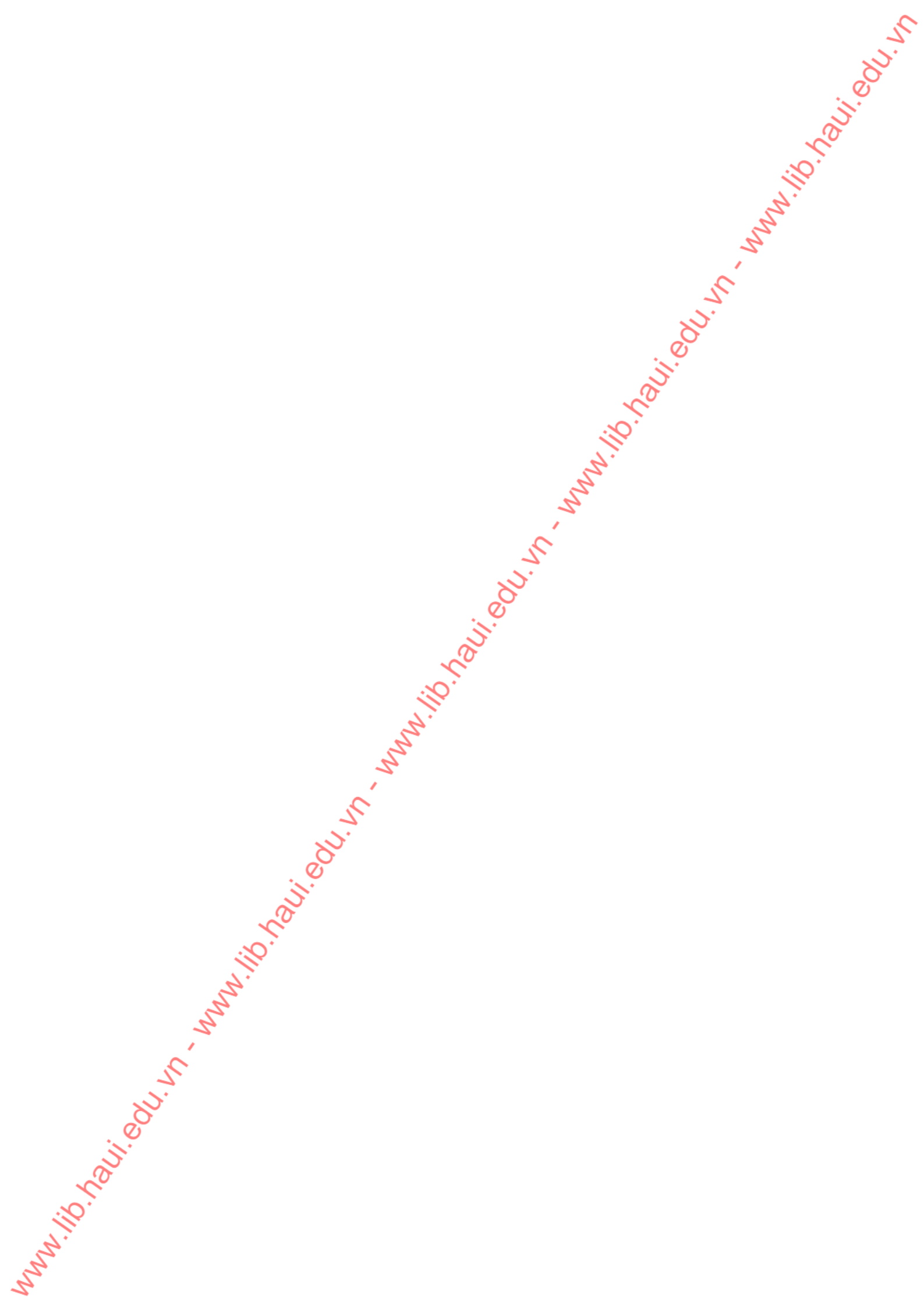


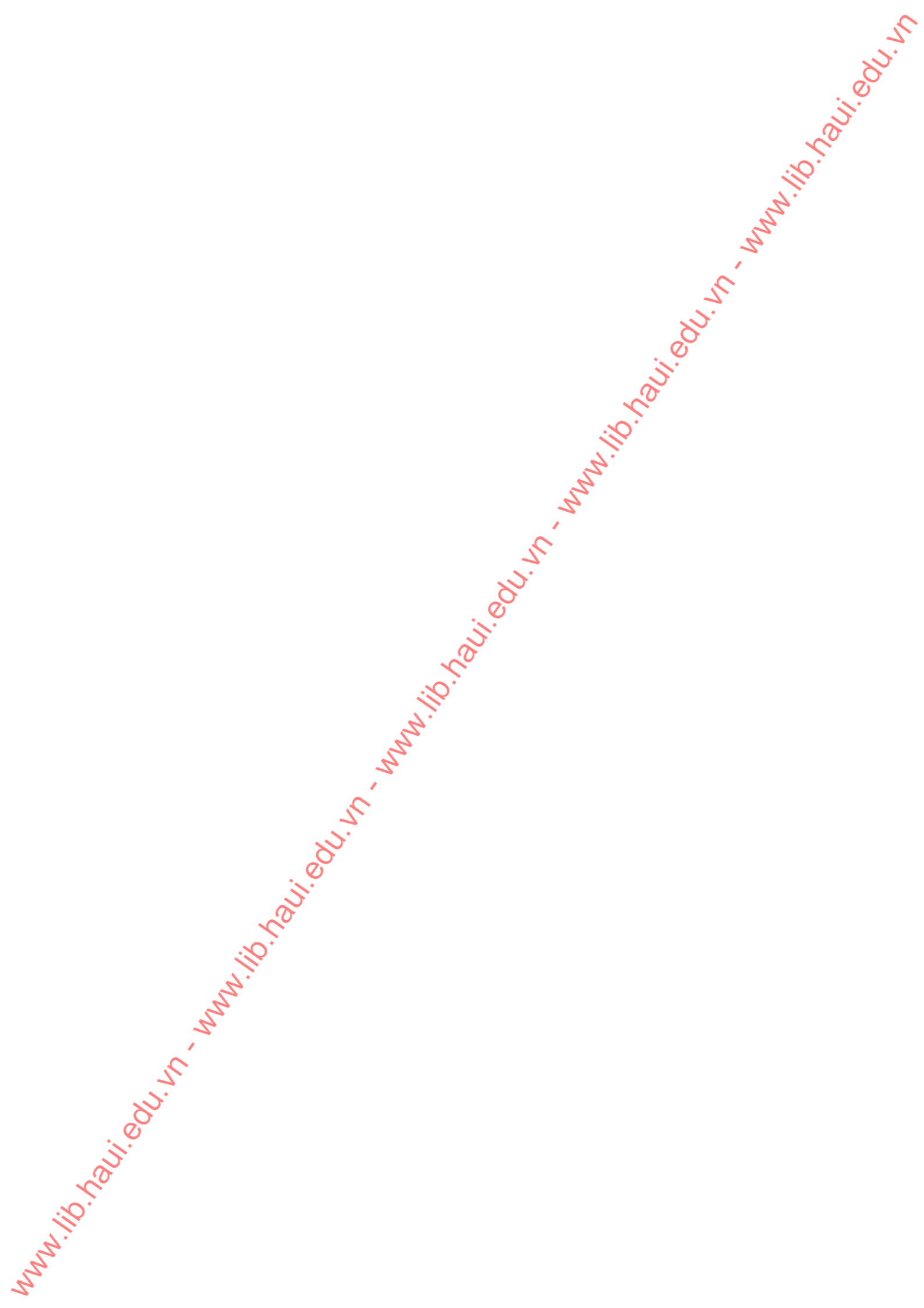
TRƯỜNG ĐẠI HỌC BÁCH KHOA HÀ NỘI
KHOA CÔNG NGHỆ HOÁ HỌC
BỘ MÔN CÔNG NGHỆ HOÁ DƯỢC VÀ HCBVTV

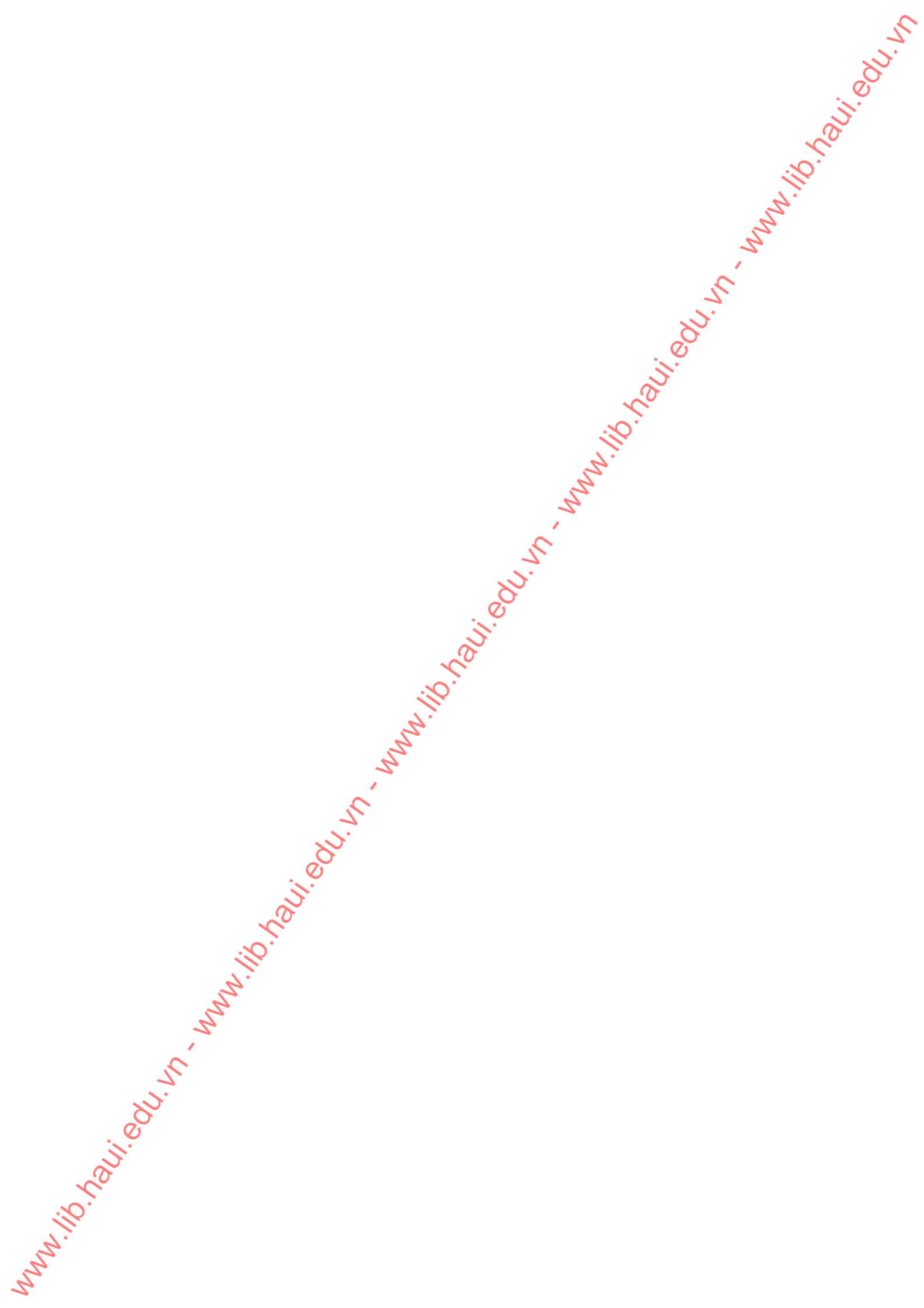
GS. TSKH. PHAN ĐÌNH CHÂU

HOÁ DƯỢC
VÀ
KỸ THUẬT TỔNG HỢP 2

NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT
HÀ NỘI – 2009







3

THUỐC TÁC DỤNG TỚI HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

3.1. CẤU TẠO VÀ HOẠT ĐỘNG CỦA HỆ THẦN KINH THỰC VẬT [1,2]

Phần của hệ thần kinh phục vụ cho sự bảo tồn, sinh sản và sinh trưởng của cơ thể được gọi là *hệ thần kinh thực vật*. Hệ thần kinh thực vật trực tiếp điều khiển sự hoạt động của các cơ quan tim, mạch máu, tiêu hóa, hô hấp, bài tiết và sinh sản. Hoạt động của các bộ phận nêu trên có liên quan đến các hoạt động ngoài ý muốn, nó có vai trò điều hòa để cho cơ thể giữ được sự ổn định trong khi môi trường sống luôn luôn thay đổi. Do tính độc lập ít nhiều không phụ thuộc một cách tuyệt đối vào hệ thần kinh trung ương của nó nên hệ thần kinh thực vật còn được gọi là *hệ thần kinh tự động*.

Hệ thần kinh thực vật có cả phần trung ương và phần ngoại biên.

Hệ thần kinh thực vật hình thành từ những trung tâm trong não và tủy sống, đi tới các tạng (gan, thận, lách, v.v...) mạch máu và cơ trơn. Trước lúc tới các cơ quan thu nhận, các sợi này đều dừng ở tại hạch sinap, vì vậy có sợi trước hạch (hay tiền hạch) và sợi sau hạch (hay hậu hạch). Khác với các bộ phận do hệ thần kinh trung ương điều khiển, các cơ quan do hệ thần kinh thực vật chi phối vẫn có thể hoạt động khi cắt đứt những sợi thần kinh dẫn đến chúng.

Hệ thống thần kinh thực vật được chia thành hai hệ: *hệ giao cảm (sympathetic)* và *hệ phó giao cảm (para-sympathetic)*, hai hệ này khác nhau cả về giải phẫu và chức phận sinh lý.

Bộ phận hệ thần kinh thực vật mà các sợi nằm trước hạch xuất phát từ mặt cắt vùng xám vào sau tủy sống tạo thành hệ thần kinh giao cảm còn các sợi trước hạch của hệ thần kinh xuất phát từ các nhân thực vật thuộc não giữa, hành não và tủy sống thì tạo thành hệ thần kinh phó giao cảm. Hoạt động của hai hệ này dưới tác dụng của thuốc, của hóa chất là hoàn toàn khác nhau.

Về mặt giải phẫu hai hệ này có những điểm khác nhau:

- Về điểm xuất phát:

Hệ giao cảm xuất phát từ những tế bào thần kinh ở sừng bên của tủy sống từ đốt sống cổ thứ 7 đến đốt sống thắt lưng thứ 3 (C_7-L_3).

Hệ phó giao cảm xuất phát từ não, hành não và tủy cùng. Ở não giữa và hành não, các sợi phó giao cảm đi cùng với các dây thần kinh trung ương: dây III đi vào mắt, dây VII vào các tuyến nước bọt, dây X vào các tạng trong ngực và ổ bụng. Ở tủy cùng, xuất phát từ các đốt sống cùng thứ 2 đến thứ 4 ($S_2 - S_4$) để chi phối các cơ quan trong hố chậu.

- Về hạch:

Hệ giao cảm có ba nhóm hạch:

- + Nhóm chuỗi hạch cạnh cột sống nằm ở hai bên cột sống.
- + Nhóm hạch trước cột sống gồm hạch tạng, hạch mạc treo và hạch hạ vị đều nằm ở trong ổ bụng.
- + Nhóm hạch tận cùng gồm những hạch nằm cạnh trực tràng và bàng quang.

Hệ phó giao cảm:

Các hạch nằm ngay cạnh hoặc ngay trong thành cơ quan.

- Về sợi thần kinh:

Hệ giao cảm: Một sợi tiền hạch thường tiếp nối với khoảng 20 sợi hậu hạch, cho nên khi kích thích giao cảm thì ảnh hưởng thường lan rộng.

Hệ phó giao cảm: Một sợi tiền hạch thường chỉ tiếp nối với một sợi hậu hạch, cho nên xung tác thần kinh thường không lan xa hơn so với xung tác giao cảm. Tuy nhiên đối với dây X thì ở đám rối Auerbach và đám rối Meissner (được gọi là hạch) thì một sợi tiền hạch được tiếp nối với khoảng 8000 sợi hậu hạch.

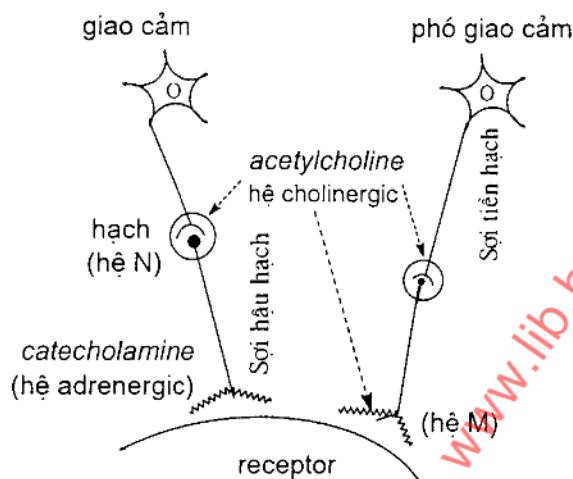
Vì hạch nằm ngay cạnh các cơ quan, cho nên các sợi hậu hạch phó giao cảm rất ngắn.

- Về mặt chức phận sinh lý: hai hệ giao cảm và phó giao cảm trên các cơ quan nói chung là đối kháng nhau.

Khi kích thích các dây thần kinh (cả trung ương và thực vật) thì ở đầu mút của các dây đó sẽ tiết ra những chất hóa học làm trung gian cho sự dẫn truyền giữa các dây tiền hạch với hậu hạch, hoặc giữa dây thần kinh với cơ quan thu nhận, các chất hóa học trung gian cho sự dẫn truyền đó gọi là chất trung gian hóa học.

Hệ thống thần kinh của người có hàng chục tỷ tế bào thần kinh (nơon). Sự thông tin giữa các nơon đó cũng dựa vào các chất trung gian hóa học. Các thuốc làm ảnh hưởng đến chức phận thần kinh thường là thông qua các chất trung gian hóa học đó. Chất trung gian hóa học ở hạch giao cảm, phó giao cảm và hậu hạch phó giao cảm là *acetylcholine*, còn ở hậu hạch giao cảm là *adrenaline* và *noradrenaline* (cũng chính từ đây mà người ta gọi hệ thần kinh thực vật phản ứng với *acetylcholine* là hệ cholinergic còn hệ phản ứng với *adrenaline* và *noradrenaline* là hệ adrenergic). Các chất trung gian hóa học tác động đến màng sau sinap làm thay đổi tính thấm của

màng với ion $K^{(+)}$, $Na^{(+)}$ hoặc $Cl^{(-)}$ do đó gây nên hiện tượng biến cực (khử cực hoặc ưu cực hóa). Ion $Ca^{2(+)}$ đóng vai trò quan trọng trong sự giải phóng chất trung gian hóa học. Hình 3.1. cho thấy mối liên hệ vị trí giữa sinap và tác dụng của chất trung gian hóa học.



Hình 3.1. Sinap và chất trung gian hoá học.

Các chất trung gian hóa học được tổng hợp ngay tại tế bào thần kinh, sau đó được lưu trữ dưới dạng phức hợp trong các hạt đặc biệt nằm ở ngọn dây thần kinh để tránh bị phá hủy. Dưới tác dụng của những luồng xung tác thần kinh, từ các hạt lưu trữ đó, các chất trung gian hóa học được giải phóng ra dưới dạng tự do có hoạt tính để tác động tới các receptor. Sau đó chúng lại được thu hồi lại (hấp thu lại) vào chính những ngọn dây thần kinh vừa giải phóng ra nó hoặc bị phá hủy rất nhanh bởi các enzym đặc biệt. *Acetylcholine* thì bị các enzym *acetylcholinase* thủy phân còn *adrenaline* và *noradrenaline* thì bị oxy hóa và khử amin bởi enzym *catechol-oxy-methyl-transferase* (COMT) và *mono-amine oxydase* (MAO).

Một số điều đặc biệt đáng ghi nhớ trong hệ thống thần kinh thực vật là:

- Dây giao cảm đi đến tủy thượng thận không qua một hạch nào cả. Ở tủy thượng thận, dây này tiết ra *acetylcholine* để kích thích tuyến tiết ra *adrenaline*. Vì vậy thượng thận được coi như một hạch giao cảm khổng lồ.
- Các ngọn dây hậu hạch giao cảm chỉ phối tuyến mồ hôi đáng lẽ phải tiết *noradrenaline* nhưng lại tiết ra *acetylcholine*.
- Các dây thần kinh vận động đi đến các cơ xương (thuộc hệ thần kinh trung ương) cũng giải phóng ra *acetylcholine*.
- Trong não, các xung tác giữa các nơron cũng nhờ *acetylcholine*. Ngoài ra còn có những chất trung gian hóa học khác như *serotonine*, *catecholamine*, axit *gamma-amino-butyric* (GABA).

Hệ thần kinh thực vật trong não:

Ở trong não mối liên hệ giữa thần kinh thực vật và thần kinh trung ương là rất chặt chẽ, không thể tách rời hoạt động của hệ thần kinh trung ương với hệ thần kinh thực vật, giữa hai hệ luôn luôn có mối liên quan chặt chẽ với nhau để đảm bảo tính thống nhất của cơ thể. Những mối liên quan đó tìm thấy ở vùng dưới đồi, thể liềm (corpus limbicus), hồi hải mã (hyppocampus), là những nơi có các trung tâm điều hòa thân nhiệt, chuyển hóa nước, đường, mỡ, điều hòa huyết áp, nội tiết, hành vi.

Trong hệ thần kinh trung ương cũng thấy có các chất trung gian hóa học và các receptor như của hệ thần kinh thực vật ngoại biên.

3.2. PHÂN LOẠI CÁC THUỐC HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

Các thuốc có tác dụng trên hệ thần kinh thực vật thường được phân loại theo phương diện giải phẫu và sinh lý hoặc theo phương diện dược lý.

Theo phương diện giải phẫu và sinh lý được chia thành bốn nhóm:

- Thuốc cường giao cảm (sympathicomimetic) gồm những thuốc có tác dụng giống như tác dụng kích thích hệ giao cảm.
- Thuốc cường phó giao cảm (para sympathicomimetic) gồm các thuốc có tác dụng giống như tác dụng kích thích phó giao cảm.
- Thuốc hủy (phong tỏa) giao cảm (sympathicolytic) gồm các thuốc có tác dụng kìm hãm tác dụng của giao cảm.
- Thuốc hủy phó giao cảm (parasympathicolytic) gồm các thuốc có tác dụng kìm hãm tác dụng của phó giao cảm.

Còn theo phương diện dược lý thì chia các thuốc hệ thần kinh thực vật thành hai nhóm:

Các thuốc tác dụng tới hệ cholinergic (hệ phản ứng với *acetylcholine*): gồm các hạch giao cảm, hạch phó giao cảm; hậu hạch phó giao cảm; bản vận động cơ vân; một số vùng trên thần kinh trung ương.

Các thuốc tác dụng tới hệ adrenergic (hệ phản ứng với *adrenaline*) chỉ gồm có hậu hạch giao cảm.

Các thuốc có tác dụng trên hệ thần kinh thực vật cũng mang tính chất đặc hiệu về thụ thể, tác dụng chọn lọc trên các receptor riêng đối với chúng.

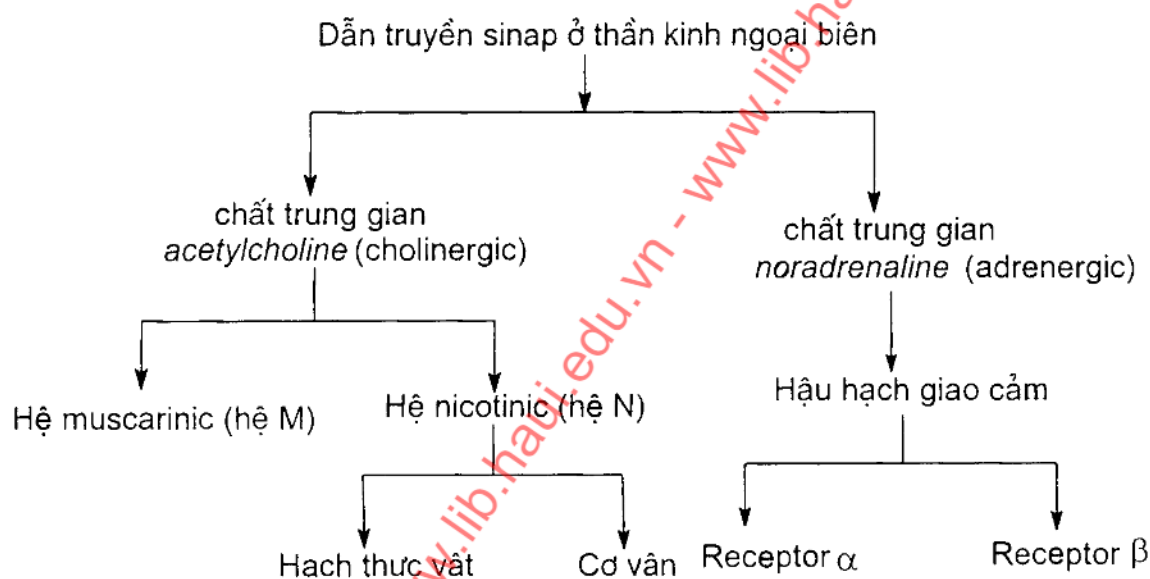
Các receptor của hệ cholinergic còn được chia làm hai loại:

- Loại tiếp nhận các dây hậu hạch (ví dụ: tim, các cơ trơn và tuyến ngoại tiết) và còn bị kích thích bởi *muscarine*, bị ngừng hãm bởi *atropine* nên được gọi là *hệ cảm thụ với muscarine (hay hệ M)* ngay trong hệ M này còn phân chia ra M_1 , M_2 , M_3 nữa.

- Loại tiếp nhận các dây tiền hạch và còn bị kích thích bởi nicotine nên còn gọi là *hệ cảm thụ với nicotine (hay hệ N)*. Hệ này khá phức tạp bao gồm các hạch giao cảm và phó giao cảm, tủy thượng thận, xoang động mạch cảnh (bị ngừng hãm bởi *hexameton*) và bản vận động của cơ vân thuộc hệ thần kinh trung ương (bị ngừng hãm bởi *d-tubocurarine*).

Các receptor của hệ adrenergic cũng được chia làm hai loại: α (α) và β (β). Thậm chí ngay trong α lại có cả α_1 và α_2 , còn trong loại β lại có β_1 , β_2 , β_3 .

Mối liên hệ của hệ thống thần kinh ngoại biên có thể quan sát thấy trong sơ đồ sau:



Thuốc tác dụng tới thần kinh thực vật có cả loại thuốc kích thích (cường) và loại thuốc ức chế (phong tỏa hay hủy).

Các thuốc kích thích có thể có tác dụng theo những cơ chế:

- Tăng cường tổng hợp chất trung gian hóa học.
- Phong tỏa enzym phân hủy chất trung gian hóa học.
- Ngăn cản thu hồi các chất trung gian hóa học về ngọn dây thần kinh.
- Kích thích trực tiếp tới các receptor.

Các thuốc ức chế có thể tác dụng theo các cơ chế sau:

- Ngăn cản tổng hợp chất trung gian hóa học.
- Ngăn cản giải phóng chất trung gian hóa học.
- Phong tỏa tại receptor.

3.3. CÁC THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

Tùy thuộc thuốc tác dụng tới hệ cholinergic hoặc adrenergic mà chia thành hai nhóm chính sau:

3.3.1. CÁC THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ CHOLINERGIC

Các thuốc thuộc nhóm này còn được phân ra theo đặc tính tiếp nhận chúng của receptor. Loại receptor đó bị kích thích bởi *muscarine* (hệ muscarinic hệ M) hay bởi *nicotine* (hệ nicotinic trên hệ N).

3.3.1.1. Các thuốc tác dụng trên hệ muscarinic (hệ M)

Thuốc tác dụng trên hệ M lại có loại kích thích hoặc kìm hãm mà ta có thuốc cường hệ M hay ngừng hãm M.

3.3.1.1.1. Các thuốc cường hệ muscarinic (cường hệ phó giao cảm)

Các thuốc này có tác dụng kích thích các tế bào thần kinh hệ M giống như chất trung gian hóa học *acetylcholine* hoặc có tác dụng làm tăng hoạt hóa *acetylcholine* ở trong tế bào, ngăn cản việc thủy phân của *acetylcholine* bằng việc làm tê liệt các enzym *cholinesterase*, kết quả trực tiếp làm cho nồng độ acetylcholin tăng lên và duy trì kéo dài.

Các thuốc cường hệ muscarinic thường sử dụng bao gồm các nhóm hợp chất sau:

- *Acetylcholine* (3-1) và các dẫn xuất: *betanecol* (3-2), *cacbachol* (3-3), *metacholine* (3-4), *oxaproponium* (3-5), *muscarine* (3-6), *pilocarpine* (3-7), *furtretonium-propionat* (3-8).

