

TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA SIRO LAROXEN LÊN MỘT SỐ CHỨC NĂNG THẦN KINH TRUNG ƯƠNG TRÊN THỰC NGHIỆM

*Phạm Văn Vương**

*Nguyễn Thị Bích Luyện***

TÓM TẮT

Siro laroxen là dạng siro của rotundin sulfat, một hợp chất d-ợc tổng hợp từ rotundin tại Học viện Quân y. Kết quả nghiên cứu trên chuột nhắt trắng cho thấy:

Siro laroxen có tác dụng gây ngủ và kéo dài giấc ngủ, giảm đau, chống hung hãn và chống co giật t-ơng tự nh- seduxen ở liều nghiên cứu.

* Từ khoá: Siro laroxen; Tác dụng gây ngủ.

THE EFFECTS OF LAROXEN SIRO ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN EXPERIMENT

Nguyen Van Vuong

Nguyen Thi Bich Luyen

SUMMARY

Laroxen siro is a form of rotundin sulfat was synthesized by Vietnam Military Medical University from rotundin.

Research results indicated that:

Similar to seduxen solution at study - dose, laroxen siro has good effects: produces sleep and drag on sleeps, decrease pain, contra-convulsion, contra-cruelty.

** Keys words: Laroxen siro; Effects; Sleep.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đã từ lâu, ng-ời ta biết đến tác dụng gây ngủ của rotundin, một alcaloid, hoạt chất chính của củ bình vôi. Năm 1996, Nguyễn H-ng Phúc và CS đã nghiên cứu, tách chiết rotundin sulfat để pha tiêm, sản phẩm này đã đ-ợc nhà n-ớc cấp bằng độc quyền.

Để đáp ứng yêu cầu sử dụng thuốc trong y học nói chung, trong điều trị bệnh tâm thần kinh nói riêng, việc đa dạng hoá các dạng thuốc từ rotundin là cần thiết. Năm 2005, Học viện Quân y đã bào chế rotundin sulfat ở dạng siro lấy tên là “Laroxen”. Trong đề tài này chúng tôi nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng d-ợc lý của siro laroxen trên một số chức năng của hệ thần kinh trung -ơng của chuột nhắt trắng bao gồm: tác dụng gây ngủ, tác dụng chống hung hãn, tác dụng giảm đau và chống co giật.

* Bệnh viện Quân y 17

** Học viện Quân y

Phản biện khoa học: PGS. TS. Nguyễn Văn Sơn

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Thuốc nghiên cứu: siro laroxen lọ 100ml chứa 600mg rotundin sulfat do Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng và sản xuất thuốc Học viện Quân y bào chế cung cấp.

Động vật: Chuột nhắt trắng, không phân biệt giống, đạt tiêu chuẩn, trọng lượng trung bình $20 \pm 2g$. Số lượng 200 con. Chuột được nuôi dưỡng trong thời gian thí nghiệm tại Bộ môn D- ợc lý, Học viện Quân y. Cho chuột nhịn đói trong 12 giờ trước khi uống thuốc.

2. Phương pháp nghiên cứu.

2.1. Nghiên cứu tác dụng gây ngủ của siro laroxen trên chuột nhắt trắng:

Thực hiện theo phương pháp của Bastian, J.W [5].

Các bước tiến hành: chuột nhắt trắng được chia làm 3 lô:

- Lô chứng: cho uống nước muối sinh lý, liều: 10 ml/kg thể trọng.
- Lô nghiên cứu: cho uống siro laroxen, liều: 120 mg/kg thể trọng.
- Lô thuốc chuẩn: cho uống seduxen, liều: 15mg/kg thể trọng.

Theo dõi thời gian giấc ngủ từ thời điểm sau uống thuốc đến khi chuột ngủ (mất phản xạ lật sấp) và thời gian kéo dài giấc ngủ.

2.2. Nghiên cứu tác dụng chống hưng hãn của laroxen trên chuột nhắt trắng:

Thực hiện theo phương pháp của Maynert E. W [7].

Các bước tiến hành:

Gây hưng hãn: đặt từng đôi chuột nhắt trắng cùng trọng lượng vào lồng gây hưng hãn, đây là các dây kim loại. Dùng dòng điện 25-30 V, với các xung từ 2 - 3 giây kích thích gây đau cho chuột. Chuột sẽ đứng trên 2 chân sau ở trạng thái hưng hãn đánh nhau. Đếm số lần 2 chuột đánh nhau trong 1 phút. Sau đó, đưa chuột ra ngoài uống thuốc:

- Lô chứng: cho uống nước muối sinh lý, liều: 10 ml/kg thể trọng.
- Lô nghiên cứu: cho uống siro laroxen, liều: 20 mg/kg thể trọng.
- Lô thuốc chuẩn: cho uống seduxen, liều: 5 mg/kg thể trọng.

Sau 30 phút, từng đôi chuột lại được kích thích gây hưng hãn. Quan sát trạng thái của chuột và ghi số lần đánh nhau trong 1 phút, so sánh trước và sau khi uống thuốc.

2.3. Nghiên cứu tác dụng giảm đau của laroxen:

Thực hiện theo phương pháp của Woolfe G, Mc Donal A.D [9].

Đưa từng chuột lên bàn nóng nhiệt độ ổn định $56^{\circ} \pm 2^{\circ}C$. Xác định thời gian chịu đau. Chỉ lựa chọn chuột có thời gian đáp ứng từ 8 đến 25 giây. Sau đó, chia chuột làm 3 lô:

- Lô chứng: cho uống nước muối sinh lý, liều: 10 ml/kg.
- Lô nghiên cứu: cho uống siro laroxen, liều: 30 mg/kg thể trọng.
- Lô thuốc chuẩn: cho uống seduxen, liều: 5 mg/kg thể trọng.

Sau 20 phút, tiếp tục lần lượt đưa chuột lên bàn nóng, xác định thời gian chịu đau của chuột, so sánh thời gian đáp ứng đau của chuột trước và sau khi uống siro laroxen.

2.4. Phương pháp nghiên cứu tác dụng chống co giật của siro laroxen trên mô hình gây co giật bằng corazol 0,5%:

Thực hiện theo phương pháp của Kerley, T.L và CS [8].

Chuột nhất trắng, chia làm 2 lô:

- Lô chứng: gây co giật bằng corazol 0,5%, liều 0,1 ml/10g thể trọng, đường tiêm phúc mạc. Xác định thời gian từ lúc tiêm corazol đến khi chuột xuất hiện dấu hiệu co giật đầu tiên và trạng thái co giật toàn thân.

- Lô nghiên cứu: chuột uống laroxen 60mg/kg thể trọng. Sau 30 phút, gây co giật bằng corazol 0,5% với liều 0,1 ml/10g thể trọng. Theo dõi thời gian biểu hiện trạng thái nh- ở lô chứng.

Phương pháp xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tác dụng gây ngủ của laroxen trên chuột nhất trắng.

Trong cùng điều kiện phòng thí nghiệm, kết quả theo dõi thời gian gây ngủ và thời gian kéo dài giấc ngủ của chuột lô nghiên cứu và ở lô so sánh.

Bảng 1: Thời gian gây ngủ và kéo dài giấc ngủ của chuột ở các lô nghiên cứu.

LÔ THÍ NGHIỆM	n	THỜI GIAN GÂY NGỦ (phút)	THỜI GIAN KÉO DÀI GIẤC NGỦ (phút)	P
N-ớc muối sinh lý (1)	10	0	0	p _{2,1} < 0,05 p _{2,3} > 0,05
Laroxen (2)	12	8,75 ± 1,91	48,67 ± 16,50	
Seduxen (3)	12	7,83 ± 3,46	50,17 ± 16,72	

* Ở lô chứng n-ớc muối sinh lý (NMSL) chuột hoàn toàn không ngủ, vẫn hoạt động theo tập tính bình thường.

- Lô chuột uống siro laroxen, liều 120 mg/kg thể trọng, có tác dụng gây ngủ và kéo dài thời gian ngủ. Giấc ngủ yên tĩnh trong thời gian ngủ không có biểu hiện trạng thái đặc biệt. Sau khi tỉnh dậy, chuột đã có phản xạ tìm kiếm thức ăn.

Nh- vậy có sự khác biệt giữa lô uống siro laroxen so với lô chứng p_{2,1} < 0,05.

- Tác dụng gây ngủ của laroxen tương tự nh- lô chuột uống seduxen: p_{2,3} > 0,05.

2. Tác dụng chống hung hãn.

Bảng 2: Số lần đánh nhau của chuột ở các lô nghiên cứu (trận/phút).

LÔ THÍ NGHIỆM	n	SỐ TRẬN ĐÁNH TRƯỚC UỐNG THUỐC	SỐ TRẬN ĐÁNH SAU 30 PHÚT UỐNG THUỐC	TỶ LỆ % ỨC CHẾ TRẠNG THÁI HUNG HÃN
NMSL (1)	12	34,67 ± 7,12	34,83 ± 5,42	0
Laroxen (2)	12	36,33 ± 4,40	22,92 ± 6,43	36,91
Seduxen (3)	6	32,33 ± 7,65	21,83 ± 4,07	32,48
P		p _{2,1} > 0,05	p _{2,1} < 0,05	

* Chuột ở lô uống siro laroxen có tác dụng chống hung hãn rõ rệt so với chuột ở lô uống n- ớc muối sinh lý.

- Tác dụng chống hung hãn của siro laroxen 36,91% t- ong tự seduxen, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3. Tác dụng giảm đau.

Bảng 3: Thời gian đáp ứng đau ở các lô chuột thí nghiệm.

LÔ THÍ NGHIỆM	n	THỜI GIAN ĐÁP ỨNG ĐAU (giây)	
		Tr- ớc uống thuốc	Sau uống thuốc
NMSL (1)	14	12,64 ± 3,1	12,57 ± 3,37
Laroxen (2)	14	13,86 ± 3,42	22,21 ± 5,85
Seduxen (3)	14	13,14 ± 3,16	22,21 ± 5,85
P		$p_{2-1} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$	$p_{2-1} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$

- Thời gian đáp ứng đau do nhiệt ở chuột thuộc 3 lô thí nghiệm tr- ớc uống thuốc là t- ong đ- ơng nhau.

- Thời gian đáp ứng đau do nhiệt sau uống thuốc ở lô chuột uống n- ớc muối sinh lý là 12,57 giây; ở lô chuột uống siro laroxen là 22,2 giây.

- Thời gian chịu nóng tăng lên rõ rệt ở chuột uống laroxen so với ở chuột uống n- ớc muối sinh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Chứng tỏ laroxen có tác dụng giảm đau.

- Ở liều đã sử dụng, tác dụng giảm đau của siro laroxen ở chuột thí nghiệm t- ong tự nh- seduxen.

4. Tác dụng chống co giật trên mô hình gây co giật bằng corazol.

Bảng 4: Thời gian tiền co giật và thời gian co giật của chuột các lô nghiên cứu.

LÔ	n	THỜI GIAN TIỀN CO GIẬT* (giây)	THỜI GIAN CO GIẬT (giây)	TỶ LỆ CHẾT (%)
NMSL	10	2,01 ± 0,11	22,14 ± 0,90	20
Laroxen	20	3,80 ± 0,22	13,85 ± 0,81	0
P		< 0,05	< 0,05	

* Thời gian tiền co giật là thời gian tính từ lúc sau khi uống thuốc đến khi chuột có dấu hiệu co giật.

- Ở chuột lô uống NMSL, thời gian xuất hiện co giật do corazol sớm hơn và tình trạng co giật kéo dài hơn lô chuột uống siro laroxen. Nói cách khác, thời gian xuất hiện co giật do corazol ở lô chuột uống laroxen muộn hơn, thời gian co giật ngắn hơn so với lô chuột uống NMSL với $p < 0,05$. Chứng tỏ siro laroxen là thuốc có tác dụng chống co giật do corazol.

- Với cùng mức liều corazol 0,5%, ở lô uống NMSL 20% số chuột bị chết, trong khi lô uống siro laroxen không có chuột nào bị chết.

BÀN LUẬN

Các kết quả nghiên cứu cho thấy, dạng thuốc mới siro laroxen có tác dụng trên thần kinh trung - ơng ở chuột nhắt trắng: gây ngủ, giảm đau, giảm co giật và giảm trạng thái kích động, hung hãn.

- Về tác dụng gây ngủ: quan sát thí nghiệm cho thấy chuột nhắt sau 5 phút uống siro laroxen, mọi hoạt động theo tập tính tự nhiên của chuột giảm rõ rệt, sau 8 phút chuột đã bắt đầu ngủ (mắt phản xạ lật sấp) giấc ngủ yên tĩnh, kéo dài trong suốt 48 phút. Tác dụng này t- ơng tự nh- seduxen.

- Tác dụng giảm đau: theo ph- ơng pháp bản nóng (hotplate) để đánh giá tác dụng của thuốc giảm đau trung - ơng. Kết quả nghiên cứu (bảng 3) cho thấy rằng ở chuột sau uống siro laroxen có thời gian chịu đau kéo dài hơn một cách rõ rệt so với tr- ớc khi uống thuốc này và so với ở chuột lô chứng uống n- ớc muối sinh lý. Nh- vậy siro laroxen làm giảm đau trung - ơng có thể ức chế các trung tâm nhận cảm giác đau ở vỏ não bộ hoặc ngăn chặn các xung đau ở các mức khác nhau của hệ thần kinh trung - ơng.

- Thí nghiệm gây hung hãn trên chuột: khi có những xung điện liên tục kích thích vào cơ thể và truyền xung động lên thần kinh trung - ơng của chuột, chủ yếu lên vùng đồi thị, vùng não cảm xúc (hệ viền, liềm đen, nhân xám). Các kích thích này gây trạng thái hoang t- ơng bị hại, dễ dẫn đến hành vi hung hãn và đánh nhau. Kết quả nghiên cứu ở bảng 2 cho thấy siro laroxen có tác dụng làm giảm biểu hiện đánh nhau của chuột. Phải chăng thuốc đã tác dụng ức chế trung tâm cảm xúc ở vùng đồi thị theo kiểu tác dụng của aminazin, mất hẳn trạng thái hung hãn.

Kết quả này cho h- ớng nghiên cứu tiếp có thể dùng siro laroxen hoặc các chế phẩm từ rotundin thay cho aminazin (một thuốc có nhiều tác dụng phụ) trong bệnh tâm thần phân liệt thể kích động.

KẾT LUẬN

Từ kết quả trên chúng tôi thấy laroxen có tác dụng:

- Gây ngủ và kéo dài giấc ngủ ở liều 120 mg/kg thể trọng chuột. Thời gian kéo dài giấc ngủ là $48,67 \pm 16,50$ phút. Tác dụng này t- ơng tự nh- seduxen ở liều 15mg/kg thể trọng.

- Chống hung hãn ở liều 20 mg/kg thể trọng chuột, tác dụng này t- ơng tự nh- seduxen ở liều 5mg/kg thể trọng.

- Giảm đau ở liều 30 mg/kg thể trọng chuột, tác dụng này t- ơng tự seduxen ở liều 5mg/kg thể trọng.

- Chống co giật trên mô hình gây co giật bằng corazol, ở liều 60 mg/kg thể trọng chuột.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Võ Văn Chi. Từ điển cây thuốc Việt Nam, Nxb Y học 1997, 95 - 97, 326 - 327, 385 - 386, 388 - 389.
2. Nguyễn Minh Chính. Nghiên cứu tách chiết rotundin từ củ một số loài bình vôi (*Stephania lour*) điều chế rotundin sulfat và bào chế thuốc tiêm. Luận án Tiến sĩ D- ợc học, 2001.
3. Tô Minh Hùng. Nghiên cứu bào chế và sinh khả dụng của viên nang rotundin sulfat. Luận án Thạc sĩ D- ợc học, 2002.
4. Đỗ Tất Lợi. Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, Nxb Y học, 2001, 95-99.
5. Bastian J.W. Arch, Intern. Pharmacodynamic, 1961, 107, 202.

6. *Kerley T.L, Richard A.G, Begley R.W.* J. Pharmacol, Exptl, Therap, 1961, 132, 360.
7. *Maynert E. W.* J. Pharmacol, Exptl, Therap, 1960, 128, 182.
8. *Zabolotnaya, Belikov E.S.* Method for obtaining L-tetrahydropalmatine from designate juice of *Stephania rotunda* tubers. J. Farmasiya (Moscow) 1968, 17 (1): pp 35 - 45.
9. *Woolfe G, Mc Donal A.D.* The evaluation of of the analgesic action of pethidin. J. Pharmacol, Exp, Ther, 1960, 300, 307.