

Bài 28: THUỐC ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN HÔ HẤP

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Phân biệt được cơ chế tác dụng của thuốc long đờm, thuốc chữa ho, thuốc chữa hen, thuốc dùng trong hô hấp.

2. Trình bày được tác dụng, tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của:

- N-acetylcystein, bromhexin

- Codein, dextromethorphan

- Thuốc cường δ_2 adrenergic, thuốc huỷ phó giao cảm (ipratropium), theophylin.

- Glucocorticoid (trong điều trị hen)

- Cafein và nikethamid

3. Nêu được cách sử dụng thuốc trong điều trị hen

1. THUỐC LÀM THAY ĐỔI BÀI TIẾT DỊCH KHÍ - PHẾ QUẢN

Dịch khí- phế quản được bài tiết :

- Từ các tế bào niêm mạc: các tế bào hình đài tiết dịch nhày (do có nhiều mucoprotein và mucopolysaccharid) và các tế bào thanh dịch tiết dịch lỏng, độ quán thấp.

- Từ các tuyến tiết dưới niêm mạc: là tuyến hỗn hợp tiết nước hoặc dịch nhày. Acetylcholin và các thuốc cường phó giao cảm làm tăng bài tiết dịch khí - phế quản. Dịch khí- phế quản là chất làm dịu tự nhiên của niêm mạc đường hô hấp. Dịch nhày có tác dụng bám dính các hạt bụi, vi khuẩn, sau đó nhờ hệ thống lông mao đẩy chúng ra ngoài.

1.1. Thuốc làm giảm tiết dịch

Thuốc huỷ phó giao cảm hoặc thuốc kháng histamin H 1. Thực tế ít dùng vì có thể làm chất tiết đặc quánh, khó tống ra ngoài, dễ gây xẹp phế nang.

1.2. Thuốc làm long đờm

1.2.1. Thuốc làm tăng dịch tiết

Là thuốc làm tăng bài tiết dịch ở đường hô hấp, bảo vệ niêm mạc chống lại các tác nhân kích thích và khi làm tan được những tác nhân đó sẽ cho phép loại trừ chúng dễ dàng. Có 2 cơ chế tác dụng:

1.2.1.1. Kích thích các receptor từ niêm mạc dạ dày để gây phản xạ phó giao cảm làm tăng bài tiết dịch ở đường hô hấp, nhưng liều có tác dụng thường làm đau dạ dày và có thể gây nôn. Một số thuốc thường dùng là:

- Natri iodid và kali iodid: uống 1 - 2g/ ngày. Dùng kéo dài làm tích lũy iod. Không dùng cho phụ nữ có thai, trẻ em, người bị bướu giáp.

- Natri benzoat: uống 1 - 4 g/ ngày. Dùng kéo dài làm tích lũy Na +.
- Amoni acetat: 0,5 - 1g/ ngày. Không dùng ở người suy gan hoặc suy thận
- Ipeca hoặc ipecacuanha, hoạt chất là emetin. Dùng liều thấp (tối đa 1,4 mg alcaloid) trong trường hợp ho có đờm. Liều cao gây nôn.

1.2.1.2. Kích thích trực tiếp các tế bào xuất tiết Thường dùng các tinh dầu bay hơi như terpin, gaicol, eucallyptol. Những tinh dầu này còn có tác dụng sát khuẩn.

Không dùng gaicol cho trẻ em dưới 30 tháng tuổi.

1.2.2. Thuốc làm tiêu chất nhày

Các thuốc này làm thay đổi cấu trúc, dẫn đến giảm độ nhớt của chất nhày, vì vậy các “nút” nhày có thể dễ dàng di chuyển ra khỏi đường hô hấp nhờ hệ thống lông chuyển hoặc sự khạc đờm. Những thuốc có nhóm thiol tự do (như acetylcystein) có tác dụng cắt đứt các cầu nối disulfid –S –S – của các sợi mucopolysaccharid nên làm lỏng dịch tiết của niêm mạc phế quản.

Các thuốc làm tiêu chất nhày có thể làm phá vỡ hàng rào chất nhày bảo vệ ở dạ dày, phải thận trọng ở những người có tiền sử loét dạ dày - tá tràng.

1.2.2.1. N- acetylcystein

Dùng làm thuốc tiêu chất nhày trong bệnh nhày nhớt, các bệnh lý hô hấp có đờm nhày quánh như trong viêm phế quản cấp hoặc mạn. Còn dùng làm thuốc giải độc khi dùng quá liều paracetamol.

Không dùng ở người có tiền sử hen (nguy cơ phản ứng cơ thắt phế quản)
Tác dụng không mong muốn: buồn nôn, nôn, buồn ngủ, nhức đầu, phản ứng dị ứng.
Không dùng đồng thời với các thuốc chống ho hoặc các thuốc làm giảm bài tiết dịch phế quản.

Liều dùng: Uống mỗi lần 200 mg, ngày 3 lần.
Khí dung 3- 5 mL dùng dịch 20%, 3 - 4 lần/ ngày.

Nhỏ trực tiếp vào khí quản 1 - 2 mL dung dịch 10 - 20%, mỗi giờ 1 lần. Do tác dụng nhanh, đôi khi có thể làm tràn dịch trong khí quản nếu người bệnh không có khả năng ho để tống ra ngoài kịp thời. Có thể hút đờm loãng bằng máy hút.

1.2.2.2. Bromhexin (Bisolvon)

Dùng điều trị những rối loạn hô hấp đi kèm với ho có đờm. Khi điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp, bromhexin làm tăng sự xâm nhập của một số kháng sinh vào dịch bài tiết phế quản, tăng đáp ứng với kháng sinh.

Thận trọng ở người có tiền sử loét dạ dày - tá tràng, bệnh hen, suy gan hoặc suy thận nặng. Tác dụng không mong muốn: rối loạn tiêu hóa, tăng nhẹ enzym gan, chóng mặt,

nhức đầu, phát ban ở da. Khí dung bromhexin đôi khi gây ho hoặc co thắt phế quản ở những người nhạy cảm.

Liều dùng: uống mỗi lần 8 - 16 mg, ngày 3 lần.

Có thể dùng đường khí dung, tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm.

1.2.2.3. Các thuốc khác : Carbocistein, mucothioliol, mecysteine...

2. THUỐC CHỮA HO

Ho là cơ chế tự vệ sinh lý quan trọng để tống ra ngoài các dị vật ở phần trên của đường hô hấp có thể gây tắc đường thở. Ho cũng có thể là triệu chứng của một số rối loạn trong cơ thể (hen, trào ngược dạ dày - thực quản...), mà khi điều trị những bệnh này sẽ giảm ho, nhưng nhiều khi cũng cần điều trị triệu chứng.

Chỉ dùng thuốc giảm ho trong trường hợp ho không có đờm (ho khi cảm cúm, ho do kích ứng, dị ứng), ho nhiều làm người bệnh mệt mỏi, mất ngủ.

Không dùng thuốc làm giảm ho trong trường hợp ho có đờm (trong bệnh viêm phế quản mạn, giãn phế quản...) vì ho được coi như cơ chế bảo vệ có lợi, làm sạch đường thở.

Các thuốc giảm ho được chia làm 2 loại:

2.1. Thuốc giảm ho ngoại biên

Làm giảm nhạy cảm của các receptor gây phản xạ ho ở đường hô hấp

- Thuốc làm dịu ho do có tác dụng bảo vệ, bao phủ các receptor cảm gi ác ở họng, hầu: glycerol, mật ong, các siro đường mía

- Thuốc gây tê các ngọn dây thần kinh gây phản xạ ho: benzonatát, bạc hà (menthol), lidocain, bupivacain.

2.2. Thuốc giảm ho trung ương

Các thuốc này ức chế trực tiếp, làm nâng cao ngưỡng kích thích củ a trung tâm ho ở hành tuỷ, đồng thời có tác dụng an thần, ức chế nhẹ trung tâm hô hấp.

2.2.1. Alcaloid của thuốc phiện và các dẫn xuất

2.2.1.1. Codein

Codein (methyilmorphin) là alcaloid của thuốc phiện. Trong cơ thể, khoảng 10% codein bị khử methyl thành morphin.

So với morphin, codein được hấp thu tốt hơn khi uống, ít gây táo bón hoặc co thắt đường mật, ít gây ức chế hô hấp và ít gây nghiện hơn nhưng tác dụng giảm đau cũng kém hơn. Codein có tác dụng giảm ho do ức chế trực tiếp trung tâm ho, nhưng làm khô và tăng độ quánh của dịch tiết phế quản. Dùng codein trong trường hợp ho khan gây khó chịu, mất ngủ và trong các chứng đau nhẹ và vừa.

Chống chỉ định: mẫn cảm với thuốc, trẻ em dưới 1 tuổi, bệnh gan, suy hô hấp, phụ nữ có thai.

Liều dùng điều trị ho khan: uống mỗi lần 10 - 20 mg, ngày 3 – 4 lần.

2.2.1.2. Pholcodin

Tác dụng giảm ho mạnh hơn codein 1,6 lần, ít gây tác dụng không mong muốn hơn. Liều dùng: 5- 15 mg/ ngày

2.2.1.3. Thuốc giảm ho không gây nghiện

* Dextromethorphan:

Là chất tổng hợp, đồng phân D của morphin nhưng không tác dụng lên các receptor của morphin nên không gây nghiện, không có tác dụng giảm đau và rất ít tác dụng an thần. Do ức chế trung tâm ho, dextromethorphan có tác dụng chống ho tương tự codein, nhưng ít gây tác dụng phụ hơn.

Dextromethorphan chỉ định tốt trong trường hợp ho khan, mạn tính. Chống chỉ định: quá mẫn với thuốc, trẻ em dưới 2 tuổi, đang điều trị bằng thuốc ức chế monoaminoxidase (MAO).

Thận trọng: người có nguy cơ hoặc đang suy giảm hô hấp, tiền sử bị hen, dị ứng. Liều dùng: uống mỗi lần 10 - 20 mg, 4 giờ/ lần hoặc mỗi lần 30 mg, 6 - 8 giờ/ lần, tối đa 120 mg/ ngày.

* Noscapin:

Tác dụng, cách dùng, tác dụng không mong muốn và thận trọng tương tự như dextromethorphan.

Không dùng cho phụ nữ có khả năng mang thai (vì nguy cơ gây đột biến) Liều dùng: mỗi lần 15 - 30 mg, ngày 3 lần.

2.2.2. Thuốc giảm ho kháng histamin

Một số thuốc có tác dụng kháng histamin H 1 trung ương và ngoại biên (kháng H 1 thế hệ 1) đồng thời có tác dụng chống ho, kháng cholinergic, kháng serotonin và an thần.

Chỉ định: các chứng ho khan do dị ứng, do kích thích, nhất là về ban đêm. Tác dụng an thần của thuốc là điều bất lợi khi dùng thuốc ban ngày, nhưng có thể thuận lợi khi ho ban đêm.

Các thuốc:

- Alimemazin: người lớn uống 5 - 40mg/ ngày, chia nhiều lần n. Trẻ em: 0,5- 1 mg/ kg/ ngày, chia nhiều lần.

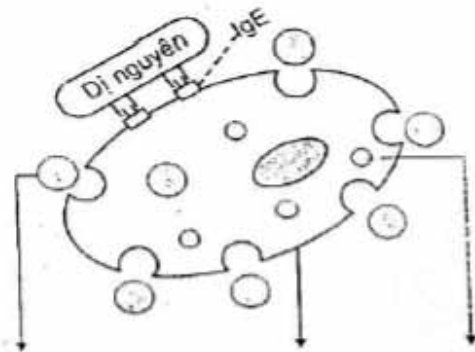
- Diphenhydramin: mỗi lần uống 25 mg, 4 - 6 giờ/ lần.

3. THUỐC CHỮA HEN PHẾ QUẢN

3.1. Đại cương

Hen phế quản là hội chứng viêm mạn tính đường hô hấp, có gia tăng tính phản ứng của phế quản với các tác nhân gây kích thích, gây nên tình trạng co thắt, phù nề, tăng xuất tiết ở phế quản, làm tắc nghẽn đường thở.

Hen phế quản có thể do dị ứng (bụi, phấn hoa, lông vũ, thực phẩm) hoặc không do dị ứng (nhiễm khuẩn, rối loạn nội tiết, gắng sức, dùng thuốc chống viêm không steroid...). Ở người hen do dị ứng, khi tiếp xúc với dị nguyên, rất nhiều chất trung gian hóa học được giải phóng từ dưỡng bào (tế bào mastocyt), gây nhiều tác dụng ở phế quản và các nơi khác trong cơ thể.



Giải phóng từ hạt	Giải phóng từ màng	Sản xuất cytokin	
<i>Giải phóng ngay</i>	<i>Chuyển hóa lipid, sau hàng phút</i>	<i>Tổng hợp ARN_m và protein mới, sau hàng giờ</i>	
Histamin	Các prostaglandin	Các Interleukin	
Protease	(PGD ₂)	IL 1	IL 3
Heparin	Các leucotrien (LTC ₄ , D ₄)	IL 4	IL 5
Yếu tố hoại tử u (TNF)	Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF)	IL 6	IL 8
		TNF	

Hình 28.1. Các chất trung gian hóa học được giải phóng khỏi dưỡng bào trong phản ứng dị ứng

Nếu phát hiện được dị nguyên gây bệnh, có thể điều trị bằng phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu.

Điều trị không đặc hiệu bệnh hen, theo cơ chế bệnh sinh, có hai nhóm thuốc được dùng:

- Các thuốc làm giãn phế quản: thuốc cường β_2 adrenergic, thuốc huỷ phó giao cảm, theophyllin.
- Các thuốc chống viêm: corticoid, cromolyn natri.

Thuốc kháng leucotrien (montelukast, zafirlukast) làm giảm tác dụng co thắt phế quản và gây viêm của LTD₄.

3.2. Thuốc làm giãn phế quản

3.2.1. Thuốc cường β_2 adrenergic

3.2.1.1. Cơ chế tác dụng

Cơ trơn đường hô hấp có nhiều receptor β_2 , khi bị kích thích sẽ gây giãn cơ trơn khí phế quản do làm tăng AMPv trong tế bào.

Khi dùng dưới dạng khí dung, các thuốc cường β_2 ức chế giải phóng histamin và leucotrien khỏi dưỡng bào ở phổi, làm tăng chức phận của hệ thống lông mao, giảm tính thấm của mao mạch phổi và ức chế phospholipase A₂, tăng khả năng chống viêm của corticoid khí dung.

3.2.1.2. Phân loại

Các thuốc cường β_2 adrenergic được chia làm 2 loại:

- Loại có tác dụng ngắn (short acting β_2 agonist: SABA): salbutamol, terbutalin, fenoterol chủ yếu dùng để cắt cơn hen; Dùng dưới dạng hít, tác dụng sau 2 - 3 phút, kéo dài 3- 5 giờ.

- Loại có tác dụng dài (long acting β_2 agonist: LABA): salmeterol, formoterol gắn vào receptor β_2 mạnh hơn salbutamol, tác dụng kéo dài khoảng 12 giờ, dùng phối hợp với corticoid để dự phòng dài hạn và kiểm soát hen.

3.2.1.3. Tác dụng không mong muốn và thận trọng
- Tác dụng không mong muốn thường gặp: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, run nhẹ (đặc biệt ở đầu ngón tay). Hiếm gặp: nhức đầu, mất ngủ, giãn mạch ngoại biên, loạn nhịp tim, hạ kali máu, tăng glucose và acid béo tự do trong máu, phản ứng quá mẫn. Dùng đường khí dung có thể gây co thắt phế quản.

Dùng nhiều lần sẽ có hiện tượng quen thuốc nhanh do số lượng receptor β_2 của phế quản giảm dần (cơ chế điều hòa giảm), bệnh nhân có xu hướng phải tăng liều.

- Thận trọng: cường tuyến giáp, bệnh tim mạch, tăng huyết áp, loạn nhịp tim, đái tháo đường, đang điều trị bằng MAOI.

3.2.1.4. Các thuốc

- Salbutamol

Chỉ định: hen, tắc nghẽn đường hô hấp hồi phục được, chống đẽ non. Liều dùng:
. Con hen cấp: hít định liều mỗi lần 100 - 200 μg (1- 2 xịt), tối đa 3 - 4 lần/ ngày. Hoặc: tiêm bắp hoặc tiêm dưới da mỗi lần 500 μg , nhắc lại sau mỗi 4 giờ nếu cần.

. Con hen cấp nghiêm trọng: du ng dịch khí dung 2,5 - 5 mg, tối đa 4 lần/ ngày hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 250 μg , dùng nhắc lại nếu cần.

. Đề phòng cơn hen do gắng sức: hít 100 - 200 μg (1- 2 xịt) trước khi vận động 15 - 30 phút, hoặc uống 2 - 4 mg trước khi vận động 2 giờ.

Dùng đường khí du ng, nồng độ thuốc trong máu chỉ bằng 1/10 - 1/50 so với liều uống.
- Terbutalin

Chỉ định: giống như salbutamol

Liều dùng: con hen cấp: hít 250 - 500 µg (1- 2 lần xịt), tối đa 3 - 4 lần/ ngày, hoặc tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm 250 - 500 µg, tối đa 4 lần/ ngày. Bambuterol là tiền thuốc của terbutalin, mỗi ngày uống một lần 10 - 20 mg trước khi đi ngủ

- Salmeterol

Chỉ định: điều trị dự phòng dài hạn bệnh hen, tắc nghẽn đường hô hấp phục hồi được (kể cả hen ban đêm và phòng co thắt phế quản do gắng sức) ở người phải điều trị bằng thuốc giãn phế quản thường xuyên, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.
Liều dùng:

. Bệnh hen: mỗi lần hít 50 - 100 µg (2- 4 xịt), 2 lần/ ngày. Trẻ em trên 4 tuổi: mỗi lần hít 50 µg (2 xịt), 2 lần/ ngày.

. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: mỗi lần hít 50 µg (2 xịt), 2 lần/ ngày.

3.2.2. Thuốc huỷ phó giao cảm

Ipratropium bromid (Atrovent) là dẫn xuất amin bậc 4, dùng đường hít. Khi khí dung, chỉ khoảng 1% thuốc được hấp thu, 90% bị nuốt vào đường tiêu hóa, không được hấp thu, thải theo phân nên ít gây tác dụng không mong muốn toàn thân. Tác dụng giãn phế quản của ipratropium trên người bệnh hen thường chậm và không mạnh bằng thuốc cường β₂ tác dụng ngắn (SABA), nên thường chỉ được phối hợp sử dụng khi các thuốc SABA không đủ mạnh hoặc có tác dụng phụ nặng. Phối hợp ipratropium với SABA làm giãn phế quản mạnh hơn, cho phép giảm liều SABA nên hạn chế được tác dụng phụ của SABA. Khí dung ipratropium có tác dụng tối đa sau 30 - 60 phút, thời gian tác dụng kéo dài 3 - 6 giờ.

Ipratropium cũng có tác dụng tốt trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Thận trọng: tăng nhãn áp, phì đại tuyến tiền liệt và tắc nghẽn dòng chảy ra từ bàng quang, có thai và cho con bú.

Tác dụng không mong muốn: khô miệng, buồn nôn, táo bón, đau đầu. Liều dùng: hít định liều: mỗi lần 20 - 40 µg (1- 2 xịt), 3-4 lần/ ngày.

Berodual (ipratropium bromid + fenoterol): mỗi lần xịt có 20 µg ipratropium và 50 µg fenoterol. Liều thông thường 1 - 2 xịt/ lần, ngày 3 lần.

Oxitropium có tác dụng tương tự như ipratropium.

3.2.3. Theophylin và dẫn xuất

Theophylin là base xanthin (cùng với cafein và theobromin) có nhiều trong chè, cà phê, ca cao.

3.2.3.1. Cơ chế tác dụng và tác dụng dược lý

Do ức chế phosphodiesterase - enzym giáng hóa AMPv, theophylin làm tăng AMPv trong tế bào nên tác dụng tương tự thuốc cường adrenergic.

- Trên hô hấp: làm giãn phế quản, đồng thời kích thích trung tâm hô hấp ở hành não, làm tăng biên độ và tần số hô hấp.

- Trên tim mạch: làm tăng biên độ, tần số và lưu lượng tim, tăng sử dụng oxy của cơ tim và tăng lưu lượng mạch vành.

- Trên thần kinh trung ương: tác dụng kích thích thần kinh trung ương kém cafein, làm dễ dàng cho các hoạt động của vỏ não, gây mất ngủ có thể do tác dụng lên hệ thống lưới kích thích.

- Làm giãn cơ trơn đường mật và niệu quản.

- Tác dụng lợi niệu kém theobromin.

Theophylin được chuyển hóa qua gan. Nồng độ trong huyết tương, thời gian bán thải của theophylin thay đổi đáng kể trong một số tình trạng sinh lý và bệnh lý (tăng trong suy tim, xơ gan, nhiễm virus, người cao tuổi) hoặc do tương tác thuốc, trong khi giới hạn an toàn giữa liều điều trị và liều độc của theophylin khá hẹp. Tác dụng giãn phế quản của theophylin không mạnh bằng các thuốc kích thích β_2 , trong khi nguy cơ xuất hiện các tác dụng không mong muốn khá cao, vì vậy theophylin không được lựa chọn đầu tiên trong cắt cơn hen.

Hiện nay, theophylin uống giải phóng nhanh ít được dùng trong điều trị hen, chủ yếu dùng theophylin giải phóng chậm, duy trì đủ nồng độ thuốc trong máu trong 12 giờ để điều trị dự phòng và kiểm soát hen về đêm. Trong cơn hen nặng, theophylin được dùng phối hợp với các thuốc cường β_2 hoặc corticoid để làm tăng tác dụng giãn phế quản, nhưng lại có thể làm tăng tác dụng không mong muốn của thuốc cường β_2 (hạ kali máu). Theophylin có thể dùng đường tiêm là aminophylin, hỗn hợp của theophylin và ethylendiamin, tan trong nước gấp 20 lần so với theophylin đơn độc. Trong điều trị cơn hen nặng, tiêm tĩnh mạch aminophylin rất chậm (ít nhất trong 20 phút).

3.2.3.2. Chống chỉ định và thận trọng

Chống chỉ định: quá mẫn với thuốc, loét dạ dày - tá tràng tiến triển, rối loạn chuyển hóa porphyrin, động kinh không kiểm soát được.

Thận trọng: bệnh tim, tăng huyết áp, cường giáp, tiền sử loét dạ dày- tá tràng, suy gan, động kinh, có thai và cho con bú, người cao tuổi, đang bị sốt, dùng cùng các thuốc ức chế enzym chuyển hóa thuốc ở gan.

3.2.3.3. Tác dụng không mong muốn: thường gặp nhịp tim nhanh, tình trạng kích thích, bồn chồn, buồn nôn, nôn. Ít gặp: kích ứng đường tiêu hóa, đau đầu, chóng mặt, mất ngủ, run, co giật, loạn nhịp tim, hạ huyết áp, phản ứng dị ứng.

3.2.3.4. Liều dùng:

Viên theophyllin giải phóng chậm (Theostat, Nuelin SA): mỗi lần uống 200 - 400 mg, cách 12 giờ uống 1 lần.

Hen ban đêm: uống một lần duy nhất vào buổi tối với liều bằng tổng liều dùng trong một ngày.

. Aminophyllin: uống mỗi lần 100 - 300 mg, ngày 3 - 4 lần, sau bữa ăn. Tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất trong 20 phút liều 5 mg/ kg.

3.3. Thuốc chống viêm

3.3.1. Glucocorticoid (GC)

Glucocorticoid có hiệu quả rất tốt trong điều trị hen, do thuốc có tác dụng chống viêm, làm giảm phù nề, giảm bài tiết dịch nhày vào lòng phế quản và làm giảm các phản ứng dị ứng. Glucocorticoid phục hồi đáp ứng của các receptor β_2 với các thuốc cường β_2 adrenergic (xin xem thêm bài “Hormon vỏ thượng thận”).

- Dùng dưới dạng hít có tác dụng tốt, để điều trị dự phòng hen khi người bệnh phải dùng thuốc cường β_2 nhiều hơn 3 lần/ tuần, ít gây tác dụng không mong muốn toàn thân. Bắt buộc phải dùng thuốc đều đặn để đạt lợi ích tối đa và làm giảm nguy cơ tăng nặng của hen.

Tác dụng không mong muốn tại chỗ thường gặp khi dùng GC hít là nhiễm nấm Candida miệng họng, khản tiếng và ho. Dùng liều cao kéo dài có thể gây ức chế thượng thận, giảm mật độ khoáng ở xương, tăng nhãn áp.

Các GC dùng đường hít: beclometason dipropionat, budesonid và fluticason propionat. (ba thuốc này có tác dụng tương đương nhau), ciclesonid, mometason furoat.

* Beclometason dipropionat (Becotide): khí dung định liều mỗi lần 100 - 400 μg , 2 lần/ ngày, sau đó điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.

* Budesonid (Pulmicort): hít mỗi lần 200 μg , 2 lần/ ngày. Chế phẩm phối hợp: Symbicort chứa formoterol và budesonid với các hàm lượng formoterol/ budesonid mỗi lần xịt là 4,5 μg / 80 μg ; 4,5 μg / 160 μg ; 9 μg / 320 μg . Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: mỗi lần 1 - 2 xịt, ngày 2 lần. Điều trị duy trì: 1 lần xịt/ ngày.

* Fluticason propionat: hít định liều mỗi lần 100 - 250 μg , 2 lần/ ngày. trẻ em 4- 16 tuổi: mỗi lần 50 - 100 μg , 2 lần/ ngày

Chế phẩm phối hợp: Seretide chứa salmeterol và fluticason propionat với các hàm lượng salmeterol / fluticason propionat mỗi lần xịt là 25 μg / 50 μg ; 25 μg / 125 μg ; 25 μg / 250 μg Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: mỗi lần 2 xịt, ngày 2 lần.

Dùng chế phẩm có hàm lượng thuốc phù hợp với mức độ nặng của bệnh hen.

* Ciclesonid: người lớn xịt mỗi ngày một lần 160 μg .

* Mometason furoat: người lớn hít 200 - 400 µg vào buổi tối hoặc chia làm 2 lần trong ngày.

- Dùng toàn thân: điều trị cơn hen cấp nặng hoặc để kiểm soát hen mạn tính nặng.
. Hen nặng cấp tính: người lớn uống prednisolon 40 - 50 mg/ ngày, ít nhất trong 5 ngày (trẻ em 1- 2 mg/ kg/ ngày, trong 3 ngày), sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh, hoặc tiêm tĩnh mạch hydrocortison 400 mg/ ngày, chia làm 4 lần.
. Hen mạn tính nặng không đáp ứng đầy đủ với các thuốc chống hen khác, hít GC liều cao phối hợp với uống GC mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Tìm liều thấp nhất đủ kiểm soát được triệu chứng

3.3.2. Cromolyn natri

- Tác dụng: ức chế dưỡng bào của phổi giải phóng các chất trung gian hóa học do đáp ứng với các kích thích hoặc do tương tác kháng nguyên - kháng thể IgE. Ức chế tác dụng hoạt hóa của các peptid hóa hướng động trên bạch cầu trung tính, ưa acid hoặc đơn nhân.

Cromolyn natri chỉ có tác dụng phòng cơn, ngăn ngừa đáp ứng hen với các kích thích do dị ứng hoặc không do dị ứng, được dùng điều trị dài hạn sớm trong hen, không có tác dụng điều trị cơn hen cấp. Trẻ em đáp ứng với thuốc tốt hơn người lớn. Nhìn chung tác dụng dự phòng hen của cromolyn natri kém hiệu quả hơn so với GC đường hít.

- Cromolyn natri dùng theo đường hít, ít được hấp thu nên ít gây độc tính toàn thân.
- Tác dụng không mong muốn: ho, co thắt nhẹ phế quản, nhức đầu, buồn ngủ, rối loạn tiêu hóa, phản ứng quá mẫn.

- Liều dùng: hít mỗi lần 10 mg (2 xịt, ngày 4 lần cách đều nhau).

Phòng cơn hen do gắng sức, khí lạnh, tác nhân môi trường: hít 10 mg (2 xịt) ngay trước khi tiếp xúc với các yếu tố gây cơn.

3.3.3. Thuốc kháng leucotrien

Thuốc kháng leucotrien ngăn cản tác dụng của các cysteinyl leucotrien ở đường hô hấp. Chúng có tác dụng khi dùng riêng hoặc khi phối hợp với GC hít (tác dụng hiệp đồng cộng)

- Chỉ định: điều trị dự phòng hen

Phối hợp với thuốc cường β_2 và GC đường hít để điều trị hen mạn tính nặng

- Tác dụng không mong muốn: rối loạn tiêu hóa, khô miệng, khát, đau đầu, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, đau khớp, đau cơ, phù, phản ứng nhạy cảm. Có thể gặp hội chứng Churg- Strauss (có tiền sử hen, thường viêm mũi, viêm xoang, viêm mạch và tăng bạch cầu ưa eosin).

- Các thuốc:

. Montelukast: Người lớn: nhai hoặc uống 10 mg trước khi đi ngủ. Trẻ em 6 tháng – 5 tuổi: 4 mg/ ngày, 6 - 14 tuổi: 5 mg/ ngày

Thận trọng khi dùng ở người mang thai và cho con bú

. Zafirlukast: uống mỗi lần 20 mg, ngày 2 lần.

Không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi, suy gan, cho con bú.

Thận trọng khi dùng ở người cao tuổi, người mang thai, suy thận.

3.4. Sử dụng thuốc trong điều trị hen

3.4.1. Đường dùng thuốc

Các thuốc điều trị hen có thể dùng bằng các đường khác nhau:

+ Đường hít: thuốc được đưa trực tiếp vào đường hô hấp nên đạt nồng độ cao tại đó, liều hít thường thấp hơn liều uống, giảm được tác dụng không mong muốn toàn thân .

. Hít định liều là phương pháp thuận tiện và có hiệu quả khi sử dụng thuốc điều trị hen mức độ nhẹ và trung bình. Điều rất quan trọng là phải hướng dẫn người bệnh thật cẩn thận về cách sử dụng đúng dụng cụ hít định liều để đạt kết quả tối ưu.

. Buồng hít (spacing devices) tạo ra một khoang giữa dụng cụ hít và miệng, dùng tốt hơn ở người già, trẻ em, những người không sử dụng dụng cụ hít định liều đúng cách, hoặc dùng khi hít corticoid liều cao để giảm lắng đọng thuốc ở miệng và họng, để gây nhiễm nấm Candida. Dẫn người bệnh phải súc miệng sau khi hít thuốc.

. Dung dịch khí dung thường dùng trong cơn hen nặng cấp tính, dùng cùng với oxygen ở trong bệnh viện.

- Đường uống: khi không thể dùng bằng đường hít hoặc đường hít kém hiệu quả. Dùng đường uống gây nhiều tác dụng không mong muốn toàn thân hơn đường hít.

- Đường tiêm: các thuốc cường β_2 , corticoid hoặc aminophyllin chỉ dùng đường tiêm trong cấp cứu cơn hen nặng, cấp tính, khi đường khí dung không đủ hoặc không phù hợp.

3.4.2. Xử trí hen

- Cắt cơn hen: hít thuốc cường β_2 tác dụng ngắn (SABA) có hiệu quả nhất.

- Điều trị duy trì, kiểm soát dài hạn hen: phối hợp corticoid hít và thuốc cường β_2 tác dụng dài (LABA) hít có hiệu quả nhất.

Nếu hen vẫn chưa kiểm soát được, cân nhắc phối hợp thêm với uống một trong các thuốc sau: theophyllin giải phóng chậm, thuốc cường β_2 giải phóng chậm, thuốc kháng leucotrien hoặc corticoid.

Xem xét lại điều trị sau mỗi 3 tháng để điều chỉnh chế độ điều trị cho phù hợp.

- Cơn hen nặng cấp tính: thở oxy, khí dung dung dịch SABA, corticoid (uống, tiêm tĩnh mạch).

- Dự phòng cơn cơn thắt phế quản khi gắng sức, do khí lạnh hoặc do tác nhân môi trường: hít cromolyn natri hoặc SABA (hít, uống).

4. THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là tình trạng bệnh đặc trưng bởi rối loạn thông khí tắc nghẽn không có khả năng phục hồi hoàn toàn. Sự hạn chế thông khí thường tiến triển từ từ và liên quan đến phản ứng viêm bất thường của phổi do các phân tử hoặc khí độc hại.

Các yếu tố nguy cơ của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: hút thuốc lá, khói bụi do ô nhiễm môi trường, nhiễm khuẩn đường hô hấp và yếu tố di truyền (thiếu $\alpha 1$ antitrypsin). Đặc điểm của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là tình trạng viêm nhiễm thường xuyên ở toàn bộ đường dẫn khí và nhu mô phổi, dẫn đến xơ hóa đường thở và phá huỷ phế nang. Vì vậy, để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, trừ hết phải loại bỏ các yếu tố nguy cơ.

Các thuốc điều trị bệnh bao gồm:

4.1. Thuốc giãn phế quản: để điều trị triệu chứng của bệnh

- Hít thuốc cường $\beta 2$ tác dụng ngắn (salbutamol, terbutalin, fenoterol) hoặc thuốc kháng cholinergic tác dụng ngắn (ipratropium) khi cần thiết.

- Nếu bệnh tiến triển nặng: phối hợp thuốc cường $\beta 2$, thuốc kháng cholinergic và/ hoặc theophyllin.

- Tiotropium là thuốc kháng cholinergic tác dụng kéo dài dùng để điều trị duy trì trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, không dùng trong cơn thắt phế quản cấp.

- Hít mỗi ngày một lần 18 μ g. Không dùng cho người dưới 18 tuổi.

4.2. Glucocorticoid :

Phối hợp LABA và GC dạng hít để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mức độ trung bình và nặng. Ngừng phối hợp nếu không thấy ích lợi sau 4 tuần. Nếu bệnh tiến triển nặng hơn: dùng thuốc giãn phế quản (dung dịch khí dung) và thở oxy, uống GC trong thời gian ngắn.

4.3. Các thuốc khác

- Tiêm vaccin cúm mỗi năm một lần, vaccin phòng phế cầu.

- Dùng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn.

- Thuốc làm loãng đờm (a cetyl cystein, carbocistein...) trong đợt cấp có ho khạc đờm dính quánh.

- Điều trị tăng cường $\alpha 1$ antitrypsin.

5. THUỐC KÍCH THÍCH HÔ HẤP

Ngoài cafein là thuốc tác dụng ưu tiên trên vỏ não, các thuốc khác đều có tác dụng chủ yếu trên hành não. Với liều điều trị, trên người bình thường không có tác dụng rờn ràng.

Với liều cao, các thuốc đều gây co giật, lúc đầu là co giật cứng, rồi ngay sau đó chuyển sang co giật rung. Cơ chế của tác dụng co giật chưa được hoàn toàn biết rõ, nhưng nói chung là làm giảm ngưỡng kích thích của thần kinh trung ương. Trên trung tâm hô hấp, các thuốc đều có tác dụng kích thích, đối lập với tác dụng của barbiturat.

5.1. Cafein và các alcaloid dẫn xuất của xanthin

Lấy ở lá chè, hạt cà phê, hạt côla, cacao, hoặc có thể tổng hợp từ acid uric. Có 3 chất được dùng trong điều trị là cafein, theophylin và theobromin, trong công thức đều có nhân purin.

5.1.1. Tác dụng

- Trên vỏ não, cafein có tác dụng rõ rệt làm mất cảm giác mệt mỏi, buồn ngủ, làm tăng quá trình hưng phấn, tăng cường nhận cảm của các giác quan, làm ý kiến đến nhanh, trí tuệ minh mẫn. Nếu dùng thuốc liên tục và kéo dài thì sau giai đoạn hưng phấn thường tiếp theo giai đoạn ức chế, mệt mỏi.

- Trên hệ thống tim mạch: theophylin tác dụng mạnh hơn cafein. Kích thích trực tiếp trên cơ tim làm tim đập nhanh, mạnh, tăng lưu lượng tim và lưu lượng mạch vành. Trên cơ thể nguyên vẹn, do còn có tác dụng kích thích trung tâm dây thần kinh X nên có tác dụng ngược lại. Vì vậy, tác dụng của cafein trên tim là phức tạp, tùy theo liều: liều nhẹ làm tim đập chậm, liều cao làm tim đập nhanh. Liều điều trị ít làm thay đổi huyết áp.

- Trên hô hấp: kích thích trung tâm hô hấp ở hành não, làm giãn phế quản và giãn mạch phổi do tác dụng trực tiếp trên cơ trơn. Tác dụng càng rõ khi trung tâm hô hấp đã bị ức chế bởi thuốc mê, thuốc ngủ hay morphin.

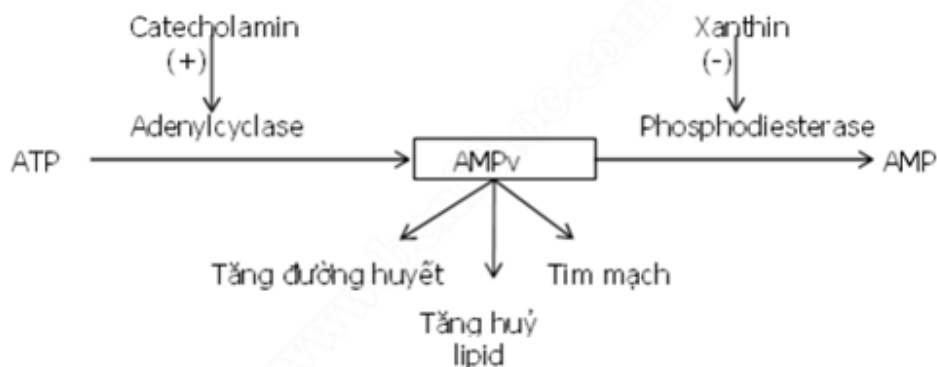
- Trên cơ quan: làm giãn mạch thận và lợi niệu. Làm tăng tiết dịch vị cơ sở, tăng tính acid của dịch vị do trực tiếp kích thích niêm mạc dạ dày và kích thích qua trung tâm phó giao cảm.

5.1.2. Cơ chế tác dụng

- Giải phóng catecholamin

- Huy động calci và ức chế sự thu hồi calci vào túi lưới nội bào.

- Ức chế phosphodiesterase, làm vững bền và tăng AMPc. Catecholamin cũng làm tăng AMPc nhưng là do kích thích adenylcyclase, tăng tổng hợp AMPc từ ATP. Vì vậy, đã giải thích được nhiều tác dụng giống nhau giữa catecholamin và cafein trên tim mạch, phế quản, một số chuyển hóa như tăng đường huyết, tăng huỷ lipid (xin xem trong bài “Thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật”).



5.1.3. Áp dụng điều trị

Quá trình hưng phấn của thần kinh trung ương bị giảm, hen, suy tim (không dùng trong trường hợp viêm cơ tim), phối hợp với thuốc hạ sốt (để đối kháng với tác dụng ức chế tim của các thuốc này).

Liều lượng:

- Ống tiêm cafein natri benzoat 0,07g/ mL, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 1 - 2 ống/ ngày.
- Theophylin mỗi lần uống 200 mg, ngày 2 lần.

5.2. Nikethamid

Là thuốc tổng hợp, làm nhịp thở nhanh và sâu do kích thích qua phân xạ xoang cảnh, nhưng tác dụng chính là kích thích trực tiếp các trung tâm ở hành não. Không có tác dụng trực tiếp trên tim và mạch máu.

Chỉ định trong các trường hợp suy tim mạch và hô hấp. Tiêm dưới da, bắp thịt hoặc tĩnh mạch chậm, mỗi lần 1 ống 1mL (dung dịch 25%), mỗi ngày 3 ống. Uống dung dịch 25% mỗi lần X - XX giọt, ngày 2 - 3 lần.

5.3. Bemegrid

Công thức hóa học gần giống barbiturat, nhưng có tác dụng đối kháng với barbiturat. Bemegrid kích thích trực tiếp các trung tâm hô hấp và tuần hoàn ở hành não, làm tăng nhịp tim, tăng huyết áp, tăng biên độ hô hấp.

Liều cao cũng gây các cơn co giật, nhưng phạm vi an toàn rộng hơn, dễ sử dụng hơn, nên có xu hướng được sử dụng trong điều trị một số bệnh tâm thần bằng các cơn co giật. Ngoài tác dụng trên thần kinh trung ương, bemegrid còn kích thích các sợi thần kinh vận động, làm dễ dàng sự vận chuyển xung tác thần kinh qua các nơron, nên còn được dùng điều trị một số chứng viêm dây thần kinh, đau thắt lưng hông...
Liều lượng: nhiễm độc barbiturat có thể tiêm hàng gam vào tĩnh mạch làm nhiều lần tùy theo tình trạng nhiễm độc.

Tiêm bắp 25- 50 mg để điều trị viêm dây thần kinh.

5.4. Doxapran hydroclorid

- Chỉ định: dùng trong trường hợp suy hô hấp cấp, suy giảm hô hấp sau mổ
- Chống chỉ định: tăng huyết áp nặng, tình trạng hen, bệnh mạch vành, nhiễm độc do tuyến giáp, động kinh, tắc nghẽn cơ học ở đường hô hấp.

- Tác dụng không mong muốn: chóng mặt, toát mồ hôi, tăng huyết áp và nhịp tim. Tác dụng không mong muốn trong giai đoạn sau mổ bao gồm: co cứng cơ cục bộ, tăng hoạt động, lẫn lộn, ảo giác, ho, khó thở, co thắt thanh quản, co thắt phế quản, nhịp nhanh xoang, nhịp tim chậm, ngoại tâm thu, buồn nôn, nôn, tiết nước bọt.

- Liều dùng:

. Suy giảm hô hấp sau mổ: tiêm tĩnh mạch (ít nhất trong 30 giây) 1 - 1,5 mg/ kg, nhắc lại nếu cần thiết sau 1 giờ hoặc truyền tĩnh mạch 2 - 3 mg/ phút. Điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh.

. Suy hô hấp cấp: truyền tĩnh mạch 1,5 - 4 mg/ phút, điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh. Dùng cùng với oxygen và phải theo dõi thường xuyên áp suất khí trong máu và pH máu.

Không dùng cho trẻ em.