

Bài 33: HISTAMIN VÀ THUỐC KHÁNG HISTAMIN

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

1. *Nêu được vai trò sinh lý và bệnh lý của histamin*
2. *Trình bày được cơ chế tác dụng, cách phân loại, chỉ định và độc tính của thuốc kháng histamin H₁.*

1. HISTAMIN

1.1. Sinh tổng hợp và phân bố histamin

Histamin là chất trung gian hóa học quan trọng có vai trò trong phản ứng viêm và dị ứng, trong sự bài tiết dịch vị và cũng có chức năng như chất dẫn truyền thần kinh và điều biến thần kinh, được tạo ra do sự khử carboxyl của histidin dưới sự xúc tác của decarboxylase. Do histamin tích điện dương nên dễ dàng liên kết với chất tích điện âm như protease, chondroitin sulfat, proteoglycan hoặc heparin tạo thành phức hợp không có tác dụng sinh học. Phức hợp này được dự trữ trong các hạt trong dưỡng bào, bạch cầu ưa base, tế bào niêm mạc dạ dày, ruột, tế bào thần kinh v.v... Da, niêm mạc, cây khí phế quản là những mô có nhiều dưỡng bào nên dự trữ nhiều histamin.

1.2. Sự giải phóng histamin

Nhiều yếu tố kích thích sự giải phóng histamin, nhưng chủ yếu là do phản ứng kháng nguyên - kháng thể xảy ra trên bề mặt dưỡng bào. Khi có phản ứng kháng nguyên - kháng thể làm thay đổi tính thấm của màng tế bào với ion calci làm tăng calci đi vào trong nội bào, đồng thời tăng giải phóng calci từ kho dự trữ nội bào. Ca⁺² nội bào tăng làm vỡ các hạt dự trữ giải phóng histamin.

Ánh sáng mặt trời, bông, nọc độc của côn trùng, morphin, D-tubocurarin làm tăng giải phóng histamin. Ngoài ra, một số yếu tố khác cũng được giải phóng trong phản ứng dị ứng như: yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF); các prostaglandin, bradykinin, leucotrien.

1.3. Chuyển hóa histamin

Histamin có thể chuyển hóa qua 2 con đường khác nhau nhờ histaminase và N-methyltransferase tạo thành acid imidazol acetic và met hylhistamin không có tác dụng sinh học.

1.4. Receptor của histamin

Hiện nay đã tìm thấy 4 receptor khác nhau của histamin là H₁, H₂, H₃ và H₄. Sự phân bố số lượng receptor và chức năng của từng loại receptor rất khác nhau.

Khi histamin gắn vào receptor H₁ sẽ làm tăng IP₃ (inositol 1,4,5-triphosphat) và diacylglycerol từ phospholipid. IP₃ làm tăng giải phóng calci từ lưới nội bào.

Diacylglycerol (DAG) và calci làm hoạt hóa protein lipase C, protein kinase phụ thuộc Ca^{+2} /calmodulin và phospholipase A_2 ở các tế bào đích khác nhau gây các phản ứng sinh học khác nhau.

Histamin gắn vào receptor H_2 kích thích adenylcyclase làm hoạt hóa protein kinase phụ thuộc AMP_v ở các tế bào đích gây nên phản ứng sinh học. Receptor H_2 có nhiều ở niêm mạc dạ dày, khi kích thích gây tăng tiết dịch vị acid (xin xem bài “Thuốc chữa viêm loét dạ dày”. Cimetidin, ranitidin, famotidin là những thuốc kháng trên receptor H_2 .

Receptor H_3 là receptor trước synap, có mặt ở nút tận cùng neuron hệ histaminergic ở thần kinh trung ương, có vai trò điều hòa sinh tổng hợp và giải phóng histamin. Cũng giống receptor H_1 , H_2 , receptor H_3 là receptor cặp với protein G và được phân bố trong nhiều mô. Hiện nay đã tìm được một số chất chủ vận và đối kháng trên receptor H_3 : thioperamid, iodophenpropit, clobenpropit, Imipromidin, Burimamid.

Receptor H_4 có mặt ở tế bào ưa acid, dưỡng bào, tế bào T và tế bào hình cây (dendritic cell). Thông qua receptor này histamin làm thay đổi hoá hướng động một số tế bào và sự sản xuất cytokin. Các chất đối kháng trên receptor H_4 đang nghiên cứu có tác dụng chống viêm *in vivo* và có tác dụng chống hen và viêm đại tràng trên mô hình động vật thực nghiệm.

1.5. Tác dụng sinh học của histamin

1.5.1. Trên hệ tim-mạch

- Histamin làm giãn các mạch máu nhỏ, tiểu động mạch, mao mạch và tiểu tĩnh mạch làm giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp và tăng cường dòng máu đến mô: thông qua receptor H_1 sự xuất hiện tác dụng nhanh, cường độ mạnh nhưng không kéo dài, còn đối với receptor H_2 sự xuất hiện tác dụng giãn mạch chậm, nhưng kéo dài.

- Thông qua receptor H_1 histamin làm co tế bào nội mô mao mạch, tách sự kết gắn các tế bào nội mô làm bộc lộ màng cơ bản tạo thuận lợi cho sự thoát dịch và protein ra ngoài bào gây phù nề, nóng, đỏ, đau.

- Trên tim: Histamin có tác dụng trực tiếp trên cơ tim và thần kinh nội tạng làm tăng co bóp cả tâm nhĩ, tâm thất, chậm khử cực nút xoang và chậm dẫn truyền nhĩ thất.

1.5.2. Trên khí-phế quản - phổi:

Thông qua receptor H_1 histamin làm co cơ trơn khí phế quản, gây cơn hen. Ngoài ra, histamin còn gây xuất tiết niêm mạc khí phế quản, gây viêm phù nề niêm mạc và tăng tính thấm mao mạch phổi.

1.5.3. Trên hệ tiêu hóa

Histamin làm tăng tiết dịch acid thông qua receptor H_2 , làm tăng nhu động và bài tiết dịch ruột.

1.5.4. Cơ trơn

Ở một số loài vật, histamin làm tăng co bóp cơ trơn tử cung, nhưng tử cung người, cơ trơn bàng quang, niệu đạo, túi mật rất ít bị ảnh hưởng.

1.5.5. Hệ bài tiết

Histamin làm tăng bài tiết nước mắt, nước mũi, nước bọt, dịch tụy.

1.5.6. Trên hệ thần kinh

Kích thích đầu mút sợi thần kinh ngoại vi gây ngứa, đau. Trên thần kinh trung ương histamin gây giảm thân nhiệt, gây mất ngủ, có thể chán ăn, tăng tiết ADH. Tác dụng này thông qua cả 2 loại receptor H_1 và H_2 .

2. CÁC THUỐC KHÁNG HISTAMIN

2.1. Cấu trúc - phân loại

Có nhiều chất đối kháng chọn lọc trên 3 receptor khác nhau của histamin. Thuốc đối kháng H_2 receptor (xin đọc bài thuốc chữa viêm loét loét dạ dày). Các chất đối kháng H_3 đang trong giai đoạn nghiên cứu. Trong phạm vi bài này, chỉ giới thiệu thuốc đối kháng chọn lọc trên receptor H_1 .

Dựa vào dược động học, tác dụng, các thuốc kháng H_1 được xếp thành 2 thế hệ:

* Thế hệ I: gồm các thuốc có thể đi qua hàng rào máu não dễ dàng, có tác dụng trên receptor H_1 cả trung ương và ngoại vi, có tác dụng an thần mạnh, chống nôn và có tác dụng kháng cholinergic giống atropin.

* Thế hệ II: gồm các thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não, có thời gian bán thải dài, ít tác dụng trên H_1 trung ương, chỉ có tác dụng trên H_1 ngoại vi, không có tác dụng kháng cholinergic, không an thần và không có tác dụng chống nôn, chống say tàu xe.

Bảng 33.1: Liều lượng một số thuốc kháng histamin H_1

<i>Tên gốc</i>	<i>Tên biệt dược</i>	<i>Liều lượng cho người lớn (mg)</i>
<i>Thế hệ I</i>		
- Alimemazin	Allerlene	5 - 20
- Brompheniramin	Dimetan	4 - 12
- Carbinoxamin	Cardec	4 - 8
- Clemastin	Tavist	1,3 - 2,7
- Clopheniramin	Chlor- Trimeton	4 - 12
- Cyclizin	Marexin	50
- Dimenhydrinat	Dramamin	50 - 100
- Dimethinden	Fenistil	4

- Diphenhydramin	Benadryl	2,5 - 50
- Hydroxyzin	Atarax	25 - 100
- Meclizin	Antivert	12,5 - 50
- Promethazin	Phenergan	10 - 25
-Pyrilamin	Nisaval	25-50
<i>Thế hệ II</i>		
- Acrivastin	Semprex	24; không dùng cho trẻ dưới 12 tuổi
- Astemizol	Hismanal	<i>Có tác dụng không mong muốn trên tim hiện không được sử dụng</i>
- Cetirizin	Zyrtec	5 - 10
- Desloratadin (chất chuyển hóa của Loratadin)	Aerius*	5
- Fexofenadin(chất chuyển hóa của terfenadin)	Telfast	60
- Loratadin	Claritin	10
-Mizolastin	Mizollen	10
Terfenadin	Seldan	<i>Có tác dụng không mong muốn trên tim hiện không được sử dụng</i>

2.2. Tác dụng dược lý

2.2.1. Tác dụng kháng histamin thực thụ

Thuốc kháng histamin H₁ ức chế có cạnh tranh với histamin tại receptor H₁ làm mất các tác dụng của histamin trên receptor. Khi dư thừa histamin, thì histamin đẩy chất đối kháng ra khỏi receptor, từ đó thuốc giảm hoặc hết tác dụng kháng histamin.

Để có tác dụng dược lý kéo dài, cần tìm chất vừa đối kháng cạnh tranh và không cạnh tranh, khi đó thuốc chậm bị đẩy khỏi receptor bởi histamin. Terfenadin, astemizol... có hai kiểu ức chế (có cạnh tranh và không cạnh tranh) với histamin tại receptor, nên tác dụng dài hơn nhưng do có nhiều tác dụng không mong muốn trên tim nên hai thuốc này hiện nay không được sử dụng.

Thuốc kháng H₁ có tác dụng dự phòng tốt hơn là chữa, vì khi histamin được giải phóng tạo hàng loạt phản ứng và sẽ giải phóng đồng thời các chất trung gian khác mà thuốc

kháng H_1 không đối kháng được. Tác dụng của thuốc mạnh nhất ở cơ trơn phế quản, cơ trơn ruột. Thuốc cho kết quả không rõ rệt trong chữa hen hoặc chữa những bệnh tắc nghẽn phế quản. Cần phối hợp hai loại kháng H_1 và kháng H_2 để ức chế toàn vẹn sự hạ huyết áp do histamin gây nên.

2.2.2. Tác dụng khác

- Trên thần kinh trung ương: Các thuốc kháng histamin thế hệ I có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, làm dịu, giảm khả năng tập trung tư tưởng, ngủ gà, chóng mặt. Tác dụng ức chế receptor H_1 trung ương này có thể kéo theo tác dụng kháng cholinergic, làm tăng tác dụng làm dịu, giảm khả năng nhớ.

Một số thuốc kháng H_1 thế hệ II, do tính ưa nước và có ái lực với receptor H_1 ngoại biên, nên ít qua hàng rào máu - não, và rất ít có tác dụng trung ương, ví dụ fexofenadin, loratidin...

- Trên thần kinh thực vật:

+ Kháng cholinergic (ức chế hệ M).

Nhiều thuốc kháng H_1 thế hệ I như promethazin, dimenhydrinat, diphenhydramin...) có tác dụng kháng cholinergic ngay với liều điều trị và trong một số trường hợp phải chống chỉ định.

+ Thay đổi hệ giao cảm: Promethazin ức chế receptor α -adrenergic, làm hạ huyết áp. Diphenhydramin, dexclopheniramin... ức chế thu hồi catecholamin, làm tăng tiềm lực tác dụng của catecholamin.

- Chống say tàu xe — chống nôn: Do kháng cholinergic, an thần, chống nôn; tốt nhất là promethazin (có hiệu lực ngang scopolamin). Hiện nay diphenhydramin (Nautamin) và dimenhydrin hay được dùng chống nôn trên lâm sàng.

- Chống ho: Nhiều thuốc kháng H_1 chống được ho theo cơ chế ngoại biên do ức chế sự co phế quản gây phản xạ ho (promethazin, oxomemazin, doxylamin, dexclopheniramin...) nhưng hiệu lực kém thuốc chống ho trung ương. Thuốc kháng H_1 làm tăng tiềm lực của thuốc giãn phế quản khác (như các amin cường giao cảm loại ephedrin).

- Tác dụng khác:

+ Kháng serotonin receptor tại vùng dưới đồi gây kích thích ăn ngon (cyproheptadin, doxylamin).

+ Chống ngứa, gây tê (không có liên hệ với tác dụng kháng histamin), như mepyramin, diphenhydramin.

2.3. Tương tác thuốc

<i>Thuốc dùng cùng kháng H_1</i>	<i>Biểu hiện tác dụng</i>
Rượu ethylic, thuốc ngủ, thuốc làm dịu, an thần kinh, thuốc giảm đau nguồn gốc trung ương	Làm tăng tác dụng trung ương của thuốc kháng H_1

Thuốc kháng cholinergic: - Loại atropin, scopolamin - Thuốc an thần kinh (trừ butyrophenon) - Thuốc chống trầm cảm loại ba vòng, ức chế MAO, thuốc chống Parkinson, dispyramid, thuốc chống co thắt	Làm tăng tác dụng kháng cholinergic của thuốc kháng H ₁
Thuốc cường phó giao cảm và ức chế cholinesterase: Ambenoniclorid, neostigminbromid, pyridostigminbromid, fluostigmin, paraoxon	Đối kháng với tác dụng kháng cholinergic của thuốc kháng H ₁

2.4. Tác dụng không mong muốn

2.4.1. Do tác dụng trung ương

Thay đổi tùy theo từng cá thể, thường biểu hiện ức chế thần kinh (ngủ gà, khó chịu, giảm phản xạ, mệt), mất kết hợp vận động, chóng mặt. Những biểu hiện trên tăng mạnh nếu dùng thuốc kháng H₁ cùng rượu ethylic hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương. Cấm dùng khi lái xe, đang vận hành máy móc hoặc làm việc nơi nguy hiểm (trên cao).

Ở một số người, tác dụng biểu hiện ở dạng kích thích (nhất là ở trẻ còn bú): Mất ngủ, dễ kích động, nhức đầu, có khi co giật nếu liều cao.

Để hạn chế tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương có thể giảm liều hàng ngày hoặc dùng lúc chiều tối, hoặc dùng loại kháng H₁ thế hệ II.

2.4.2. Do tác dụng kháng cholinergic

Khô miệng, hầu họng; khạc đờm khó; khó tiểu tiện, bí đái, liệt dương; rối loạn điều tiết thị giác, tăng áp lực trong mắt đặc biệt ở người có glôcôm góc đóng, đánh trống ngực; giảm tiết sữa.

2.4.3. Phản ứng quá mẫn và đặc ứng

Có thể gặp quá mẫn nghiêm trọng sau khi dùng thuốc kháng H₁ bôi ngoài, nhất là khi có xước da. Có quá mẫn chéo giữa các loại kháng H₁. Biểu hiện ngoài da (ban đỏ, chàm) ngay cả khi uống hoặc tiêm, một phần được cắt nghĩa bởi vai trò là m giải phóng histamin của thuốc kháng H₁.

2.4.4. Tác dụng không mong muốn khác

- Trên tim mạch: terfenadin, astemizol kéo dài khoảng QT có thể đưa đến hiện tượng xoắn đỉnh, hiện nay không dùng .

- Không dung nạp, thay đổi huyết áp, rối loạn máu (thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, thoái hóa bạch cầu hạt) tăng nhạy cảm với ánh sáng.

2.5. Chỉ định và chống chỉ định

2.5.1. Chỉ định

- Thuốc kháng H₁ chỉ thuần túy chữa triệu chứng mà không chữa được nguyên nhân gây ra dị ứng.

Thuốc không làm thay đổi phản ứng kháng nguyên - kháng thể; không đối kháng với những chất trung gian khác có vai trò rất quan trọng trong dị ứng, shock phản vệ, hen phế quản (như leucotrien). Như vậy, thuốc kháng H₁ hạn chế trong chữa hen, một số thuốc phòng được cơn hen (promethazin, clophen iramin, thiazinamin, diphenhydramin, clemasin...) có lẽ do kháng cholinergic. Kháng H₁ thế hệ II không kháng cholinergic như mepyramin dùng dự phòng co thắt phế quản khi tập luyện.

- Thuốc kháng H₁ ít hiệu quả khi cần tác dụng nhanh và mạnh (phù thanh mô n, phản vệ có hệ thống).

* Chỉ định tốt nhất là:

- Dị ứng: sổ mũi mùa, bệnh da dị ứng (mày đay cấp tính, phù nề ban đỏ; ngứa do dị ứng (như trong chàm); phù Quincke; ngứa do côn trùng đốt; dị ứng thuốc.

- Bệnh huyết thanh.

- Chỉ định khác: Chữa say tàu xe (promethazin, diphenhydramin, diphenhydrinat...); gây ngủ (promethazin); phối hợp với thuốc ho để làm tăng tác dụng chống ho; kích thích ăn ngon (doxylamin, cyproheptadin) hiện nay không dùng; dùng cùng thuốc kháng cholinergic để phòng tai biến do phản xạ khi thăm dò bằng nội soi hoặc khi phẫu thuật (như khi chọc màng phổi).

2.5.2. Chống chỉ định

+ Liên quan tới tác dụng kháng cholinergic: Phì đại tuyến tiền liệt, glôcôm góc hẹp, nghẽn ống tiêu hóa và đường niệu, nhược cơ, khi dùng IMAO.

+ Do tác dụng gây dị ứng của thuốc kháng histamin: Quá mẫn với thuốc; không dùng thuốc kháng H₁ ngoài da khi tổn thương da.

+ Ở người có thai, không dùng cyclizin và dẫn xuất (có thể gây quái thai).

+ Không dùng các thuốc thế hệ II như terfenadin, astemizol với erythromycin, ketoconazol, itraconazol.

+ Khi lái tàu xe, vận hành máy móc.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày vai trò sinh lý và bệnh lý của histamin.
2. Trình bày đặc điểm dược động học, tác dụng của thuốc kháng histamin thế hệ I.
3. Trình bày đặc điểm dược động học, tác dụng của thuốc kháng histamin thế hệ II.
4. Trình bày các tác dụng không mong muốn và áp dụng điều trị của thuốc kháng histamin thế hệ I và thế hệ II.