



ĐẠI HỌC Y DƯỢC
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

THUỐC DẪN PHẾ QUẢN

BS VÕ CHÍ THÀNH



MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Nêu được cơ chế bệnh sinh của bệnh hen.
2. Trình bày được cơ chế tác dụng của các nhóm thuốc DPQ.
3. Trình bày chỉ định, chống chỉ định, tác dụng không mong muốn của các thuốc DPQ.



DÀN BÀI

1. Cơ chế bệnh sinh hen phế quản
2. Đại cương bệnh hen phế quản
3. Thuốc kích thích thụ thể beta 2
4. Thuốc Anticholinergic
5. Nhóm Xanthin
6. Thuốc Antileukotrien

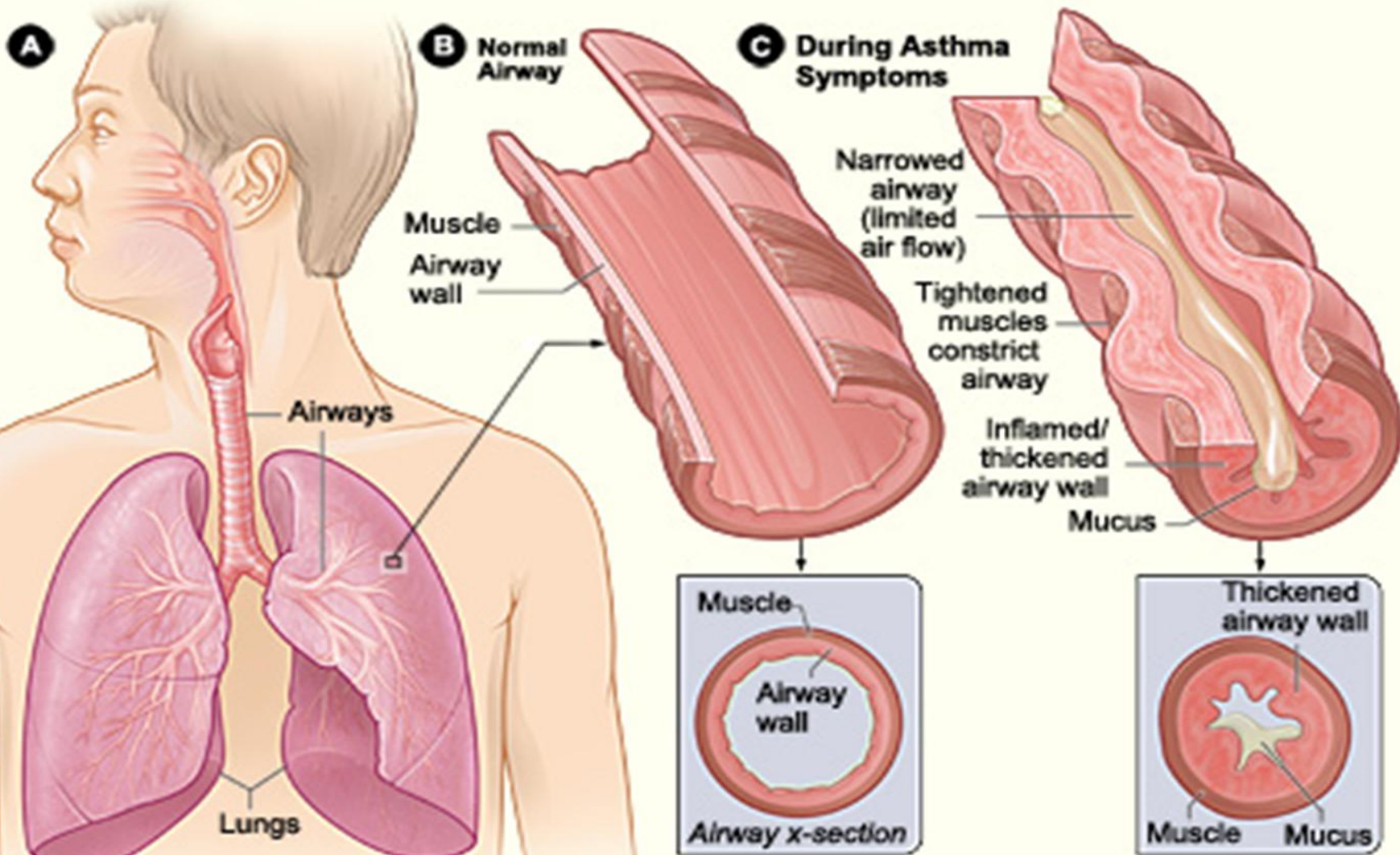


BỆNH HEN

- Khó thở tái phát và có thể phục hồi.*
- Đường thở bị hẹp do:
 - Co thắt phế quản
 - Viêm & Phù nề niêm mạc phế quản
 - Tăng tiết chất nhày.
- Các triệu chứng: ho, khò khè, khó thở

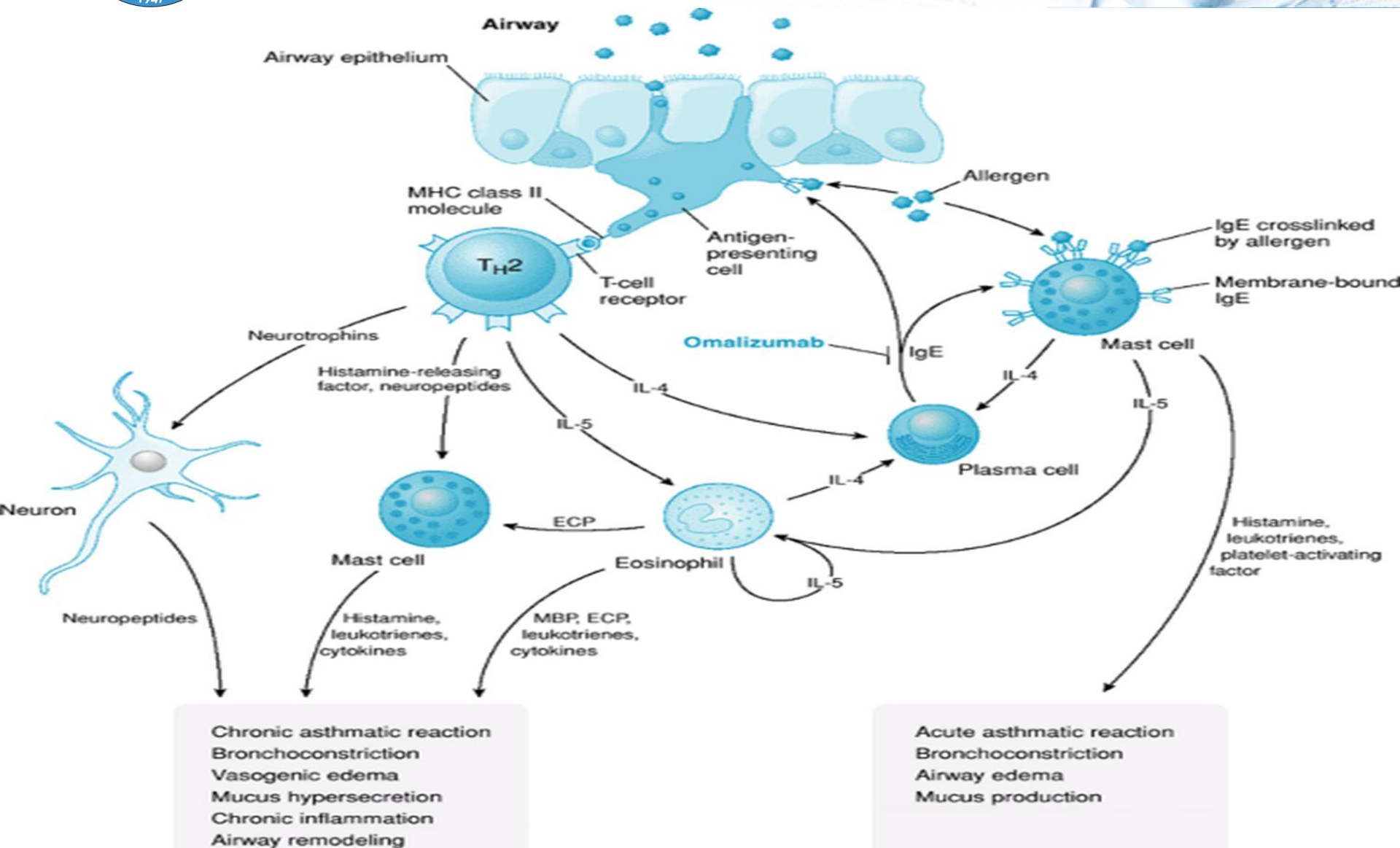


CƠ CHẾ BỆNH SINH HEN





CƠ CHẾ BỆNH SINH HEN





CƠ CHẾ BỆNH SINH HEN

Inflammatory cells

Mast cells
Eosinophils
 T_H2 cells
Basophils
Neutrophils
Platelets

Structural cells

Epithelial cells
Smooth muscle cells
Endothelial cells
Fibroblasts
Nerves



Mediators

Histamine
Leukotrienes
Prostanoids
PAF
Kinins
Adenosine
Endothelins
Nitric oxide
Cytokines
Chemokines
Growth factors

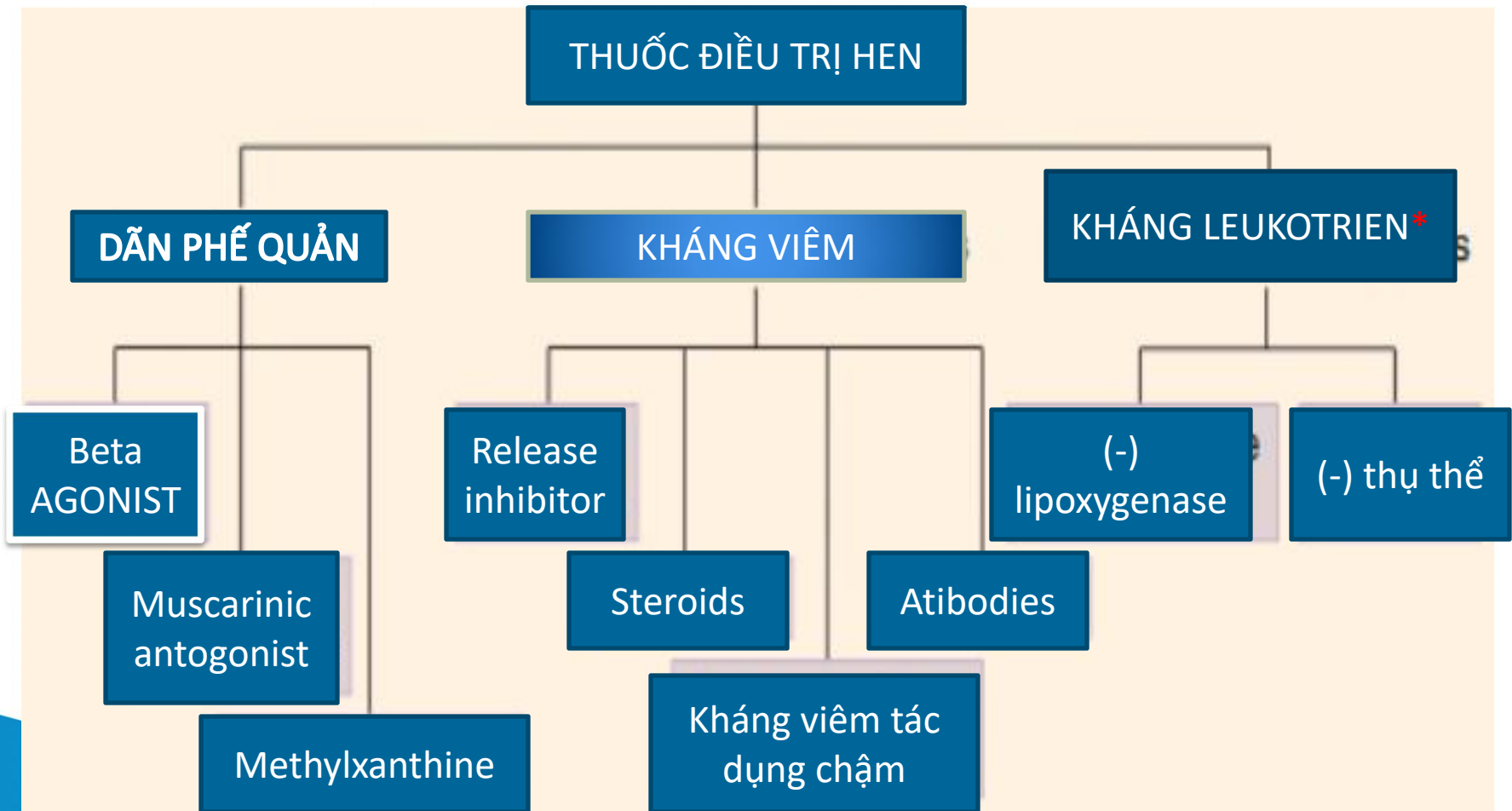


Effects

Bronchospasm
Plasma exudation
Mucus secretion
AHR
Structural changes



THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN PHÂN LOẠI





**ĐẠI HỌC Y DƯỢC
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

THUỐC DẪN PHẾ QUẢN





β -Agonists

- Nhóm chính, cường giao cảm.
- Được sử dụng trong giai đoạn cơn hen cấp.
- Nhanh chóng làm giảm co thắt phế quản.
- Kích thích các thụ thể β_2 -adrenergic cả 2 phổi.



- CƠ CHẾ CƠ CỞ
- AUTONOMIC



β -Agonists: PHÂN LOẠI

Nonselective adrenergics:

(+) receptors α , β_1 (tim), và β_2 (phổi)
ví dụ: epinephrine



- Hình các thụ thể, vị trí





β -Agonists: PHÂN LOẠI

-CHỌN LỌC β_2 :

.SABA(short acting beta 2 agonist): albuterol (salbutamol), levalbuterol, metaproterenol, **terbutaline**, fenoterol, tulobuterol, rimiterol, và pirbuterol.

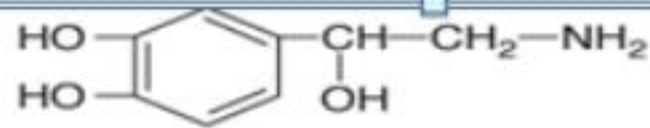
.LABA(long acting beta 2 agonist): salmeterol , formoterol , indacaterol * .



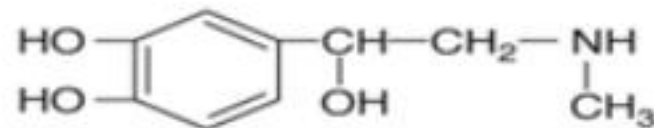


β -Agonists: CẤU TRÚC HÓA HỌC

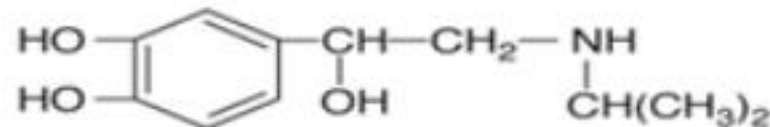
NOREPINEPHRINE



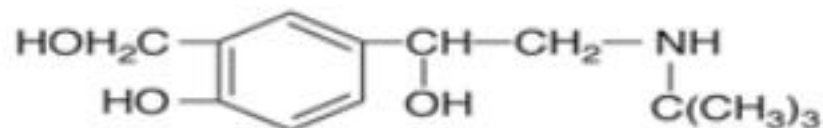
EPINEPHRINE



ISOPROTERENOL



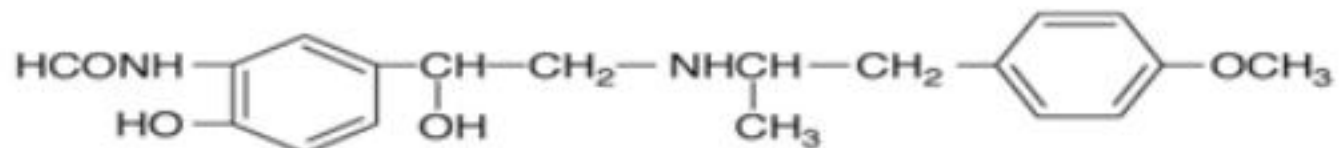
ALBUTEROLOL



SALMETEROL



FORMOTEROL





β -Agonists: Cơ chế hoạt động

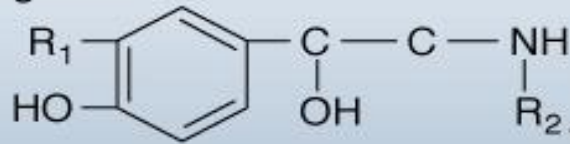
Hoạt hóa các thụ thể $\beta_2 \rightarrow$ kích hoạt cAMP, * làm giãn cơ trơn PQ \rightarrow giãn phế quản và tăng thông khí

* cAMP = cyclic adenosine monophosphate

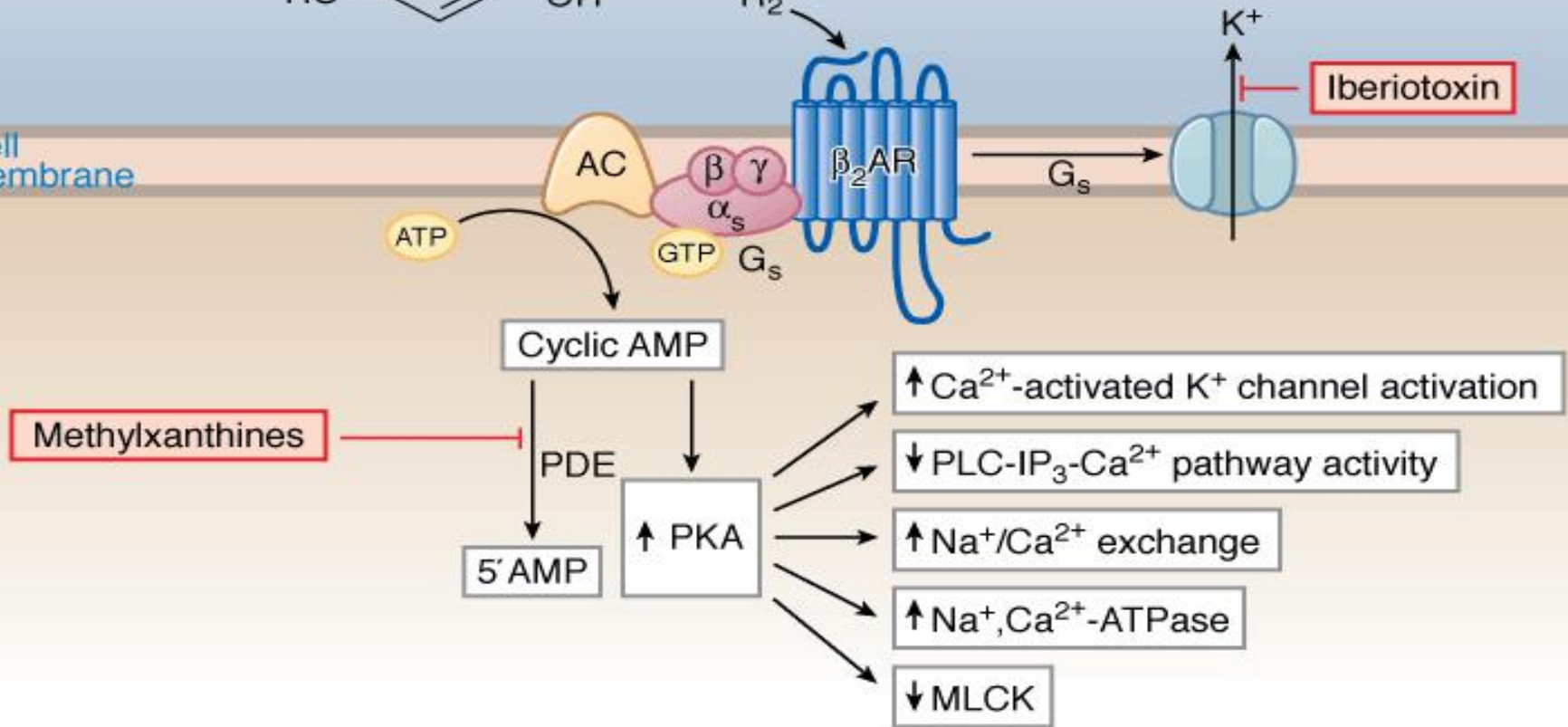


β -Agonists: Cơ chế hoạt động

β_2 agonist



Cell membrane





Cơ chế phân tử gây dẫn cơ trơn phế quản của các thuốc đồng vận beta :

- Giảm nồng độ $[Ca^{2+}]_i$ bằng cách ngăn dòng ion Ca^{2+} từ bào tương vào kho dự trữ nội bào và ra ngoài tế bào.
- Ức chế nhanh chóng con đường PLC- IP_3 và sự huy động ion Ca^{2+} của tế bào .
- Ức chế hoạt hóa myosin chuỗi nhẹ .



Cơ chế phân tử gây dẫn cơ trơn phế quản của các thuốc đồng vận beta :

- Hoạt hóa phosphatase chuỗi nhẹ myosin.
- Mở một dòng dẫn lớn Ca^{2+} , hoạt hóa bởi kênh K^{+} , gây tái phân cực tế bào cơ trơn và có thể kích thích sự hấp thu Ca^{2+} vào kho dự trữ nội bào.



Tác dụng khác

- (-) sự phóng thích các hóa chất trung gian từ các tế bào mast .
- Tăng tiết chất nhầy từ các tuyến dưới niêm mạc và vận chuyển ion qua biểu mô đường hô hấp, làm tăng hoạt động làm sạch của các tế bào lông chuyển đường hô hấp, do đó đảo ngược việc khiếm khuyết vai trò làm sạch đường hô hấp trong bệnh hen PQ.



Tác dụng khác

- Giảm dẫn truyền thần kinh cholinergic đường hô hấp bởi hoạt động tại trước synap thụ thể β_2 , ức chế sự phóng thích acetylcholine làm giảm phản xạ co thắt phế quản cholinergic, đóng góp hiệu quả giãn phế quản.
- (-) sự rò rỉ của các vi mạch \rightarrow giảm phù nề niêm mạc phế quản khi tiếp xúc các hóa chất trung gian, như histamine và leukotriene D4.



β -Agonists: **Chỉ định**

- **Co thắt phế quản do:** hen, viêm phế quản, bệnh phổi khác (điều trị đợt cấp cũng như phòng ngừa)
- Sử dụng để **giãn tử cung**, ngăn ngừa sinh non.
- **Tăng kali máu**



β -Agonists: Tác dụng ngoại ý

- Run cơ
- Tim đập nhanh
- Hiếm: hạ kali, loạn nhịp, tăng glucose, đau đầu, mất ngủ



ĐẠI HỌC Y DƯỢC
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

THUỐC DẪN PHẾ QUẢN Anticholinergics





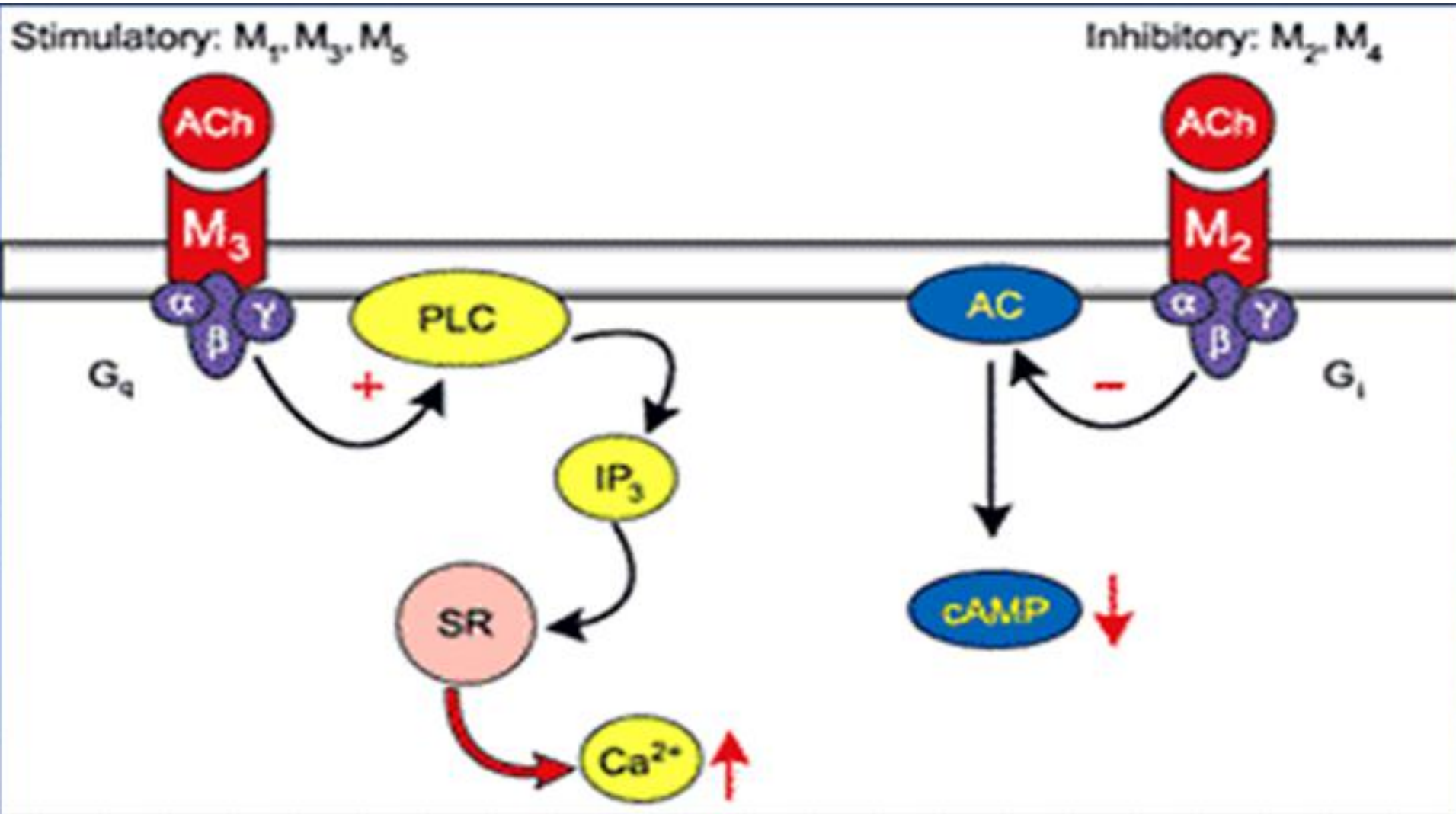
Anticholinergics: CƠ CHẾ TÁC DỤNG

- Acetylcholine (ACh) gây co thắt phế quản.
- Thuốc kháng cholinergic gắn vào thụ thể ACh, ngăn ACh gắn thụ thể Muscarinic.
- Kết quả:

Chống co thắt phế quản
Dãn phế quản



Anticholinergics: CƠ CHẾ TÁC DỤNG





Anticholinergics: PHÂN LOẠI

- Ipratropium bromide (Atrovent)
- Tiotropium (Spiriva): Tác dụng chậm và kéo dài → Được sử dụng để ngăn ngừa co thắt phế quản



Anticholinergics: TÁC DỤNG PHỤ



- Khô miệng hoặc cổ họng
- Ngẹt mũi
- Tim đập nhanh
- Đau dạ dày
- Đau đầu
- Ho
- Lo âu

Không ghi nhận tương tác thuốc



Anticholinergics: CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Glaucoma góc đóng.
- Phì đại tiền liệt tuyến.



Ipratropium bromide; Fenoterol hydrobromide





Spiriva(Tiotropium)





**ĐẠI HỌC Y DƯỢC
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**



NHÓM XANTHINE



Methylxanthine :Phân loại

- **Methylxanthine, như theophylline, đã được sử dụng trong điều trị hen từ năm 1930.**
- **Ba loại methylxanthines : caffeine (có trong cà phê), theophylline (trà), và theobromine (ca cao).**
- **Theophylline là chất duy nhất của nhóm này có vai trò trong điều trị bệnh hen .**

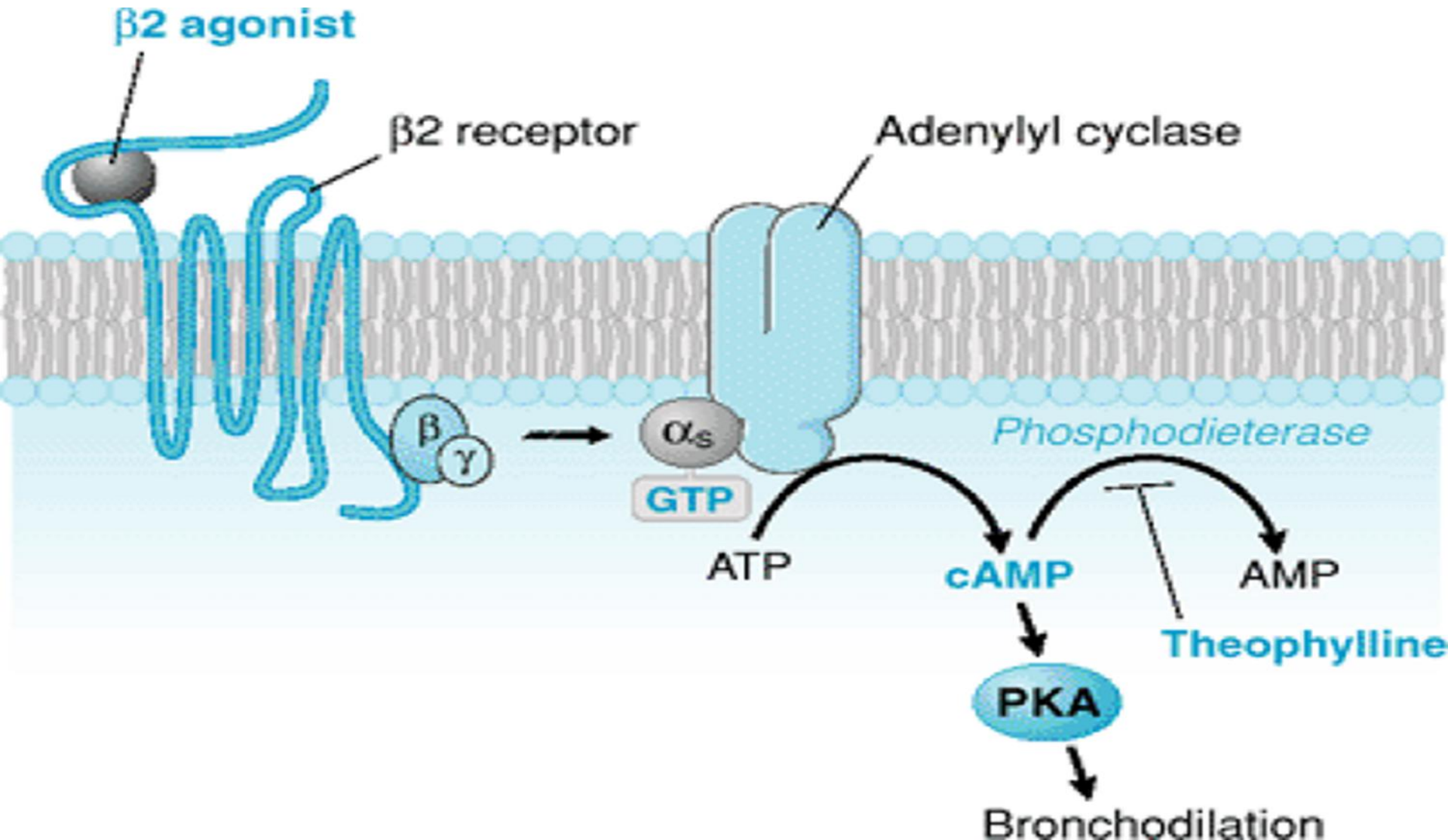


Methylxanthine : Cơ chế tác dụng

- Các methylxanthine ức chế phosphodiesterase (PDE), enzyme làm thoái giáng cAMP thành AMP.
- Methylxanthine cũng chặn thụ thể adenosine trong CNS và các nơi khác.



Methylxanthine : Cơ chế tác dụng

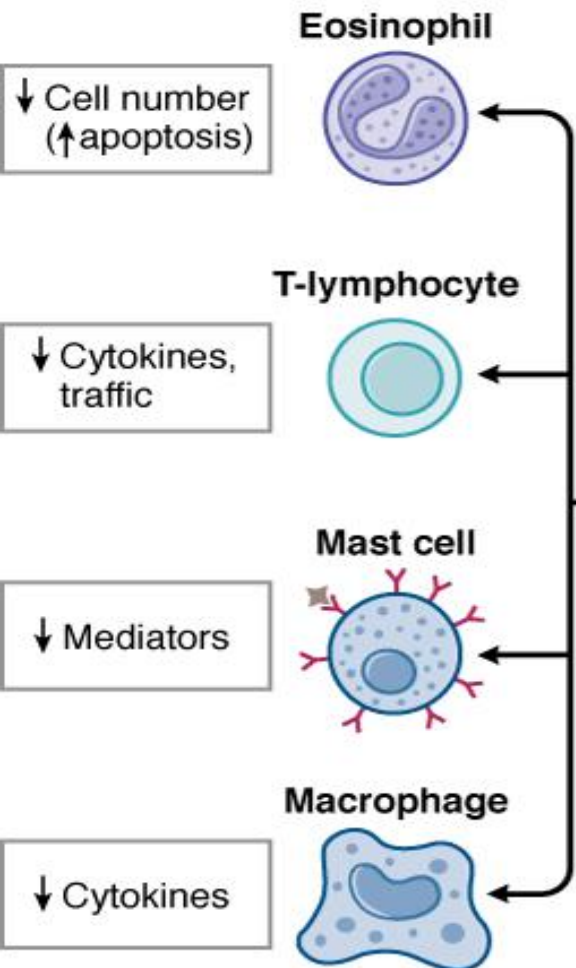




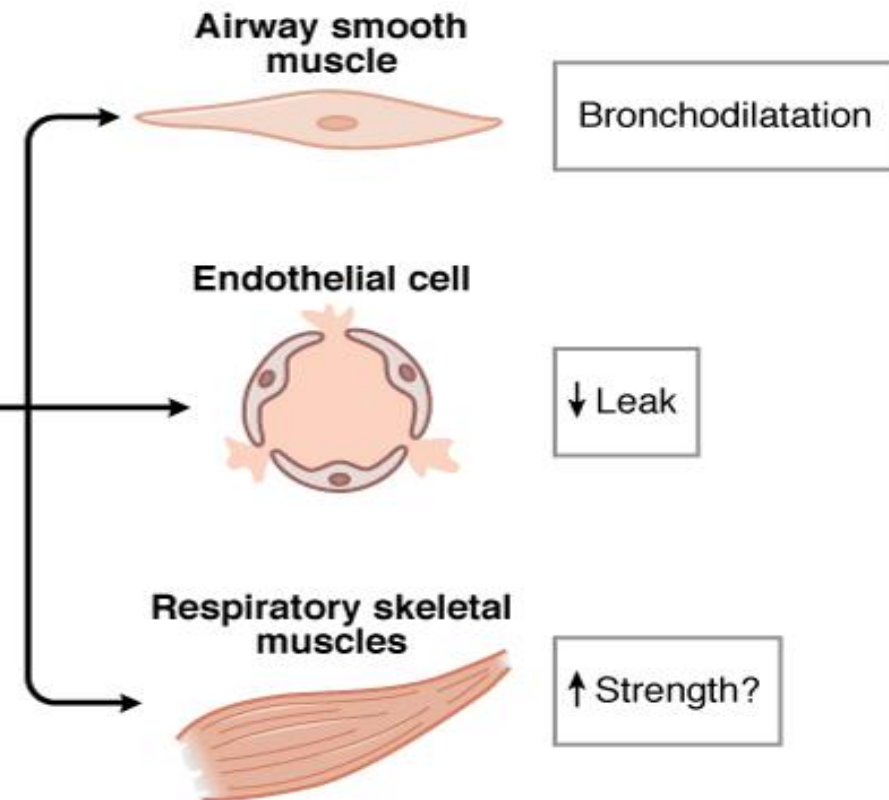
Methylxanthine : Cơ chế tác dụng



INFLAMMATORY CELLS



STRUCTURAL CELLS





Methylxanthine : Tác dụng phụ



- (+)CNS, (+) tim, giãn mạch, tăng nhẹ huyết áp , lợi tiểu, và tăng nhu động ruột.
- SE thường gặp : đau dạ dày ruột, run và mất ngủ. Buồn nôn và nôn nhiều, tụt huyết áp, loạn nhịp tim, co giật (có thể do quá liều). Quá liều rất lớn có thể chết vì loạn nhịp tim và co giật.
- Thuốc chẹn beta hữu ích trong việc đảo ngược độc tính tim mạch nặng từ theophylline.



Methylxanthine : chú ý

- Chống chỉ định: tiền sử rối loạn PUD hay GI **GHI RÕ**
- Sử dụng thận trọng: bệnh tim.
- Không nên nghiền hoặc nhai (gây kích ứng dạ dày)
- Tương tác với cimetidine, thuốc ngừa thai, allopurinol, vài kháng sinh làm tăng xanthine máu
- Dùng chung Nicotine & caffeine có thể ảnh hưởng tim



ĐẠI HỌC Y DƯỢC
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

THUỐC DẪN PHẾ QUẢN Antileukotrienes





Antileukotrienes

- **Còn gọi: leukotriene receptor antagonists (LRTAs)**
- **Gồm:**
 - montelukast (Singulair)**
 - zafirlukast (Accolate)**
 - zileuton (Zyflo)**



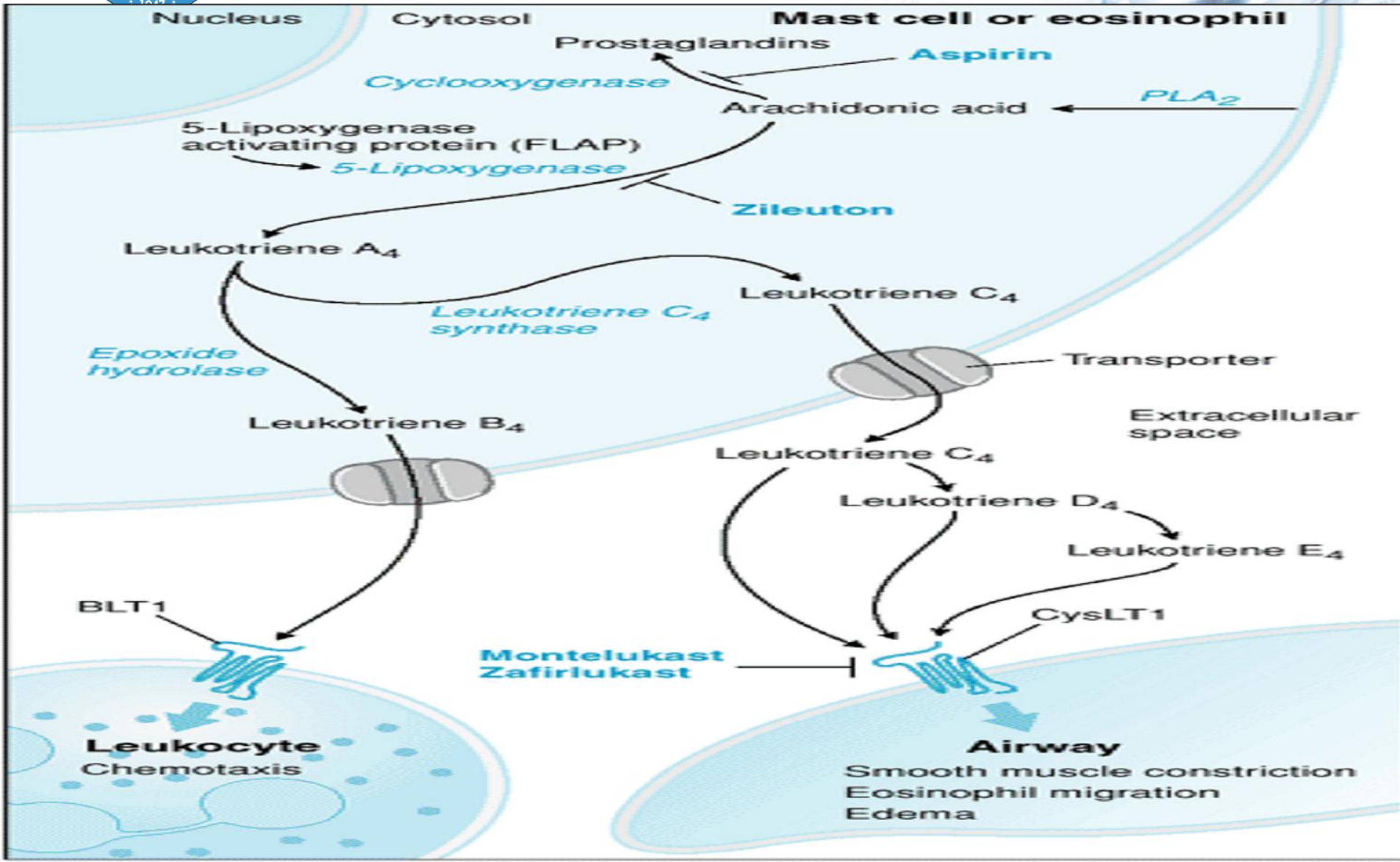
Antileukotrienes: CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Ngăn chặn leukotrienes gắn vào Re:

- **Ngăn chặn sự co cơ trơn của đường hô hấp phế quản**
- **Giảm tiết chất nhầy**
- **Giảm tính thấm thành mạch**
- **Giảm bạch cầu trung tính và bạch cầu xâm nhập vào phổi, ngăn ngừa viêm nhiễm**

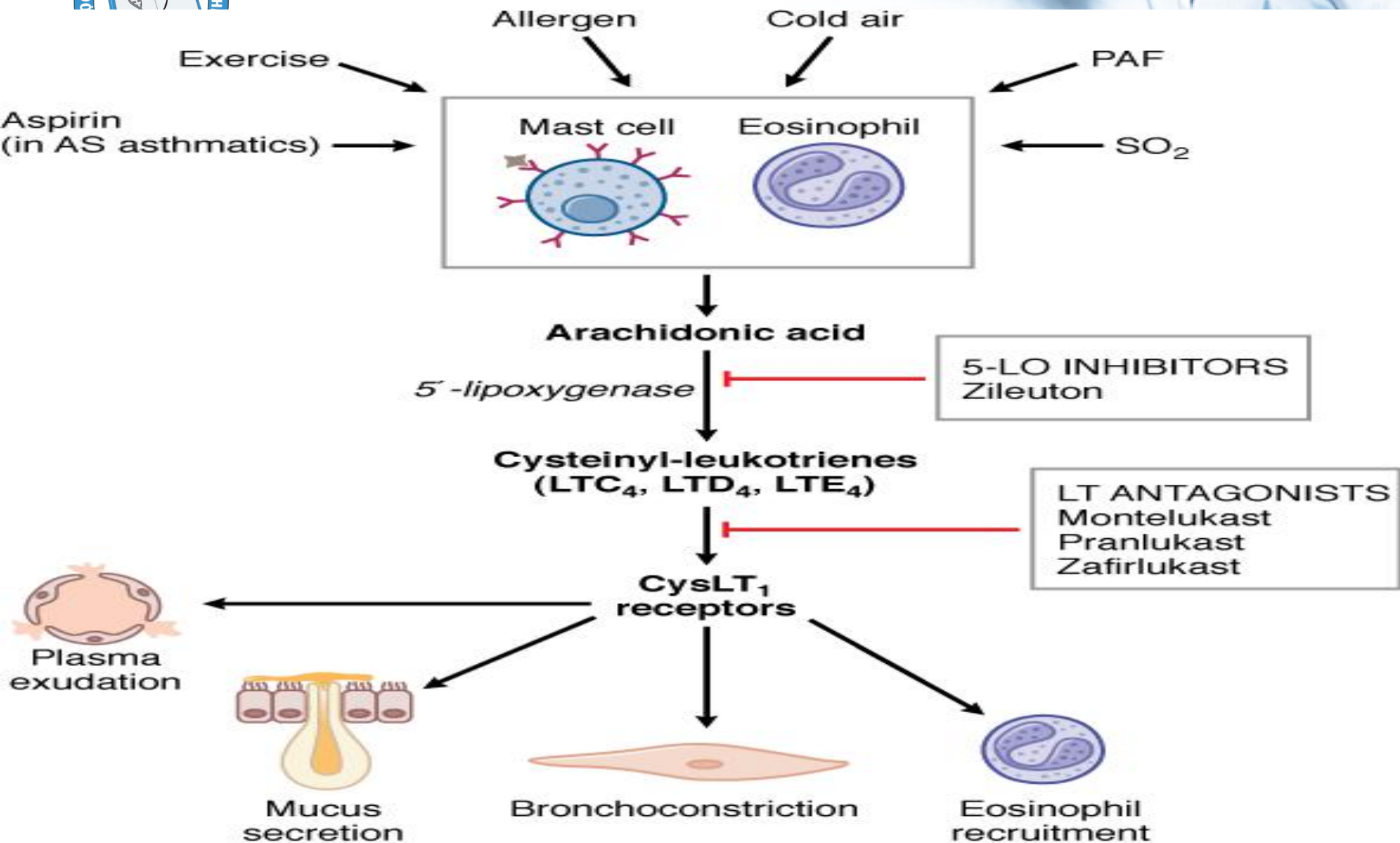


Antileukotrienes: CƠ CHẾ TÁC DỤNG





ANTI-LEUKOTRIENES: CỨU CỨU TẠO DỤNG





Antileukotrienes: **CHỈ ĐỊNH**

- Dự phòng và điều trị hen mạn ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi
- **KHÔNG** có tác dụng cho cơn hen cấp
- Montelukast (Singulair):FDA cho phép điều trị hen ở TE> 2 tuổi , viêm mũi dị ứng.



Antileukotrienes: tác dụng phụ

zileuton :

- Nhức đầu
- Rối loạn tiêu hóa
- Buồn nôn
- Chóng mặt
- gan
- Mất ngủ
- Rối loạn chức năng gan

zafirlukast :

Nhức đầu
Buồn nôn
Tiêu chảy
Rối loạn CN

• **Montelukast có ít tác dụng phụ**



montelukast



Zileuton





Antileukotrienes: chú ý

- Thuốc chỉ dùng quản lý hen mạn không phải cấp tính
- Giải thích bệnh nhân mục đích của việc điều trị
- Cải thiện chỉ nhìn thấy sau 1 tuần.
- Đánh giá chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị
- Dùng mỗi tối, liên tục, ngay cả khi các triệu chứng cải thiện



Kết luận

- LABA không sử dụng cho các đợt cấp, SABA là thuốc giãn phế quản có hiệu quả nhất hiện có và giúp cứu mạng.
- Methylxanthine khoảng cách an toàn hẹp, có nhiều tác dụng phụ, rẻ tiền.
- Antileukotrien DPQ yếu hơn SABA, kháng viêm yếu hơn ICS.
- Anticholinergic chủ yếu sử dụng cho bệnh COPD.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

- *Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review, 10th 2013 MG.*
- *Goodman and Gilman pharmacology 2011*
- *Case Files™ Pharmacology 2008.*