trong nước; khó tan trong dung môi hữu cơ.
- Kém bền hơn cyanocobalamin, khi sấy khô có thể phân hủy một phần.

Hoạt lực tương tự cyanocobalamin nên cũng là vitamin B₁₂ và được dùng cùng liều lượng. Tuy nhiên có một vài ưu điểm: dễ dàng hơn khi pha dung dịch tiêm; khả năng gây hoại tử thần kinh thị giác thấp hơn cyanocobalamin rất nhiều. Do đó độ an toàn cao hơn.

Tự đọc: Riboflavin (Vitamin B₂)

Nguồn gốc: Có trong thực vật và động vật.

Công thức:

$C_{17}H_{20}N_4O_6$

ptl: 376,4

Tên KH: 7,8-Dimethyl-10-

-[2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]

benzo[g] pteridine-2,4-(3H, 10H)dion

Tính chất: Bột kết tinh màu vàng-vàng cam.

Khó tan trong nước, alcol; dung dịch bị biến màu do ánh sáng.

Hoạt tính sinh học: Co-enzym trong chuyển hóa sinh học; tăng hoạt tính sinh học của các vitamin nhóm B (B₁, B₆).

Triệu chứng không riboflavin:

Khô tróc môi, viêm lưỡi; tổn thương niêm mạc bao gồm âm đạo, tử cung; viêm da; cảm giác nóng ở mắt.... Các triệu chứng này cũng liên quan với thiếu vitamin B₁ và B₆.

Nhu cầu vitamin B₂ hàng ngày: 1,1-1,7 mg.

Dược động học: Uống dễ hấp thu. Tích lũy trong cơ thể khi quá thừa.

Chỉ định: Triệu chứng thiếu (không) riboflavin.

- **Điều trị:** Người lớn uống tối đa 30 mg/24 h; chia nhiều lần.

Khi cần, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch thuốc tiêm riboflavin natri phosphat, cùng liều trên (1,27 mg riboflavin natri phosphat tương đương 1 mg riboflavin).

- **Phòng thiếu hụt:** Uống mỗi ngày 1-2 mg.

Bảo quản: Tránh ánh sáng, đặc biệt với thuốc tiêm.

2. Khoáng chất

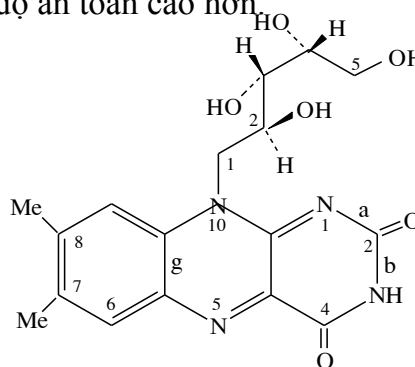
2.1 Các muối calci:

Vai trò sinh học của calci:

Thiếu hụt calci gây co cứng cơ vân (chuột rút); co thắt cơ trơn (đau bụng...).

Muối calci dược dụng: Calci chlorid, calci gluconat, calci lactat,...

Công dụng: Cung cấp calci thiếu hụt cho cơ thể.



Một số thuốc:

Calci gluconat

Công thức: $[\text{HOCH}_2-(\text{CHOH})_4-\text{COO}^-]_2 \text{Ca}^{++} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ptl: 610,5

Tính chất: Bột kết tinh hoặc hạt vón màu trắng, vị ngọt nóng.

Tan trong nước (1 g/30 ml); không tan trong dung môi hữu cơ.

Định tính:

- Ion Ca^{++} : Thêm amoni oxalat 2% vào dung dịch Ca^{2+} cho kết tủa màu trắng, tan trong HCl.
- Sắc ký lớp mỏng.

Định lượng: Phương pháp complexon.

Natri edetat 0,1 M; chỉ thị đen eriocrom T trộn trong NaCl (1 : 9).

Tác dụng: Cung cấp calci cho cơ thể.

Chỉ định: Mức calci/máu thấp (Xem CaCl_2).

Có thể uống, tiêm tĩnh mạch. (Tiêm IM dễ bị áp xe).

Liều dùng: (1 g calci gluconat \approx 2,2 mmol calci).

Người lớn uống sau ăn: 10-50 mmol calci (4,5-22 g calci gluconat).

Thiếu hụt calci nặng: Tiêm IV chậm hoặc truyền: 2,25-4,5 mmol calci (10 ml dung dịch calci gluconat 10% \approx 2,25 mmol Ca).

Tác dụng KMM: Lạm dụng sẽ tăng calci/huyết.

Bảo quản: Tránh ánh sáng.

Đọc thêm: **Calci clorid**

$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ptl : 147,02 (khan: 110,99)

Tính chất: Hạt hoặc mảng kết tinh màu trắng, dễ chảy nước.

Dễ tan trong nước và ethanol; khó tan trong dung môi hữu cơ.

Tác dụng, chỉ định:

- Khắc phục các triệu chứng thiếu hụt calci.
- Kích thích tính tự động và co bóp tim; dùng hồi sức tim.
- Dị ứng, phù Quincke (do loạn thần kinh mạch).
- Giải độc ngộ độc maggesi (calci đối kháng tác dụng với Mg)
- Người lớn, tiêm tĩnh mạch chậm: 0,5-1 g/lần (5-10 ml dung dịch 10%, tốc độ tiêm 1 ml/phút); sau 1-3 ngày tiêm nhắc lại.
- Hồi sức tim: Tiêm trực tiếp vào thất trái 2-4 ml dung dịch 10%.
- Trẻ em: Tiêm IV chậm: 25 mg/kg/lần.

Tác dụng KMM: Tiêm IV có cảm giác nóng; thoát mạch gây hoại tử lan tỏa.

Chống chỉ định: Tiêm bắp và tiêm dưới da.

Bảo quản: Tránh ẩm.

2.2 Nguyên tố vi lượng

Vai trò sinh học của một số nguyên tố vi lượng

2.2.1 Đồng (Cu):

Thiếu Cu liên quan tới nhiều dạng thiếu máu,

giảm bạch cầu trung tính và thoái hóa xương.
Dạng dùng: Cu gluconat, CuSO₄, Ca-Cu edetat...
Phòng thiếu Cu: Người lớn uống 0,5-1,5 mg Cu/ngày; trộn trong thức ăn.
Trẻ em uống 0,02 mg/kg/ngày.

2.2.2 Kẽm (Zn):

Đóng vai trò thành phần enzym chuyển hóa ở mọi tổ chức.
Thiếu Zn: Trẻ chậm lớn; khuyết tật da và màng nhày tiêu hóa; suy miễn dịch.
- Đường uống dùng Zn acetat, Zn gluconat.
- Tiêm IV: Dùng ZnCl₂, ZnSO₄
Liều dự phòng: 6,5 mg Zn/ngày.

2.2.3 Selen (Se):

Thành phần hệ enzym *glutathione peroxidase* chống phân hủy cấu trúc nội bào.

Trong cơ thể Se gắn với acid amin: Se-methionin, Se-cystein...

Thiếu Se: Liên quan bệnh cơ tim ở một số vùng địa lý.

Dạng dùng: Kali selenat, natri selenit, selen dioxid monohydrat.

Liều dự phòng: Người lớn, trẻ em > 40 kg uống 0,031 mg Se/ngày.

Trẻ nhỏ uống 0,002 mg/kg/24 h; tối đa 0,03 mg/ngày.

2.3.4 Mangan (Mn):

Chưa xác định đầy đủ vai trò. Nhưng cần thiết.

Trong cơ thể: Mn-globulin/ máu; dự trữ ở não, thận, tụy, gan.

Dạng dùng: Phức acid amin-Mn; Mn gluconat; Mn citrat; Trộn thức ăn.

Phòng thiếu Mn: Người lớn, trẻ em > 40 kg uống 0,275 mg Mn/ngày.

Trẻ em < 40 kg uống 0,001 mg Mn/kg/24 h; tối đa 15 mg/ngày.

2.3.5 Fluorine (F):

Dạng dùng: Natri fluorid (NaF).

Chỉ định:

- Bảo vệ men răng: Trộn vào thuốc đánh răng hàng ngày.
hoặc pha vào nước uống: Người lớn, trẻ em uống 0,55-2,2 mg NaF/ngày.
- Loãng xương: Uống 75 mg NaF/ngày.

Độc tính quá liều: Độc với thận; xương dễ gãy.

PHẦN 2: THỰC HÀNH

NỘI QUI PHÒNG THỰC HÀNH HÓA DƯỠC

Một số qui định:

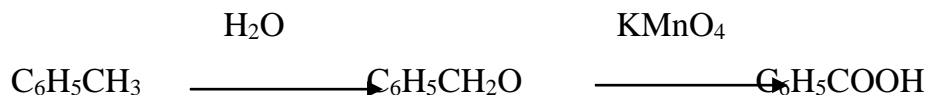
- Đi học đúng giờ: sáng 7h, chiều 13h
- Vắng học phải xin phép trước buổi học để xin phép bù
- Sinh viên đi trễ quá 15 phút xem như vắng học không phép
- Sinh viên đi trễ quá 05 phút bị trừ 2 điểm/lần
- Sinh viên chuẩn bị phòng, vệ sinh phòng thực hành sạch sẽ, sắp xếp ngăn nắp hóa chất dụng cụ.
- Sinh viên vi phạm sẽ trừ 2 điểm/lần vào bài kiểm tra
- Nhóm vi phạm cả nhóm sẽ bị trừ điểm: 2 điểm/lần vi phạm
- Sinh viên chia làm 6-8 nhóm nhỏ mỗi nhóm 2-3 sinh viên

BÀI 1: TỔNG HỢP ACID BENZOIC

I. NGUYÊN TẮC:

Axit benzoic được điều chế từ sự thủy giải benzyl corid thành benzyl alcol. Sau đó oxy hóa bằng kali permanganat

Phương trình phản ứng:



Trong công nghiệp, acid benzoic được điều chế từ sự oxy hóa trực tiếp toluen bằng KMnO_4 , K_2CrO_4 , HNO_3 dưới áp suất cao.

Ghi chú:

$$d_{\text{Benzyl alcol}} = 1.04 \text{ g/cm}^3 \quad \Rightarrow \quad C_n = 0.02 \text{ mol}$$

$$M_{\text{Benzyl alcol}} = 108 \quad M_{\text{Acid benzoic}} = 122 \quad \Rightarrow \quad m_{\text{Acid benzoic}} = 0.02 \times 122 = 2.44\text{g}$$

$$\text{Hiệu suất phản ứng} = m_{\text{tt}}/m_{\text{t}} \times 100\%$$

II. THỰC HÀNH:

1. Cho 100ml nước cất vào bình cầu 250 ml. Thêm lần lượt 7g KMnO_4 ; 2,5ml benzyl alcol và vài hạt đá bọt
2. Gắn sinh hàn nước vào bình cầu để đun hoàn lưu. Đun hỗn hợp phản ứng đến sôi nhẹ trong 90 phút. Phản ứng hoàn tất khi không còn những giọt dầu trong chất lỏng ngưng tụ ở ống làm lạnh. Để nguội, lọc dưới áp suất giảm qua giấy lọc. Làm lạnh dịch lọc trong thau nước đá.
3. Cẩn thận, thêm từ từ HCl đđ đến khi môi trường acid (thực hiện trong tủ hút)
4. Nếu dịch lọc có màu hồng tím, cho dung dịch Na_2SO_3 20% vào từ từ và lắc đều đến khi hỗn hợp mất màu chỉ còn lại tủa trắng của acid benzoic. Để hỗn hợp lạnh hoàn toàn. Lọc dưới áp suất kém. Rửa tủa với 10ml nước cất lạnh
5. Hòa tan acid benzoic trong khoảng 70ml nước sôi (đã chuẩn bị). Đun nhẹ và khuấy mạnh đến khi hỗn hợp trong suốt. Lọc nhanh hỗn hợp còn nóng trên giấy lọc xép. Phễu và giấy lọc được tráng bằng nước sôi. Để nguội. Sau đó làm lạnh trong nước đá để kết tinh hoàn toàn. Lọc dưới áp suất kém. Rút khô. Sấy ở 60°C . Tính hiệu suất.

BÀI 2: KIỂM ĐỊNH ACID BENZOIC

I. TÍNH CHẤT:

Axit benzoic là chất rắn kết tinh, có nhiệt độ nóng chảy 122°C, ít tan trong nước lạnh, tan tốt trong nước nóng và một số dung môi hữu cơ như benzen, clorofom, axeton, metanol.

II. Chuẩn bị:

Nước sôi 500 ml

IV. THỰC HÀNH:

1. Định tính:

- Hòa tan 0,1g chế phẩm trong 1ml dung dịch natri hydroxyd 0,1N (TT) và thêm nước vừa đủ 10ml. Thêm vài giọt FeCl_3 10%: dung dịch có tủa vàng nâu.

2. Kiểm tinh khiết:

2.1 Tạp hữu cơ:

- Hòa tan 0,50g chế phẩm trong 5ml acid sulfuric đậm đặc (TT) và để yên trong 5 phút. Dung dịch thu được không được có màu thâm hơn màu mẫu V₅

2.2 Các chất khử Kali permanganat :

- Thêm từng giọt dung dịch Kali permanganat 0,1N vào 100ml nước đang sôi đã được acid hóa bằng acid sulfuric loãng (TT) đến khi màu đỏ xuất hiện và bền vững trong 30 giây (**Thực hiện trong bình nón 250 ml**)

- Hòa tan 1,0g chế phẩm trong dung dịch đang nóng trên và chuẩn độ bằng dung dịch kali permanganat 0,1N đến khi có màu hồng bền vững trong 15 giây. Lượng kali permanganat 0,1N dùng không được quá 0,5ml (< 10 giọt)

2.3 Kim loại nặng (Thử chì) : không được quá 0,001%

- Pha 50ml dung dịch chế phẩm 5% trong ethanol 96⁰ (bình định mức).

- **Ống thử** : lấy 10ml dung dịch trên, thêm 2ml dung dịch đệm acetat pH 3,5.

- **Ống đối chiếu** : gồm 5ml ethanol 96⁰ trộn đều với 5ml dung dịch chuẩn chì 1 phần triệu và 2ml dung dịch chế phẩm, thêm 2ml đệm acetat pH 3,5.

- Thêm 1,2ml dung dịch thioacetamid (TT) vào 2 ống thử và đối chiếu, lắc đều, để yên trong 2 phút. So sánh màu tạo thành trong ống thử với màu ống đối chiếu: ống thử không được đậm màu hơn ống đối chiếu (quan sát trên nền trắng, nhìn từ trên xuống).

3. Định lượng :

- Hòa tan một lượng chế phẩm được cân chính xác khoảng 0,200g trong 20ml ethanol 96⁰ (TT) đã trung tính hóa bằng natri hydroxyd 0,1N với chỉ thị phenolphthalein (CT), thêm 20ml nước và vài giọt phenolphthalein (CT), chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1N.

1ml natri hydroxyd 0,1N tương ứng với 0,01221g $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$.

Hướng dẫn cách trung tính hóa alcol :

Lấy khoảng 20ml ethanol 96⁰, thêm vào đó 1-2 giọt phenolphatalein, nếu dung dịch không màu, nhỏ từ từ từng giọt dung dịch NaOH 0,1N cho đến khi vừa xuất hiện màu hồng bền trong 30 giây

BÀI 3: TỔNG HỢP ASPIRIN

I. NGUYÊN TẮC:

Aspirin được điều chế từ sự acetyl hóa trực tiếp acid salicylic bằng anhydrid acetic. Phương trình phản ứng:



II. THỰC HÀNH:

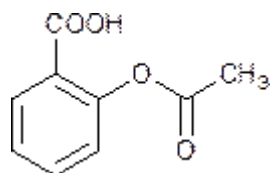
1. Tổng hợp Aspirin:

- Cân 2,5 g acid salicylic cho vào erlen 250 ml đã sấy khô.
- Lấy bằng pipet 3,5 ml anhydrid acetic, cho tiếp vào erlen, lắc cho tan.
- Thêm 1 giọt H₂SO₄ đđ, lắc đều.
- Đun cách thủy erlen trên bếp cách thủy ở nhiệt độ 70⁰C trong 30 phút, thỉnh thoảng lắc đều.
- Làm nguội erlen đến nhiệt độ phòng.
- Chuẩn bị một becher 250ml có chứa sẵn 20 ml nước lạnh.
- Rót hỗn hợp trong erlen vào becher có sẵn nước lạnh.
- Làm lạnh becher trong 20 phút, tinh thể xuất hiện.
- Lọc tinh thể qua phễu lọc áp suất kém.

2. Tinh chế:

- Chuẩn bị một becher 50 ml có chứa 10ml cồn và 10 ml H₂O.
- Đưa sản phẩm rắn thu được vào becher.
- Đun cách thủy cho sản phẩm tan hoàn toàn.
- Làm nguội, làm lạnh, tinh thể sẽ kết tinh.
- Lọc sản phẩm qua phễu lọc áp suất kém.
- Sấy sản phẩm ở 100⁰C.
- Cân sản phẩm, cho vào chai thu hồi.

BÀI 4: KIỂM ĐỊNH ASPIRIN



$C_9H_8O_4$: 180,2

Acid acetylsalicylic là acid 2-acetoxybenzoic, phải chứa từ 99,5 đến 101,0% $C_9H_8O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

I. TÍNH CHẤT

Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng, không mùi hoặc gần như không mùi. Khó tan trong nước

II. THỰC HÀNH

1. Định tính

Đun sôi 0,2g chế phẩm với 4 ml dung dịch natri hydroxyd 10% (TT), để nguội

Thêm 5 ml dung dịch Acid sulfuric 10% (TT) => Tủa kết tinh được tạo thành

Thêm 1 giọt dung dịch $FeCl_3$ 5% → dung dịch sẽ có màu tím

2. Thử tinh khiết

2.2. Thử tinh khiết

2.2.1. Pha dung dịch A: 4%

Cân chính xác 2,0g chế phẩm hòa tan với 50ml nước cất trong becher, đun sôi trong 5 phút, để nguội rồi **lọc** vào bình định mức 50ml, tráng lọc để bổ sung nước đến thể tích mong muốn. Lấy dịch lọc (dung dịch A) để làm các kiểm định dưới đây.

2.2.2. Giới hạn clorid, không được quá 0,015%

- Ống thử: cho 8,3 ml dung dịch A, thêm nước cất vừa đủ 16ml.

- Ống chuẩn: cho 10ml dung dịch chuẩn clorid 5ppm (10ml chứa 0,05mg clorid) thêm nước cất vừa đủ 16ml.

Cho vào mỗi ống thử và ống chuẩn 0,5ml HNO_3 30%; 0,5ml dung dịch $AgNO_3$ 2%, lắc đều. Sau 5 phút, so sánh độ đục của 2 ống: ống thử **không được đục hơn** ống chuẩn.

2.2.3. Giới hạn sulfat, không được quá 0,04%

- Ống thử: cho 9,4 ml dung dịch A, thêm nước cất vừa đủ 16ml.

- Ống chuẩn: cho 15ml dung dịch chuẩn sulfat 10ppm (10ml chứa 0,1mg sulfat) thêm nước cất vừa đủ 16ml.

Cho vào mỗi ống thử và ống chuẩn 0,5ml HCl 3M; 1ml dung dịch $BaCl_2$ 5%, lắc đều.

Sau 5 phút, so sánh độ đục của 2 ống: ống thử **không được đục hơn** ống chuẩn.

2.2.4. Giới hạn acid salicylic tự do, không được quá 0,1%

Pha dung dịch acid salicylic chuẩn: hòa tan 10mg acid salicylic (TT); 0,1ml acid acetic băng (TT) và ethanol 96° (TT) cho vừa đủ 100ml (Pha 50 đủ dùng)

- Ống thử: hòa tan 0,1g chế phẩm trong 5ml ethanol 96° lắc đều, thêm ngay 15ml nước cất lạnh.

- Ống chuẩn: cho 1ml dung dịch acid salicylic chuẩn, 4ml dung dịch ethanol 96° (TT), 15ml nước cất lạnh.

Cho vào mỗi ống thử và ống chuẩn 0,05ml dung dịch FeCl_3 0,5% (TT), lắc đều. Sau 1 phút, so sánh màu của 2 ống: ống thử **không được có màu thâm hơn** màu của ống chuẩn.

2.3. Định lượng

a. Trung tính hóa alcol

Trong erlen cho 10ml alcol, thêm 2 giọt phenolphtalein. Nếu alcol không màu thì cho từng giọt dung dịch NaOH 0,1N cho đến khi xuất hiện màu hồng nhạt.

b. Chuẩn độ

Hòa tan chính xác 0,5g chế phẩm trong 10 ml ethanol đã trung tính hóa với NaOH 0,1N với chỉ thị phenolphtalein. Làm lạnh dung dịch đến 8-10°C, thêm vài giọt phenolphtalein, chuẩn độ dung dịch này với dung dịch NaOH 0,1N.

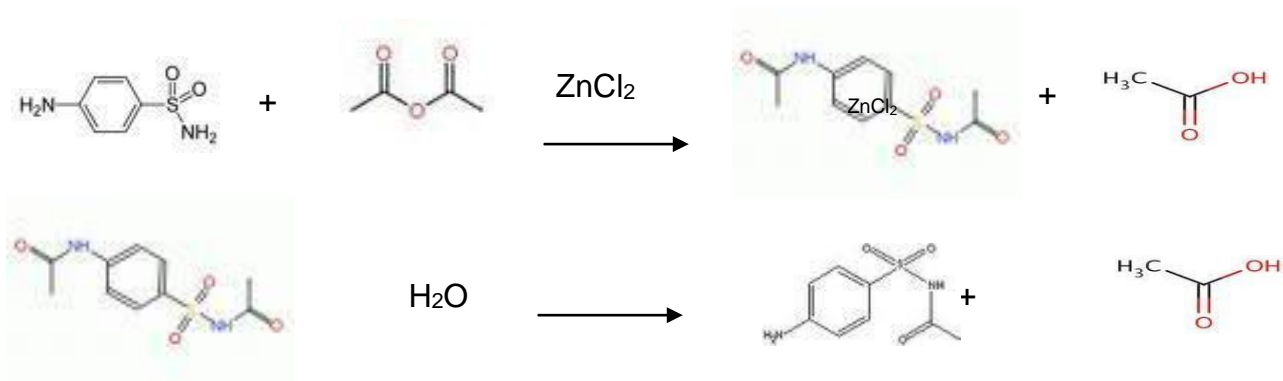
1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 0,01802g $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$

BÀI 5: TỔNG HỢP SULFACETAMID

I. NGUYÊN TẮC:

Sulfacetamid được điều chế từ sulfanilamid bằng phản ứng acetyl hóa và thủy phân không hoàn toàn.

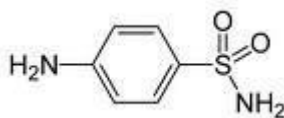
Phương trình phản ứng:



II. THỰC HÀNH:

- Chuẩn bị nồi cách thủy ở nhiệt độ $70-80^{\circ}C$.
- Erlen 100ml: Cho 5g sulfanilamid vào Thêm lần lượt 8ml anhydrid acetic và 2-3ml dung dịch $ZnCl_2$ 50% trong acid acetic băng. Khuấy đều và giữ nhiệt độ cách thủy $70-80^{\circ}C$ trong khoảng 30 phút.
- Phản ứng kết thúc khi sản phẩm thu được tan trong dung dịch NH_4OH đđ, nhưng không tan trong dung dịch HCl 10%. (SV lấy một ít sản phẩm (rắn) hòa tan trong 10ml amoniac đđ và 10ml HCl 10%). Thêm 50ml nước cất vào, khuấy đều. Lọc dưới áp suất giảm thu kết tủa.
- Chuyển kết tủa thu được vào becher 100ml, thêm 25ml dung dịch NaOH 40%, điều chỉnh nhiệt độ phản ứng lên $50^{\circ}C$ trên cách thủy, thỉnh thoảng khuấy đều (khoảng 60-90 phút). Phản ứng kết thúc khi một ít sản phẩm (dạng lỏng) cho vào dung dịch 10ml HCl 10% dư : phải hòa tan hoàn toàn (Ổng nghiệm).
- Trung hòa sản phẩm bằng HCl đđ đến pH =3-4: tủa tạo thành. Tiếp tục thêm HCl 10% cho đến khi sản phẩm tan hết (pH=1).
- Thêm than hoạt để tẩy trắng (Không cần cũng được) và lọc trên phễu thường lấy dịch lọc.
- Trung hòa dịch lọc bằng NaOH 10% cho đến pH = 3-4 : Sulfacetamid kết tủa (ngâm lạnh 5 phút giúp kết tinh hoàn toàn).
- Lọc dưới áp suất kém và rửa sulfacetamid bằng 20ml nước cất. Sấy khô ở $60^{\circ}C$. Tính hiệu suất.

BÀI 6: KIỂM ĐỊNH SULFANILAMID



I. TÍNH CHẤT :

- Bột kết tinh trắng, không mùi, độ chảy 163-167⁰C.
- Ít tan trong nước, tan trong cồn, dễ tan trong aceton. Không tan trong benzen, cloroform. Sulfanilamid tạo muối tan trong nước với các dd acid và kiềm.

II. CHUẨN BỊ

- **DD beta-naphtol:** 0.85g beta-naphtol + vđ 50ml NaOH 10% (pha trước khi dùng)

III. THỰC HÀNH:

1. Định tính

1.1 Phản ứng với dd β - naphtol:

Hòa tan 100mg chế phẩm (bằng hạt bắp) vào 2ml HCl 10% (Bình nón 50ml). Làm lạnh trong nước đá (**Ngâm 3-5 phút**). Thêm 5ml dung dịch NaNO₂ 1%, lấy 1ml dung dịch này, cho thêm 5ml dung dịch β -naphtol trong kiềm (pha ngay khi dùng), sẽ hiện màu đỏ thắm.

1.2 Phát hiện sulfaniamid bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng:

Chấm mẫu thử:

- Dùng mao quản chấm các mẫu thử và đối chiếu lên bản mỏng, cách mép dưới khoảng 1 cm và mỗi vết chấm cách nhau 1 cm, đường kính mỗi chấm không được lớn hơn 2mm (hình 2).
- Mỗi vết nên chấm nhiều lần, mỗi lần chấm xong phải sấy khô ngay bằng máy sấy tốc.

Triển khai sắc ký:

- Cho vào bình sắc ký 14ml hỗn hợp dung môi ety acetat- metanol- amoniac đđ (8,5:3: 2,5).
- Đặt bản mỏng vào bình triển khai sao cho vết chấm cao hơn mực dung môi. Đậy nắp bình lại.
- Triển khai đến khi mức dung môi cách bìa trên 0,5cm. Lấy bản mỏng ra khỏi bình, sấy khô dung môi bằng máy sấy tốc.

Phát hiện vết sắc ký: phun lên bản mỏng dung dịch p- dimethylamino benzaldehyd (PDAB). Làm khô ngay bằng máy sấy tốc, những vết màu sẽ hiện ra. So sánh R_f của Sulfamid cần định tính với các sulfamid đối chiếu. kết luận tên của sulfamid cần xác định.

2. Giới hạn tạp chất:

Pha dung dịch thử (A): 1%

- Cho khoảng 100ml nước cất vào becher 250ml. Đun sôi 5 phút, làm lạnh trong thau nước đến nguội.

- Cân chính xác 500mg chế phẩm. Hòa tan với 50ml nước cất đã đun sôi để nguội, lọc vào bình định mức 50ml, thu được dung dịch (A) 1%. Dùng dung dịch này để làm các kiểm định dưới đây:

2.1 Giới hạn acid-kiềm: Dung dịch (A) phải trung tính với giấy quì.

2.2 Giới hạn clorid: không quá 0,02 % (< 200 ppm)

Nguyên tắc: tùy theo nồng độ, ion clorid cho với dung dịch AgNO_3 2% một kết tủa trắng hay đục, không tan trong HNO_3 loãng.

Tiến hành:

- Ống dung dịch thử: cho 10ml dung dịch A, thêm nước cất vừa đúng vạch 16ml.

- Ống dung dịch chuẩn: cho 10ml dung dịch chuẩn thêm nước cất đến vạch 16ml. (10ml chứa 0,02 mg clorid).

- Cho vào mỗi ống (thử và chuẩn) 0,5ml dd HNO_3 30%, 0,5 ml dd AgNO_3 2%. Lắc đều, sau 5 phút so sánh 2 ống. Dung dịch thử không đục hơn dung dịch chuẩn, (quan sát trên nền đen, nhìn từ trên xuống, theo trục ống).

2.3 Giới hạn sulfat: không quá 0,05% sulfat (<500ppm).

Nguyên tắc: tùy theo nồng độ, ion sulfat cho với dung dịch BaCl_2 5% kết tủa trắng hay đục, không tan trong HCl loãng.

Tiến hành:

- Ống thử: cho 10ml dd (A) (pipet), Thêm nước cất vừa đúng vạch 16ml.

- Ống chuẩn: cho 10ml dd chuẩn sulfat, thêm nước cất vừa đúng vạch 16ml. (5ml chứa 0,01 mg sulfat).

- Cho vào mỗi ống (thử và chuẩn) 0,5 ml HCl 3M, 1ml BaCl_2 5%. Lắc đều, để yên trong 10 phút. So sánh 2 ống. (cách quan sát: như phần kiểm định clorid). Ống thử không đục hơn ống chuẩn.

3. Định lượng:

Cân chính xác khoảng 0,25g $\pm 5\%$ (P) chế phẩm, hòa tan trong 10ml nước và 10ml HCl loãng (TT). Làm lạnh hỗn hợp trong nước đá đến $t^\circ < 5^\circ\text{C}$. Chuẩn độ dung dịch sulfanilamid bằng NaNO_2 0,1N. Điểm tương đương được xác định bằng chỉ thị ngoại (giấy tẩm KI và hồ tinh bột).

Cách xác định điểm tương đương:

Trong quá trình định lượng dùng đũa lấy một ít dung dịch chuẩn độ nhỏ lên giấy chỉ thị, quan sát màu và thời điểm chuyển màu. Ngưng chuẩn độ khi giấy chỉ thị chuyển sang màu xanh tím tức khắc. Để yên 2 phút lặp lại cách thử trên nếu vẫn cho màu xanh tím tức khắc thì kết thúc định lượng (n ml)

Song song tiến hành với mẫu trắng (không chứa sulfanilamid): (n'
ml) Tỷ lệ phần trăm Sulfanilamid được tính theo công thức:

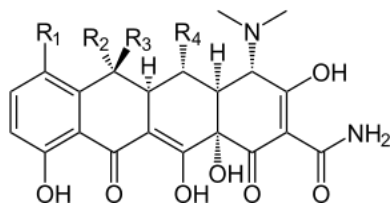
$$\frac{(n' - n) \cdot 1,722}{P}$$

n', n: thể tích (ml) NaNO₂ 0,1 N dùng định lượng mẫu trắng và
mẫu thử P: khối lượng sulfanilamid chuẩn độ

Chế phẩm phải chứa ít nhất 99% Sulfanilamid

BÀI 7: ĐỊNH TÍNH CÁC CYCLIN, PENICILLIN, CHLORAMPHENICOL, STREPTOMYCIN SULFAT, VITAMIN B₁, B₆

A. ĐỊNH TÍNH CÁC CYCLIN:



I. TÍNH CHẤT:

1. Tetracyclin hydroclorid: C₂₂H₂₄N₂O₈, HCl

Bột tinh thể vàng, không mùi, vị đắng.

Tan trong 10 phần nước, dung dịch trong nước về sau vẫn đục do phóng thích tetracyclin bazo. Tan trong 100 phần cồn 95⁰

2. Oxytetracyclin hydroclorid: C₂₂H₂₄N₂O₉, HCl

Bột tinh thể vàng, không mùi, vị đắng.

Tan trong 3 phần nước, dung dịch trong nước về sau vẫn đục do phóng thích oxytetracyclin bazo. Khó tan trong cồn.

3. Doxycyclin hydroclorid: C₂₂H₂₄N₂O₈, HCl, 1/2H₂O

Bột tinh thể vàng.

Tan trong 3 phần nước, 4 phần methanol, tan chậm trong ethanol, không tan trong cloroform, etc. Tan trong dung dịch kiềm carbonat.

4. Clotetracyclin hydroclorid: C₂₂H₂₃N₂O₈Cl, HCl

Bột tinh thể vàng, không mùi, vị đắng.

Rất ít tan trong nước, ít tan trong cồn, không tan trong cloroform, etc.

II. THỰC HÀNH:

1. Phản ứng định tính chung:

Thực hiện cùng lúc với các chế phẩm.

1.1. Phản ứng màu với Fe:

- Hòa tan một ít chế phẩm (bằng hạt gạo) trong 1ml nước.

- Thêm 2 giọt hỗn hợp gồm 9ml ethanol và 1ml dung dịch FeCl₃ 10%. Các cyclin cho màu nâu sậm.

1.2. Phản ứng khử với thuốc thử Fehling :

- Lấy một ít chế phẩm (bằng hạt gạo) hòa tan trong 2ml NaOH 0,1N. Thêm 1,0ml thuốc

thử Fehling, đun nóng. Cho màu xanh lá (quan sát nhanh), rồi rửa đỏ Cu_2O tạo thành.
Riêng

doxycyclin cho màu xanh lá cây đậm.

2. Phản ứng định tính phân biệt :

Thực hiện cùng lúc với các chế phẩm.

2.1 Phản ứng màu H_2SO_4 đậm đặc :

- Tetracyclin: cho màu tím, thêm nước chuyển thành màu vàng sẫm.
- Oxytetracyclin: cho màu đỏ thẫm, thêm nước chuyển thành màu vàng.
- Doxycyclin: cho màu vàng.
- Clotetracyclin: cho màu xanh dương, chuyển thành xanh lá cây rồi xanh thẫm (màu rêu bản). Thêm nước chuyển thành màu vàng nâu.

2.2 Phản ứng phát huỳnh quang:

Trong ống nghiệm, cho chế phẩm vào (khoảng hạt gạo). Thêm 10ml dung dịch NaOH 0,1N. Thâm dung dịch chế phẩm vào giấy lọc, sấy khô ở 60°C . Soi dưới đèn tử ngoại 360 nm.

Kết quả:

- Tetracyclin: huỳnh quang vàng
- Oxytetracyclin: huỳnh quang vàng
- Doxycyclin: huỳnh quang vàng
- Clotetracyclin: huỳnh quang xanh lơ

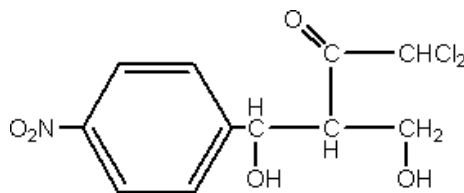
3. Phản ứng xác định muối hydroclorid:

Hòa 0,1g chế phẩm với 5ml nước trong ống nghiệm. Lọc. Thêm vào dung dịch lọc 3 giọt HNO_3 10%. 3 giọt dung dịch AgNO_3 5%. Các muối hydroclorid cho tủa trắng, vón.

B. ĐỊNH TÍNH CHLORAMPHENICOL:

I. TÍNH CHẤT:

- Bột kết tinh trắng, trắng xám hay trắng vàng, không mùi, vị rất đắng.
- Độ hòa tan: dễ tan trong cồn, aceton, ethylacetal, propylenglycol. Hơi tan trong ete và cloroform. Khó tan trong nước (1 phần 400 ở 25°C)
- Độ chảy tức thời: $148-151^\circ\text{C}$



II. THỰC HÀNH:

- Lắc một ít cloramphenicol với 2ml dung dịch NaOH 10%, đun cách thủy sẽ hiện màu vàng. Tiếp tục đun cách thủy, màu chuyển dần sang cam.
- Đun đến sôi: chức amin bị thủy phân, đồng thời nitơ ở mạch ngang bị tách ra dưới dạng NH₃ (phát hiện qua mùi hoặc giấy quỳ đỏ) và có kết tủa đỏ gạch
- Dung dịch để nguội, acid hóa bằng HNO₃ loãng (2-3ml) . Lọc bỏ kết tủa. Dịch lọc thêm vài giọt AgNO₃ 2%: có tủa trắng tạo thành.

C. ĐỊNH TÍNH STREPTOMYCIN SULFAT

I. TÍNH CHẤT:

- Bột trắng, không mùi, vị đắng
- Dễ chảy nước, bền vững trong môi trường acid nhẹ, dễ bị phân hủy khi đun trong dung dịch acid hay kiềm.
- Dễ tan trong nước, không tan trong cồn, metylic, ether, clorofom

II. THỰC HÀNH:

1. Phản ứng do nhóm Guanidin:

Lấy một ít chế phẩm (bằng hạt gạo) thêm 1ml NaOH 30%, đun sôi, hơi bốc lên làm xanh giấy quỳ đỏ đã thấm ẩm bằng nước.

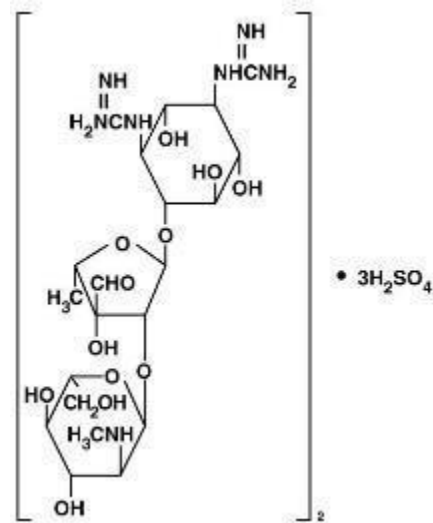
2. Phản ứng do streptoza:

Lấy 5ml streptomycin sulfat (dung dịch A pha ở phần định lượng), thêm 1ml NaOH 1N, cách thủy sôi 5 phút, dung dịch có màu vàng. Để nguội, thêm 1ml phen sắt amoni 4% trong H₂SO₄ 2N: dung dịch có màu tím

3. Phản ứng do nhóm sulfat:

Cho với BaCl₂ một kết tủa trắng, không tan trong HCl 5% loãng

Cho vào ống nghiệm 1 ít chế phẩm, thêm 1-2 ml nước, thêm 5 giọt HCl 3M, sau đó thêm 5 giọt BaCl₂ sẽ xuất hiện kết tủa trắng

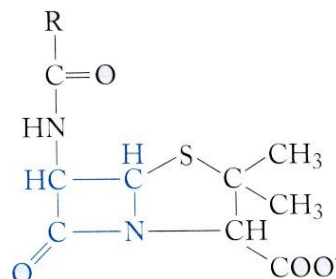


D. ĐỊNH TÍNH CÁC PENICILIN:

I. TÍNH CHẤT:

1. Natri và Kali benzyl Penicilin: (R: C₁₆H₁₇O₄N₂SNa)

- Bột kết tinh trắng, vị đắng, mùi đặc biệt.
- Dễ tan trong nước, cồn
- Dễ bị chảy nước khi tiếp xúc với không khí ẩm.



2. Phenoxyethyl Penicilin: (R: C₁₆H₁₈O₅N₂S)

- Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng hơi chua.
- Rất ít tan trong nước, tan trong cồn, aceton, cloroform, dung dịch kiềm
- Không bị chảy nước

3. Ampicilin: (R: C₁₆H₁₉O₄N₃S)

- Bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng hơi chua.
- Rất ít tan trong nước, hầu như không tan trong cồn 95⁰, ether, clorofom, aceton và các dầu không bay hơi.

II. THỰC HÀNH:

1. Phản ứng định tính chung:

Làm cùng 1 lúc 3 chế phẩm trên 3 mặt kính đồng hồ khác nhau (làm riêng từng mặt kính)

- Lấy vài tinh thể chế phẩm (hạt gạo) cho lên mặt kính đồng hồ.
- Thêm 1 giọt dung dịch có chứa 1 ml dung dịch hydroxylamin hydroclorid 1N và 0,3 ml dung dịch NaOH 1 N. Trộn đều.
- Sau 2- 3 phút, cho vào hỗn hợp một giọt dung dịch acid acetic 1 N. Trộn thật kỹ. Thêm 1 giọt dung dịch Cu II: cho tủa xanh ngọc.

2. Phản ứng định tính phân biệt:

Làm cùng 1 lúc 3 chế phẩm

2.1 Phản ứng màu với H₂SO₄đđ:

Cho vài tinh thể chế phẩm lên mặt kính đồng hồ thêm 1 giọt H₂SO₄đđ

- Penicilin G: cho màu vàng nhạt
- Penicilin V: cho màu vàng cam
- Ampicilin: cho màu vàng chanh

2.2 Phản ứng với thuốc thử Fehling:

Cho vài tinh thể chế phẩm vào ống nghiệm, thêm 1 ml nước, lắc đều. Sau đó thêm 2 ml hỗn hợp gồm 2 ml thuốc thử Fehling và 6 ml nước:

- Penicilin G: sau 5 phút chuyển dần sang xanh lá
- Penicilin V: không có phản ứng
- Ampicilin: cho màu đỏ tím (sau 5 phút đỏ càng dễ nhận thấy)

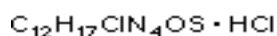
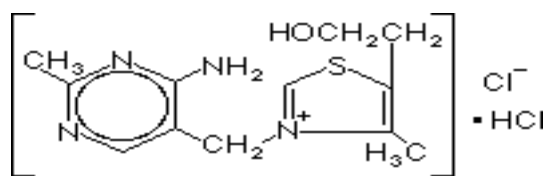
2.3 Phản ứng với Formandehyd trong H₂SO₄

Cho vài tinh thể chế phẩm vào ống nghiệm, thêm 1 ml nước. Thêm 1 ml Formandehyd trong H₂SO₄

- Penicilin G: cho màu vàng
- Penicilin V: màu đỏ tía
- Ampicilin: không màu

E. ĐỊNH TÍNH VITAMIN B₁, B₆

I. VITAMIN B₁



1. Tính chất

- + Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt, mùi đặc biệt, vị đắng.
- + Độ hoà tan: rất dễ tan trong nước, tan được trong glycerin, hơi tan trong cồn, không tan trong ether.
- + Điểm chảy 246 – 252⁰C kèm theo sự phân huỷ.

2. THỰC HÀNH

Pha dung dịch thử: hoà tan trong 200 mg chế phẩm trong 10 ml nước cất, được dung dịch A. Thực hiện các phản ứng sau:

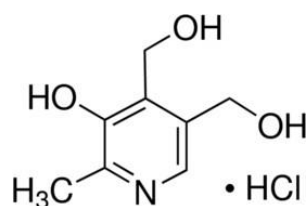
2.1 Với Kali ferricyanid

Lấy 5 ml dung dịch A, thêm: 1 ml dung dịch NaOH 10%, 0,5 ml dung dịch kali ferricyanid 5%, 2 ml cồn butylic. Lắc mạnh trong 1-2 phút. Lớp cồn sẽ có huỳnh quang tím xanh, hiện rõ khi soi UV (cũng có thể quan sát dưới ánh sáng mặt trời nhưng cường độ phát quang yếu hơn). Khi acid hoá, huỳnh quang mất đi và hiện rõ khi kiềm hoá trở lại.

2.2 Với AgNO₃

- Lấy 2 ml dung dịch A, thêm: 2 ml nước, 5 giọt HNO₃ 30%, vài giọt dung dịch AgNO₃ 2%: sẽ xuất hiện tủa trắng, vón cục, tan trong dung dịch amoniac.

II. VITAMIN B₆:



1. TÍNH CHẤT

Bột kết tinh nhỏ, trắng không mùi, vị hơi đắng, hơi chua. Dễ tan trong nước. Ít tan trong cồn, không tan trong ether. Điểm chảy 203 – 206⁰C (bị phân huỷ khi do điểm chảy, cho nhiệt độ tăng với tốc độ 5⁰C/phút)

2. THỰC HÀNH

Pha dung dịch A: cân khoảng 0,01g chế phẩm rồi hoà tan trong 10 ml nước cất.

2.1 Với sắt (III) clorid

Lấy 1 ml dung dịch A, thêm vài giọt (2-3 giọt) FeCl_3 10%, sẽ xuất hiện màu đỏ.

Thêm vài giọt H_2SO_4 10% => màu đỏ phai dần.

2.2 Với AgNO_3

Lấy 2ml dung dịch A, thêm: 2ml nước, 5 giọt HNO_3 30%, vài giọt 5 giọt dung dịch AgNO_3 2%: sẽ xuất hiện tủa trắng, vón cục, tan trong dung dịch amoniac.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Đại học y dược TPHCM, năm 2017, Dược lý học, nhà xuất bản y học*
- 2. Bộ Y Tế, năm 2018, Dược thư quốc gia, nhà xuất bản y học Hà nội.*
- 3. PGS.TS Lê Minh Trí, Bộ Y Tế, năm 2010, Hóa dược 1, nhà xuất bản giáo dục Việt Nam*
- 4. PGS.TS Trương Phương, Bộ Y Tế, năm 2011, Hóa dược 2, nhà xuất bản giáo dục Việt Nam*