Thuốc kháng viêm, chống dị ứng

PGS.TS. Võ Thị Trà An

BM Khoa học sinh học thú y

Khoa CNTY, ĐH Nông Lâm TP.HCM

Viêm là gì?

- Viêm là một chuỗi các hiện tượng do nhiều tác nhân như nhiễm trùng, các phản ứng miễn dịch, tổn thương do nhiệt hoặc vật lý...gây ra các dấu hiệu lâm sàng đặc trưng: sưng, nóng, đỏ, đau.

Câu hỏi:

Viêm có lợi hay có hại? Tại sao?

Câu hỏi:

Tại sao có hiện tượng đỏ, nóng, sưng, đau tại nơi viêm?

Các giai đoạn của quá trình viêm

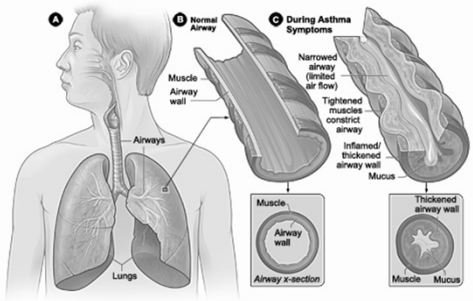
1. Giai đoạn viêm cấp

Chất trung gian	Nguồn gốc	Dãn mạch	Tăng tính thấm mạch	Hoá hướng động	Gây đau
Histamin	Tế bào Mast	++	↑↑↑	-	-
Serotonin	Tiểu cầu	+/-	↑	-	-
Brandykinin	Huyết tương	+++	↑	-	+++
Prostaglandin E2	Mô	+++	↑	+++	+
Leukotrien	Mô	-	↑↑↑	+++	-

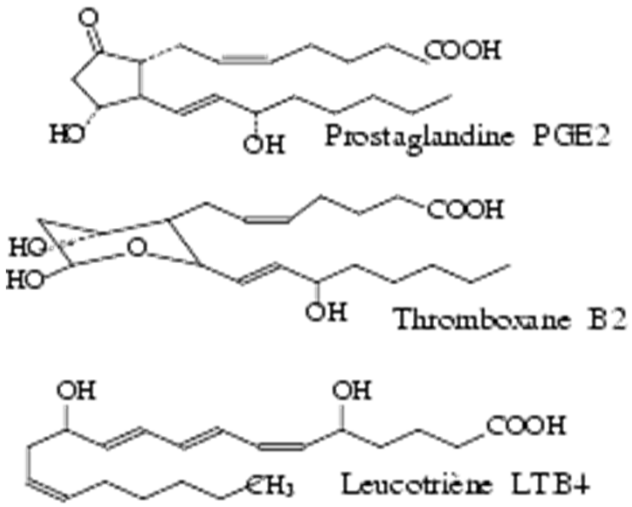
Đọc thêm

Thiết bị cầm tay chẩn đoán sớm hen suyễn

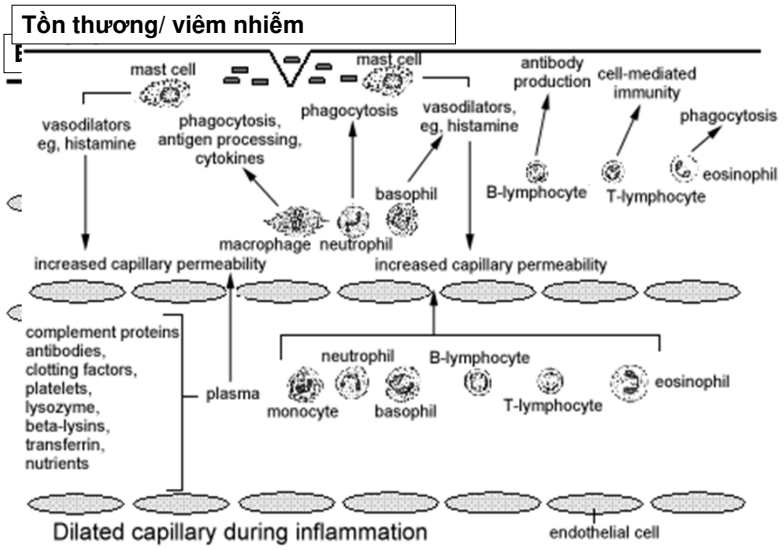
- *Một nhóm các nhà nghiên cứu trường đại học Wisconsin-Madison đã chế tạo thiết bị này*
- *Nguyên tắc: đo vận tốc hóa hướng động của bạch cầu trung tính ở bệnh nhân*

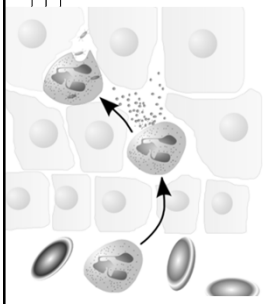


Science Daily (15.4.2014)



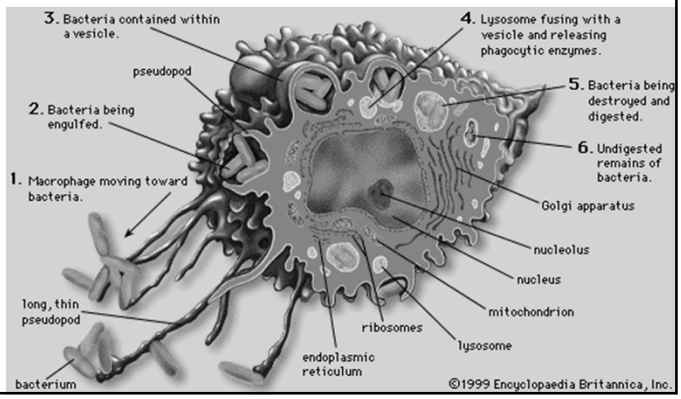
2. **Giai đoạn đáp ứng miễn dịch**





Bạch cầu trung tính rời khỏi mạch máu đến nơi viêm

Macrophage thực bào vi khuẩn
www.britannica.com/ebc/art-17655/The-destruct...



3. Giai đoạn viêm mãn/ hồi phục

- Mô tiết ra interleukin (IL) 123 và các chất khác → sản xuất protaglandin hoạt hóa các tế bào bạch cầu → phóng thích các gốc tự do như H_2O_2 (hydrogen peroxid), gốc hydroxyl → tổn thương xương, sụn dẫn đến thấp khớp.
- Tế bào sợi tiết collagen thay cho fibrin; mạch máu mới phát triển từ mạch máu vùng không tổn thương, niêm mạc được thay thế, mô được tái tạo

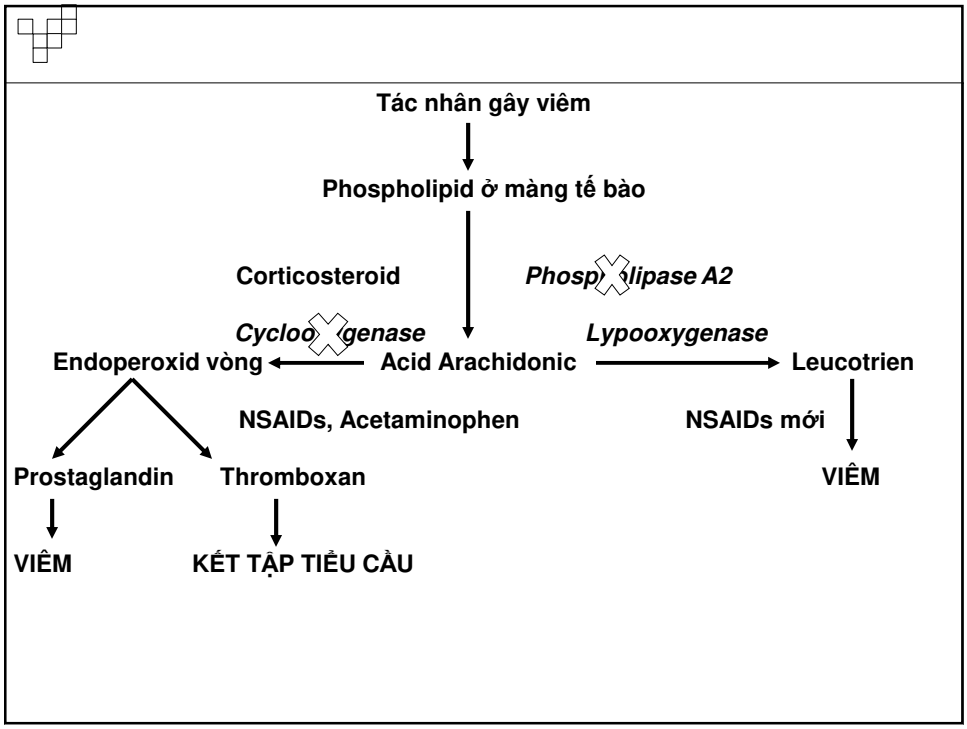
Câu hỏi:

Thuốc kháng viêm khác thuốc kháng sinh như thế nào?

Khi nào cần dùng thuốc kháng viêm?

Ảnh hưởng chức năng cơ quan?

- Mắt – nhìn
- Hô hấp – lấy oxy và thải carbonic
- Tay, chân: vận động



Thuốc kháng viêm glucocorticoid

Hydrocortison (cortisol) và cortison

- Là các glucocorticoid tự nhiên được tiết ra từ vỏ thượng thận theo cơ chế phản hồi âm tính.
- Hoạt tính kháng viêm thấp và độc tính (giữ muối) còn cao nên các glucocorticoid tổng hợp ra đời.

Thuốc kháng viêm glucocorticoid

Glucocorticoid tổng hợp

prednisone, prednisolone, betamethasone, dexamethasone

- **Hai cơ chế kháng viêm chính**
  - Giảm lượng bạch cầu và đại thực bào ở ổ viêm, ngăn những tế bào này tiết ra các chất trung gian hóa học
  - Ức chế *phospholipase* A2, ngăn tạo thành các yếu tố gây viêm như prostaglandin, leucotrien, thromboxan

Glucocorticoid- Tác dụng dược lý

- Chuyển hóa năng lượng → liệu pháp thay thế.
- Lên hệ tim mạch và hô hấp → chống shock do nhiễm trùng, ngộ độc hoặc chảy máu.
- Lên hệ miễn dịch và hệ máu → kháng viêm, chống dị ứng, ức chế miễn dịch
- Lên hệ nội tiết → ↓ hấp thu Ca, ↑ acid , pepsin

Câu hỏi:

Giải thích các tác dụng phụ của thuốc kháng viêm corticoid?

Glucocorticoid- Tác dụng phụ

- Tác dụng của mineralcorticoid: có khuynh hướng giữ Na, giữ nước gây phù
- Tác dụng tân tạo đường: gây cao đường huyết
- Tác dụng thủy giải mỡ: tích trữ lipid dưới da cổ
- Làm xáo trộn chuyển hóa Ca: ↓hấp thu và ↑bài thải qua thận, dùng lâu dài → loãng xương
- Giảm tổng hợp collagen: chậm lành vết thương; da mỏng
- Giảm hoạt động của các mô lympho và hoạt động sản xuất kháng thể, suy yếu hệ miễn dịch.
- Gây đẻ/ sảy thai ở loài nhai lại, ngựa, chó

Thuốc kháng viêm glucocorticoid

Glucocorticoid tổng hợp

dexamethasone, prednisone, prednisolone, betamethasone,

- ***Chỉ định***
  - Dị ứng do thức ăn, côn trùng cắn đốt
  - Kháng viêm do bất kỳ nguyên nhân gì (cơ học, hóa học, nhiễm trùng, miễn dịch...)
  - Cấp cứu khi shock do độc tố, chảy máu, shock phản vệ, trụy hô hấp (thường phối hợp với adrenalin)
- ***Chống chỉ định***
  - Tiểu đường (do tác động làm giảm glucose ngoại biên)
  - Loãng xương, xốp xương (do tăng thải Ca nước tiểu)
  - Loét giác mạc (chậm tiến trình hình thành niêm mạc)
  - Bệnh thận, khớp, viêm mắt do virus, nấm, lao (do gây suy yếu hệ miễn dịch)
  - Mang thai (do nguy cơ gây sảy thai, chết thai, sót nhau)

Phù toàn thân vì uống phải thảo dược trộn thuốc tây

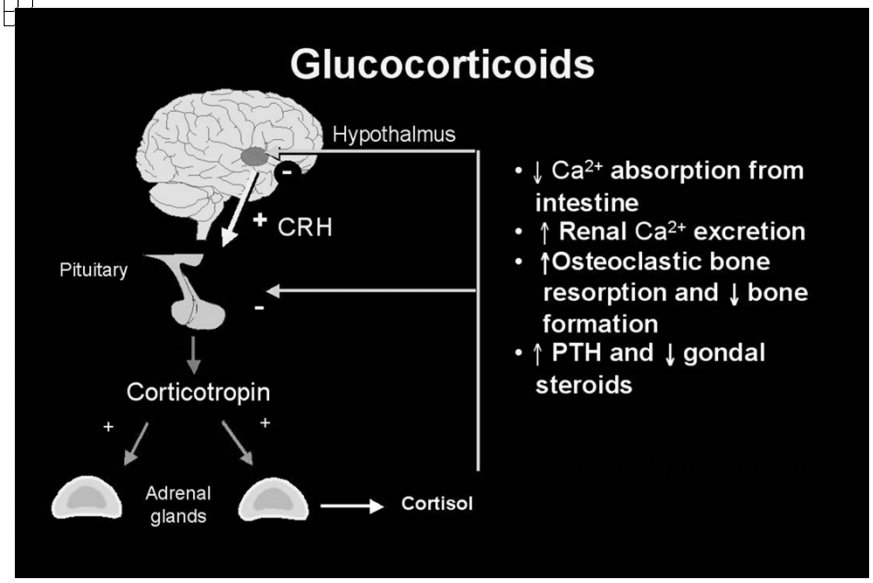
Nghe có người mách dùng thuốc tiêu độc từ thảo dược có thể trị mụn, lại tốt cho sức khỏe, Thúy, 26 tuổi, mua ngay. Thế nhưng hết 3 hộp thuốc, mụn mọc càng dày, cả người cô sưng phù, tăng liền 7 ký.

Bác sĩ Nguyễn Hữu Trường, khoa dị ứng miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội cho biết, các triệu chứng của Thúy giống hệt với hội chứng giả Cushing do lạm dụng corticoit. Hiện Thúy đã được chỉ định xét nghiệm xem có bị các biến chứng nguy hiểm khác như suy tuyến thượng thận hay hạ canxi trong máu không.

(http://www.vnexpress.net/GL/Doi-song/2010/03/3BA1935F/)

Câu hỏi:

Trình bày sự phân tiết glucocorticoid nội sinh và trục hạ tầng thị giác-não thùy-tuyến thượng thận?



http://depts.washington.edu/bonebio/ASBMRed/hor/steroids.jpg

Liệu pháp dùng glucocorticoid

1. Dài ngày (tạm thời): viêm khớp
2. Liệu pháp luân phiên "alternate-day": ngưng "off" sau mỗi 1 ngày hoặc mỗi 3 ngày
3. Chuyển sang liệu pháp luân phiên: giảm dần: (1) tăng gấp đôi liều vào ngày dùng thuốc "on", giảm 25% vào những ngày giảm; (2) tăng lượng thuốc vào ngày dùng bằng với lượng thuốc giảm vào ngày giảm

Liệu pháp dùng glucocorticoid (chó 20kg, trị thiếu máu tiêu huyết do tự miễn)

- Tuần 1: 20 mg prednidsolone, sau mỗi 12h
- Tuần 2: 15 mg prednidsolone, sau mỗi 12h
- Tuần 3: 10 mg prednidsolone, sau mỗi 12h

3 cách trị liệu từ tuần thứ 4 trở đi

	Cách A (bảo thủ)		Cách B (trung gian)		Cách C (ít bảo thủ)	
	Dùng	Giảm	Dùng	Giảm	Dùng	Giảm
Tuần 4	40	15	20	15	20	0
Tuần 5	40	10	20	10	15	0
Tuần 6	40	5	20	5	10	0
Tuần 7	40	0	20	0	5	0
Tuần 8	30	0	15	0	ngưng	
Tuần 9	20	0	10	0		
Tuần 10	10	0	5	0		
Tuần 11	5	0	ngưng			
Tuần 12	ngưng					

Thuốc kháng viêm glucocorticoid

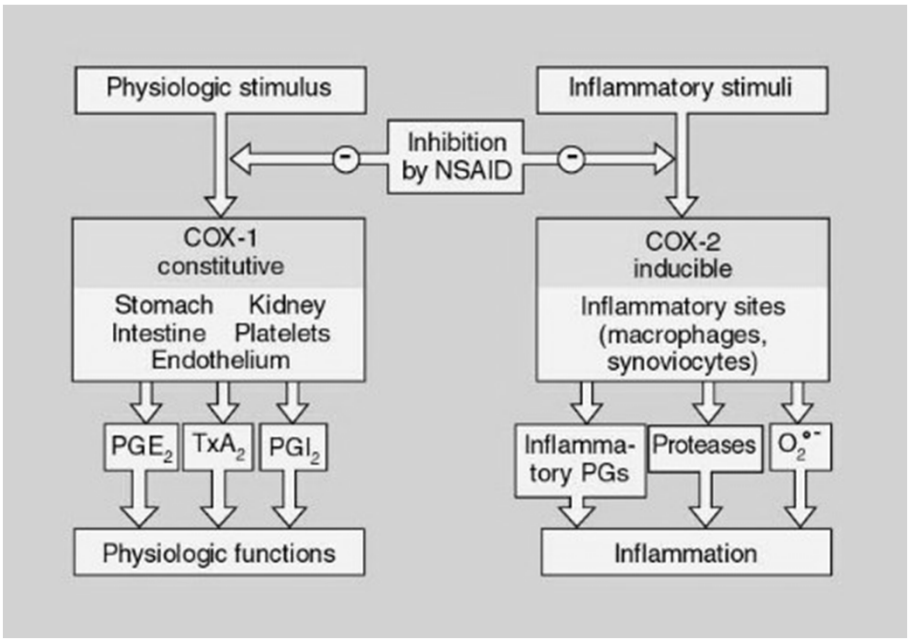
TÊN HOẠT CHẤT	KHÁNG VIÊM	GIỮ MUỐI	THỜI GIAN TÁC ĐỘNG	LIỀU DÙNG
Hydrocortison (Cortisol)	1	1	Ngắn	2 –10mg/kgP (PO)
Cortison	0.8	0.8	(T1/2=6-12h)	
Prednison	4	0.3	Trung bình	0.6-2,5 mg/kgP (PO)
Prednisolon	5	0.3	(T1/2=12-24h)	
Betamethason	25	0	Dài	
Dexamethazon	30	0	(T1/2=24-36h)	0,2-2 mg/kgP (PO)

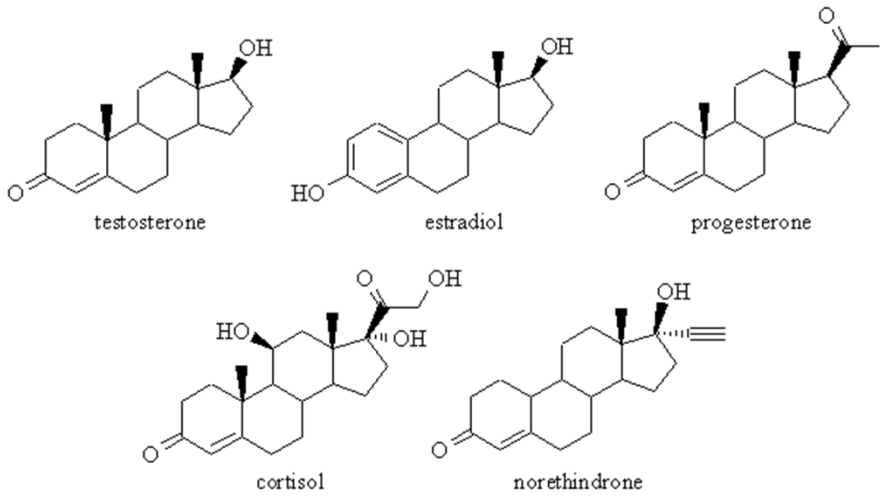
Flumethasone

Fibrinous anterior uveitis in a cat.

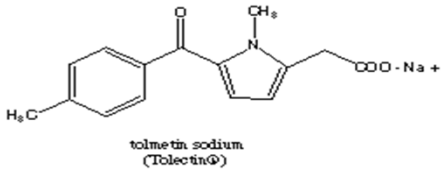
Glucocorticoids – gây đẻ ở bò

- Mục đích: giảm kích cỡ bê con (2 tuần); giảm phù vú; kéo dài chu kì sữa (New Zealand)
- Liệu pháp 1: IM, 2 tuần trước ngày dự sinh
  Dexamethasone: 20-30 mg
  Flumethasone: 8-10 mg
  Có hiệu quả với 80-90% bò sau 24-72h
  Nhưng ↑ tồn nhau
- Liệu pháp 2: IM 1 tháng trước sinh
  Dexamethsone trimethyllactate: 20mg
  Triamcinolone acetonide: 30mg
  Flumethasone: 10mg
  Betamethasone: 20 mg
  Có hiệu quả sau 15 ngày, ↓ tồn nhau nhưng ↑ tỉ lệ chết

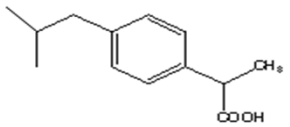




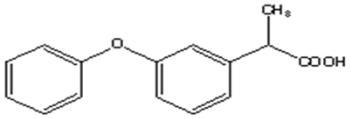
Cấu trúc nhân steroid



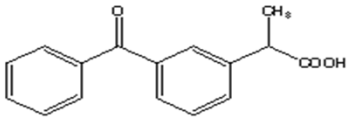
tolmetin sodium
(Tolectin®)



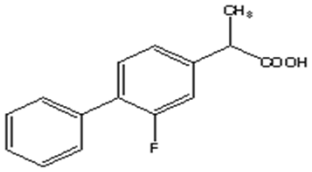
ibuprofen
(Motrin®, Rufen®, Nuprin®, Advil®)



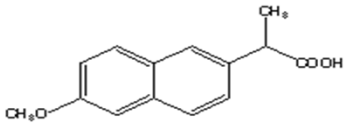
fenoprofen
(Nalfon®)



ketoprofen
(Orudis®)



flurbiprofen
(Ansaid®)



naproxen
(Naprosyn®, Anaprox®)

Các NSAID

Thuốc kháng viêm không steroid
(non-steroidal anti-inflammatory drugs- NSAID)

Aspirin

- Có tác dụng kháng viêm, giảm đau, hạ sốt.
- Tuy nhiên aspirin có nhiều tác dụng phụ như
  - Kích thích niêm mạc dạ dày có thể gây chảy máu dạ dày do aspirin làm giảm tổng hợp prostaglandin I_2 và prostaglandin E_2 (chất ức chế tiết acid dạ dày, tăng tiết dịch nhày bảo vệ niêm mạc dạ dày)
  - Tổn thương gan do aspirin và các bệnh do virus gây hư hại ty thể
  - Viêm thận kẽ khi dùng thuốc lâu dài
  - Tăng thời gian chảy máu do ức chế không hồi phục cyclooxygenase tiểu cầu do đó ức chế tổng hợp thromboxan A2 – một yếu tố gây kết tập tiểu cầu.
- Sử dụng hạn chế hoặc dùng aspirin pH8

Thuốc kháng viêm không steroid
(non-steroidal anti-inflammatory drugs- NSAID)

Aspirin

- Còn gọi acetyl salisylate acid (ASA). Bột trắng dạng tinh thể hình kim, tan tốt trong alcohol. Ẩm độ làm biến tính (mùi dấm), mất hoạt tính
- Ức chế cyclooxygenase. Tiểu cầu không có khả năng tạo mới enzyme này → ảnh hưởng đến tiểu cầu → chảy máu
- Hấp thu nhanh tại dạ dày, ruột non; phụ thuộc tình trạng da dày. Được thủy phân thành salicylic acid, phân bố khắp cơ thể: gan, tim, phổi, thận, huyết tương. Vào được nhau thai và sữa. Chuyển hóa tại gan. Thải qua nước tiểu. pH= 5-8 sẽ làm tăng bài thải

Thuốc kháng viêm không steroid
(non-steroidal anti-inflammatory drugs- NSAID)

Aspirin

- An toàn cho chó mèo
- Liều dùng

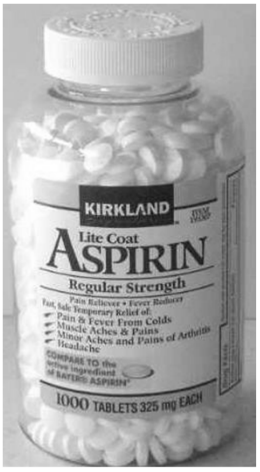
Chó:

- Giảm đau, hạ sốt: 10 mg/kg sau mỗi 12h
- Kháng viêm: 25-50 mg/kg sau mỗi 12h
- Sau liệu pháp diệt giun tim trưởng thành: 5-10 mg/ kg 1 lần/ ngày
- Kháng viêm trước phẫu thuật mắt: 6,5 mg/kg
- Chống huyết khối: 0,5 mg/kg

Trâu bò: 50-100 mg/kg sau mỗi 12h

Heo: 10 mg/kg

Gia cầm: 5g/ 250 ml nước (chuẩn bị dd mới ngay khi dùng)



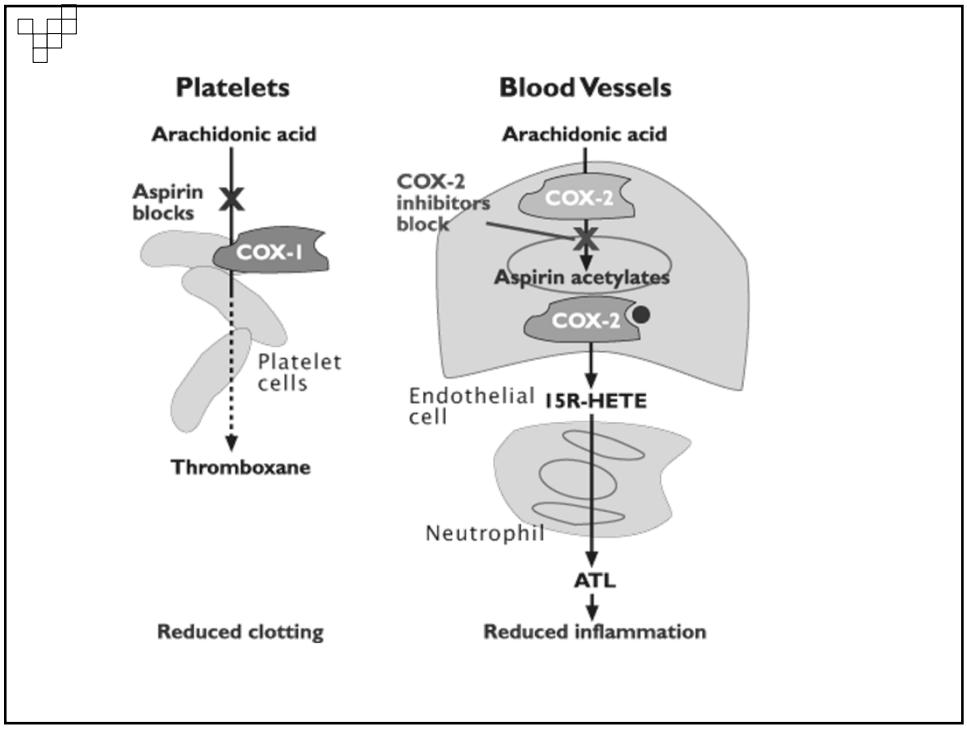
Methyl Salicylate 10%

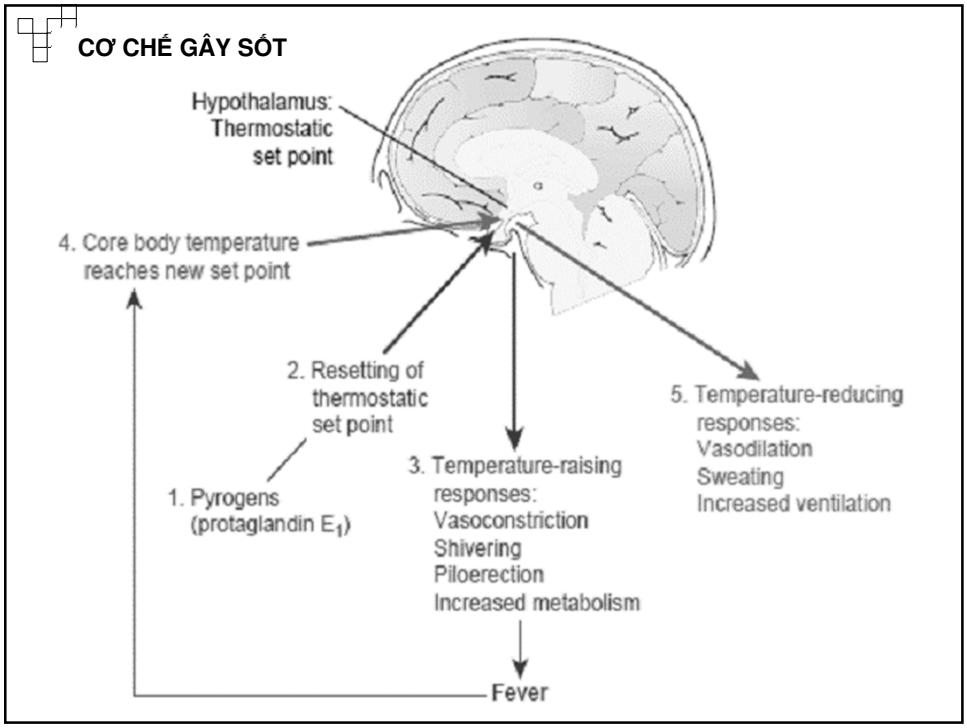
Đọc thêm

Aspirin- ức chế tiểu cầu, giảm di căn khối u

- In vitro: tế bào ung thư gắn vào tiểu cầu → giải phóng ATP, gắn vào thụ thể P2Y2 → tạo khe hở → xuyên thành mạch → các mô khác
- In vivo: tế bào ung thư ít di căn khi không có tiểu cầu
- Thuốc ngăn giải phóng ATP tiểu cầu → ngăn di căn của tế bào ung thư

Science Daily, 3/7/2013


Platelets
Blood Vessels
Arachidonic acid
Aspirin blocks
COX-1
Platelet cells
Thromboxane
Arachidonic acid
COX-2 inhibitors block
COX-2
Aspirin acetylates
COX-2
Endothelial cell
15R-HETE
Neutrophil
ATL
Reduced clotting
Reduced inflammation


CƠ CHẾ GÂY SỐT
Hypothalamus: Thermostatic set point
4. Core body temperature reaches new set point
2. Resetting of thermostatic set point
1. Pyrogens (protaglandin E_1)
3. Temperature-raising responses: Vasoconstriction Shivering Piloerection Increased metabolism
5. Temperature-reducing responses: Vasodilation Sweating Increased ventilation
Fever

Chỉ là thuốc giảm đau, hạ sốt!

Acetaminophen (paracetamol)

- Không có tác động kháng viêm do tác động ức chế tổng hợp prostaglandin ở ngoại biên yếu nên chỉ có tác dụng giảm đau và hạ sốt.
- Giảm đáng kể các độc tính của aspirin.
- Bột tinh thể trắng, tan trong nước nóng và alcohol
- Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua PO.
- Ít sử dụng trong thú y. Rất độc cho mèo (chống chỉ định)

CÁC CÁCH HẠ SỐT?

Thuốc kháng viêm không steroid
(non-steroidal anti-inflammatory drugs- NSAID)

Các NSAID mới

Ketoprofen, phenylbutazon, piroxicam, ibuprofen, diclofenac

- Có tác dụng kháng viêm (ở liều thấp), hạ sốt, giảm đau, ngăn kết tập tiểu cầu (có hồi phục)
- Chỉ định :
  - Viêm khớp xương, viêm thấp khớp, viêm đốt sống
  - Kháng viêm một thời gian dài (trong viêm mãn)
- Chống chỉ định:
  - Suy gan, thận
  - Loét dạ dày, mang thai
  - Chảy máu
  - Dị ứng với aspirin

Dipyrone (Anazine)

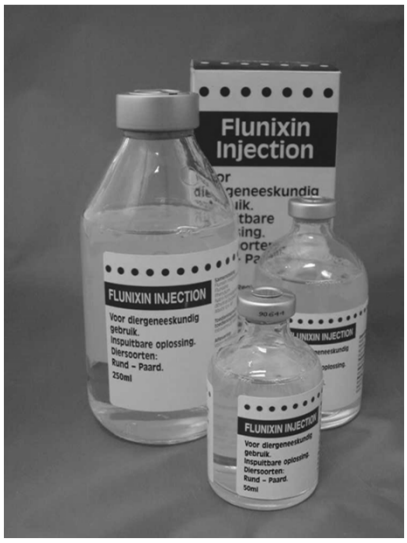
- ức chế sản xuất prostaglandin thông qua ức chế COX.
- giảm đau, hạ sốt và kháng viêm nhẹ
- Dùng cho chó, mèo và ngựa là chủ yếu.
- Chống chỉ định ở thú sản xuất thực phẩm

Flunixin

- **NSAID có cấu trúc từ dẫn chất của nicotinic acid**
- **Tác động kháng viêm, giảm đau, hạ sốt**
- **Hấp thu rất nhanh (PO, 30 phút đạt nồng độ tối đa trong máu), tác động nhanh và kéo dài trong 36h**
- **Sử dụng (chỉ trong thú y)**

  - Chó: viêm khớp, đột qui, tiêu chảy, shock, viêm mắt, trước sau phẫu thuật, trị parvo virus
  0,25 -1 mg/kg (IV, IM)

  - Trâu bò: viêm hô hấp cấp tính, viêm vú do coliform với nội độc tố, sốt, đau, tiêu chảy ở bê
  1,1 -2,2 mg/kg (IM, IV)
  - Heo: mất sữa, liệt, tiêu chảy heo con
- **Chống chỉ định: mèo, bệnh gan, thận, u xơ dạ dày, <u>mang thai</u>**



Ketoprofen

- Heo: 3 mg/kg IM once daily for up to 3 days
- Bò: 3 mg/kg IV or deep IM once daily for up to 3 days
- Chó, mèo: For post-operative pain control: 1–2 mg/kg IV, IM once daily for 2–3 days duration
- Thỏ: 1 mg/kg IM q12–24h
- Ngựa: 2.2 mg/kg IV once daily for up to 5 days

Phenylbutazone

- Chống chỉ định: thú bệnh tuỷ xương, máu, thận, u xơ dạ dày, bò sữa, thú sản xuất thực phẩm
- Liều lượng

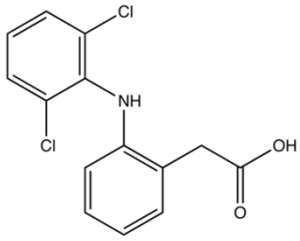
  Chó: 3-5 mg/kg PO mỗi 12 giờ (giảm đau); 13 mg/kg

  Trâu bò: 10-20 mg/kg PO mỗi 12 giờ trong 48h, sau đó giảm liều 2,5-5 mg/kg

  Heo: 4-8 mg/kg hoặc 2-5 mg/kg IV

12 gms phenylbutazone.

Thuốc kháng viêm không steroid - NSAID



Diclofenac

Kênh kênh (vulture), India

Use of diclofenac in animals has been reported to have led to a sharp decline in the vulture population in the Indian subcontinent, 95% decline in 2004, 99.9% decline as of 2008. The mechanism is probably renal failure, a known side-effect of diclofenac. Vultures eat the carcasses of domesticated animals that have been administered veterinary diclofenac, and are poisoned by the accumulated chemical

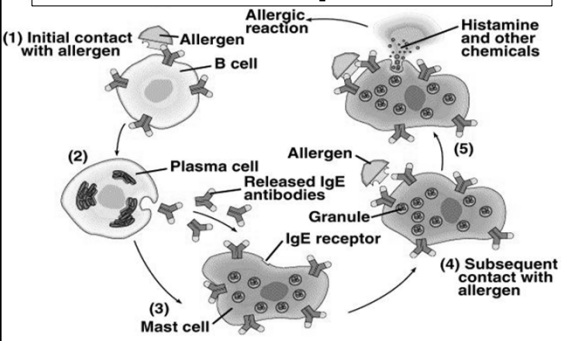
Thuốc kháng histamin

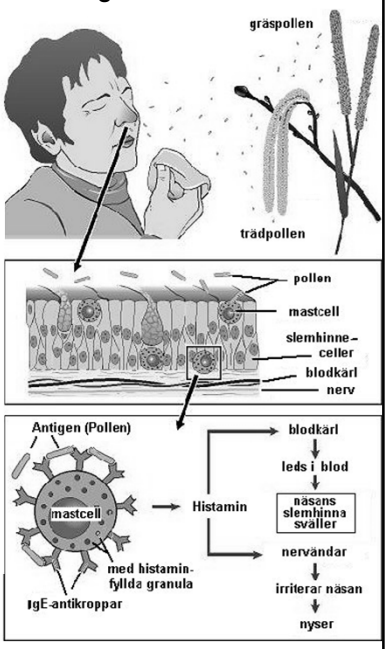
Câu hỏi:

Lớp kháng thể nào đóng vai trò quan trọng trong phản ứng dị ứng? Nêu cơ chế hoạt động?

Dị ứng và histamin

PHẢN ỨNG DỊ ỨNG





HISTAMIN

Nguồn gốc: dự trữ trong các hạt của tế bào mast (ở da, niêm mạc phế quản, niêm mạc ruột) và các tế bào bạch cầu ái kiềm (trong máu) ở dạng phối hợp với polysaccharid-heparin và protein.

Phóng thích: Khi kháng nguyên tiếp xúc cơ thể, kháng nguyên sẽ gắn kết với kháng thể IgE có sẵn trên bề mặt tế bào mast và basophil làm vỡ các tế bào này phóng thích histamin ra ngoài. phản ứng này đòi hỏi có năng lượng, Ca và theo cơ chế phản hồi âm tính.

Loại	Vị trí	Chức năng
H_1 histamine receptor	Cơ trơn, cơ tim, thần kinh trung ương	Gây co mạch, co khí quản, kích hoạt cơ trơn, đau, ngứa
H_2 histamine receptor	Các tế bào ở thành, vách	Điều hòa phân tiết dịch vị
H_3 histamine receptor	-	Giảm tiết chất trung gian thần kinh: histamin, acetylcholin, norepineprine, serotonin
H_4 histamine receptor	Tuyến giáp, ruột non, lách, ruột già, bách cầu ái kiềm, tủy xương	Chưa biết chức năng sinh lý

Câu hỏi:

Tại sao khi uống (một số loại) thuốc cảm (chống dị ứng) lại hay buồn ngủ?

Thuốc kháng histamin

Nhóm	Tên thuốc	Receptor	Đặc điểm
Alkylamin	Chlorphenilamin	H1	An thần nhẹ
Ethanolamin	Diphenylamin (BENADRYL)	H1	An thần rõ rệt
Phenothiazin	Promethazin (PHENERGAN)	H1	An thần rõ rệt
Piperidin	Astemizole (HISTALONG)	H1	Không an thần

- **Sử dụng**
  - Dị ứng, nổi mày đay, ngứa, chàm, côn trùng cắn,viêm da (bạch cầu ái toan)
  - Phù phổi (ngựa), suyễn (bò)
  - Tồn nhau thai (heo), phù ruột (heo)

Thuốc phong bế H1

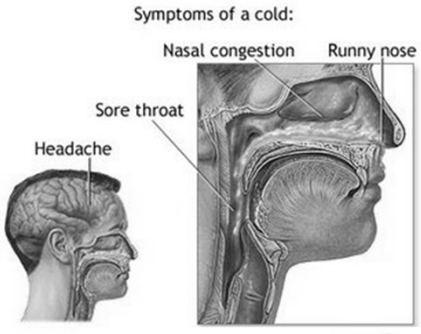
Diphenhydramine

- Tác động nhanh và kéo dài
- Có tính an thần và chống nôn → chống say xe
- Tác động gây tê → thuốc giảm ngứa
- Tác động hơi giống atropin → giảm kích ứng đường hô hấp
- Liều dùng
  - Thú nhỏ: 1mg/kg, PO
  - Thú lớn: 0,25- 0,5 mg/kg

Thuốc phong bế H1

Chlorpheniramine

- Tác động kháng histamine mạnh hơn diphenhydramine nhưng ít an thần hơn.
- Thường được bào chế dạng bài phân tiết dần cho đường uống để cải thiện tính chất tác động ngắn.
- Liều dùng
  - Chó: 0,4-2,0 mg/kg, IM, mỗi 12h
  - Trâu, bò, ngựa: 0,2 mg/kg, IM, mỗi 12h



Acetaminophen, Chlorpheniramine, Phenylpropanolamine (buồn ngủ)

Paracetamol 500mg, Phenylephrin 10mg

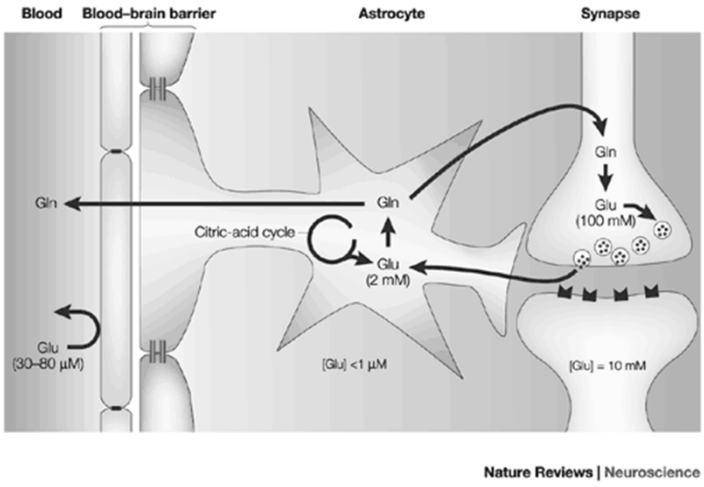
Thuốc phong bế H1

Promethazine

- Năng lực kháng histamine ở giữa diphenhydramine và chlorpheniramine.
- Ức chế TKTW mạnh nhất → chống xay xe tốt
- Liều dùng
  - Ngựa, trâu bò: 1,5-2,0 mg/kg, IM, mỗi 24h

Bột ngọt (monoglutamate sodium, MGS)

- Khi dùng thực phẩm chứa nhiều bột ngọt có thể gây ra dị ứng, đau đầu, cảm giác buồn nôn, chóng mặt,... vì glutamat natri có khả năng ảnh hưởng trực tiếp lên não người
- Phòng trị: ăn trước khi dùng thực phẩm này, thuốc kháng histamin, không làm gì cả



Glu: glutamate

Gln: glutamine

Ngộ độc histamin khi ăn cá thu, cá ngừ?

- Do histidin bị vi khuẩn khử carboxyl thành histamin.
- Cá ươn có nhiều histamin
- Phòng tránh: bảo quản lạnh

Gần 1.000 công nhân bị ngộ độc ở Tây Ninh là do ăn cá ngừ

Tác nhân chính gây ra vụ ngộ độc hàng loạt chính là hàm lượng chất độc histamin có trong cá ngừ (hàm lượng trên 1.600mg/1kg, vượt mức cho phép đến 8 lần theo tiêu chuẩn).

Đời sống-Sức khỏe 28/06/2008

Ai tham gia xây dựng quy chuẩn kỹ thuật quốc gia về nước mắm?

13/03/2019 13:15 GMT+7

105

TTO - Ông Lê Trần Phú Đức - chủ tịch HĐQT kiêm tổng giám đốc Công ty cổ phần Nước mắm Phan Thiết - là một trong những người đầu tiên được mời góp ý, xây dựng dự thảo quy chuẩn kỹ thuật về nước mắm.

- Theo quy định của Codex (Ủy ban Tiêu chuẩn thực phẩm quốc tế do Việt Nam và Thái Lan xây dựng), hàm lượng histamine trong nước mắm không được quá 400mg/lít. Hàm lượng này chỉ có nước mắm pha chế mới đáp ứng được vì có chất pha loãng, còn nước mắm truyền thống luôn cao khoảng 700mg – 1.200mg/lít.

Nhưng tôi phân tích rõ hơn cho mọi người dễ hiểu, một ngày một người có thể ăn 250g cá tươi, nhưng trung bình chỉ ăn khoảng 5ml nước mắm. Điều đó có nghĩa hàm lượng histamine hấp thụ vào cơ thể qua nước mắm rất ít, chỉ khoảng 5mg.

Như vậy khó có thể xảy ra ngộ độc histamine do ăn nước mắm, mà có chăng là do sử dụng nước mắm kết hợp với các loại cá biển đã bị ươn để chế biến thức ăn hoặc là những người do cơ địa mẫn cảm (trong cơ thể chứa một hàm lượng histamine cao).

Thuốc trị ngứa

Câu hỏi lượng giá

1. **So sánh 2 nhóm kháng viêm glucocorticoid và NSAID về cơ chế tác dụng, chỉ định, tác dụng phụ. Cho ví dụ 3 tên thuốc của mỗi nhóm**
2. **Giải thích các tác dụng phụ của kháng viêm glucocorticoid.**
3. **So sánh dexamethasone và prednisone về mức độ kháng viêm, thời gian tác động và tác dụng phụ giữ muối.**
4. **Tại sao aspirin pH8 có thể hạn chế tác dụng phụ trên dạ dày?**
5. **Kể tên và cách dùng 3 kháng viêm thuộc NSAID phổ biến trong thú y khoa?**
6. **Kể tên 2 thuốc kháng histamine (có và không tác dụng phụ buồn ngủ).**
7. **Chỉ định sử dụng thuốc kháng histamine trong thú y khoa?**

A Dreamy World