



ĐẠI HỌC Y DƯỢC
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

THUỐC KHÁNG VIÊM DÙNG TRONG BỆNH HEN PHẾ QUẢN

BS VÕ CHÍ THÀNH



MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Hiểu được cơ chế gây viêm trong bệnh hen phế quản.
2. Trình bày được cơ chế tác dụng của các thuốc kháng viêm trong bệnh HPQ.
3. Trình bày được DĐH và DLH của các thuốc kháng viêm trong bệnh HPQ.
4. Trình bày được chỉ định, chống chỉ định tác dụng không mong muốn của các thuốc kháng viêm trong bệnh HPQ.



DÀN BÀI



I. Thuốc Corticosteroids

II. Thuốc cromolyn và Nedocromil

III. Anti IgE.



ĐẠI HỌC Y DƯỢC
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



Corticosteroids

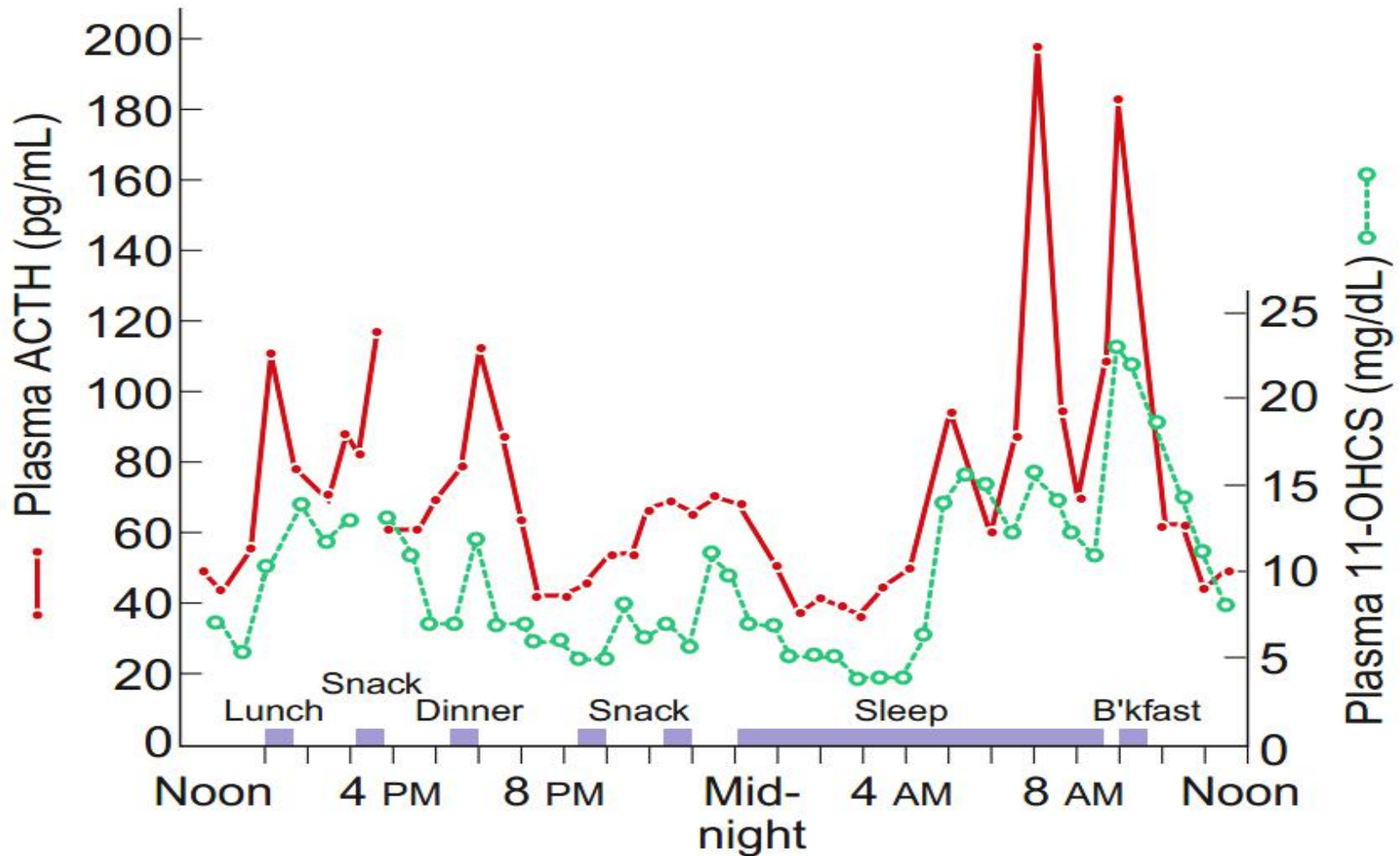


LỊCH SỬ THUỐC CORTICOID

- 1855 - Bệnh Addison
- 1856 - Vai trò của tuyến thượng thận cho sự sinh tồn
- 1930 - Cấu trúc tuyến thượng thận
- 1932 - Hội chứng Cushing
- 1949 - Hench và cộng sự (sử dụng corticoid trong viêm khớp dạng thấp)
- 1952 - Phát hiện ra aldosterone

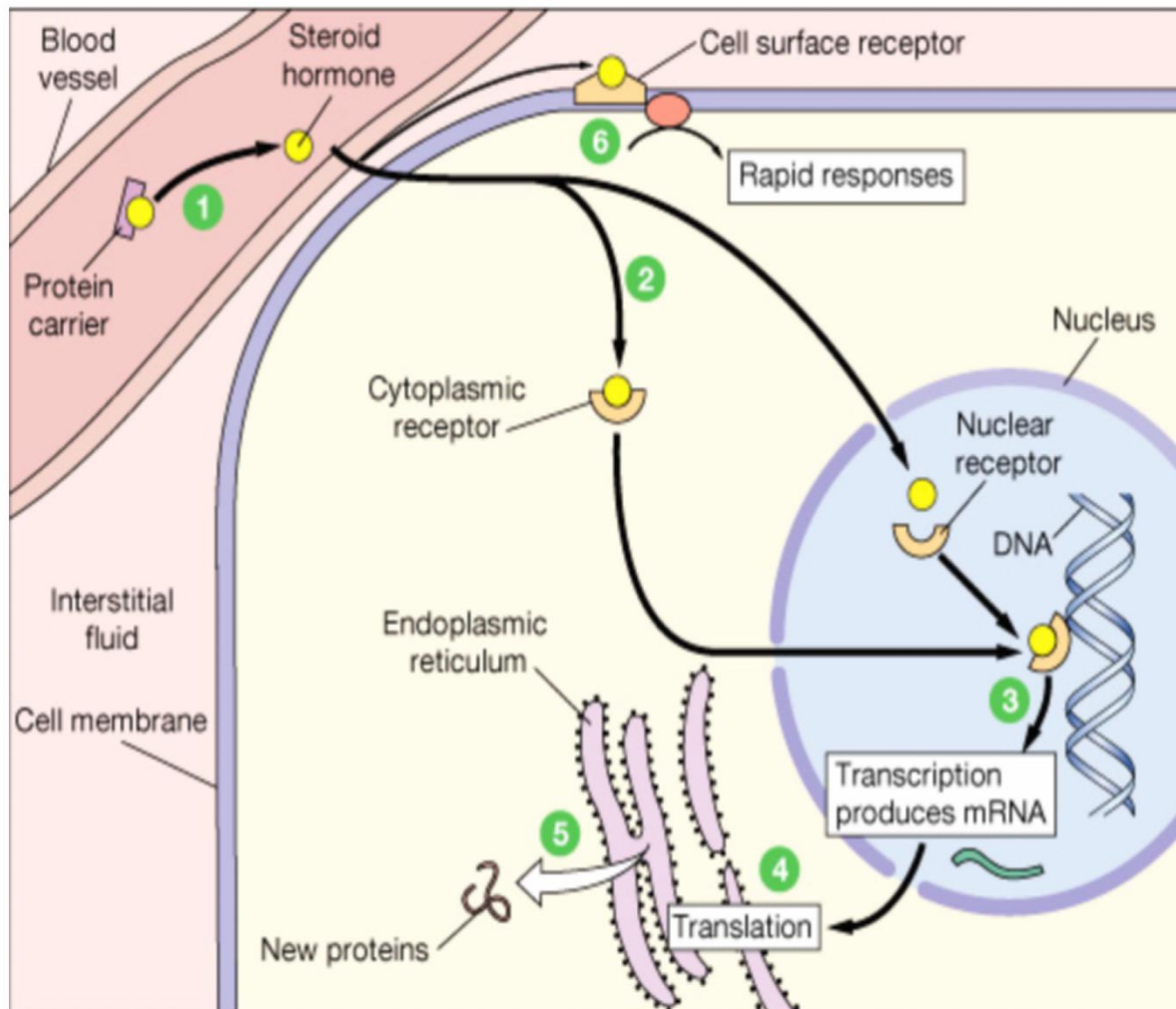


Dao động nồng độ ACTH và glucocorticoid (11-OHCS) trong ngày





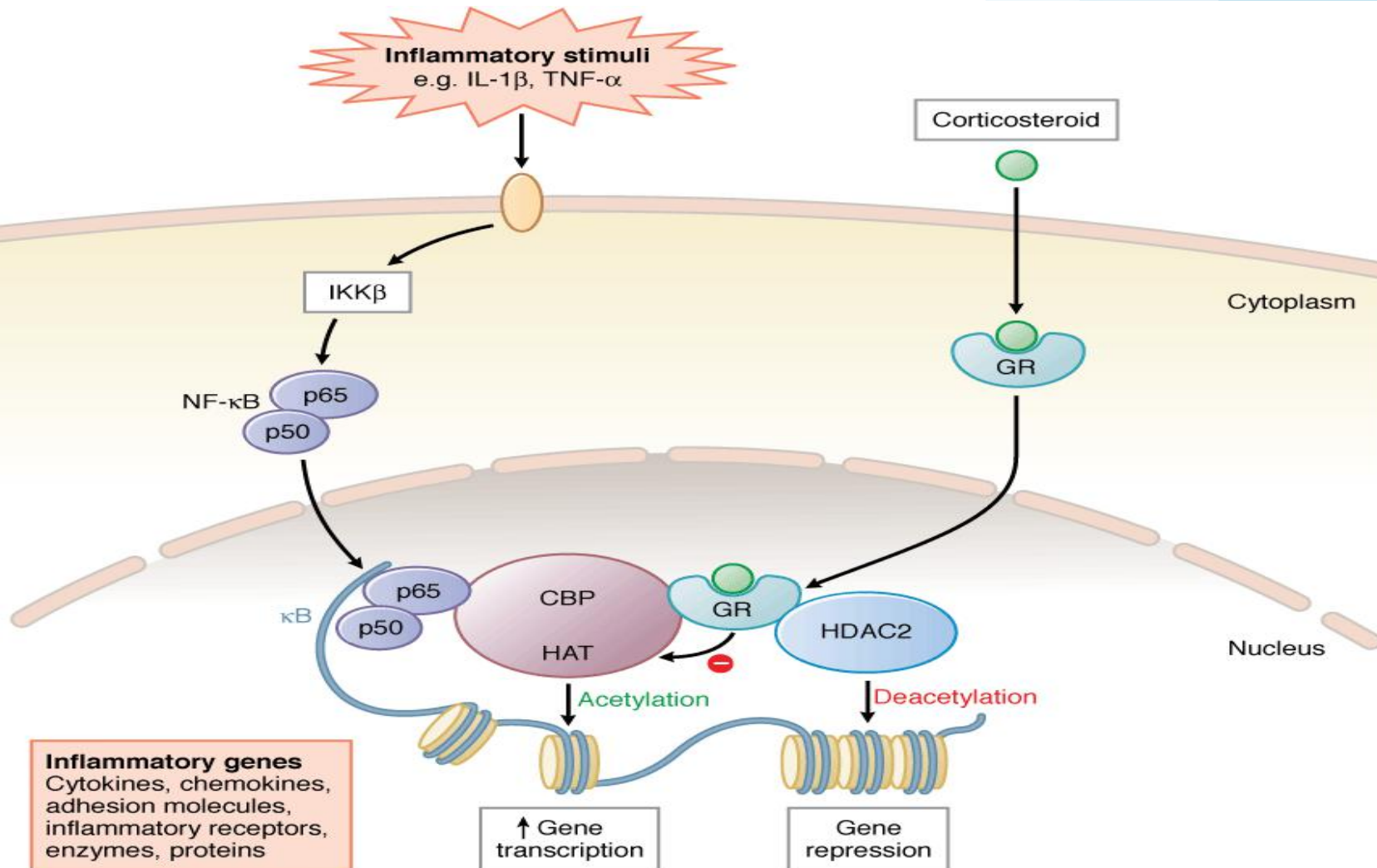
CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA CORTICOID



- 1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.
- 2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.
- 3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.
- 4 Activated genes create new mRNA that moves back to the cytoplasm.
- 5 Translation produces new proteins for cell processes.
- 6 Some steroid hormones also bind to membrane receptors that use second messenger systems to create rapid cellular responses.



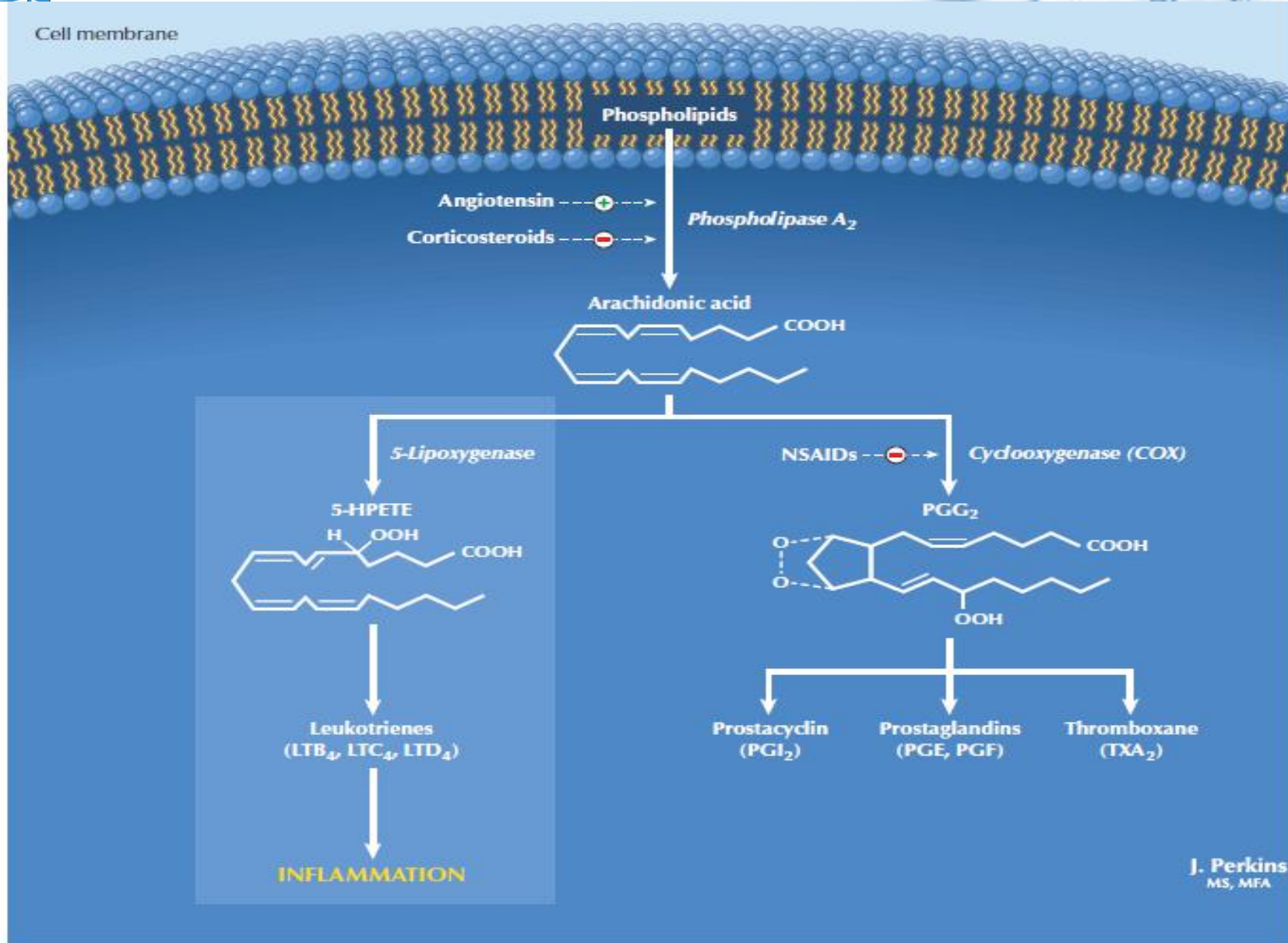
Corticosteroids: CƠ CHẾ TÁC DỤNG





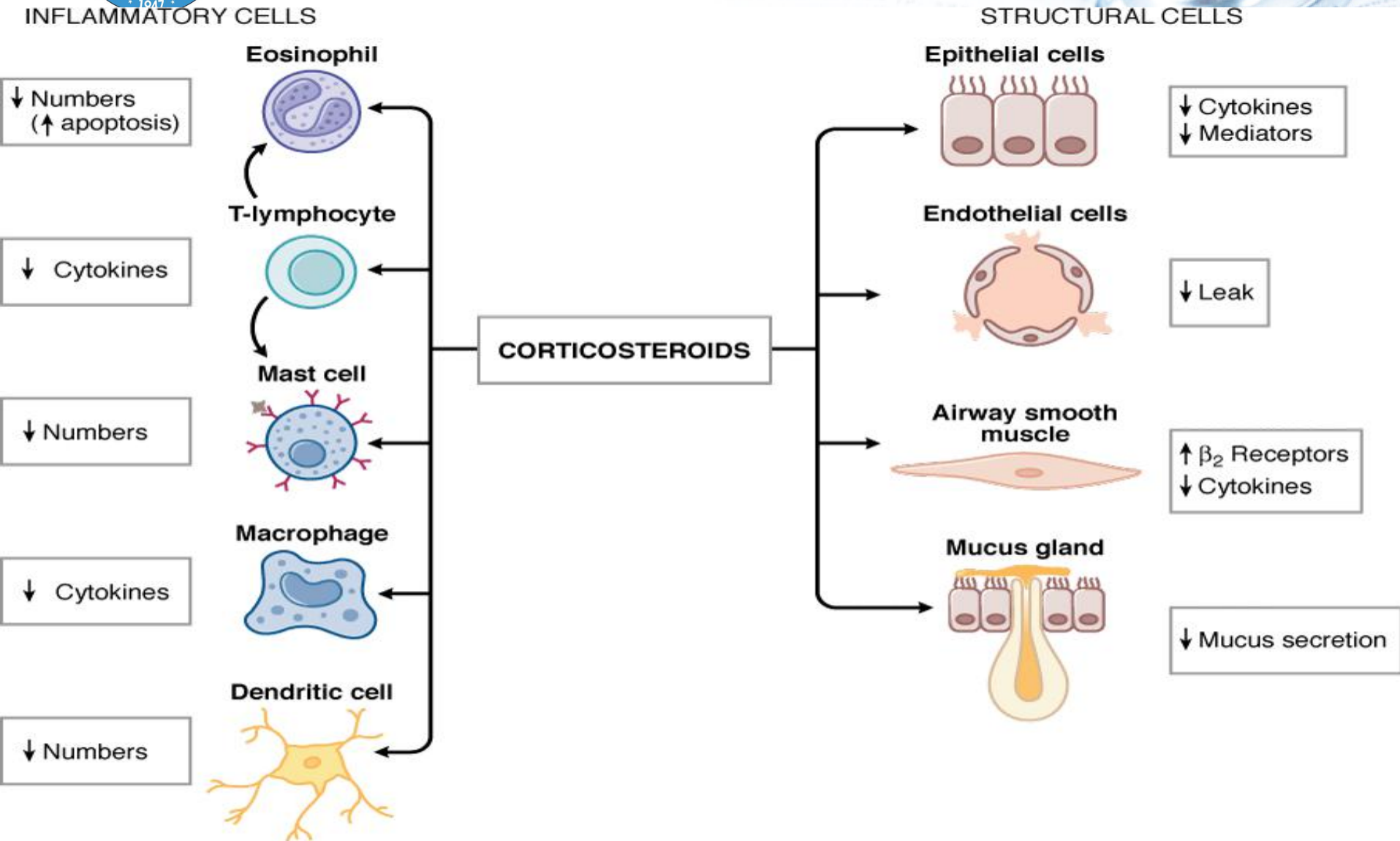
Cơ chế KV

Netters
Illustrate
d
Pharmac
ology,
Updated
Edition-
2014.
Dr. Alshar
eifi





Corticosteroids: CƠ CHẾ TÁC DỤNG





Corticosteroids: CƠ CHẾ TÁC DỤNG

- Ổn định màng tế bào phóng thích ra các chất gây co thắt phế quản
- Tăng đáp ứng của cơ trơn phế quản với chất kích thích beta-adrenergic .



Corticosteroids: CƠ CHẾ TÁC DỤNG

- (-)phospholipase A2 → giảm acid arachidonic và (-) COX-2. Glucocorticoids gắn vào các thụ thể nội tế bào và hoạt hoá yếu tố phản ứng glucocorticoid (GRES) trong nhân → tổng hợp các chất ngăn chặn sự biểu hiện đầy đủ của tình trạng viêm và dị ứng.
- (-) phospholipase A2 là đặc biệt quan trọng trong hen vì làm giảm **leukotrienes** là **chất tham gia vào quá trình viêm và co thắt phế quản cực mạnh**.



Tác dụng của glucocorticoid: chuyển hóa

- Ở ngoại biên: giảm sử dụng glucose, tăng thoái hóa protein (ở cơ) và lipid (mô mỡ) lúc đói.
- Ở gan: tạo glucose từ acid amin và glycerol, chuyển glucose thành glycogen.
- Tăng dự trữ mỡ và tái phân phối mỡ không đồng đều: mỡ tích tụ ở xương đòn, sau cổ và mặt làm mặt bệnh nhân đầy đặn như mặt trăng tròn (moon face) nhưng lại mất mỡ ở chi.



Tác dụng của glucocorticoid: chuyển hóa

- Tăng giữ Na^+ và nước, tăng bài tiết K^+ (thụ thể mineralcorticoid) và tăng lọc cầu thận, ức chế tổng hợp và bài tiết vasopressin làm tăng bài tiết muối và nước qua thận (thụ thể GC)



Dược lực và liều tương đương các thuốc GC

Thuốc	T _{1/2} (h)	Tiềm lực kháng viêm	Tiềm lực giữ Na ⁺	Ái lực với receptor	Liều tương đương (mg)	Liều kháng viêm (mg)
<u>Thời gian tác động ngắn: 8 – 12 giờ</u>						
Cortisol	1.5	1	1	100	20	80
Cortison	0.5	0.8	0.8	1	25	100
Fludrocortison		10	125	**	**	**
<u>Thời gian tác động trung bình: 12 – 36 giờ</u>						
Prednison	1.0	4	0.8	5	5	20
Prednisolon	2.5	4	0.8	220	5	20
Methylprednisolon	2.5	5	0.5	1190	4	15
Triamcinolon	3.5	5	0	190	4	15
<u>Thời gian tác động kéo dài: 36 – 72 giờ</u>						
Dexamethason	3.5	25	0	540	0.75	3
Betamethason	5.0	25	0	740	0.75	3



Corticosteroids: các dạng thuốc

- **Toàn thân:**
Methylprednisolone, Hydrocortisone (IV), prednison, prednisolon (PO)
- **ICS: (Aerosolized steroids):**
beclomethasone dipropionate, flunisolide, triamcinolone acetonide, fluticasone, budesonide.



Liều kháng viêm tương đương của các GC



VD: *Methylprednisolon*

80mg ≈ ? prednisolon ≈ ?

Viên.

Equivalent anti-inflammatory doses of corticosteroids

This table takes no account of mineralocorticoid effects, nor does it take account of variations in duration of action

Prednisolone 1 mg	≡	Betamethasone 150 micrograms
	≡	Deflazacort 1.2 mg
	≡	Dexamethasone 150 micrograms
	≡	Hydrocortisone 4 mg
	≡	Methylprednisolone 800 micrograms
	≡	Triamcinolone 800 micrograms



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

CHỈ ĐỊNH DÙNG GLUCOCORTICOID





Sốc phản vệ

Mày đay, Bệnh huyết thanh

Viêm loét đại tràng, Bệnh Crohn

Bệnh u hạt

Bệnh vẩy da và mắt

Bệnh viêm đa cơ

thải ghép cơ quan

Tổn thương cột sống và đột quỵ

Chống

Bệnh Hodgkin, Bệnh BC cấp dòng lympho

Đa u tủy, U não nguyên phát

Nôn do hóa trị

Phù não do di căn

Bệnh giảm tiểu cầu

Phá hủy hồng cầu tự miễn

Suy vỏ thượng thận mạn tính (nguyên phát và thứ phát)

Suy vỏ thượng thận cấp tính

Tăng sản vỏ thượng thận bẩm sinh

Viêm khớp dạng thấp

Lupus ban đỏ hệ thống

Hội chứng thận hư

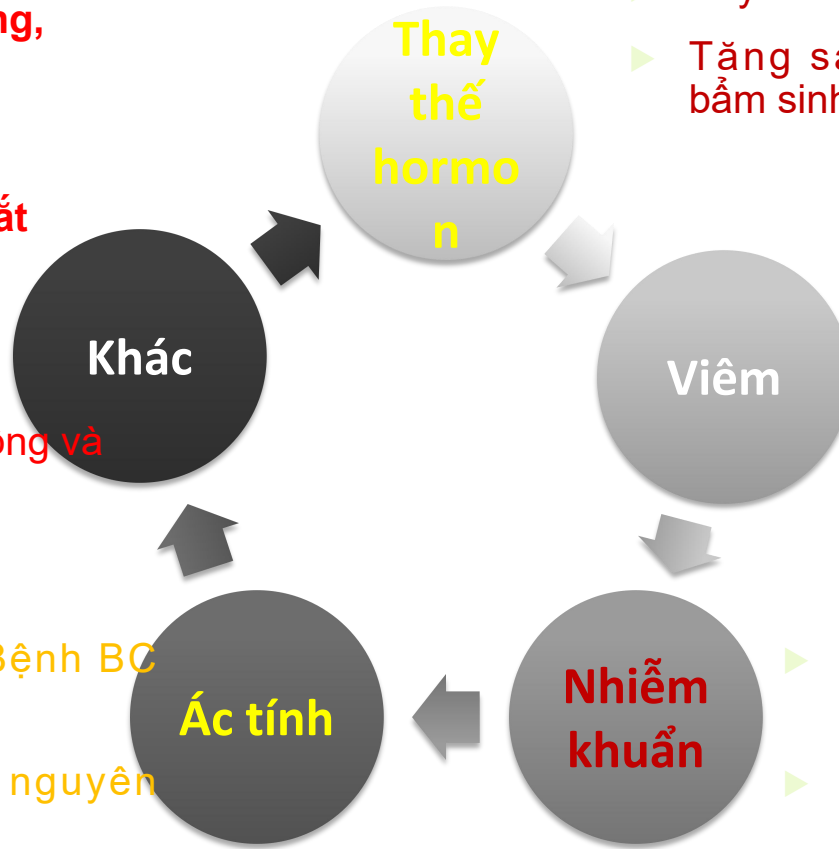
Hen phế quản, COPD

Viêm phổi do Pneumocystis carinii trong bệnh AIDS

Viêm màng não do Haemophilus influenza loại B

Viêm gan virus, Sốc nhiễm trùng

Tăng bạch cầu đơn nhân do nhiễm khuẩn





Corticosteroids: chống chỉ định, lưu ý

- Chống chỉ định ở những bệnh nhân có rối loạn tâm thần, nhiễm nấm, AIDS, bệnh lao.
- Hướng dẫn bệnh nhân súc miệng với nước ấm
- Nếu chỉ định thuốc giãn phế quản β -agonist và corticosteroid hít, các thuốc giãn phế quản nên được sử dụng vài phút trước khi dùng corticosteroid.



TÁC DỤNG PHỤ CỦA GC

- Suy giảm miễn dịch
- Tăng đường huyết do tăng gluconeogenesis, kháng insulin và dung nạp glucose
- Mỏng da, dễ bầm tím
- Giảm canxi do giảm hấp thu canxi ở ruột*
- Loãng xương do steroid: giảm mật độ xương (loãng xương, hoại tử xương, nguy cơ gãy xương cao hơn, lành xương chậm hơn)

* [Br J Rheumatol.](#) 1993 May;32 Suppl 2:11-4



TÁC DỤNG PHỤ CỦA GC



- Suy giảm trí nhớ và sự chú ý*
- Suy thượng thận (nếu sử dụng trong thời gian dài và dừng lại đột ngột mà không giảm liều)
- Thoái hóa cơ (phân giải protein), yếu cơ, giảm khối lượng cơ bắp và sửa chữa
- U mỡ (lipomatosis) trong khoang ngoài màng cứng**



TÁC DỤNG PHỤ CỦA GC

- Tăng cân do tăng lắng đọng chất béo ở tạng và thân người (béo phì) và kích thích sự thèm ăn
- Tăng cortisol máu với việc sử dụng kéo dài và / hoặc quá nhiều (còn được gọi là hội chứng Cushing ngoại sinh)



TÁC DỤNG PHỤ CỦA GC

- Kích thích hệ thần kinh trung ương (hưng phấn, rối loạn tâm thần)
- Rối loạn chu kỳ kinh nguyệt
- axit amin huyết tương, tăng hình thành urê, giảm nito
- Tăng nhãn áp do tăng áp lực nhãn cầu
- Độc thủy tinh Chậm tăng trưởng, chậm dậy thì



tác dụng phụ của ICS

- họng rát
- ho
- Khô miệng
- Nhiễm nấm miệng
- Tác dụng toàn thân rất hiếm vì liều thấp được sử dụng để điều trị hô hấp*



NGUYÊN TẮC CHUNG KHI SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID

- Với bất cứ một bệnh nhân nào và đối với từng bệnh nhân cần xác định **liều thích hợp** có hiệu quả điều trị bằng cách định kỳ đánh giá tiến triển của bệnh, tác dụng không mong muốn của thuốc để thay đổi liều. Nếu không phải là chống chỉ định thì một liều duy nhất dù hơi cao hoặc một đợt điều trị ngắn dưới 1 tuần thì thường là vô hại.



NGUYÊN TẮC CHUNG KHI SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID

- Để tránh nguy cơ suy thượng thận cấp do thuốc, tuyệt đối không ngưng thuốc đột ngột sau một đợt điều trị dài ngày (**> 2 tuần**), kể cả khi dùng ở liều rất thấp. Để giảm nguy cơ ức chế trục HPA, nên dùng thuốc **1 lần vào khoảng 8h sáng**, hoặc nếu dùng liều cao thì có thể dùng **2/3 liều buổi sáng và 1/3 còn lại vào buổi chiều**.



NGUYÊN TẮC CHUNG KHI SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID

- Khi thời gian dùng thuốc kéo dài trên 1 tuần thì các tác dụng không mong muốn sẽ tăng cả về số lượng và cường độ, thậm chí có nguy cơ tử vong. Ngừng thuốc đột ngột sau một đợt điều trị dài thường có nguy cơ suy thượng thận cấp rất nguy hiểm.
- Tuyệt đối vô khuẩn khi tiêm glucocorticoid vào ổ khớp.



NGUYÊN TẮC CHUNG KHI SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID

- Luôn cân nhắc kỹ giữa **nguy cơ** và **lợi ích** khi dùng thuốc cho từng bệnh nhân.
- Nên chọn loại GC có thời gian **tác dụng ngắn hoặc vừa** (như prednisolone) vì những chế phẩm có tác dụng càng kéo dài càng tăng nguy cơ gặp tác dụng phụ.



NGUYÊN TẮC CHUNG KHI SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID

- Chế độ ăn: nhiều protein, calci và kali; ít muối, đường và lipid. Có thể dùng thêm vitamin D như Dedrogyl 5 giọt/ngày (mỗi giọt chứa 0,005 mg 25 - OH vitamin D3).
- Kiểm tra định kỳ nước tiểu, huyết áp, dạ dày và cột sống, glucose máu, kali máu, thăm dò chức phận trục HPA.



CHẾ ĐỘ GIẢM LIỀU GC

- 5-10 mg / ngày mỗi 1-2 tuần từ một liều ban đầu trên 40 mg prednisone hoặc tương đương cho mỗi ngày.
- 5 mg / ngày mỗi 1-2 tuần ở liều prednisone giữa 40 và 20 mg / ngày.
- 2,5 mg / ngày mỗi 2-3 tuần ở liều prednisone giữa 20 và 10 mg / ngày.
- 1 mg / ngày mỗi 2-4 tuần ở liều prednisone giữa 10 và 5 mg / ngày.
- 0,5 mg / ngày mỗi 2-4 tuần ở liều prednisone từ 5 mg / ngày xuống.



Vai trò của glucocorticoid trong đợt cấp COPD (AECOPD).

- **Glucocorticoid toàn thân có lợi ích trong kiểm soát đợt cấp COPD.**

- Rút ngắn thời gian hồi phục của bệnh trong AECOPD.
- Cải thiện được chức năng của phổi FEV₁ và tình trạng giảm oxy máu (PaO₂).
- Giảm nguy cơ tái phát của AECOPD tiếp theo.
- Giảm nguy cơ thất bại điều trị và giảm thời gian nằm viện.

	American Thoracic Society/ European Respiratory Society ²	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ¹	National Institute for Health and Clinical Excellence (United Kingdom) ¹⁵	Canadian Thoracic Society ¹⁶
Route	Oral prednisone	Oral prednisolone	Oral prednisolone	Oral prednisolone
Dose	30-40 mg/day	30-40 mg/day	30 mg/day	30-40 mg/day
Duration	10-14 days	7-10 days	7-14 days	10-14 days



Corticosteroids:

Budesonide, Formoterol

salmeterol, fluticasone





ĐẠI HỌC Y DƯỢC
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



CROMOLYN & NEDOCROMIL



- Các thuốc này phải được sử dụng dự phòng bằng bình xịt (thuốc hít liều). Cromolyn và Nedocromil ức chế:
- Hen do dị nguyên & gắng sức.
- Cromolyn và Nedocromil không có tác động trực tiếp lên cơ trơn đường hô hấp và không đảo ngược lại chứng co thắt phế quản.



CROMOLYN & NEDOCROMIL

Cơ chế tác dụng :



-giảm việc phóng thích các chất trung gian .thuốc không gây giãn phế quản ,nhưng có thể ngăn ngừa co thắt phế quản gây ra do các kháng nguyên ở bệnh nhân cơ địa dị ứng, Cromolyn và nedocromil có khả năng ngăn chặn phản ứng cả sớm và muộn , cromolyn và nedocromil chỉ có tác dụng tại chỗ. khi dùng đường uống, cromolyn có một số hiệu quả trong việc ngăn ngừa Dị ứng thực phẩm.



CROMOLYN & NEDOCROMIL

Cơ chế tác dụng :



Thay đổi chức năng của các kênh chloride (được chứng minh tốt nhất cho nedocromil) và ức chế hoạt động của tế bào gây:

- Ức chế ho
- Ức chế đáp ứng sớm đối với kháng nguyên (tế bào mast)
- tế bào mast, basophils (cromolyn – giảm phóng thích HCTG)
- Ức chế đáp ứng muộn với kháng nguyên (eosinophils)



ứng dụng lâm sàng

Suyễn (đặc biệt là ở trẻ em) là ứng dụng quan trọng nhất đối với cromolyn và nedocromil. Dạng nhỏ mũi và nhỏ mắt của Cromolyn dùng trong bệnh sốt cỏ khô, và dạng uống sử dụng cho các dị ứng thực phẩm



ứng dụng lâm sàng

- Các thuốc này phải được sử dụng dự phòng bằng bình xịt (thuốc hít liều). Cromolyn và Nedocromil ức chế:
- Hen do dị nguyên & gắng sức.
- Cromolyn và Nedocromil không có tác động trực tiếp lên cơ trơn đường hô hấp và không đảo ngược lại chứng co thắt phế quản.



Tác dụng phụ



Tác dụng phụ: cromolyn - hiệu quả cục bộ (nơi lắng đọng)

- Kích thích cổ họng
- Ho
- Khô miệng
- Khò khè
- Tức ngực



Cromolyn: (Intal),

- Kém hấp thu
- Dạng bột hít hoặc bột khí nhỏ
- Hấp thu: khoảng 10%
- Không gây giãn phế quản.

Nedocromil: (Tilade)

- Cũng hấp thụ kém; Sinh khả dụng thấp
- Chỉ dạng bình xịt



Intal - cromolyn sodium



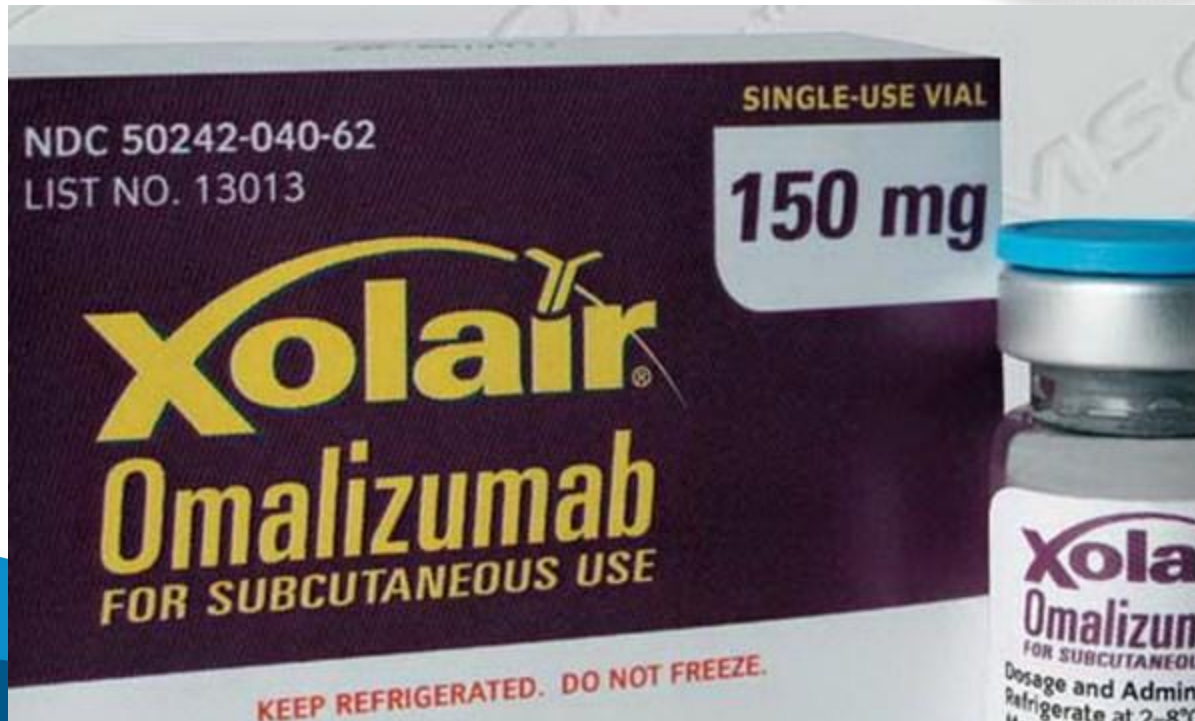
Tilade - nedocromil





ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Kháng IgE



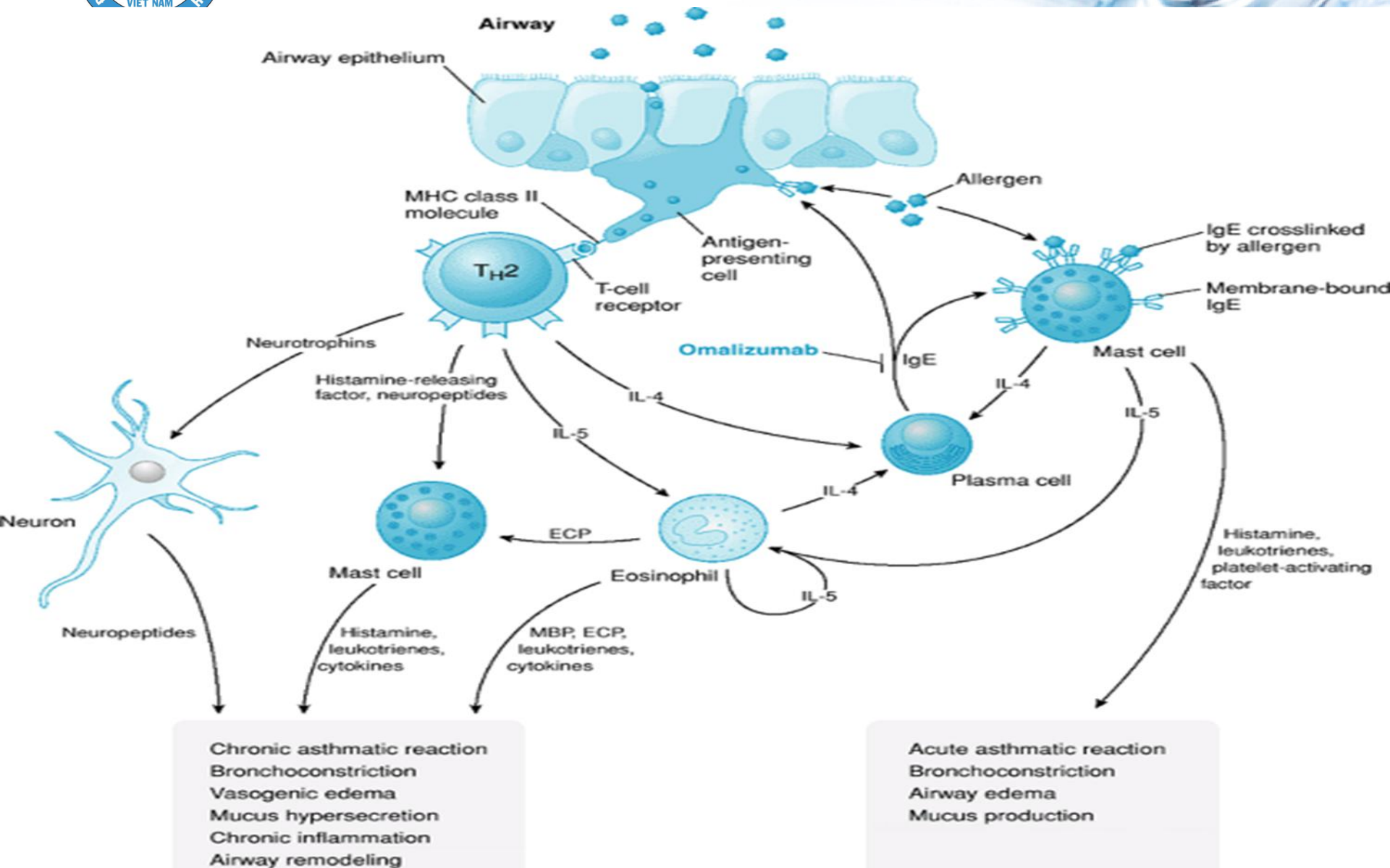


Kháng IgE

- Omalizumab là một kháng thể đơn dòng
- liên kết với các thụ thể của IgE trên các tế bào mast nhạy cảm và ngăn ngừa kích hoạt bệnh hen suyễn và phóng thích hóa chất trung gian gây viêm
- dù đã được phê duyệt trong năm 2003 cho các dự phòng và quản lý hen suyễn, kinh nghiệm với loại thuốc này bị hạn chế bởi vì rất mất tiền và sử dụng đường tiêm, phản ứng dị ứng.

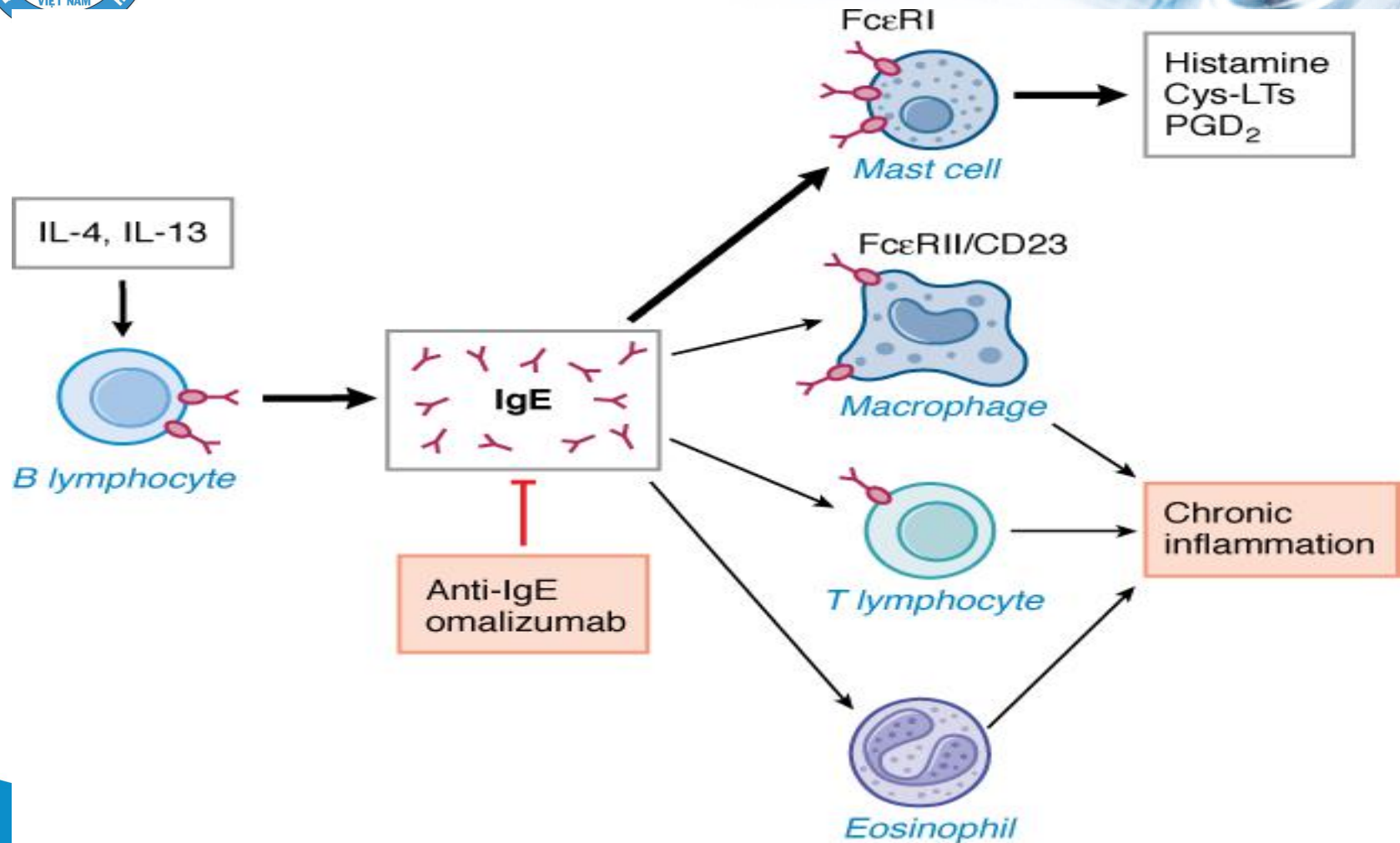


CƠ CHẾ TÁC DỤNG





CƠ CHẾ TÁC DỤNG





CHỈ ĐỊNH



- HPQ mức độ vừa và nặng ở NL và TE>12 tuổi.



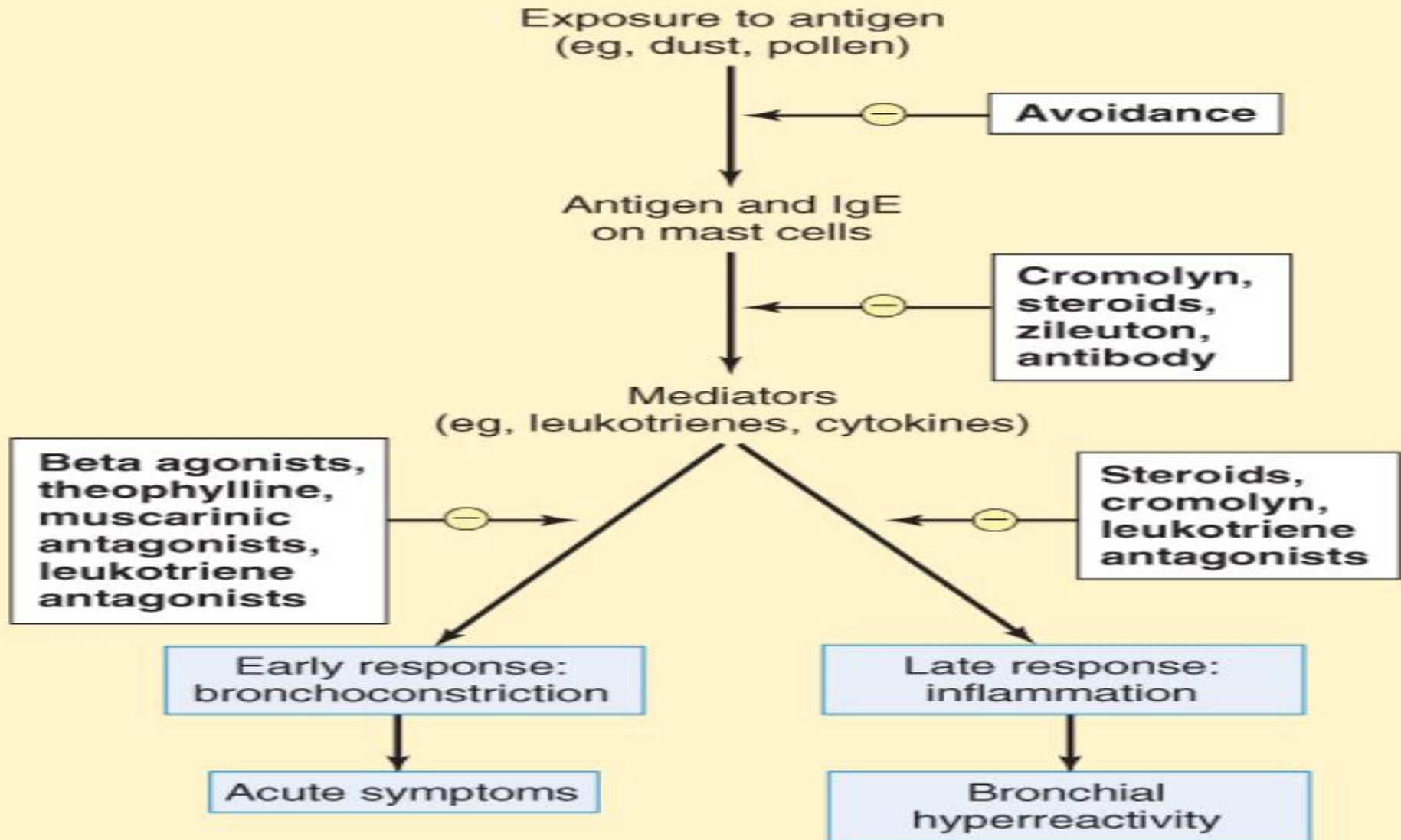
TÁC DỤNG PHỤ

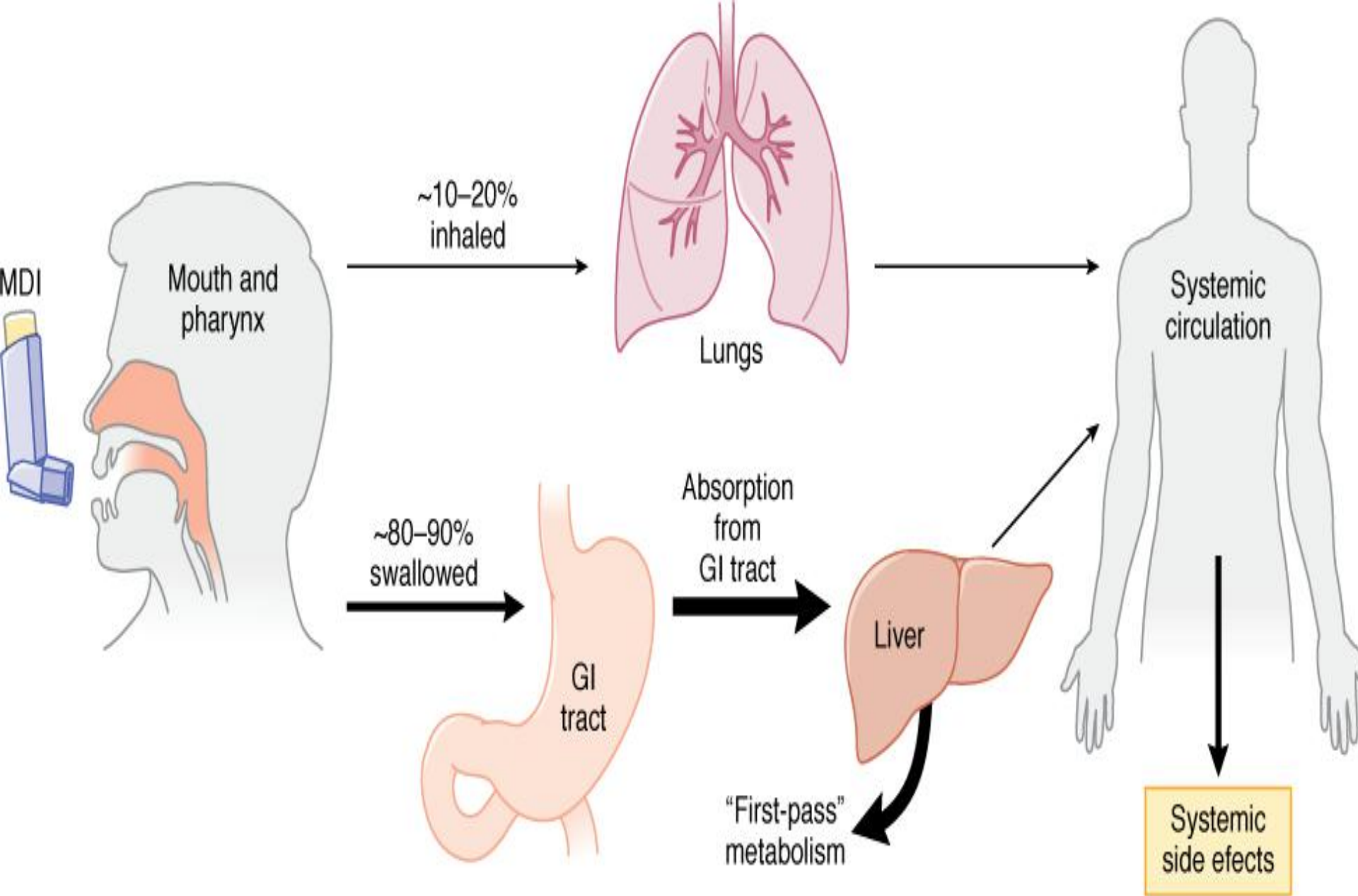


- Khò khè, tức ngực, khó thở.
- Phát ban, nổi mẩn.
- Xuất huyết, tê hay yếu bất thường.
- Đau đầu, chóng mặt, đau tai, rụng tóc...



Summary of treatment strategies in asthma.





Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*:
www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



KẾT LUẬN

- Corticosteroids là thuốc kháng viêm đầu tay trong điều trị Hen, COPD, tuy nhiên có nhiều tác dụng phụ, phải tuân thủ đúng chỉ định và nguyên tắc dùng thuốc.
- IgE hoạt tính kháng viêm không mạnh bằng Corticosteroids, mắc tiền, dị ứng.
- Cromolyn và nedocromil, chỉ ngăn chặn phản ứng viêm chứ không có tác dụng khi tình trạng viêm đã xảy ra.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

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