

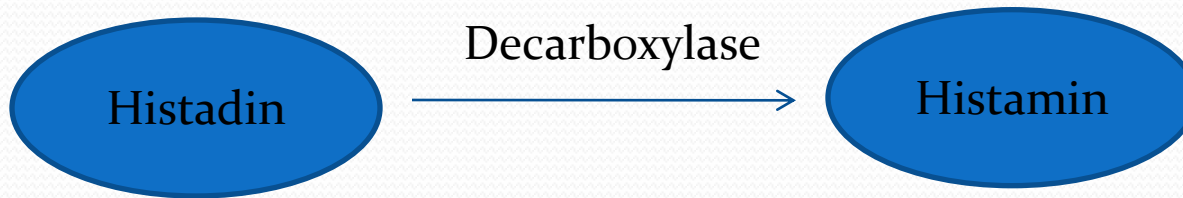
Sử dụng kháng Histamin ở phụ nữ có thai và cho con bú

Bs. Trần Thị Vân Anh

Đại cương

1. Histamin:

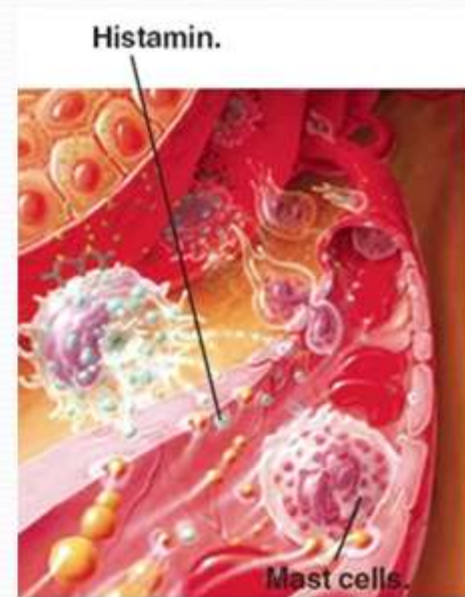
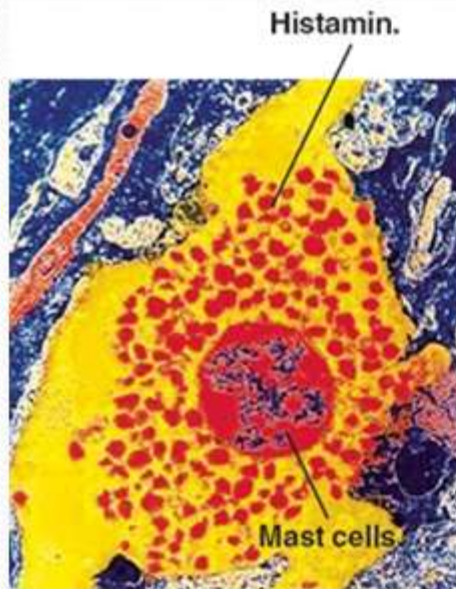
- Là 1 trong những chất trung gian hóa học quan trọng trong phản ứng viêm và dị ứng



-Bình thường : histamin tích điện (+) → liên kết với chất tích điện (-) như protein -, heparin- ..→ tạo phức hợp không có hoạt tính sinh học

- Phân bố: phức hợp được dự trữ trong các hạt của mastocyte, BC ái kiềm, TB niêm mạc dạ dày ruột, da, khí phế quản, TB thần kinh...

- Các yếu tố giải phóng histamin: dị ứng, thuốc, hóa chất, nọc côn trùng, yếu tố vật lý, hóa học.. Gây hoạt hóa tế bào mast giải phóng các hạt chứa histamin gây nên p/u dị ứng.



- Hiện phát hiện 4 receptor

Loại receptor	Phân bố	Chất đối kháng
H1	Cơ trơn, tế bào nội mô, não, da	Các thuốc kháng H1
H2	Niêm mạc dạ dày, cơ tim, tế bào mastocyte, não	Các thuốc kháng H2
H3	Tiền synap ở các neuron trong não, đám rối nội tạng và các neuron khác	Đang nghiên cứu
H4	Tủy xương và các tế bào sinh máu ngoại vi	Đang nghiên cứu

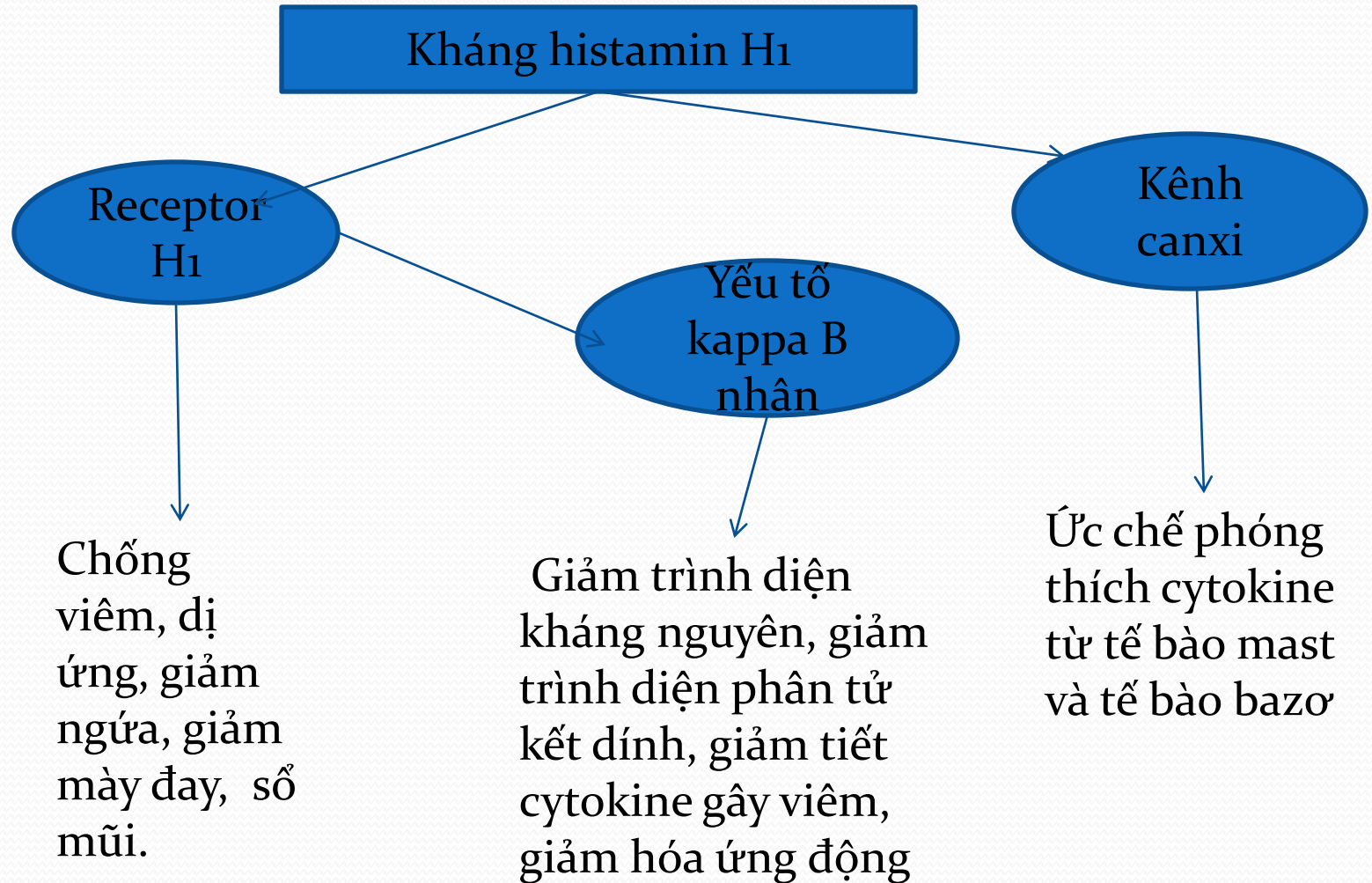
Tác dụng sinh học của Histamin

	Receptor H1	Receptor H2
Tim	Chậm dẫn truyền nhĩ – thất	Chậm khử cực, co cơ, tăng nhịp
Mạch	Giãn mạch (nhánh, thoáng qua) Mạch vành: co	Giãn mạch (chậm, kéo dài) Mạch vành: giãn
Cơ trơn	Co	Giãn
Tiết dạ dày		Tăng tiết HCL
Dị ứng	Tăng tính thấm	Điều hòa miễn dịch
Hệ thống thần kinh TW	Kích thích cảnh giác, kém ăn	Tăng phân cực tế bào

Thuốc kháng histamin :

- Ức chế có cạnh tranh với histamin tại R \rightarrow giảm hoặc hết triệu chứng
- Dựa vào tác dụng lên R \rightarrow có các loại thuốc kháng histamin:
 - + ***Thuốc kháng histamin H1***: có >40 loại
 - + Thuốc kháng histamin H2 : có 4 loại
 - + Thuốc kháng histamin H3,H4: hiện đang nghiên cứu.

Cơ chế tác dụng chống viêm và chống dị ứng của thuốc kháng H1



Phân loại kháng histamin: 2 thế hệ

- Thế hệ 1: gây ngủ

+ Tan trong mỡ, xâm nhập được qua hàng rào máu não nên có tác dụng an thần, gây buồn ngủ

+ Thời gian tác dụng ngắn → dùng nhiều lần trong ngày

- Thế hệ 2: Không an thần. xuất hiện từ 1980, khắc phục được 2 bất lợi trên

Thế hệ 1

Thuốc	Liều lượng cách dùng
Clorpheniramine	NL: 4mgx3-4 lần/ngày, TE: 0,35 mg/kg/24h không dùng cho trẻ sơ sinh
Diphenhydramine	NL: 25-50 mgx3-4 lần/ngày, TE: 5mg/kg/24h không dùng TE<2t
Doxepin	NL: 25-50 mgx3 lần/ngày
Hydroxyzine	NL: 25-50 mgx3 lần/ngày TE: 2 mg/kg/24h
Ketotifen	NL: 2 mg x2 lần/ngày TE>3 tuổi: 1mgx2 lần/ngày
Pronethatin	NL: 25 mgx2-3 lần/ngày Không nên dùng cho TE<2t
Acrivastine	NL: 8 mgx3 lần/ngày

Thế hệ 2

Thuốc	Liều lượng cách dùng
Cetirizine	NL và TE >6 tuổi: 5-10 mg 1 lần/ngày TE < 6 tuổi: 5mg/ngày
Desloratadine	NL: 5 mg 1 lần/ngày không dùng TE < 2t
Ebastine	NL: 10-20 mg 1 lần/ngày
Fexofenadine	NL: 60 mg 2 lần/ngày hoặc 180 mg 1 lần/ngày Không dùng TE < 12t
Levocetirizine	NL: 5 mg 1 lần/ngày
Loratadine	NL và TE ≥ 30 Kg: 10 mg 1 lần/ngày TE < 30kg: 5 mg/ngày không dùng TE < 2 t
Mizolastine	NL: 10 mg 1 lần/ngày

Tác dụng không mong muốn

Thế hệ 1

-Tác động lên thần kinh trung ương: buồn ngủ, khó chịu, chóng mặt => sử dụng cẩn thận ở người lái xe và sử dụng máy.... Đôi khi gây quấy động ở trẻ nhỏ.

-Kháng cholinergic: Khô môi, táo bón. Nhịp tim nhanh. Tiểu khó. Rối loạn điều tiết, tăng áp lực nguy cơ glacom góc đóng...

- Đôi khi gây biểu hiện dị ứng ở da, rối loạn tiêu hóa (hiếm gặp)

Thế hệ 2

- Terfenadin và astemizole làm kéo dài QT và gây xoắn đỉnh khi dùng quá liều hoặc kết hợp thuốc nhóm macrolide, imidazole do tác động lên kênh K^+ và giảm tốc độ pha nghỉ của tim

- Phản ứng dị ứng da, đau đầu, rối loạn tiêu hóa, buồn ngủ (hiếm gặp)

Tương tác thuốc

Thuốc dùng cùng kháng H1	Biểu hiện tác dụng
Thuốc ức chế thần kinh TW: -Rượu ethylic - Thuốc ức chế TW (Thuốc ngủ, an thần, giảm đau có nguồn gốc TW)	Làm tăng tác dụng TW của thuốc kháng H1
Thuốc kháng Cholinergic -Atropin -Thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng - Thuốc ức chế MAO...	Làm tăng tác dụng kháng Cholinergic của thuốc kháng H1
Các kháng sinh Erythromycin, clarithromycin, ketoconazol, itraconazol ức chế cytochrom-P450	Tăng tác dụng phụ trên tim của terfenadin và astemizol

Kháng Histamin ở PN có thai

Mặc dù ngứa không gây nguy hiểm tính mạng nhưng gây ảnh hưởng nhiều đến CLCS

PNCT: thai nghén thường làm nặng thêm triệu chứng dị ứng (mày đay, chàm) > Giảm chất lượng cuộc sống của mẹ → Ảnh hưởng không tốt đối với thai

20-30% PNCT bị các tình trạng dị ứng cần sử dụng kháng Histamin

Không một loại kháng Histamin nào là an toàn tuyệt đối với phụ nữ có thai

Phân loại FAD về dùng thuốc cho PNCT

A	Các NC có đối chứng cho thấy không có nguy cơ cho thai. Có thể sử dụng mà không có hại cho thai
B	NC trên động vật không thấy có nguy cơ dị tật thai nhưng không có bằng chứng trên người.
C	NC trên đv cho thấy nguy cơ dị tật thai nhưng chưa thấy ở các NC trên người. Chỉ sử dụng khi lợi ích lớn hơn nguy cơ
D	Có bằng chứng về nguy cơ dị tật trên người. Chỉ sử dụng khi trong tình trạng đe dọa tính mạng, khi các thuốc khác không có tác dụng
X	Chống chỉ định cho PNCT

Phân loại FAD thế hệ 1

- Từ năm 1993, Hiệp hội phòng chống hen khuyến cáo nên sử dụng thế hệ 1 cho PNCT
- Hội sản khoa Mỹ và hiệp hội phòng chống hen Mỹ khuyến cáo dùng chlorpheniramin cho PNCT
- Theo NC trên 200 000 TH, không thấy có thuốc nào trong nhóm báo cáo là có tăng nguy cơ bất thường trong thai kỳ
- Không nên sử dụng kéo dài vì gây nhiều tác dụng phụ: ức chế thần kinh, chán ăn, mệt mỏi

Drug name**Pregnancy category**

Chlorpheniramine

B

Cyproheptadine

B

Dexchlorpheniramine

B

Hydroxyzine

C

Promethazine

C

Tripeleennamine

B

Chlopheniramin

- Là thuốc thường được sử dụng cho PN có thai
- Được xếp vào nhóm B theo phân loại của FDA
- NC trên động vật không thấy có báo cáo liên quan đến dị tật thai. Chưa có NC nào thực hiện trên người.
- Một NC theo dõi trên 1070 PNCT sử dụng chlopheniramin trong quý I, 3931 sử dụng ở tuổi thai bất kỳ không phát hiện thấy tăng nguy cơ dị tật thai.
- Là thuốc duy nhất được khuyến cáo sử dụng cho PNCT khi lợi ích nhiều hơn nguy cơ.

Diphenhydramine (Dimedrol)

- Được FDA phân loại thuộc nhóm B
- NC trên 595 PNCT quý I, 2948 PNCT bất kỳ dùng thuốc > không thấy có mối liên quan tới dị tật thai
- Một số trường hợp báo cáo thấy sử dụng thuốc ở quý I thai kỳ có liên quan đến tật khe hở môi vòm miệng.
- Tuy nhiên, diphenhydramine thấy có tác dụng gây co tử cung ở người và động vật, làm tăng nguy cơ dị tật xơ hóa võng mạc ở trẻ sinh non mà mẹ có dùng thuốc lên 21% so với 11% số trẻ sinh non mà mẹ không dùng thuốc

PHÂN LOẠI FDA Thế hệ 2

- Lựa chọn khi phải dùng kéo dài, thay thế do tác dụng phụ của TH1

Drug name	Pregnancy category
Cetirizine	B
Fexofenadine	C
Loratidine	B
Levocetirizine	B
Desloratidine	C

Cetirizine, Levocetizine

- Biệt dược Zyrtec 10mg, Xyzal 5mg.
- Được FDA phân loại trong nhóm B
- Là chất chuyển hóa của hydroxyzine, nên có tác dụng an thần nhẹ. Ít hơn hydroxyzine, nhiều hơn fexofenadin, loratadin
- NC So sánh trên 120 PNCT (37bn quý 1) dùng hydroxyzin và cetirizine không thấy có sự khác biệt về nguy cơ giữa hai nhóm.
- Một NC khác của Kallen 2002 trên 917 bn dùng cetirizine, NC của Nato 2004 trên 196 PN ở bất kỳ tuổi thai nào, cũng không thấy có bất thường bẩm sinh hay tác dụng phụ nào.

Loratadin, Desloratadin

- Loratadin, clarytin
- FDA : B
- Đa số các NC trên số lượng lớn không thấy có nguy cơ khi sử dụng trong thai kỳ
- NC Kallen 2002, thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh lệch thấp lên 1% ở những bà mẹ dùng loratadin
- Không nên sử dụng trong 3 tháng đầu của thai kỳ, và chỉ nên sử dụng khi các thuốc khác không có hiệu quả.

Fexofenadin

- Hay được sử dụng: telfast, fexotil..
- Là chất chuyển hóa của terfenadin
- Nhóm C theo FDA
- Không có NC nào trên động vật cho thấy nguy cơ khi dùng Fexofenadin
- NC năm 2001 trên 23 trẻ có mẹ sử dụng fexofenadin trong thai kỳ, không thấy có bất thường nghiêm trọng, mặc dù có 1TH bị tật bàn chân vẹo
- NC Kallen 2002 trên 1164 PN điều trị bằng Fexofenadin trong gd đầu của thai kỳ không thấy tăng tỷ lệ dị tật bẩm sinh so với dân số nói chung
- Nhóm C
- Ít có dữ liệu được công bố

Lựa chọn trên PH có thai

- First line: Thế hệ 1: chlorpheniramin
- Secondline: Cetirizine, Levocetirizine
- ThirdLine: Loratadin
- Final: Desloratadin, Fexofenadin

Các nhóm khác không nên dùng vì không có dữ liệu được công bố.

Không nên sử dụng liều tối đa hoặc phối hợp kháng Histamin trên PNCT vì làm tăng nguy cơ dị tật

PN cho con bú- Thế hệ 1

- Thế hệ 1: Bài tiết được qua sữa mẹ, không nên sử dụng cho PN cho con bú
- Nc cho thấy 10% số TH trẻ có mẹ dùng thế hệ 1 có biểu hiện kích động, đau bụng và 1,6% TH có biểu hiện chóng mặt.
Clopheniramin, diphenhydramine có thể gây giảm tiết sữa.
- **Zyrtec (Cetirizine):** NC trên động vật thấy thuốc bài tiết được qua sữa, chưa có dữ liệu NC trên người > không nên sử dụng cho PN cho con bú
- Liều nhỏ có thể không có tác dụng phụ, liều lớn có thể tác dụng phụ ở trẻ như kích thích, chóng mặt, tăng nhu động ruột. Liều cao có thể ức chế tiết sữa.

PN cho con bú – Thế hệ 2

- **Loratadin, Desloratadin:** Rất ít bài tiết qua sữa, không có tác dụng an thần nên không thấy có tác dụng phụ được báo cáo
- NC cho thấy khi dùng 40mg loratadin, chỉ có 11,7mcg loratadin và các chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ, nồng độ thuốc cao nhất trong 2h đầu dùng thuốc
- NC khác cũng chỉ ra chỉ có 0,46% lượng loratadin và 1,1% lượng desloratadin bài tiết qua sữa mẹ
- Khi dùng với liều thấp thông thường, bài tiết rất ít qua sữa mẹ
- Có thể sử dụng cho PN cho con bú

PN cho con bú – Thế hệ 2

- **Fexofenadin:** rất ít bài tiết qua sữa mẹ
- NC khi dùng Fexofenadin 60mg/ ngày, thấy chỉ có 0,1% lượng thuốc bài tiết qua sữa mẹ, không gây an thần, hay tác dụng phụ nào ở trẻ
- Có thể sử dụng cho PN cho con bú

Với PN cho con bú nên sử dụng kháng histamin thế hệ 2 vì rất ít bài tiết qua sữa và ít ảnh hưởng đến khả năng tiết sữa