

# THUỐC CƯỜNG PHÓ GIAO CẢM

# MỤC TIÊU HỌC TẬP

- Hiểu được cơ chế tác dụng của thuốc cường phó giao cảm

# CÁC ĐIỂM CẦN NHỚ

- Hệ phó giao cảm có 2 loại thụ thể: muscarinic và nicotinic
- Thụ thể muscarinic
  - $M_1 \rightarrow M_5$ ; trong đó  $M_1, M_2, M_3$  là chính.
  - Loại liên kết protein G.
  - Có chủ yếu ở các tuyến, cơ trơn, cơ tim
- Thụ thể nicotinic
  - Dạng kênh ion
  - Có chủ yếu ở hạch TKTV, hệ TKTW, và nơi tiếp hợp thần kinh cơ
- Thuốc gắn lên thụ thể: tác động trực tiếp
- Thuốc làm tăng nồng độ acetylcholine tại khe synapse: tác động gián tiếp

# CÁC ĐIỂM CẦN NHỚ (tt)

## KHI KÍCH THÍCH HỆ PHÓ GIAO CẢM

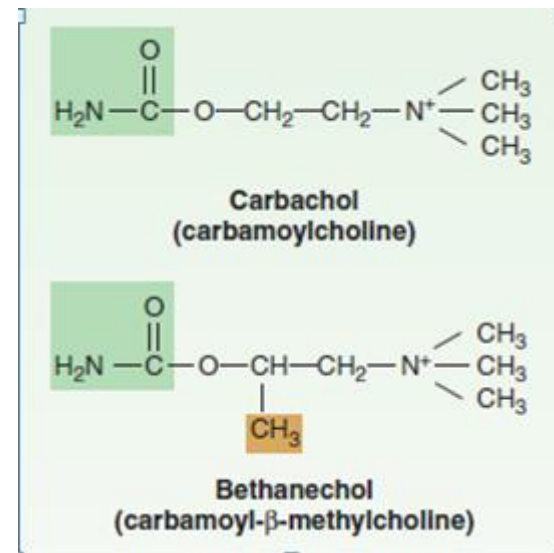
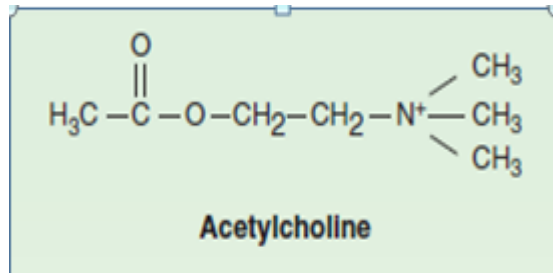
- Mắt: tuyến lệ tăng tiết, cơ vòng mỏng mắt co, cơ thể mi co.
- Hô hấp: co thắt cơ trơn phế quản, tăng tiết nhầy.
- Tim: chậm nhịp tim do giảm tạo xung trong nút xoang, giảm tốc độ dẫn truyền.
- Mạch máu: dẫn mạch
- Tiêu hóa: tăng tiết; tăng co thắt cơ trơn dạ dày-ruột.
- Tiết niệu: tăng co thắt cơ bàng quang

# 1/ PHÂN LOẠI

- Tác động trực tiếp
  - Choline ester
    - Acetylcholine
    - Bethanechol
    - Carbachol
  - Alkaloid có nguồn gốc thực vật
    - Muscarine
    - Nicotine
    - Pilocarpine
  - Các thuốc khác
- Tác động gián tiếp
  - Kháng cholinesterase
    - Có hồi phục
    - Không hồi phục
  - Kháng Phosphodiesterase type-5
    - Sildenafil
    - Tadalafil
    - Vardenafil

# 2/ ĐẶC TÍNH CÁC THUỐC

## TÁC ĐỘNG TRỰC TIẾP- CHOLINE ESTER



# 2/ ĐẶC TÍNH CÁC THUỐC

## TÁC ĐỘNG TRỰC TIẾP- CHOLINE ESTER

- Phức hợp tích điện dương
  - hấp thu?
  - hàng rào máu não?
- Tính nhạy cảm với cholinesterase
- Hoạt hóa thụ thể
  - Bethanechol:
  - Acetylcholine+Carbachol:
  - Không có tính chọn lọc trên từng loại thụ thể muscarinic
- Tác dụng và chỉ định
  - Acetylcholine (kém hấp thu, nhanh phân hủy, không chọn lọc) → ứng dụng trong lâm sàng?
  - Bethanechol: trị bí tiểu thần kinh không do tắc nghẽn/sau sanh hoặc sau phẫu thuật
  - Carbachol: nhỏ mắt/ phẫu thuật nhãn khoa

# 2/ ĐẶC TÍNH CÁC THUỐC

## TÁC ĐỘNG TRỰC TIẾP- CÁC ALKALOID

- Muscarine: nấm độc → triệu chứng ngộ độc?
- Nicotine: cây thuốc lá → tác dụng?
- Pilocarpine: Pilocarpus
- Tác dụng và chỉ định
  - Muscarine?
  - Nicotine?
  - Pilocarpine
    - Tăng nhãn áp góc mở mãn tính
    - Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính
    - Khô miệng với liều thấp



# 2/ ĐẶC TÍNH CÁC THUỐC

## TÁC ĐỘNG TRỰC TIẾP- CÁC THUỐC KHÁC

- Cevimeline
  - Chất tổng hợp
  - Chỉ định: khô miệng (sau xạ trị vùng đầu, mặt, cổ hay do bị hội chứng Sjögren)
  - Tác dụng phụ bao gồm vã mồ hôi, nôn, rối loạn thị giác do thuốc làm co đồng tử.
  - Thận trọng ở bệnh nhân bị hen hay loạn nhịp tim
- Varenicline
  - Chất chủ vận một phần tại nicotinic receptor ở trong não.
  - Chỉ định: cai thuốc lá
  - Nghiên cứu cho thấy giúp tăng cơ hội cai thuốc lá lâu dài.

# 2/ ĐẶC TÍNH CÁC THUỐC

## TÁC ĐỘNG GIÁN TIẾP- KHÁNG CHOLINESTERASE CÓ HỒI PHỤC

- Edrophonium
  - Cấu trúc hóa học và dược động
    - Nhóm alcol mang amin bậc 4 tích điện (+)
    - Gắn kết với cholinesterase? – bền? – thời gian tác dụng? – cơ chế?
  - Chỉ định: dùng để chẩn đoán trong bệnh nhược cơ
- Neostigmine, Physostigmine, và Pyridostigmine
  - Tích điện dương → kém hấp thu, không qua được hàng rào máu não.
  - Chỉ định
    - Điều trị bệnh nhược cơ
    - Giải độc thuốc liệt đối giao cảm
    - Đảo ngược tác dụng của thuốc dẫn cơ



# 2/ ĐẶC TÍNH CÁC THUỐC

## TÁC ĐỘNG GIÁN TIẾP- KHÁNG CHOLINESTERASE KHÔNG HỒI PHỤC

- Phospho hữu cơ
  - Cấu tạo hóa học: ester hữu cơ của acide phosphoric
  - Tính tan? → hấp thu dễ qua da, niêm mạc, ruột
  - Gắn kết với cholinesterase?
  - Ứng dụng trong lâm sàng?
  - Điều trị ngộ độc phospho hữu cơ
    - Khử nhiễm cho BN
    - Hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn
    - Chất ức chế hệ cholinergic: atropine
    - Phục hồi cholinesterase: Pralidoxime

# 2/ ĐẶC TÍNH CÁC THUỐC

## TÁC ĐỘNG GIÁN TIẾP- KHÁNG PHOSPHODIESTERASE TYPE-5

- Bao gồm: Sildenafil, Tadalafil và Vardenafil
- Cơ chế: ức chế sự phân hủy cGMP
- Dược động
  - Sildenafil giảm hấp thu khi dùng chung với thức ăn nhiều dầu mỡ
  - Thời gian khởi phát tác dụng: 30-60 phút sau uống.
- Chỉ định
  - Rối loạn cương dương ở nam giới
  - Phì đại tiền liệt tuyến
  - Tăng áp phổi nguyên phát
- Tác dụng phụ: thoáng qua (đau đầu, nghẹt mũi, khó tiêu)
- Tương tác thuốc
  - Nitrat
  - Các thuốc ức chế CYP3A4 (cimetidine, erythromycine, ketoconazole)

# TÓM TẮT NHỮNG ĐIỂM QUAN TRỌNG

- Thuốc cường đối giao cảm trực tiếp bao gồm các choline ester, alkaloid có nguồn gốc thực vật. Pilocarpin được dùng để điều trị tăng nhãn áp và khô miệng.
- Các chất kháng cholinesterase hoạt hóa gián tiếp receptor của acetylcholine bằng cách gia tăng nồng độ của acetylcholine. Những thuốc này đều cho tác động trên hệ phó giao cảm và hệ soma.
- Chấtkháng cholinesterase có hồi phục bao gồm: edrophonium là thuốc dùng trong test chẩn đoán bệnh nhược cơ; neostigmine và pyridostigmine được dùng để điều trị bệnh nhược cơ.
- Các chất kháng cholinesterase không hồi phục bao gồm các hợp chất phosphor hữu cơ. Đây là những chất được sử dụng rộng rãi trong thuốc trừ sâu và ít dùng trong điều trị. Echothiophate được dùng để điều trị các bệnh về mắt, trong khi malathion được dùng để điều trị chấy.
- Ngộ độc phosphor hữu cơ được điều trị bằng atropine và pralidoxime (thuốc phục hồi cholinesterase)
- Sildenafil và các thuốc tương tự ức chế sự thoái giáng của cGMP do phosphodiesterase type 5, từ đó tăng cường tác dụng gây giãn mạch của nitric oxide ở dương vật và các mô. Các thuốc này dùng trong điều trị rối loạn chức năng cương dương.

# ĐÁP ÁN

- **The answer is C: dry mouth. Botulinum toxin inhibits** the release of acetylcholine from cholinergic neurons, and it is used to inhibit neuromuscular transmission in persons with dystonia. The drug may also inhibit acetylcholine release from parasympathetic nerves and cause dry mouth and dysphagia, particularly when it is administered to the head and neck. Bradycardia, urinary incontinence, diarrhea, and miosis are effects that would be caused by increased release of acetylcholine from parasympathetic nerves.
- **2. The answer is B: increased hepatic output of glucose.** Epinephrine activates  $\beta$ 2-adrenoceptors in the liver and thereby increases the breakdown of glycogen and formation of glucose (glycogenolysis). Epinephrine does not increase glucose absorption (answer A), glucose uptake (answer C), glycogen formation (answer D), or conversion of glucose to fat (answer E).

# CÂU HỎI TRẮC NGHIỆM

A woman in a smoking cessation program receives a drug that reduces craving and withdrawal effects. Which effect results from receptor activation by this drug?

- (A) sodium influx
- (B) potassium efflux
- (C) increased cAMP
- (D) increased cGMP
- (E) IP<sub>3</sub> formation