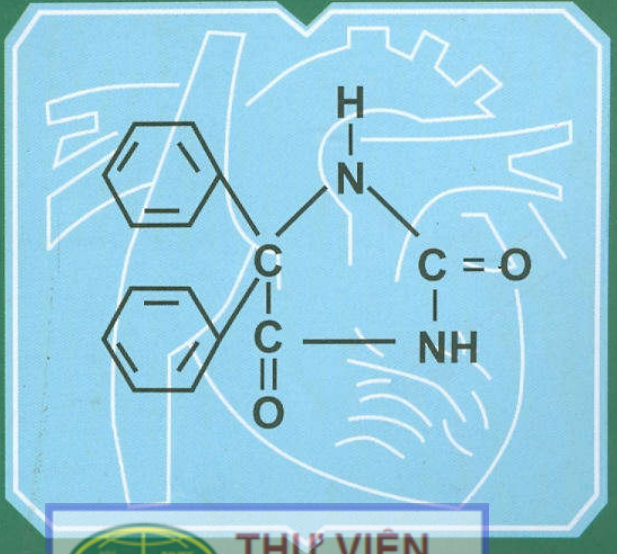
YH1.95

GS.TS. PHẠM TỬ DƯƠNG

THUỐC TIM MẠCH



THƯ VIỆN HUBT

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

LỜI NÓI ĐẦU

Các bệnh tim mạch đang là mối đe dọa ngày càng lớn đối với sức khỏe của nhân dân trong các nước phát triển và đang phát triển, các biến chứng và hậu quả của loại bệnh này là nguyên nhân tử vong và tàn phế hàng đầu ở người lớn tuổi trong nhiều vùng trên thế giới. Tổ chức Y tế Thế giới ước tính mỗi năm có khoảng 17 triệu người trên khắp hành tinh này chết vì các bệnh tim mạch. Ở nước ta, tần suất của loại bệnh này trước đây rất thấp song từ vài thập kỷ gần đây đã tăng nhanh và thực sự đang là mối quan tâm của nhiều thầy thuốc và toàn xã hội.

Khoảng vài chục năm nay, trên cơ sở những tiến bộ kỹ thuật mới, người ta đã có những hiểu biết sâu sắc hơn về nguyên nhân, cơ chế sinh bệnh trong các bệnh tim mạch và đã tìm ra các biện pháp điều trị và dự phòng bệnh có hiệu lực hơn. Hàng loạt thuốc tim mạch mới đã ra đời như các thuốc ức chế men chuyển, các chất chẹn thụ thể AT_1 của angiotensin II, một số thuốc tiêu fibrin mới ... bên cạnh các thuốc kinh điển mà một số lớn vẫn còn có tác dụng tốt hoặc rất tốt, thậm chí chưa có thuốc mới nào thay thế được như nitroglycerin, các thuốc lợi tiểu ..., các thuốc đó đã làm phong phú thêm kho tàng thuốc tim mạch. Người ta cũng đã hiểu sâu hơn các tính chất dược động của thuốc, biết được rõ hơn và chính xác hơn, thậm chí phải thay đổi cả quan niệm về cơ chế tác động của từng thuốc, tìm được thêm nhiều tác dụng mới quan trọng của một số thuốc. Sau khi xuất hiện trên thị trường, các thuốc đã được

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

GS.TS. PHẠM TỬ DƯƠNG

THUỐC TIM MẠCH

(Tái bản lần thứ 6)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2014

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sử dụng và nhiều nghiên cứu lớn trên thế giới đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có placebo từ vài chục năm nay đã được tiến hành để xác định giá trị của mỗi loại thuốc.

Tài liệu này được biên soạn (in lần đầu vào năm 1984 và đã tái bản 4 lần) nhằm giới thiệu các thuốc hiện đang dùng trong các bệnh tim mạch với những hiểu biết hiện nay về cơ chế tác động, các tính chất dược động và dược lý, các tác dụng phụ, cách dùng mỗi thứ thuốc, một số nghiên cứu có liên quan đánh giá hiệu lực của thuốc. Để việc dùng thuốc được hợp lý, tài liệu cũng trình bày những hiểu biết cho đến nay có liên quan đến từng loại bệnh, những nguyên tắc chính trong việc điều trị và dùng thuốc.

Trong quá trình biên soạn, do vẫn còn có những hạn chế về tư liệu, cuốn sách khó tránh khỏi thiếu sót, chúng tôi mong được sự tham gia ý kiến của các bạn đọc.

Tác giả

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương I

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM

Suy tim là một hội chứng lâm sàng phức tạp xảy ra do bất kỳ rối loạn cấu trúc hay chức năng nào của tim làm tổn hại đến khả năng của thất nhận máu và/hoặc tống máu.

Trên lâm sàng, người ta phân biệt 2 thể suy tim:

- *Suy tim tâm thu* là thể suy tim được mô tả từ rất lâu, xảy ra do suy giảm chức năng co bóp cơ tim làm cho tim mất khả năng cung cấp máu theo nhu cầu của cơ thể, lúc đầu khi gắng sức, rồi sau đó cả lúc nghỉ ngơi.

- *Suy tim tâm trương* được phát hiện từ thập kỷ 80 của thế kỷ trước, xảy ra do rối loạn rối loạn quá trình thư giãn thất và/hoặc giảm độ đàn hồi của thất làm kéo dài thời gian nhận máu từ nhĩ đổ về thất, bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng của suy tim nhưng chức năng co bóp của thất vẫn còn giữ được bình thường. Suy tim tâm trương thường xảy ra rất sớm từ khi có thay đổi về cấu trúc cơ tim như phì đại thất, xơ sẹo ở cơ tim ... làm tăng độ cứng của thất, hay gặp trong các bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, tăng huyết áp, đái tháo đường ... Về lâu dài, suy tim tâm thu sẽ xảy ra cùng với suy tim tâm trương..

Suy tim là diễn biến cuối cùng của nhiều bệnh tim mạch như các bệnh van tim mắc phải, các bệnh tim bẩm sinh, bệnh cơ tim nguyên phát, bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh tăng huyết áp ... Từ lâu, suy tim vẫn là một chứng bệnh khó điều trị, làm giảm và mất hẳn sức lao động của bệnh nhân và là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến tử vong. Các thống kê trên

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thế giới cho thấy trong những thập kỷ qua, tử vong do các bệnh thiếu máu cơ tim và tai biến mạch não đã giảm đáng kể trong khi tử vong do suy tim vẫn ngày càng tăng một cách đáng ngại. Có một số lý do giải thích tình trạng này: nhiều bệnh là nguyên nhân gây suy tim như các bệnh cơ tim ... chưa được giải quyết cơ bản nên suy tim vẫn tồn tại, một số bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp, thấp tim ... tuy được khống chế hoặc xử trí tốt, các bệnh nhân qua được các đợt bệnh cấp tính nhưng sau đó vẫn gây ra suy tim, điều trị suy tim vẫn còn khó khăn mặc dầu hiện nay đã có thể phát hiện bệnh sớm hơn và trong điều trị đã có nhiều loại thuốc mới có hiệu lực hơn, cuối cùng là do tuổi thọ của người dân ngày càng tăng, các biến đổi mô học của tim và mạch máu ở người già cũng là nguyên nhân gây nên suy tim. Nhiều tài liệu cho thấy 6 năm sau triệu chứng đầu tiên của suy tim, không còn quá 35% số bệnh nhân sống sót và một nửa số bệnh nhân suy tim bị đột tử.

Trong những thập kỷ gần đây, trên cơ sở những tiến bộ kỹ thuật mới, những hiểu biết sâu sắc hơn về siêu cấu trúc, chuyển hóa và điện thế hoạt động của tế bào cơ tim, về sinh lý của sự co cơ, về cơ chế sinh bệnh trong suy tim đã giúp ích rất nhiều cho việc chẩn đoán và điều trị hội chứng này.

Sinh lý bệnh

1. Trong suy tim tâm thu:

Các nghiên cứu cho đến nay đều khẳng định tổn thương trung tâm trong suy tim tâm thu là suy giảm chức năng co bóp của cơ tim nên *suy tim tâm thu* đã được coi là trạng thái bệnh lý trong đó rối loạn chức năng co bóp làm cho tim mất khả năng cung cấp máu theo nhu cầu của cơ thể, lúc đầu khi gắng sức, rồi sau đó cả lúc nghỉ ngơi. Sự bất cập đó được thể hiện trên lâm sàng bằng tình trạng giảm cung lượng tim chịu trách nhiệm về các dấu hiệu của giảm tưới máu cho các mô và các tế

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bào của các cơ quan và bằng tình trạng tăng áp lực phía trên thất chịu trách nhiệm về các dấu hiệu của suy tim xung huyết trong hệ tiểu tuần hoàn (với tim trái) hoặc hệ đại tuần hoàn (với tim phải).

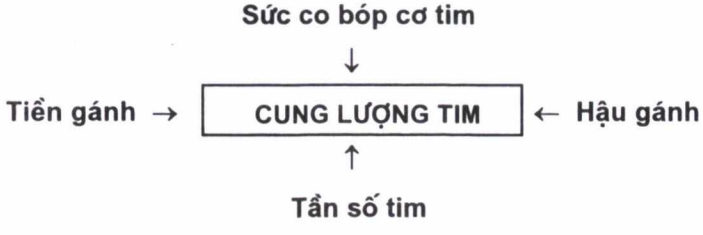
Tim được coi như một cái bơm nhận máu từ hệ tĩnh mạch và tống máu đi qua động mạch. Chức năng huyết động được thể hiện bằng *cung lượng tim* (hay *chỉ số tim,* tính bằng lít/phút/m^2 cơ thể), phụ thuộc vào 4 yếu tố:

- *Tiền gánh* thể hiện bằng thể tích hoặc áp lực máu có trong thất cuối thì tâm trương. Tiền gánh phụ thuộc vào lượng máu tĩnh mạch đổ về và độ giãn của thất.

- *Hậu gánh* là lực cản mà cơ tim gặp phải khi co bóp tống máu, đứng hàng đầu là sức cản ngoại vi.

- *Sức co bóp của cơ tim.*

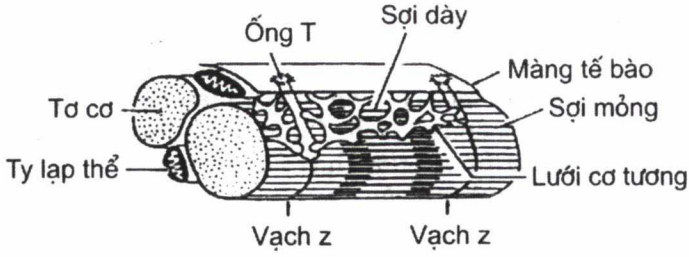
- *Tần số tim.*



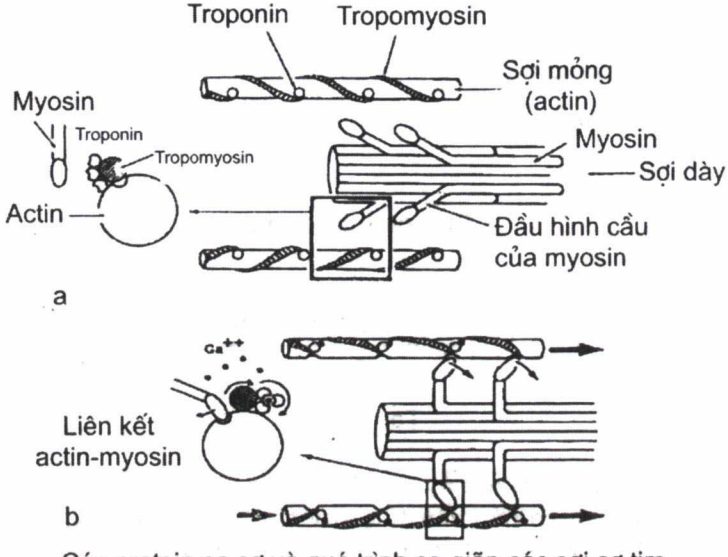
Suy tuần hoàn sẽ xảy ra khi có rối loạn các yếu tố 1, 2, 4 mặc dù cơ tim co bóp còn tốt; suy tim tâm thu sẽ xảy ra khi yếu tố 3 bị suy yếu, sức co bóp cơ tim giảm, có thể có kèm theo suy tuần hoàn hoặc không.

Chức năng co bóp cơ tim có cơ sở giải phẫu là các đơn vị co cơ trong tế bào cơ tim; tốc độ co cơ phụ thuộc vào mức năng lượng được phóng thích nhờ hoạt tính ATP-ase trong myosin; lực tối đa đạt được trong thì co cơ đồng thể tích phụ thuộc vào

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Siêu cấu trúc tế bào cơ tim



Các protein co cơ và quá trình co giãn các sợi cơ tim
a. Khi giãn cơ b. Khi co cơ

Hình 1.1. Siêu cấu trúc tế bào cơ tim

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

SIÊU CẤU TRÚC TẾ BÀO CƠ TIM

Các tơ cơ chiếm phần lớn tế bào cơ tim, được sắp xếp theo chiều trục lớn của tế bào và dưới kính hiển vi quang học thấy các băng sẫm (A) và các băng sáng (I) nối tiếp nhau, giữa các băng sáng là vạch Z. Đơn vị cấu trúc và chức năng cơ bản của sợi cơ là sarcomere được giới hạn trong 2 vạch Z, có kích thước 2,08 - 2,15 μm khi giãn ra và 1,85 - 1,95 μm khi co lại.

Các tơ cơ bao gồm 2 loại sợi:

- Các sợi dày tạo nên băng xẫm A, được cấu trúc bởi các phân tử myosin. Myosin là một protein to có trọng lượng phân tử 500.000 dalton, không đối xứng, sắp xếp song song theo trục dài của sợi dày, có các đầu hình cầu được bố trí ở 2 bên sợi dày.

Các đầu hình cầu này có khả năng liên kết với actin của sợi mỏng và khi có mặt Ca^{++} thì có hoạt tính APTase để thuỷ phân ATP.

- Các sợi mỏng tạo nên băng sáng I, được cấu trúc bởi các phân tử actin là một protein có trọng lượng phân tử 46.000 dalton được gắn các protein điều hoà: tropomyosin và troponin. Có 3 loại troponin: troponin C để gắn với Ca^{++}, troponin I để ức chế mối liên kết giữa actin và myosin, troponin T để gắn phức hợp troponin với tropomyosin.

Các sợi mỏng trượt vào các sợi dày làm sarcomere co lại, hiện tượng này là cơ sở của việc co các sợi cơ tim. Tăng hay giảm số lượng các sarcomere trong cơ tim đều ảnh hưởng đến sức co bóp của cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

SINH LÝ CO GIÃN CÁC SỢI CƠ TIM

Kích thích lan tới màng tế bào cơ tim làm cho tính thấm của màng bị thay đổi, ion Na^+ từ ngoài ồ ạt vào trong tế bào tạo nên sóng khử cực trên điện thế hoạt động tế bào; sau giai đoạn khử cực là giai đoạn tái cực; ở đầu giai đoạn này, các kênh calci phụ thuộc điện thế VOC (Voltage Operated Channels) được mở để đưa ion Ca^{++} từ ngoài vào trong tế bào.

Các nghiên cứu cho thấy lượng Ca^{++} vào này vẫn chưa đủ nên các kênh calci ở lưới cơ tương cũng đã được mở tiếp để phóng thích Ca^{++} dự trữ làm cho nồng độ Ca^{++} trong tế bào từ 10^{-7}M tăng lên 10^{-5}M; cơ chế của việc mở kênh của lưới cơ tương vẫn chưa hoàn toàn rõ, có lẽ do tác động trực tiếp của dòng calci từ ngoài vào.

Với nồng độ 10^{-5}M, quá trình co cơ đã diễn ra ngay lập tức: Ca^{++} bám vào troponin C làm thay đổi cấu trúc không gian của phức hợp troponin-tropomyosin, hậu quả là làm bộc lộ actin, tạo điều kiện cho đầu hình cầu của myosin liên kết được với actin; khi xảy ra liên kết này, cũng dưới ảnh hưởng của Ca^{++}, ATPase của myosin được hoạt hoá và thủy phân ATP (do các ty lạp thể cung cấp) phóng thích năng lượng cần thiết cho các sợi actin trượt vào các sợi myosin và làm co các sarcomere.

Ngay sau co cơ là quá trình giãn cơ: bơm Ca^{++} phụ thuộc ATPase của lưới cơ tương thu hồi Ca^{++} ở phức hợp troponin-tropomyosin làm giảm nồng độ Ca^{++} và làm cho cơ bị giãn, bơm Ca^{++} phụ thuộc ATPase và hệ thống trao đổi Na^+/Ca^{++} ở màng tế bào đưa Ca^{++} trong bào tương ra ngoài tế bào để phục hồi tình trạng calci như trước khi co cơ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

số lượng các điểm tiếp xúc actin-myosin theo đơn vị cơ tim và lượng ion Ca^{++} tới các điểm tiếp xúc này, ion Ca^{++} gắn với troponin làm thay đổi cấu trúc của hệ troponin-tropomyosin và tạo điều kiện cho actin tiếp xúc trực tiếp myosin để gây co cơ.

Khi xảy ra suy tim tâm thu, cung lượng tim lập tức bị giảm. Trong giai đoạn đầu, một loạt các cơ chế thích ứng đã can thiệp để cố gắng duy trì cung lượng tim lúc bình thường cũng như khi gắng sức:

a. Tại tim:

- Giãn thất làm cho các sợi cơ tim bị kéo dài ra, theo định luật Frank - Starling sẽ làm tăng sức co bóp cơ tim.

- Tăng cường tính giao cảm: noradrenalin từ đầu tận cùng thần kinh giao cảm hậu hạch được phóng thích làm tăng tần số tim, tăng sức co bóp cơ tim.

- Sau đó là phì đại thất: tăng đường kính tế bào, tăng số lượng ty lạp thể, tăng các đơn vị co cơ mới.

b. Ngoài tim:

- Hệ thần kinh giao cảm được hoạt hóa làm cho adrenalin từ tủy thượng thận được tiết ra gây co mạch ngoại vi.

- Hệ renin-angiotensin-aldosteron được hoạt hóa làm hình thành angiotensin II là một chất gây co mạch rất mạnh, chất này lại kích thích vỏ thượng thận tiết aldosteron làm tăng tái hấp thu nước và natri.

- Vùng dưới đồi - yên được hoạt hóa tiết ra arginin-vasopressin cũng gây co mạch ngoại vi và làm tăng tái hấp thu nước ở thận.

- Các tế bào nội mạc thành mạch tiết ra các chất co mạch như endothelin-1 và các yếu tố co mạch có nguồn gốc nội mạc EDCF.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hệ thống các chất làm giãn mạch với bradykinin, các prostaglandin PGI_2 và PGE_2, các peptid thải natri ANP và BNP, yếu tố giãn mạch từ nội mạc EDRF/NO ... được huy động song không đủ tác dụng ngăn cản tác động hệ thống các chất gây co mạch.

Các cơ chế thích ứng đã cố gắng đưa cung lượng tim trở lại mức bình thường. Nếu các cơ chế này bị vượt qua, lập tức suy tim trở nên mất bù và sẽ xảy ra:

- Tăng thể tích và áp lực cuối thì tâm trương của thất và phía trên thất.

- Giảm thể tích tống máu và cung lượng tim

với nhiều hậu quả phức tạp.

Các nguyên nhân gây suy tim tâm thu:

1. Tổn thương nguyên phát của các thành phần co cơ: bệnh cơ tim thiếu máu, bệnh cơ tim nguyên phát ...

2. Thứ phát sau tăng gánh kéo dài:

- Tăng gánh tâm thu: bệnh tăng huyết áp, hẹp van động mạch chủ đối với suy tim trái; tăng áp động mạch phổi trước mao mạch nguyên phát hay thứ phát sau tắc mạch phổi hay bệnh phổi - phế quản mạn tính đối với suy tim phải.

- Tăng gánh tâm trương (hay tăng gánh thể tích): bệnh hở van động mạch chủ, hở van hai lá đối với suy tim trái; hở van ba lá, thông liên nhĩ, thông liên thất đối với suy tim phải.

3. Giảm độ giãn tâm trương như trong co thắt màng ngoài tim, bệnh hẹp khít van hai lá, một số bệnh làm giảm độ đàn hồi của thất như bệnh nhiễm thiết huyết tố, bệnh thoái hóa dạng tinh bột: máu không về buồng tim được đầy đủ, sức co bóp cơ tim sẽ giảm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. Trong suy tim tâm trương :

Các nghiên cứu cho thấy ở những trường hợp này, cơ tim đã có những thay đổi về cấu trúc như phì đại thất (bệnh tăng huyết áp ,,,), có các mô xơ rải rác hoặc có sẹo (bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, khi bị nhồi máu cơ tim ...) hoặc có các tế bào bị thay đổi về cấu trúc (bệnh cơ tim nguyên phát, bệnh cơ tim do đái tháo đường ...), các thay đổi này đã làm giảm khả năng giãn thất và/hoặc làm giảm độ đàn hồi của thất để nhận máu từ nhĩ đổ về thất dẫn đến kéo dài thời gian nhận máu trong thì tâm trương của chu chuyển tim, tuy lúc này chức năng co bóp của thất vẫn còn bình thường. Rối loạn thì tâm trương gây nên tình trạng ứ máu và tăng áp lực ở nhĩ rồi ở hệ tiểu tuần hoàn.

Suy tim tâm trương lúc đầu là đơn thuần, về sau có cùng với suy tim tâm thu khi bệnh chính tiến triển xấu đi.

CÁC NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ SUY TIM

Mục tiêu điều trị suy tim là *làm giảm các triệu chứng, làm cho suy tim tiến triển chậm lại, các biến chứng nặng ít xuất hiện, cải thiện khả năng gắng sức cùng chất lượng sống của bệnh nhân và cuối cùng là làm giảm số lần vào viện, giảm tỷ lệ tử vong, kéo dài đời sống cho bệnh nhân.*

Các nguyên tắc điều trị suy tim như sau:

1. Với suy tim tâm thu

- Xử trí phẫu thuật hoặc làm các can thiệp tim mạch qua da đối với bệnh tim bẩm sinh hoặc khi thấy có chướng ngại cơ giới như các bệnh có tổn thương van tim, viêm màng ngoài tim co thắt ..., nong động mạch vành và đặt giá đỡ (stent) hay làm cầu nối chủ - vành trong bệnh mạch vành ... đồng thời điều trị tốt các bệnh chính gây suy tim như bệnh mạch vành, bệnh tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, chứng cường giáp...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Dùng các thuốc làm tăng sức co bóp cơ tim: glucosid trợ tim cho đến nay vẫn là thuốc có giá trị, một số thuốc mới được nghiên cứu như dopamin, dobutamin, amrinon, milrinon ....

- Dùng các thuốc làm giảm tiền gánh và hậu gánh để cải thiện các điều kiện hoạt động của tim và làm tăng tác dụng của glucosid trợ tim:

. Các thuốc lợi tiểu làm giảm lượng máu lưu hành, bớt lượng máu trở về tim (giảm tiền gánh).

. Các thuốc giãn mạch làm giảm lượng máu trở về tim (giảm tiền gánh) và/hoặc làm giảm sức cản ngoại vi (giảm hậu gánh); các thuốc này đã làm thay đổi tiên lượng của nhiều thể suy tim nặng trơ với các thuốc kinh điển.

Sau *thuyết về ứ phù* để giải thích suy tim dẫn đến việc dùng thuốc lợi tiểu và thuốc trợ tim, *thuyết về rối loạn huyết động* từ đầu thập kỷ 70 đưa đến việc sử dụng thêm các thuốc giãn mạch thì *thuyết về rối loạn thần kinh - nội tiết - cytokin* từ những năm 80 dần được hình thành, bên cạnh các thuốc can thiệp vào hệ renin-angiotensin-aldosteron như các chất ức chế men chuyển và các chất chẹn thụ thể AT_1 của angiotensin II, người ta đã sử dụng thêm các thuốc tác động vào hệ thần kinh giao cảm như các chất ức chế thụ thể giao cảm β đơn thuần hoặc ức chế cả các thụ thể giao cảm β và α vào điều trị và đang thăm dò hiệu lực các chất ức chế renin, các chất đối kháng endothelin, các chất ức chế men endopeptidase trung tính, các chất kích thích các peptid thải natri ANP và BNP, các chất đối kháng cytokin, các chất can thiệp vào chuyển hóa tế bào như trimetazidin ...

- Ở giai đoạn cuối của suy tim, khi điều trị nội khoa không có kết quả, một số biện pháp can thiệp ngoại khoa cũng được đề xuất như tạo nhịp tim khi có rối loạn tính đồng bộ trong hoạt động của tim hoặc ghép tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. Với suy tim tâm trương

- Điều trị các bệnh chính gây suy tim tâm trương như bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường ... để làm giảm tình trạng xơ hóa cơ tim, hạn chế tiến triển của phì đại thất ...

- Điều trị chứng suy tim tâm trương :

. Làm giảm áp lực trong hệ tiểu tuần hoàn: có chỉ định dùng thuốc lợi tiểu và các nitrat.

- Duy trì khả năng co bóp của nhĩ: dùng thuốc phục hồi nhịp xoang khi có rung nhĩ, điều chỉnh nhịp tim nếu quá nhanh. Các chất ức chế thụ thể giao cảm β, các chất ức chế calci như verapamil có thể có lợi ích.

- Các thuốc dùng trong suy tim tâm trương :

- Thuốc lợi tiểu: làm giảm ứ nước trong nhĩ và trong tiểu tuần hoàn. Cần chú ý nếu thải niệu quá nhiều, cơ thể bị mất nước thì cung lượng tim sẽ giảm.

. Các chất ức chế men chuyển hoặc các chất chẹn thụ thể AT_1 của angiotensin II cải thiện quá trình thư giãn thất trái, về lâu dài làm giảm tiến triển của phì đại và xơ hóa cơ tim.

- Các chất ức chế thụ thể giao cảm β: làm giảm tần số tim nên làm kéo dài thì tâm trương.

. Digitalis: do làm tăng nồng độ Ca^{++} ở thì tâm trương, digitalis có thể làm giảm quá trình thư giãn của thất trái và làm cho rối loạn chức năng tâm trương càng xấu đi. Không chỉ định digitalis trừ khi có rung nhĩ mạn tính hoặc phù phổi cấp tính liên quan đến cả suy tim tâm trương và tâm thu.

- Các thuốc trợ tim mới: các thuốc này tăng cường chức năng của lưới cơ tương, thúc đẩy quá trình thư giãn nhanh hơn và trọn vẹn hơn; tuy nhiên, ngay cả khi dùng trong điều trị ngắn ngày, các thuốc này đều làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nên có thể gây thiếu máu cơ tim, tăng tần số tim và gây rối loạn nhịp tim. Vì vậy, cần cân nhắc khi phải dùng nhóm thuốc này.

*

Khi bắt đầu điều trị suy tim, cần hướng dẫn cho bệnh nhân và gia đình họ những kiến thức cần thiết về suy tim và căn bệnh chính gây nên, diễn biến trước mắt và lâu dài của suy tim, các biện pháp điều trị cụ thể kể cả việc thay đổi lối sống, các thuốc cần dùng và cách dùng mỗi thuốc, các tác dụng phụ, tương tác của các thuốc, các dấu hiệu của nhiễm độc thuốc, các biện pháp dự phòng để hạn chế tiến triển xấu của suy tim. Bệnh nhân phải tự biết bệnh của mình, cùng tham gia điều trị với thầy thuốc thì việc điều trị mới có hiệu quả.

CÁC THUỐC TRỢ TIM

Các thuốc trợ tim được định nghĩa là các thuốc làm tăng nồng độ Ca^{++} trong các tế bào cơ tim để làm tăng sức co bóp cơ tim.

Bảng 1.1. Các thuốc trợ tim

Thuốc trợ tim	Cơ chế
Glucosid trợ tim	Ức chế bơm Na^+/K^+ phụ thuộc ATPase.
Các amin giao cảm và các chất tương tự	Kích thích thụ thể β làm tăng AMPc.
Các chất ức chế men phosphodiesterase	Ức chế thoái giáng AMPc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ngoài các glucosid trợ tim kinh điển, người ta đã tìm ra một số thuốc trợ tim mới như các chất kích thích thụ thể giao cảm β (dopamin, dobutamin ..) và các chất ức chế men phosphodiesterase (amrinon, milrinon ..), các thuốc này tác động làm tăng Ca^{++} trong tế bào thông qua vai trò của AMP vòng (AMPc). Hiệu lực của các thuốc trợ tim mới đã thấy rõ trong suy tim cấp tính song vẫn chưa được khẳng định trong điều trị suy tim mạn tính.

GLUCOSID TRỢ TIM

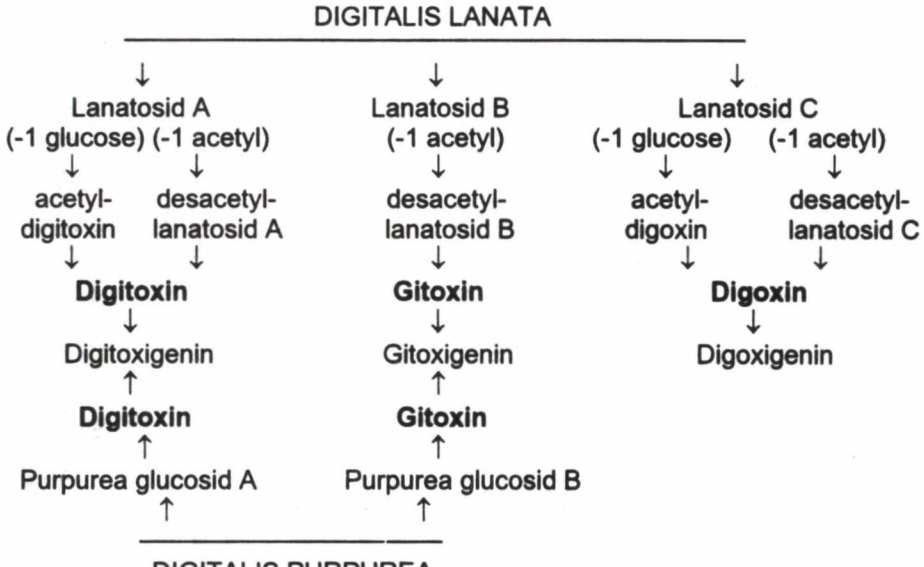
Cách đây 3500 năm, người Ai cập đã dùng scille với tính chất lợi tiểu. Sydenham từ thế kỷ XVII, William Withering cuối thế kỷ XVIII (1785) đã phát hiện những lợi ích của digitalis khi điều trị chứng phù (hay gặp trong suy tim): bên cạnh tác dụng lợi tiểu, Withering có nhận xét "*digitalis làm cho chuyển động của tim mạnh hơn mà chưa từng thấy với các thuốc khác*". Bouillaud ở thế kỷ XIX nhấn mạnh đến tác dụng làm chậm và điều hòa nhịp tim của digitalis. Nativelle năm 1867 đã tìm ra hoạt chất kết tinh của digitalis. Đầu thế kỷ XX, Cattell và Gold đã chứng minh trên cơ nhú tim mèo in vitro, tác dụng của uabain làm sợi cơ tim tăng co bóp. Năm 1953, Schatzmann chứng minh digitalis ức chế sự di chuyển của Na^+ và K^+ qua màng hồng cầu. Năm 1957, Skou tìm ra men ATPase của bơm Na^+/K^+ ở màng tế bào. Năm 1961, Braunwald chứng minh digitalis làm tim tăng co bóp trên người không bị suy tim. Năm 1964, Repke và cs công bố men ATPase của bơm Na^+/K^+ là thụ thể của digitalis.

Tính chất lý hóa

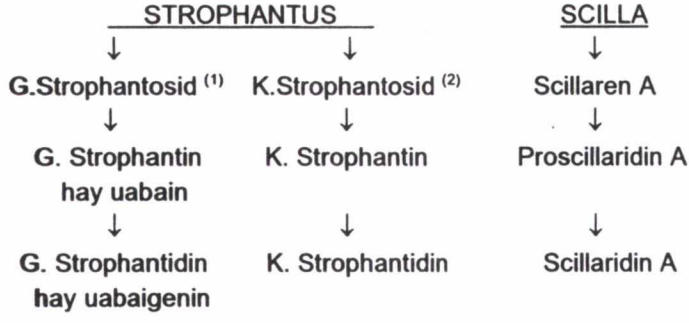
Các glucosid trợ tim có chủ yếu trong các dược liệu:

- Dương địa hoàng (Digitalis), gồm các loại: D. purpurca, D. lanata, D. ferruginea, D. ciliata ...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



(1) Strophantosid gratus (2) Strophantosid kombé

- Strophantus, gồm các loại: S. kombe, S. gratus, S. hispidus, S. divaricatus ...

- Hành biển (Scilla maritima L.).

- Trúc đào (Nerium oleander L.)

- Thông thiên (Thevetia neriifolia Juss)

- Muguet (Convallaria majalis L.)

- Adonis (Adonis vernalis L.).

Tất cả các dược liệu này đều chứa glucosid mà khi thủy phân glucosid sẽ cho:

- Phần aglycon hay genin, có tác dụng chủ yếu trên tim.

- Phần đường (glucose, ramnose, galactose..) không hoặc ít có tác dụng trên tim nhưng làm tăng tác dụng của phần genin.

Các glucosid trợ tim đều có cấu trúc hóa học gần giống nhau: tất cả các genin đều có cấu trúc của nhân steroid hay 10, 13-dimethyl cyclopentanopehydrophenantren mang một vòng lacton 5 cạnh (nếu là digitalis hay strophantus), hoặc 6 cạnh (nếu là scilla), vòng lacton này không bão hoà; phần khác nhau

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

là ở số lượng nhóm -OH có mặt trong phân tử. Số lượng nhóm -OH này quyết định tính hoà tan trong lipid và các cách chuyển hóa của thuốc: nếu có ít nhóm -OH, phân tử hoà tan nhiều trong lipid, được hấp thu qua ruột dễ dàng hơn, liên kết với albumin huyết thanh nhiều hơn, ứ đọng trong tế bào cũng nhiều hơn và được đào thải chậm hơn; đó là trường hợp của digitoxin (digitalin) và scillaridin có 2 nhóm -OH; digoxin và gitoxin có 3 nhóm -OH nên ít hoà tan trong lipid hơn, uabain có 5 nhóm -OH nên không hoà tan trong lipid.

Dược động học

1. Hấp thu : độ hấp thu qua đường tiêu hóa chịu ảnh hưởng của tính hoà tan của thuốc trong lipid:

- Digitoxin tan nhiều trong lipid nên được hấp thu gần hoàn toàn (>90%), digoxin có độ hoà tan vừa phải nên được hấp thu ít hơn (60 - 70%).

- Uabain không hoà tan trong lipid nên không hấp thu qua đường tiêu hóa, phải dùng thuốc theo đường tiêm.

Độ hấp thu của thuốc còn phụ thuộc vào một số yếu tố bệnh lý, ví dụ nếu ruột tăng co bóp thì độ hấp thu của thuốc giảm, hoặc yếu tố dược lý như tác động của nhiều thuốc khác cho đồng thời, ví dụ atropin làm tăng hấp thu thuốc, neomycin, metoclopramid làm giảm độ hấp thu thuốc. Dạng thuốc dùng cũng có ảnh hưởng đến độ hấp thu: ở dạng dung dịch, thuốc được hấp thu nhanh hơn so với dạng viên. Với digitoxin, hấp thu bắt đầu từ dạ dày (15%) rồi ở tá tràng (20%), hỗng tràng (60%); digitoxin được hấp thu ngay sau khi uống 5 phút và kết thúc sau 2 giờ.

2. Khuyếch tán trong cơ thể: sau khi được hấp thu qua đường tiêu hóa, các glucosid vào máu được liên kết với protein huyết thanh, đặc biệt là với albumin, độ liên kết tỷ lệ thuận với độ hoà tan của thuốc trong lipid: digitoxin được liên kết tới

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

>90%, digoxin chỉ liên kết có 20 - 30% trong khi uabain nói chung không liên kết với protein huyết thanh; độ liên kết này quyết định thời gian bắt đầu tác dụng của thuốc: nếu độ liên kết thấp thì tác dụng sẽ sớm hơn nhưng ngắn hơn, glucosid chóng được chuyển hóa và đào thải ra ngoài; tuy vậy sự liên kết này không bền vững, thuốc dễ được tách ra khỏi protein.

Bảng 1.2. Dược động học các glucosid trợ tim

Tính chất	Digitoxin	Digoxin	Uabain
Tính ưa lipid	+++	++	0
Hấp thu qua ống tiêu hóa	nhanh	vừa	0
(số lượng)	>90%	60 - 70%	5%
Nồng độ đỉnh trong huyết tương (sau uống)	1 - 2 giờ	90 phút	
Liên kết với protein huyết tương	>90%	20 - 30%	0
Phần chuyển hóa ở gan	90%	10%	0
Tái hấp thu ở ruột	++	+	0
Tái hấp thu ở thận	++	+	0
Phần đào thải qua nước tiểu	70%	85%	98%
Phần đào thải qua phân	30%	15%	2%
Lượng bất hoạt 24 giờ	7%	33 - 35%	
Thời gian bán thải	3 - 9 ngày	36 giờ	<1 ngày

Ngoài máu, glucosid trợ tim còn bị các mô giữ lại, mức độ giữ theo thứ tự: thận, tim, gan, phổi ...; nồng độ glucosid trợ tim trong các mô bao giờ cũng cao hơn trong máu, tỷ lệ giữa nồng độ thuốc trong cơ tim so với nồng độ trong máu là 3 - 5 lần với digitoxin, có thể lên tới 25 lần với digoxin; nồng độ này

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

càng tăng cao khi kali máu giảm. Trong cơ tim, sự phân phối của digitalis cũng không đồng đều: thuốc tập trung nhiều nhất ở thất trái, vách liên thất rồi thất phải, ở nhĩ thấy ít hơn.

3. Chuyển hóa: các glucosid trợ tim dược thoái giáng và chuyển thành những chất chuyển hóa ít hoặc không hoạt tính. Quá trình chuyển hóa được thực hiện trong lưới nội tương tế bào gan chủ yếu với digitoxin, một phần với digoxin; uabain không được chuyển hóa theo đường này.

4. Đào thải: theo 2 con đường chính:

- Chủ yếu qua nước tiểu: các glucosid được lọc qua cầu thận nhưng khi tới ống thận thì các chất ưa lipid như digitoxin được tái hấp thu một phần, các chất không ưa lipid được đào thải gần hoàn toàn. Sự đào thải này không phụ thuộc vào pH nước tiểu, lượng đào thải trong 24 giờ tính ra khoảng 7% với digitoxin, 33 - 35% với digoxin.

- Qua mật: với digitoxin và digoxin; khi qua ruột các chất này đều được tái hấp thu trở lại theo chu trình ruột-gan: 20 - 30% với digitoxin, 6 - 8% với digoxin, trong khi các chất chuyển hóa bớt ưa lipid hơn thì được đào thải thẳng theo phân ra ngoài.

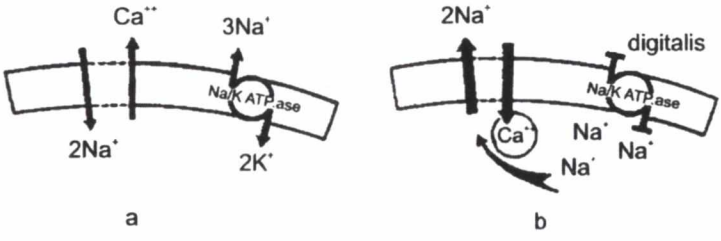
Suy gan và suy thận là hai nguyên nhân chính làm ứ đọng glucosid trong cơ thể. Khi có suy thận, không dùng uabain vì thuốc này được đào thải chủ yếu dưới dạng hoạt động qua thận, nếu đang dùng digoxin thì phải giảm liều.

Cơ chế tác động

Sự phát hiện của Skou về men ATPase chịu trách nhiệm đối với hoạt động của bơm ion Na^+/K^+ màng tế bào (bơm ion này làm nhiệm vụ đưa ion Na^+ ứ đọng trong tế bào ở cuối thời kỳ tái cực ra ngoài và đưa ion K^+ từ ngoài vào lại trong tế bào để chuẩn bị cho quá trình khử cực tế bào mới) và về khả năng ức chế đặc hiệu của uabain đối với men đó đã cho thấy glucosid

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trợ tim là một chất ức chế sự vận chuyển tích cực của ion Na^+ qua màng tế bào.



Hình 1.2. Cơ chế tác động của digitalis
a. Trao đổi bình thường của các ion qua màng tế bào
b. Tác động của digitalis.

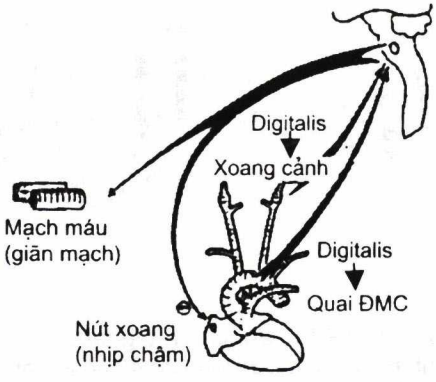
Do tác động của glucosid trợ tim, bơm ion Na^+/K^+ ở màng giảm hoạt động, gây nên ứ đọng Na^+ trong tế bào, tình trạng này làm đảo ngược hoạt động của hệ thống trao đổi Na^+/Ca^{++} cũng ở màng để cho Na^+ thoát ra ngoài đổi lấy Ca^{++} quay trở lại, dẫn đến tăng nồng độ Ca^{++} trong tế bào và tăng sức co bóp cơ tim. Cơ chế này cho thấy tác động của digitalis phải thông qua việc gây mất cân bằng ion qua màng tế bào, như vậy dễ có những ảnh hưởng xấu do sự mất cân bằng này.

Các glucosid trợ tim không chỉ tác động trên men Na^+/K^+ ATPase ở các tế bào cơ tim mà còn tác động đến men đó ở các tế bào ngoài tim:

- Tại xoang cảnh và quai động mạch chủ, thuốc đã phục hồi tính nhậy cảm của các phản xạ về áp lực dẫn đến giảm hoạt tính của hệ thần kinh giao cảm, hoạt tính này đã tăng cao trong suy tim, gây cường phế vị với các hậu quả là làm chậm nhịp tim, làm giảm tính dẫn truyền nhĩ-thất và làm giãn cả

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

động mạch lẫn tĩnh mạch, giảm sức cản ngoại vi chống lại tác dụng gây co mạch của bản thân thuốc.



Hình 1.3. Tác động của digitalis đối với xoang cảnh và quai động mạch chủ

- Tại thận, việc ức chế men Na^+/K^+ ATPase làm cho ống thận giảm tái hấp thu natri, gây tăng thải niệu do tăng đào thải natri trong nước tiểu và làm giảm tiết renin phản xạ.

Chính vì những tác dụng này mà một số tác giả đã cho rằng *các glucosid trợ tim tác động trước hết vào các đáp ứng thần kinh - nội tiết trong suy tim hơn là làm tăng sức co bóp cơ tim.*

Tính chất dược lý

Các glucosid trợ tim có tác dụng:

- Làm tăng sức co bóp cơ tim cả ở người lành lẫn ở bệnh nhân bị suy tim. Glucosid trợ tim làm tăng tốc độ nâng áp lực trong thất (dP/dt và Vmax), rút ngắn thời gian co cơ đồng thể tích, làm cho sức co bóp cơ tim tăng, thể tích tống máu tâm thu

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tăng, thể tích và áp lực cuối tâm trương của thất trái trở lại bình thường.

Tác dụng tăng sức co bóp cơ tim được phát huy tốt nếu cơ tim còn đủ về số lượng và chất lượng, không có những mô xơ sẹo đáng kể, không có rối loạn vận động của thất làm co bóp của các sợi cơ không đều, không có rối loạn dẫn truyền trong thất. Thất bị giảm độ căng như trong viêm màng tim co thắt, tràn dịch màng ngoài tim ... thì không đáp ứng với thuốc; đường tống máu bị cản trở như trong hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim tắc nghẽn là một trở ngại nguy hiểm khi dùng thuốc; tác dụng của thuốc hạn chế nếu có nhĩ trái to như trong bệnh hẹp van hai lá.

Bảng 1.3. Tác động của glucosid trợ tim

Các chỉ tiêu	Tác động của glucosid	
	Người lành	Suy tim
Sức co bóp cơ tim	↑	↑
Thời gian dồn máu vào thất	↑	↑
Kích thước tim	bt	↓
Máu trở về tim	↓	↑
Thể tích tâm thu	bt	↑
Tần số tim	↓	↓
Cung lượng tim	↓	↑

- Làm tăng trương lực cơ tim: glucosid trợ tim làm ngắn chiều dài các sợi cơ đã bị căng, bị giãn và làm tăng trương lực cơ tim, làm giảm thể tích và kích thước tim. Tác dụng này không rõ trên tim người lành.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Làm chậm nhịp tim vừa do tác dụng phế vị, vừa do tác dụng trực tiếp làm giảm tính tự động của nút xoang. Nhịp tim chậm lại ở bệnh nhân suy tim nhiều hơn ở người lành, máu về thất nhiều hơn, thể tích tống máu tâm thu tăng.

- Làm giảm dẫn truyền trong nhĩ, đặc biệt trong nút nhĩ-thất do tác dụng phế vị và tác dụng trực tiếp làm giảm tốc độ phát triển và biên độ sóng khử cực (pha 0) của điện thế hoạt động tế bào.

- Làm giảm tính kích thích của cơ nhĩ nhưng lại làm tăng tính kích thích của cơ thất và các sợi Purkinje.

- Đối với mạch máu, ở người lành, glucosid trợ tim tác động trực tiếp làm co động mạch và tĩnh mạch ngoại vi gây tăng sức cản ngoại vi làm cản trở việc tống máu, máu trở về tim ít đi nên cung lượng tim giảm. Ở bệnh nhân suy tim mà trương lực giao cảm bao giờ cũng cao, thuốc làm giảm trương lực giao cảm ở các mạch máu ngoại vi là chính dẫn đến giãn cả động mạch và tĩnh mạch; các biểu hiện này ắt tác dụng co mạch của thuốc và hậu quả là làm giảm sức cản ngoại vi tuy huyết áp trung bình và hậu gánh vẫn còn tăng nhẹ; máu ứ lại trong hệ thống tĩnh mạch làm giảm áp lực thất phải, áp lực tuần hoàn phổi và áp lực cuối thì tâm trương thất trái và làm giảm tiền gánh; trên bệnh nhân suy tim, các tác động này rất có lợi vì quá trình tăng gánh đã vượt quá khả năng thích ứng của cơ tim đã bị suy yếu, giảm được tiền gánh và hậu gánh thì chức năng co bóp của cơ tim được thực hiện tốt hơn, cung lượng tim tăng.

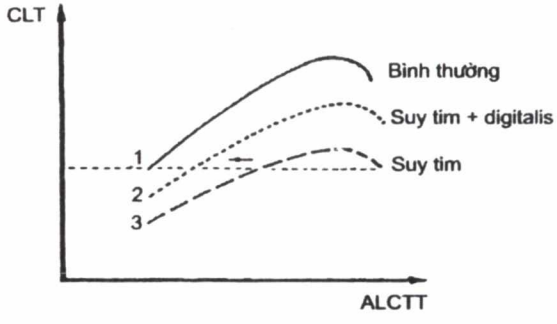
- Gây lợi tiểu, tăng đào thải nước, Na^+ và K^+ do khả năng ức chế của thuốc đối với tái hấp thu Na^+ ở khu vực ống lượn gần, do thuốc làm giảm áp lực tĩnh mạch dẫn đến giảm tiết aldosteron và do cải thiện tuần hoàn làm tăng cung lượng thận và tốc độ lọc của cầu thận.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Các tính chất dược lý khác:*

. Làm tăng nhu động ruột, tăng co bóp tử cung.

. Làm dẫn truyền qua hạch và dẫn truyền thần kinh - cơ được thuận lợi hơn do làm tăng lượng acetylcholin phóng thích trong các sợi tiền synap.



Hình 1.4. Tác động của digitalis trong suy tim

(CLT= cung lượng tim, ALCTT= áp lực cuối tâm trương thất trái)

Trên bệnh nhân suy tim, tăng sức co bóp của cơ tim và tăng trương lực cơ tim làm cho tâm thu mạnh hơn, tâm trương đầy đủ hơn; thể tích tâm thu và cung lượng tim tăng, thể tích máu cuối thì tâm trương giảm, công cơ tim tăng, nước tiểu được đào thải nhiều hơn. Giảm tần số tim, giảm tính dẫn truyền trong tim làm cho tim phục hồi được dự trữ năng lượng nhiều hơn, giảm sức căng thành thất làm cho mức tiêu thụ oxy của cơ tim không thay đổi, có khi giảm nhẹ mặc dù có tăng co bóp cơ tim, đồng thời còn làm cải thiện cả tuần hoàn vành vì tuần hoàn này thực hiện chủ yếu trong thì tâm trương. Trên người bình thường, nhịp tim chỉ giảm nhẹ, sức cản ngoại vi tăng, sức co bóp cơ tim tăng làm mức tiêu thụ oxy có tăng lên tuy không nhiều.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ

- Nhịp tim chậm lại.

- Dấu hiệu ngấm thuốc: đoạn ST võng xuống dưới đường đẳng điện (hình đáy chén), sóng T dẹt hoặc hai pha rồi sau đó là âm, đoạn QT thường ngắn lại. Đoạn PQ dài ra khi liều glucosid đã quá cao.

Dấu hiệu ngấm thuốc chưa phải là dấu hiệu nhiễm độc, nhưng cần được theo dõi chặt chẽ.

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn mửa; đây là những dấu hiệu đầu tiên của ngấm thuốc, phải ngừng digitalis ngay, nếu không sẽ bị nhiễm độc.

- Rối loạn nhịp tim do tăng kích thích thất: ngoại tâm thu nhất là ngoại tâm thu thất, dễ có nhịp đôi, nhịp ba; có thể có nhịp nhanh nhĩ, nút (bộ nối) hay thất.

- Rối loạn dẫn truyền: nhịp chậm, có thể có bloc nhĩ - thất các loại, bloc xoang - nhĩ.

- Hiếm gặp những biểu hiện dị ứng với thuốc.

Chỉ định

1. Suy tim cấp tính: trong thể này, thường có tình trạng thiếu oxy cấp tính kèm theo nên việc sử dụng thuốc phải hết sức thận trọng:

- Trong bệnh nghẽn động mạch phổi, cơn cấp tính của bệnh phế quản - phổi mạn tính: ngoài tình trạng thiếu oxy cấp tính, dự trữ chức năng của thất phải cũng kém nên tác dụng glucosid trợ tim thường bị hạn chế.

- Trong cơn phù phổi cấp tính: loại glucosid tác dụng nhanh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

như uabain có tác dụng tốt cùng với thuốc lợi tiểu furosemid, oxy và morphin. Có thể dùng isolanid, digoxin tiêm tĩnh mạch.

- Trong nhồi máu cơ tim: phải thận trọng vì sức chịu đựng của cơ tim đã giảm, chỉ nên cho liều nhỏ khi có suy tim rõ và có theo dõi chặt chẽ.

2. Suy tim mạn tính: tác dụng của thuốc phụ thuộc vào một số yếu tố:

- Tim phải có đủ lượng máu cần thiết: nếu thiếu lượng máu lưu hành, áp lực dồn máu thấp, sợi cơ thất không được căng ra thì theo định luật Starling, sức co bóp sẽ không mạnh, cung lượng tim không thể tăng được. Nếu thất bị giảm độ giãn trong thì tâm trương như trong viêm màng ngoài tim co thắt, tràn dịch màng ngoài tim, máu về thất không nhiều thì sức co bóp của thất có tăng do thuốc cũng không có đủ máu để tống vào mạch máu.

- Cơ tim phải còn đủ về số lượng và chất lượng: tác dụng hạn chế nếu cơ tim bị xơ hóa, có những mảng sẹo lớn như sau nhồi máu cơ tim, có những tổn thương trong các tế bào cơ tim như trong bệnh cơ tim do rối loạn chuyển hóa, bệnh cơ tim nguyên phát, có rối loạn dẫn truyền hoặc rối loạn vận động thất làm cho các sợi cơ tim co bóp không đồng đều, không tạo nên được một lực lớn. Nói chung, nếu dự trữ co cơ giảm thì tác dụng của thuốc bị hạn chế.

- Không có trở ngại trên đường tống máu như trong bệnh hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim có lấp.

- Cung lượng tim phải thấp: thuốc ít hoặc không có tác dụng trong suy tim có cung lượng bình thường hoặc cung lượng cao như trong các bệnh thiếu máu, thiếu vitamin B_1, cường giáp ...

- Nhịp tim phải nhanh: không dùng digitoxin, digoxin nếu nhịp tim bình thường hoặc chậm, chỉ dùng uabain.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nói chung, tác dụng của thuốc thấy tốt nhất trong suy tim xung huyết có cung lượng tim thấp như trong các bệnh tim mạch có tăng gánh, tác dụng hạn chế hơn trong suy tim do xơ cơ tim, bệnh cơ tim, ít hoặc không do tác dụng trong suy tim có cung lượng cao (do thiếu máu hay cường giáp ...). Trong suy tim do tâm phế mạn tính, phải hết sức thận trọng vì tình trạng thiếu oxy kéo dài dễ gây nhiễm độc digitalis, mặt khác vì tác dụng hạn chế nên thuốc dễ được tăng liều và vì vậy càng dễ gây nhiễm độc, chỉ nên dùng sau khi rối loạn thông khí được hồi phục. Trong suy tim ở bệnh hẹp van hai lá có nhịp xoang, thuốc cũng ít có tác dụng do còn tồn tại chướng ngại ở van và khả năng co bóp rất hạn chế của nhĩ trái đã bị giãn to, chỉ dùng khi có nhịp nhanh do rung cuồng nhĩ.

Trong những năm cuối của thập kỷ 60 của thế kỷ trước, vai trò của digitalis trong điều trị suy tim mạn tính đã được xem xét lại. Các tác giả đều khẳng định tác dụng tốt của thuốc trong suy tim mạn tính có rung nhĩ có đáp ứng thất nhanh nhưng chưa nhất trí trong suy tim mạn tính có nhịp xoang. Yankopoulos và cs là những người đầu tiên có nhận xét cung lượng tim chỉ tăng, áp lực cuối tâm trương của thất chỉ giảm với digitalis trên những bệnh nhân suy tim rất nặng (độ III và IV theo NYHA) *(Am. Heart J. 1968. 76: 466-80)*. Một số nghiên cứu nghi ngờ hiệu lực của digitalis trên suy tim mạn tính có nhịp xoang (Dall, 1970; Hull và cs, 1977; Gheorghiade và cs, 1983; Aronow và cs, 1986 ...), một số tác giả khác cho rằng digitalis làm tăng tử vong, nhất là đột tử ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim (Moss và cs, Bigger và cs, 1981 ...) nhưng ngược lại một số nghiên cứu khác lại thấy nếu thay digitalis bằng placebo thì suy tim sẽ xấu đi (Dobbs và cs, 1977; Arnold và cs, 1980; Griffith và cs, 1982; Parker và cs, 1982...).

Cuối thập kỷ 80 và đầu thập kỷ 90, một số nghiên cứu lớn hơn, ngẫu nhiên, mù đôi, có placebo như PROVED *(Prospective Study of Ventricular Function and the Efficacy of Digoxin)* trên

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

88 bệnh nhân, RADIANCE *(Randomized Assessment of the Effect of Digoxin and Inhibitors of the Angiotensin Converting Enzyme)* trên 178 bệnh nhân, DIMT *(Dutch Ibopamin Multicenter Trial)* trên 161 bệnh nhân, các nghiên cứu này cùng được công bố năm 1993 đã đi đến kết luận trên bệnh nhân suy tim mạn tính có giảm chức năng tâm thu dù đã được ổn định với các thuốc đang điều trị, việc ngừng digitalis sẽ làm cho suy tim xấu đi nhanh, digitalis không có hiệu lực nếu tổn thương chức năng tâm trương là chính.

Tuy nhiên các nghiên cứu trên vẫn chưa đề cập tới ảnh hưởng của digitalis đối với tỷ lệ tử vong. Nghiên cứu DIG *(Digitalis Investigation Group Study, 1997)* tiến hành trên 6.800 bệnh nhân suy tim có EF ≤45% và 988 bệnh nhân có EF >45%, tất cả đều có nhịp xoang được dùng digoxin so sánh với placebo, đa số được dùng thêm các chất ức chế men chuyển và/hoặc thuốc lợi tiểu, theo dõi trung bình 37 tháng, kết quả cho thấy với số bệnh nhân có EF ≤45%, không có sự khác biệt giữa nhóm dùng digoxin với nhóm placebo về tử vong chung (34,8% vs 35,1%, p = 0,80), về tử vong tim mạch (29,9% vs 29,5%), về tỷ lệ vào viện do rối loạn nhịp tim hay do ngừng tim (4,2% vs 4,3%); digoxin lại làm giảm rõ số lần vào viện vì tiến triển xấu của suy tim (26,8% vs 34,7%, p <0,001) cũng như vì nguyên nhân tim mạch nói chung (49,9% vs 54,4%, p <0,001); ở nhóm bệnh nhân có EF >45%, cũng không có khác biệt về tử vong giữa nhóm dùng digoxin với nhóm placebo (23,4%), nếu tính chung cả tử vong, số lần vào viện vì tiến triển xấu của suy tim thì nhóm digoxin tốt hơn (RR 0,82, 95% CI 0,63-1,07, p <0,001), như vậy có thể kết luận digitalis có lợi ích với bệnh nhân suy tim và không làm tăng tỷ lệ tử vong.

Người ta đã giải thích lợi ích của digitalis ***không chỉ ở tác dụng trợ tim đơn thuần mà còn do tác dụng cường phế vị, ức chế hoạt tính hệ giao cảm*** làm giảm nồng độ noradrenalin huyết tương đã tăng cao trong suy tim thông qua tác động đến

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

các thụ thể về áp lực ở xoang cảnh và quai động mạch chủ. Trong các phác đồ điều trị suy tim mạn tính hiện nay, xu hướng chung là với suy tim độ II theo NYHA còn phải cân nhắc việc sử dụng digitalis, không dùng digitalis nếu các thuốc khác như các chất ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu đã có đủ hiệu lực nhưng sang độ III và IV, chỉ định dùng digitalis kết hợp với các thuốc khác là cần thiết.

Ngoài suy tim, glucosid trợ tim còn được dùng trong điều trị rối loạn nhịp tim, đặc biệt trong rung cuồng nhĩ.

Chống chỉ định

- Suy tim tâm trương đơn thuần.

- Có bloc nhĩ - thất độ II, III chưa được đặt máy tạo nhịp. Riêng với bloc nhĩ - thất độ I, theo dõi chặt khi dùng thuốc.

- Có tăng kích thích thất nhất là khi có kèm theo giảm kali máu, thiếu oxy máu cấp tính, tăng calci máu gây rối loạn nhịp tim; cân nhắc trước trường hợp có ngoại tâm thu đơn độc hoặc rất thưa, có từ trước khi dùng digitalis; nếu trong khi dùng thuốc thấy tăng số ngoại tâm thu thất thì phải ngừng thuốc ngay. Không được dùng khi có nhịp nhanh thất, rung thất.

- Hội chứng yếu nút xoang, nhịp tim chậm <60 ck/phút.

- Có cản trở trên đường tống máu như hẹp khít van động mạch chủ, bệnh cơ tim tắc nghẽn: digitalis sẽ làm tăng gradient thất, bệnh trở nên nặng hơn.

- Khi có hội chứng WPW: digitalis làm ngắn thời kỳ trơ của các bó phụ nên làm tăng nhanh nhịp thất nguy hiểm.

Với phụ nữ có thai, chưa có bằng chứng là thuốc tác động xấu đến thai nhi nhưng ý kiến chung là chỉ nên dùng khi thật cần thiết. Digitalis có thể vào sữa của phụ nữ đang cho con bú nhưng rất ít.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chọn thuốc, liều và cách dùng

1. Phân loại các glucosid trợ tim thường dùng:

Căn cứ vào các đặc điểm về chuyển hóa, các glucosid trợ tim thường dùng được xếp vào 3 nhóm:

- Nhóm I bao gồm digitoxin (digitalin), acetyl-digitoxin có tác dụng chậm nhưng kéo dài, đào thải hàng ngày rất ít nên dễ bị ứ đọng, nhóm này vừa làm tăng sức co bóp cơ tim, vừa làm nhịp chậm đáng kể.

- Nhóm III bao gồm K-strophantin, uabain có tác dụng sớm nhưng lại kết thúc rất nhanh, đào thải ra ngoài cũng nhanh, không bị ứ đọng trong cơ thể; nhóm này có tác dụng chủ yếu là làm tăng sức co bóp cơ tim.

- Nhóm II bao gồm digoxin, acetyl-digoxin, desacetyl-lanatosid C có những tính chất trung gian giữa 2 nhóm trên.

2. Chọn thuốc: tuỳ thuộc yêu cầu của điều trị và tình trạng bệnh:

- Cần tác dụng tăng sức co bóp cơ tim: nhóm III.

- Cần cả tác dụng tăng sức co bóp cơ tim và làm chậm nhịp tim: nhóm I.

- Cần đào thải nhanh để tránh ứ đọng gây nhiễm độc: nhóm III hoặc II.

- Cần có tác dụng duy trì lâu dài: nhóm I.

Từ khi xuất hiện các thuốc thuộc nhóm II như digoxin, các thầy thuốc ưa dùng nhóm này hơn vì dễ sử dụng, thuốc đào thải tương đối nhanh nên đỡ gây nhiễm độc.

3. Liều dùng:

- *Suy tim cấp tính:* nên dùng dạng thuốc tiêm tĩnh mạch: uabain 0,25 mg (nếu nhịp tim đang chậm) hoặc isolanid 0,40 mg,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

digoxin 0,50 mg (nếu nhịp tim nhanh, muốn làm chậm nhịp tim lại). Có thể tiêm nhắc lại cứ 12 giờ 1 lần.

- *Suy tim mạn tính:* chỉ dùng thuốc uống. Theo các tác giả, nguyên tắc cơ bản trong việc dùng digitalis là phải cho thuốc cho tới khi đạt được yêu cầu của điều trị hoặc khi thấy xuất hiện dấu hiệu ngấm thuốc trên điện tim. Nồng độ thuốc có hiệu lực điều trị là 15 - 30 ng/ml với digitoxin, 0,8 - 2 ng/ml với digoxin, quá nồng độ đó thì có thể bị nhiễm độc.

Bảng 1.4. Liều điều trị, liều độc của các glucosid trợ tim

Thuốc	Liều điều trị (ng/ml)	Liều có thể độc (ng/ml)	Liều độc (ng/ml)
Digitoxin	15 - 30	30 - 45	>45
Digoxin	0,8 - 2	2 - 3	>3
Uabain	0,5 - 1,5	1,5 - 3	>3

Khi cho thuốc phải căn cứ vào tình trạng cơ tim và thể trạng của bệnh nhân để xác định liều phù hợp.

Có hai cách dùng thuốc:

- *Dùng liều tấn công*: trong ngày đầu cho ngay liều đã tính toán chia làm 3 - 4 lần để đạt nhanh nồng độ thuốc có hiệu lực: cách cho thuốc này trước đây hay được dùng vì cho hiệu quả nhanh nhưng dễ gây nguy hiểm cho bệnh nhân, nhất là với bệnh nhân suy tim nặng, bệnh đã diễn biến lâu ngày mà liều có hiệu lực rất gần liều độc vì vậy *xu hướng hiện nay ở nhiều nước là không dùng liều tấn công nữa.* Khuyến cáo của Hội Tim châu Âu năm 2005, của ACC/AHA năm 2005 về suy tim mạn tính cũng nêu như vậy.

– *Cho thuốc rải ra trong một số ngày* để đạt dần nồng độ thuốc có hiệu lực: ví dụ như với digitoxin cho 1,5 - 2 µg/kg/ngày

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(1 viên 0,10 mg cho người có cân nặng trung bình), với digoxin cho 3 - 5 µg/kg/ngày (1 viên 0,25 mg), chỉ sau 5 - 7 ngày sẽ đạt được nồng độ thuốc mong muốn. Hội Tim châu Âu năm 2005 khuyến cáo "liều thường dùng hàng ngày với digoxin theo đường uống là 0,125 - 0,25 mg nếu creatinin máu bình thường (ở người già cho 0,0625 - 0,125 mg, đôi khi 0,25 mg); khởi đầu bằng liều 0,25 mg x 2 lần/ngày trong 2 ngày". Khuyến cáo của ACC/AHA năm 2005 cũng nêu nên dùng digoxin, "liều bắt đầu và duy trì của digoxin là 0,125 đến 0,25 mg/ngày, liều thấp (0,125 mg mỗi ngày hay cách ngày) dành cho người >70 tuổi hoặc có suy thận hay nhẹ cân; liều cao hơn 0,375 đến 0,5 mg/ngày hiếm được dùng hoặc cần thiết trong điều trị suy tim".

Kinh nghiệm của chúng tôi trong nhiều năm nay thấy với cách cho thuốc không dùng liều tấn công vẫn đạt được yêu cầu điều trị mà an toàn, nhất là quan niệm hiện nay về điều trị suy tim mạn tính đã thay đổi, bên cạnh thuốc trợ tim còn cần các thuốc khác như các thuốc lợi tiểu, các thuốc giãn mạch nhất là các chất ức chế men chuyển ...

Khi đạt được hiệu quả mong muốn nghĩa là khi các triệu chứng của suy tim đã thuyên giảm thì giảm thuốc theo liều duy trì; với từng bệnh nhân phải tính toán cho được liều này, thông thường với digitoxin 1 viên/ngày, cho 3 - 4 viên mỗi tuần, với digoxin 1 viên/ngày, cho hàng ngày hoặc cách ngày tùy trường hợp. Hiện nay, một số phòng xét nghiệm sinh hóa đã định lượng được nồng độ digoxin máu, nên định kỳ sử dụng xét nghiệm này để quyết định liều thuốc dùng cho phù hợp.

Cả liều tấn công (nếu có) lẫn liều duy trì đều phải giảm trước một số thể trạng đặc biệt:

- Có rối loạn điện giải, nhất là giảm kali máu.
- Thiếu oxy máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Có suy gan, suy thận kèm theo.

- Suy tim đã lâu ngày, gan to toàn bộ.

- Người già.

Với những thể trạng này, người ta thường chọn các thuốc digitalis thuộc nhóm II như digoxin. Với bệnh nhân suy thận, phải căn cứ vào độ thanh thải creatinin để xác định liều digoxin thích hợp: độ thanh thải creatinin bình thường ≥90 ml/phút, nếu là 60 - 89 ml/phút bắt đầu với liều 0,125 mg/ngày, nếu là 30 đến 59 ml/phút cho 0,125 mg cách ngày, nếu là ≤29 ml/phút không nên dùng; độ thanh thải creatinin được tính theo công thức của Cockroft và Gault:

Cl_{cr} = (140 - tuổi) x cân nặng (kg) x 1,22 / creatinin huyết thanh (µmol/l). Với nữ, nhân kết quả với 0,85.

Nên phối hợp digitalis với các thuốc điều trị suy tim khác như thuốc lợi tiểu, các chất ức chế men chuyển, các chất ức chế thụ thể β ...

4. Theo dõi:

- *Lâm sàng:* khi bắt đầu dùng digitalis, phải theo dõi bệnh nhân hàng ngày, tìm những dấu hiệu không chịu thuốc, đồng thời đánh giá hiệu lực của thuốc. Khi dùng thuốc kéo dài như trong suy tim mạn tính, có thể theo dõi thưa hơn nhưng vẫn là bắt buộc; chú ý tìm những dấu hiệu ngấm thuốc, những dấu hiệu nhiễm độc nhất là ở người già, suy tim đã lâu ngày, có rối loạn điện giải ...

- *Điện tâm đồ:* tìm dấu hiệu ngấm thuốc đặc trưng. Khi thấy xuất hiện các dấu hiệu ngấm thuốc, rối loạn nhịp tim nhất là ngoại tâm thu thất thì phải ngừng thuốc ngay.

Phối hợp thuốc:

Một số thuốc có ảnh hưởng đến tác dụng của glucosid trợ tim:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1. Giai đoạn hấp thu qua ruột

- Thuốc chống co thắt kể cả atropin làm tăng hấp thu thuốc.

- Metoclopamid (Primperan) làm tăng co bóp ruột nên làm giảm hấp thu thuốc.

- Neomycin làm giảm hấp thu digoxin qua ruột tới 80%, than hoạt làm giảm hấp thu tới >90%..

- Cholestyramin liên kết với digoxin trở thành một phức hợp bền vững ngăn cản không cho hấp thu digoxin qua ruột, làm mất chu trình ruột - gan do đó làm giảm tác dụng của digoxin.

2. Giai đoạn khuyếch tán trong cơ thể

- Các thuốc làm giảm kali máu (lợi tiểu, thuốc tẩy, glucocorticoid, amphotericin B), insulin làm tăng tác dụng và tăng độc tính của glucosid do tăng khả năng liên kết với các mô.

- Các thuốc làm tăng kali máu (spironolacton) ngược lại làm giảm tác dụng của glucosid.

- Phenylbutazon, sulfamid, kháng vitamin K làm giảm liên kết với protein huyết tương nên làm tăng nồng độ glucosid tự do.

3. Giai đoạn thoái giáng

- Phenobarbital, DPH, các thuốc kháng histamin, phenylbutazon, rifampicin làm tăng thoái giáng digitalis ở gan và làm giảm tác dụng của thuốc.

- Clofibrat, IMAO, amiodaron, troleandomycin ngược lại kéo dài thời gian bán hủy của digitalis bằng cách ức chế các hệ thống microsom ở gan làm thuốc ứ đọng, kéo dài tác dụng.

4. Giai đoạn đào thải

- Quinidin, spironolacton, verapamil làm giảm glucosid qua thận.

- Dopa, các thuốc giãn mạch thận làm tăng đào thải glucosid qua thận.

5. Đối với tác động của glucosid trợ tim

- Các thuốc có calci tiêm tĩnh mạch làm tăng tác dụng của thuốc, dễ gây ngoại tâm thu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Adrenalin, isoprenalin, ephedrin làm tăng tần số tim và làm nặng thêm các rối loạn nhịp tim do digitalis gây nên.

- Reserpin làm glucosid trợ tim ít vào trong mô cơ tim và làm giảm sức co bóp cơ tim.

- Các thuốc chống loạn nhịp tim như quinidin, procainamid, ajmalin làm tăng tác dụng giảm dẫn truyền của digitalis.

Có thể dùng digitalis cho đến khi phẫu thuật nhưng phải kiểm tra kali máu trước đó. Cần chú ý những thay đổi máu do nhiễm kiềm vì tăng thông khí, do truyền các dung dịch glucose không có kali, do dùng các thuốc gây mê làm giảm kali máu.

Không được tiến hành sốc điện trên tim đã có digitalis; nếu đang dùng digitalis thì phải ngừng thuốc lại và chờ sau một thời gian tùy theo loại thuốc dùng: 7 ngày với digitoxin, 3 ngày với digoxin, 1 ngày với uabain.

NHIỄM ĐỘC DIGITALIS

Các thống kê trên thế giới cho thấy số bệnh nhân dùng digitalis bị nhiễm độc chiếm tới 20 - 22%. Những điều kiện thuận lợi cho nhiễm độc:

Bảng 1.5. Ảnh hưởng của digitalis trên cơ tim

Tính chất dược lý	Liều điều trị	Liều bắt đầu độc	Liều độc
Tác dụng điều nhịp	-	--	+++
Tác dụng dẫn truyền	-	--	---
Tác dụng kích thích	-	+	++
Tác dụng co sợi cơ	+	++	++

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tuổi: tuổi già làm tăng nhạy cảm với digitalis do giảm độ lọc và bài tiết của thận dễ làm ứ đọng thuốc, giảm nhu động ruột làm tăng hấp thu thuốc. Giảm liều xuống một nửa.

- Tình trạng bệnh tim: nếu suy tim nặng và diễn biến đã lâu ngày thì liều độc sát với liều điều trị; bệnh tâm phế mạn tính thường có giảm oxy máu dễ gây nhiễm độc digitalis.

- Rối loạn điện giải: giảm kali máu, giảm magiê máu, tăng calci máu dễ gây nhiễm độc.

- Suy thận dễ gây ứ đọng glucosid trợ tim: phải giảm liều digoxin, uabain là những chất đào thải chủ yếu qua thận; đối với digitoxin, về lý thuyết dùng tốt hơn digoxin vì được đào thải nhiều qua mật song cũng phải thận trọng vì phần không được chuyển hóa bị đào thải chậm, tăng tỷ lệ chuyển hóa thành digoxin, giảm độ liên kết với protein huyết thanh nghĩa là tăng thành phần tự do, có hoạt tính.

- Suy gan: dùng digoxin tốt hơn, tuy nhiên vẫn dùng digitoxin được nếu suy gan không nặng vì lượng men cần thiết để chuyển hóa digitoxin vẫn đủ.

** Dấu hiệu lâm sàng:*

- Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn mửa; các biểu hiện này xuất hiện rất sớm. Ỉa lỏng hoặc táo bón, đau bụng, liệt ruột ít xảy ra, thường chỉ có ở người già.

- Rối loạn thị giác: loạn sắc giác màu xanh hoặc vàng, nhìn thấy quầng sáng, ngoài ra có thể thấy ám điểm, nhìn to ra hay thu nhỏ lại, giảm thị lực.

- Rối loạn thần kinh: đau đầu, chóng mặt, mất ngủ, có thể có ảo giác, vật vã, mất phương hướng.

- Rối loạn tim mạch do tăng tính kích thích, tăng tính tự động và giảm tính dẫn truyền của tế bào cơ tim: ngoại tâm thu thất với nhịp đôi hoặc nhịp ba, có thể thành chuỗi, đa dạng;

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhịp nhanh nhĩ, nhịp nhanh thất; bloc xoang - nhĩ, bloc nhĩ - thất các loại, xoắn đỉnh, rung thất.

Trên lâm sàng ở bệnh nhân đang dùng digitalis, nếu thấy mạch rất chậm hoặc đột nhiên rất nhanh, hoặc nhịp đôi, phải cho làm điện tâm đồ và định lượng nồng độ digitalis trong máu ngay để xác định chẩn đoán.

**** Xử trí nhiễm độc digitalis***

- Ngừng ngay digitalis nếu còn đang dùng.

- Nếu do uống thuốc viên: dùng than hoạt 20 - 50 g để khử thuốc trong dạ dày hoặc nhựa trao đổi ion (*Cholestyramin*) 12g để ngăn cản chu trình ruột-gan của digitalis.

- Tốt nhất dùng kháng thể kháng digoxin (như *Digidot, Digibind, Digifab*) là những đoạn kháng thể gắn vào các phân tử digoxin ngăn không cho chúng gắn vào tim cùng các mô khác và thúc đẩy loại trừ thuốc ra khỏi các mô đó; 1 ống 80 mg Digidot kết hợp được với 1 mg digoxin, cần từ 6 đến 10 ống truyền tĩnh mạch trong 5 giờ cho nhiễm độc nặng.

- Nếu giảm kali máu: cho Kaleorid 2 g hay kali chlorur 15% uống hoặc truyền tĩnh mạch 10 - 20 ml trong dung dịch glucose 5%. Không dùng kali khi có suy thận, tăng kali máu, bloc nhĩ-thất độ II, III ...

- Nếu giảm magiê: cho magiê sulfat 15% tiêm tĩnh mạch chậm 10 ml.

- Nếu nhịp chậm: atropin 0,5 - 1 mg tiêm tĩnh mạch, nếu cần thì đặt máy tạo nhịp tim.

- Với rối loạn nhịp thất: nên dùng phenytoin hoặc lidocain vì các thuốc này không ức chế sức co bóp cơ tim, lại không làm ảnh hưởng đến tính dẫn truyền: *Dilantin* 100 mg tiêm tĩnh mạch chậm trong 5 phút rồi truyền liều 2 - 6 mg/kg/ngày, hoặc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lidocain 1 mg/kg tiêm tĩnh mạch sau đó truyền liều 20 - 50 µg/kg/phút trong dung dịch glucose 5%.

Sốc điện được chỉ định khi có rung thất.

CÁC THUỐC TRỢ TIM MỚI

Các thuốc trợ tim mới được nghiên cứu từ những năm 1970, hướng vào việc làm tăng nồng độ AMP vòng (AMPc) trong các tế bào cơ tim. AMPc có nhiều chức năng sinh lý quan trọng trong cơ thể, trong đó có chức năng mở kênh calci đưa ion Ca^{++} vào trong tế bào nhiều hơn để tham gia vào hoạt động co cơ.

- Đối với các sợi cơ tim, Ca^{++} từ ngoài vào trong tế bào nhiều hơn sẽ thúc đẩy lưới cơ tương phóng thích calci dự trữ đi vào phức hợp troponin - tropomyosin, gắn với troponin C và làm thay đổi cấu trúc không gian của phức hợp này tạo điều kiện cho actin tiếp xúc trực tiếp với myosin và làm co các sợi cơ tim.

- Đối với các sợi cơ trơn thành mạch, mặc dù Ca^{++} vào trong tế bào nhiều hơn nhưng tăng AMPc lại làm bất hoạt MLCK (Myosin Light Chain Kinase) là men cần thiết cho việc chuyển myosin thành dạng có hoạt tính để kết hợp với actin, do vậy các sợi cơ trơn thành mạch lại giãn ra, tác dụng giãn mạch này rất cần trong điều trị suy tim.

Các chất kích thích thụ thể β_1

↓

Adenylcyclase

↓

ATP → AMPc → AMP

↑

Phosphodiesterase ← **Các chất ức chế phosphodiesterase**

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các thuốc trợ tim mới tác động:

- Hoặc làm tăng tổng hợp AMPc do kích thích các thụ thể giao cảm β_1 của cơ tim : dopamin, dobutamin, prenalterol, pirbuterol, ibopamin ...

- Hoặc ức chế AMPc thoái giáng để kéo dài thời gian của AMPc thông qua việc ức chế isoenzym F III của phospho-diesterase có ở màng tế bào: amrinon, milrinon, enoximon ...

Các thuốc này đều làm tăng sức co bóp cơ tim, ngoài ra ở các mức độ khác nhau còn làm giãn động mạch và tĩnh mạch.

Các nghiên cứu đến nay cho thấy các thuốc trợ tim mới tỏ ra có hiệu lực trong suy tim cấp tính nhất là dopamin và dobutamin, nhưng dùng lâu dài trong suy tim mạn tính thì chưa thấy rõ tác dụng.

CÁC THUỐC GIỐNG GIAO CẢM

Các thuốc này tác động đến các thụ thể giao cảm β_1 ở màng tế bào gây nên những thay đổi trong màng dẫn đến kích thích adenyl-cyclase, men này chuyển ATP thành AMPc.

DOPAMIN

Dopamin là tiền chất của noradrenalin do Tuttle và Mills tìm ra năm 1975, được hình thành trong phần tận cùng các sợi thần kinh giao cảm hậu hạch ở tim. Dopamin kích thích các thụ thể dopaminergic là chính nhưng với liều cao hơn cũng kích thích cả các thụ thể giao cảm β_1 và α_1.

Biệt dược: *Dopamin*, ống tiêm 50 - 200 mg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

(xem trang 498)

Tính chất dược lý

Tác động của dopamin trên huyết động phụ thuộc vào liều dùng:

- Với liều nhỏ <5 µg/kg/phút, thuốc kích thích các thụ thể dopaminergic làm giãn động mạch vành, các động mạch tạng nhất là động mạch thận, tăng lợi niệu, cũng làm tăng sức co bóp cơ tim nhưng không làm thay đổi tần số tim.

- Với liều trung bình 5 - 20 µg/kg/phút, ngoài các thụ thể dopaminergic, dopamin còn tác động đến các thụ thể β_1 làm tăng sức co bóp cơ tim, tăng cung lượng tim và làm giãn mạch ngoại vi, ít làm thay đổi tần số tim.

- Với liều cao >20 µg/kg/phút, dopamin kích thích chủ yếu các thụ thể giao cảm α_1 ở mạch máu làm co cả động và tĩnh mạch, nhất là tĩnh mạch ngoại vi, tăng huyết áp, giảm lợi niệu; với liều này, dopamin còn làm nhịp tim nhanh, tăng mức tiêu thụ oxy của cơ tim không có lợi cho bệnh nhân suy vành.

Thuốc bắt đầu có tác dụng 2 - 4 phút sau khi đưa vào tĩnh mạch.

Tác dụng phụ

Thường thấy với liều cao: buồn nôn, nôn, đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim.

Chỉ định

- Suy tim cấp tính có giảm cung lượng tim, giảm huyết áp (sốc tim).

Có thể phối hợp dopamin và dobutamin, dùng liều thấp của mỗi thuốc để hạn chế các tác dụng phụ xấu, sự phối hợp này

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

càng làm tăng cung lượng tim, huyết áp và không làm tăng áp lực mao mạch phổi.

Dopamin chưa được chỉ định trong suy tim mạn tính vì thuốc sẽ mất dần hiệu lực khi dùng kéo dài. Tuy nhiên, trong một số thể suy tim mạn tính nặng, trơ với các thuốc quy ước, có thể truyền dopamin tĩnh mạch trong thời gian ngắn để tạm thời cải thiện huyết động cho bệnh nhân. Nghiên cứu của Nguyễn Oanh Oanh và Đoàn Thịnh Trường (2005) tại Viện Quân y 103 trên 32 bệnh nhân suy tim mạn tính khó hồi phục có EF <40% được truyền thêm dopamin liều 2,5 - 5 µg/kg/phút trong một đợt 3 - 5 ngày cho thấy thuốc đã cải thiện được các triệu chứng lâm sàng, làm giảm khó thở và phù, tăng phân số tống máu, cải thiện khả năng gắng sức.

Chống chỉ định

- U tế bào ưa chrôm (pheochromocytome).

- Ngoại tâm thu thất nhiều, nhịp nhanh thất.

Liều và cách dùng

- Thuốc được chuyển hóa và đào thải rất nhanh (thời gian bán thải <2 phút) nên chỉ được sử dụng theo đường truyền tĩnh mạch hoặc dùng bơm tiêm điện. Bắt đầu với liều 5 - 10 µg/kg/phút, theo dõi đáp ứng của huyết áp, có thể tăng dần lên 15 - 20 µg/kg/phút.

Nếu truyền thì pha thuốc trong dung dịch NaCl 0,9% hay glucose 5%. Không pha thuốc trong dung dịch kiềm (như natri bicarbonat) làm thuốc mất tác dụng. Thuốc rớt ra ngoài tĩnh mạch có thể gây hoại tử mô xung quanh.

- Ngừng thuốc đột ngột dễ gây truỵ tim mạch, vì vậy phải giảm liều dần trước khi ngừng truyền tĩnh mạch: mỗi giờ giảm nửa liều thuốc đang truyền.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

DOBUTAMIN

Dobutamin là một chất chủ vận giao cảm β tổng hợp có tác dụng chọn lọc đối với tim, được dùng trong lâm sàng từ 1976. Thuốc không có ảnh hưởng đến các thụ thể dopaminergic, tác động của thuốc cũng không liên quan đến dự trữ noradrenalin.

Biệt dược: *Dobutrex,* lọ 250 mg.

Dược động học

(xem trang 501)

Tính chất dược lý

Dobutamin tác động lên các thụ thể giao cảm β nhất là các thụ thể β_1 ở tim làm tăng sức co bóp cơ tim, tăng cung lượng tim, càng tăng nhiều trên bệnh nhân suy tim; dobutamin cũng làm giãn mạch dẫn đến giảm sức cản mao mạch phổi; thuốc ảnh hưởng vừa phải đến tần số tim, tính dẫn truyền trong tim, làm tăng nhẹ huyết áp tâm thu và giảm nhẹ huyết áp tâm trương (do tăng thể tích tống máu tâm thu), không làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim. Thuốc cũng làm tăng cung lượng thận, làm tăng độ lọc cầu thận và tăng lợi niệu. Với liều cao hơn, dobutamin lại gây co mạch.

Tác dụng của thuốc bắt đầu sau 1 - 2 phút, tác dụng tối đa đạt được sau 10 phút. Nếu truyền tĩnh mạch liên tục lâu dài, tác dụng của thuốc bị giảm, ở giờ thứ 72 chỉ đạt được hơn 70% so với cuối giờ thứ 2, có lẽ do thuốc làm giảm số lượng thụ thể giao cảm β_1.

Tác dụng phụ

Ít gặp, có thể thấy nổi mẩn da, đau đầu, buồn nôn, đau ngực, hồi hộp; một số bệnh nhân có nhịp tim nhanh, huyết áp tăng cao nhất là huyết áp tâm thu tăng 10 - 20, có khi ≥50 mmHg, 5% có ngoại tâm thu thất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Suy tim cấp tính có giảm cung lượng tim. Dobutamin hay được dùng trong giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim, khi bị suy tim cấp tính, cung lượng tim giảm đột ngột.

Dobutamin không được chỉ định trong suy tim mạn tính vì thuốc sẽ mất dần hiệu lực khi dùng lâu dài. Tuy nhiên, một số tác giả cho rằng với suy tim mạn tính nặng, truyền tĩnh mạch liều thấp tăng dần (2,5 đến 5 µg/kg/phút) từng đợt có thể có lợi ích nhất là cải thiện được tình trạng lâm sàng, giảm số lần vào viện. Nghiên cứu DICE *(Dobutamina nell' Insufficienza Cardiaca Estrema, 1999)* trên 38 bệnh nhân suy tim nặng có EF ≤30%, các bệnh nhân được dùng dobutamin với liều 2,5 µg/kg/phút trong 48 giờ mỗi tuần, có thể tăng lên 5 µg/kg/phút trong 48 - 72 giờ mỗi tuần, kết quả cho thấy thuốc có xu hướng làm giảm số lần vào viện so với cách điều trị quy ước (37% vs 58%) tuy không làm thay đổi có ý nghĩa độ suy tim theo NYHA, mức độ gắng sức và tử vong; trong nhóm dobutamin, có một bệnh nhân bị rối loạn nhịp thất nặng phải ngừng thuốc. Nghiên cứu của Phạm Như Hùng và cs ở Viện Tim mạch Việt Nam (2004) trên 21 bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối phân làm 2 nhóm: nhóm 1 dùng liều 3 µg/kg/phút truyền trong 72 giờ rồi nghỉ 1 tuần, sau đó nhắc lại đợt 2, nhóm 2 được truyền cùng liều nhưng liên tục trong 10 ngày; theo dõi trong 3 tuần, các tác giả nhận xét truyền dobutamin liều thấp ngắt quãng cải thiện các triệu chứng lâm sàng tốt hơn nhiều so với truyền thuốc liên tục.

Chống chỉ định

- Bệnh cơ tim tắc nghẽn, bệnh van động mạch chủ, hội chứng ép tim ..., các bệnh này gây trở ngại cho thất khi nhận và tống máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều và cách dùng

- Truyền tĩnh mạch hoặc dùng bơm tiêm điện, bắt đầu với liều 2,5 µg/kg/phút rồi tăng dần liều dùng tùy thuộc vào đáp ứng của huyết áp. Với suy tim trong nhồi máu cơ tim cấp tính, dùng liều không làm tăng tần số tim và tăng huyết áp nhiều để hạn chế tác dụng phụ. Thuốc mất hoạt tính nếu pha trong dung dịch kiềm (bicarbonat ...).

- Dobutamin có thể được dùng phối hợp với dopamin với liều thấp của mỗi thuốc nhằm hạn chế các tác dụng phụ xấu, sự phối hợp này càng làm tăng cung lượng tim, huyết áp và không làm tăng áp lực mao mạch phổi.

PRENALTEROL, PIRBUTEROL, IBOPAMIN

- Prenalterol

Prenalterol giống dobutamin về mặt dược lý học, kích thích các thụ thể giao cảm β, nhất là β_1 làm tăng sức co bóp cơ tim, tăng cung lượng tim, làm giảm áp lực mao mạch phổi mà không làm thay đổi huyết áp; tần số tim tăng nhẹ với liều trung bình, mức tiêu thụ oxy của cơ tim và sức cản ngoại vi cũng ít thay đổi.

Tác dụng phụ: có thể làm tăng tần số tim và ngoại tâm thu.

Chỉ định: hiệu lực của prenalterol thấy rõ trong suy tim cấp tính nhưng dùng lâu dài trong suy tim mạn tính thì không còn tác dụng, có lẽ liên quan đến tăng hoạt tính renin huyết tương do thuốc gây nên, làm tăng ứ đọng nước và natri và làm giảm tác dụng của thuốc.

- Pirbuterol

Pirbuterol có cùng tính chất dược lý học với isoprenalin, kích thích các thụ thể giao cảm β_1 và β_2 (ưu tiên β_2), gây giãn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

mạch, làm giảm sức cản ngoại vi, giảm áp lực mao mạch phổi, làm tăng cung lượng tim, ít làm thay đổi huyết áp, tần số tim và mức tiêu thụ oxy của cơ tim, ít gây rối loạn nhịp tim.

Chỉ định: cũng như các thuốc trên, pirbuterol có hiệu lực trong điều trị suy tim cấp tính nhưng không thấy khi dùng lâu dài trong suy tim mạn tính.

- Ibopamin

Nghiên cứu DIMT (*Dutch Ibopamin Multicenter Trial, 1993)* trên 161 bệnh nhân suy tim mạn tính độ II (80%) và độ III (20%) theo NYHA, các bệnh nhân được phân ra dùng digoxin, ibopamin hoặc placebo trong 6 tháng; kết quả cho thấy digoxin cải thiện được khả năng gắng sức cho các bệnh nhân, trong nhóm này không có bệnh nhân nào có tiến triển xấu của suy tim, ibopamin chỉ cải thiện được khả năng gắng sức cho các bệnh nhân có phân số tống máu >30% và có 6/55 bệnh nhân trong nhóm này có tiến triển xấu của suy tim; digoxin và ibopamin làm giảm được nồng độ noradrenalin huyết tương (lần lượt -106 và -13 pg/ml so với +62 pg/ml của placebo); về tử vong và rối loạn nhịp tim, không có khác biệt giữa các nhóm dùng thuốc với placebo.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ PHOSPHODIESTERASE

Men phosphodiesterase F-III tham gia vào thoái giáng AMPc. Các chất ức chế men đó kéo dài thời gian tồn tại của AMPc dẫn đến tăng nồng độ Ca^{++} trong tế bào cơ tim và làm tăng sức co bóp cơ tim; với các sợi cơ trơn thành mạch, tăng AMPc lại ức chế MLCK (Myosin Light Chain Kinase) nên làm giãn động mạch và tĩnh mạch. Một số thuốc còn làm tăng mẫn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cảm của troponin đối với Ca^{++}. Các thuốc đã được đưa ra dùng là các dẫn chất của bipyridin như amrinon, milrinon, của imidazolon như enoximon, piroximon, của imidazopiridin như sulmazol.

Trên lâm sàng, các chất ức chế men phosphodiesterase mới được dùng trong điều trị suy tim cấp tính hoặc trong đợt tiến triển cấp tính của suy tim mạn tính, có thể dùng trong hồi sức sau phẫu thuật tim mạch. Trong suy tim mạn tính cần dùng thuốc lâu dài, các nghiên cứu vẫn chưa thấy lợi ích của nhóm thuốc: năm 1994, Nony, Boissel và cs khi phân tích 13 nghiên cứu ngẫu nhiên đã công bố dùng nhóm thuốc này trên 2.008 bệnh nhân suy tim mạn tính ở nhiều nước đã kết luận nhóm thuốc này làm tăng tỷ lệ tử vong và khuyên không nên dùng trong điều trị lâu dài suy tim mạn tính. Các nghiên cứu tiếp theo về nhóm thuốc này vẫn đang được tiến hành.

AMRINON

Amrinon là một dẫn chất bipyridin. Ngoài tác dụng ức chế men phosphodiesterase, amrinon được phát hiện còn làm tăng tính nhạy cảm của troponin đối với Ca^{++} và làm tăng dòng calci từ lưới cơ tương vào phức hợp làm co các sợi cơ tim.

Biệt dược: *Inocor,* ống 100 mg.

Dược động học

- Thuốc liên kết với protein huyết tương 10 - 22%.

- Đào thải chủ yếu qua nước tiểu, một phần dưới dạng các chất chuyển hóa.

- Thời gian bán thải khoảng 4 giờ, kéo dài khi bị suy tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất dược lý

Amrinon làm tăng sức co bóp cơ tim và làm giãn mạch ngoại vi. Trên thực nghiệm cũng như trên lâm sàng trong điều trị suy tim cấp tính, thuốc làm tăng sức co bóp cơ tim, tăng cung lượng tim lên 28 - 61% tùy theo liều dùng là 0,75 hay 3 mg/kg, làm giảm áp lực mao mạch phổi và sức cản ngoại vi, cải thiện chức năng thất trái và khả năng gắng sức; huyết áp giảm nhẹ, tần số tim ít thay đổi nhưng do làm tăng tính dẫn truyền nhĩ - thất nên thuốc có thể làm tăng nhịp thất ở bệnh nhân rung cuồng nhĩ. Thuốc dùng được cho bệnh nhân đang điều trị digitalis.

Tác dụng phụ

- Thuốc uống có thể gây rối loạn tiêu hóa, giảm tiểu cầu, sốt, tổn thương gan, tăng rối loạn nhịp tim nên ít được dùng theo đường này.

- Thuốc tiêm tĩnh mạch cũng có thể gây một số tác dụng phụ nhưng ít hơn: nghiên cứu của Treadway và cs (1985) trên 462 bệnh nhân cho thấy 3,4% có rối loạn tiêu hóa, 0,9% có hạ huyết áp, 3% có rối loạn nhịp tim, 2,4% có giảm tiểu cầu.

Chỉ định

- Suy tim cấp tính.

Amrinon chưa được khuyến cáo dùng trong suy tim mạn tính, tuy vậy có thể dùng đường tiêm truyền cho một số trường hợp suy tim mạn tính nặng, trơ với các thuốc kinh điển để cải thiện tình trạng huyết động tạm thời, hiệu lực này là do khả năng làm giãn mạch ngoại vi của thuốc là chính.

Chống chỉ định

- Giảm thể tích máu lưu hành nhiều chưa được bù đủ.

- Các bệnh cản trở tống máu như bệnh cơ tim tắc nghẽn, hẹp khít các van động mạch chủ hay động mạch phổi.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Suy thận nặng.

Liều và cách dùng

- Thuốc chỉ được dùng trong bệnh viện, có theo dõi chặt chẽ huyết động. Nên dùng thuốc tiêm để tránh tác dụng phụ bất lợi của dạng uống.

- Pha thuốc trong dung dịch NaCl 0,9% (không dùng dung dịch glucose) truyền vào một tĩnh mạch to hay dùng bơm tiêm điện, khởi đầu cho tiêm bolus liều 0,5 mg/kg với tốc độ 1 mg/giây, có thể tiêm nhắc lại sau 10 - 15 phút, sau đó truyền với liều 5 - 10 µg/kg/phút. Liều truyền tối đa là 4 mg/kg trong giờ đầu và không quá 10 mg/kg trong 24 giờ. Kiểm tra số lượng tiểu cầu, ngừng truyền khi tiểu cầu giảm <150 G/l.

MILRINON

Milrinon có cấu trúc giống amrinon.

Biệt dược: *Corotrope,* ống tiêm 10 mg.

Dược động học

- Thuốc liên kết với protein huyết tương 70%.

- Đào thải rất ít qua phân, chủ yếu qua nước tiểu (83% nguyên dạng, 12% dưới dạng các chất chuyển hóa).

Tính chất dược lý

- Thuốc làm tăng sức co bóp cơ tim và giãn mạch ngoại vi.

Về giãn mạch, liều 2,5 mg làm giãn tĩnh mạch là chính, liều 10 mg làm giãn cả động mạch và tĩnh mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Hiệu lực của milrinon khi dùng trong suy tim cấp tính thấy tương tự như với amrinon. Thuốc làm tăng tới 25 - 40% cung lượng tim, không làm tăng đáng kể tần số tim, giảm áp lực mao mạch phổi và sức cản ngoại vi tới 15 - 30%. Có thể dùng cho bệnh nhân đã điều trị digitalis.

Tác dụng của thuốc kéo dài 6 giờ.

Tác dụng phụ

- Milrinon ít có tác dụng phụ hơn, không làm giảm tiểu cầu nhưng vẫn có thể gây rối loạn nhịp tim, đau đầu. Liều cao có thể gây nhịp nhanh, giảm cung lượng tim do giãn mạch ngoại vi nhất là khi có giảm tiền gánh, áp lực mao mạch phổi <15 mmHg.

- Ngừng thuốc đột ngột sẽ làm bệnh vượng lên, cần phải dùng lại thuốc.

Chỉ định

- Suy tim cấp tính.

Với suy tim mạn tính, 2 thử nghiệm lâm sàng được công bố nhưng chưa chứng minh được hiệu lực của thuốc:

- Nghiên cứu PROMISE *(Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation Study, 1991)* trên 1.088 bệnh nhân suy tim chủ yếu ở độ III và IV theo NYHA có EF ≤35%, dùng milrinon theo đường uống, theo dõi trung bình 6,1 tháng thấy tử vong do tim mạch tăng 34% (p = 0,016), tử vong chung tăng 28% (p = 0,038) so với placebo, nhất là ở các bệnh nhân bị suy tim độ IV.

- Nghiên cứu OPTIME-CHF *(Outcomes of a Pros-pective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure, 2000)* trên 951 bệnh nhân suy tim chủ yếu ở độ III và IV, có EF trung bình 23%, các bệnh nhân này được phân

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ra dùng milrinon tiêm tĩnh mạch liều 0,5 µg/kg/phút trong 24 đến 72 giờ mà không dùng liều bolus ban đầu, theo dõi 60 ngày; kết quả cho thấy ở nhóm milrinon có nhiều diễn biến xấu hơn so với nhóm placebo: đợt tiến triển suy tim cấp tính và hạ huyết áp xuất hiện nhiều hơn ($p < 0,001$), tử vong trong bệnh viện cũng như trong 60 ngày có xu hướng tăng hơn tuy chưa đủ ý nghĩa thống kê.

Chống chỉ định

- Các bệnh cản trở đường tống máu như bệnh cơ tim tắc nghẽn, hẹp khít các van tim.

- Tăng cảm với milrinon.

Liều và cách dùng

- Thuốc chỉ được dùng trong bệnh viện, có theo dõi chặt chẽ huyết động.

Liều dùng 25 µg/kg tiêm vào một tĩnh mạch to trong 10 - 20 phút, sau đó truyền 0,375 - 0,75 µg/kg/phút pha trong dung dịch glucose 5%. Liều tối đa không quá 1,13 mg/kg/ngày.

Chú ý khi ngừng thuốc, các triệu chứng lâm sàng có thể nặng hơn, khi đó phải dùng lại thuốc.

ENOXIMON

Enoximon là một dẫn chất imidazolon có cơ chế tác động và hiệu lực trên huyết động gần giống amrinon.

Biệt dược: *Perfane*, ống 100 mg.

Dược động học

- Thuốc liên kết với protein huyết tương 85%.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Đào thải qua thận tới 70% trong 24 giờ, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hoá có hoạt tính yếu.

- Thời gian bán thải 4,2 - 6,2 giờ.

Tính chất dược lý

Enoximon làm tăng sức co bóp cơ tim và giãn mạch:

- Liều từ 0,5 đến 3 mg/kg làm tăng 25 - 75% chỉ số tim, làm giảm 30 - 40% áp lực mao mạch phổi và sức cản ngoại vi; tần số tim tăng nhẹ, huyết áp giảm nhẹ; chỉ số tim tăng cao nhất sau 10 - 30 phút và kéo dài 3 - 6 giờ.

Có thể dùng enoximon cho bệnh nhân đã điều trị digitalis.

Tác dụng phụ

- Đau đầu, buồn nôn, mất ngủ.

- Có thể có cơn nhịp nhanh trên thất và thất, hạ huyết áp.

- Giảm tiểu cầu, tăng các men gan, đôi khi sốt, rối loạn tiểu tiện.

Chỉ định

- Suy tim cấp tính.

Với suy tim mạn tính, nghiên cứu EMT *(Enoximone Multicenter Trial, 1990)* trên 102 bệnh nhân suy tim độ II và độ III, có EF trung bình 22% dùng enoximon so sánh với placebo, các bệnh nhân vẫn được dùng digoxin và thuốc lợi tiểu, sau 4 tháng các tác giả thấy không có sự khác biệt giữa enoximon và placebo về tử vong (34,8% vs 35,1%), enoximon không làm tăng khả năng gắng sức. Nghiên cứu *Western Enoximone Study* (1991) trên 164 bệnh nhân suy tim độ II và III, có EF ≤45% được dùng enoximon (50 mg x 3 lần/ngày) cùng các thuốc quy ước thấy thuốc cải thiện các triệu chứng của suy tim, làm tăng thời gian gắng sức ở tuần thứ 4 so với placebo ($p = 0,012$) nhưng kết quả không thấy có ý nghĩa từ tuần thứ 12.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Các bệnh có cản trở đường tống máu như bệnh cơ tim tắc nghẽn, hẹp khít các van tim.

- Giảm thể tích máu lưu hành nhiều mà chưa bù đủ.

- Loạn nhịp nhanh trên thất, phình thất.

Liều và cách dùng

Enoximon được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch.

- Liều 0,25 - 0,75 mg/kg tiêm tĩnh mạch với tốc độ 12,5 mg/phút, có thể tiêm nhắc lại 0,5 mg/kg cứ 30 phút 1 lần cho đến khi đạt yêu cầu về huyết động hoặc khi liều đã đạt được 3 mg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch với tốc độ 1,25 - 7,5 µg/kg/phút trong 24 - 48 giờ.

Chỉ dùng dung dịch NaCl 0,9% pha thuốc trong chai nhựa; dung dịch glucose và các dung dịch khác, chai thủy tinh làm kết tinh và hỏng thuốc.

THUỐC LỢI TIỂU

Từ lâu, thuốc lợi tiểu đã đươc dùng trong điều trị suy tim tâm thu phối hợp với các glucosid trợ tim và từ thập kỷ 70 với các thuốc giãn mạch. Thuốc đã can thiệp vào một khâu của huyết động bị thay đổi do suy tim, đó là tiền gánh; trong suy tim tâm thu, sức co bóp của cơ tim giảm, thể tích tống máu tâm thu giảm, máu ứ lại trong thất và trên thất, làm tăng tiền gánh; thuốc lợi tiểu làm tăng đào thải nước tiểu, qua đó làm giảm lượng máu lưu hành, bớt lượng máu trở về tim và làm giảm thể tích và áp lực cuối tâm trương của thất nghĩa là giảm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tiền gánh, tạo điều kiện cho cơ tim đã bị suy yếu hoạt động được dễ dàng hơn. Với thuốc lợi tiểu, ứ đọng ở tiểu tuần hoàn và ở ngoại vi nhanh chóng giảm, bệnh nhân bớt khó thở, bớt phù và cổ trướng, gan bớt to, áp lực tiểu tuần hoàn giảm.

Theo định luật Laplaçe, giảm thể tích và áp lực cuối tâm trương của thất sẽ làm giảm sức căng cần thiết của thành thất trong thì tâm thu và như vậy lại làm giảm công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim. Trên bệnh nhân suy tim tâm thu, thuốc lợi tiểu còn giúp cho glucosid trợ tim phát huy được tác dụng tốt hơn và trong nhiều trường hợp phải cho thuốc lợi tiểu trước khi cho glucosid trợ tim thì điều trị mới có hiệu quả nhanh. Nhiều nghiên cứu cho đến nay đều khẳng định lợi ích của thuốc lợi tiểu được coi là một thuốc cơ bản trong điều trị suy tim tâm thu nhưng phải dùng kết hợp với các thuốc khác như glucosid trợ tim, các chất ức chế men chuyển.

Thuốc lợi tiểu còn có chỉ định trong suy tim tâm trương; trong thể suy tim này, thuốc lợi tiểu đã làm giảm áp lực tiểu tuần hoàn và làm cải thiện chức năng tâm trương thất trái.

Phân loại các thuốc lợi tiểu

Các thuốc lợi tiểu dùng trong điều trị suy tim thường được phân loại theo tính chất đào thải kali:

1. Các thuốc lợi tiểu tăng đào thải kali:

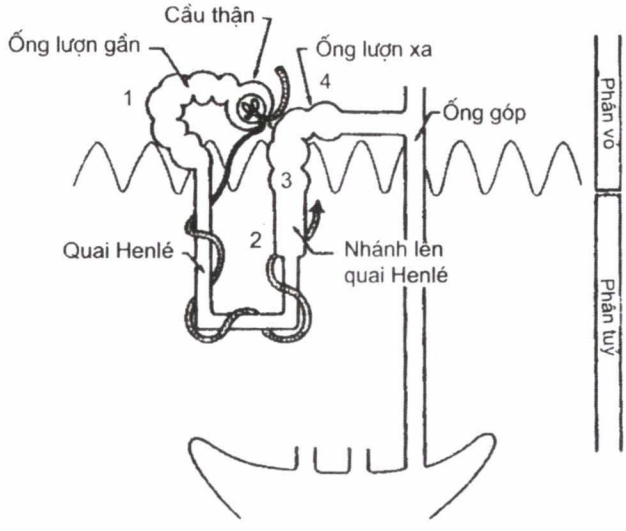
- Các thuốc có tác dụng mạnh và ngắn hạn: furosemid, acid ethacrynic, bumetanid ..., nhóm thuốc này được gọi là *nhóm lợi tiểu vùng quai* vì điểm tác động chính là ở nhánh lên của quai Henlé.

- Các thuốc có tác dụng vừa phải và kéo dài:

- Nhóm thiazid.

- Các chất ức chế men anhydrase carbonic: acetazolamid, thuộc *nhóm lợi tiểu gần.*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 1.5. Cấu trúc một đơn vị thận

Bảng 1.6. Vị trí tác động của các thuốc lợi tiểu

Thuốc lợi tiểu	Vị trí 1	Vị trí 2	Vị trí 3	Vị trí 4
Lợi tiểu gần: Acetazolamid	+++	+	+	+
Lợi tiểu vùng quai: furosemid	+	+++	+++	-
Thiazid	+	-	+++	-
Lợi tiểu xa: Spironolacton	-	-	-	+++

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. Các thuốc lợi tiểu giữ kali:

- Spironolacton, triamteren, amilorid: thuộc *nhóm lợi tiểu xa,* tác dụng lợi tiểu ở mức độ trung bình.

- Các thuốc lợi tiểu thủy ngân (hiện không dùng vì nhiều tác dụng phụ không tốt), acid tienilic.

Bảng 1.7. Các thuốc lợi tiểu và việc đào thải các chất

Thuốc lợi tiểu	Na^+	K^+	HCO^-_3	Cl^-	Ca^{++}	% Na^+ đào thải
Furosemid	+++	+	+	+	+	20 - 25%
Thiazid	+	+	++	+	-	5 - 10%
Spironolacton	+	-	+++	(+)	0	3 - 5%

FUROSEMID

Là một dẫn chất của acid anthranilic, một loại sulfamid có tác dụng lợi tiểu mạnh và là chất đầu tiên trong nhóm lợi tiểu vùng quai.

Biệt dược: *Lasilix,* viên 40 mg; *Lasix,* ống tiêm 20 mg.

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thu nhanh, tới 60 - 70% qua đường tiêu hóa, tồn tại trong máu trong thời gian tương đối ngắn rồi được đào thải >60% qua nước tiểu, 30 - 40% qua mật và đường tiêu hóa.

- Thuốc tiêm được đào thải chủ yếu qua nước tiểu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thời gian bán thải khoảng 1,5 giờ.

Khi bị suy thận, phần đào thải qua mật sẽ tăng lên nên thuốc không bị tích luỹ trong cơ thể.

Cơ chế tác động

Điểm tác động chính của furosemid là ở phần tủy nhánh lên của quai Henlé (nên được gọi là *thuốc lợi tiểu vùng quai*) là nơi mà chlor và natri được tái hấp thu mạnh nhất; thuốc đã ức chế hoạt động của bơm chlor làm cho cả chlor và natri được tăng đào thải trong nước tiểu. Furosemid còn làm giãn mạch nhất là giãn tĩnh mạch dẫn đến làm giảm áp lực mao mạch phổi, giảm áp lực đổ đầy máu vào thất (tác dụng này lại thấy sớm hơn tác dụng lợi tiểu), với thận làm tăng dòng máu đến thận, phân phối lại máu có lợi cho các vùng sâu ở phần vỏ và làm tăng độ lọc cầu thận, tác dụng này có lẽ liên quan cả đến việc tăng sản xuất các prostaglandin giãn mạch (Imbs và cs, 1986) và có lẽ còn do tác dụng kháng arginin-vasopressin.

Tính chất dược lý

Furosemid có các tác dụng dược lý sau đây:

- Làm tăng độ lọc cầu thận.

- Làm tăng đào thải nước, chlor, natri (chlor nhiều hơn natri) và kali.

- Làm tăng đào thải H^+ làm toan hóa nước tiểu, có thể gây nhiễm kiềm chuyển hóa.

- Liều cao làm tăng đào thải calci và magiê.

Furosemid không có tác dụng trên aldosteron. Hoạt động của thuốc lợi tiểu này cũng không phụ thuộc vào pH.

Do thuốc làm giãn mạch, nhất là giãn tĩnh mạch nên ở bệnh nhân phù phổi cấp tính, thuốc làm giảm nhanh áp lực

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

mao mạch phổi, áp lực đổ đầy máu vào thất trái, tác dụng có lợi này xảy ra sớm hơn tác dụng lợi tiểu (Dikshit và cs, 1973).

Thời gian tác dụng:

- Thuốc uống có tác dụng sau 30 - 45 phút, tác dụng tối đa sau 2 giờ và kéo dài 6 - 8 giờ.

- Tiêm bắp thịt, tác dụng bắt đầu sau 20 - 30 phút, tối đa sau 1 giờ và kéo dài 3 - 4 giờ. Tiêm tĩnh mạch, tác dụng có trong vòng 5 phút, tối đa sau 15 - 30 phút và kéo dài 2 - 3 giờ.

Nói chung, furosemid là loại lợi tiểu mạnh, tác dụng khá nhanh, đào thải được nhiều nước và natri (20 - 25% lượng natri được lọc), không có xu hướng tích luỹ trong cơ thể, tăng hiệu lực khi tăng liều dùng. Hiệu lực này vẫn giữ được cho đến khi chức năng thận thực sự bị tổn thương nặng (khi độ thanh thải của creatinin còn <5 ml/ phút).

Tác dụng phụ

- Ít gây tác dụng phụ, có thể thấy nổi mẩn da, đau lưng, chóng mặt, đôi khi giảm bạch cầu, tiểu cầu, điếc. Liều cao có thể gây hạ huyết áp.

- Dùng lâu dài, có thể thấy mất nước ngoài tế bào, nhiễm kiềm chuyển hóa, đồng thời giảm chlor, magiê và kali máu, tăng acid uric máu, có thể gây tăng glucose máu.

Giảm kali máu dễ gây rối loạn nhịp tim, đột tử; Neuberg phân tích các tư liệu từ nghiên cứu PRAISE *(Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation, 1996)* dùng amlodipin cùng với các thuốc kinh điển thấy furosemid liều cao dùng lâu dài là một yếu tố độc lập dự báo đột tử (p = 0,023) và tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào (p = 0,012) vì làm mất nhiều kali *(Circulation 1998. 98. Suppl. I: I-300).*

- Dùng lâu dài, furosemid cũng như các thuốc lợi tiểu vùng quai còn hoạt hóa hệ renin-angiotensin-aldosteron làm giảm dần tác dụng của thuốc và càng làm tăng đào thải kali, H^+ và magiê.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Suy tim trái cấp tính và suy tim mạn tính có phù trơ với các thuốc lợi tiểu khác. Trong cấp cứu phù phổi cấp tính, furosemid đã được chọn là một thuốc phải dùng đầu tiên, nếu tiêm kịp thời thì không phải chích máu.

- Còn được dùng trong phù do các bệnh gan, thận ...

Chống chỉ định

- Dị ứng sulfamid.

- Khi có giảm kali máu, giảm thể tích máu gây hạ huyết áp, khi có cản trở đường tiết niệu gây bí đái.

- Bệnh gút, bệnh não do gan.

Liều và cách dùng

- Liều uống thông thường là 40 mg mỗi ngày, cho uống buổi sáng để tránh đái đêm.

- Trong trường hợp cấp cứu như phù phổi cấp tính hoặc khi cần có kết quả nhanh, tiêm tĩnh mạch 20 - 40 mg. Không trộn lẫn với một thuốc nào khác để tránh furosemid bị ngưng kết do toan hóa pH của dung dịch.

Dùng furosemid lâu dài dễ mất kali, tốt nhất là phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali *(Aldacton)* liều thấp, nếu không thì phải bổ sung kali *(Panangin, Kaleorid, kali chlorur).*

** **Chú ý** khi dùng furosemid cũng như các thuốc lợi tiểu vùng quai khác:*

- Không dùng cùng các thuốc có thể gây xoắn đỉnh: bepridil, astemizol, erythromycin tĩnh mạch, terfenadin, diso-pyramid, vincamin, quinidin, bretylium, sotalol, amiodaron.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thận trọng khi phối hợp với các chất ức chế men chuyển có thể gây cơn hạ huyết áp đột ngột.

- Thận trọng khi dùng cùng digitalis vì hạ kali máu dễ làm tăng độc tính của digitalis

- Các chất chống viêm không steroid có thể ức chế tác dụng thải natri

.

ACID ETHACRYNIC

Là dẫn chất ceton không bão hoà của acid aryloxyacetic, do Cannon và cs tìm ra năm 1963, có tác dụng lợi tiểu mạnh, được xếp vào nhóm thuốc lợi tiểu vùng quai.

Biệt dược: *Edecrin, Uregyt,* viên 50 mg; ống tiêm 53,6 mg natri ethacrynat tương ứng với 50 mg acid ethacrynic.

Cơ chế tác động

Hiện chưa rõ, có lẽ do làm giảm các nhóm sulfhydryl của các men ở ống thận có trách nhiệm trong việc làm tái hấp thu natri, đặc biệt là ATPase của màng tế bào.

Điểm tác động chính ở nhánh lên quai Henlé, có lẽ còn tác động cả trên ống lượn gần và có tác dụng kháng ADH.

Tính chất dược lý

Acid ethacrynic có tác dụng làm:

- Tăng độ lọc cầu thận.

- Tăng đào thải nước, natri, chlor và kali; tăng đào thải tạm thời calci và magiê.

- Tăng cung lượng ion H^+ nhưng không tăng cung lượng bicarbonat, phosphat; pH nước tiểu toan.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Giảm độ thanh thải acid uric.

Máu có xu hướng nhiễm kiềm chuyển hóa, giảm kali.

Thời gian tác dụng của thuốc nhanh:

- Uống: tác dụng sau 30 phút, kéo dài 6 - 8 giờ.

- Tiêm tĩnh mạch: tác dụng sau 15 phút, kéo dài <3 giờ.

Nói chung, cũng như furosemid, acid ethacrynic là loại lợi tiểu mạnh, tác dụng khá nhanh, đào thải được nhiều nước và natri, hoạt động không phụ thuộc vào pH.

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa, chóng mặt, ù tai, có thể bị điếc tạm thời, nhất là ở bệnh nhân suy thận.

- Do tác dụng lợi tiểu quá mạnh của thuốc nên mất nước ngoài tế bào, giảm chlor và kali máu, nhiễm kiềm chuyển hóa.

- Tăng acid uric máu.

Chỉ định

- Suy tim trái cấp tính và suy tim mạn tính có phù trơ với các thuốc lợi tiểu khác.

- Còn được dùng trong phù do các bệnh gan, thận.

Chống chỉ định

- Bệnh gút, xơ gan.

- Khi có giảm kali máu, giảm thể tích máu gây hạ huyết áp, khi có cản trở đường tiết niệu gây bí đái.

Không dùng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Uống 50 mg mỗi ngày, có thể tăng lên 100 mg nếu cần;

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trong trường hợp cấp cứu, tiêm tĩnh mạch thật chậm trong vài phút với liều 50 mg, không tiêm dưới da hoặc bắp thịt vì thuốc gây đau buốt tại chỗ.

Dùng thuốc lâu dài dễ mất kali, tốt nhất là phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali (Aldacton) liều thấp, nếu không có thì phải bổ sung kali.

BUMETANID

Bumetanid cũng thuộc nhóm lợi tiểu vùng quai, mạnh như furosemid.

Biệt dược: *Burinex,* viên 1 - 5 mg, ống 0,5 - 5 mg.

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thu nhanh >95%, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau 30 phút.

- Liên kết với protein huyết tương tới 95 - 98%.

- Đào thải chủ yếu qua nước tiểu (65%), một phần qua phân (18%) dưới dạng không thay đổi.

- Thời gian bán thải 90 phút.

Tác dụng dược lý

Điểm tác động của thuốc là ở nhánh lên của quai Henlé:

- Đào thải chlor và natri là chính, đào thải kali ít hơn.

- Cũng như furosemid, còn có tác động trên huyết động: làm giãn mạch nhất là tĩnh mạch, giảm áp lực mao mạch phổi, giảm áp lực dồn máu vào thất trái, tác dụng này thấy sớm hơn tác dụng lợi tiểu; làm tăng dòng máu đến thận, phân phối lại máu có lợi cho các vùng sâu ở vỏ. Hoạt động của thuốc không phụ thuộc vào huyết động.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thuốc uống có tác dụng sau 30 phút, tối đa 1 - 2 giờ, kéo dài 6 giờ; nếu tiêm tĩnh mạch, thuốc tác dụng sau 2 - 3 phút, đạt mức tối đa sau 30 - 45 phút, hết sau 2 giờ.

Tác dụng phụ

- Nếu dùng kéo dài: mất nước, natri, magiê, kali, có thể có nhiễm kiềm chuyển hóa, hạ huyết áp khi đứng.

- Tăng acid uric, glucose máu.

- Liều cao gây đau cơ, đau khớp, chóng mặt, mỏi mệt.

Chỉ định

- Suy tim trái cấp tính và suy tim mạn tính có phù trơ với các thuốc lợi tiểu khác.

- Còn được dùng trong phù do các bệnh gan, thận.

Chống chỉ định

- Dị ứng sulfamid.

- Bệnh não do gan

- Khi có giảm kali máu, giảm thể tích máu gây hạ huyết áp, khi có cản trở đường tiết niệu gây bí đái.

Không dùng ở phụ nữ có thai 3 tháng đầu.

Liều và cách dùng

- Trong phù do suy tim: uống 0,5 - 1,0 mg; liều cao dành cho khi có suy thận. Thuốc tiêm dùng khi có cấp cứu hoặc cần có tác dụng nhanh.

Theo dõi kali máu nhất là ở bệnh nhân xơ gan, đang dùng digitalis, thuốc chống rối loạn nhịp tim, corticoid, thuốc tảy; nếu giảm kali máu phải phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali (Aldactone), hoặc bổ sung kali.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chú ý:

- Các chất kháng acid (aluminium phosphat ...) làm giảm hấp thụ bumetanid qua đường tiêu hóa.

PIRETANID

Piretanid cũng thuộc nhóm lợi tiểu vùng quai.

Biệt dược: *Eurelix,* nang 6 mg LP.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau 2 giờ.

- Liên kết với protein huyết tương tới 96%, trong cơ thể ít bị chuyển hóa.

- Đào thải chủ yếu qua thận, 80% dưới dạng không chuyển hóa.

- Thời gian bán thải 60 phút sau uống, 40 phút sau tiêm tĩnh mạch.

Tính chất dược lý

Điểm tác động của thuốc là ở nhánh lên của quai Henlé, tại đó thuốc ức chế việc tái hấp thu chlor và natri; một điểm tác động phụ ở ống lượn gần.

- Làm tăng đào thải nước và natri, mức đào thải tăng song song với liều dùng; đào thải kali tương đối ít hơn.

- Cũng như furosemid, piretanid còn có tác động trên huyết động: làm giãn mạch nhất là tĩnh mạch, giảm áp lực mao mạch phổi, giảm áp lực đổ máu vào thất trái, tác dụng này thấy

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sớm hơn tác dụng lợi tiểu; làm tăng dòng máu đến thận, phân phối lại máu có lợi cho các vùng sâu ở vỏ.

Tác dụng phụ

- Chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa lỏng.

- Mệt mỏi, đau đầu , chóng mặt.

- Đái nhiều, hạ huyết áp

- Hiếm gặp nổi mẩn, ngứa, chuột rút, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng tạm thời urê, creatinin, acid uric máu, viêm gan.

Chỉ định

- Suy tim trái cấp tính và suy tim mạn tính có phù, trơ với các thuốc lợi tiểu khác.

- Còn được dùng trong phù do các bệnh gan, thận.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

- Khi có giảm kali máu, giảm thể tích máu gây hạ huyết áp, cản trở đường tiết niệu gây bí đái.

- Bệnh não do gan.

- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <20 ml/phút).

Liều và cách dùng

- Uống 1 nang mỗi ngày.

Theo dõi kali máu nhất là ở bệnh nhân xơ gan, đang dùng digitalis, thuốc chống rối loạn nhịp tim, corticoid, thuốc tảy; nếu giảm kali máu phải phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali (Aldacton) hoặc bổ xung kali.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

NHÓM THIAZID

Là các dẫn chất của nhân benzothiadiazin, chất tiêu biểu là chlorothiazid. Tất cả các chất trong nhóm này đều có cấu trúc chung sulfamid trừ acid tienilic.

Nhóm	Tên thuốc	Biệt dược
Nhóm thiazid	Chlorothiazid	*Diurilix*
	Hydrochlorothiazid	*Hypothiazid*
	Benzthiazid	*Fovane*
	Tetraclomethiazid	*Chymodrex*
	Methylclothiazid	*Enduron*
	Bendroflumethiazid	*Naturin*
	Polythiazid	*Renese*
Các chất giống thiazid	Chlortalidon	*Hygroton*
	Clopamid	*Brinaldix*
	Indapamid	*Natrilix SR*
	Acid tienilic	*Diflurex*

Bảng 1.8. Các thuốc trong nhóm thiazid và giống thiazid

Dược động học

Với hydrochlorothiazid là loại hay dùng:

- Hấp thu nhanh tới 60 - 80% qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 - 1,5 giờ.

- Đào thải khoảng 70% liều dùng trong nước tiểu 24 giờ và hầu như nguyên dạng (>95%).

- Thời gian bán thải là 1,7 giờ trong 10 giờ đầu, sau đó từ 5,6 đến 14,8 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thuốc qua được hàng rào rau thai và thấy trong máu cuống rốn, vào được sữa mẹ.

Cơ chế tác động

Điểm tác động của nhóm thiazid là ở phần vỏ đoạn pha loãng của quai Henle (tại đây hoạt động của chlor và natri không mạnh như ở phần tủy), ngoài ra có thể ở cả ống lượn gần. Các thuốc đã ức chế tái hấp thu natri nhưng theo cơ chế nào thì chưa rõ; men anhydrase carbonic cũng bị ức chế nhưng liều điều trị thông thường chưa đủ có tác dụng.

Các thiazid làm tăng đào thải vừa phải nước, natri, chlor kèm theo kali, hoạt động cả trong môi trường nhiễm toan chuyển hóa khác với acetazolamid và cả trong môi trường nhiễm kiềm chuyển hóa.

Tính chất dược lý

Các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid có tác dụng làm:

- Tăng đào thải vừa phải nước và natri, chlor, kali, magiê.

- Tăng đào thải ion H^+ (làm toan hoá nước tiểu).

- Giảm đào thải calci, acid uric.

Vì đào thải nước vừa phải nên ít có nguy cơ mất nước ngoài tế bào.

Thời gian tác dụng của thuốc: bằng đường uống, tác dụng bắt đầu sau 1 - 2 giờ, tối đa sau 4 giờ và kéo dài khoảng 12 giờ; tiêm tĩnh mạch cũng không cho tác dụng nhanh hơn nên ít dùng đường tiêm. Chlorthalidon có tác dụng kéo dài hơn, từ 24 đến 48 giờ. Mối tương quan liều - hiệu quả sớm đạt tới một ngưỡng mà quá mức đó thì tăng liều cũng không làm tăng hiệu quả.

Nói chung, nhóm thiazid là nhóm thuốc lợi tiểu có tác dụng trung bình (chỉ đào thải 5 - 10% lượng natri được lọc), nhưng tác dụng kéo dài.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

- Nếu dùng thuốc lâu dài: giảm kali, natri máu, nhiễm kiềm chuyển hóa, tăng acid uric máu. Giảm kali máu làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim, đột tử; Cooper phân tích các tư liệu từ nghiên cứu SOLVD thấy có mối tương quan giữa dùng thuốc lợi tiểu với tử vong do loạn nhịp so với không dùng thuốc lợi tiểu (RR 1,85, IC 95% 1,52 đến 2,24, p = 0,0001), chính các thuốc lợi tiểu thải kali làm tăng nguy cơ đó (RR 1,33, IC 95% 1,05 - 1,69, p = 0,018), các thuốc lợi tiểu giữ kali dùng đơn thuần hoặc phối hợp với thuốc lợi tiểu thải kali không làm tăng nguy cơ *(Circulation 1997. 96. Suppl. I: I-711)*.

- Khác với nhóm lợi tiểu vùng quai., nhóm thiazid làm giảm độ lọc cầu thận và hiệu lực của thuốc đã bị giảm ngay khi chức năng thận bị tổn thương ở mức độ vừa phải (độ thanh thải của creatinin <40 ml/phút).

- Có thể làm tăng glucose máu, giảm dung nạp glucose, làm cho bệnh đái tháo đường bị mất bù, làm tăng cholesterol, triglycerid và LDL-C trong máu.

- Có thể thấy phản ứng tăng cảm ngoài da hoặc trong máu, cận thị tạm thời.

- Cũng như các thuốc lợi tiểu vùng quai, nhóm thiazid cũng hoạt hóa hệ renin-angiotensin-aldosteron làm giảm dần tác dụng của thuốc và càng làm tăng đào thải kali, H^+, magiê.

Chỉ định

- Dùng đơn thuần trong suy tim nhẹ và vừa, có thể dùng phối hợp với nhóm lợi tiểu vùng quai trong suy tim nặng.

Chống chỉ định

- Bệnh gút.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Đái tháo đường.

- Suy thận.

Thiazid qua được hàng rào rau-thai và vào được sữa mẹ nhiều không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Liều thuốc uống thông thường:

Hypothiazid 25 mg/ngày

Hygroton 0,10 - 0,20 g/ngày.

Brinaldix 20 - 40 mg/ngày.

Uống một lần vào buổi sáng để tránh đái đêm nhiều.

- Dùng thiazid lâu dài dễ mất kali, tốt nhất là phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali (spironolacton) liều thấp, nếu không có thì phải bổ sung kali (Panangin, Kaleorid, kali chlorur).

Trong điều trị suy tim mạn tính, một số tác giả (Taylor, 1999; Hội Tim châu Âu, 1997) thấy phối hợp các thuốc lợi tiểu tác động ở các vị trí khác nhau với liều thấp của mỗi thứ có lẽ là hợp lý hơn, ví dụ như phối hợp thiazid với thuốc lợi tiểu vùng quai, vừa tránh rối loạn điện giải và nhiều tác dụng phụ khác, vừa khắc phục được nhược điểm của mỗi thuốc, phối hợp thuốc này tốt hơn so với khi dùng liều cao của mỗi thuốc.

ACID TIENILIC

Biệt dược: *Diflurex,* viên 250 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu qua ruột nhanh và hoàn toàn, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 3 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Liên kết mạnh với protein huyết tương, tới 90%.

- Đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng tự do hay các chất chuyển hóa; trong các chất chuyển hóa này, có một chất có tác dụng đào thải acid uric.

Cơ chế tác động

Điểm tác động vừa ở ống lượn gần, vừa ở đoạn pha loãng ở phần vỏ của ống thận, ở đó acid tienilic đã ức chế hoạt động của acid uric qua ống thận.

Độ thanh thải của acid uric lúc đầu rất mạnh, sau vừa phải do nồng độ acid uric máu giảm.

Tính chất dược lý

Acid tienilic có tác dụng làm:

- Tăng đào thải nước

- Tăng đào thải acid uric: tác dụng này đến sớm, đều và kéo dài.

- Tăng đào thải natri.

- Không làm đào thải nhiều kali, giảm đào thải calci.

Trong máu thấy có giảm acid uric.

Tác dụng của thuốc đến nhanh, sau khi uống 1 giờ, và kéo dài tới 12 - 24 giờ.

Thuốc không có tác dụng nếu độ thanh thải của creatinin dưới 30 ml/phút.

Tác dụng phụ

Nói chung rất ít, người ta có nêu lên một số ít trường hợp viêm gan do dùng thuốc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Phù do suy tim.

Acid tienilic khắc phục được nhược điểm của nhiều thuốc lợi tiểu khác là làm tăng acid uric máu. Thuốc cũng không gây đào thải nhiều kali.

Liều và cách dùng

- 1 viên 250 mg mỗi ngày.

- Nên kiềm hóa nước tiểu và cho uống đủ nước.

Chú ý: *phối hợp thuốc không tốt với kháng vitamin K vì acid tienilic liên kết nhiều với protein sẽ làm tăng tác dụng chống đông của kháng vitamin K.*

CÁC CHẤT ỨC CHẾ ANHYDRASE CARBONIC

Chất tiêu biểu của nhóm này là acetazolamid, là một loại sulfamid lợi tiểu.

Biệt dược: *Diamox, Fonurit,* viên 0,25 g; ống tiêm 0,50g.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu nhanh chóng, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khoảng 2 giờ.

- Liên kết tới 90% với protein huyết tương.

- Đào thải qua thận hoàn toàn trong khoảng 24 giờ.

- Thời gian bán thải 5 giờ.

Cơ chế tác động

Các chất này ức chế hoạt tính của anhydrase carbonic là

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

men xúc tác phản ứng: $CO_2 + H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$ làm giảm sản xuất ion H^+.

Men này có ở ống thận, thể mi, đám rối màng mạch, hệ thần kinh trung ương, niêm mạc ống tiêu hóa; ở thận, men này có ở ống lượn gần và ống lượn xa; Pitts đã chứng minh vai trò quan trọng của men trong việc hình thành ion H^+ để trao đổi với ion Na^+ tái hấp thu. Nếu hoạt tính men bị ức chế, ion H^+ sẽ không có đủ để trao đổi và sẽ có ít natri bicarbonat tái hấp thu, các chất này được đào thải với số lượng tăng trong nước tiểu kéo theo nước theo cơ chế thẩm thấu; giảm ion H^+ còn làm tăng đào thải kali và hạn chế việc chuyển NH_3 thành NH_4 làm giảm ammoniac trong nước tiểu.

Tính chất dược lý

Acetazolamid có tác dụng làm:

- Tăng đào thải nước ở mức độ vừa phải.

- Tăng đào thải natri dưới dạng bicarbonat; chlorur và phosphat ít thay đổi.

- Tăng đào thải kali.

- Giảm đào thải ammoniac.

- pH nước tiểu trở nên kiềm, đạt mức tối đa sau khi uống thuốc 1 - 2 giờ.

Trong máu thấy có nhiễm toan chuyển hoá từ giờ thứ 6, giảm dự trữ kiềm, giảm bicarbonat và kali máu.

Tác dụng của acetazolamid tăng khi có nhiễm kiềm chuyển hóa và giảm khi có nhiễm toan chuyển hóa; giảm kali máu nhiều cũng làm giảm tác dụng của thuốc.

Tác dụng phụ

- Nếu dùng lâu dài: nhiễm toan chuyển hóa, giảm kali máu

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Có thể gây sỏi calci tiết niệu, có lẽ do pH nước tiểu kiềm, giảm citrat niệu và đôi khi do tăng calci niệu.

Chỉ định

Acetazolamid là một thuốc lợi tiểu trung bình, thường được chỉ định chọn lọc trong điều trị suy hô hấp mạn tính nhất là trong đợt tiến triển cấp tính của hội chứng này mà trong máu có tăng $PaCO_2$.

Trong suy tim, người ta ít dùng thuốc này vì có các thuốc khác dễ sử dụng hơn.

Acetazolamid còn được dùng trong điều trị bệnh tăng nhãn áp vì tác dụng làm giảm sự hình thành thủy dịch.

Chống chỉ định

- Khi có nhiễm toan chuyển hóa, giảm kali máu.

- Thể địa có sỏi tiết niệu

- Khi có xơ gan vì đe dọa làm xuất hiện hôn mê gan.

Thận trọng dùng cho bệnh nhân mẫn cảm với sulfamid.

Liều và cách dùng

- Liều uống hàng ngày 0,25 - 0,50 g.

Không dùng thuốc liên tục, trạng thái nhiễm toan chuyển hóa sẽ làm giảm tác dụng của thuốc. Không nên dùng đồng thời với các thuốc gây toan hóa máu (như ammoni chlorur).

- Chỉ tiêm trong các trường hợp cấp tính: tiêm tĩnh mạch chậm 0,50 g, có thể tiêm nhắc lại sau vài giờ.

Cần bổ sung kali (Kaleorid, kali chlorur ...) khi dùng thuốc lâu dài.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

SPIRONOLACTON

Spironolacton là chất đối kháng tranh chấp của aldosteron, có công thức hóa học gần giống aldosteron.

Biệt dược: *Aldacton, Verospiron,* viên 50 - 75 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu tốt >90% qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 4 giờ.

- Liên kết tới 90% với protein huyết tương.

- Đào thải trong nước tiểu và trong phân dưới dạng các chất chuyển hóa.

- Thuốc qua được hàng rào rau thai và vào sữa mẹ.

- Thời gian bán thải 12 - 24 giờ.

Cơ chế tác động

Spironolacton là chất đối kháng với aldosteron, ngăn cản sự tái hấp thu Na^+ và sự trao đổi với K^+ và H^+ ở ống lượn xa (các quá trình này phụ thuộc vào hoạt động của aldosteron), do đó làm tăng lượng nước tiểu vì natri có tác dụng thẩm thấu mạnh. Spironolacton được xếp vào nhóm lợi tiểu ở ống lượn xa.

Ngoài tác dụng lợi tiểu, spironolacton còn có vai trò trong suy tim, vì aldosteron được vỏ thượng thận tăng tiết do cơ chế bù trừ làm hoạt hóa hệ renin-angiotensin. Svedberg (1990) đã thấy có mối tương quan giữa tăng aldosteron máu và tử vong trong suy tim cũng như khi tăng catecholamin, renin và angiotensin II. Vaughan (1990) thấy aldosteron máu tương quan thuận với mức độ rối loạn chức năng thất trái. Một số tác giả thấy các chất ức chế men chuyển làm giảm angiotensin II, từ đó làm giảm aldosteron song việc kiểm soát đó là chưa đủ, aldosteron máu vẫn cao vì còn nhiều cơ chế khác can thiệp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Một số nghiên cứu thực nghiệm đã cho thấy aldosteron có vai trò trong việc gây xơ cơ tim: aldosteron đã làm tăng hoạt tính của các nguyên bào sợi ở cơ tim trong môi trường nuôi cấy, tăng tổng hợp collagen làm ứ đọng quanh các tiểu động mạch vành, gây xơ quanh mạch và xâm nhập vào trong các mô kẽ, ảnh hưởng không tốt đến chất lượng co bóp của cơ tim, tình trạng này cũng đã thấy trên người (Weber và cs, Swynghedauw); cường aldosteron còn gây nên nhiều rối loạn chuyển hóa, nhất là làm thiếu hụt kali và magiê, nguồn gốc của các rối loạn nhịp tim và đột tử; các chất kháng aldosteron ngăn cản được quá trình xơ đó, các chất ức chế men chuyển không có tác dụng này.

Tính chất dược lý

Spironolacton có tác dụng làm:

- Tăng đào thải natri vừa phải, kèm theo nước.

- Giảm đào thải kali, H^+.

- Tăng đào thải bicarbonat.

- Nước tiểu trở nên kiềm.

Trong máu, có xu hướng tăng kali máu và nhiễm toan có tăng chlor máu. Thuốc có thể qua rau và sữa mẹ.

Spironolacton dùng lâu dài còn có tác dụng chống xơ hóa cơ tim do tác động của aldosteron, cải thiện chức năng thất.

Thời gian tác dụng của thuốc đến chậm và kéo dài 24 - 48 giờ.

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa, mệt mỏi, nổi mẩn, buồn ngủ.

- Tăng kali máu: không dùng trong suy thận.

- Dùng lâu dài có thể làm cho vú to và thiểu năng sinh dục ở nam, rối loạn kinh nguyệt ở nữ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Suy tim mạn tính.

Spironolacton là loại thuốc lợi tiểu có đặc điểm là không làm mất kali như nhiều thuốc lợi tiểu khác nhưng do hiệu lực thải niệu yếu nên xu hướng chung là hay dùng phối hợp với các thuốc lợi tiểu khác như furosemid, thiazid ... để làm tăng lượng nước tiểu đào thải, đồng thời làm giảm được lượng kali mất đi. Khuyến cáo của Hội Tim châu Âu năm 1997 trong điều trị suy tim lưu ý *"việc bổ sung kali bằng đường uống ít hiệu quả hơn việc duy trì dự trữ kali của cơ thể trong lúc điều trị lợi tiểu"*. Do aldosteron cũng có vai trò trong suy tim và làm xơ cơ tim, chỉ định spironolacton trong suy tim mạn tính lại càng hợp lý.

Tuy vậy, vì nhóm thuốc này dễ làm tăng kali máu nhất là khi dùng cùng với các chất ức chế men chuyển nên cần phải thận trọng khi chỉ định. Hội Tim châu Âu năm 2005 khuyến cáo chỉ dùng spironolacton cho các bệnh nhân suy tim nặng (độ III và độ IV theo NYHA) nhất là sau nhồi máu cơ tim hay đái tháo đường, các bệnh nhân này đã được dùng các chất ức chế men chuyển (hoặc các chất chẹn thụ thể AT_1 của angiotensin II) và thuốc lợi tiểu thải kali nhưng có kali máu thấp kéo dài. AHA/ACC năm 2005 cũng khuyến cáo chỉ dùng spironolacton cho bệnh nhân suy tim tương đối nặng và nặng, nên cân nhắc giữa lợi ích điều trị và nguy cơ tăng kali máu, chỉ dùng cho bệnh nhân có creatinin máu ≤2,5 mg/dl ở nam và ≤2 mg/dl ở nữ, kali máu <5 mmol/l, không có tiền sử gần về tăng kali máu; nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu thải kali, phải theo dõi khi dùng cùng với các chất ức chế men chuyển, chưa khuyến cáo dùng cùng với phối hợp các chất ức chế men chuyển và các chất chẹn thụ thể AT_1 vì chưa có đủ nghiên cứu chứng minh sự phối hợp 3 thuốc ức chế hệ RAA không làm tăng kali máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Spironolacton còn được chỉ định khi có giảm kali máu dai dẳng và trong điều trị hội chứng Conn.

Một số nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành với spironolacton, đáng chú ý là nghiên cứu của Bergler-Klein và cs (*Lancet 1990, 336: 1-6)* trên 516 bệnh nhân suy tim nặng (độ III và IV NYHA) để tìm hiểu tác dụng của xamoterol là một thuốc trợ tim mới so sánh với placebo, các bệnh nhân đều được phân ra dùng thuốc trợ tim, thuốc lợi tiểu, các chất ức chế men chuyển, 146 bệnh nhân còn được phân ra dùng thêm thuốc lợi tiểu giữ kali (spironolacton hoặc triamteren, amilorid); nghiên cứu này phải ngừng sớm vì thấy tăng tử vong ở nhóm xamoterol (9,1% vs 3,7%) nhưng các tác giả có nhận xét thuốc lợi tiểu giữ kali đã làm giảm tử vong ở cả 2 nhóm xamoterol và placebo:

Bảng 1.9. Tác động của thuốc lợi tiểu giữ kali trên tử vong

Thuốc lợi tiểu giữ K	Xamoterol	Placebo
Không dùng	10,5%	4,1%
Có dùng	5,8%	2,4%

- Nghiên cứu RALES *(Randomized Aldactone Evaluation Study, 1999)* thăm dò tác dụng của spironolacton với các liều khác nhau (12,5 - 25 - 50 và 75 mg/ngày) so sánh với placebo trên 1.663 bệnh nhân suy tim nặng (độ III và IV theo NYHA, EF ≤35%) có tuổi trung bình 65, đang được điều trị bằng các thuốc quy ước (thuốc lợi tiểu, digitalis, các chất ức chế men chuyển) với thời gian nghiên cứu dự kiến là 2 đến 3 năm đã phải ngừng sớm trước 18 tháng vì ở nhóm có bổ sung spironolacton giảm được 30% tử vong chung (35% vs 46%, p <0,001), 31% tử vong do bệnh tim (27,5% vs 37,3%, p <0,001), giảm đáng kể tử vong do suy tim tiến triển (15,4% vs 22,5%,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

p <0,001) và đột tử do tim (10% vs 13%, p = 0,02), giảm 35% số lần vào viện vì suy tim nặng hơn (p <0,001); sự phối hợp spironolacton liều ≤50 mg/ngày với các chất ức chế men chuyển trong nghiên cứu này không thấy làm tăng kali máu, liều >50 mg/ngày làm tăng kali máu ở 12% số bệnh nhân.

- Nghiên cứu EPHESUS *(Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, 2003)* trên 6.642 bệnh nhân dùng eplerenon là một dẫn chất của spironolacton có tác dụng ức chế chọn lọc aldosteron, liều 25 - 50 mg/ngày trong 30 tháng cho thấy thuốc làm giảm 15% tử vong chung (p = 0,008), 17% tử vong tim mạch (p = 0,005), 21% đột tử do tim (p = 0,03), nếu bệnh nhân có EF <30% thì làm giảm 33% đột tử do tim p = 0,009) so với placebo.

Chống chỉ định

- Khi có nhiễm toan, tăng kali máu, suy thận.

Thận trọng dùng cho phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng 25 - 50 mg/ngày.

Khi dùng cùng các chất ức chế men chuyển, thì phải cho liều thấp hơn. Hội Tim châu Âu năm 2005 khuyến cáo bắt đầu bằng liều thấp trong 1 tuần, kiểm tra lại creatinin và kali máu cứ 5 - 7 ngày sau khi khởi đầu dùng thuốc cho đến khi các trị số ổn định, sau đó cứ 3 - 6 tháng một lần. AHA/ACC năm 2005 khuyến cáo bắt đầu bằng liều thấp 12,5 mg sau đó mới tăng lên 25 mg mỗi ngày (có khi cách ngày), kiểm tra lại kali máu và chức năng thận sau 3 ngày và 1 tuần, tiếp tục kiểm tra cho đến khi các thông số được ổn định, sau đó cứ 1 tháng 1 lần

Chú ý:

- Không dùng đồng thời với một loại lợi tiểu giữ kali khác, không được bổ sung thêm kali tránh để nguy cơ tăng kali máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Trên bệnh nhân đái tháo đường có dùng spironolacton, tăng glucose máu càng làm tăng kali máu.

TRIAMTEREN

Triamteren -dẫn chất của pteridin- là một loại thuốc lợi tiểu giữ kali.

Biệt dược: *Teriam,* viên 100 mg.

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thu tốt, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 45 - 60 phút.

- Đào thải qua nước tiểu, nhiều nhất từ giờ thứ 2 đến 4, và 60% trong 6 giờ đầu.

Thuốc có thể làm nước tiểu hơi xanh do tác dụng của chất chuyển hóa. Triamteren ít qua được hàng rào rau.

Cơ chế tác động

Cơ chế chưa rõ; triamteren không đối kháng với aldosteron như spironolacton, không ức chế anhydrase carbonic.

Thuốc tác động trực tiếp trên ống lượn xa làm giảm tái hấp thu natri và nước, ngăn cản đào thải kali và cả ở trên ống góp.

Tính chất dược lý

Giống như spironolacton, triamteren làm tăng đào thải nước và natri vừa phải, giảm đào thải kali và ion H^+, tăng đào thải bicarbonat; nước tiểu trở nên kiềm.

Tác dụng của thuốc bắt đầu nhanh hơn spironolacton, đạt mức tối đa sau 2 - 4 giờ, tác dụng kéo dài không quá 48 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, đầy bụng, táo hoặc ỉa lỏng.

- Tăng kali máu nếu dùng thuốc lâu dài.

- Thiếu máu nguyên hồng cầu trên bệnh nhân có xơ gan kèm theo (có liên quan đến tác dụng kháng folic).

- Có thể gây sỏi đường tiết niệu, sỏi do triamteren và các chất chuyển hóa tạo nên hoặc hình thành trên cơ sở sỏi có sẵn.

Chỉ định

- Trong suy tim, như với spironolacton, triamteren được dùng phối hợp với một thuốc lợi tiểu khác thải kali để tăng lượng nước tiểu đào thải mà không mất nhiều kali. Tuy nhiên trên thực tế spironolacton được dùng nhiều hơn.

- Còn được dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp.

Chống chỉ định

- Suy thận, tăng kali máu.

- Sỏi đường tiết niệu.

- Xơ gan mất bù, suy gan nặng.

Thận trọng dùng cho bệnh nhân có đái tháo đường vì tăng glucose máu dễ gây nguy cơ tăng kali máu.

Không dùng cho phụ nữ có thai, đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng 50 - 200 mg mỗi ngày.

Giảm liều xuống một nửa khi phối hợp với thuốc ức chế men chuyển. Trong suy tim không nên dùng liều cao.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nếu dùng thuốc lâu dài, phải định kỳ kiểm tra các chất điện giải và chức năng thận.

Chú ý:

- Không dùng đồng thời với một loại lợi tiểu giữ kali khác, không được bổ sung thêm kali tránh nguy cơ tăng kali máu.

- Thận trọng khi dùng phối hợp với các chất ức chế men chuyển vì dễ làm tăng kali máu: chỉ được dùng liều triamteren thấp và khi chức năng thận bình thường.

AMILORID

Là dẫn chất của amiprazimid, thuộc nhóm thuốc lợi tiểu giữ kali.

Biệt dược: *Modamide,* viên 5 mg.

Cơ chế tác động

Cơ chế tác động của amilorid hiện chưa rõ, không giống như triamteren và không đối kháng với aldosteron. Thuốc tác động trực tiếp trên ống lượn xa làm giảm tái hấp thu natri và nước, ngăn cản đào thải kali, có lẽ tác động cả trên ống góp; hoạt động không phụ thuộc vào aldosteron.

Tính chất dược lý

Như với spironolacton, amilorid làm tăng đào thải nước và natri vừa phải, giảm đào thải kali và ion H^+, tăng đào thải bicarbonat; nước tiểu trở nên kiềm.

Tác dụng của thuốc bắt đầu ngay sau 2 giờ, đạt mức tối đa sau 6 - 12 giờ và kéo dài không quá 24 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn mửa, đầy bụng, đau bụng, táo bón hoặc ỉa lỏng ...

- Ngứa, nổi mẩn, đau đầu, có thể có trạng thái kích thích, mất ngủ, run rẩy, liệt dương ...

- Tăng kali máu nếu dùng thuốc lâu dài.

- Có thể có rối loạn chức năng gan.

Chỉ định

Amilorid thường được dùng phối hợp với một thuốc lợi tiểu khác thải kali trong điều trị suy tim với mục đích hạn chế sự đào thải kali.

Chống chỉ định

- Suy thận, tăng kali máu.

Không dùng cho phụ nữ có thai, cho con bú và trẻ em.

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng 5 - 20 mg, giảm liều xuống một nửa khi phối hợp với thuốc ức chế men chuyển. Trong suy tim không nên dùng liều cao.

Nếu dùng thuốc lâu dài, phải định kỳ kiểm tra các chất điện giải và chức năng thận.

Chú ý khi phối hợp thuốc:

- Không dùng đồng thời với một loại lợi tiểu giữ kali khác, không được bổ sung thêm kali tránh nguy cơ tăng kali máu.

- Thận trọng khi dùng phối hợp với các chất ức chế men chuyển vì dễ làm tăng kali máu: chỉ được dùng liều amilorid thấp và khi chức năng thận bình thường.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CÁC THUỐC GIÃN MẠCH

Từ giữa thế kỷ trước, do có những hiểu biết sâu về huyết động trong suy tim nên bên cạnh các thuốc kinh điển như glucosid trợ tim và thuốc lợi tiểu, người ta bắt đầu đưa thêm các thuốc giãn mạch vào điều trị suy tim và đã thấy hiệu quả rất đáng chú ý trong nhiều trường hợp mà các thuốc đã dùng tỏ ra ít hoặc không có tác dụng. Nghiên cứu đầu tiên là của Eichna và cs (1956), các tác giả đã dùng trimetaphan là một chất liệt hạch cho một số bệnh nhân suy tim và thấy thuốc này làm giảm đáng kể áp lực mao mạch phổi, làm tăng cung lượng tim, cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng và chất lượng cuộc sống của các bệnh nhân. Một số nghiên cứu sau đó cũng được tiến hành nhưng phải đến đầu thập kỷ 70, các thuốc giãn mạch mới được dùng nhiều hơn trong suy tim; các chất đã được đưa vào lâm sàng là phentolamin, các nitrat, hydralazin, prazosin, natri nitroprussiat, các chất ức chế men chuyển ...

Các thuốc giãn mạch đã can thiệp vào 2 khâu quan trọng của huyết động là *tiền gánh* và *hậu gánh* bị thay đổi do suy tim mà không có ảnh hưởng trực tiếp đến sức co bóp cơ tim. Trong suy tim, tiền gánh tăng làm máu về thất nhiều hơn dẫn đến tăng thể tích và áp lực cuối tâm trương của thất; hậu gánh cũng tăng, mức tăng nhiều hay ít tùy theo độ nặng nhẹ của suy tim do cơ chế bù trừ làm tăng sức cản ngoại vi để duy trì cung lượng tim và huyết áp. Các thuốc giãn tĩnh mạch làm giảm trương lực tĩnh mạch với hậu quả là giữ lại máu ở phía ngoại vi, giảm lượng máu trở về tim như vậy làm giảm tiền gánh, giảm công của cơ tim; các thuốc giãn tiểu động mạch làm giảm sức cản ngoại vi, giảm hậu gánh với hậu quả là làm tăng thể tích tâm thu, tăng cung lượng tim từ đó cải thiện được việc phân phối máu cho những khu vực bị giảm tưới máu do co mạch như ở da, các cơ... Các thuốc giãn mạch giúp cho cơ tim đã bị suy yếu lại được hoạt động trong các điều kiện thuận lợi hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các thuốc giãn mạch còn làm giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim, đặc biệt trong thể suy tim trong bệnh thiếu máu cơ tim do làm giảm công của cơ tim vì làm giảm sức cản ngoại vi, giảm áp lực cuối thì tâm trương làm đỡ căng thành thất và làm cho việc tưới máu cho các lớp dưới nội tâm mạc được tốt hơn. Trong các bệnh van tim có dòng máu phụt ngược (như bệnh hở van hai lá, bệnh hở van động mạch chủ), các thuốc giãn mạch còn làm giảm thể tích máu phụt ngược, làm tăng cung lượng tim, tránh không cho máu ứ trong tiểu tuần hoàn.

Nhiều loại thuốc giãn mạch đã được dùng trong điều trị suy tim:

- *Các thuốc giãn tĩnh mạch:* thuốc hay dùng là các nitrat.

- *Các thuốc giãn động mạch:* các thuốc được chú ý là hydralazin, prazosin ...

- *Các thuốc giãn cả động mạch lẫn tĩnh mạch:* các thuốc hay dùng là natri nitroprussiat, các chất ức chế men chuyển, các chất chẹn thụ thể AT_1 của angiotensin II. 2 nhóm thuốc sau còn tác động vào cơ chế thần kinh - nội tiết.

NITRAT

Ngoài chỉ định chính trong điều trị cơn đau thắt ngực, các nitrat còn được dùng để điều trị suy tim vì khả năng làm giãn mạch của thuốc.

Biệt dược

- Nitroglycerin: dạng ngậm dưới lưỡi *Nitroglycerin* 0,5 - 0,75 mg; dạng xịt: *Natispray, Nitromint spray* 0,4 mg; dạng viên nang tác dụng kéo dài: *Lenitral* 2,5 - 7,5 mg; dạng dán vào da: *Nitriderm*; dạng ống tiêm tĩnh mạch: *Lenitral* 3 - 15 mg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Pentaerythrityl tetranitrat: *Nitropenton*, viên 10 - 20 mg; dạng tác dụng kéo dài: *Peritrate* 80 mg.

- Isosorbid 5-mononitrat: *Imdur* viên 30 - 60 mg.

- Isosorbid dinitrat: *Risordan* viên SR 20 - 40 mg có tác dụng kéo dài.

Dược động học

(xem trang 279)

Cơ chế tác động trong điều trị suy tim

Các nitrat làm giãn tĩnh mạch ngoại vi là chính, ngoài ra còn làm giãn các tiểu động mạch. Giãn tĩnh mạch làm máu được giữ nhiều ở ngoại vi dẫn đến giảm lượng máu trở về tim, giảm áp lực dồn máu về thất, giảm áp lực và thể tích cuối thì tâm trương của thất nghĩa là *giảm tiền gánh;* Bory (1975) thấy trong một số trường hợp mức giảm tiền gánh này tương đương với việc chích 200 - 300 ml máu. Giãn các tiểu động mạch tuy không nhiều nhưng cũng làm giảm sức cản ngoại vi, nghĩa là *giảm hậu gánh.* Giảm tiền gánh và giảm hậu gánh trong suy tim sẽ cải thiện hoạt động của tim và làm tăng cung lượng tim, giúp cho cơ tim co bóp thuận lợi hơn.

Tính chất dược lý

Trên người bình thường, các nitrat làm giảm áp lực đổ đầy máu vào thất trái, giảm huyết áp, làm tăng tần số tim và tăng thể tích tống máu tâm thu.

Trên bệnh nhân suy tim, liều thấp của thuốc làm giãn tĩnh mạch ngoại vi dẫn đến giảm tiền gánh, giảm áp lực nhĩ phải và áp lực dồn máu về thất, giảm áp lực và thể tích cuối tâm trương của thất; liều cao hơn làm giãn các tiểu động mạch, giảm sức cản ngoại vi kể cả giảm áp lực tiểu tuần hoàn. Với việc làm giảm tiền gánh và giảm hậu gánh, thuốc đã làm giảm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

khó thở, làm tăng thể tích tống máu tâm thu (tuy không nhiều), cải thiện được chức năng thất trái cả tâm thu lẫn tâm trương; huyết áp và tần số tim ít thay đổi với thuốc. Chiche (1978) thấy một liều 10 mg isosorbid dinitrat ngậm dưới lưỡi cũng có thể làm giảm áp lực mao mạch phổi nhanh chóng và làm giảm hoặc làm ngừng việc thoát dịch từ mao mạch vào các phế nang trong phù phổi cấp tính.

Các nitrat cũng đã được chứng minh có khả năng ức chế tăng sinh ở các tế bào cơ tim và thành mạch (Garg và Hassid, 1989; Calderone và cs, 1998), như vậy tham gia làm giảm quá trình tái cấu trúc thất và phì đại thất (McDonald và cs, 1993; Jugdutt và Khan, 1994), làm giảm dòng máu phụt ngược qua van hai lá hậu quả của giãn vòng van do giãn thất trái (Boltwood và cs, 1983), ức chế tiểu cầu kết dính và kết tập trên nội mạc thành mạch đã bị tổn thương (Lam và cs, 1988; Diodati và cs, 1990; Loscalzo, 1992; Luscher, 1992).

Tác dụng phụ

- Giãn mạch ngoại vi làm da bừng đỏ nhất là ở ngực và mắt (dễ gây tăng tiết dịch làm tăng nhãn áp), đau đầu.

- Buồn nôn, hạ huyết áp nhất là ở người già.

- Liều cao gây methemoglobin máu.

Chỉ định

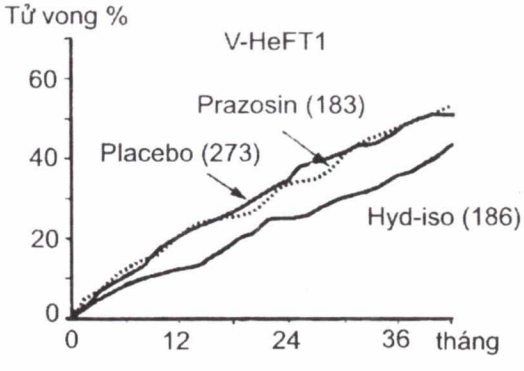
- *Suy tim cấp tính:* nên dùng sớm các nitrat trong xử trí phù phổi cấp tính để làm giảm áp lực tiểu tuần hoàn, giảm nhanh ran ẩm ở phổi và tình trạng khó thở.

- *Suy tim mạn tính:* thường được chỉ định khi bệnh nhân ở độ III, nhất là độ IV theo NYHA.

Chưa thấy có nghiên cứu dùng nitrat đơn thuần trong suy tim mạn tính mà chỉ thấy có 3 nghiên cứu dùng nitrat phối hợp với hydralazin:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nghiên cứu V-HeFT I *(Veterans Administration Vasodilator Heart Failure Trial, 1986)* trên 642 bệnh nhân suy tim có EF <45% đang được dùng thuốc lợi tiểu và digoxin, các bệnh nhân được dùng thêm hydralazin 300 mg + isosorbid dinitrat 160 mg/ngày so sánh với prazosin 20 mg/ngày và placebo, theo dõi trung bình 2,3 năm; kết quả cho thấy so với placebo thì phối hợp hydralazin + nitrat đã làm giảm 34% tử vong sau 2 năm (25,6% vs 34,3%, p <0,028), giảm 36% sau 3 năm (36,2% vs 46,9%), phân số tống máu thất trái theo phương pháp dùng đồng vị phóng xạ tăng lên 2,9% sau 8 tuần (p <0,001) và 4,2% sau 1 năm (p <0,001); các kết quả với prazosin không khác biệt so với placebo.



Hình 1.6. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu V-HeFT I

Nghiên cứu VHeFT II tiếp theo (1991) trên 804 bệnh nhân suy tim độ II và độ III theo NYHA có EF <45%, ngoài các thuốc quy ước được phân ra dùng phối hợp hydralazin (75 mg x 4 lần/ngày) + isosorbid dinitrat (40 mg x 4 lần/ngày) so sánh với enalapril (10 mg x 2 lần/ngày), theo dõi trung bình 2,5 năm thấy phối hợp hydralazin + nitrat làm giảm tử vong tuy chưa bằng enalapril (25% vs 18%, p = 0,016) nhưng từ tuần

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thứ 13 lại làm tăng khả năng gắng sức hơn (p <0,05), tăng phân số tống máu hơn (p <0,03); sau 3 năm sự khác biệt mới không có ý nghĩa thống kê.

- Nghiên cứu A-HeFT *(African american Heart Failure Trial (2004)* trên 1.050 bệnh nhân Mỹ da đen bị suy tim độ III và độ IV, các bệnh nhân đã được dùng thuốc lợi tiểu (90%), các chất ức chế men chuyển (70%) hoặc các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II (17%), các chất ức chế thụ thể β (74%); các bệnh nhân đều được dùng thêm isosorbid dinitrat 20 mg + hydralazin 37,5 mg so sánh với placebo trong trung bình 10 tháng; kết quả cho thấy các thuốc giãn mạch đã làm giảm 43% tử vong chung so với placebo (6,2% vs 10,2%, p = 0,01), làm giảm 33% số lần vào viện do suy tim tiến triển xấu (16,4% vs 24,4%, p = 0,001), cải thiện chất lượng sống nhiều hơn (p = 0,02). Nghiên cứu này đã được kết thúc sớm vì kết quả tốt đã đạt được

Hiện nay, các nitrat thường được dùng cho các bệnh nhân suy tim độ III và độ IV theo NYHA đã được dùng các thuốc quy ước (kể cả các chất ức chế men chuyển) nhưng chưa đủ hiệu lực, có thể dùng đơn thuần hay phối hợp với hydralazin. ACC/AHA năm 2005 khuyến cáo không nên dùng hydralazin - isosorbid dinitrat trước khi dùng hay dùng thay các chất ức chế men chuyển.

- Các nitrat cũng còn được chỉ định trong suy chức năng tâm trương để làm giảm áp lực tiểu tuần hoàn.

Chống chỉ định

- Các thể suy tim không có tăng tiền gánh vì dễ gây giảm cung lượng tim.

- **Huyết áp tâm thu <90 mmHg**

- Khi có tăng nhãn áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều và cách dùng

- *Phù phổi cấp tính:* dùng Natispray hay Nitromint spray xịt vào miệng 2 lần và cứ 5 - 10 phút/lần thì chỉ sau vài lần xịt có thể làm giảm hẳn rên ẩm ở phổi và tình trạng khó thở. Trong trường hợp rất nặng, truyền tĩnh mạch nitroglycerin (*Lenitral)* 30 mg pha trong 500 ml dung dịch glucose đẳng trương, điều chỉnh tốc độ truyền để huyết áp không giảm quá 20 - 30 mmHg, áp lực mao mạch phổi không dưới 14 mmHg, liều thông thường 20 - 50 µg/phút, liều này có thể tăng dần cứ 5 - 10 phút. Khi thật cần thiết, có thể tiêm bolus tĩnh mạch 1,5 mg hoặc 3 mg trong 30 giây đến 1 phút sau đó truyền tĩnh mạch tiếp tục với liều 1 - 2 mg/giờ, theo dõi mạch và huyết áp.

Nitroglycerin dạng viên ngậm dưới lưỡi cũng cho hiệu lực nhanh: cứ 5 - 10 phút/lần trong 15 - 20 phút có thể làm giảm hẳn rên ẩm ở phổi và tình trạng khó thở.

- *Suy tim mạn tính:* nên dùng các thuốc uống có tác dụng kéo dài như pentaerythrityl tetranitrat (*Peritrat* 80 mg), hoặc nitroglycerin chậm (*Lenitral* 2,5 mg), isosorbid 5-mononitrat (*Imdur SR* 30 - 60 mg), isosorbid dinitrat (*Risordan LP* 20 - 40 mg) ... Liều dùng 1 - 2 viên/ngày.

Dùng các nitrat liên tục trong ngày và lâu dài dễ có tình trạng *"thoát thuốc"* (échappement) hay nhờn thuốc làm mất hiệu lực, vì vậy mỗi ngày cần có một thời gian khoảng 8 - 10 giờ không có thuốc này. Một số giả thuyết về nguyên nhân của tình trạng "thoát thuốc": (1) do cạn kiệt dự trữ -SH hoặc thiếu men glutathion-S-reductase cần thiết để chuyển hóa các nitrat, (2) do hậu quả của tăng thể tích huyết tương nội mạch, (3) do hoạt hóa các cơ chế làm co mạch như hệ giao cảm, hệ RAA đáp ứng với hiệu ứng giãn mạch của thuốc, (4) do lớp nội mạc thành mạch gia tăng sản xuất endothelin cũng như tăng tiết anion superoxyd làm bất hoạt NO... Một số giải pháp đã được đề xuất để hạn chế tình trạng "thoát thuốc" như phối hợp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

với các chất ức chế men chuyển, nhất là với captopril có nhóm -SH tự do trong công thức hóa học vừa là thuốc giãn mạch vừa bổ sung nhóm -SH, dùng đồng thời thuốc lợi tiểu để làm giảm thể tích huyết tương, dùng phối hợp với hydralazin, thuốc này vừa làm giãn mạch vừa tác động như một chất chống oxy-hóa ngăn cản sự hình thành các anion superoxyd (Bauer và Fung, 1991; Gogia và cs, 1995)... Tuy nhiên, các biện pháp trên vẫn chưa giải quyết được cơ bản, ý kiến chung là để đảm bảo hiệu lực của các nitrat, trong ngày nên có một khoảng thời gian 8 - 10 giờ không có thuốc.

Chú ý :

- Không dùng nitrat cùng sildenafil (Viagra), tadalafil, vardenafil vì làm hạ huyết áp đột ngột có thể gây tai biến mạch vành cấp. Chỉ được dùng nitrat sau khi ngừng các thuốc đó ít nhất 24 giờ.

HYDRALAZIN

Hydralazin là loại thuốc gây giãn động mạch được dùng trong điều trị suy tim.

Biệt dược: có 2 dạng thuốc được dùng:

- Hydralazin (*Apresolin, ống* 20 mg).

- Dihydralazin (*Nepressol,* viên và ống 25 mg); tác dụng mạnh gấp 4 lần hydralazin.

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa; nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 - 2 giờ.

- Đường thoái giáng chủ yếu là acetyl-hóa ở gan với men N-acetyl-transferase; quá trình này nhanh hay chậm tùy từng người, nếu chậm thì dễ gây tai biến nhiễm độc nguy hiểm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Đào thải theo nước tiểu: 80 - 90% liều dùng được đào thải trong nước tiểu 24 giờ.

- Thời gian bán thải 2 - 8 giờ.

Tác dụng của thuốc bắt đầu sau 45 phút, kéo dài 6 - 8 giờ.

Cơ chế tác động

Hydralazin gây giãn trực tiếp cơ trơn thành động mạch, đặc biệt là các tiểu động mạch với hậu quả là làm giảm sức cản ngoại vi, giảm hậu gánh; hydralazin ít có tác dụng trên cơ trơn thành tĩnh mạch, không có tác dụng trực tiếp đối với cơ tim và hệ giao cảm.

Tính chất dược lý

- Thuốc làm giảm sức cản ngoại vi, giảm hậu gánh dẫn đến giảm thể tích cuối tâm trương thất trái, giảm áp lực mao mạch phổi (tuy chỉ giảm nhẹ), cải thiện chức năng tống máu của thất trái và làm tăng cung lượng tim.

Khác với người bình thường, ở bệnh nhân suy tim, huyết áp và tần số nhịp tim ít thay đổi, mức tiêu thụ oxy của cơ tim cũng không thay đổi. Hydralazin còn làm giãn mạch thận, qua đó làm tăng cung lượng thận tuy không làm tăng độ lọc cầu thận, làm tăng cả cung lượng não và các phủ tạng trong ổ bụng nếu huyết áp không bị giảm nhiều.

Tác dụng phụ

- Đôi khi gây đau bụng, buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, xung huyết niêm mạc mũi; nhịp nhanh, huyết áp giảm, lúc này chỉ cần giảm liều, ít khi phải ngừng thuốc.

- Ở bệnh nhân hẹp van hai lá có thể gây tăng áp lực động mạch phổi.

- Dùng lâu dài, có thể thấy hội chứng lupus ban đỏ nhưng thường xảy ra với liều cao >200 mg/ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Suy tim có tăng sức cản ngoại vi, giảm cung lượng tim nhiều trong lúc tiền gánh bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ. Người ta hay dùng trong những thể tăng huyết áp có biến chứng suy thất trái, có thể dùng trong giai đoạn đầu của nhồi máu cơ tim cấp tính; hydralazin còn được dùng trong nhồi máu cơ tim có biến chứng thủng vách hoặc hở van hai lá do tổn thương cơ nhú, thuốc sẽ làm thất trái tống máu dễ dàng hơn và làm giảm lượng máu phụt vào thất phải hay vào nhĩ trái.

- Trong suy tim mạn tính, hydralazin thường được dùng phối hợp với nitrat cho các bệnh nhân suy tim độ III và độ IV theo NYHA đã được dùng các thuốc quy ước nhưng chưa có hiệu quả. Đã có 3 nghiên cứu dùng hydralazin/nitrat: đó là các nghiên cứu V-HeFT I *(Veterans Administration Vasodilator Heart Failure Trial, 1986)* trên 642 bệnh nhân suy tim có EF <45%, V-HeFT II (1991) trên 804 bệnh nhân suy tim độ II – III, nghiên cứu A-HeFT *(African american Heart Failure Trial (2004)* trên 1.050 bệnh nhân Mỹ da đen bị suy tim độ III và độ IV *(xem trang 89)*.

Chống chỉ định

- Suy mạch vành.

- Hẹp van hai lá.

- Bệnh lupus ban đỏ.

Liều và cách dùng

- Liều dùng phải cao hơn so với liều điều trị bệnh tăng huyết áp, với dihydralazin *(Nepressol)* nên cho vào khoảng 50 - 75 mg x 4 lần/ngày; để tránh tai biến, nên bắt đầu bằng liều nhỏ, ngày đầu uống 2 lần, mỗi lần 1/2 viên 25 mg rồi tăng dần trong 2 tuần tới liều có hiệu lực.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Đường tiêm dành cho những trường hợp cấp tính, tiêm tĩnh mạch chậm hay tiêm bắp thịt 10 - 25 mg.

NATRI NITROPRUSSIAT

Natri nitroprussiat là loại thuốc gây giãn cả động mạch và tĩnh mạch được dùng rất sớm trong điều trị suy tim.

Biệt dược: *Nipride, Nitriate* lọ 50 mg bột đông khô.

Dược động học

- Thuốc uống không được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa nên phải dùng qua đường tiêm tĩnh mạch.

- Sau khi tiêm, thuốc được hóa giáng dần thành cyanur trong hồng cầu và các mô.

- Gan chuyển hóa cyanur lưu hành thành thiocyanat nhờ có men rhodanase. Thiocyanat được đào thải trong nước tiểu.

- Thời gian bán thải của thuốc rất ngắn, 2 - 3 phút nên tác dụng rất chóng hết.

Cơ chế tác động

Natri nitroprussiat gây giãn trực tiếp cơ trơn thành động mạch và tĩnh mạch.

Tác dụng xảy ra mạnh và tức thì nhưng cũng hết nhanh chóng, trong vòng 3 - 5 phút.

Tính chất dược lý

Natri nitroprussiat có tác dụng:

- Làm giảm áp lực tĩnh mạch, giảm áp lực dồn máu vào thất dẫn đến giảm thể tích cuối thì tâm trương thất trái.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Làm giảm sức cản ngoại vi, giảm áp lực động mạch chủ, dẫn đến giảm thể tích cuối thì tâm thu thất trái.

Trong suy tim, thể tích cuối thì tâm thu thất trái giảm nhiều hơn nên thể tích tâm thu tăng và cung lượng tim tăng. Frankoual (1979) thấy cung lượng tim tăng tới 17%, Miller và cs (1980) thấy thể tích tâm thu tăng tới 20%, Armstrong và cs (1980) thấy cung lượng tim tăng như với phentolamin và trinitrin.

Tác dụng phụ

- Làm hạ huyết áp nhiều, nhịp tim nhanh nếu dùng liều không đúng.

- Nếu chuyển hóa natri nitroprussiat bị cản trở, dễ có ứ đọng cyanur và thiocyanur gây nhiễm độc.

- Dùng lâu dài, có thể thấy methemoglobin máu.

Chỉ định

Natri nitroprussiat được dùng làm thuốc giãn mạch trong điều trị suy tim cấp tính có cung lượng tim thấp, sức cản ngoại vi tăng.

Thuốc còn được dùng trong:

- Hội chứng có cung lượng thấp sau mổ tim.

- Bệnh hở van động mạch chủ nặng: thuốc làm giảm nhẹ đóng máu phụt ngược, cải thiện chức năng thất trái.

Chống chỉ định

- Giảm thể tích máu lưu hành, hạ huyết áp.

- Trạng thái nhiễm toan.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Suy gan, suy thận chức năng, suy tuyến giáp.

Thận trọng dùng ở phụ nữ có thai, ở trẻ em.

Liều và cách dùng

- Truyền tĩnh mạch: hòa 50 mg bột đông khô trong 5 ml nước cất, sau đó cho vào 500 ml dung dịch glucose 5% để truyền. Thuốc pha xong phải dùng ngay, để quá 4 giờ sẽ bị hỏng; nếu chuyển thành màu nâu đen, xanh thì không được dùng. Liều có hiệu lực vào khoảng 0,2 - 2 µg/kg/phút, trung bình là 50 µg/phút; không dùng quá 100 mg trong 24 giờ.

Theo dõi huyết áp, nhịp tim trong khi tiêm truyền.

- Nếu dùng thuốc liên tục trong 48 giờ, phải kiểm tra nồng độ cyanur và thiocyanat trong máu.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ MEN CHUYỂN

Các chất ức chế men chuyển được đưa vào điều trị bệnh tăng huyết áp từ đầu những năm 1980. Do phát hiện có vai trò của hệ renin-angiotensin-aldosteron trong cơ chế sinh bệnh của suy tim nên nhóm thuốc này đã được sử dụng và hiện đã trở thành một trong các thuốc hàng đầu trong điều trị hội chứng này-.

Phân loại

Các thuốc được phân vào 3 nhóm theo cấu trúc hóa học:

- Các chất có nhóm thiol (-SH) như captopril.

- Các chất không có phospho, có 1 chức acid và 1 chức este như benazepril, enalapril, imidapril, perindopril, quinapril, ramipril ... Các chất này là tiền thuốc (pro-drug), vào trong cơ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thể phải được chuyển thành các chất chuyển hóa có hoạt tính như benazeprilat, enalaprilat, perindoprilat, quinaprilat, ramiprilat ...

- Các chất không có phospho, có hai chức acid: lisinopril.

Dược động học

(xem trang 437)

Cơ chế tác động trong suy tim

Hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAA) tham gia vào các cơ chế thích ứng khi xảy ra suy tim, các nghiên cứu đều thấy nồng độ angiotensin II tăng cao trong huyết tương của các bệnh nhân có hội chứng này.

Angiotensin II là một chất co mạch rất mạnh đồng thời có tác dụng kích hoạt vỏ thượng thận tiết ra aldosteron làm tăng tái hấp thu nước và natri ở ống thận, kích hoạt hệ giao cảm tăng tiết catecholamin và vùng dưới đồi - yên tiết ra arginin-vasopressin, hormon này cũng tham gia làm co mạch và làm tăng tái hấp thu nước ở ống góp của thận. Angiotensin II còn kích thích tăng sinh các đơn vị co cơ và chất collagen trong tế bào làm phì đại thất và thành mạch máu, thúc đẩy xơ hóa mô kẽ và là chất khởi động quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Với thận, angiotensin II trực tiếp làm tăng tái hấp thu nước và natri ở ống lượn gần và thông qua aldosteron làm tăng tái hấp thu natri ở ống lượn xa; angiotensin II còn làm tăng sinh các mô gian mạch, về lâu dài có thể gây xơ cầu thận. Các nghiên cứu còn cho thấy angiotensin II gây nhiều rối loạn chức năng nội mạc thành mạch làm tăng tiết các chất co mạch như endothelin-1 ... và làm giảm tiết các chất giãn mạch như EDRF/NO ..., hoạt hóa các phân tử kết dính và các chất trung gian gây viêm, hoạt hóa monocyt - đại thực bào và tiểu cầu, kích thích nội mạc phóng thích PAI-1 (là chất ức chế plasminogen hoạt hóa), chất này ức

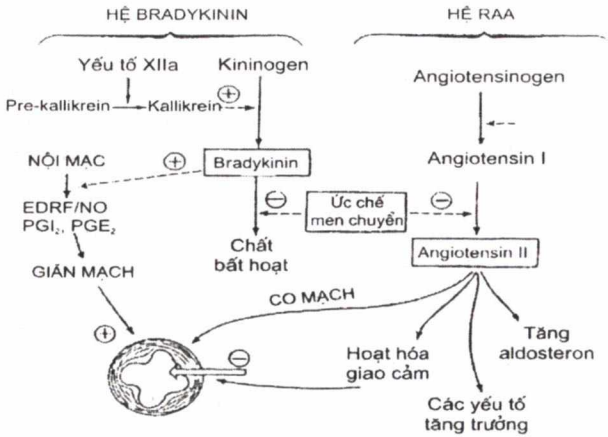
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chế hoạt động của t-PA (là chất hoạt hóa plasminogen từ các mô) nên dễ sinh ra huyết khối. Angiotensin II được hình thành từ angiotensin I nhờ tác động của men chuyển là một carboxypeptidase (giống kininase II), men này còn có nhiệm vụ thoái giáng bradykinin là một chất giãn mạch thành một chất không có hoạt tính.

Khi suy tim xảy ra, hệ RAA đã được huy động tham gia trong cơ chế thích ứng thần kinh - nội tiết để làm co mạch ngoại vi nhằm bảo đảm được cung lượng tim và huyết áp đã bị suy giảm. Trước mắt, cơ chế thích ứng này là cần thiết để giúp cho tim đáp ứng được nhu cầu hoạt động của cơ thể nhưng nếu kéo dài (vì nguyên nhân gây suy tim chưa được giải quyết cơ bản) thì sẽ gây nên nhiều biến đổi không có lợi liên quan đến cấu trúc cơ tim và mạch máu và lại làm nặng thêm suy tim: máu trở về tim nhiều hơn do co tĩnh mạch càng làm tăng tiền gánh, sức cản ngoại vi tăng hơn do co các tiểu động mạch càng làm tăng hậu gánh, tăng sức căng thành thất làm giãn thất và phì đại thất nhiều hơn, tăng công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim cùng với giảm cung lượng vành làm cho suy tim ngày càng trở nên phức tạp; noradrenalin, angiotensin II và các cytokin, các gốc tự do xuất hiện về sau còn tác động trực tiếp gây độc đối với tế bào cơ tim và các tế bào nội mạc thành mạch.

Các chất ức chế men chuyển đã cản trở việc hình thành angiotensin II là một chất gây co mạch, đồng thời ức chế việc thoái giáng bradykinin là một chất giãn mạch; bradykinin tồn tại trong máu sẽ thúc đẩy nội mạc thành mạch tăng tiết EDRF/NO và các prostaglandin PGI_2 và PGE_2, các chất này cũng đều làm giãn mạch; do không có angiotensin II nên vỏ thượng thận không tăng tiết aldosteron để tăng tái hấp thu nước và natri, hệ giao cảm bớt tăng hoạt tính nên giảm tiết catecholamin, vùng dưới đồi - yên cũng không tiết ra arginin-vasopressin nữa.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 1.7. Tác động của các chất ức chế men chuyển

Tính chất dược lý

Các chất ức chế men chuyển làm giãn cả động mạch lẫn tĩnh mạch, do đó làm *giảm cả hậu gánh lẫn tiền gánh*. Trên bệnh nhân suy tim, nhóm thuốc này làm tăng cung lượng tim, làm giảm nhu cầu về oxy và giảm công của cơ tim; dùng lâu dài, các thuốc còn phục hồi chức năng nội mạc thành mạch bị rối loạn (Drexler và cs, 1995; Bijlstra và cs, 1995 ...), tác động trên tái cấu trúc thất làm giảm giãn thất và phì đại thất, hạn chế tình trạng xơ cơ tim và có thể có hiệu lực dự phòng rối loạn nhịp tim, đột tử đồng thời làm giảm phì đại thành mạch. Đối với thận, nhóm thuốc này chống lại tác động của angiotensin II làm co tiểu động mạch cầu thận (nhất là với tiểu động mạch đi khỏi cầu thận) nên làm tăng lợi tiểu (Hollenberg, 1982), dùng lâu dài còn ngăn ngừa dày màng đáy cầu thận và giảm nhẹ quá trình xơ hóa thận (Cooper, 1998, Gilbert và cs, 1998).

Nhóm thuốc này không gây rối loạn chuyển hóa lipid, glucose. Dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu thải kali, nhóm thuốc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

này cũng làm bớt đào thải kali, cho phép không phải dùng liều cao thuốc lợi tiểu tránh được các rối loạn điện giải, ngoài ra lại là một phối hợp hợp lý vì thuốc lợi tiểu thải kali dùng lâu dài lại kích hoạt hệ RAA.

Tác dụng phụ

- Có thể thấy rối loạn tiêu hóa nhẹ, rối loạn vị giác, mẩn ngứa, phát ban, phù vận mạch, mệt mỏi.

- Ho khan, dai dẳng xảy ra ở một số bệnh nhân (3 - 12% , có khi nhiều hơn), có thể buộc phải ngừng thuốc, có lẽ do ảnh hưởng của tăng nồng độ bradykinin trong huyết tương. Trong nhóm thuốc này, imidapril đã được chứng minh ít gây ho hơn.

- Trên bệnh nhân suy tim, tụt huyết áp với những liều đầu tiên có thể gặp từ 2,2% theo nghiên cứu SOLVD (1991) đến 13,3% theo nghiên cứu của Di Carlo và cs (1983), chỉ riêng nghiên cứu của nhóm Captopril Multicenter Research (1993) lại thấy tới 33,3% số bệnh nhân bị tụt huyết áp. Ở những bệnh nhân này, huyết áp tâm thu giảm tới >20 mmHg, huyết áp tâm trương giảm >10 mmHg, tình trạng này dễ xảy ra khi bệnh nhân bị giảm natri máu (<130 mmol/l), mất nước (do dùng thuốc lợi tiểu kéo dài, liều cao...), nếu huyết áp cơ sở thấp, khi đứng, ở người già ... Mets và cs (1992) trên 97 bệnh nhân suy tim có tuổi trung bình 84 được dùng captopril 6,25 mg thấy huyết áp tâm thu giảm >15% trong khoảng 60 phút đầu tiên ở 54% số bệnh nhân, trong số đó 5% có mức giảm >30% (33 - 44%) *(Lancet 1992. 339: 1487)*.

Về các loại thuốc dùng, MacFadyen và cs (1991) trên 48 bệnh nhân suy tim đã ngừng thuốc lợi tiểu 24 - 48 giờ, cho uống 1 liều duy nhất perindopril 2 mg, hoặc captopril 6,25 mg, hoặc enalapril 2,5 mg so sánh với placebo thấy huyết áp giảm với captopril và enalapril (p = 0,012) và giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê với perindopril; với enalapril thời gian huyết

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

áp giảm tối đa đến chậm hơn so với captopril (5 giờ so với 1,5 giờ) và kéo dài hơn (10 giờ so với 3 giờ) *(Br. Heart J. 1991. 66: 206-11)*. Nghiên cứu của Rahman, Navookarasu và cs (1999) trên 80 bệnh nhân suy tim thấy perindopril 2 mg gây hạ huyết áp với những liều đầu tiên ít nhất, rồi đến enalapril 2,5 mg, lisinopril 2,5 mg, captopril 6,25 mg *(Int. J. Clin. Pract. 1999. 53: 25-30)*.

Trong quá trình dùng thuốc, hạ huyết áp vẫn có thể xảy ra, vì vậy cần được theo dõi huyết áp thường xuyên.

- Tăng creatinin máu có thể xảy ra ngay trong những ngày đầu dùng thuốc do thuốc làm mất tình trạng co tiểu động mạch đi khỏi cầu thận của angiotensin II dẫn đến giảm độ lọc cầu thận và làm tăng creatinin máu. Tình trạng này gặp ở các bệnh nhân suy tim nặng, bị mất nước, giảm khối lượng tuần hoàn như khi dùng thuốc lợi tiểu dài ngày nhưng creatinin máu chỉ tăng tạm thời vì sau đó giảm sức cản ngoại vi do thuốc sẽ làm tăng cung lượng tim và cung lượng thận bảo đảm độ lọc cầu thận và creatinin máu trở lại bình thường. Chỉ với các bệnh nhân đã bị suy thận trước đó, các chất ức chế men chuyển có thể gây đợt suy thận cấp tính.

- Tăng kali máu có thể xảy ra trong quá trình dùng thuốc trên bệnh nhân suy tim nhưng dễ thấy ở các bệnh nhân có suy thận kèm theo hoặc dùng thêm thuốc lợi tiểu giữ kali như spironolacton, vì vậy cần định kỳ kiểm tra kali máu.

Chỉ định

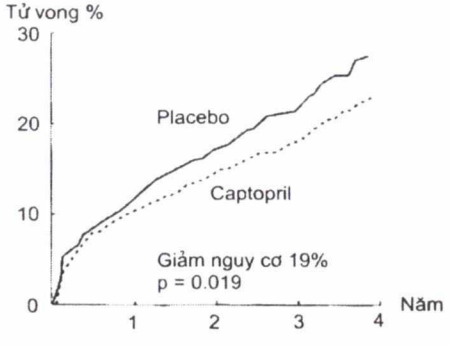
- Suy tim mạn tính.

Các chất ức chế men chuyển hiện được xem là thuốc dùng điều trị hàng đầu cho các bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu với phân số tống máu thất trái giảm dù chưa có biểu hiện lâm sàng; nhóm thuốc cũng được dùng cho các bệnh nhân chỉ có rối loạn chức năng tâm trương đơn thuần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nhiều nghiên cứu lâm sàng lớn từ cuối thập kỷ 80 đến nay đều cho thấy hiệu lực của nhóm thuốc này đã làm giảm được nhu cầu vào viện và làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong, cải thiện được chất lượng cuộc sống cho các bệnh nhân,:

- *Captopril:* nghiên cứu SAVE *(Survival and Left Ventricular Enlargement, 1992)* trên 2.231 bệnh nhân đã bị suy tim sau nhồi máu cơ tim, có EF ≤40%, ngoài các thuốc quy ước được dùng thêm captopril (12,5 đến 50 mg x 3 lần/ngày) so sánh với placebo, theo dõi trung bình 42 tháng, kết quả cho thấy thuốc làm giảm 19% tử vong chung (20% vs 25%, p = 0,019), 21% tử vong tim mạch (p = 0,014), 37% tiến triển sang suy tim (p <0,001), 25% tái phát nhồi máu cơ tim (p = 0,015).

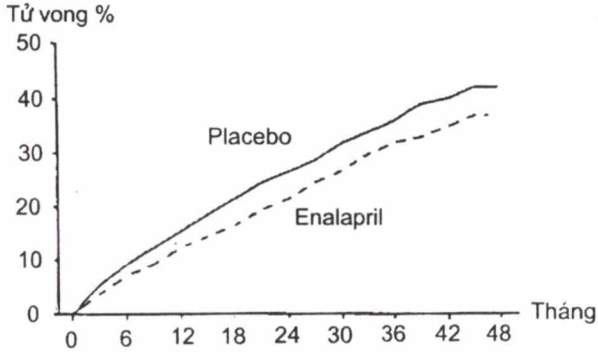


Hình 1.8. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu SAVE

- *Enalapril:* nghiên cứu CONSENSUS *(Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, 1987)* trên 253 bệnh nhân suy tim độ IV theo NYHA, ngoài các thuốc quy ước được dùng thêm enalapril (2,5 - 40 mg/ngày, trung bình 18,5 mg/ngày) so sánh với placebo, theo dõi đến 20 tháng, thấy thuốc đã làm giảm được 40% tử vong ở tháng thứ 6 (p = 0,002) và 31% sau 1 năm (p = 0,001).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nghiên cứu VHeFT II *(Veterans Administration Vasodilator Heart Failure Trial, 1991)* trên 804 bệnh nhân suy tim độ II và độ III có EF <45%, ngoài các thuốc quy ước được dùng thêm enalapril 20 mg/ngày so sánh với phối hợp hydralazin 300 mg + isosorbid dinitrat 160 mg/ngày, theo dõi trung bình 2,5 năm, các tác giả thấy enalapril làm giảm lần lượt 33,6%, 28,2%, 14% và 10,3% nguy cơ tử vong sau 1, 2, 3 và 4 năm, enalapril làm giảm tử vong nhiều hơn hydralazin + nitrat (p = 0,016) và làm giảm tử vong ở ngay cả trên bệnh nhân chỉ giảm nhẹ EF.



Hình 1.9. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu SOLVD điều trị

Nghiên cứu SOLVD với nhánh điều trị *(Studies of Left Ventricular Dysfunction - Treatment Study, 1991)* trên 2.569 bệnh nhân suy tim độ II và độ III, có EF ≤35%, ngoài các thuốc quy ước được dùng thêm enalapril 2,5 - 5 mg x 2 lần/ngày, tăng dần lên liều tối đa 10 mg x 2 lần/ngày nếu không có phản ứng phụ (trung bình 16,6 mg/ngày) so sánh với placebo, theo dõi trung bình 41,4 tháng cho thấy thuốc làm giảm được 16% tử vong chung (35,2% vs 39,7%, p = 0,0036), 22% tử vong do suy tim tiến triển xấu (p = 0,0045), nếu tính chung cả tử vong và vào viện do suy tim thì giảm 26% nguy cơ (p <0,0001).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nghiên cứu SOLVD với nhánh dự phòng *(Prevention Study, 1992)* trên 4.228 bệnh nhân có bệnh tim, EF ≤35% nhưng chưa có triệu chứng suy tim, ngoài các thuốc quy ước được dùng thêm enalapril 5 - 20 mg/ngày so sánh với placebo, theo dõi trung bình 37,4 tháng; kết quả cho thấy enalapril làm giảm tuy chưa đủ ý nghĩa thống kê 8% tử vong chung (14,8% vs 15,8%) và 12% tử vong do tim mạch (12,6% vs 14,1%) nhưng lại làm giảm 37% nguy cơ xuất hiện suy tim (20,7% vs 30,2%, p <0,001), làm chậm thời gian xuất hiện suy tim (8,3 tháng vs 22,3 tháng).

Nghiên cứu X-SOLVD (2003) tiếp tục các nghiên cứu trên, theo dõi các bệnh nhân dùng enalapril tới năm thứ 12 thấy đời sống của các bệnh nhân ở nhánh SOLVD dự phòng được kéo dài thêm 9,2 năm (p = 0,05), ở nhánh SOLVD điều trị được kéo dài thêm 8,6 năm (p = 0,03) so với placebo.

- *Fosinopril:* nghiên cứu FEST *(Fosinopril Efficacy/Safety Trial, 1996)* trên 308 bệnh nhân suy tim vừa và nặng được dùng fosinopril 10 - 40 mg/ngày so sánh với placebo trong 12 tuần, kết quả cho thấy thuốc làm tăng thời gian gắng sức (tuy p = 0,10), làm giảm các tai biến tim mạch (p = 0,001), giảm khó thở (p = 0,017), cải thiện độ suy tim (p = 0,008), giảm số lần phải vào viện vì suy tim (3% vs 12%, p = 0,002).

- *Imidapril*: nghiên cứu của Van Veldhuisen và cs (1998) trên 244 bệnh nhân suy tim độ II và độ III, ngoài các thuốc quy ước được dùng thêm imidapril so sánh với placebo thấy sau 12 tuần với các liều 2,5 - 5 và 10 mg/ngày thuốc đã cải thiện các dấu hiệu lâm sàng, làm tăng khả năng gắng sức (p <0,05) nhất là với liều 10 mg (p = 0,018), hiệu lực của thuốc tương quan thuận với liều dùng, hoạt tính men chuyển bị ức chế như nhau ở cả 3 liều, nồng độ ANP và BNP trong huyết tương giảm trong khi noradrenalin, aldosteron và endothelin không thay đổi *(J. Am. Coll. Cardiol. 1998. 32: 1811-8)*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Lisinopril:* nghiên cứu của Chalmers và cs (1987) trên 130 bệnh nhân suy tim đang dùng digoxin và/hoặc thuốc lợi tiểu, được dùng thêm lisinopril liều 5 mg tăng dần lên 10 hoặc 15 mg/ngày so sánh với placebo trong 12 tuần; kết quả cho thấy nhóm lisinopril cải thiện được thời gian gắng sức rõ rệt so với nhóm placebo, phân số tống máu EF% cũng tăng (8% vs 2%, p <0,01), cải thiện được độ suy tim *(J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987. 9 (Suppl. 3): S89-S93).* Nghiên cứu ATLAS *(Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival, 1994)* trên 3.164 bệnh nhân suy tim từ độ II đến độ IV có EF ≤30% so sánh liều thấp lisinopril 2,5 - 5 mg/ngày với liều cao 32,5 - 35 mg/ngày, thuốc được dùng trong khoảng 4 năm; kết quả cho thấy liều cao làm giảm 12% tử vong chung và nhu cầu vào viện so với liều thấp (p = 0,002), riêng với tử vong tim mạch thì liều cao làm giảm 10% song sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê (p =0,073), nhu cầu vào viện do suy tim giảm 24% (p = 0,002); các tác dụng phụ thấy như nhau ở cả 2 nhóm.

- *Perindopril:* nghiên cứu của Squire và cs (1996) trên 513 bệnh nhân có tuổi trung bình 61, bị suy tim chủ yếu ở độ II và độ III, ngoài các thuốc quy ước được dùng thêm perindopril 2 mg/ngày trong 2 tuần rồi tăng lên 4 mg/ngày có so sánh với placebo; các đợt đánh giá được tiến hành ở các tháng thứ 6, 12, 30, kết quả đều cho thấy thuốc làm tăng khả năng gắng sức, cải thiện độ suy tim, giảm chỉ số tim/lồng ngực (tất cả với p <0,001), không có sự khác biệt qua các lần kiểm tra; huyết áp, tần số tim, creatinin máu đều trong giới hạn bình thường. Perindopril cũng cải thiện được chức năng nội mạc động mạch bị suy giảm trong suy tim như trong nghiên cứu của Thuillez và cs (1994) trên mô hình chuột bị suy tim khi gây đáp ứng giãn mạch với acetylcholin, nhất là ở các động mạch nhỏ trong khi natri nitroprussiat lại không có tác dụng đó.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nghiên cứu của chúng tôi (Phạm Tử Dương, Vũ Đình Hải và cs, 1995) cũng dùng perindopril cho 62 bệnh nhân suy tim độ II và độ III trong 3 tháng, thấy thuốc cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng, không còn bệnh nhân ở độ III, tăng khả năng hoạt động thể lực, giảm chỉ số khối lượng cơ thất trái trên siêu âm tim. Năm 2003, nghiên cứu EUROPA *(European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease, 2003)* tiến hành trên 12.218 bệnh nhân suy vành ổn định có tuổi trung bình 60 (65% có tiền sử nhồi máu cơ tim), được dùng perindopril 8 mg/ngày so sánh với placebo trong khoảng 4,2 năm cho thấy perindopril đã làm giảm được 39% số bệnh nhân vào viện vì suy tim (p = 0,002).

- *Quinapril:* nghiên cứu của Rieger (1990) trên 225 bệnh nhân suy tim độ II và III, ngoài các thuốc quy ước được dùng quinapril với các liều 5 - 10 - 20 mg x 2 lần/ngày so sánh với placebo, các tác giả thấy ở tuần thứ 6 và thứ 13, các liều thuốc trên đều làm tăng khả năng gắng sức của bệnh nhân so với placebo, liều 10 và 20 mg cho kết quả tốt hơn, không có khác biệt giữa 2 liều này; thuốc cải thiện được các triệu chứng lâm sàng cho 70% số bệnh nhân ở độ III, 28% số bệnh nhân ở độ II *(J. Vardiovasc. Pharmacol. 1990. 15 [Suppl. 2]: S41-S46)*. Theo dõi lâu dài ở 189 bệnh nhân (70% với liều 5 mg, số còn lại với liều ≤20 mg) thấy 49% có đáp ứng lâm sàng ổn định ở tháng thứ 3, 67% ở tháng thứ 12, 64% ở tháng thứ 15, độ suy tim được cải thiện.

Nghiên cứu TREND *(Trial on Reversing Endothelial Dysfunction, 1996)* để kiểm tra chức năng nội mạc động mạch vành, tiến hành trên 129 bệnh nhân suy vành, tuổi trung bình 59, có hẹp >50% lòng mạch khi chụp X quang, các bệnh nhân đều có huyết áp bình thường, chức năng thất trái còn tốt và không có rối loạn lipid máu; kết quả cho thấy quinapril 40 mg/ngày dùng trong 6 tháng đã cải thiện được rối loạn chức năng nội mạc động mạch vành đã bị suy yếu khi gây đáp ứng giãn mạch với acetylcholin so với placebo (p = 0,002).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Ramipril:* nghiên cứu AIRE *(Acute Infarction Ramipril Efficacy, 1993)* trên 2.006 bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim, ngoài các thuốc quy ước được dùng thêm ramipril 5 - 10 mg/ngày so sánh với placebo, theo dõi trung bình 15 tháng, thấy thuốc làm giảm 27% nguy cơ tử vong chung (17% vs 23%, p = 0,002), 19% tai biến tim mạch kể cả nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong (28% vs 34%, p = 0,008). Nghiên cứu này sau được tiếp tục, mang tên AIREX *(Aire Extension Study, 1997),* các tác giả theo dõi 603 bệnh nhân trong số bệnh nhân trên tiếp tục dùng ramipril, sau trung bình 59 tháng thấy tử vong giảm 36% (p = 0,002) ở nhóm dùng thuốc so với placebo.

- *Trandolapril:* nghiên cứu TRACE *(Trandolapril Cardiac Evaluation, 1995)* trên 1.749 bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim, có rối loạn chức năng thất trái trên siêu âm được phân ra dùng sớm trandolapril 1 - 4 mg/ngày so sánh với placebo trong 4 năm thấy thuốc làm giảm 22% nguy cơ tử vong (34,7% vs 42,3%, p <0,001), giảm 24% đột tử, giảm 25% tử vong do tim mạch và 29% tiến triển sang suy tim nặng.

Phân tích tổng hợp của Garg và Yusuf (1995) dựa vào 32 nghiên cứu trên 7.105 bệnh nhân suy tim theo dõi ít nhất trong 10 tuần (54% được theo dõi >3 tháng) cho thấy so sánh với placebo, các chất ức chế men chuyển đã làm giảm đáng kể tử vong chung (OR 0,77, 95% CI 0,67-0,88, p <0,001), làm giảm tiêu chí chung bao gồm tử vong và số lần phải vào viện vì suy tim nặng hơn, lợi ích nhiều nhất là với các bệnh nhân có phân số tống máu thấp <25% và các bệnh nhân tử vong do tiến triển xấu của suy tim, có xu hướng làm giảm đột tử do rối loạn nhịp tim và tử vong do nhồi máu cơ tim, làm giảm cả tần suất nhồi máu cơ tim tái phát, có xu hướng làm giảm đột tử và các tai biến tắc nghẽn mạch.

Phân tích tổng hợp của Abdulla và cs (2004) dựa trên 13 nghiên cứu tiến hành trên 2.003 bệnh nhân suy tim (độ II = 50%,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

độ III = 40%) tuổi 55 - 67 cho thấy nhóm thuốc này làm tăng thời gian gắng sức với p = 0,003 sau 4 tuần và p = 0,0008 sau 12 tuần so với placebo tuy mức gắng sức tăng không nhiều *(Eur. J. Heart Fail. 2004. 6: 927-35).*

Hiện nay *các chất ức chế men chuyển được coi là thuốc hàng đầu trong điều trị suy tim*, đã được đưa vào trong các khuyến cáo và các phác đồ điều trị suy tim ở các nước. Ngay từ độ I theo NYHA và khi chỉ mới có rối loạn chức năng thất trên siêu âm tim, chưa có triệu chứng lâm sàng mà trước đây không có chỉ định dùng thuốc, nhóm thuốc này đã cho thấy có khả năng làm chậm quá trình tiến triển sang suy tim có triệu chứng lâm sàng, nhận xét này được chứng minh rõ trong nhiều nghiên cứu nhất là các nghiên cứu SOLVD dự phòng, SAVE và TRACE. Các chất ức chế men chuyển cũng được chỉ định trong điều trị các bệnh nhân chỉ có rối loạn chức năng tâm trương đơn thuần.

Chống chỉ định

- Huyết áp tâm thu <90 mmHg, sốc tim.

- Hẹp động mạch thận 2 bên, hẹp động mạch thận trên bệnh nhân có 1 thận.

- Phù vận mạch khi đã dùng nhóm thuốc này.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận, không dùng khi creatinin máu >265 µmol/l, kali máu >5,5 mmol/l.

Không dùng cho phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Dưới đây là liều dùng một số thuốc, có tham khảo Khuyến cáo của Hội Tim châu Âu về suy tim mạn tính năm 2005:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.10. Liều dùng các chất ức chế men chuyển

Thuốc	Biệt dược	Liều khởi đầu	Liều duy trì
Captopril	*Captopril*	6,25 mg x 3 lần/ngày	25 – 50 mg x 3 lần/ngày
Benazepril	*Cibacene*	2,5 mg	5 - 10 mg x 2
Enalapril	*Renitec*	2,5 mg	5 - 10 mg
Imidapril	*Tanatril*	2,5 mg	5 - 10 mg
Lisinopril	*Zestril*	2,5 mg	5 - 20 mg
Perindopril	*Coversyl*	2 mg	4 mg
Quinapril	*Accupril*	2,5 - 5 mg	5 - 10 mg
Ramipril	*Triatec*	1,25 - 2,5 mg	2,5 - 5 mg
Trandolapril	*Odrik*	1 mg	2 - 4 mg

- Khi chuẩn bị dùng các chất ức chế men chuyển, nên ngừng thuốc lợi tiểu mạnh trong vài ngày, ít nhất trong 24 giờ.

- Liều thuốc dùng trong điều trị suy tim thường thấp hơn so với liều dùng trong bệnh tăng huyết áp kể cả liều duy trì. Khởi đầu từ liều nhỏ, tránh đứng trong 2 - 3 giờ sau khi uống thuốc, theo dõi huyết áp và tác dụng phụ trong 3 giờ với captopril, trong 6 giờ với các thuốc khác nhất là với những bệnh nhân có huyết áp tâm thu thấp 90 - 100 mmHg. Sau đó tăng liều thuốc dần từng tuần nhưng cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng của thuốc và tình hình huyết động trước khi quyết định tăng liều. Trong quá trình dùng thuốc cũng nên thăm dò liều có hiệu lực.

Liều dùng như vậy đã đủ hiệu lực trong điều trị suy tim chưa ? liều cao hơn có hiệu lực nhiều hơn liều được khuyến cáo không ? Các nghiên cứu ATLAS, NETWORK và ACHIEVE đã

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

được tiến hành để giải đáp câu hỏi đó: nghiên cứu ATLAS (2001) trên 3.164 bệnh nhân suy tim độ II đến độ IV theo NYHA so sánh liều thấp lisinopril 2,5 - 5 mg/ngày với liều cao 32,5 - 35 mg/ngày, thuốc được dùng trong trung bình 4 năm; kết quả cho thấy liều cao làm giảm 12% tiêu chí chung bao gồm tử vong chung và nhu cầu vào viện so với liều thấp (p = 0,002), riêng với tử vong do tim mạch thì liều cao chỉ làm giảm 10%, sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê; nghiên cứu NETWORK (1998) trên 1.532 bệnh nhân suy tim cũng ở độ II đến độ IV thăm dò 3 liều enalapril 2,5 mg x 2, 5 mg x 2 và 10 mg x 2 lần/ngày trong 6 tháng, kết quả cho thấy tiêu chí chung là sự xuất hiện tai biến tim mạch đầu tiên (như tử vong, nhập viện, đợt tiến triển xấu của suy tim) ở các nhóm lần lượt là 12,3%, 12,9% và 14,7%, riêng tử vong lần lượt là 4,2%, 3,3% và 2,9%, sự khác biệt giữa các nhóm chưa đủ ý nghĩa thống kê.

Các nghiên cứu trên cho thấy liều cao có lẽ tốt hơn liều thấp mặc dù liều thấp vẫn có hiệu quả nhưng vẫn chưa đủ thuyết phục người dùng. Người ta còn e ngại liều cao làm tăng bradykinin trong máu nhiều hơn, có thể gây ho nhiều hơn và cũng còn chưa rõ sự dung nạp thuốc về lâu dài ở bệnh nhân suy tim như thế nào. Trong tương lai vẫn cần những nghiên cứu tiếp theo để xác định liều thực sự có hiệu lực.

- Theo dõi các chất điện giải và chức năng thận sau 1 - 2 tuần dùng thuốc, sau khi thay đổi liều cho đến khi ổn định, rồi định kỳ cứ 3 - 6 tháng một lần.

- Trong quá trình điều trị, nên phối hợp với thuốc lợi tiểu thải kali (nhưng chỉ dùng liều thấp), nhất là ở bệnh nhân có dấu hiệu giữ nước, sự phối hợp thuốc này là có lợi. Chỉ được dùng thuốc lợi tiểu giữ kali như spironolacton trong trường hợp bệnh nhân bị giảm kali máu kéo dài.

- Ngừng các chất ức chế men chuyển đột ngột có thể làm tình trạng lâm sàng xấu đi nhanh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chú ý:

- Có thể dùng cùng digitalis, các chất ức chế thụ thể β, các chất chẹn thụ thể AT_1 của angiotensin II, các chất giãn mạch như hydralazin, nitrat ...

- Không được dùng cùng các thuốc có kali (Kaleorid ...), các thuốc lợi tiểu giữ kali (ngoài spironolacton đã có hướng dẫn riêng) tránh nguy cơ tăng kali máu.

- Không dùng cùng các thuốc chống viêm không steroid, các thuốc này ức chế tổng hợp prostaglandin giãn mạch và làm ứ nước và natri.

- Các thuốc an thần kinh và thuốc loại imipramin vì làm tăng tác dụng hạ huyết áp và có thể gây hạ huyết áp khi đứng, với các thuốc có lithium vì làm tăng nồng độ thuốc này trong máu.

*** Các chất ức chế men chuyển và aspirin**

Việc sử dụng đồng thời aspirin với các chất ức chế men chuyển đã được một số tác giả chứng minh là không có lợi. Hall và cs (1992) thấy aspirin làm giảm hiệu lực trên huyết động của các chất ức chế men chuyển ở bệnh nhân suy tim nặng, Spaulding và cs (1998) cũng thấy như vậy, tình trạng này không xảy ra với clopidogrel. Nguyen, Aursnes và Kjekhsus (1997) khi phân tích nghiên cứu CONSENSUS II trên các bệnh nhân có nhồi máu cơ tim cấp có nhận xét enalapril có liên quan đến việc giảm tử vong ở tháng thứ 6 cho các bệnh nhân không dùng cùng aspirin từ đầu và tỷ lệ tử vong này tăng ở các bệnh nhân dùng cùng aspirin (p = 0,047). Al-Khadra và cs (1998) phân tích các nghiên cứu SOLVD trên các bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái thấy mặc dù cả enalapril lẫn aspirin đều làm giảm nguy cơ tử vong nhưng ở phân nhóm bệnh nhân được dùng phối hợp cả 2 thuốc này thì hiệu lực lại không bằng phân nhóm chỉ dùng enalapril không có aspirin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nhận xét này cũng phù hợp với nhận xét trước đó của một số tác giả khi phân tích các phân

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhóm có dùng thêm aspirin trong các nghiên cứu SAVE và AIRE (Cleland và cs, 1995-1997). Các tác giả cho rằng, các chất ức chế men chuyển làm cho bradykinin không bị thoái giáng, nồng độ bradykinin tăng sẽ hoạt hóa phospholipase A_2 làm tế bào nội mạc thành mạch tăng tổng hợp NO và prostacyclin giãn mạch; cơ chế tác động của aspirin là ức chế hoạt tính cyclo-oxygenase nên đã ngăn cản sự hình thành prostacyclin ở các tế bào nội mạc, như vậy aspirin đối lập với các tác dụng phụ thuộc bradykinin của các chất ức chế men chuyển nên đã làm giảm hiệu lực của các thuốc đó.

Tuy nhiên, Van Wijngaarden và cs (1994) trên các bệnh nhân suy tim chủ yếu ở các độ II và III theo NYHA đang được dùng captopril lại có nhận xét việc bổ sung aspirin với liều 236 mg không làm thay đổi huyết động; các tác giả không thấy nồng độ prostaglandin tăng với các chất ức chế men chuyển, nồng độ này cũng không giảm đi khi cho thêm aspirin. Evans và cs trên mô hình chó được gây suy tim nhận xét liều aspirin 325 mg không gây tác động có hại trên huyết động hoặc trên đáp ứng thần kinh - nội tiết, huyết áp trung bình, áp lực mao mạch phổi và sức cản ngoại vi giảm như nhau ở các nhóm dùng enalapril đơn thuần hay dùng enalapril phối hợp với aspirin. Schmailzl và cs (1996) cũng không thấy tác động bất lợi trên huyết động khi phối hợp các chất ức chế men chuyển với liều aspirin <100 mg/ngày. Guazzi và cs (1998) thấy ở bệnh nhân tăng huyết áp vừa và nặng đang dùng enalapril 20 mg x 2 lần/ngày, nếu cho phối hợp aspirin 300 mg/ngày thì hiệu lực hạ áp bị giảm ≥20%, nhưng nếu chỉ cho aspirin 100 mg/ngày thì không thấy tình trạng đó *(Clin. Pharmacol. Ther. 1998. 63: 79-86)*. Các tác giả cho rằng aspirin liều thấp ức chế chủ yếu sự hình thành thromboxan A_2 mà không tác động đến sự hình thành prostacyclin, về vấn đề này Weksler và cs từ năm 1992 đã thấy liều thấp aspirin 40 - 80 mg/ngày ức chế 77 - 95% sự hình thành thromboxan A_2 của tiểu cầu nhưng chỉ ức chế được 35 - 38% sự hình thành prostacyclin của nội mạc thành mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cho đến nay vẫn chưa có kết luận cuối cùng về sự tương tác giữa 2 loại thuốc này. Trên thực tế lâm sàng, nếu cần phải dùng aspirin cùng với các chất ức chế men chuyển như trong trường hợp suy tim sau nhồi máu cơ tim để dự phòng cả tái phát nhồi máu cơ tim thì chỉ nên dùng aspirin với liều thấp (liều thông dụng 100 mg/ngày cũng đã được chứng minh có hiệu lực) hoặc thay aspirin bằng các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác.

CÁC CHẤT CHẸN CÁC THỤ THỂ AT_1 CỦA ANGIOTENSIN II

Còn được gọi là các chất đối kháng các thụ thể AT_1 của angiotensin II. Các chất này liên kết đặc hiệu với các thụ thể AT_1 là các thụ thể chịu trách nhiệm phần lớn tác dụng sinh lý của angiotensin II, ngăn cản không cho angiotensin II bám vào vị trí đó, vì vậy làm mất hiệu lực của angiotensin II. Losartan là chất tổng hợp đầu tiên được đưa vào lâm sàng, dùng theo đường uống; sau này lại có thêm candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, valsartan.

Biệt dược

- Candesartan: *Atacand,* viên 16 - 32 mg.
- Irbesartan: *Aprovel,* viên 75 - 150 mg.
- Losartan: *Cozaar*, viên 50 mg.
- Telmisartan: *Micardis,* viên 40 - 80 mg.
- Valsartan: *Diovan*, viên 80 mg.

Dược động học

(xem trang 451)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất dược lý

Các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II làm cho angiotensin II không còn hiệu lực nên làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi. Các chất này đã làm giãn cả động mạch lẫn tĩnh mạch, do đó làm giảm cả hậu gánh lẫn tiền gánh; lợi ích trên tái cấu trúc cơ tim và thành mạch tương tự như với các chất ức chế men chuyển nên có tác dụng tốt trong điều trị suy tim mạn tính.

Khác với các chất ức chế men chuyển, các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II không làm ứ đọng bradykinin nên không gây ho dai dẳng và phù.

Tác dụng phụ

- Có thể thấy chóng mặt, buồn nôn.

- Thuốc ít làm hạ huyết áp với liều đầu tiên nhưng có thể gây hạ huyết áp nhiều ở bệnh nhân mất nước (như khi dùng thuốc lợi tiểu liều cao và kéo dài).

- Có thể làm tăng nhẹ kali máu và các men gan.

Chỉ định

- Suy tim mạn tính.

Các chất chẹn thụ thể AT_1 của angiotensin II thường được khuyến cáo dùng thay thế cho các chất ức chế men chuyển khi bệnh nhân không dùng được nhóm thuốc này vì các tác dụng phụ như ho, phù vận mạch ... Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành và đã chứng minh được hiệu lực của nhóm thuốc trong điều trị suy tim:

Losartan: nghiên cứu ELITE *(Evaluation trial of Losar-tan in the Elderly Study, 1997)* trên 722 bệnh nhân lứa tuổi ≥65, bị suy tim từ độ II đến độ IV theo NYHA, có EF ≤40%, dùng losartan 50 mg/ngày so sánh với captopril 50 mg × 3 lần/ngày

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trong 48 tuần; kết quả nghiên cứu cho thấy losartan làm giảm 32% nguy cơ tử vong và/hoặc số lần vào viện so với captopril nhưng sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê (9,4% vs 13,2%, p = 0,075), riêng với tử vong chung thì giảm tới 46% (4,8% vs 8,7%, p = 0,035), với đột tử giảm 64% (p <0,05); không thấy sự khác biệt giữa các bệnh nhân có suy thận nhẹ (creatinin máu <220 µmol/l) ở cả 2 nhóm, dùng losartan không bị ho như với captopril.

Nghiên cứu ELITE-II được tiếp tục sau đó (2000) với 3.152 bệnh nhân có tuổi trung bình 71,5 bị suy tim độ II đến độ IV, EF ≤40% (trung bình 31%) theo dõi trong 1,5 năm nhưng kết quả cho thấy mặc dù losartan được dung nạp tốt ở người cao tuổi, cải thiện được cuộc sống nhất là ở những bệnh nhân nặng, ít tác dụng phụ so với captopril nhưng lại không thấy có khác biệt về tử vong (17,7% vs 15,9%, p = 0,16) và về đột tử (9,0% vs 7,3%, p = 0,08).

. *Candesartan:* nghiên cứu STRETCH *(Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan cilexetil in Heart Failure, 1999)* trên 844 bệnh nhân tuổi trung bình 62 bị suy tim độ II và độ III, có EF 30 - 45% đang dùng các thuốc quy ước, được phân ngẫu nhiên dùng thêm candesartan cilexetil 4 - 8 - 16 mg/ngày so sánh với placebo trong 12 tuần cho thấy candesartan đã kéo dài thời gian gắng sức so với placebo, mức độ phụ thuộc vào liều dùng (p <0,0463 với liều 16 mg/ngày), cải thiện chỉ số khó thở - mệt (p <0,001), có xu hướng làm giảm độ suy tim theo NYHA (p >0,05), làm giảm chỉ số tim/lồng ngực trên phim X quang (p <0,05). Liều 8 và 16 mg/ngày làm giảm được nồng độ aldosteron huyết tương.

Nghiên cứu RESOLVD *(Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction, 1999)* trên 768 bệnh nhân suy tim có tuổi trung bình 63, chủ yếu ở độ II và độ III theo NYHA phân ra dùng (1) candesartan 4 - 8 - 16 mg/ngày hoặc (2) enalapril 10 mg x 2 lần/ngày hoặc (3) phối

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hợp cả hai loại thuốc trên, theo dõi trong 43 tuần, kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa 3 nhóm về khả năng gắng sức, độ NYHA hoặc chất lượng cuộc sống; ở nhóm 3, phân số tống máu có xu hướng tăng hơn 2 nhóm 1 và 2; tỷ lệ tử vong ở 3 nhóm lần lượt là 6,1%, 3,7% và 8,7% nhưng sự khác biệt cũng chưa có ý nghĩa.

Nghiên cứu CHARM *(Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity, 2003)* trên 7.601 bệnh nhân suy tim độ II đến độ IV dùng candesartan được phân làm 3 nhánh: (1) nhánh CHARM-Alternative với 2.028 bệnh nhân có EF <40% không dùng được các chất ức chế men chuyển, (2) nhánh CHARM-Added với 2.548 bệnh nhân có EF <40% đang dùng các chất ức chế men chuyển, (3) nhánh CHARM-Preserved với 3.025 bệnh nhân có EF >40%, tất cả các bệnh nhân được dùng candesartan 24 mg/ngày so sánh với placebo trong trung bình 37 tháng; kết quả cho thấy tử vong tim mạch + số lần vào viện vì suy tim giảm rõ ở 2 nhánh đầu so với placebo (33% vs 40% ở nhánh 1, p = 0,0004; 38% vs 42% ở nhánh 2, p = 0,011), và không có khác biệt ở nhánh thứ 3 (22% vs 24%, p = 0,051); candesartan có lợi ích rõ với bệnh nhân bị suy tim có EF <40%, tử vong chung ở 2 nhóm EF <40% giảm 12% (p = 0,018). Không thấy có khác biệt về kết quả khi dùng cùng các chất ức chế thụ thể β.

– *Irbesartan:* nghiên cứu của Havranek và cs trên 218 bệnh nhân suy tim độ II đến độ IV có EF <40% được phân ra dùng irbesartan với các liều 12,5 - 37,5 - 75 - 150 mg có so sánh với placebo trong 12 tuần cho thấy với các liều 75 - 150 mg, thuốc cải thiện được huyết động thể hiện qua việc làm giảm áp lực mao mạch phổi (lần lượt -5,3 và -5,9 mmHg), không làm thay đổi đáng kể tần số tim và nồng độ noradrenalin huyết tương, làm hạn chế được tiến triển xấu của suy tim (5,5% với liều 75 - 150 mg và 13,9% với các liều thấp hơn *(J. Am. Coll. Cardiol. 1999. 33. 5:1174-81).*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nghiên cứu của Tonkon và cs (2000) được tiến hành trên 109 bệnh nhân suy tim nhẹ và vừa đang được dùng các thuốc quy ước kể cả các chất ức chế men chuyển, phân ra dùng thêm irbesartan 150 mg so sánh với placebo, sau 12 tuần điều trị các tác giả thấy irbesartan đã làm tăng thời gian gắng sức, tăng phân số tống máu thất trái, giảm nhẹ tỷ số tim/lồng ngực trên phim X quang trong khi vẫn thấy tăng nhẹ ở nhóm placebo, giảm các đợt tiến triển xấu của suy tim (12% vs 21%) *(Int. J. Clin. Pract. 2000. 54: 11-18).*

- *Telmisartan:* nghiên cứu REPLACE *(Replacement of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition, 2001)* trên các bệnh nhân suy tim độ II và độ III, có EF ≤40% đang ổn định với enalapril 20 mg/ngày, thuốc lợi tiểu, một số có dùng thêm digoxin, việc thay thế enalapril bằng telmisartan 10 - 80 mg/ngày trong 12 tuần không làm thay đổi khả năng gắng sức của bệnh nhân và không làm tiên lượng suy tim xấu đi.

- *Valsartan:* nghiên cứu Val-HeFT *(Valsartan Heart Failure Trial, 2001)* trên 5.010 bệnh nhân suy tim độ II đến độ IV có EF <40% (trung bình 26%) đang dùng các thuốc quy ước (trong đó 92,7% dùng các chất ức chế men chuyển) được phân ra dùng thêm valsartan 160 mg x 2 lần/ngày hoặc placebo, theo dõi trong 2 năm, kết quả cho thấy valsartan làm giảm 13,2% tiêu chí chung gồm tử vong + số lần vào viện (28,8% vs 32,1%, p = 0,009) và 24% số lần vào viện do tiến triển xấu của suy tim so với placebo, nếu tính riêng tử vong thì chưa thấy có sự khác biệt (19,7% vs 19,4%, p >0,05). Trong phân nhóm có dùng các chất ức chế thụ thể β thì các tác giả thấy tử vong cao hơn phân nhóm không dùng thuốc này.

Nghiên cứu VALIANT *(Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial, 2003)* trên 14.703 bệnh nhân nhồi máu cơ tim (60% có tổn thương thành trước) bị suy tim, tuổi trung bình 65, có EF trung bình 35%, các bệnh nhân được phân ra dùng valsartan 320 mg hoặc captopril 150 mg, hoặc valsartan

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

160 mg + captopril 150 mg, theo dõi trung bình 24,7 tháng; kết quả cho thấy tử vong chung không khác biệt giữa 3 nhóm (lần lượt là 19,9%, 19,5% và 19,3%), cũng không có khác biệt về tử vong do tim mạch, tái phát nhồi máu cơ tim và số lần vào viện, kết quả với những bệnh nhân dùng hoặc không dùng cùng các chất ức chế thụ thể β tương tự như nhau; về tác dụng phụ, hạ huyết áp gặp nhiều hơn với valsartan, số bệnh nhân phải ngừng thuốc do tác dụng phụ là 5,8% với valsartan, 7,7% với captopril và 9% với phối hợp valsartan + captopril.

Một số tác giả cho rằng các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II nên được chỉ định khi bệnh nhân không dùng được các chất ức chế men chuyển vì tác dụng phụ như ho, phù vận mạch ... nhưng với hiệu lực tương tự như nhau giữa 2 loại thuốc được chứng minh qua các nghiên cứu ELITE-II, RESOLVD, VALIANT, trong suy tim có thể dùng hoặc các chất ức chế men chuyển hoặc các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II. Những nghiên cứu tiếp theo là cần thiết để có kết luận thêm về vấn đề này.

Hội Tim châu Âu trong khuyến cáo về suy tim mạn tính năm 2001 lưu ý nhóm thuốc này có xu hướng bị giảm hiệu lực ở những bệnh nhân đã dùng các chất ức chế thụ thể β. ACC/AHA trong khuyến cáo về suy tim mạn tính năm 2001 cũng khuyên không chỉ định nhóm thuốc này cho các bệnh nhân đang dùng các chất ức chế men chuyển và các chất ức chế thụ thể β. Tuy nhiên, các nghiên cứu CHARM và VALIANT công bố năm 2003 lại cho thấy hiệu lực của thuốc với những bệnh nhân có dùng hoặc không dùng phối hợp với các chất ức chế thụ thể β là tương tự như nhau nên Hội Tim châu Âu năm 2005 lại có ý kiến hiện chưa đủ bằng chứng để cho rằng các phối hợp thuốc này ià không có lợi.

Chống chỉ định

- Hạ huyết áp, truỵ tim mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Hẹp động mạch thận hai bên, hẹp động mạch thận trên bệnh nhân có một thận.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú. Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy gan.

Liều và cách dùng

- Liều thuốc dùng trong điều trị suy tim thấp hơn so với liều dùng trong tăng huyết áp.

- Khởi đầu với liều nhỏ, rồi tăng dần liều từng tuần cho đến khi đạt được hiệu lực điều trị thì giảm xuống liều duy trì.

Dưới đây là liều dùng của các thuốc có tham khảo khuyến cáo năm 2005 về suy tim mạn tính của Hội Tim châu Âu:

Bảng 1.11. Liều dùng các chất chẹn các thụ thể AT_1

Thuốc	Biệt dược	Liều khởi đầu	Liều duy trì
Candesartan	*Atacand*	2 mg	4 - 16 mg
Eprosartan	*Teveten*	200 mg	400 - 800 mg
Irbesartan	*Aprovel*	75 mg	150- 300 mg
Losartan	*Cozaar*	25 mg	50 - 100 mg
Telmisartan	*Micardis*	20 mg	40 - 80 mg
Valsartan	*Diovan*	40 mg	80 - 160 mg

Giảm liều với bệnh nhân bị mất nước nhiều, suy gan.

Chú ý khi phối hợp thuốc với:

- Các muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali vì làm tăng kali máu

- Các thuốc hạ huyết áp vì dễ làm huyết áp giảm nhiều.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Cimetidin vì làm tăng nồng độ thuốc trong máu, phenobarbital làm giảm nồng độ thuốc và các chất chuyển hóa có hoạt tính trong máu.

*** Có nên dùng phối hợp với các chất ức chế men chuyển không ?**

Trong những năm gần đây, nhiều nhà khoa học đã nêu vấn đề này vì các lý do sau đây:

- Trong cơ thể, để hình thành angiotensin II, ngoài con đường men chuyển từ angiotensin I còn có một số con đường khác không cần đến renin và men chuyển vì vậy hiệu lực của các chất ức chế men chuyển dùng lâu dài sẽ bị hạn chế nhất là nếu chỉ dùng liều được khuyến cáo thường là liều thấp. Việc ức chế không đầy đủ angiotensin II sẽ làm tăng nồng độ hormon này trong huyết tương (đã được chứng minh trong một số nghiên cứu) cũng như trong các mô. Như vậy, về lý thuyết việc dùng các chất chẹn thụ thể AT_1 của angiotensin II phối hợp với các chất ức chế men chuyển là hợp lý.

- Trong nghiên cứu CONSENSUS I (1987) trên các bệnh nhân suy tim nặng (độ IV theo NYHA), các tác giả phân tích thấy nếu nồng độ angiotensin II giảm >16 pg/ml thì tử vong trong 6 tháng là 7%, ngược lại nếu nồng độ đó chỉ giảm <16 pg/ml thì tử vong lên đến 21%, có mối tương quan chặt giữa nồng độ hormon này với tử vong ở bệnh nhân suy tim.

- Roigg và cs (1990) trên 70 bệnh nhân suy tim được dùng thuốc ức chế men chuyển, sau 6 tháng 50% số bệnh nhân lại có nồng độ angiotensin II cao trong máu, ở số bệnh nhân này, tiến triển xấu của suy tim và tử vong xảy ra nhiều hơn.

- Trong nghiên cứu V-HeFT II (1991) trên các bệnh nhân suy tim, enalapril làm giảm nồng độ noradrenalin trong huyết tương nhiều hơn phối hợp hydralazin - isosorbid dinitrat; tuy nhiên sau 24 tháng không còn thấy sự khác biệt, như vậy lúc này enalapril không còn hiệu lực làm giảm hormon này nữa.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Trong nghiên cứu SAVE (1992), các dữ liệu về siêu âm tim ở các bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim xuyên thành được dùng captopril cho thấy sau 12 tháng tình trạng giãn thất trái lại tương tự như ở nhóm placebo, không còn rõ hiệu lực của captopril trong vấn đề tái cấu trúc thất trái.

Với những lý do đó, một số tác giả khuyên nên dùng phối hợp 2 nhóm thuốc này. Đã có một số nghiên cứu cho thấy lợi ích của sự phối hợp này:

- Spinale và cs (1996) thực nghiệm trên lợn được gây suy tim thấy phối hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể AT_1 ngăn cản có hiệu lực tác dụng của angiotensin I và II đưa vào bằng đường tiêm và cải thiện tốt các chức năng của mạch máu, sự phân bố cung lượng máu khu vực và sức co bóp cơ tim tốt hơn là với từng thuốc riêng rẽ.

- Hamroff và cs (1999) trên 33 bệnh nhân suy tim thấy phối hợp liều cao thuốc ức chế men chuyển với losartan 50 mg trong 6 tháng đã cải thiện độ suy tim và đáp ứng với gắng sức (làm tăng đỉnh VO_2) khác hẳn so với nhóm placebo.

- Baruch và cs (1999) trên 83 bệnh nhân suy tim cũng thấy khi phối hợp valsartan 80 và 160 mg với thuốc ức chế men chuyển thì những biến đổi về huyết động và nội tiết tốt hơn nhiều so với khi dùng thuốc ức chế men chuyển đơn thuần; áp lực mao mạch phổi giảm chỉ có ý nghĩa khi phối hợp với liều 160 mg valsartan; phối hợp các thuốc được dung nạp tốt trong 89% các trường hợp.

- Nghiên cứu RESOLVD (1999) cũng cho thấy chỉ có phối hợp enalapril 20 mg + candesartan 4 hay 8 mg mới làm giảm có ý nghĩa thể tích thất trái cũng như làm giảm nồng độ BNP huyết tương, chứng tích về sức căng thành thất liên quan đến giãn thất mà enalapril hoặc candesartan dùng đơn thuần không cho kết quả như vậy.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nghiên cứu Val-HeFT (2001) trên 5.010 bệnh nhân dùng valsartan cũng cho thấy sự phối hợp với thuốc ức chế men chuyển làm giảm 13,2% tiêu chí chung gồm tử vong + số lần vào viện và 24% số lần vào viện do tiến triển xấu của suy tim so với placebo.

- Nghiên cứu RAAS *(Randomized Angiotensin receptor Antagonist - ACE inhibitor Study, 1996)* trên 120 bệnh nhân suy tim độ III và độ IV phân ra dùng enalapril 10 mg x 2 lần/ngày, 20 mg x 2 lần/ngày hoặc phối hợp enalapril 10 mg x 2 lần + losartan 50 mg/ngày trong 48 tuần, kết quả cho thấy nồng độ nor-adrenalin huyết tương đều giảm có ý nghĩa nhất là khi tăng liều enalapril hay dùng phối hợp 2 thuốc, nồng độ aldosteron huyết tương chỉ giảm ở nhóm dùng 2 thuốc nhưng chưa thấy cải thiện hơn độ suy tim.

Ý kiến chung hiện nay về vấn đề này là với những trường hợp suy tim mạn tính mà trên lâm sàng các chất ức chế men chuyển hoặc các chất chẹn thụ thể AT_1 thấy ít có hiệu lực thì nên dùng phối hợp cả 2 loại thuốc đó. Trong khuyến cáo năm 2005, Hội Tim châu Âu cũng cho rằng sự phối hợp này là có lợi trong việc ức chế hệ RAA cho các bệnh nhân mà các chất ức chế men chuyển đơn thuần chưa đủ hiệu lực nhưng phải theo dõi chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và kali máu.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ GIAO CẢM β

Các chất ức chế thụ thể giao cảm β là các chất đối kháng tranh chấp, đặc hiệu và có hồi phục đối với tác dụng β của catecholamin nên làm giảm sức co bóp cơ tim. Trong suy tim tâm thu, sức co bóp cơ tim đã bị suy yếu nên về nguyên tắc không chỉ định dùng các chất này.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Năm 1975, Finn Waagstein và cs (Thuỵ Điển) lần đầu tiên công bố kết quả điều trị cho 7 bệnh nhân mắc bệnh cơ tim nguyên phát thể giãn bị suy tim xung huyết trơ với các thuốc quy ước (digitalis, thuốc lợi tiểu), có nhịp tim nhanh kéo dài gây khó chịu, nhịp tim nhanh này chứng tỏ có tăng hoạt tính giao cảm, các tác giả đã dùng thêm practolol hoặc atenolol là các chất ức chế thụ thể giao cảm β với ý định ban đầu là chỉ làm nhịp tim chậm lại hy vọng cải thiện được chức năng bơm của thất trái; kết quả của thăm dò cho thấy các thuốc dùng đã cải thiện được các triệu chứng lâm sàng, làm thoái lui tình trạng phù phổi và làm tăng phân số tống máu. Nhiều nghiên cứu liền sau đó đã được tiến hành để xem xét hiệu lực của nhóm thuốc này: Swedberg và cs (1980) có những nhận xét tương tự trong khi Ikram và cs (1981) với acebutolol, Currie và cs (1984) với metoprolol không thấy kết quả tốt như vậy nhưng Engelmeier và cs (1985) cũng với metoprolol lại thấy ngược lại, Waagstein và cs (1983) thấy nếu ngừng các chất ức chế thụ thể β thì 40% số bệnh nhân có tiến triển xấu đi thậm chí bị đột tử; tuy nhiên các nghiên cứu này chưa đủ sức thuyết phục vì là những nghiên cứu nhỏ, số lượng bệnh nhân còn ít, thời gian theo dõi ngắn lại không có nhóm đối chứng. Nghiên cứu đầu tiên ngẫu nhiên, có đối chứng của Andersson và cs công bố năm 1985 với metoprolol cho thấy cơ tim chịu được các chất ức chế thụ thể β nếu cho thuốc với liều tăng dần, thuốc cải thiện được các triệu chứng lâm sàng và huyết động của các bệnh nhân so với placebo, riêng về tử vong thì sự khác biệt thống kê chưa đủ để khẳng định lợi ích của thuốc đã dùng *(Am. J. Cardiol. 1985. 55: 471-5).*

Từ sau 1985, nhiều nghiên cứu khác đã được tiến hành với quy mô lớn hơn; các thuốc đã được các tác giả lần lượt dùng là practolol, alprenolol, bucindolol, bisoprolol, metoprolol, carvedilol ..., nhất là 3 thuốc sau cùng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.12. Phân loại các chất ức chế thụ thể giao cảm β

Ức chế thụ thể	Không có hoạt tính giao cảm nội tại	Có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA)
$\beta_1 + \beta_2$	Propranolol *(Avlocardyl)* Sotalol *(Sotalex)* Nadolol *(Corgard)* Tertatolol *(Artex)* Timolol *(Timacor)* Carvedilol *(Dilatrend)* * Bucindolol *	Alprenolol *(Aptin)* Carteolol *(Carteol)* Oxprenolol *(Trasicor)* Penbutolol *(Levatol)* Pindolol *(Visken)* Bopindolol *(Sandonorm)* Labetalol *(Trandate)* *
β_1 *(chọn lọc cho tim)*	Atenolol *(Tenormine)* Betaxolol *(Kerlone)* Bisoprolol *(Concor)* Metoprolol *(Betaloc)*	Acebutolol *(Sectral)* Esmolol *(Brevibloc)* Xamoterol Celiprolol *(Celectol)* *

(ức chế cả thụ thể giao cảm α)*

- **Metoprolol** *(Betaloc):* metoprolol là một chất ức chế thụ thể β_1 chọn lọc cho tim (tỷ lệ chọn lọc β_1/β_2 = 20/1):

- Nghiên cứu MDC *(Metoprolol in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy, 1993)* của chính Waagstein và cs trên 383 bệnh nhân có bệnh cơ tim thể giãn bị suy tim độ II và độ III theo NYHA, 94% có EF <40%, 80% được dùng các thuốc digitalis, các chất ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu, nitrat; các bệnh nhân được phân thành 2 nhóm: 1 nhóm dùng thêm metoprolol với liều tăng dần từ 10 đến 100 - 150 mg/ngày (trung bình 108 mg/ngày) và 1 nhóm placebo. Theo dõi trung bình 15 tháng, các tác giả thấy nhóm được dùng thêm metoprolol có đáp ứng tốt như giảm các đợt tiến triển xấu, giảm số lần vào viện, giảm nhu cầu ghép tim, cải thiện phân số tống máu, áp lực mao

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

mạch phổi và thời gian gắng sức; tuy nhiên các tác giả chưa thấy metoprolol làm giảm tỷ lệ tử vong (11,9% vs 10%), riêng với phân nhóm suy tim do bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim thì lại thấy tử vong tăng tuy chưa đủ ý nghĩa thống kê (11,9% vs 10,1%).

- Nghiên cứu MERIT-HF *(Metoprolol Randomized Intervention Trial in Heart Failure, 1999)* được tiến hành sau đó trên 3.991 bệnh nhân có tuổi trung bình 63, bị suy tim từ độ II đến độ IV, có EF ≤40%; ngoài các thuốc quy ước, các bệnh nhân được phân ra dùng metoprolol với liều tăng dần từ 12,5 đến 200 mg/ngày so sánh với placebo; theo dõi 2,4 năm, các tác giả thấy metoprrolol làm giảm được 34% tử vong chung (7,2% vs 11%, p = 0,0009), 38% tử vong do tim mạch (p = 0,0003), giảm cả ở người trẻ và người già, giảm cả ở thể suy tim do hay không do thiếu máu cục bộ cơ tim.

- Bisoprolol *(Concor):* bisoprolol cũng là một chất ức chế thụ thể β_1 chọn lọc cho tim (tỷ lệ chọn lọc β_1/β_2 = 75/1):

. Nghiên cứu CIBIS I *(Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)* năm 1994 trên 641 bệnh nhân 18 - 75 tuổi bị suy tim mạn tính có EF <40%, 95% ở độ III, 5% ở độ IV, tất cả đều được dùng thuốc lợi tiểu, 90% dùng các chất ức chế men chuyển, một số dùng digitalis; các bệnh nhân được phân làm 2 nhóm: 1 nhóm dùng thêm bisoprolol liều bắt đầu từ 1,25 tăng dần lên 5 mg/ngày, 1 nhóm placebo; kết quả sau 2 năm theo dõi thấy bisoprolol cải thiện được các triệu chứng chức năng, giảm số lần vào viện so với placebo, cải thiện được độ suy tim theo NYHA; riêng về tử vong, thuốc có làm giảm 20% nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê (16,6% vs 20,9%, p = 0,22). Nếu tách phân nhóm bệnh cơ tim thể giãn thì thấy bisoprolol làm giảm 50% tử vong (9,4% vs 20%, p = 0,01).

- Nghiên cứu CIBIS II năm 1999 được tiến hành trên 2.647 bệnh nhân có tuổi trung bình 61 bị suy tim độ III (83%) và độ IV,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

có EF ≤35%, ngoài các thuốc quy ước được dùng thêm bisoprolol với liều tăng dần từ 1,25 đến 10 mg/ngày so sánh với placebo; sau 3 năm, các tác giả thấy bisoprolol làm giảm được 32% tử vong chung (11,8% vs 17,3%, p <0,0001), 29% tử vong tim mạch (9% vs 12%, p = 0,0049) và 20% số lần vào viện do suy tim tiến triển (33% vs 39%, p = 0,0006).

. Nghiên cứu CIBIS III công bố năm 2005 tiến hành trên 1.010 bệnh nhân tuổi trung bình 72. bị suy tim từ độ II và độ III, có EF ≤35% đã được ổn định ≥7 ngày (không có dấu hiệu giữ nước), phân ra thành 2 nhóm: nhóm 1 khởi đầu điều trị bằng bisoprolol đơn thuần với liều tăng dần từ 1,25 đến 10 mg/ngày trong 6 tháng đầu rồi phối hợp với enalapril với liều tăng dần từ 2,5 đến 10 mg x 2 lần/ngày trong 6 - 18 tháng tiếp theo, nhóm 2 khởi đầu bằng enalapril đơn thuần trong 6 tháng đầu rồi phối hợp với bisoprolol trong 6 - 18 tháng tiếp theo với liều lượng như với nhóm 1; kết quả của nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tiêu chí chính bao gồm tử vong hoặc tỷ lệ vào viện do mọi nguyên nhân ở nhóm khởi đầu bằng bisoprolol so với nhóm khởi đầu bằng enalapril (HR 0,94 (95% CI 0,77-1,16) cũng như về tử vong tim mạch (HR 0,97, 95% CI 0,67-1,40, p = 0,86), riêng về tỷ lệ vào viện vì suy tim thấy có tăng hơn song cũng chưa có ý nghĩa thống kê (HR 1,25, 95% CI 0,87-1,81, p = 0,23); về tử vong sau 6 tháng (cuối giai đoạn đơn trị liệu) và sau 1 năm ở nhóm đầu thấy có xu hướng giảm lần lượt 28% (HR 0,72, 95% CI 0,42-1,24 p = 0,24) và 31% (HR 0,69, 95% CI 0,46-1,02, p = 0,06) so với nhóm sau, chủ yếu do bisoprolol làm giảm được đột tử. Nghiên cứu này lần đầu tiên cho thấy ở các bệnh nhân suy tim nhẹ và vừa đã ổn định, điều trị suy tim khởi đầu bằng bisoprolol không kém hơn khởi đầu bằng enalapril, như vậy có thể khởi đầu điều trị suy tim bằng một trong 2 thuốc đó.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.13. Tỷ lệ tử vong qua các nghiên cứu

Nghiên cứu	Tử vong nhóm ức chế β	Tử vong nhóm placebo	Tăng giảm (p)	Theo dõi
MDC - Metoprolol	11,9%	10,1%	+19% (NS)	15 tháng
MERIT - Metoprolol			-35%	2,4 năm
CIBIS I - Bisoprolol	16,6%	20,9%	-20% (NS)	21 tháng
CIBIS II - Bisoprolol			-32% <0,001	3 năm
CIBIS III - Bisoprolol			-31% * (NS)	ở tháng thứ 6
ANZ - Carvedilol	9,7%	12,5%	-23% (NS)	18 tháng
US Carvedilol - Carvedilol	2,6%	7,5%	-65% <0,0001	6,5 tháng

*(NS = không ý nghĩa thống kê, * giảm so với nhóm enalapril)*

- Carvedilol *(Dilatrend):* carvedilol là thuốc ức chế các thụ thể giao cảm β_1, β_2 và α_1. Thuốc ức chế mạnh các thụ thể β, có tính ổn định màng, không có hoạt tính giao cảm nội tại; do ức chế các thụ thể α_1 nên thuốc làm giãn mạch, ngoài ra thuốc còn là một chất chống oxy-hoá mạnh, có khả năng chống tăng sinh phì đại; khác với metoprolol và bisoprolol, carvedilol lại không gây rối loạn lipid máu. Nhiều nghiên cứu với carvedilol và thấy thuốc này có hiệu lực thực sự trong việc làm giảm tử vong và cải thiện đời sống cho bệnh nhân.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nghiên cứu ANZ của Australia và Niu Di-lân *(Carvedilol in Congestive Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease, 1997)* trên 415 bệnh nhân suy tim độ II và độ III do nguyên nhân thiếu máu cục bộ cơ tim, có EF <45%, ngoài các thuốc quy ước được dùng thêm carvedilol so sánh với placebo cho thấy sau 12 tháng, chức năng thất trái được cải thiện rõ, phân số tống máu tăng từ 28,4% lên 33,5% trong khi không thay đổi ở nhóm placebo, đường kính cuối tâm trương và cuối tâm thu thất trái nhỏ hơn (p = 0,06 và 0,001) nhưng chưa thấy thay đổi về mức gắng sức, về độ suy tim theo NYHA; sau 18 tháng, tử vong có xu hướng giảm 23% (9,7% vs 12,5%, p >0,05).

- Nghiên cứu của Packer và cs *(US Carvedilol Heart Failure Study, 1996)* theo dõi 6 - 12 tháng trên 1.094 bệnh nhân 18 - 85 tuổi, có EF ≤35%, suy tim đã ≥3 tháng, chia làm 4 nghiên cứu nhỏ căn cứ vào mức độ suy tim:

. Nghiên cứu MILD trên 366 bệnh nhân suy tim nhẹ (85% ở độ II, 15% ở độ III) với liều từ 12,5 đến 50 mg/ngày (100 mg/ngày với người >85 kg),

. Nghiên cứu MOCHA *(Multicenter Oral Carvedilol Heart failure Assessment)* trên 345 bệnh nhân suy tim vừa (46% ở độ II, 52% ở độ III) với liều từ 12,5 đến 50 mg/ngày,

. Nghiên cứu PRECISE *(Prospective Randomized Evaluation on Carvedilol on Symptoms and Exercise)* trên 278 bệnh nhân suy tim vừa và nặng (40% ở độ II, 56% ở độ III, 4% ở độ IV) với liều tới 50 mg/ngày (hoặc 100 mg/ngày cho người >85 kg),

. Nghiên cứu SEVERE trên 105 bệnh nhân suy tim vừa và nặng (86% ở độ III, 13% ở độ IV) với liều tới 50 mg/ngày.

Kết quả chung của 4 nghiên cứu này cho thấy carvedilol đã làm tăng phân số tống máu, cải thiện độ suy tim, giảm 65% tử vong (2,6% vs 7,5% của placebo, p <0,0001) kể cả tử vong do

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

suy tim tiến triển (0,7% vs 3,3%) và đột tử (1,7% vs 3,8%), giảm 26% số lần vào viện vì bệnh tim; nghiên cứu này đã được dừng sớm ở tháng thứ 6,5 do kết quả tốt đã đạt được.

- Các nghiên cứu trên đều có rất ít bệnh nhân suy tim độ IV (từ 2,9% với US Carvedilol đến 16,8% với CIBIS II) nên một nghiên cứu mới của Packer và cộng sự mang tên COPERNICUS *(Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial, 2000)* đã được tiến hành trên 2.289 bệnh nhân suy tim độ IV có EF <25% tại 334 trung tâm; ngoài các thuốc điều trị suy tim quy ước các bệnh nhân được dùng thêm carvedilol so sánh với placebo; theo dõi trung bình 10,4 tháng, các tác giả thấy ở nhóm có carvedilol giảm được 35% nguy cơ tử vong (12,8% vs 19,7%, p = 0,00014). Nghiên cứu này đã được kết thúc sớm trước thời hạn dự kiến vì kết quả tốt với nhóm dùng thuốc.

- Nghiên cứu CAPRICORN *(Carvedilol Post - Infarct Survival Control in LV Dysfunction, 2001)* trên 1.959 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có EF ≤ 40% (trung bình 32,8%) được dùng carvedilol từ 3,125 mg x 2 lần/ngày đến tối đa 25 mg x 2 lần/ngày so sánh với placebo, các bệnh nhân còn được dùng các chất ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu; kết quả theo dõi 1 - 3 năm cho thấy thuốc làm giảm tử vong chung (12% vs 15%, p = 0,031), giảm tử vong tim mạch (11% vs 14%, p = 0,024), giảm nhồi máu cơ tim không tử vong (3% vs 6%, p = 0,014). Doughty và cs phân tích các kết quả về siêu âm tim ở các bệnh nhân này thấy carvedilol đã làm tăng phân số tống máu (+3,8%) ngay tháng thứ 1 có lẽ do hậu quả của giảm tần số tim và giãn mạch, riêng về tái cấu trúc thất trái thì sự thay đổi chỉ thấy từ tháng thứ 6 (thể tích cuối tâm trương thất trái giảm 8,6 ml).

- Năm 2002, nghiên cứu CARMEN *(Carvedilol ACE Inhibitor Remodeling Mild Heart Failure Evaluation)* được tiến hành ở 13 nước châu Âu để thăm dò ảnh hưởng của

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

carvedilol và enalapril đến tái cấu trúc thất trái ở bệnh nhân suy tim: 479 bệnh nhân tuổi trung bình 62 có suy tim vừa (7,5% ở độ I, 65% ở độ II và 27,5% ở độ III), có EF <40%, đã ổn định được 2 tháng, đã được dùng thuốc lợi tiểu và digoxin, phân ra cho dùng thêm (1) phối hợp carvedilol + enalapril, (2) carvedilol đơn thuần và (3) enalapril đơn thuần (liều các thuốc tăng dần đến 25 mg x 2 lần/ngày với carvedilol và 10 mg x 2 lần/ngày với enalapril); kết quả sau 18 tháng cho thấy về các chỉ số thể tích cuối tâm thu và cuối tâm trương thất trái trên siêu âm tim thì phối hợp carvedilol + enalapril làm giảm có ý nghĩa từ tháng thứ 6 so với enalapril đơn thuần (lần lượt p = 0,002 và p = 0,0046), carvedilol đơn thuần thấy tốt hơn so với enalapril đơn thuần nhưng sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê; về tử vong chung và số lần vào viện thì chưa có sự khác biệt rõ giữa 3 cách dùng thuốc. Các tác giả kết luận nên khuyến cáo dùng phối hợp 2 loại thuốc này cho các bệnh nhân suy tim mức độ trung bình đã ổn định.

• Năm 1997, Doughty đã phân tích 24 nghiên cứu trên 3.141 bệnh nhân suy tim xung huyết thấy các chất ức chế thụ thể β dùng cùng các thuốc quy ước đã làm giảm 31% nguy cơ tử vong (2p = 0,0035) và làm giảm tử vong hàng năm từ 9,7% xuống 7,5% so với placebo.

• Năm 2001, Brophy và cs phân tích 22 nghiên cứu trên 10.135 bệnh nhân suy tim thấy OR về tử vong là 0,65, OR về số lần vào viện vì suy tim là 0,64 với các chất ức chế thụ thể β, như vậy cứ 100 bệnh nhân được điều trị trong 1 năm thì thuốc cứu sống thêm 3,8 người và tránh được 4 lần vào viện.

Cơ sở lý luận để giải thích hiện tượng này là thuyết thần kinh - nội tiết trong sự hình thành và tiến triển của suy tim. Người ta đã thấy trong suy tim mạn tính, hệ giao cảm được kích hoạt kéo dài làm nồng độ noradrenalin huyết tương tăng cao, nồng độ càng tăng khi suy tim càng nặng; tăng noradrenalin quá mức và lâu dài là không có lợi cho tế bào cơ tim không những gây độc cho tế bào do làm cho ion Ca^{++} vào

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trong tế bào nhiều hơn mà còn thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis) ... Để tự bảo vệ tránh tác động bất lợi của dư thừa noradrenalin, trong cơ tim đã diễn ra quá trình điều chỉnh với: (1) giảm mật độ các thụ thể giao cảm β_1 ở màng các tế bào cơ tim (Bristow và cs, 1982; Lefkowitz và cs, 1984 ...), (2) giảm hoạt tính của protein Gs là protein hoạt hoá men adenylcyclase để chuyển ATP thành AMP vòng trong khi lại tăng hoạt tính protein Gi là protein ức chế men adenylcyclase (Neuman và cs, 1988; Feldman và cs, 1988; Bohm và cs, 1990; Bristow và cs, 1991 ...), như vậy làm giảm đáp ứng của tế bào với chính các hormon giao cảm (down-regulation). Waagstein và cs trong một nghiên cứu trên 9 bệnh nhân suy tim thấy số lượng các thụ thể β_1 ở cơ tim bình thường là 97 ± 9 fmol/mg protein đã giảm xuống còn 30 ± 3 fmol/mg, số lượng này đã tăng lên 49 ± 7 fmol/mg khi điều trị có dùng thêm metoprolol *(Circulation 1989. 80: 551-63)*. Nghiên cứu của Heilbrunn và cs (1989) cũng thấy như vậy. Merlet và cs đã sử dụng ^{23}I metaiodo-benzyl-guanidin (MIBG) làm chất đánh dấu hoạt tính giao cảm của cơ tim trên 90 bệnh nhân suy tim mạn tính thấy độ thu nhận MIBG của cơ tim thể hiện mật độ các thụ thể β_1 giảm rõ so với người bình thường, mật độ này có giá trị tiên lượng về khả năng sống của bệnh nhân tốt hơn bất cứ thăm dò chuẩn không chảy máu nào khác về chức năng thất trái *(J. Nucl. Med. 1992. 33: 471-77)*.

Các chất ức chế thụ thể β đã làm phục hồi mật độ các thụ thể β_1 ở cơ tim và khả năng đáp ứng với các hormon giao cảm, làm tăng phần noradrenalin quay trở lại các hạt dự trữ ở đầu tận cùng sợi giao cảm hậu hạch, như vậy làm giảm nồng độ hormon đã tăng cao trong huyết tương, chống lại tác dụng có hại của hormon đối với các tế bào cơ tim, làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim, làm tăng tưới máu cơ tim do nhịp tim chậm kéo dài thời kỳ tâm trương, dự phòng được rối loạn nhịp tim và tránh đột tử. Với mạch máu, các chất ức chế thụ thể β cũng làm giảm phì đại thành mạch và giảm sức cản ngoại vi.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Carvedilol là một thuốc trong nhóm này, còn có tác dụng ức chế cả thụ thể giao cảm α_1, chống tăng sinh tế bào và chống oxy-hóa. Liên quan đến stress oxy-hóa trong suy tim, nghiên cứu thực nghiệm của Singh và cs *(Mol. Cell. Biochem. 1995. 147: 77-81)*, của Dhalla và cs *(J. Am. Coll. Cardiol. 1996. 28: 506-14)* cùng một số tác giả khác thấy suy tim làm tăng stress oxy-hóa dẫn đến tăng sinh các gốc tự do và làm giảm các phản ứng chống oxy-hóa của cơ thể, nguyên nhân của tình trạng này được biết là do giảm superoxyd dismutase, glutathion peroxydase là các men đặc hiệu chống các gốc tự do có trong bào tương và ty lạp thể các tế bào cơ tim, do ứ đọng glutathion oxy-hóa đồng thời tăng tình trạng peroxy-hóa lipid trong cơ thể. Chống oxy-hóa lại là có lợi trong điều trị suy tim.

Tác dụng phụ

- Có thể thấy mệt mỏi, mất ngủ, ác mộng, rối loạn tiêu hóa như rát thượng vị, buồn nôn, khô mắt ...

- Nhịp tim chậm lại.

- Giảm sức co bóp cơ tim.

- Cơn hen phế quản do ức chế thụ thể β_2 làm co thắt phế quản.

- Đôi khi có cảm giác lạnh đầu chi kiểu Raynaud hoặc rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

- Có thể gây liệt dương.

- Làm tăng triglycerid và giảm HDL-C máu: các chất có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA) ít có ảnh hưởng hơn.

- Cản trở đáp ứng của catecholamin trong cơ thể khi xảy ra hạ glucose máu.

- Dùng lâu dài có thể gây kháng insulin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

Cho đến nay, các chất ức chế thụ thể β đã chính thức được đưa vào trong phác đồ điều trị suy tim mạn tính ở tất cả các nước, là một trong các thuốc cần thiết như các chất ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu ... Với suy tim mạn tính nặng, còn có thầy thuốc ngần ngại dùng nhưng kết luận của nghiên cứu COPERNICUS cho thấy thuốc đã làm giảm được tới 35% tử vong ở các bệnh nhân suy tim độ IV theo NYHA (p = 0,001), thuốc vẫn có hiệu lực. Hội Tim châu Âu trong năm 2005 cũng khuyến cáo nên dùng cho các bệnh nhân suy tim ổn định từ mức độ nhẹ đến các mức độ vừa và nặng nếu không có chống chỉ định.

Về các nguyên nhân gây suy tim, các nghiên cứu mới được tiến hành trên suy tim do bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, do bệnh cơ tim thể giãn, một số ít hơn do bệnh tăng huyết áp, chưa có đủ thông tin về hiệu lực của thuốc trong suy tim do nguyên nhân các bệnh van tim hoặc do các nguyên nhân khác.

Về các thuốc được dùng, các nghiên cứu cũng chỉ mới tiến hành có hiệu quả với carvedilol, metoprolol và bisoprolol, chưa rõ với các chất ức chế thụ thể β khác. Đã có một nghiên cứu so sánh hiệu lực của carvedilol và metoprolol được công bố:năm 2003, đó là nghiên cứu COMET *(Carvedilol Or Metoprolol European Trial, 2003)* tiến hành trên 3.029 bệnh nhân suy tim có tuổi trung bình 62, EF trung bình 26%, các bệnh nhân được phân ra dùng carvedilol (liều trung bình 42 mg/ngày) và metoprolol (liều trung bình 85 mg/ngày), theo dõi trung bình 58 tháng; kết quả nghiên cứu cho thấy tử vong chung ở 2 nhóm lần lượt là 34% và 40% (giảm 17% so với metoprolol, p = 0,0017), tử vong do tim mạch lần lượt là 29% và 35% (p = 0,0004), không có khác biệt về tuổi, giới, nguyên nhân gây suy tim, phân số tống máu EF, tần số tim ban đầu, huyết áp tâm thu và có đái tháo đường hay không.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Có thể khởi đầu điều trị suy tim mạn tính bằng các chất ức chế thụ thể β không ?

Cho đến gần đây, các khuyến cáo của các Hội Tim mạch đều thống nhất phải khởi đầu điều trị suy tim mạn tính bằng các thuốc quy ước đặc biệt là các chất ức chế men chuyển ... và chỉ được dùng các chất ức chế thụ thể β sau các thuốc đó; lời khuyên này dựa vào kinh nghiệm lâm sàng, chưa có bằng chứng khách quan để chứng minh. Năm 2005, nghiên cứu CIBIS III lần đầu tiên cho thấy ở các bệnh nhân suy tim nhẹ và vừa ổn định, có thể khởi đầu điều trị hoặc bằng bisoprolol, hoặc bằng enalapril, hiệu lực điều trị đều như nhau. Cũng năm 2005, Krum và cs phân tích 6 nghiên cứu có sử dụng các chất ức chế thụ thể β trong điều trị suy tim mạn tính (CIBIS I, CIBIS II, COPERNICUS, MERIT-HF, US Carvedilol và BEST với bucindolol) trên 13.370 bệnh nhân trong đó có 642 bệnh nhân không được dùng các chất ức chế men chuyển (hoặc các chất chẹn thụ thể AT_1) vì nhiều lý do; các tác giả thấy ở nhóm không được dùng các chất ức chế men chuyển, số người chết là 50/347 người được dùng các chất ức chế thụ thể β so với 62/295 người dùng placebo (HR 0,73, 95% CI 0,53-1,92, p = 0,068) trong khi ở nhóm có dùng các chất ức chế men chuyển các con số tương ứng là 867/6.496 và 1.120/6.232 (HR 0,76, 95% CI 0,71-0,83, p <0,001), không có sự khác biệt về hiệu lực của các chất ức chế thụ thể β giữa các nhóm có dùng hay không dùng các chất ức chế men chuyển (p = 0,822).

Như vậy, đã có những bằng chứng bước đầu cho thấy có thể khởi đầu điều trị ngay bằng các chất ức chế thụ thể β.

Các điều kiện để bảo đảm an toàn cho điều trị:

- Hết phù, hết cổ trướng.

- Bệnh nhân phải có tình trạng huyết động ổn định, không bị mất nước (do đã dùng thuốc lợi tiểu dài ngày hoặc dùng liều cao ...) để tránh bị hạ huyết áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Không dùng các thuốc giãn mạch khác như nitrat, nhất là các chất ức chế calci vì dễ làm huyết động không ổn định khi dùng các chất ức chế thụ thể giao cảm β.

- Các chất ức chế thụ thể β phải được khởi đầu bằng liều rất thấp, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong khi dùng thuốc.

Chống chỉ định

- Cơn đau thắt ngực thể Prinzmetal.

- Nhịp chậm <50 ck/phút, hội chứng yếu nút xoang, bloc nhĩ - thất, nhất là độ II và III chưa được cấy máy tạo nhịp.

- Sốc tim, hạ huyết áp nặng (huyết áp tâm thu <90 mmHg).

- Hen phế quản, bệnh phế quản mạn tính tắc nghẽn: có thể dùng loại chọn lọc cho tim vì không tác động đến các thụ thể β_2 nhưng vẫn phải thận trọng.

- Hội chứng Raynaud và rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

- Thể địa dễ bị hạ glucose máu.

- Suy thận: không dùng các thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu như atenolol, sotalol, acebutolol và cả bisoprolol.

- Suy gan nặng, bệnh não do gan: không dùng các chất đào thải chủ yếu qua gan như propranolol, metoprolol, timolol ...

- U tế bào ưa chrom.

Không dùng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú

Liều và cách dùng

- Khởi đầu với liều rất thấp: metoprolol 12,5 mg/ngày, bisoprolol 1,25 mg/ngày, carvedilol 3,125 mg x 2 lần/ngày, theo dõi 1 - 2 giờ sau khi uống thuốc, rồi cứ 2 tuần tăng liều lên gấp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đôi (nếu bệnh nhân chịu được liều trước đó) cho đến liều đạt yêu cầu (với metoprolol có thể là 200 mg, với bisoprolol 10 mg, với carvedilol 25 mg x 2 lần/ngày).

Cần theo dõi diễn biến lâm sàng (huyết áp, tần số tim, tiến triển của suy tim ...) và điện tâm đồ, siêu âm tim. Kinh nghiệm cho thấy không nên thu hẹp khoảng cách thời gian tăng liều, phải kéo dài khoảng cách đó ra nếu đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân chưa tốt, việc cải thiện các dấu hiệu lâm sàng do thuốc cũng đến chậm thường sau 2 - 3 tháng điều trị, vì vậy không vội vã tăng liều sớm.

Chú ý:

- Các chất ức chế thụ thể β với liều trên đây phối hợp với digitalis làm giảm độc tính của digitalis mà không làm giảm hiệu lực tăng sức co bóp cơ tim của digitalis, càng làm tăng tác dụng chậm nhịp tim trong trường hợp nhịp tim đang nhanh, nhất là khi có rung nhĩ. Nếu trong quá trình điều trị, thấy nhịp tim chậm lại <70 ck/phút thì giảm liều digitalis, sau đó nếu cần thì giảm liều hoặc kéo dài thời gian thăm dò liều các chất ức chế thụ thể β, chỉ ngừng thuốc này khi huyết động bị ảnh hưởng.

- Kiểm soát tốt việc dùng thuốc lợi tiểu trước và trong khi dùng các chất ức chế thụ thể β: dùng liều cao kéo dài dễ làm mất nước và hạ huyết áp, dùng không đủ dễ gây ứ đọng nước làm suy tim xấu đi.

- Nếu thấy ứ nước, suy tim nặng hơn: tăng liều thuốc lợi tiểu và/hoặc chất ức chế men chuyển, nếu cần thì giảm liều hoặc kéo dài thời gian thăm dò liều thuốc ức chế thụ thể β.

- Nếu nhịp tim chậm lại: giảm liều digitalis, sau đó nếu cần thì giảm liều hoặc kéo dài thời gian thăm dò liều chất ức chế thụ thể β, chỉ ngừng thuốc này khi huyết động bị ảnh hưởng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nếu thấy hạ huyết áp: giảm bớt liều các thuốc lợi tiểu và/hoặc chất ức chế men chuyển, sau đó nếu cần thì giảm liều hoặc kéo dài thời gian thăm dò liều hoặc kéo dài thời gian thăm dò liều chất ức chế thụ thể β. Hạ huyết áp hay xảy ra trong 24 - 48 giờ đầu sau khi bắt đầu dùng thuốc.

- Nếu bệnh nhân suy tim có bệnh đái tháo đường, dùng các chất ức chế thụ thể β có thể gây khó khăn trong việc kiểm soát glucose máu, mặt khác phải theo dõi các dấu hiệu sớm của tình trạng hạ glucose máu cấp có thể bị che lấp hoặc giảm đi.

- Không được ngừng chất ức chế thụ thể β đột ngột, dễ làm các dấu hiệu lâm sàng xấu đi mà phải giảm thuốc dần.

AMIODARON

Amidodaron là thuốc điều trị rối loạn nhịp tim đã được nghiên cứu dùng trong điều trị suy tim.

Biệt dược: *Cordarone*, viên 200 mg, ống tiêm 150 mg.

Dược động học

(xem trang 229)

Cơ chế tác động trong suy tim

Amiodaron là một thuốc được xếp vào phân nhóm III các thuốc chống rối loạn nhịp tim theo phân loại của Vaughan Williams vì có

khả năng kéo dài điện thế hoạt động tế bào. Các nghiên cứu cho thấy amiodaron kìm hãm các thụ thể giao cảm α và β, tham gia làm chậm nhịp tim và làm giảm nhịp nhanh do ảnh hưởng của catecholamin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Từ lâu, amiodaron được các tác giả dùng trong điều trị rối loạn nhịp tim, xảy ra nhất là sau nhồi máu cơ tim thay cho các thuốc chống rối loạn nhịp tim thuộc nhóm I vì dễ làm tăng tử vong, thay cho các chất ức chế thụ thể giao cảm β thuộc nhóm II vì thuốc này có nhiều chống chỉ định. Cơ sở để suy nghĩ có thể dùng amiodaron trong suy tim là từ nhận xét thuốc làm giảm tử vong nhất là đột tử liên quan đến rối loạn nhịp thất ở phân nhóm các bệnh nhân bị suy tim sau nhồi máu cơ tim và từ nhận xét lâm sàng cho thấy tử vong của >40% các bệnh nhân suy tim là đột tử mà nguyên nhân chủ yếu là do rung thất.

Nghiên cứu đầu tiên ứng dụng trong điều trị suy tim là nghiên cứu của Cleland và cs trên 22 bệnh nhân suy tim, các tác giả thấy amiodaron làm giảm rối loạn nhịp thất và cải thiện thời gian gắng sức so với placebo *(Br. Heart J. 1987. 57: 436-45).* Nghiên cứu GESICA *(Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insufficiencia Cardiaca en Argentina, 1994)* sau đó trên 516 bệnh nhân có tuổi trung bình 60,1 bị suy tim từ độ II đến độ IV (39% do bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim), có EF ≤35% được dùng các thuốc quy ước cùng với amiodaron liều 600 mg/ngày trong 14 ngày rồi 300 mg/ngày trong 2 năm, các tác giả thấy so với nhóm chứng thì amiodaron đã làm giảm 28% tử vong (33,5% vs 41,4%, p = 0,024), 31% nguy cơ chung về tử vong và số lần vào viện (p = 0,0024), cải thiện độ suy tim theo NYHA (p <0,03); 6,5% số bệnh nhân có tai biến trong khi dùng thuốc: 1,9% có tai biến nhẹ, 4,6% phải ngừng thuốc (3,1% do nhịp chậm xoang, còn lại do bloc nhĩ - thất hoàn toàn, nhịp nút, rối loạn tiêu hóa). Nghiên cứu của Warner-Stevenson và cs (1994) trên 307 bệnh nhân suy tim độ IV trong đó 145 người có rối loạn nhịp tim được dùng amiodaron 200 - 400 mg/ngày so sánh với 162 người không bị rối loạn nhịp tim nên không được dùng thuốc này, kết quả theo dõi trong 2 năm cho thấy nhu cầu điều trị khẩn cấp giảm ở nhóm dùng amiodaron so với nhóm không dùng thuốc này (55% vs 36%, p <0,05), tỷ lệ tử

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

vong chung, tử vong do suy tim và ghép tim khẩn cấp cũng giảm có ý nghĩa ở nhóm amiodaron, riêng tần suất đột tử thì như nhau *(Circulation 1994 [Suppl]. 21)*.

Tuy nhiên, nghiên cứu STAT-CHF *(Survival Trial of Anti-arrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure, 1995)* trên 674 bệnh nhân có tuổi trung bình 65 bị suy tim độ III và IV (71% do bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim), có EF ≤40% và ≥10 ngoại tâm thu thất/giờ trên Holter điện tâm đồ, được dùng amiodaron 800 mg/ngày trong 14 ngày, sau đó 400 mg/ngày trong 50 tuần rồi 300 mg/ngày trong thời gian tiếp theo, có so sánh với placebo, theo dõi trong 45 tháng thấy thuốc làm giảm được 80% số lượng ngoại tâm thu thất ngay từ tháng thứ 3, cải thiện chức năng tâm thu thất trái qua việc làm tăng 42% phân số tống máu sau 2 năm, song chưa thấy làm thay đổi tử vong chung (39% vs 42%, p = 0,6) và đột tử (15% vs 19%, p = 0,43); amiodaron có lợi ích cho các bệnh nhân suy tim không do bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim nhiều hơn. Trong sự khác biệt về kết quả với nghiên cứu GESICA, có thể thấy tuổi của các bệnh nhân trong nghiên cứu này cao hơn (65 vs 60,1 tuổi), nguồn gốc của suy tim là do bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim nhiều hơn (71% vs 39%). Liên quan đến bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, nghiên cứu EMIAT *(European Myocardial Infarction Trial, 1997)* trên 1.486 bệnh nhân tuổi từ 18 đến 76, có rối loạn chức năng thất trái (EF ≤40%) sau nhồi máu cơ tim được dùng amiodaron 800 mg/ngày trong 14 ngày rồi 400 mg/ngày trong 14 tuần, 200 mg/ngày trong thời gian tiếp theo, theo dõi trung bình 21 tháng cũng không thấy amiodaron làm thay đổi tử vong chung cũng như tử vong do tim nhưng có làm giảm 35% tử vong do rối loạn nhịp tim (p = 0,05).

Năm 1997, phân tích ATMA *(Amiodarone Trials Meta-analysis)* dựa trên 13 nghiên cứu đã tiến hành với 6.553 bệnh nhân suy tim có EF trung bình 31%, 18 ngoại tâm thu thất/giờ (89% có tiền sử nhồi máu cơ tim), theo dõi từ 6 tháng đến

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4,5 năm thấy amiodaron làm giảm được 13% (p = 0,03) đến 15% (p = 0,081) tử vong chung tùy theo nghiên cứu, làm giảm 29% tử vong liên quan đến rối loạn nhịp tim (p = 0,0003); về các tai biến, các tác giả thấy 7% số bệnh nhân bị suy giáp, 1,4% có cường giáp, 1,6% có bệnh phổi, 1% có bệnh gan, 2,4% có nhịp chậm. So sánh lợi và hại của thuốc, các tác giả thấy thuốc vẫn có giá trị, các tai biến có thể khống chế được, amiodaron là một loại thuốc dùng được trong điều trị suy tim khi thấy có rối loạn nhịp tim.

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn, mất đi khi giảm liều.

- Nhịp tim chậm lại, mức độ chậm phụ thuộc liều dùng; nếu có suy yếu nút xoang, tần số tim dễ giảm nhiều.

- Tăng vừa phải men transaminase gan, có thể có viêm gan.

- Rối loạn ở da trên những khu vực hở: ban đỏ, thay đổi sắc tố da. Không được phơi nắng.

- Dùng lâu dài, có thể có lắng đọng thuốc ở giác mạc thành quầng có màu, rối loạn chức năng tuyến giáp, dị cảm, run rẩy, chứng mất điều hoà (ataxie) kiểu tiểu não, bệnh phổi kẽ lan toả nhất là xơ phổi.

Phân tích các nghiên cứu liên quan đến 6.500 bệnh nhân bị suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim dùng amiodaron, người ta thấy nguy cơ tai biến phổi xảy ra ở bệnh nhân với tần suất 1%/năm *(Lancet 1997. 130: 1417-24)*, phân tích của Vorperain và cs trên các nghiên cứu dùng liều thấp amiodaron cũng thấy tần suất tương tự *(J. Am. Coll. Cardiol. 1997. 30: 791-98)*.

Chỉ định

Amiodaron được khuyên nên dùng cùng với các thuốc quy ước cho các trường hợp suy tim sau nhồi máu cơ tim có rối loạn nhịp thất dễ có nguy cơ đột tử.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Nhịp chậm, dù là nhịp chậm xoang.

- Bloc xoang - nhĩ, bloc nhĩ - thất, đoạn QT kéo dài, nói chung khi có rối loạn dẫn truyền.

- Hạ huyết áp, trụy tim mạch.

- Rối loạn chức năng tuyến giáp.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Dùng liều thấp 200 - 300 mg/ngày.

- Để tránh tai biến, mỗi tuần chỉ cho uống 5 ngày hoặc mỗi tháng 20 ngày. Khi có tai biến, phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Chú ý:

- Digitalis do làm tăng nồng độ amiodaron trong huyết tương nên càng làm giảm tính dẫn truyền trong nhĩ và nút nhĩ - thất, cần phải giảm liều.

- Không dùng cùng các thuốc chống rối loạn nhịp nhóm I, sotalol, bepridil, lidoflazin, prenylamin, vincamin, các thuốc làm giảm kali máu vì có thể gây xoắn đỉnh, các thuốc ức chế thụ thể β vì càng làm nhịp tim chậm lại, các thuốc kháng vitamin K vì làm tăng tác dụng chống đông.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ CALCI

Các chất ức chế calci được xếp vào nhóm các thuốc giãn mạch nhưng do làm giảm sức co bóp cơ tim nên nói chung không được chỉ định trong điều trị suy tim. Josephson và cs

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(1985) khi phân tích các nghiên cứu đã được tiến hành với diltiazem, verapamil và nifedipin đã kết luận *không nên dùng các thuốc đó trong suy tim.*

Từ cuối thập kỷ 80 của thế kỷ vừa qua, với việc tách suy tim thành suy tim tâm thu và suy tim tâm trương, một số nghiên cứu cho thấy các thuốc ức chế calci lại tỏ ra có hiệu lực trong điều trị suy tim tâm trương đơn thuần tuy vẫn không dùng được khi có suy tim tâm thu. Tuy nhiên sự xuất hiện một số dihydropyridin mới thuộc thế hệ 2 có hiệu lực nhiều trên mạch máu hơn là trên tim cũng đã dẫn đến một số thăm dò tác dụng của các thuốc đó trong suy tim tâm thu. Người ta đã lần lượt xem xét các thuốc isradipin, nicardipin, nisoldipin, lacidipin, nitrendipin: một số nghiên cứu cho thấy kết quả tốt trong việc cải thiện triệu chứng chức năng, bệnh nhân chịu dựng được gắng sức lớn hơn, tăng chỉ số tâm thu và cung lượng tim, giảm áp lực mao mạch phổi và sức cản ngoại vi (Kiouski và cs, 1987, Tamburino và cs, 1991, Muller và cs 1991; Elichstaldt và cs, 1992; Englert và cs, 1992; Torok và cs, 1992), nhưng một số nghiên cứu khác lại thấy kết quả xấu đi (Barjon và cs, 1987; Georghiade và cs 1991 ...).

Trong các chất ức chế calci, người ta chú ý nhiều hơn đến amlodipin và felodipin:

- **Về amlodipin**

Trên thực nghiệm, amlodipin làm giảm sức cản ngoại vi dẫn đến giảm hậu gánh, tăng cung lượng tim, tăng mức cung cấp oxy cho cơ tim do làm giãn động mạch vành (Stopher 1988, Mairdoch 1991).

Trên người, Vetrovec và cs (1989) thấy liều 30 mg tiêm tĩnh mạch không làm giảm sức co bóp cơ tim mà làm tăng 37% cung lượng tim ở bệnh nhân suy vành.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 1.14. Tác động của các thuốc trên các cơ và các nút (Nayler)

Thuốc	Cơ tim	Cơ trơn mạch máu	Các nút	Cơ xương
Verapamil	+	+	+	-
Diltiazem	+	+	+	-
Nifedipin	+	++	-	-
Nitrendipin	+	+++	-	-
Nimodipin	+	++++	-	-
Nisoldipin	+	++++	-	-
Felodipin	+	++++	-	-
Amlodipin	+	++++	-	-

Packer và cs (1991) trong một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, có placebo trên 118 bệnh nhân suy tim độ II và III theo NYHA, EF <40%, ngoài amlodipin các bệnh nhân còn được dùng digoxin và thuốc lợi tiểu, một số dùng thêm thuốc ức chế men chuyển, nhận xét số bệnh nhân suy tim được dùng amlodipin 10 mg/ngày trong 2 tháng có tiến triển tốt hơn: cải thiện triệu chứng chức năng, tăng phân số tống máu, tăng khả năng chịu đựng gắng sức (55% so với placebo là 29%), giảm nồng độ noradrenalin huyết tương. Từ những kết quả này, các tác giả đã tiến hành nghiên cứu đa trung tâm PRAISE *(Prospective Randomised Amlodipine Survival Evaluation, 1996)* trên 1.153 bệnh nhân suy tim mạn tính độ III (81%) và độ IV theo NYHA có EF <30% đang dùng digoxin, thuốc lợi tiểu và các chất ức chế men chuyển, các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng amlodipin với liều 5 mg/ngày trong 2 tuần đầu rồi sau đó 10 mg/ngày, theo dõi trung bình 13,8 tháng (6 - 33 tháng), kết quả cho thấy amlodipin làm giảm 9% tai biến tim mạch, 16% tử vong song chưa đủ ý nghĩa thống kê (33% vs

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

38%); riêng với phân nhóm suy tim do bệnh cơ tim giãn thì thuốc làm giảm được 31% tai biến tim mạch (p = 0,04), giảm 46% tử vong ((21,5% vs 34,9%, p <0,001). Nghiên cứu PRAISE 2 được tiến hành sau đó trên >1.600 bệnh nhân suy tim không do bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ, cũng ở độ III và độ IV, có EF <30% và vẫn đang dùng các thuốc quy ước, được phân ngẫu nhiên dùng amlodipin 10 mg/ngày hoặc placebo; kết quả cho thấy tử vong ở nhóm amlodipin là 33,7% trong khi ở nhóm placebo là 31,7%, sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê (RR 1,09 với p = 0.81).

Qua 2 nghiên cứu trên, Packer kết luận chưa đủ chứng cứ để thấy hiệu lực của amlodipin trong suy tim nhưng thuốc không làm xấu đi tiên lượng của bệnh.

- **Về felodipin**

Các nghiên cứu thực nghiệm thấy thuốc này tác động trên động mạch là chính. Tan và cs (1987) trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có placebo trên 15 bệnh nhan suy tim độ II và độ III dùng felodipin trong 3 tuần thấy thuốc làm tăng cung lượng tim nhưng chưa cải thiện được lâm sàng và khả năng gắng sức. Dunselman và cs (1989) trong một nghiên cứu ngẫu nhiên khác, mù đôi, có placebo trên 23 bệnh nhân suy tim độ III dùng thuốc trong 3 tuần thấy thuốc làm giảm sức cản ngoại vi, làm tăng cung lượng tim và thể tích tống máu, tăng khả năng gắng sức, cải thiện các dấu hiệu lâm sàng. Kassis, Amtrop và cs (1990) thấy thuốc làm giảm nồng độ noradrenalin sau 6 tháng điều trị, noradrenalin là một yếu tố có giá trị tiên lượng về tử vong trong suy tim.

Nghiên cứu VHeFT-III *(Third Veterans Administration Vasodilator Heart Failure Trial, 1995)* có quy mô lớn hơn, trên 450 bệnh nhân suy tim độ II (79%) và độ III (21%), có EF trung bình 30% đang dùng các thuốc quy ước kể cả enalapril được phân ra dùng thêm felodipin ER 5 - 10 mg/ngày so sánh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

với placebo trong 18 tháng, kết quả cho thấy felodipin đã làm tăng phân số tống máu thất trái (2,1% vs -0,1%, p = 0,001), làm giảm nồng độ ANP huyết tương từ tháng thứ 3 (p = 0,01) nhưng chưa thấy có sự khác biệt với nhóm placebo về tử vong (13,8% vs 12,8%), về số lần vào viện (43% vs 42%) và về khả năng gắng sức tuy thuốc không làm xấu đi tình trạng suy tim.

Nhìn chung cho đến nay, các nghiên cứu về vai trò các chất ức chế calci trong suy tim vẫn đang được tiến hành và chưa có kết luận cuối cùng. Hội Tim châu Âu trong khuyến cáo năm 2005 đã nêu không chỉ định các chất ức chế calci trong điều trị suy tim do rối loạn chức năng tâm thu, đặc biệt là với verapamil và diltiazem; các thuốc mới như amlodipin và felodipin do được chứng minh không có ảnh hưởng đến tỷ lệ sống sót khi dùng lâu dài nên có thể được dùng phối hợp cho những bệnh nhân bị tăng huyết áp hoặc suy vành kèm theo mà nitrat và các chất ức chế thụ thể β chưa kiểm soát được.

CÁC THUỐC ĐANG ĐƯỢC NGHIÊN CỨU

Trong những năm vừa qua cũng như trong tương lai gần, các nghiên cứu trong điều trị suy tim nhất là điều trị suy tim tâm thu vẫn đi vào cơ chế rối loạn thần kinh - nội tiết - cytokin nhưng theo nhiều hướng khác với hy vọng tìm được thêm những thuốc mới. Một số chất đã được thăm dò hiệu lực:

1. Các chất ức chế renin

Các chất này cho phép ức chế chọn lọc con đường chính để hình thành angiotensin I. Các chất đã tìm ra chưa dùng được trên lâm sàng vì chưa được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và vì thời gian tác động của thuốc quá ngắn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. Các chất đối kháng endothelin

Một số chất đang được nghiên cứu, đó là các chất đối kháng thụ thể của endothelin-1 và các chất ức chế men chuyển đổi endothelin:

- **Bosentan** là một chất đối kháng thụ thể của endothelin được nhiều tác giả quan tâm.

Kiowski và cs (1995) dùng bosentan so sánh với placebo trên 24 bệnh nhân suy tim độ III theo NYHA thấy thuốc làm giảm áp lực đổ đầy máu vào thất trái và thất phải, làm tăng chỉ số tim và giảm sức cản tuần hoàn phổi (-33%) nhiều hơn là làm giảm sức cản ngoại vi (-16%).

Nghiên cứu REACH-1 *(Endothelin Antagonists in Chronic Heart Failure, 1998)* trên 370 bệnh nhân suy tim độ III và IV, có EF <35% được dùng bosentan với liều tăng dần đến 500 mg x 2 lần/ngày so sánh với placebo, dự định tiến hành trong 6 tháng cho thấy thuốc có tác dụng tốt đối với chức năng tim, cải thiện các triệu chứng lâm sàng song lại làm tăng men transaminase của gan gấp >3 lần nên phải ngừng sớm trước thời hạn.

Nghiên cứu ENABLE *(Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events, 2002)* trên 1.613 bệnh nhân có tuổi trung bình 67 bị suy tim độ III và IV, đã dùng các thuốc quy ước được dùng thêm bosentan với liều thấp tăng dần lên đến 250 mg/ngày, theo dõi trong 1,5 năm; kết quả không thấy như mong đợi, năm đầu diễn biến có xu hướng nặng hơn, sau 1 năm mới thấy có xu hướng cải thiện các triệu chứng lâm sàng; về tác dụng phụ, các tác giả có nhận xét ở nhóm dùng bosentan thấy giảm khoảng 1g/l huyết sắc tố.

Liều khởi đầu thường dùng là 62,5 mg x 2 lần/ngày kéo dài trong 4 tuần, sau đó tăng lên 125 mg x 2 lần/ngày. Không chỉ định khi có suy gan hoặc các men transaminase tăng gấp 3 lần. Không dùng cho phụ nữ có thai.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- **Enrasantan**: cũng là một chất đối kháng endothelin; một nghiên cứu với enrasentan thấy thuốc này không cải thiện được các triệu chứng lâm sàng mà còn làm suy tim tiến triển xấu đi (Abraham và cs, 2001).

3. Các chất ức chế men endopeptidase trung tính (NEP)

Các chất này còn được gọi là các chất ức chế vasopeptidase. NEP là một men làm thoái giáng các peptid thải natri ANP, BNP, CNP, các peptid này còn có tác dụng giãn mạch.

Omapatrilat *(Vanlev)* là chất đầu tiên của nhóm thuốc này, có tác dụng ức chế cả NEP lẫn men chuyển angiotensin II nên tác động hiệp đồng làm giãn mạch, có lợi cho cả bệnh tăng huyết áp lẫn chứng suy tim. Omapatrilat đã được chứng minh gây hạ huyết áp nhiều hơn các chất ức chế calci, lại ít có tác dụng phụ quan trọng trừ ho như các chất ức chế men chuyển (6 - 8%), đỏ mặt và phù vận mạch (0,5 - 2,1%).

Nghiên cứu IMPRESS *(Inhibition of Metallo Protease by BMS-186716 in a Randomized Exercise and Symptoms Study, 2000)* trên 573 bệnh nhân suy tim từ độ II đến độ IV theo NYHA được phân ra dùng omapatrilat 10 - 40 mg/ngày hoặc lisinopril 5 - 20 mg/ngày trong 24 tuần; kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về chỉ tiêu tăng khả năng gắng sức nhưng thấy omopatrilat có xu hướng làm giảm được tiêu chí chung bao gồm tử vong và số lần vào viện do suy tim tiến triển nhiều hơn lisinopril (5% vs 9%, p = 0,052).

Nghiên cứu OVERTURE *(Omapatrilat Versus Enalapril Trial of Utility in Reducing Events, 2002)* trên 5.770 bệnh nhân suy tim nặng, có EF <30% được phân ra dùng enalapril 20 - 40 mg/ngày hoặc omapatrilat 20 - 40 mg/ ngày, kết quả cho thấy không có khác biệt giữa hai loại thuốc về tử vong hoặc số lần vào viện do suy tim (OR 0,94, p = 0,187) cũng như tử

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

vong chung (OR 0,94, p = 0,339), riêng với tử vong hoặc số lần vào viện do các nguyên nhân tim mạch thì omapatrilat tốt hơn (OR 0,91, p = 0,024), tuy nhiên thuốc này lại gây hạ huyết áp (19,5% vs 11,5%), chóng mặt (19,4% vs 13,9%) và phù vận mạch (0,8% vs 0,5%) nhiều hơn.

SLV 306 là một chất ức chế cả NEP và men chuyển endothelin (ECE) đã được chứng minh có tác dụng giãn mạch và một số tác dụng có lợi khác. Thử nghiệm giai đoạn II trên 191 bệnh nhân thấy thuốc làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương trong vòng 4 tuần. Một nghiên cứu khác trên 29 bệnh nhân suy tim xung huyết gợi ý có thể dùng trong suy tim, thuốc dùng an toàn và được dung nạp tốt.

4. Peptid thải natri BNP tái tổ hợp *(nesiritid)*

Nesiritid là peptid thải natri BNP người tái tổ hợp (human BNP -hBNP), chất này đã được dùng trên người dưới dạng tiêm tĩnh mạch.

Về tính an toàn của nesiritid, nghiên cứu PRECEDENT *(Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Nesiritide (2002)* để kiểm tra tác dụng phụ gây rối loạn nhịp tim của nesiritid truyền tĩnh mạch so sánh với dobutamin được tiến hành trên 255 bệnh nhân suy tim mất bù;; kết quả cho thấy dobutamin gây tăng đáng kể rối loạn nhịp thất (nhịp nhanh thất, ngoại tâm thu thất) cũng như tăng tần số tim trong khi nesiritid không gây ngoại tâm thu thất và cũng không làm tăng tần số tim (Burger và cs).

Về hiệu lực của thuốc, nghiên cứu VMAC *(The Vasodilation in the Management of Acute CHF trial, 2003)* trên 489 bệnh nhân suy tim mất bù đang được điều trị bằng các thuốc quy ước và cho dùng thêm nesiritid tĩnh mạch so sánh với nitroglycerin tĩnh mạch và placebo; kết quả cho thấy nesiritid làm giảm áp lực tuần hoàn phổi nhiều hơn nitroglycerin và

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

placebo (lần lượt -5,8 mmHg, -3,8 mmHg và -2 mmHg), làm giảm dấu hiệu khó thở như nitroglycerin; nesiritid tỏ ra an toàn với bệnh nhân suy thận, ở cả 2 nhóm dùng thuốc đều thấy có đến 8% số bệnh nhân bị hạ huyết áp không triệu chứng và 4 - 5% bị hạ huyết áp có triệu chứng.

Nghiên cứu FUSION *(Follow Up Serial Infusions of Nesiritide, 2003)* trên 210 bệnh nhân suy tim độ III và IV theo NYHA đã ít nhất 2 lần có tiến triển xấu trong vòng 12 tháng vừa qua được phân ra điều trị quy ước hoặc truyền inseritid hàng tuần ngoại trú (bolus 2 µg/kg sau đó truyền 0,005 đến 0,01 µg/kg/phút trong 6 giờ), kết quả cho thấy nhóm dùng niseritid ít phải vào viện hơn, ít có tử vong hơn, nồng độ aldosteron và endothelin giảm, cải thiện được phân số tống máu và các dấu hiệu lâm sàng, lợi ích nhiều nhất với số bệnh nhân có nguy cơ cao.

5. Các chất kháng cytokin TNF-α

Có 2 chất kháng TNF-α được thăm dò trong điều trị suy tim, đó là **etanercept** (*Enbrel*), một thụ thể tái tổ hợp hoà tan và **infliximab** *(Remicade)*, một kháng thể chimeric, các thuốc này đã được dùng trong điều trị một số bệnh khác như viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn ...; gần đây, một chất thứ 3 lại được phát hiện thêm, đó là **adalimumab** *(Humira)*.

TNF-α gây độc cho tế bào cơ tim và làm giảm sức co bóp sợi cơ tim in vivo và in vitro; trên thực nghiệm, nếu cho etanercept hoặc infliximab vào thì sức co bóp cơ tim trở lại bình thường. Trong một số nghiên cứu ngắn hạn, Deswal và cs (1999), Bozkurt và cs (1999) thấy etanercept làm tăng phân số tống máu, giảm kích thước thất trái và cải thiện các triệu chứng lâm sàng tuy nhiên 2 nghiên cứu lớn ATTACH và RENEWAL dùng infliximab và etanercept cho các bệnh nhân suy tim lại cho kết quả không tốt, làm suy tim nặng hơn so với placebo và gây nhiều tác dụng phụ như nổi ban, dễ bị nhiễm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

khuẩn cơ hội, lupus, u lympho, đôi khi suy tủy (Anker và Coats, *Int. J. Cardiol. 2002. 86: 123-30)*. Các nghiên cứu tiếp theo đang được tiến hành.

Pentoxifyllin *(Torental)*, một dẫn chất của xanthin là loại thuốc được dùng trong bệnh mạch máu ngoại vi đã được chứng minh làm giảm sản sinh TNF-α in vitro (Strieter và cs, 1988) và in vivo (Zabel và cs, 1989); nghiên cứu của Sliwa và cs (1998) trên 28 bệnh nhân nam bị suy tim do bệnh cơ tim thể giãn được dùng pentoxifyllin 400 mg x 3 lần/ngày so sánh với placebo trong 6 tháng, các tác giả thấy thuốc làm giảm nồng độ TNF-α trong máu, cải thiện độ suy tim theo NYHA, làm tăng phân số tống máu từ 22% lên 39%; các tác giả cũng cho rằng lợi ích của pentoxifyllin không chỉ do tác dụng kháng cytokin mà còn do tác dụng ức chế men phosphodiesterase III của thuốc.

6. Các chất gây tăng nhậy cảm với calci *(Calcium sensitizer)*

Đây là một nhóm thuốc làm tăng sức co bóp cơ tim mới được phát hiện. Khác với các chất kích thích thụ thể giao cảm β và các chất ức chế men phosphodiesterase III đã được coi là các "thuốc trợ tim mới", nhóm thuốc này không làm tăng dòng Ca^{++} vào qua màng tế bào nên không làm tăng nồng độ Ca^{++} trong tế bào mà chỉ làm tăng ái tính của troponin C với Ca^{++} tự do trong bào tương từ lưới cơ tương để đưa vào các phức hợp actin-myosin trong các sợi cơ tim và làm tăng sức co bóp cơ tim. Do không làm tăng nồng độ Ca^{++} trong tế bào nên nhóm thuốc này không làm tăng mức tiêu thụ oxy và tránh cho bệnh nhân nguy cơ bị rối loạn nhịp tim. Đã có 2 thuốc được nghiên cứu trên lâm sàng (Perrone và Kaplinsky, *Intern. J. Cardiol. 2005. 103: 248-55):*

. **Pimobendan:** nghiên cứu PICO *(Pimobendan in the Congestive Heart Failure, 1996)* cho thấy thuốc cải thiện được

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

huyết động cho các bệnh nhân suy tim nhưng lại làm tăng tử vong không liên quan đến rối loạn nhịp tim. Các thăm dò cho thấy với liều điều trị, pimobendan ức chế được men phosphodiesterase III .

. **Levosimendan:** chất này cũng ức chế men phosphodiesterase III nhưng với liều rất cao so với liều điều trị, còn làm giãn mạch kể cả giãn mạch vành và giãn mạch phổi nên làm giảm tiền gánh và hậu gánh (Yokoshiki và cs, 1997; Nieminen và cs, 2000).

Nghiên cứu RUSSLAN *(Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure Due to an Acute Myocardial Infarct, 2002)* trên 503 bệnh nhân suy tim mất bù sau nhồi máu cơ tim với các liều bolus tĩnh mạch 6, 12, 24 µg/kg kèm theo liều truyền tĩnh mạch duy trì 0,1 - 0,4 µg/kg/phút so sánh với placebo cho thấy thuốc làm tăng khả năng gắng sức, cải thiện được tỷ lệ tử vong sau 14 ngày (11,7% vs 19,6% của placebo, p = 0,03) và sau 180 ngày (22,6% vs 31,4%), các liều levosimendan khác nhau đều cho kết quả tương tự như nhau về tử vong nhưng liều cao 24 µg/kg kèm theo liều duy trì 0,4 µg/kg/phút gây hạ huyết áp và tai biến thiếu máu nhiều hơn.

Nghiên cứu LIDO *(Levosimendan Infusion versus Dobutamine Study, 2002)* đánh giá tác dụng của 2 thuốc trên chỉ số tim và áp lực mao mạch phổi cho thấy các thông số huyết động và tỷ lệ sống đến ngày thứ 31 ở nhóm levosimendan được cải thiện tốt hơn so với dobutamin (p = 0,049 với tỷ lệ sống). Thời gian bán hủy của levosimendan vào khoảng 80 giờ, tác dụng về huyết động còn kéo dài >24 giờ sau khi ngừng truyền. Thuốc này đã được nhiều tác giả chỉ định dùng cho các trường hợp suy tim cấp tính kể cả tình trạng mất bù cấp tính trong suy tim mạn tính có chỉ số tim thấp mà huyết áp không giảm nhiều.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

7. Liệu pháp chuyển hóa

Liệu pháp chuyển hóa là một hướng điều trị mới, sử dụng các thuốc can thiệp vào chuyển hóa tế bào cơ tim như **trimetazidin** *(Vastarel)*, **ranolazin**. Các thuốc này được coi là các chất bảo vệ tế bào cơ tim đã được dùng trong bệnh mạch vành, gần đây được ứng dụng trong điều trị suy tim.

Cơ sở của liệu pháp chuyển hóa bắt nguồn từ suy nghĩ làm thế nào cho cơ tim đã bị suy sử dụng được oxy có hiệu quả cao nhất để tạo ra năng lượng cần thiết cho các sợi cơ tim co bóp và cho quá trình thư giãn chủ động của thất. Bình thường, hoạt động của cơ tim đòi hỏi rất nhiều năng lượng, việc sản sinh năng lượng được tiến hành trong các ty lạp thể và cần có đủ oxy do hệ động mạch vành cung cấp, nguồn để tạo nên ATP chủ yếu từ các acid béo tự do chuỗi dài (60 đến 70%) rồi đến glucose (20 đến 30%), lactat (15 đến 20%), chuyển hóa acid béo cần nhiều oxy hơn so với chuyển hóa glucose. Trong suy tim mạn tính, các nghiên cứu cho thấy có tình trạng giảm phosphocreatin, giảm ATP và giảm tốc độ tái tổng hợp ATP (Wilson và cs, 1985; Broquist và cs, 1992), việc cung cấp oxy lại bị hạn chế hơn so với cơ tim bình thường do nhiều nguyên nhân như giãn - phì đại cơ tim, xơ cơ tim, tổn thương vữa xơ làm hẹp lòng động mạch vành... Một số nghiên cứu về chuyển hóa tế bào cơ tim đã cho thấy ở bệnh nhân suy tim các độ II và III theo NYHA, có một sự chuyển dịch đáng kể sang oxy-hóa acid béo, ít oxy-hóa glucose hơn so với người bình thường có tuổi tương ứng nhưng sang giai đoạn cuối của suy tim thì lại có sự chuyển dịch sang oxy-hóa glucose là chính, tình trạng này được coi như một phản ứng bù trừ của cơ tim *(Heart and Metab. 2001. 14)*.

Trong các thuốc thuộc nhóm này thì trimetazidin *(Vastarel)* đã được nghiên cứu tương đối kỹ. Cơ chế tác động của trimetazidin là ức chế hoạt tính men 3-ketoacyl CoA thiolase chuỗi dài làm cản trở phản ứng β oxy-hóa các acid béo tự do ở

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ty lạp thể, hậu quả là chuyển sản xuất ATP sang con đường oxy-hóa glucose cần ít oxy hơn (Kantor và cs, 2000), thích hợp với điều kiện oxy đang bị giảm cung cấp trong suy tim mạn tính, đặc biệt khi nguyên nhân của suy tim là bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim.

Một số nghiên cứu bước đầu cho thấy liệu pháp chuyển hóa có lợi ích trong điều trị suy tim:

. **Trimetazidin:** nghiên cứu trên chuột có bệnh cơ tim được dùng thêm trimetazidin trong nước uống với liều để đạt nồng độ tương đương với nồng độ dùng cho bệnh nhân suy vành cho thấy thuốc làm tăng 57% thời gian sống của chuột (từ 364 ngày lên 560 ngày), như vậy trimetazidin làm chậm được tiến triển của suy tim. Belardinelli và Purcaro (2001) trên 38 bệnh nhân có tuổi trung bình 52,7 bị suy tim sau nhồi máu cơ tim với EF 33 ± 5% được phân ra dùng trimetazidin *(Vastarel)* 20 mg x 3 lần/ngày so sánh với placebo trong 2 tháng, các bệnh nhân đều được làm siêu âm tim gắng sức với dobutamin trước và sau nghiên cứu; kết quả cho thấy ở cả 2 nhóm không có thay đổi về huyết áp, tần số tim nhưng ở nhóm trimetazidin sau 2 tháng thấy có cải thiện các chỉ số về vận động vùng (p <0,001), phân số tống máu (19,7% vs 14,1%, p <0,001) đồng thời có tăng đỉnh VO_2 (p = 0,001) trong khi ở nhóm chứng lại không thấy có thay đổi tương tự *(Eur. Heart J. 2001. 22: 2164-70).* Nghiên cứu của di Napoli và cs (2005) trên 61 bệnh nhân suy tim do thiếu máu cục bộ cơ tim đang dùng các thuốc khác và được phân ra dùng thêm trimetazidin 20 mg x 3 lần/ngày so sánh với placebo trong 18 tháng cho thấy trimetazidin làm tăng phân số tống máu (từ 30 ± 6% tăng lên 37 ± 6%), cải thiện độ suy tim theo NYHA, làm giảm thể tích cuối tâm thu và cuối tâm trương thất trái, không làm tăng nồng độ CRP huyết tương, tất cả các khác biệt này đều có ý nghĩa so với nhóm chứng (p <0,001) *(Heart 2005. 91: 161-5).* Nghiên cứu của Belardinelli và cs (2007) trên 51 bệnh nhân suy tim do bệnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thiếu máu cơ tim có EF 32,5 ± 4,5% được dùng trimetazidin 20 mg x 3 lần/ngày trong 4 tuần cho thấy thuốc cải thiện được chức năng nội mạc của động mạch qua thăm dò đáp ứng giãn mạch với acetylcholin trên động mạch quay so với placebo (p <0,01) *(Eur. Heart J. 2007. 28: 1102-08).*

. **Ranolazin:** ranolazin cũng làm giảm oxy-hóa acid béo, tăng oxy-hoá glucose trong việc tạo năng lượng trong các ty lạp thể. Ranolazin đã được dùng trong suy vành (McCormack và cs, 1996; Chaitman và cs, 2004) và đang được nghiên cứu trên bệnh nhân suy tim.

. Năm 2000, Bristow đã nghiên cứu hiệu lực của **etomoxir** trong suy tim mạn tính; etomoxir là một chất ức chế oxy-hóa acid béo tác động vào khâu carnitin palmitoyl transferase-1; tác giả thấy chất này cải thiện được khả năng gắng sức và chức năng thất trái, làm tăng thể tích tống máu từ 69 ± 4 ml lên 92 ± 9 ml, phân số tống máu từ 21,5 ± 2% lên 27 ± 2,3% sau 3 tháng điều trị. Tuy nhiên, etomoxir chưa được dùng trên lâm sàng do có tác dụng phụ làm ứ đọng triglycerid trong các cơ bắp và gây kháng insulin (Dobbins và cs, 2001).

Việc sử dụng các thuốc can thiệp vào chuyển hóa tế bào như trimetazidin *(Vastarel)* để làm cho việc tổng hợp ATP tốt hơn trong chứng suy tim cũng là một biện pháp điều trị hợp lý và cần thiết để cải thiện chức năng cơ học của cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ SUY TIM TÂM THU

- Độ I: trước đây không dùng thuốc nhưng hiện nay khuyến cáo nên dùng các chất ức chế men chuyển hoặc các chất chẹn thụ thể AT_1 của angiotensin II để làm giảm phì đại thất, dự phòng rối loạn chức năng thất, hạn chế tiến triển sang suy tim có triệu chứng. Với bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim, có chỉ định dùng các chất ức chế thụ thể β.

- Độ II:

. Có nhịp xoang: thuốc lợi tiểu thiazid (nếu ứ nước và natri nhiều hoặc chống chỉ định với thiazid thì dùng furosemid) phối hợp với các chất ức chế men chuyển hoặc các chất chẹn thụ thể AT_1. Nếu hiệu quả chưa đạt được, cho thêm các chất ức chế thụ thể β. Cân nhắc việc dùng digitalis vì hiệu quả hạn chế.

. Có rung nhĩ: có chỉ định phối hợp với digitalis.

- Độ III: theo dõi tại bệnh viện. Dùng phối hợp thuốc lợi tiểu (lúc này nên dùng furosemid), các chất ức chế men chuyển hoặc các chất chẹn thụ thể AT_1, các chất ức chế thụ thể β và digitalis. Có thể dùng thêm các thuốc giãn mạch như nitrat/hydralazin; nếu kali máu bình thường hoặc thấp, cho thêm spironolacton.

- Độ IV: điều trị tại khu hồi sức tích cực. Dùng thuốc như trong độ III, thường phải dùng thêm các thuốc giãn mạch nitrat/ hydralazin. Khi cần thì phải phối hợp các chất ức chế men chuyển với các chất chẹn thụ thể AT_1 hoặc truyền tĩnh mạch dopamin, dobutamin liều thấp ngắt quãng ... để có hiệu quả hơn. Sử dụng các can thiệp khác (tạo nhịp tim để tái đồng bộ tim ...) khi cần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tài liệu tham khảo chính

1. Braunwald E.
   Heart disease. 7th ed.
   Elsevier Saunders Philadelphia 2005.
2. Brown DL.
   Cardiac intensive care.
   WB Saunders Philadelphia 1998.
3. Fauci AS, Brauwald E, Isselbacher KJ et al.
   Harrison's principles of internal medicine.
   Mc Graw-Hill New York 14th ed. 1998.
4. Haiat R, Leroy G.
   Thérapeutique cardiovasculaire.
   2e édition. Ed. Frison-Roche. Paris 1999.
5. Libersa C, Caron J.
   Médicaments en pathologie cardio-vasculaire.
   Masson Paris 1992.
6. Maurice P, Fernandez F, Ourbak P.
   Cardiologie. Physiopathologie clinique.
   JB. Baillière Paris 1989.
7. Messerli FH.
   Cardiovascular drug therapy.
   WB Saunder Company 2nd ed. Philadelphia ... 1996
8. Opie LH, Gersh BJ.
   Drugs for the heart.
   WB Saunders Company. Philadelphia ... 2005
9. Alpert NR, Mulleri LA, Warshaw D.
   The failing human heart.
   Cardiovasc. Res. 2002. 54: 1-10.
10. Coats A.
    Controversies in the management of heart failure.
    Churchill Linvingstone Edinburg 1997.
11. Cohn JN.
    The management of chronic heart failure.
    N. Engl. J. Med. 1996. 335: 490-98.
12. Dargie HJ, MsMurray JJV.
    Diagnosis and management of heart failure.

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Br. Med. J. 1994. 308: 321-28.
13. Eichhorn EE, Bristow MR
Medical therapy can improve the biologic properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure.
Circulation 1996. 94: 2285-96.
14. Komajda M, Grosgogeat Y.
L`insuffisance cardiaque.
Squibb éd. 1988.
15. Francis GS
Pathophysiology of chronic heart failure.
Am. J. Med. 2001. 110: 37S.
16. Gheorghiade M, Benatar D, Konstam MA et al.
Pharmacotherapy for systolic dysfunction: a review of randomized clinical trials.
Am. J. Cardiol. 1997. 80 (8B): 14H-27H.
17. Hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam
Khuyến cáo về chẩn đoán, điều tri suy tim.
Khuyến cáo về các bệnh lý tim mạch và chuyển hoá giai đoan 2006-2010. NXB Y học 2006: 255-88.
18. Hunt HA, Abraham WT, Chin MH et al.
ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult (Full text).
AHA - www. americanhesrt.org
19. Nieminen MS and the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology.
Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure.
Eur. Heart J. 2005. 26: 115-40.
20. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW.
Medical management of advanced heart failure.
JAMA 2002. 287: 628.
21. Packer M, Cohn JN et al.
Consensus recommendations for the management of chronic heart failure.
Am. J. Cardiol. 1999. 83 (2A): 1A-30A.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

22. Poole Wiilson PA, Coluci WS, Massie BM, Chatterjee K.
Heart failure.
Churchill Livingstone Inc. New York 1997
23. Sharpe N.
Heart failure. Management.
Martin Dunitz ed. London 2000.
24. Swedberg K. and the Task Force for the Diagnosis and Treatment of CHF of the European Society of Cardiology.
Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Full text (update 2005).
http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Chronic_Heart_Failure.htm
25. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D.
Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function: clinical approches to the diagnosis and treatment of diastolic heart failure.
Arch. Intern. Med. 1996. 156. 146-57.
26. Autret E, Breteau M, Castaigne A, Lellouche D.
Tonicardiaques.
Encycl. Med. Chir. -Therap. 25308 A^{10}: 1-16.
27. Eichhorn EJ et al.
Digoxin -new perspective on an old drug.
N. Engl. J. Med. 2002. 347: 1394-5.
28. Gheorghiade M. et al.
Digoxin in the management of cardiovascular disorders.
Circulation 2004. 109: 2959-64.
29. Hauptman PJ, Kelly RA.
Digitalis.
Circulation 1999. 99: 1265-7027.
30. Lowes BD, Simon MA, Tsvetkova TO, Bristow MR.
Inotropes in the β-blocker era.
Clin. Cardiol. 2000. 23 (Suppl.3): 11-6.
31. Smith TW, Rahimtoola SH.
Digitalis therapy for patients in clinical heart failure.
Circulation 2004. 109: 2942-46

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

32. Stevenson LW
Inotropic therapy for heart failure.
N. Engl. J. Med. 1998. 339: 1848-50.
33. The Digitaliss Invesstigators Group (DIG)
The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure.
N. Engl. J. Med. 1997. 336: 525-33.
34. DiBianco R, Shabetai R, Kosjuk W et al
A comparison of oral milrinone, digoxin and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure.
N. Engl. J. Med. 1989. 320: 677-83.
35. Krell MJ, Kline EM, Bates ER et al
Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure.
Am. Heart J. 1986. 112: 787-91
36. Nony P, Boissel JP, Lievre M et al.
Evaluation of the effects of phosphodiesterase inhibitors on mortality in chronic heart failure patients.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1994. 46: 191-6.
37. Packer M, Carver JR, Rodenheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBlanco R, Zeldis SM
Effects of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure: the Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation (PROMISE).
N. Engl. J. Med. 1991. 325: 1468-75.
38. The Milrinone Multicenter Trial Group.
A comparison of oral milrinone, digoxin and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure.
N. Engl. J. Med. 1989. 320: 677-83.
39. Brater DC.
Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure.
Br. Heart J. 1994. 72 (Suppl.): S40-3.
40. Castaigne A, Scherrer-Crosbie M.
Diurétiques. Principes et règles d'utilisation.
Rev. Prat. 1994. 44. 20: 2757-62

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

41. Moser M.
Diuretics in the prevention and treatment of congestive heart failure.
Cardiovasc. Drugs Ther. 1997. 11: 273-77.
42. Mujais SK, Nora NA, Levin ML
Principles and clinical uses of diuretic therapy.
Prog. Cardiovasc. Dis. 1992. 35: 221-45
43. Pitt B.
Aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction.
Circulation 2003. 108: 1790-94.
44. Taylor HS.
Diuretic therapy in congestive heart failure.
Cardiol Rev. 2000. 8: 104-14.
45. Van Zwieten PA.
Neuroendocrine effects of diuretics in heart failure.
Br. Heart J. 1994. 72 (Suppl): 51-3.
46. Weber KT.
Aldosterone in congestive heart failure.
N. Engl. J. Med. 2001. 345: 1689.
47. Abrams J.
Beneficial actions of nitrates in cardiovascular disease.
Am. J. Cardiol. 1996. 77: 31C-37C.
48. Cohn JN
Nitrates in left ventricular dysfunction and congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 1998. 81 (1A): 54A-56A.
49. Elkayam U.
Nitrates in the treatment of congestive heart failure.
Am. J. Cardiol. 1996. 77: 41C-51C.
50. Jugdutt BI.
Effects of nitrates on myocardial remodeling after acute myocardial infarction.
Am. J. Cardiol. 1996. 77: 17C-23C.
51. Packer M, Lee WH, Kessler PD et al.
Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

N. Engl. J. Med. 1987. 317: 99-804.
52. Abdulla J, Abildstrom SZ, Christensen E et al.
A meta-analysis of the effect of ACEI on functional capacity im patients with symptomatic left ventricular systolic dysfunction.
Eur. J. Heart Fail. 2004. 6: 927-35.
53. Blaufarb IS, Sonnenblick EH.
The renin-angiotensin system in left ventricular remodeling.
Am. J. Cardiol. 1996. 77: 8C-16C.
54. Brauwald E.
ACE inhibitors: a cornerstone of the treatment of heart failure.
N. Engl. J. Med. 1991. 325: 351-3.
55. Flather et al.
Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart faiilure or left ventricular dysfunction: a systematic overview from individual patients.
Lancet 2000. 355: 1575-81.
56. Francis GS
ACE inhibition in cardiovascular disease.
N. Engl. J. Med. 2003. 349: 1963-65.
57. Garg R, Yusuf S.
Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality anf morbidity in patients with heart failure.
JAMA 1995. 273: 1450-6.
58. Johnston CI, Fabris B, Yoshida K.
The cardiac renin-angiotensin system in heart failure.
Am. Heart J. 1993. 126: 756-60.
59. Reid JL.
Differing blood pressure and renin-angiotensin responses tto ACE inhibitors in heart failure: an overview.
Clin. Cardiol. 1996. 19 (Suppl. I): 16-18.
60. Squire IB, MacFayden RJ, Reid JL, Devlin A, Lees KR.
Differing early blood pressure and renin-angiotensin systerm response to the first dose of angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

J. Cardiovasc. Pharmacol. 1996. 27: 657-66.
61. Crozier I, Ikram H, Awan N et al.
Losartan in heart failure.
Circulation 1995. 91: 691-97.
62. Jang P, Demers C, McKelvie RS et al.
Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials.
J. Am. Coll. Cardiol. 2002. 39 : 463-70
63. Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, Frisman WH.
Angiotensin II receptor antagonists: a new approach to blockade of the renin-angiotensin system.
Am Heart J. 1994. 127: 1388-401

64. Klinger G, Jaramillo N, Ikram H et al.
Effects of losartan on exercise capacity, morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 1997. 29 (Suppl. A): 205A.
65. Regitz-Zagrosek V, Neuss M, Fleck E.
Effects of angiotensin receptors antagonists in heart failure: clinical and experimental aspects.
Eur. Heart J. 1995. 16 Supppl. N: 86-91.
66. Rieger GAJ, Bouzo H et al for the STRETCH Investigators.
Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil.
Circulation 1999. 100: 2224-30.
67. Van Veldhuisen DJ, Voors AA.
Blockade of the renin-angiotensin system in heart failure; the potential place of angiotensin II receptor blockers.
Eur. Heart J. 2000. 21: 14.
68. Bristow MR, Ginsburg W, Minobe RS et al.
Decreased catecholamine sensitivity and β-adrenergic rreceptor density in failing human hearts.
N. Engl. J. Med. 1992. 307: 205-11.
69. Bristow MR
β-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Circulation 2000. 101: 558-69
70. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL
β-blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis.
Ann. Intern. Med. 2001. 134: 550-60.
71. Campbell DJ, Aggarwal A, Esler M, Kaye D.
Beta-blockers, angiotensin II and ACE inhibitors in patients with heart failure.
Lancet 2001. 358: 1609-16.
72. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, Mac Mahon S.
Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure.
Eur. Heart J. 1997. 18: 560-65.
73. Gattis WA et al.
Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure.
Am. J. Cardiol. 2003. 91: 169-74.
74. Krum H, Haas SJ, Eichhorn E. et al.
Prognostic benefit of beta-blockers in patients not receiving ACE-inhibitors.
Eur. Heart J. 2005. 26: 2154-8.
75. Lahiri A.
Neurohumonal mechanisms in congestive heart failure and the role of drugs with multiple actions: a review of carvedilol.
Am. J. Therapeutics 1996. 3: 237-47.
76. Lechat P.
Beta-bloquants adrénergiques et insuffisance cardiaque.
Arch. Mal. Coeur 1995. 88 (II): 611-15.
77. Sliwa K, Nỏton GR, Kone N et al.
Impact of initiating carvedilol before ACEI therapy on cardiac function in newly diagnosed heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 2004. 44: 1825-30.
78. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnausclas E, Wallentin I.
Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy.
Br. Heart J. 1975. 37: 1022-36.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

79. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K. et al. for the MDC Trial Study Group.
Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy.
Lancet 1993. 342: 1441-46.
80. Doval HC, Nul DR, Ferrone SV, Bortman GR, Curiel R.
Randomized trial of low dose of amiodarone in severe congestive heart failure.
Lancet 1994. 344: 493-98.
81. Naccarelli GV, Wolbrette DL et al.
Amiodarone: what have we learned from clinical trials ?
Clin. Cardiol. 2000. 23: 73-82
82. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al
Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatique arrhythmia.
N. Engl. J. Med 1995. 333: 77-82
83. Elkayam U.
Calcium channel blockers in heart failure.
Cardiology 1998. 89: 38.
84. Francis GS.
Calcium blockers and congestive heart failure.
Circulation 1991. 83: 336-8.
85. Packer M.
Pathophysiologic mechanisms underlying the calcium channel blocking drugs in patients with chronic heart failure.
Circulation 1989. 80 (Suppl. IV): 59-67.
86. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK et al.
Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure.
N. Engl. J. Med. 1996. 335: 1107-14.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương II

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN NHỊP TIM

Bình thường, nút xoang là ổ tạo nhịp chính, chỉ huy nhịp đập của tim theo một tần số nhất định thích ứng với mọi hoạt động sinh lý của cơ thể. Rối loạn nhịp tim sẽ xảy ra khi nhịp của nút xoang (còn gọi là nhịp xoang) bị rối loạn hoặc bị thay thế bằng một nhịp bất thường khác.

Rối loạn nhịp tim là biến chứng dễ gặp trong nhiều bệnh tim mạch và là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong. Điều trị rối loạn nhịp tim cho đến nay vẫn còn khó, tuy trong vòng vài thập kỷ gần đây người ta đã có những hiểu biết sâu hơn về cơ chế sinh bệnh và đã đề xuất được nhiều loại thuốc có hiệu lực nhất định cùng nhiều biện pháp khác can thiệp tích cực như kích thích tim vượt tần số, dùng năng lượng sóng có tần số radio, sốc điện, phá rung (kể cả máy phá rung cấy trong cơ thể), tạo nhịp tim, phẫu thuật ....

Cơ chế sinh bệnh

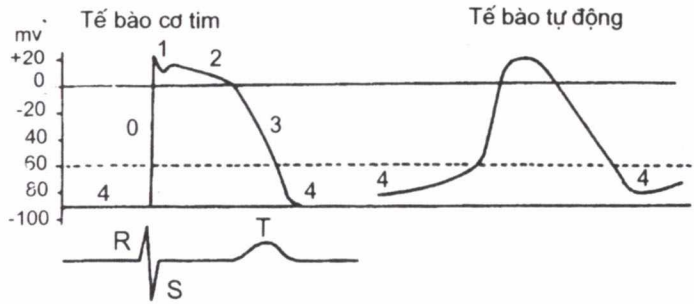
Rối loạn nhịp tim có thể xảy ra do:

1. Rối loạn hình thành xung động *(hoặc rối loạn tính tự động):*

- Giảm tính tự động của nút xoang như khi kích thích phế vị, khi có tác động của acetylcholin hoặc digitalis với liều điều trị, khi có tăng kali máu và calci máu, khi adenosin và các nucleotid khác được phóng thích do thiếu máu cơ tim ...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ĐIỆN SINH LÝ TẾ BÀO CƠ TIM



Hình 2.1. Điện thế hoạt động tế bào

- Khi nghỉ, *tế bào cơ tim* được phân cực hoàn toàn, mang điện dương ở ngoài, điện âm ở trong màng.

- Khi được kích thích, xuất hiện điện thế hoạt động tế bào với các pha:

· Pha 0: kênh natri mở, ion Na^+ vào ồ ạt trong tế bào làm tế bào được khử cực; ion Na^+ vào kéo theo ion Ca^{++} vào chậm ở cuối thời kỳ khử cực. Tốc độ khử cực tối đa được thể hiện bằng Vmax.

· Pha 1: có dòng ion ra khỏi tế bào, có lẽ là ion Cl^- nhưng cũng có thể là ion K^+, quá trình tái cực nhanh bắt đầu.

· Pha 2: ion Ca^{++} (và cả ion Na^+) tiếp tục vào trong tế bào, chịu trách nhiệm về đường biểu diễn hình mâm, ion K^+ từ trong tế bào bắt đầu ra ngoài. Có sự cân bằng giữa các ion vào và ra.

· Pha 3: quá trình tái cực diễn ra nhanh hơn, giảm dòng ion vào so với dòng ion ra (chủ yếu là ion K^+). Khi kết thúc quá trình tái cực, trong tế bào giàu ion Na^+ và nghèo ion K^+ so với trước.

· Pha 4: đường biểu diễn thành đường thẳng kéo dài cho đến khi có một quá trình khử cực mới; để phục hồi tình trạng phân bố ion như cũ, bơm ion Na^+/K^+ bắt đầu hoạt động đưa ion Na^+ từ trong ra ngoài và đưa ion K^+ từ ngoài vào trong tế bào.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điện thế hoạt động tế bào của các *tế bào tự động hay tạo nhịp* như các tế bào các nút, hệ His-Purkinje có những đặc điểm khác:

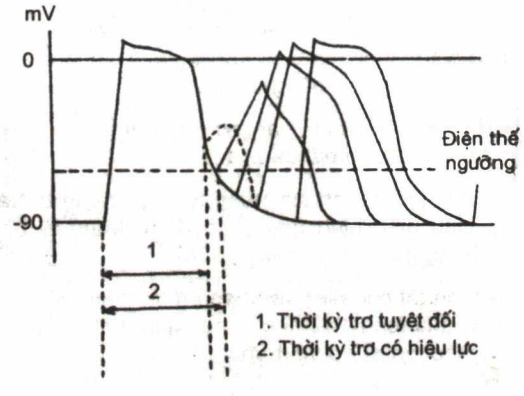
- Pha 4 có quá trình khử cực tâm trương chậm: kênh I_f mở làm giảm dòng K^+ ra, tăng dòng Na^+ vào, làm cho tế bào tích điện dương nhiều hơn, điện thế được nâng dần lên đến khi đạt mức điện thế ngưỡng thì một quá trình khử cực mới sẽ tự động bắt đầu.

- Pha 0 diễn ra từ từ do không có ion Na^+ vào ào ạt.mà chỉ có dòng calci hoặc calci - natri chậm.

- Không có pha 1.

- Pha 2 không có hình mâm.

Tốc độ khử cực tâm trương chậm hay độ dốc của đường biểu diễn ở pha 4 quyết định *tính tự động* của tế bào. Tốc độ khử cực thể hiện bằng tốc độ phát triển và biên độ của nhánh lên ở pha 0 quyết định *tính dẫn truyền* xung động. *Tính kích thích* của tế bào phụ thuộc vào thời kỳ trơ có hiệu lực (TKTCHL) trong điện thế hoạt động tế bào (ĐTHĐTB); nếu tỷ số TKTCHL/ ĐTHĐTB tăng thì tế bào được an toàn hơn, đỡ xảy ra rối loạn nhịp tim.



Hình 2.2. Các thời kỳ trơ trong ĐTHĐTB

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Giảm tính tự động làm cho nhịp tim bị chậm lại; nếu nhịp quá chậm thì ổ tạo nhịp sẽ chuyển xuống các trung tâm phía dưới như các tế bào tự động của nút nhĩ - thất (còn gọi là bộ nối), có khi xuống các tế bào của hệ His-Purkinje tạo nên các phức bộ thoát nút (thoát bộ nối) hoặc thoát thất có tần số tim thấp hơn.

- Tăng tính tự động của nút xoang và các mô khác như khi kích thích hệ giao cảm và catecholamin, giảm oxy máu, giảm kali và calci máu, khi bị nhiễm độc digitalis.

Ở nút xoang, tăng tính tự động sẽ làm cho nhịp xoang nhanh hơn; ở ngoài nút xoang, tăng tính tự động sẽ gây ngoại tâm thu hoặc nhịp nhanh vùng nút nhĩ - thất hoặc thất. Một số tế bào cơ tim bình thường (không có tính tự động) có thể trở thành tế bào kích thích nếu điện thế tâm trương dao động và đạt mức điện thế ngưỡng để từ đó bắt đầu quá trình khử cực tế bào: những trung tâm này được gọi là những *ổ lạc chỗ*, nguồn gốc của các ngoại tâm thu và các cơn nhịp nhanh.

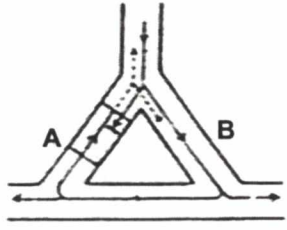
2. Rối loạn dẫn truyền xung động: nhiều cơ chế tham gia việc hình thành rối loạn này:

- Bloc dẫn truyền do sự có mặt của các mô trơ trước sóng kích thích: bình thường, từ nút xoang qua nút nhĩ - thất xuống đến thất, thời gian của điện thế hoạt động tế bào và của thời kỳ trơ có hiệu lực của mỗi loại mô dài dần cho tới một giới hạn nhất định, quá mức đó thì dẫn truyền thần kinh bị ngăn lại. Bloc dẫn truyền dễ gặp ở nút nhĩ - thất khi nhịp nhĩ quá nhanh như trong rung nhĩ, cuồng nhĩ; trong cuồng nhĩ dạng 2/1, 3/1, cứ 2 hoặc 3 sóng p mới có 1 phức bộ thất; trong rối loạn nhịp thất do digitalis, do sự sắp xếp các sợi song song trong nút nhĩ - thất, có thể có dẫn truyền xung động không đồng đều theo chiều dọc làm các vùng ở dưới thất được kích thích với thời gian khác nhau và làm xuất hiện ngoại tâm thu thất hoặc nhịp nhanh thất mà thường được cho là do tăng tính

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tự động của thất. Bloc dẫn truyền cũng dễ xảy ra trong bệnh thiếu máu cơ tim: ở những tế bào bị tổn thương, khử cực không được hoàn toàn, sóng khử cực diễn ra chậm và biên độ thấp làm cho dẫn truyền xung động dễ giảm dần rồi tắt.

- Hiện tượng *"vào lại"* (reentry): hiện tượng này được coi là cơ chế chính trong đa số các trường hợp rối loạn nhịp tim, xảy ra do rối loạn dẫn truyền trong một nhóm tế bào trong khi các tế bào bên cạnh vẫn còn khả năng dẫn truyền xung động bình thường.



Hình 2.3. Cơ chế vào lại

Trong hình vẽ, xung động đến A bị ngăn lại vì các tế bào chưa ra khỏi thời kỳ trơ, trở thành bloc một chiều trên đường dẫn truyền xung động; xung động quay trở lại rồi đi theo đường B; lúc này xung động có thể quay trở lại A nếu các tế bào đã ra khỏi thời kỳ trơ; từ A, xung động tiếp tục quay trở lại rồi lại men theo đường B, cứ như thế tạo nên một vòng khép kín, biểu hiện trên điện tâm đồ bằng một cơn nhịp nhanh hoặc ngoại tâm thu nhịp đôi.

Hiện tượng "*vào lại*" thường xảy ra ở một vùng cơ tim có điện thế màng khi nghỉ bớt âm hơn, làm tốc độ dẫn truyền xung động thần kinh bị chậm lại như trong bệnh thiếu máu cơ tim do vữa xơ động mạch vành; thiếu kali máu làm giảm độ dốc của pha 3 cũng làm tăng nguy cơ có hiện tượng "*vào lại*".

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hiện tượng "*vào lại*" có thể diễn ra trong một mạch có kích thước rất nhỏ (<2 mm) như trong nút nhĩ - thất gây nhịp đảo lại trong nút, hoặc ở một mức lớn hơn như giữa các nhánh hoặc phân nhánh của bó His; những khu vực dễ có hiện tượng "*vào lại*":

- Nhĩ: gây rung nhĩ, cuồng nhĩ.

- Nút nhĩ-thất: gây nhịp nhanh của hội chứng Bouveret.

- Thất: giữa nhánh hoặc phân nhánh với nhau gây nên nhịp nhanh thất, giữa hệ Purkinje và cơ thất hoặc giữa các tế bào trong thất gây nên rung thất, nhịp xoắn đỉnh.

- Các bó phụ của hội chứng WPW với đường nút - His gây nên cơn nhịp nhanh.

3. Vai trò của hệ thần kinh giao cảm và phế vị

Hệ thần kinh giao cảm tác động đến tim thông qua các thụ thể β (chủ yếu là các thụ thể β_1) làm tăng tính tự động gây nhịp nhanh, tăng tính dẫn truyền, làm ngắn thời kỳ trơ có hiệu lực, tăng tính kích thích, làm quá trình tái cực của các tế bào diễn ra không đồng bộ, ngoài ra làm tăng sức co bóp cơ tim, làm tăng công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim nên dễ gây rối loạn nhịp tim.

Dây thần kinh phế vị tác động đến tim thông qua các thụ thể muscarinic làm giảm tính tự động của các nút, nhịp tim chậm lại và nếu chậm đến quá một giới hạn nhất định sẽ làm các ổ tạo nhịp phía dưới trở thành những ổ tạo nhịp chính (thoát nút ...), làm giảm không đồng đều tính trơ của cơ nhĩ và làm chậm dẫn truyền trong nhĩ, kéo dài thời gian dẫn truyền và tính trơ của nút nhĩ - thất, làm quá trình tái cực ở các tế bào của nhĩ diễn ra không đồng bộ nên cũng dễ gây rối loạn nhịp tim. Thiếu O_2, thừa CO_2, trạng thái giảm nhiệt, nhiễm toan, giảm kali máu là những điều kiện thuận lợi cho cường phế vị gây nên rối loạn nhịp tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG VÀ PHÂN LOẠI CÁC THUỐC

Các thuốc chữa rối loạn nhịp tim đều nhằm can thiệp vào một hay nhiều cơ chế sau:

- Làm giảm tính tự động của các ổ tạo nhịp bình thường hay bất thường, nhưng nếu rối loạn nhịp tim do giảm tính tự động thì phải dùng thuốc làm tăng tính tự động nút xoang.

- Kéo dài hơn thời kỳ trơ có hiệu lực, giảm tính kích thích để cắt các mạch "*vào lại*".

- Làm giảm tính dẫn truyền xung động thần kinh, để chuyển bloc một chiều thành bloc hai chiều tham gia cắt các mạch "*vào lại*", nhưng có trường hợp lại phải làm tăng tính dẫn truyền đó.

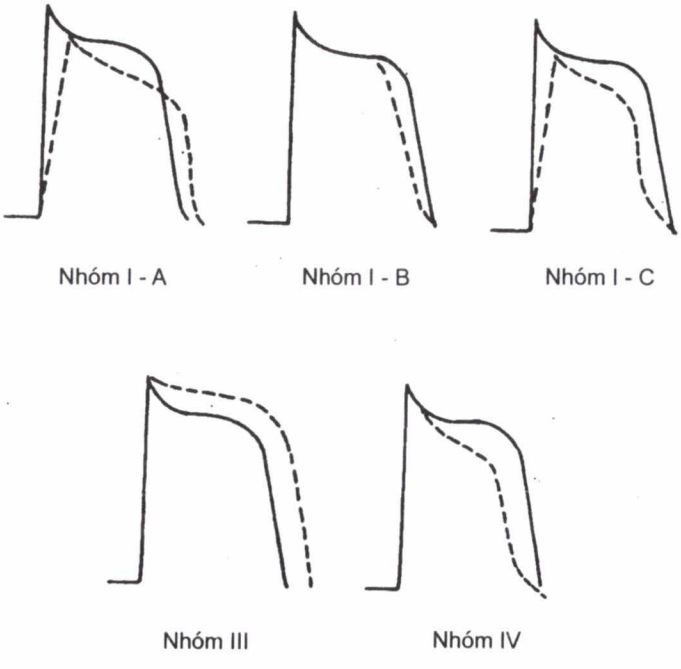
- Điều chỉnh hoạt động của hệ thần kinh tự chủ.

Vaughan Williams (1971) căn cứ vào kết quả thu được trên điện sinh lý tế bào làm từ các tế bào cơ nhĩ tách rời, đề nghị phân các thuốc chữa loạn nhịp tim vào 4 nhóm chính: I, II, III và IV; sau này Singh và Hauswirth (1974) tách nhóm I thành phân nhóm I-A và phân nhóm I-B, Harrison (1982) lại đưa thêm phân nhóm I-C:

- *Nhóm I* gồm các thuốc cản trở dòng natri nhanh (I_{Na}) vào trong tế bào, can thiệp vào quá trình khử cực tế bào (pha 0), nhóm này được coi là có *tính ổn định màng tế bào* gồm 3 phân nhóm:

. *Phân nhóm I-A* với quinidin, procainamid, ajmalin, disopyramid: phân nhóm này còn ức chế dòng kali ra khỏi tế bào nên làm giảm Vmax, làm chậm vừa phải tính dẫn truyền của các tế bào chủ yếu thuộc hệ His-Purkinje, kéo dài điện thế hoạt động tế bào (ĐTHĐTB) nhất là thời kỳ trơ có hiệu lực, giảm tính tự động (pha 4); thời gian ức chế kênh của các thuốc ở mức độ trung bình.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 2.4. Ảnh hưởng của các thuốc trên điện sinh lý tế bào

. *Phân nhóm I-B* với lidocain, phenytoin, aprindin, mexiletin: phân nhóm này không làm giảm Vmax, ít làm chậm tính dẫn truyền, làm ngắn thời kỳ trơ có hiệu lực nhất là ĐTHĐTB, giúp cho thời kỳ trơ của các mô đồng đều hơn và làm giảm tính tự động của các tế bào; thời gian ức chế kênh của các thuốc nhanh.

- *Phân nhóm I-C* với encanid, flecainid, propafenon, lorcainid: phân nhóm này làm giảm Vmax, làm tính dẫn truyền chậm nhiều, kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực mà ít làm thay đổi thời gian của ĐTHĐTB; thời gian ức chế kênh của các thuốc chậm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Nhóm II* gồm các chất ức chế thụ thể giao cảm β: nhóm này có tác dụng cản trở hoạt động của kênh I_f ở các tế bào tự động và các tế bào cơ tim bị tổn thương, gián tiếp ức chế kênh Ca^{++} (I_{Ca-L}) khi nồng độ AMPc trong các tế bào giảm. Nhóm II có hiệu lực chủ yếu với các rối loạn nhịp tim có vai trò của hệ giao cảm, làm giảm tính tự động (pha 4) của các ổ tạo nhịp, giảm tính dẫn truyền của nút nhĩ - thất. Bretylium cũng được xếp vào nhóm này.

- *Nhóm III* gồm các thuốc tác động theo cơ chế cản trở dòng kali (I_K) thoát ra ngoài tế bào nên kéo dài thời gian của ĐTHĐTB và thời kỳ trơ có hiệu lực, không làm thay đổi đáng kể tốc độ tối đa khử cực (Vmax): đó là amiodaron, sotalol (cũng là một chất ức chế thụ thể β), bretylium, dofetilid, azimilid ...; các thuốc này làm giảm tính kích thích của tế bào là chính nhưng cũng làm giảm tính tự động của nút xoang.

- *Nhóm IV* gồm các thuốc tác động theo cơ chế ức chế dòng calci chậm (I_{Ca}) phụ thuộc điện thế vào trong tế bào (nhưng không phải tất cả các chất ức chế calci đều có tác dụng chống loạn nhịp tim); các thuốc thường được dùng là verapamil, diltiazem, các thuốc này làm giảm tính kích thích, tính dẫn truyền của nút nhĩ - thất, tính tự động của nút xoang.

Bảng phân loại trên của Vaughan Williams tuy được nhiều người chấp nhận nhưng vẫn bị chỉ trích vì chưa xếp được một số thuốc khác cũng được dùng trong điều trị rối loạn nhịp tim như digitalis, atropin, adenosin ... , các thuốc được sắp xếp quá gọn chỉ dựa theo điện sinh lý tế bào mà phương pháp này lại tiến hành trên các tế bào cơ tim lành với liều lượng thuốc tự đặt trong khi mỗi thuốc còn có một số cơ chế tác động khác nữa ngay trong điều trị rối loạn nhịp tim, các thuốc trong mỗi nhóm được nêu cũng không hoàn toàn có tác dụng giống như nhau ...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 2.1. Phân loại các thuốc chống rối loạn nhịp tim

Nhóm	Tác động chính	Thời gian tái cực	Thuốc
I-A	Chẹn kênh Na^+	Kéo dài	Quinidin Procainamid Ajmalin Disopyramid
I-B	Chẹn kênh Na^+	Ngắn	Lidocain Phenytoin Aprindin Mexiletin
I-C	Chẹn kênh Na^+	Không thay đổi	Encainid Flecainid Propafenon Moricizin
II	Chẹn kênh I_f , gián tiếp chẹn kênh Ca^{++} Ức chế thụ thể β	Không thay đổi	Các chất ức chế thụ thể β Sotalol Bretylium
III	Chẹn kênh K^+	Kéo dài nhiều	Amiodaron Bretylium Sotalol Dofetilid Azimilid
IV	Chẹn kênh Ca^{++} chậm ở nút nhĩ-thất	Không thay đổi	Verapamil Diltiazem Bepridil
Tương tự IV	Mở kênh K^+, gián tiếp chẹn kênh Ca^{++}	Không thay đổi	Adenosin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Năm 1991, nhóm chuyên về rối loạn nhịp tim của Hội Tim châu Âu họp tại Sicile (Ý) đã đề xuất một bảng phân loại chi tiết hơn *(the Sicilian Gambit)* có tính đến đầy đủ các cơ chế tác động và hậu quả đối với cơ tim của mỗi thuốc: ngoài tác động đến các kênh Na^+, Ca^{++}, K^+, còn đề cập tới các thụ thể giao cảm α, β, muscarinic, bơm Na^+/K^+, ảnh hưởng đến chức năng thất trái, tần số tim, điện tim ... , ví dụ như amiodaron theo bảng phân loại của Vaughan Williams được xếp loại III, nay theo bảng phân loại Sicile thì thuốc này chẹn các kênh Na^+ nhanh, Ca^{++}, K^+, ức chế các thụ thể giao cảm α, β, làm giảm tần số tim, kéo dài thời gian PR và QT. Bảng phân loại Sicile được sắp xếp hợp lý hơn, cho nhiều thông tin hơn tuy nhiên lại quá phức tạp, rất khó nhớ chỉ có thể dùng để tham khảo, trong nghiên cứu nên xu hướng chung hiện nay trên thực tế lâm sàng là vẫn dùng bảng phân loại của Vaughan Williams nhưng có bổ sung các cơ chế tác động chính *(bảng 2.1)*.

QUINIDIN

Quinidin là đồng phân hữu tuyền của quinin, một alcaloid lấy từ vỏ loài Cinchona (Rubiacee). Năm 1914, Karel Wenkebach thấy quinin có tác dụng trên tim, liền sau đó vào năm 1918, Walter Frey phát hiện quinidin có hiệu lực trong điều trị rối loạn nhịp tim. Quinidin được xếp vào phân nhóm I-A theo bảng phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược:

- Quinidin sulfat *(Quinicardine):* viên 200 mg.
- Quinidin monosulfat *(Quinidurule):* viên 200 mg.
- Hydroquinidin chlorhydrat *(Hydroquinidine):* viên 150 mg và SR 300 mg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Hydroquinidin gluconat *(Hydroquinidine):* ống 300 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu tốt qua đường uống tới >90%; nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khoảng 2 giờ.

- Liên kết với protein của huyết tương tới 80 - 90% và với huyết sắc tố của hồng cầu.

- Gan chuyển hóa, một số chất chuyển hóa như hydroxy-quinidin, oxoquinidinon còn có hoạt tính. Khả dụng sinh học 60 đến 80%.

- Thuốc được đào thải qua thận, 95% dưới dạng chuyển hóa, đào thải càng nhanh nếu nước tiểu toan.

- Thời gian bán thải 4 - 10 giờ.

Tác dụng của thuốc bắt đầu sau khi uống 30 phút, đạt mức tối đa sau 2 - 3 giờ và mất đi sau 4 - 6 giờ.

Tính chất dược lý

1. Ảnh hưởng đối với điện sinh lý tế bào:

Các nghiên cứu của Weidmann (1955) dùng kỹ thuật vi điện cực trên các sợi Purkinje tách rời cho thấy quinidin tác động chủ yếu trên màng tế bào, ức chế không cho ion Na^+ vào trong tế bào nhiều trong quá trình khử cực, làm ion K^+ chậm ra khỏi tế bào trong quá trình tái cực, đồng thời cản trở việc trao đổi ion trong quá trình khử cực tâm trương chậm ở các tế bào tự động, đặc tính này được gọi là *tính ổn định màng*. Ngoài ra, quinidin còn có tác dụng ức chế các thụ thể muscarinic gây liệt phế vị và ức chế các thụ thể giao cảm α ở mức độ trung bình.

Trên điện sinh lý tế bào, quinidin có tác dụng:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Làm giảm tính tự động do giảm độ dốc khử cực tâm trương chậm và nâng cao điện thế ngưỡng (pha 4). Trên thực nghiệm và trên lâm sàng, tính chất này xuất hiện sớm và thấy rõ đối với các sợi Purkinje và nhất là các ổ lạc chỗ hay xảy ra ở các tế bào cơ tim hơn là đối với các nút.

- Làm giảm tính dẫn truyền trong nhĩ, hệ His-Purkinje, thất, đặc biệt trong thất do giảm tốc độ phát triển và biên độ của nhánh lên (pha 0). Giảm tính dẫn truyền sẽ biến bloc một chiều thành bloc hai chiều, cắt mạch "*vào lại*" nhưng lại có thể tác động không tốt đến tim, gây nên rối loạn nhịp tim ngay cả với liều điều trị thông thường trên những cơ địa đặc biệt, khi tác dụng trên tính dẫn truyền trội hơn trên tính tự động. Tính dẫn truyền trong nút nhĩ - thất vẫn được bảo đảm do tác dụng liệt phế vị của thuốc, tuy nhiên Gallot và cs (1995) cho rằng ở một số trường hợp tại vùng nút nhĩ - thất, dẫn truyền có thể tăng và thời gian trơ có hiệu lực giảm làm tăng tần số thất trong cơn nhịp nhanh nhĩ.

- Làm giảm tính kích thích, kéo dài quá trình tái cực, qua đó kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực ở nhĩ nhiều hơn ở thất do ảnh hưởng của liệt phế vị. Do thời gian của điện thế hoạt động tế bào kéo dài ít hơn, tỷ số thời kỳ trơ có hiệu lực/điện thế hoạt động tế bào (TKTCHL/ĐTHĐTB) tăng lên. Giảm tính kích thích làm giảm hoạt động của các ổ kích thích lạc chỗ và cắt các mạch "*vào lại*".

Hai tác dụng liệt phế vị và kháng giao cảm đối lập nhau nên tác dụng tổng hợp có xu hướng trung hoà; tuy nhiên do tác dụng kháng thụ thể giao cảm α nên quinidin cũng làm giảm vai trò gây rối loạn nhịp tim do tăng catecholamin.

2. Các tính chất dược lý khác:

- Làm giảm nhẹ sức co bóp cơ tim.

- Do kháng thụ thể α nên liều cao làm giãn mạch ngoại vi và hạ huyết áp; không có ảnh hưởng đến tuần hoàn vành.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Có tác dụng gây tê tại chỗ nhẹ.

- Làm tăng nhu động ruột và tăng co bóp tử cung.

- Với liều cao, còn có tác dụng hạ sốt, giảm đau và diệt thể phân liệt của ký sinh trùng sốt rét tuy không mạnh.

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ:

- Nhịp nhanh xoang với liều trung bình do ảnh hưởng của liệt phế vị.

- Thời gian PR và QRS kéo dài; thời gian QT cũng dài ra, đe dọa xuất hiện xoắn đỉnh.

Tác dụng phụ và tai biến

- Do tăng cảm: hạ huyết áp, sốt, đau đầu, nổi mẩn, ban giảm tiểu cầu, trạng thái chuếnh choáng xảy ra trong những giờ đầu sau khi dùng thuốc.

- Do không chịu thuốc: nôn mửa, ỉa lỏng, đau bụng, ù tai, chóng mặt, rối loạn thị giác ...

- Hạ huyết áp do tác dụng ức chế thụ thể giao cảm α.

- Rối loạn nhịp tim: mặc dầu thuốc được dùng để điều trị thể bệnh này, rối loạn nhịp tim lại dễ xảy ra trên những cơ địa đặc biệt như thiếu máu cơ tim, hạ kali, tăng calci, nhiễm toan trong máu, rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất, rối loạn tái cực trên điện tim ... với cơ chế "*vào lại*"; thường thấy ngoại tâm thu thất, có thể là nhịp nhanh thất, nhịp xoắn đỉnh, thậm chí rung thất gây tử vong (tử vong tới 0,5 - 4% theo Papp).

Chỉ định

Quinidin có tác dụng tốt trong điều trị và dự phòng rối loạn nhịp tim do khả năng ức chế các ổ kích thích lạc chỗ và làm tắt các mạch "*vào lại*". Tuy nhiên, vì thuốc lại làm giảm tính dẫn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

truyền nhất là ở trong thất nên có thể dẫn đến những tác dụng phụ xấu và những tai biến nguy hiểm do đó khi dùng thuốc cần hết sức thận trọng.

1. Chỉ định chính :

Chỉ định chính của quinidin là rung nhĩ và cuồng nhĩ hơn là rối loạn nhịp thất có lẽ vì thời gian trơ có hiệu lực bị kéo dài ở nhĩ nhiều hơn do cả 2 tác dụng trực tiếp và gián tiếp (liệt phế vị) của thuốc:

- Rung nhĩ: quinidin được sử dụng từ lâu trong rung nhĩ, nhất là khi có cơn kịch phát hoặc tái phát, quinidin có thể cắt cơn hoặc làm thưa số cơn, làm cơn đỡ kéo dài, khi nhịp xoang trở lại dùng dự phòng lâu dài có thể hạn chế được tái phát. Phân tích của Coplen và cs dựa vào kết quả của 6 nghiên cứu trên 808 bệnh nhân cho thấy dùng quinidin vẫn có lợi hơn là không dùng thuốc gì trong việc duy trì nhịp xoang (50% vs 25% sau 1 năm) *(Circulation 1990. 82: 1106-16)*. Từ khi có sốc điện, người ta thường cắt cơn bằng sốc điện vì có kết quả ngay nhưng quinidin vẫn là một thuốc được xem xét dùng để củng cố kết quả, phòng tái phát.

- Cuồng nhĩ: sốc điện giải quyết tốt hơn quinidin, nhưng sau sốc điện, quinidin được chỉ định trong điều trị củng cố.

2. Chỉ định thứ yếu:

- Nhịp nhanh nhĩ.

- Ổ tạo nhịp lưu động.

- Ngoại tâm thu có nguồn gốc nhĩ, thất hoặc nút nhĩ - thất: chỉ dùng quinidin trong các thể ngoại tâm thu phức tạp, dày, có những yếu tố tiên lượng xấu và khi dùng các thuốc khác không có kết quả.

Mặc dầu đã có những chỉ định rõ ràng, quinidin được dùng từ rất lâu và hiệu lực được thể hiện rõ qua nhiều nghiên cứu,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

xu hướng hiện nay là ít dùng quinidin do thuốc vẫn còn tác dụng phụ không tốt, đặc biệt là có thể gây rối loạn nhịp tim nguy hiểm. Phân tích của Coplen trong rung nhĩ nêu trên cho thấy tuy quinidin có hiệu lực để duy trì nhịp xoang so với không dùng thuốc nhưng lại làm tăng tử vong chung (2,9% vs 0,8%, p <0,05). Với rối loạn nhịp thất, Morganroth dựa trên 4 nghiên cứu với 1.009 bệnh nhân (đa số có bệnh thiếu máu cơ tim) theo dõi trong 2 - 12 tuần cũng thấy quinidin làm tăng tử vong do gây rối loạn nhịp tim khi so sánh với các thuốc thuộc các phân nhóm I-B và I-C *(Circulation 1991. 84: 1977-83)*.

Chống chỉ định

- Hội chứng suy yếu nút xoang, bloc nhĩ - thất.
- Suy tim.
- Đoạn QT trên điện tâm đồ kéo dài, có nguy cơ xoắn đỉnh.

Thận trọng dùng thuốc trong các trường hợp có suy gan, suy thận, viêm loét đại tràng, giảm kali máu.

Liều và cách dùng

- Liều trung bình các thuốc trong 24 giờ:

Bảng 2.2. Liều dùng của quinidin

Biệt dược	Dạng	Tác dụng	Cách dùng	Liều 24 giờ
Quinicardine	v 200 mg	ngắn	uống	3 - 6 v
Quinidurule	v 250 mg	kéo dài	-	3 - 4 v
Hydroquinidine	v 150 mg	ngắn	-	3 - 4 v
Hydroquinidine	ố 300 mg	ngắn	tiêm BT	1 - 2 ố

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Để tránh các tai biến, nên dùng thử 1 viên trước khi điều trị chính thức để thăm dò phản ứng: trong những giờ đầu nếu thấy hạ huyết áp, nổi ban, sốt, trên điện tim thấy thời gian QT hoặc thời gian QRS kéo dài >25%, có ngoại tâm thu nhiều và/hoặc đa dạng, tức là có tình trạng tăng cảm thì phải ngừng thuốc. Nếu các biến đổi điện tim chỉ xảy ra sau 48 giờ, không có dấu hiệu lâm sàng trên thì chỉ cần giảm liều.

- Trong cơn kịch phát rung nhĩ, với quinidin sulfat, nên bắt đầu bằng liều thấp: 3 viên/ngày, chia làm 3 lần rồi tăng dần từng viên một cho đến liều tối đa 6 viên; trong rung nhĩ kéo dài, người ta cắt bằng sốc điện; trước khi làm sốc điện, có tác giả đã dùng quinidin hoặc cho 4 viên, chia làm nhiều lần trong 24 giờ trước đó, hoặc chỉ cho 2 viên uống cách nhau nửa giờ 1 viên, dùng trước khi làm sốc điện 2 đến 3 giờ; sau khi làm sốc điện, phải duy trì kết quả bằng quinidin, liều duy trì cũng vào khoảng 3 - 4 viên/ngày, có thể thấp hơn một chút.

Các loại thuốc có tác dụng kéo dài như *Longacor* thường được dùng để điều trị củng cố; khi uống, chỉ cần chia làm 2 lần trong ngày.

Cần kiểm tra kali máu và điện tim trong khi dùng thuốc.

Chú ý khi dùng quinidin phối hợp với các thuốc khác:

- Nếu cần phải dùng digitalis phối hợp, thì phải theo dõi và phải giảm liều digitalis vì quinidin làm tăng nồng độ digitalis trong huyết tương; không được dùng quinidin khi có nhiễm độc digitalis hoặc quá liều digitalis, phối hợp thuốc lúc này rất nguy hiểm.

- Các chất ức chế thụ thể β, các chất ức chế calci làm tăng tác dụng ức chế sức co bóp cơ tim và tính dẫn truyền, vì vậy phải giảm liều.

- Quinidin làm tăng tác dụng của các chất kháng cholinergic, kháng vitamin K và curare.

- Acetazolamid, natri bicarbonat làm tăng nồng độ quinidin trong huyết tương.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Phối hợp với bepridil, sotalol, amiodaron, disopyramid, lidoflazin, vincamin, các thuốc làm hạ kali máu (lợi tiểu, thuốc tẩy ...) dễ gây xoắn đỉnh.*

PROCAINAMID

Năm 1936, Frederick Mautz có nhận xét procain làm giảm được rối loạn nhịp tim trong phẫu thuật; năm 1951 procainamid (là một chất tổng hợp để đạt được một dạng procain bền vững hơn bằng cách thay chức este bằng chức amid) được chứng minh có hiệu lực điều trị rối loạn nhịp tim. Procainamid được xếp vào phân nhóm I-A theo bảng phân loại của Vaughan Williams. Thuốc cũng có tác dụng gây tê tại chỗ nhưng yếu.

Biệt dược: *Pronestyl,* viên 0,25 g, ống tiêm 10 ml chứa 100 mg/ml.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu qua đường tiêu hóa nhanh, tới >75%; nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 - 2 giờ. Với tiêm tĩnh mạch, nồng độ đỉnh đạt được sau 5 - 10 phút, với tiêm bắp thịt, sau 20 - 30 phút.

- Chỉ có khoảng 15 - 20% liều hấp thu được liên kết với protein huyết tương, số còn lại được giữ trong các mô được tưới nhiều máu như thận, gan, lách, cơ, phổi, tim.

- Chuyển hóa ở gan, thuốc được acetyl-hóa để hình thành N-acetyl-procainamid (NAPA), cũng có hoạt tính mà cơ chế tác động giống các thuốc nhóm III. Khả dụng sinh học 75 - 85%.

- Đào thải chủ yếu qua nước tiểu, 40 - 60% nguyên dạng; đào thải giảm nếu nước tiểu kiềm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thời gian bán thải ngắn, khoảng 3 - 5 giờ, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm 15 - 20% mỗi giờ, vì vậy cần cho thuốc nhiều lần trong ngày. NAPA có thời gian bán thải dài hơn procainamid.

Tính chất dược lý

Cơ chế tác động của procainamid trên điện sinh lý tế bào gần giống như của quinidin. Thuốc cũng ức chế các thụ thể muscarinic và các thụ thể giao cảm α *nhưng* ít hơn so với quinidin.

1. Ảnh hưởng đối với điện sinh lý tế bào:

- Giảm tính tự động do giảm độ dốc khử cực tâm trương chậm và nâng cao điện thế ngưỡng (pha 4); tác dụng thấy rõ với các ổ lạc chỗ hay gặp ở các tế bào bị tổn thương. Nhịp xoang không thay đổi tần số do tác dụng liệt phế vị đối với nút xoang không mạnh.

- Giảm tính dẫn truyền trong nhĩ, thất, đặc biệt trong nút nhĩ - thất do giảm tốc độ phát triển và biên độ của nhánh lên (pha 0). Khác với quinidin, hiện tượng này lại ít dẫn đến những rối loạn về nhịp hơn với liều điều trị.

- Giảm tính kích thích, kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực của các sợi cơ và các mô dẫn truyền, đặc biệt ở tầng thất, nâng cao ngưỡng rung thất. Có lẽ vì vậy mà procainamid có khả năng điều trị rối loạn nhịp tim ở tầng thất tốt hơn ở tầng trên thất. Do thời gian của điện thế hoạt động tế bào chỉ tăng rất ít, tỷ số TKTCHL/ĐTHĐTB vẫn tăng; tuy nhiên so với quinidin thì tính kích thích giảm ít hơn.

2. Các tính chất dược lý khác

- Làm giảm nhẹ sức co bóp của cơ tim nhưng không làm thay đổi cung lượng tim.

- Với liều cao, làm giãn mạch ngoại vi và hạ huyết áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tác dụng gây tê tại chỗ nhẹ.

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ

- Thời gian PR và QRS kéo dài; thời gian QT cũng dài ra, đe dọa xuất hiện xoắn đỉnh.

Tác dụng phụ và tai biến

Tác dụng phụ và tai biến gặp vào khoảng 25 – 30% các trường hợp dùng thuốc:

- Tai biến do tăng cảm: sốt, nổi mẩn ngoài da. Với liều cao trên 4 g/ngày dùng dài ngày có thể có chứng mất bạch cầu hạt hoặc bệnh lupus ban đỏ rải rác, hồi phục được sau khi ngừng thuốc; tai biến loại này chiếm 20% tổng số.

- Do không chịu thuốc: buồn nôn, nôn mửa, ỉa lỏng, chán ăn, choáng váng, ảo giác, lẫn lộn.

- Hạ huyết áp và sốc với liều cao hoặc khi tiêm tĩnh mạch nhanh do thuốc làm cơ trơn thành mạch giãn ra đột ngột.

- Rối loạn nhịp tim ít xảy ra với liều điều trị thông thường nhưng dễ xuất hiện khi dùng tới liều độc: loạn nhịp xoang, bloc xoang - nhĩ, suy yếu nút xoang với thoát nút, dẫn truyền nhĩ - thất và trong thất quá chậm với sự xuất hiện bloc ở các mức độ khác nhau đe dọa ngừng tim, hoặc tăng tính kích thích với sự xuất hiện nhiều ổ kích thích tại chỗ gây ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, rung thất, xoắn đỉnh nguy hiểm; khi đó phải ngừng thuốc ngay lập tức.

Chỉ định

- Ngoại tâm thu thất: nhất là khi xảy ra trong những giờ đầu của nhồi máu cơ tim, khi xuất hiện khá dày (>5-10/ phút), nhiều ổ, nhịp đôi hay thành chuỗi, có dạng R/T; lúc này nên dùng dạng tiêm tĩnh mạch sau đó chuyển sang dạng uống.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Procainamid còn được dùng trong dự phòng tái phát và điều trị ngoại tâm thu sau nhồi máu cơ tim.

- Nhịp nhanh thất: nếu chưa có ảnh hưởng đến huyết động và dùng lidocain không có kết quả thì dùng procainamid tiêm tĩnh mạch. Nếu đã có ảnh hưởng đến huyết động thì xử trí bằng sốc điện, sau đó có thể dùng procainamid truyền tĩnh mạch để củng cố.

- Rối loạn nhịp trên thất: mặc dù nhiều nghiên cứu trên thực nghiệm và các tính chất điện sinh lý cho thấy thuốc có tác dụng cả ở tầng trên thất, thực tế lâm sàng không cho những kết quả như vậy; nói chung procainamid không có tác dụng trong cuồng nhĩ; trong rung nhĩ, nhịp nhĩ có thể chậm lại song dẫn truyền có thể chuyển thành dạng 3/2 hoặc 1/1 làm nhịp thất trở nên xấu đi. Một số tác giả dùng procainamid để duy trì kết quả sau khi khử cơn nhịp nhanh trên thất bằng digitalis, một số khác cũng thấy kết quả của thuốc trong điều trị cơn nhịp nhanh kịch phát của hội chứng WPW khi dùng riêng hay phối hợp với thuốc khác.

Tuy nhiên vì những tác dụng phụ phức tạp, xu hướng hiện nay là dùng các thuốc khác như lidocain trong điều trị rối loạn nhịp thất và chỉ dùng procainamid cho những trường hợp nặng mà lidocain và các thuốc khác tỏ ra không có hiệu lực.

Chống chỉ định

- Rối loạn nhịp tim do nhiễm độc digitalis vì làm tăng ức chế dẫn truyền dễ gây bloc nhĩ - thất hoàn toàn hoặc ngừng tim.

- Cơ địa suy tim nặng, sốc, mới được cấp cứu về ngừng tim, có rối loạn dẫn truyền, giảm kali máu, suy thận..

Liều và cách dùng

- Tiêm tĩnh mạch: nồng độ thuốc trong huyết tương tăng nhanh nhưng dễ gây phản ứng làm giảm huyết áp, bloc nhánh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tạm thời trên điện tim, vì vậy cần tiêm rất chậm, không quá 100 mg trong 2 phút. Trong quá trình tiêm phải theo dõi huyết áp và điện tim, ngừng thuốc ngay khi thấy có tai biến. Có thể tiêm nhắc lại cứ 3 - 5 phút một lần, có tác giả thấy có thể tiêm tới 800 mg nhưng không quá 1.000 mg để khử rối loạn nhịp thất cấp tính.

- Truyền tĩnh mạch: để duy trì kết quả đạt được, cho liều 10 - 15 mg/kg, tốc độ 20 mg/phút, sau đó truyền duy trì 1 - 4 mg/phút.

- Tiêm bắp thịt: cứ 4 - 6 giờ cho 0,50 g đến khi chuyển sang uống thuốc được.

- Uống: liều cả ngày không được vượt quá 50 mg/kg, chia đều trong ngày, có tác giả cho uống cứ cách 3 giờ 1 lần; có khi phải tăng liều lên hơn nữa để đạt được kết quả.

Hiện nay do có nhiều thuốc khác có ít tác dụng phụ hơn, procainamid chỉ còn được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch, ít được dùng theo đường tiêm bắp thịt và uống.

AJMALIN

Ajmalin là một ancaloid của Rauwolfia Serpentina, được chiết xuất lần đầu tiên năm 1931 và được dùng điều trị rối loạn nhịp tim từ 1959 (Kleinsorge), được xếp vào phân nhóm I-A theo bảng phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược:

- Ajmalin chlorhydrat: *Cardiorythmine,* viên 50 mg, ống tiêm 50 mg.

- Chlor-acetyl-ajmalin chlorhydrat: *Viaductor,* viên 200 mg, ống tiêm 50 mg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

- Thuốc được hấp thu tốt vào trong cơ thể.

- Đào thải nói chung rất nhanh: tiêm tĩnh mạch, thuốc có trong nước tiểu sau 10 - 30 phút và không còn sau 4 - 5 giờ; tiêm bắp thịt, thuốc có trong nước tiểu sau 30 - 60 phút; uống, thuốc có trong nước tiểu sau khoảng 1 giờ, kéo dài 8 giờ. Chlor-acetyl-ajmalin được đào thải chậm hơn.

Tính chất dược lý

1. Tính chất điện sinh lý tế bào:

Cùng ở phân nhóm I-A nên cơ chế tác động của ajmalin giống quinidin, nhất là giống procainamid:

- Giảm tính tự động ở nút xoang và đặc biệt ở các ổ lạc chỗ; nhịp tim chậm lại.

- Giảm kích thích, kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực của nhĩ, nút nhĩ - thất và các bó phụ, tăng tỷ số TKTCHL/ĐTHĐTB; trên cơ nhĩ thỏ tách rời, tác động của ajmalin trên thời kỳ trơ này thấy mạnh gấp 2 lần so với tác động của quinidin.

- Giảm tính dẫn truyền nhĩ - thất: với liều cao thấy có giảm dẫn truyền cả trong thất, phức bộ QRS rộng ra; nếu rộng quá 30% thì đoạn PQ sẽ dài thêm ra và có nguy cơ bloc nhĩ - thất; với liều cao hơn, bloc nhĩ - thất sẽ rõ hơn và có thể dẫn đến rung thất; liều cao hơn nữa có thể làm ngừng tim ở thì tâm thu.

Chlor-acetyl-ajmalin làm giảm dẫn truyền nhĩ - thất ít hơn ajmalin và không làm thay đổi đáng kể tần số tim.

2. Các tính chất dược lý khác:

- Làm giảm huyết áp: huyết áp tâm thu giảm nhiều hơn huyết áp tâm trương.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Làm giãn động mạch vành và làm tăng cung lượng mạch vành (tới 35% theo Zipf).

- Ý kiến còn chưa thống nhất đối với sức co bóp cơ tim đối với ajmalin: một số tác giả cho rằng ajmalin làm giảm sức co bóp cơ tim (Chopra, Chattersee, Schmitt ...) nhưng cũng có tác giả lại cho là làm tăng (Volkner, Kleinsorge và Zipf ...). Chlor-acetyl-ajmalin ít làm thay đổi sức co bóp cơ tim.

- Ngoài ra còn gây an thần nhẹ.

Ảnh hưởng đến điện tâm đồ

- Nhịp tim chậm lại.

- Đoạn PQ dài ra; phức bộ QRS cũng rộng ra với liều cao và có thể có bloc nhĩ - thất.

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa nhẹ.

- Cảm giác nóng bừng sau tiêm tĩnh mạch, mất đi nhanh sau vài giây.

- Với liều rất cao có thể thấy bloc nhĩ - thất, ngừng tim ở thì tâm thu.

Chỉ định

- Rối loạn nhịp tim nhất là ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất.

- Cơn nhịp nhanh kịch phát trong hội chứng WPW; bên cạnh các tính chất điện sinh lý chung, ajmalin còn kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực của các bó phụ, do đó cắt được kích thích sớm, cắt được nhịp đảo lại là nguồn gốc của cơn nhịp nhanh kịch phát trong hội chứng này.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Vì tác dụng của thuốc tương tự như procainamid và lại có rất ít tác dụng phụ, ajmalin trở thành một trong những thuốc chọn lọc để điều trị rối loạn nhịp tim nhất là rối loạn nhịp thất, hiệu quả tới 80% các trường hợp.

Chống chỉ định

- Bloc nhĩ - thất các loại; riêng với chlor-acetyl-ajmalin thì chỉ không dùng trong bloc nhĩ - thất độ III.

- Hạ huyết áp, suy tim.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

Để bảo đảm nồng độ thuốc trong máu được ổn định, cứ 3 giờ phải tiêm một lần, cứ 6 giờ phải cho uống một lần.

- Uống: ajmalin *(Cardiorythmin):* 100 - 400 mg/ngày. Chlor-acetyl-ajmalin *(Viaductor):* 200 - 1200 mg/ngày chia làm 4 lần trong ngày.

- Tiêm: với ajmalin, liều tiêm tĩnh mạch có tác dụng vào khoảng 50 mg; tiêm chậm trong 2 phút và có thể tiêm nhắc lại sau 3 - 5 phút ; với chlor-acetyl-ajmalin, có thể tiêm tĩnh mạch chậm 50 - 100 mg trong 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch 100 - 500 mg (không quá 1,20 g/ngày).

Trong khi tiêm, truyền tĩnh mạch phải theo dõi chặt chẽ huyết áp và điện tim; để tránh tai biến hạ huyết áp dễ xảy ra trên những bệnh nhân đã có giảm huyết áp, sau khi tiêm xong vẫn để bệnh nhân nằm trên giường 10 - 15 phút nữa; trên điện tim, thuốc sẽ làm cho đoạn PQ và QT dài ra, phức bộ QRS rộng ra nhưng không quá 25%.

Chú ý:

- Không nên dùng ajmalin phối hợp với bretylium, các chất ức chế thụ thể giao cảm β.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

DISOPYRAMID

Disopyramid được dùng điều trị rối loạn nhịp tim từ 1962. Cấu trúc hóa học của thuốc giống isopropamid là một chất liệt phế vị được dùng với tác dụng chống co thắt. Thuốc được xếp vào phân nhóm I-A theo phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược: *Rythmodan,* viên nang 100 mg, viên LP 250 mg, ống tiêm 50 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu nhanh và gần hoàn toàn (khoảng 90%) qua đường uống.

Với viên nang liều 200 mg ở người bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương (2,5 - 3,5 μg/ml) đạt sau 1 - 2 giờ, với viên LP sau 4,5 giờ; với tiêm tĩnh mạch chậm 1 - 2 mg/kg, nồng độ đỉnh (3,8 - 4,2 μg/ml) đạt trong 5 phút.

- Liên kết với protein huyết tương tới 50 - 60%.

- Chuyển hóa ở gan, tác dụng kháng cholinergic cũng do chất chuyển hóa N-mono-dealkyl-disopyramid có hoạt tính. Khả dụng sinh học 90 - 100 %.

- Đào thải 80 - 90% qua thận, 10 - 20% qua phân.

- Thời gian bán thải 5 - 7 giờ.

Tính chất dược lý

Cơ chế tác động của disopyramid gần giống như của quinidin. Thuốc ức chế các thụ thể muscarinic gây liệt phế vị nhiều hơn quinidin và không có hoạt tính kháng giao cảm α.

1. Ảnh hưởng đến điện sinh lý tế bào:

- Giảm tính tự động do giảm độ dốc khử cực tâm trương chậm (pha 4) thấy rõ ở các sợi Purkinje. Tần số tim tăng do ảnh hưởng của liệt phế vị đối với nút xoang.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Giảm tính dẫn truyền trong nhĩ và thất vừa phải do giảm tốc độ phát triển và biên độ của nhánh lên, Vmax ở pha 0. Tăng tính dẫn truyền trong nút nhĩ - thất.

- Kéo dài thời gian của ĐTHĐTB nhất là thời kỳ trơ có hiệu lực ở các tế bào nhĩ và thất làm tăng tỷ số TKTCHL/ĐTHĐTB. Trong nhồi máu cơ tim, do thuốc làm giảm thời gian của ĐTHĐTB ở các tế bào lành nhiều hơn so với các tế bào bị tổn thương nên làm giảm được mức chênh lệch về ĐTHĐTB giữa các tế bào, hạn chế được sự xuất hiện các ổ lạc chỗ gây rối loạn nhịp tim.

Trên thực nghiệm, disopyramid có tác dụng chống rối loạn nhịp trên thất gây nên do kích thích điện hoặc do aconitin và chống rối loạn nhịp thất gây nên do thắt động mạch liên thất trước; tác dụng chống loạn nhịp này mạnh hơn quinidin 2 - 3 lần, quinidin lại có thể gây ra nhịp nhanh thất nhiều hơn disopyramid.

Trên người, tính tự động của nút xoang ít bị thay đổi (trừ khi bệnh nhân có chứng suy yếu nút xoang), tác động trên dẫn truyền trong nút nhĩ - thất phụ thuộc vào trương lực phế vị, nói chung cũng ít thay đổi, dẫn truyền trong hệ His-Purkinje và các bó phụ của hội chứng WPW bị chậm lại nhưng ít hơn so với quinidin.

2. Tính chất dược lý khác:

- Tăng nhẹ sức cản ngoại vi, ít làm thay đổi huyết áp và tần số tim.

- Giảm nhẹ sức co bóp cơ tim trên tim người lành, dễ làm giảm nhiều với liều cao (≥1,5 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm) và ở bệnh nhân đã có suy tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

- Các biểu hiện kháng cholinergic thấy nhiều hơn so với quinidin như khô miệng, nóng rát vùng thượng vị, táo bón, rối loạn điều tiết mắt, nhìn đôi, đôi khi gây bí tiểu tiện.

- Rối loạn nhịp tim và rối loạn dẫn truyền có thể có tuy ít hơn: nhịp nhanh thất, rung thất, xoắn đỉnh, bloc các loại có thể xảy ra khi có giảm kali máu, khi phối hợp với thuốc chống loạn nhịp tim khác, trên bệnh tim nặng, đã có đoạn QT dài trên điện tâm đồ.

- Liều cao càng làm giảm sức co bóp cơ tim, tiêm tĩnh mạch nhanh có thể gây truỵ mạch, rối loạn nhịp thất hay ngừng tim rất nguy hiểm.

Chỉ định

Disopyramid được chỉ định dùng trong điều trị rối loạn nhịp tim: ở tầng nhĩ, tác dụng của thuốc chưa bằng quinidin nhưng ở tầng thất, tác dụng của thuốc tốt hơn nhiều:

- Ngoại tâm thu các loại: một số nghiên cứu cho thấy thuốc có thể cắt được ngoại tâm thu ở 60 đến 80% số bệnh nhân, có nghiên cứu cho tỷ lệ thành công cao hơn (Wharton và cs, 1996).

- Điều trị và dự phòng tái phát cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất và các cơn nhịp nhanh nút (bộ nối).

- Điều trị và dự phòng tái phát nhịp nhanh thất.

Vì thuốc còn có tác dụng liệt phế vị nên có thể dùng trong các trường hợp có nhịp cơ sở là nhịp chậm xoang.

Người ta còn dùng disopyramid để chuẩn bị cho sốc điện điều trị rối loạn nhịp trên thất, kết quả là làm giảm được số lần sốc điện và làm tăng thành công của sốc điện.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Bloc nhĩ - thất hoàn toàn, bloc 2 nhánh hoặc phân nhánh, bloc nhánh + bloc nhĩ - thất độ 1.

- Suy tim.

Tránh dùng cho bệnh nhân hay bị rối loạn tiểu tiện, tăng nhãn áp góc hẹp, suy thận.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Uống 200 - 400 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần. Khi đã đạt được kết quả, dùng liều duy trì. Giảm liều ở người già.

- Chỉ tiêm tĩnh mạch trong bệnh viện trên bệnh nhân có chức năng thận, gan tốt, khi cần như trong cơn nhịp nhanh thất: tiêm tĩnh mạch chậm 1,5 mg/kg trong 10 phút; theo dõi điện tim trong khi tiêm, nếu thấy đoạn QT dài ra hoặc xuất hiện thêm ngoại tâm thu thất, nhịp đôi thì ngừng thuốc ngay. Tiêm nhanh dễ có tai biến.

Về điều trị củng cố, dùng bơm tiêm điện hay truyền tĩnh mạch 100 mg trong giờ đầu, sau đó 25 mg/giờ, không quá 800 mg/24 giờ; có thể dùng thuốc uống thay vì dùng đường tĩnh mạch.

- Chuẩn bị cho sốc điện: chiều hôm trước cho uống 100 mg, sáng cho uống 200 mg (cách 1 giờ cho uống 100 mg) rồi làm sốc điện; chiều cho uống thêm 100 mg, từ hôm sau cho uống liều duy trì.

Chú ý khi phối hợp thuốc:

- Không phối hợp với các thuốc dễ gây xoắn đỉnh: nhóm I-A, amiodaron, bretylium, sotalol, bepridil, astemizol, vincamin, các thuốc làm giảm kali máu....

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thận trọng khi dùng cùng các chất ức chế giao cảm β làm giảm sức co bóp cơ tim.

- Phenobarbital, rifampicin ... làm giảm nồng độ disopyramid trong máu.

- Atropin, các chất trầm cảm imipramin, các chất kháng histamin H_1, kháng Parkinson, kháng cholinergic ... làm tăng các tác dụng phụ.

LIDOCAIN

Lidocain được Loefgren (Thuỵ Điển) tổng hợp năm 1943 và trong nhiều năm đã được dùng làm thuốc gây tê tại chỗ. Năm 1950, Southworth và cs thông báo lần đầu tiên về tác dụng của thuốc trong điều trị rung thất. Từ sau đó, nhiều nghiên cứu về lidocain được tiến hành và người ta đã khẳng định thuốc có tác dụng tốt trong dự phòng và điều trị rối loạn nhịp thất. Lidocain được xếp vào phân nhóm I-B theo bảng phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược: *Lidocain* ống tiêm 2% 40 - 200 mg.

Dược động học

- Lidocain được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa nhưng do tác động qua gan kỳ đầu làm cho khả dụng sinh học chỉ còn <30% qua đường uống nên lidocain phải được dùng theo đường tiêm.

- Thuốc hòa tan nhiều trong lipid nên vào trong màng tế bào rất nhanh chóng và tác dụng diễn ra rất sớm, chỉ 30 giây sau khi tiêm tĩnh mạch, kéo dài 20 - 30 phút. Nồng độ thuốc trong huyết tương có hiệu lực và an toàn từ 1,4 đến 6 µg/ml.

- Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan, cho nhiều chất trong đó đáng chú ý là glycin-xylidid, nhất là mono-ethyl-

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

glycin-xylidid còn hoạt tính. Có ý kiến cho rằng tác dụng phụ của lidocain lại là do các chất chuyển hóa. Tuổi già và suy gan làm giảm chuyển hóa và làm tăng nồng độ lidocain trong huyết tương.

- Đào thải qua thận, 90% dưới dạng đã chuyển hoá, 10% nguyên dạng.

- Thời gian bán thải khi tiêm tĩnh mạch là 20 phút, khi truyền tĩnh mạch là <2 giờ.

Tính chất dược lý

Lidocain và các thuốc cùng phân nhóm I-B cản trở dòng Na^+ nhanh vào trong tế bào, làm giảm tính tự động, giảm tính kích thích, ít ảnh hưởng đến tính dẫn truyền.

. 1. Ảnh hưởng đối với điện sinh lý tế bào :

a) Với liều điều trị, chưa có tác dụng ổn định màng:

- Giảm tính tự động của các ổ lạc chỗ nhất là ở thất do giảm độ dốc khử cực tâm trương chậm (pha 4). Tính tự động của nút xoang vẫn được bảo đảm do ảnh hưởng của liệt phế vị và chỉ bị giảm với liều rất cao (Bigger và Mandel).

- Về tính dẫn truyền, nhiều tác giả cho rằng lidocain không làm giảm dẫn truyền trong nút nhĩ - thất và các sợi cơ tim, dẫn truyền trong các sợi Purkinje có khi lại tốt hơn; một số ít tác giả khác lại cho rằng lidocain cũng làm giảm tính dẫn truyền như quinidin (Sano, 1968); một số nghiên cứu đã chứng minh lidocain làm giảm đồng đều tính dẫn truyền của các mô bị tổn thương, do đó cắt được rối loạn nhịp tim theo cơ chế "*vào lại*". Thuốc có thể chuyển bloc một chiều thành bloc hai chiều ở các tế bào cơ tim bị tổn thương do thiếu máu, như vậy có thể dự phòng được nhịp nhanh thất và rung thất.

- Giảm tính kích thích do tăng điện thế ngưỡng, tăng tỷ số TKTCHL/ĐTHĐTB: thời kỳ trơ có hiệu lực của các sợi Purkinje

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

và các sợi cơ thất ngắn lại nhưng thời gian của ĐTHĐTB giảm nhiều hơn, giảm bớt sự mất đồng bộ về điện ở khu vực nối tiếp Purkinje-cơ, nguyên nhân quan trọng gây nên rối loạn nhịp thất. Ngưỡng rung thất của các sợi Purkinje và tế bào cơ thất cũng được nâng lên.

Trên thực nghiệm với các sợi cơ nhĩ tách rời, các thay đổi như trên không thấy xuất hiện rõ, có lẽ vì vậy lidocain ít có tác dụng với loạn nhịp trên thất. Đối với loạn nhịp thất, tác dụng của thuốc giảm nếu kali máu hạ và khi cơ tim bị thiếu máu.

b) Với liều độc: lidocain có tính ổn định màng như quinidin, đặc biệt là kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực của các sợi Purkinje và các tế bào cơ thất.

2. Các tính chất dược lý khác:

- Với liều điều trị, không làm ảnh hưởng đến huyết động (cung lượng tim, áp lực cuối tâm trương thất trái, dP/dt, sức cản ngoại vi không thay đổi). Với liều độc, thuốc ức chế sức co bóp cơ tim, làm giảm tần số tim và sức cản ngoại vi.

So với procainamid, lidocain với liều điều trị không hoặc ít làm giảm tính dẫn truyền và không làm giảm sức co bóp của cơ tim nên việc sử dụng dễ dàng hơn.

- Lidocain còn có tác dụng gây tê tại chỗ mạnh.

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ

Lidocain không làm thay đổi điện tâm đồ với liều dùng trong điều trị.

Tác dụng phụ

Lidocain rất ít gây tác dụng phụ và tai biến so với các thuốc chống rối loạn nhịp tim khác. Tuy nhiên cũng có thể thấy :

- Phản ứng đặc ứng hoặc tăng cảm: sốc phản vệ như với novocain.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tiêm tĩnh mạch nhanh có thể thấy hội chứng yếu nút xoang, tăng mức bloc nhĩ - thất sẵn có, đôi khi thấy cả tăng tần số thất trên bệnh nhân có rung nhĩ; các tai biến này thường mất đi sau khi ngừng tiêm thuốc.

- Các dấu hiệu nhiễm độc xảy ra khi điều trị kéo dài hoặc tiêm tĩnh mạch với liều cao >150 mg: chóng mặt, dị cảm nhất là ở vùng quanh miệng, buồn nôn, nôn mửa, rối loạn thị giác, vật vã, lẫn lộn, rối loạn hô hấp, cơn co giật, có thể đi đến hôn mê; về tim mạch thấy giảm sức co bóp cơ tim, nhịp chậm lại, giãn mạch ngoại vi, trụy mạch. Các tai biến này dễ xảy ra trên người già, có suy gan, suy thận, suy tim.

Chỉ định

Lidocain được dùng phổ biến trong điều trị rối loạn nhịp thất vì hiệu lực của thuốc và vì không có ảnh hưởng xấu đến tính dẫn truyền cũng như đến sức co bóp cơ tim:

1. Trong nhồi máu cơ tim: chỉ định chính khi có:

- Ngoại tâm thu thất nguy hiểm nghĩa là dày (>10 NTT/phút), đến sớm (dạng R/T), nhiều ổ hay thành chuỗi: dễ dẫn đến nhịp nhanh thất, rung thất.

Đối với ngoại tâm thu thưa, một ổ, xuất hiện chậm, có tác giả khuyên chưa nên dùng lidocain nhưng nhiều ý kiến cho rằng vẫn nên dùng vì khó có thể chắc chắn là ngoại tâm thu này không dẫn đến rung thất và như vậy lidocain cho phép dự phòng rung thất có hiệu lực.

- Nhịp nhanh thất: dùng lidocain ngay nhưng nếu thấy không có kết qủa và ảnh hưởng xấu đến huyết động thì chuyển sang dùng sốc điện.

- Rung thất: sốc điện được chỉ định nhưng sau đó dùng lidocain để củng cố kết quả.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hai trường hợp cần chú ý:

- Rối loạn nhịp thất nhưng có kèm theo rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất hay nhịp chậm xoang: nếu là cường phế vị gây nhịp chậm, dùng atropin trước để nhịp nhanh hơn, sau đó dùng lidocain khử ngoại tâm thu thất; nếu có rối loạn dẫn truyền kèm theo thì phải thận trọng hơn: đối với bloc nhĩ - thất hoàn toàn, chỉ dùng lidocain sau khi đã đặt máy tạo nhịp tạm thời; đối với bloc nhĩ - thất độ I và cả độ II lẫn bloc nhánh, có thể dùng lidocain được nhưng phải theo dõi vì trên thực tế, đã có một số ít trường hợp có cơn bloc nhĩ - thất hoàn toàn và ngừng tim trong thì tâm thu khi tiêm lidocain; trong những trường hợp này nên đặt trước điện cực của máy tạo nhịp, khi cần thiết thì cho máy tạo nhịp hoạt động ngay.

- Rối loạn nhịp thất trên thể địa suy tim: lidocain là thuốc chống loạn nhịp chọn lọc vì không làm giảm sức co bóp cơ tim và cho phép dùng digitalis đồng thời.

Trước đây, người ta hay dùng lidocain trong *dự phòng rối loạn nhịp thất* ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp vì khoảng >90% số bệnh nhân có ngoại tâm thu thất trong giai đoạn đầu của bệnh; Fahmers và Dunning (1972) thấy nếu tiêm bắp thịt lidocain 200 mg, số ngoại tâm thu có thể giảm đi tới 75%. Tuy nhiên, y văn trong thời gian qua cũng nêu đã có trường hợp vô tâm thu, bloc nhĩ - thất nặng xảy ra khi dùng lidocain dự phòng rối loạn nhịp tim, Mac Mahon và cs năm 1988 khi phân tích 14 nghiên cứu trên 7.165 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp thấy lidocain dùng dự phòng có thể làm giảm rối loạn nhịp tim song lại làm tăng tới 38% tử vong sớm tuy chưa đủ ý nghĩa thống kê, Sadowsky và cs trong tổng phân tích năm 1999 cũng có nhận xét tương tự; do vậy nên cân nhắc kỹ trước khi quyết định dùng lidocain trong dự phòng rối loạn nhịp thất.

2. Trong và sau phẫu thuật tim hoặc phẫu thuật chung, trong các can thiệp thăm dò tim mạch (thông tim, nong động mạch vành ..), trong nhiễm độc digitalis.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Lidocain ít có hiệu lực trong rối loạn nhịp trên thất.

Chống chỉ định

- Hội chứng Adams-Stokes, phân ly nhĩ - thất, nói chung trong bloc dẫn truyền.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân lớn tuổi, có nhịp chậm <60 ck/phút, khi có thuốc chống loạn nhịp khác dùng đồng thời, khi có suy gan.

Liều và cách dùng

- *Tiêm tĩnh mạch*: thuốc có tác dụng ngay sau 30 giây, kéo dài 20 - 30 phút. Liều thường dùng 1 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 phút, có thể tiêm nhắc lại 0,5 - 0,75 mg/kg cứ sau 5 - 10 phút nếu cần nhưng không được quá 3 mg/kg; sau đó duy trì bằng truyền tĩnh mạch 200 mg pha trong dung dịch glucose 5% liều 20 - 50 µg/kg/phút, tổng liều có thể tới 1.000 - 1.500 mg/24 giờ.

Điều trị như thế trong vài giờ, hoặc vài ngày tùy thuộc diễn biến lâm sàng, rồi thay bằng thuốc chống rối loạn nhịp khác dùng theo đường uống, chọn loại ít làm giảm sức co bóp cơ tim.

- *Tiêm bắp thịt* : thuốc có tác dụng sau 5 - 10 phút và kéo dài 1 - 2 giờ. Liều dùng thường 200 - 300 mg (4 mg/kg), nên tiêm vào trong cơ delta, ở đó sự khuyếch tán thuốc tốt hơn so với chỗ khác (Vogel và Motté, Puech).

Theo dõi huyết áp và điện tim trong khi sử dụng thuốc để kiểm tra hiệu lực của thuốc và phát hiện tai biến.

Chú ý khi dùng cùng các thuốc khác:

- Cimetidin, amiodaron, các chất ức chế thụ thể β làm tăng nồng độ lidocain huyết tương do làm chậm chuyển hóa lidocain ở gan.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Phenobarbital, phenytoin, rifampicin làm giảm nồng độ lidocain huyết tương do làm tăng chuyển hóa của lidocain ở gan.

PHENYTOIN

Phenytoin thuộc nhóm hydantoin có cấu trúc hóa học gần giống barbituric là thuốc chữa động kinh, được dùng chữa rối loạn nhịp tim từ 1950 (Harris và Kokernot). Phenytoin được xếp vào phân nhóm I-B theo phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược: *Di-Hydan,* viên 100 - 200 mg; *Dilantin:* ống tiêm 250 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu không hoàn toàn khi qua ruột, nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương đạt được sau 8 - 12 giờ. Bằng đường tĩnh mạch, nồng độ đỉnh lại giảm rất nhanh sau 20 - 40 phút vì thuốc phân tán vào trong các mô do các phân tử ưa lipid. Nồng độ thuốc có hiệu lực trong huyết tương vào khoảng 10 - 18 ng/ml.

- Thuốc liên kết với protein huyết tương tới 80 - 90%.

- Chuyển hóa tại gan, các chất chuyển hóa theo mật xuống ruột nhưng lại được tái hấp thu rồi được đào thải trong nước tiểu. Khả dụng sinh học đạt 95%.

- Thời gian bán thải 24 - 48 giờ.

Tính chất dược lý

1. Ảnh hưởng đối với điện sinh lý tế bào.

- Làm giảm tính tự động của các sợi Purkinje và ổ lạc chỗ trong tế bào cơ tim do giảm tốc độ khử cực tâm trương chậm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(pha 4) nhưng không hoặc ít ảnh hưởng đến nút xoang, do vậy nhịp tim không thay đổi về tần số. Thuốc cũng làm tắt các ổ tạo nhịp xảy ra do hậu khử cực ở các sợi Purkinje khi bị nhiễm độc digitalis.

- Làm tăng tính dẫn truyền ở nút nhĩ - thất do khử cực đến sớm hơn, khi điện thế màng còn âm hơn bình thường, làm tốc độ phát triển và biên độ nhánh lên (pha 0) tăng mạnh. Không thấy tăng tính dẫn truyền ở nhĩ và thất. Các nghiên cứu thực nghiệm của Dreyfus và Watanabe (1970) với nồng độ của thuốc là 5 - 10 mg/l cho thấy thuốc ức chế dẫn truyền trong nhĩ và thất nhưng lại làm tăng dẫn truyền trong nút nhĩ - thất. Damato (1969 - 1970) trên người khi ghi hoạt động điện của bó His cũng thấy khoảng PH dài ra nếu kích thích nhĩ với tần số cao và trở lại bình thường nếu dùng phenytoin.

- Làm giảm tính kích thích do tăng điện thế ngưỡng. Thuốc cũng làm tăng nhanh quá trình tái cực ở các sợi Purkinje làm thời kỳ trơ có hiệu lực bị ngắn lại; tuy nhiên vì thời gian của điện thế hoạt động tế bào bị giảm nhiều hơn, tỷ số TKTCHL/ĐTHĐTB vẫn tăng; quá trình này cũng làm giảm bớt sự mất đồng bộ về điện ở khu vực nối tiếp Purkinje - cơ, nguyên nhân quan trọng gây nên loạn nhịp thất.

Phenytoin còn ức chế các trung tâm giao cảm, nên có tác dụng khử được rối loạn nhịp tim gây nên do cường giao cảm như trong nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm độc digitalis.

2. Các tính chất dược lý khác:

- Tiêm nhanh phenytoin vào tĩnh mạch có thể gây hạ huyết áp do giãn mạch; một số tác giả đã giải thích đó là do vai trò của propylen-glycol là dung môi của phenytoin.

- Về chức năng co bóp cơ tim, ý kiến còn chưa thống nhất: Mierziawk thấy có tăng vừa phải áp lực cuối thì tâm trương thất trái với các liều phenytoin từ 5 đến 16 mg/kg, Lieberson

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

và cs cũng cùng nhận xét nhưng chỉ thấy khi tiêm thuốc nhanh vào tĩnh mạch; ngược lại Stannard và Sangster theo dõi trên bệnh nhân đang bị nhồi máu cơ tim cấp tính, không thấy thay đổi về cung lượng tim, chỉ số tâm thu, áp lực động mạch phổi.

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ

Có thể thấy đoạn PR và đoạn QT bị ngắn lại.

Tác dụng phụ

Phenytoin có thể gây nên một số tác dụng phụ và tai biến nhất là với liều cao:

- *Uống*: buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, nổi ban ngoài da, viêm lợi, các rối loạn về tạo máu như thiếu máu có hồng cầu khổng lồ, giảm bạch cầu thậm chí giảm bạch cầu hạt, rối loạn tâm thần kinh như hội chứng tiểu não với chứng thất điều, chóng mặt, rung giật nhãn cầu, ngủ gà, hôn mê ... Nói chung, các rối loạn này mất đi sau khi ngừng thuốc.

- *Tiêm* : có thể thấy:

. Giảm huyết áp nhẹ và nhanh chóng trở lại bình thường, nhịp tim hơi chậm lại, chóng mặt, đôi khi có ngừng thở, ngừng tim, nhất là ở bệnh nhân lớn tuổi. Trên điện tim, có thể thấy ức chế nút xoang và cả những ổ tạo nhịp ở dưới. Trong đa số các trường hợp tai biến xảy ra là do tiêm thuốc quá nhanh và dùng liều cao.

. Tĩnh mạch nơi tiêm bị kích thích và gây đau vì thuốc tiêm rất kiềm (pH = 12).

Chỉ định

1. *Chỉ định chính của phenytoin là rối loạn nhịp tim do nhiễm độc digitalis* vì thuốc không làm giảm tính dẫn truyền và nói chung không làm tổn thương đến chức năng co bóp của

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tim; hình như phenytoin còn ngăn cản không cho digitalis ức chế men ATPase của màng tế bào làm tế bào đỡ mất thêm kali. Các tác giả đều nhất trí về tác dụng của phenytoin trong điều trị rối loạn nhịp tim do nhiễm độc digitalis, Ruthen (1965) thấy thành công tới 91%, Sikka, Benaim và cs (1971) thấy tới 100%. Hansen và Wagener (1971) nghiên cứu trên 300 bệnh nhân suy tim điều trị bằng digitalis đơn thuần và 200 bệnh nhân điều trị bằng digitalis phối hợp với phenytoin thấy tai biến điều trị ở nhóm đầu tới 22,3% trong khi ở nhóm sau chỉ có 7%.

- Phenytoin có tác dụng tốt với ngoại tâm thu thất dày, nhịp đôi hay thành chuỗi, rối loạn nhịp trên thất, nhịp nhanh thất, bloc nhĩ - thất độ I và độ II. Trước khi định dùng sốc điện để khử nhịp nhanh thất, nên thử dùng phenytoin trước, nếu thấy rõ loạn nhịp này là do digitalis gây nên thì trong trường hợp này, sốc điện lại càng làm mất thêm kali trong tế bào và dễ đưa đến rung thất. Trước khi đặt máy tạo nhịp trong rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất vì nhiễm độc digitalis, cũng nên dùng phenytoin để tránh kích thích thất do các điện cực gây nên.

- Trường hợp dùng quá liều digitalis: chưa cần dùng ngay phenytoin mà hãy bổ sung kali trước đã. Tuy nhiên ở những trường hợp bệnh nặng, có suy tim toàn bộ đã dùng thuốc lợi tiểu và digitalis lâu ngày mà liều điều trị rất gần liều độc, nên dùng phenytoin phối hợp.

2. Rối loạn nhịp tim không do digitalis.

Ở tầng trên thất, người ta thấy kết quả của phenytoin trong 50% số bệnh nhân bị ngoại tâm thu nhĩ; kết quả thấp hơn với nhịp nhanh nhĩ, nhịp nhanh nút và hầu như không có kết quả với rung nhĩ, cuồng nhĩ mặc dù nồng độ thuốc trong máu khá cao.

Ở tầng thất, tác dụng của phenytoin có khá hơn: một số tác giả thấy kết quả tới 70 - 75% đối với ngoại tâm thu thất đơn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dạng hoặc đa dạng, đặc biệt trong bệnh thiếu máu cơ tim kể cả ở giai đoạn đầu của nhồi máu cơ tim và thuốc cho phép dự phòng được nhịp nhanh thất. Tuy nhiên với nhịp nhanh thất kéo dài, tác dụng của thuốc chưa rõ.

Phenytoin có tác dụng khá tốt đối với rối loạn nhịp tim xảy ra trong gây mê và phẫu thuật tim, với xoắn đỉnh.

Chống chỉ định

- Hạ huyết áp rõ
- Nhịp tim chậm
- Có phản ứng quá mẫn.

Thận trọng dùng cho bệnh nhân có loạn nhịp nhĩ vì có thể làm xuất hiện nhịp nhanh thất do cải thiện được tính dẫn truyền nhĩ - thất.

Liều và cách dùng

Trong trường hợp khẩn cấp, tiêm tĩnh mạch chậm 50 - 100 mg với tốc độ <50 mg/phút, rồi tiêm nhắc lại cứ 5 phút một lần cho đến khi hết rối loạn nhịp tim, liều tối đa trong 24 giờ không vượt quá 7,5 - 10 mg/kg. Vì thuốc rất kiềm dễ gây tổn thương tĩnh mạch nên luồn ống thông vào sâu trong tĩnh mạch lớn rồi hãy bơm thuốc và nên tiêm cách quãng, tránh không truyền tĩnh mạch liên tục. Trong khi tiêm thuốc, theo dõi huyết áp và điện tim chặt chẽ.

Thuốc viên chỉ dùng để dự phòng rối loạn nhịp tim, liều dùng 600 mg ngày đầu, rồi giảm dần, liều duy trì 200 - 400 mg mỗi ngày, chia làm 2 lần; không nên dùng lâu dài vì thuốc uống dễ gây nhiều tác dụng phụ không tốt.

Chú ý khi dùng cùng các thuốc khác:

- Chloramphenicol, cimetidin, phenylbutazon, sulfamethoxazol, amiodaron, isoniazid, nifedipin làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Phenytoin làm giảm tác dụng các thuốc chống thụ thai, furosemid, mexiletin, cyclosporin, corticoid, doxycyclin, quinidin, theophyllin.*

APRINDIN

Aprindin là một thuốc gây tê tại chỗ mạnh, có tác dụng làm ổn định màng tế bào nên được dùng điều trị rối loạn nhịp tim từ 1973. Aprindin đuợc xếp vào phân nhóm I-B theo phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược: *Fiboran,* viên nang 50mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thụ nhanh tới 95% qua đường uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 giờ. Nồng độ thuốc có hiệu lực điều trị 0,5 - 2 μg/ml.

- Thuốc được liên kết tới 85 - 95% với protein huyết tương. Chuyển hóa tại gan. Khả dụng sinh học đạt 85%.

- Đào thải trong nước tiểu (42,5%) và trong mật (35%).

- Thời gian bán thải 20 - 27 giờ nên tác dụng còn kéo dài sau khi ngừng thuốc.

Tính chất dược lý

1. Trên điện sinh lý tế bào:

Aprindin có tác dụng gây tê tại chỗ mạnh hơn lidocain, không có tác dụng kháng giao cảm hoặc liệt phế vị, các tính chất điện sinh lý tế bào tương tự như lidocain:

- Làm giảm tính tự động của nút xoang, đặc biệt là của các ổ lạc chỗ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Làm giảm tính dẫn truyền trong nhĩ, nút nhĩ - thất và trong thất mạnh hơn lidocain; với các bó phụ, aprindin cũng kéo dài thời gian dẫn truyền đến mức có thể gây bloc dẫn truyền.

- Làm giảm tính kích thích, tăng tỷ số TKTCHL/ĐTHĐTB, cả 2 thời gian này ở thất đều ngắn, thời gian ĐTHĐTB ngắn nhiều hơn; thuốc cũng có tác dụng nâng ngưỡng rung thất.

2. Các tính chất dược lý khác:

- Làm giảm nhẹ sức co bóp cuả cơ tim, ít làm thay đổi cung lượng tim.

- Làm giảm sức cản ngoại vi nhưng với liều điều trị không làm giảm huyết áp.

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ

- Kéo dài thời gian của đoạn PP, PR và phức bộ QRS.

Tác dụng phụ

- Đầy bụng, buồn nôn, nôn mửa.

- Dấu hiệu thần kinh như chóng mặt, run; có thể có cơn co cứng kiểu ngoại tháp, co giật, nhìn đôi, rối loạn tâm thần, mất ngủ hay ngủ gà.

- Biểu hiện tim mạch như giảm nhẹ sức co bớp cơ tim, hạ huyết áp, bloc nhĩ - thất ...

- Hiếm gặp: giảm bạch cầu, viêm gan ứ mật nếu dùng thuốc lâu dài.

Chỉ định

Aprindin thường được dùng trong điều trị và dự phòng tái phát rối loạn nhịp thất như ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thất, kết quả tốt hơn so với procainamid; nhiều trường hợp dùng lidocain không kết quả nhưng dùng aprindin lại thấy tốt. Vì thuốc lại làm giảm sức co bóp cơ tim nên không được dùng trong rối loạn nhịp thất của nhồi máu cơ tim cấp tính.

Aprindin còn được dùng trong dự phòng rối loạn nhịp tim trong hội chứng WPW.

Chống chỉ định

- Bloc nhĩ - thất hoàn toàn, mạch chậm <60 ck/phút.
- Suy tim, hạ huyết áp.
- Bệnh Parkinson.

Liều và cách dùng

- Uống 50 - 100 mg mỗi ngày, nếu cần có thể tăng liều cao hơn; vì tác dụng của thuốc kéo dài, chỉ cần uống một lần trong ngày. Liều duy trì thường là 1 viên/ngày.

Giảm liều khi có suy gan, suy thận đồng thời. Định kỳ kiểm tra bạch cầu, ngừng thuốc khi bạch cầu giảm nhiều.

MEXILETIN

Mexiletin có công thức hóa học gần giống lidocain được phát hiện có tác dụng chữa rối loạn nhịp tim từ 1972. Thuốc được xếp vào phân nhóm I-B theo phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược: *Mexitil,* viên nang 200 mg, ống tiêm 250 mg.

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thu vào khoảng 70% và tương đối

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau 2 giờ và bắt đầu giảm sau 6 giờ.

- Liên kết với protein huyết tương tới 50 - 60%.

- Gan chuyển hóa thành những chất không có hoạt tính. Khả dụng sinh học đạt 70 - 80%.

- Đào thải trong nước tiểu (90%), một phần trong phân. Nước tiểu kiềm hoặc suy thận làm giảm đào thải và có thể gây nhiễm độc.

- Thời gian bán thải 10 - 17 giờ.

Tính chất dược lý

Cơ chế tác dụng của mexiletin gần giống như của lidocain. Mexiletin không làm thay đổi điện thế tế bào khi nghỉ, làm giảm nhẹ thời gian của điện thế hoạt động tế bào và thời kỳ trơ có hiệu lực nhất là ở hệ His - Purkinje, làm giảm tốc độ phát triển và biên độ của nhánh lên, làm chậm tốc độ dẫn truyền trong nút nhĩ - thất.

Mexiletịn có tác dụng tốt trong điều trị các rối loạn nhịp thất như ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất tương tự như như lidocain.

Mexiletin không làm thay đổi tần số tim, chỉ làm giảm sức co bóp cơ tim trên bệnh nhân đã có suy tim.

Tác dụng phụ

Các tác dụng phụ phụ thuộc vào liều dùng:

- Các biểu hiện hay gặp là buồn nôn, nôn mửa, đau dạ dày, chóng mặt, buồn ngủ, nhìn đôi, đôi khi hạ huyết áp, run rẩy.

- Liều cao có thể gây các biểu hiện thần kinh như lẫn lộn, thất điều, lảy mắt, các biểu hiện về tim mạch như nhịp chậm xoang, bloc nhĩ - thất, bloc xoang - nhĩ, hạ huyết áp nặng, suy tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các tác dụng phụ này nói chung mất đi nhanh sau khi ngừng thuốc hoặc giảm liều thuốc đang dùng.

Chỉ định

Mexiletin được chỉ định dùng trong điều trị ngoại tâm thu thất dai dẳng, hay tái phát: Talbot thấy cắt được ngoại tâm thu trong 72%, Esser trong 88%, Campbell trong 86% các trường hợp. Mexiletin còn được dùng trong điều trị rối loạn nhịp thất cấp tính kể cả nhịp nhanh thất trong bệnh nhồi máu cơ tim khi thấy lidocain không có hiệu lực.

Ngoài tác dụng điều trị, mexiletin cũng được thăm dò trong dự phòng tái phát rối loạn nhịp tim, nhất là sau nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, một nghiên cứu dùng thuốc lâu dài chưa thấy rõ lợi ích của thuốc: nghiên cứu IMPACT *(the International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial, 1984)* trên 630 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim, dùng mexiletin SR 360 mg x 2 lần/ngày, theo dõi trong 12 tháng, thấy thuốc làm giảm rối loạn nhịp thất song tử vong lại cao hơn placebo tuy chưa đủ ý nghĩa thống kê (7,6% vs 4,8%, p >0,05).

Gần đây, mexiletin được dùng phối hợp với amiodaron cho các bệnh nhân được đặt máy phá rung ICD hay có nhịp nhanh thất tái phát

Chống chỉ định

- Nhịp chậm, bệnh nút xoang, bloc nhĩ - thất hoàn toàn.
- Suy tim, suy gan, suy thận.
- Đã có bệnh Parkinson.

Liều và cách dùng

- Liều thuốc uống thông thường là 600 mg mỗi ngày, chia làm 3 lần, cách nhau 6 - 8 giờ. Nên thăm dò liều thích hợp để tránh các tác dụng phụ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Chỉ dùng đường tiêm cho các trường hợp nặng cần thiết: liều đầu 125 mg, tiêm tĩnh mạch rất chậm trong 3 - 5 phút (có thể nhắc lại sau 5 phút), sau đó truyền tĩnh mạch trong dung dịch glucose 5% hoặc NaCl 0,9% với lượng thuốc giảm dần 250 mg trong giờ đầu, sau đó 30 - 50 mg mỗi giờ trong các giờ tiếp theo cho đến khi có kết quả. Theo dõi huyết áp và điện tim trong khi tiêm và truyền. Khi đã đạt được kết quả thì chuyển sang dùng thuốc uống để củng cố.

FLECAINID

Flecainid là một dẫn chất fluo của procainamid phát hiện năm 1970, có các tính chất điện sinh lý và dược động học khác, được xếp vào nhóm I-C theo phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược: *Flecain,* viên nang 50 – 100 – 150 - 200 mg, ống tiêm 40 mg.

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thu >90%, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2,5 giờ. Khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 10 phút.

- Thuốc được phân tán nhanh đến các mô, mức liên kết với protein huyết tương thấp (40%).

- Một phần thuốc được chuyển hóa ở gan cho các chất ít có hoạt tính hơn. Khả dụng sinh học đạt >90%.

- Đào thải chủ yếu qua nước tiểu.

- Thời gian bán thải khoảng 14 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất dược lý

Tác động của flecainid trên điện sinh lý tế bào:

- Kéo dài thời gian dẫn truyền trong nhĩ, nút nhĩ - thất và thất.

- Kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực ở các tế bào nhĩ, thất, nhất là ở nút nhĩ - thất và các bó phụ, ít ảnh hưởng đến thời gian của điện thế hoạt động tế bào, tỷ số TKTCHL/ĐTHĐTB tăng.

Do vậy, flecainid cắt hoặc làm giảm ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, nhịp nhanh nút.

Trên điện tâm đồ thấy thời gian PR kéo dài, phức bộ QRS rộng.

Flecainid còn có tác dụng:

- Làm tăng thời gian tối đa phục hồi nút xoang trên bệnh nhân có rối loạn chức năng nút xoang

- Làm giảm nhẹ sức co bóp cơ tim, có thể làm tăng tần số tim, ít ảnh hưởng đến huyết áp.

Tác dụng phụ

- Buồn nôn, đau đầu, mệt mỏi.

- Liều cao có thể gây trạng thái kich thích, run rẩy, chóng mặt, rối loạn thị lực ...

- Trên bệnh nhân đã có suy tim hay rối loạn dẫn truyền, có thể làm bệnh tiến triển nặng hơn, gây các rối loạn nhịp tim đôi khi rất nặng như nhịp nhanh thất đa dạng, các rối loạn dẫn truyền ... Chưa thấy thuốc gây xoắn đỉnh.

Chỉ định

- Điều trị và dự phòng các rối loạn nhịp trên thất và thất nhất là các ngoại tâm thu đơn độc hay thành chuỗi, dai dẳng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hoặc hay tái phát, cơn nhịp nhanh trong hội chứng WPW. Do thuốc làm giảm nhẹ sức co bóp cơ tim và có thể gây cả rối loạn nhịp tim, nên tránh dùng cho các bệnh nhân có các bệnh tim thực thể như bệnh mạch vành, bệnh cơ tim nguyên phát ...

Có một số nghiên cứu với flecainid:

- Nghiên cứu CAPS *(the Cardiac Arrhythmia Pilot Study, 1988)* thăm dò tác dụng làm mất ngoại tâm thu của các thuốc như flecainid, encainid, moricizin, imipramin so sánh với placebo trên 520 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cho thấy các thuốc đều có tác dụng tốt: 79% số bệnh nhân có đáp ứng với flecainid, 83% với encainid (giảm ≥70% số ngoại tâm thu thất) so với 37% với placebo.

- Nghiên cứu CAST I *(Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, 1989)* tiến hành trên 1.727 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim từ 6 ngày đến 2 năm, có EF ≤55%, dùng flecainid/encainid so với placebo để dự phòng rối loạn nhịp tim; sau 10 tháng, kết quả nghiên cứu cho thấy tử vong chung là 7,7% ở nhóm dùng thuốc, 3% ở nhóm placebo (RR 2,5, 95% CI 1,6-4,5), tử vong do loạn nhịp tim lần lượt là 4,5% và 1,2% (p = 0,0004); nguy cơ tương đối với encainid là 3,4 và với flecainid là 4,4 so với placebo. Nghiên cứu này phải dừng lại trước thời hạn. Sau nghiên cứu này, flecainid không được chỉ định cho bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim.

- Nghiên cứu FAPIS *(Flecainide and Propafenone Italian Study, 1996)* trên 200 bệnh nhân có ít nhất 2 cơn rung nhĩ ghi được trên điện tâm đồ trong vòng 4 tháng được phân ra dùng flecainid 200 - 300 mg/ngày hoặc propafenon 450 - 900 mg/ngày, theo dõi trong 12 tháng cho thấy tỷ lệ dùng thuốc an toàn và có hiệu lực với 2 thuốc lần lượt là 77% và 75% (p >0,05); các tác giả kết luận có thể dùng thuốc này cho các bệnh nhân có cơn rung nhĩ kịch phát và chưa có bằng chứng về bệnh tim trên lâm sàng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Bệnh tim thực thể: nhồi máu cơ tim và sau nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim ...

- Suy tim.

- Bloc nhánh trái hoàn toàn, bloc 2 nhánh và phân nhánh, bloc nhĩ - thất độ II, III.

Liều và cách dùng

- Khởi đầu bằng liều nhỏ 100 mg chia làm 2 lần rồi tăng liều dần cứ 4 - 5 ngày, liều trung bình 200 mg (không quá 300 mg/ngày). Giảm liều ở người già.

- Thuốc tiêm dành cho trường hợp cần thiết, liều đầu 1 - 2 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 10 phút, sau đó truyền tĩnh mạch 0,02 mg/kg/phút trong 1 giờ (pha trong dung dịch glucose 5%); liều duy trì 0,003 mg/kg/phút.

Không pha trộn thuốc trong dung dịch kiềm tránh kết tủa.

***Chú ý** khi dùng cùng các thuốc khác:*

- Có thể phối hợp với heparin, kháng vitamin K, lợi tiểu, các chất ức chế thụ thể β, digitalis, amiodaron nhưng phải theo dõi.

- Không dùng cùng với các thuốc nhịp khác thuộc nhóm I.

PROPAFENON

Propafenon có công thức hóa học gần giống propranolol, được xếp vào phân nhóm I-C theo phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược: *Rythmonorm, Rythmol* viên 300 mg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

- Sau khi uống, thuốc được hấp thu 95 - 100%, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 3 giờ.

- Liên kết với protein huyết tương tới 85 - 95%.

- Chuyển hóa ở gan cho các chất chuyển hóa 5-hydroxy-propafenon, N-depropyl-propafenon có hoạt tính.

- Khả dụng sinh học thấp, khoảng 30%.

- Đào thải qua nước tiểu và mật. Chỉ còn <1% dưới dạng không chuyển hóa.

- Thời gian bán thải 4 - 10 giờ.

Tính chất dược lý

Ngoài tác động đến kênh Na^+, propafenon còn ức chế các thụ thể giao cảm β nhưng yếu.

Tác động của thuốc trên điện sinh lý tế bào:

- Nhĩ: thuốc kéo dài thời gian dẫn truyền xoang - nhĩ và thời kỳ trơ có hiệu lực ở nhĩ, làm giảm nhẹ tính tự động của nút xoang, nhịp tim chậm lại nhất là khi tần số tim tăng cao và khi gắng sức.

- Nút nhĩ - thất: kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực, làm chậm dẫn truyền trong nút.

- Thất: làm chậm dẫn truyền trong thất, kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực của hệ His-Purkinje, cơ thất và các bó phụ.

Trên điện tâm đồ, thấy kéo dài thời gian PR và phức bộ QRS, không ảnh hưởng đến thời gian QT.

Các tính chất dược lý khác:

- Làm giảm nhẹ sức co bóp cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Có tác dụng ức chế thụ thể giao cảm β nhưng với liều cao gấp 40 lần liều tác động lên kênh Na^+, vì vậy chỉ thấy khi có nồng độ thuốc cao bất thường trong huyết tương.

Tác dụng phụ

- Buồn nôn, nôn mửa, nổi mẩn, đau đầu, chóng mặt, thị lực giảm, đôi khi rối loạn vị giác, hạ huyết áp.

- Cũng như các thuốc chống loạn nhịp nhóm I, có thể gây rối loạn nhịp tim, rối loạn dẫn truyền. Chưa thấy thông báo thuốc gây xoắn đỉnh.

Chỉ định

- Ngoại tâm thu các loại, đặc biệt ở những thể có vai trò của cường giao cảm, dai dẳng, hay tái phát.

- Rung nhĩ, cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, vùng nút nhĩ - thất (vùng nối tiếp) hoặc thất, hội chứng WPW.

Với rối loạn nhịp trên thất, nghiên cứu đa trung tâm của Clementy và cs (1987) trên 2.146 bệnh nhân thấy thuốc có hiệu lực rất tốt ở 54% và tốt ở 25% số bệnh nhân.

Với rối loạn nhịp thất kể cả cơn nhịp nhanh thất, các nghiên cứu cho thấy thuốc với liều 900 - 1200 mg/ngày có hiệu lực từ 67% đến 87% số bệnh nhân (Siddoway và cs, 1984; Garson và cs, 1987; Stoschietzky và cs, 1990). Tuy nhiên trong nghiên cứu CASH *(Cardiac Arrest Study Hamburg, 2000)* tiến hành trên 346 bệnh nhân đã được cứu sống sau ngừng tim để so sánh hiệu lực của máy phá rung cấy trong cơ thể (ICD) với các thuốc (propafenon 450 - 900 mg/ngày hoặc amiodaron, metoprolol) theo dõi trung bình 57 tháng cho thấy máy phá rung làm giảm rõ rệt tử vong so với nhóm dùng thuốc (36,4% vs 44,4%); trong các nhóm dùng thuốc thì nhánh propafenon phải ngừng sau 11,3 tháng do các tác giả thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ tử vong chung và tỷ lệ tái phát ngừng tim so với máy phá rung.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Với rung nhĩ, nghiên cứu của Bellandi và cs (1993) trên 196 bệnh nhân rung nhĩ mới xuất hiện thấy thuốc phục hồi nhịp xoang ở 90,8% số bệnh nhân, dùng thuốc củng cố sau 1 năm cho 168 bệnh nhân thấy duy trì nhịp xoang ở 78% số bệnh nhân, kết quả thấy tương tự như với amiodaron. Nghiên cứu PEPS *(Pharmaco-Epidemiologic Propafenon Study, 2002)* trên 1.366 bệnh nhân có tuổi trung bình 67 bị rung nhĩ đã được điều chỉnh nhịp bằng sốc điện hay bằng thuốc, được điều trị củng cố bằng propafenon 150 - 300 mg/ngày trong 1 năm cho thấy 64 ± 1% số bệnh nhân vẫn giữ được nhịp xoang, có 0,5% bị tử vong.

Chống chỉ định

- Hội chứng suy yếu nút xoang, bloc nhĩ - thất độ II, III, nhịp chậm <50 ck/phút.

- Suy tim, sốc tim, hạ huyết áp.

- Có suy gan, suy thận, hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn, rối loạn điện giải, nhiễm độc digitalis.

Không dùng cho phụ nữ có thai.

Liều và cách dùng

- Uống 300 mg x 2 lần/ngày. Giảm liều ở người già.

Nếu thấy xuất hiện bloc xoang - nhĩ, bloc nhĩ - thất có độ cao hơn thì ngừng thuốc.

Chú ý khi dùng cùng các thuốc khác:

- Thận trọng khi dùng với amiodaron vì tăng tác dụng kháng giao cảm dễ gây bloc xoang-nhĩ, với các chất ức chế thụ thể β vì càng giảm tính dẫn truyền, tính tự động, sức co bóp cơ tim.

- Propafenon làm tăng nồng độ warfarin (kháng vitamin K), digoxin, quinidin, cimetidin trong huyết tương.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Rifampicin có thể làm giảm nồng độ propafenon trong huyết tương.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ GIAO CẢM β

Các chất ức chế thụ thể giao cảm β là các chất đối kháng tranh chấp và đặc hiệu với tác dụng β của catecholamin, theo định nghĩa của Ahlquist. Các chất này được phát hiện muộn hơn so với các chất ức chế thụ thể giao cảm α: chất đầu tiên dichloroisoproterenol mãi đến 1957 mới được Powell và Slatter tách ra được, nhưng không được dùng trên lâm sàng cũng như chất sau, pronetalol do Black và Stevenson tổng hợp năm 1962 vì có tác dụng phụ không tốt. Năm 1964, Black và cs lại tìm ra propranolol dùng được trên lâm sàng với tác dụng gấp 10 lần mạnh hơn và ít tác dụng phụ hơn so với pronetalol, và từ đó hàng loạt chất có tác dụng tương tự đã ra đời.

Các chất ức chế các thụ thể giao cảm β được dùng rất sớm trong điều trị rối loạn nhịp tim và được xếp vào nhóm II trong bảng phân loại của Vaughan Williams.

Các chất ức chế thụ thể giao cảm β được phân theo thế hệ thuốc:

- Thế hệ 1: các chất được phát hiện sớm nhất từ giữa thập kỷ 60 bao gồm các chất ức chế các thụ thể β nói chung (cả β_1 và β_2) như propranolol, sotalol, nadolol ...

- Thế hệ 2: các chất chỉ ức chế các thụ thể β_1 còn gọi là các chất ức chế chọn lọc cho tim (cardio-selectif) như atenolol, acebutolol, bisoprolol, metoprolol ..., các chất này được phát hiện từ đầu thập kỷ 70.

- Thế hệ 3: các chất không những ức chế các thụ thể β_1, β_2 còn ức chế các thụ thể α_1 như labetalol, carvedilol ... Một số

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chất ức chế các thụ thể β nhưng có tác dụng giãn mạch do có khả năng phóng thích NO như nebivolol cũng được xếp vào thế hệ này; các chất này được phát hiện từ thập kỷ 70 - 80.

Bảng 2.3. Phân loại các chất ức chế thụ thể giao cảm β

Ức chế thụ thể	Không có hoạt tính giao cảm nội tại	Có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA)
$\beta_1 + \beta_2$	Propranolol *(Avlocardyl)* Sotalol *(Sotalex)* Nadolol *(Corgard)* Tertatolol *(Artex)* Timolol *(Timacor)* Carvedilol *(Dilatrend)* * Labetalol *(Trandate)* *	Alprenolol *(Aptin)* Carteolol *(Carteol)* Oxprenolol *(Trasicor)* Penbutolol *(Levatol)* Pindolol *(Visken)*
β_1 *(chọn lọc cho tim)*	Atenolol *(Tenormine)* Betaxolol *(Kerlone)* Bisoprolol *(Concor)* Esmolol *(Breviloc)* Metoprolol *(Betaloc)*	Acebutolol *(Sectral)* Celiprolol *(Celectol)* *

(ức chế cả thụ thể giao cảm α)*

Dược động học

- Hấp thu: tất cả các chất đều được hấp thu gần hoàn toàn, trừ acebutolol, tertatolol và atenolol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được nói chung sau 1 - 2 giờ.

- Mức liên kết với protein trong huyết tương thay đổi tuỳ theo từng chất: 90 - 95% với propranolol, 50% với pindolol, rất yếu với atenolol, timolol, metoprolol.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 2.4. Tính chất dược động của các chất ức chế thụ thể β

Thuốc	Hấp thu qua tiêu hóa (%)	Liên kết protein huyết tương (%)	Thời gian đạt nồng độ đỉnh (giờ)	Khả dụng sinh học (%)	Thời gian bán thải (giờ)
Propranolol	90	90 - 95	2	10 - 40	2 - 5
Acebutolol	50 - 80	10 - 20	3 - 4	20 - 50	5 - 10
Atenolol	50	5	2 - 4	50	6 - 10
Alprenolol	90	80 - 85	1 - 2	10	2 - 3
Bisoprolol	90	30		85-90	9 - 12
Metoprolol	95	11		40	3 - 5
Nadolol	35	30		40	16 - 24
Oxprenolol	70 - 90	75	0,5 - 1	25 - 50	2 - 3
Pindolol	95	50	2 - 3	90	2 - 4
Sotalol	90	<5		95	15 -17
Timolol	70	15	1 - 3	60	4 - 5,5
Tertatolol	60	95		60	3
Carvedilol	>90	98		30	7 - 10
Labetalol	90	50		30	2 - 4

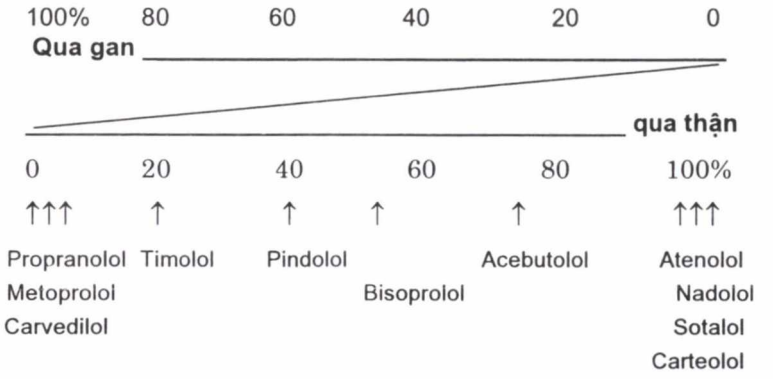
- Chuyển hóa ở gan kỳ đầu và khả dụng sinh học phụ thuộc vào tính hoà tan trong lipid: propranolol, alprenolol, oxprenolol hoà tan trong lipid được chuyển hoá ở gan kỳ đầu nhiều hơn nên khả dụng sinh học thấp; atenolol, sotalol hoà tan trong nước, ít hoà tan trong lipid, chuyển hóa ở gan kém hơn nên khả dụng sinh học cao.

Các chất ức chế thụ thể β có thể qua được hàng rào rau ở phụ nữ có thai và vào trong sữa mẹ; các chất hoà tan trong

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lipid như propranolol cũng qua được hàng rào máu - não gây nên các tác dụng phụ thần kinh (mất ngủ, ác mộng ..).

- Đào thải: một số chất được đào thải chủ yếu qua gan, một số chất khác được đào thải chủ yếu qua thận, một số chất khác được đào thải cả qua gan và qua thận:



Hình 2.5. Đào thải của các chất ức chế thụ thể β

. Các chất hoà tan trong nước như atenolol, nadolol, sotalol, carteolol được đào thải gần như hoàn toàn qua thận (>90%), dễ có ứ đọng khi bị suy thận. Các chất này có thời gian bán thải dài hơn.

. Các chất hoà tan trong lipid như propranolol, metoprolol, carvedilol được đào thải gần hoàn toàn qua mật, độ thanh thải của thuốc sẽ giảm khi có suy gan. Các chất này có thời gian bán thải ngắn.

. Pindolol và bisoprolol được đào thải một phần qua gan, một phần qua thận.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất dược lý

Các chất ức chế thụ thể giao cảm β được xếp vào nhóm II theo phân loại của Vaughan Williams. Nhóm thuốc này đã chẹn kênh I_f của các tế bào tạo nhịp và cũng có ở các tế bào cơ tim bị tổn thương và gián tiếp chẹn kênh Ca^{++} ($I_{Ca\text{-}L}$).

Nhóm thuốc này tác động chủ yếu với các rối loạn nhịp tim có vai trò của hệ giao cảm, làm giảm tính tự động (pha 4) của các ổ tạo nhịp, giảm tính dẫn truyền của nút nhĩ - thất, giảm nhẹ sức co bóp cơ tim. Sotalol, bretylium cũng được xếp vào nhóm này.

1. Tính chất điện sinh lý tế bào:

Các chất ức chế thụ thể giao cảm β tác động lên điện sinh lý không hoàn toàn giống nhau. Sự khác biệt đó phụ thuộc vào:

- Tình trạng hệ thần kinh giao cảm: thuốc có tác dụng mạnh nếu có cường giao cảm (đa số các bệnh tim đều có cường giao cảm kể cả nhồi máu cơ tim, suy tim), rất ít tác dụng nếu không có cường giao cảm.

- Bản thân thuốc:

. *Có hoạt tính giống giao cảm nội tại* (intrinsic sympathomimetic activity, ISA) hay không ? một số chất có đặc tính này do có cấu trúc gần giống isoprenalin, đặc tính này làm giảm một phần tác dụng ức chế thụ thể β nên chỉ làm giảm nhẹ tần số tim, giảm nhẹ sức co bóp cơ tim. Đặc tính này tuy vậy có lẽ có lợi cho các bệnh nhân có rối loạn về chức năng nút xoang, về dẫn truyền nhĩ - thất, về chức năng co bóp cơ tim và bị co thắt phế quản.

. *Ức chế cả các thụ thể $\beta_1 + \beta_2$ hay chỉ ức chế riêng thụ thể β_1 (còn gọi là chọn lọc cho tim):* Lands trước đây cho rằng ở tim chỉ có thụ thể β_1, ở mạch máu và phế quản chỉ có thụ thể β_2; những hiểu biết hiện nay cho thấy không hoàn toàn như vậy,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trong cơ tim có thụ thể β_1 là chính nhưng cũng có một ít thụ thể β_2 (nhĩ có cả thụ thể β_1 và β_2, thất có chủ yếu thụ thể β_1, chức năng co bóp liên quan đến thụ thể β_1, chức năng điều nhịp liên quan đến cả thụ thể β_2), ở mạch máu 70% là thụ thể β_2, 30% là thụ thể β_1, ở phế quản có thụ thể β_2 là chủ yếu nhưng cũng có một ít thụ thể β_1.

. *Có tính ổn định màng tế bào hay không*: đặc tính này thường có với liều cao, hay thấy với propranolol, atenolol :

Với các tế bào của cơ tim, catecholamin là các hormon giao cảm thông qua các thụ thể β đã làm tăng tính tự động, làm ngắn thời kỳ trơ có hiệu lực, làm tăng tính kích thích và làm quá trình tái cực của các tế bào cơ tim diễn ra không đồng bộ nên dễ gây rối loạn nhịp tim. Các chất ức chế các thụ thể β ngăn cản không cho catecholamin gắn kết với các thụ thể đó nên catecholamin không có hiệu lực, hậu quả trên điện sinh lý tế bào cơ tim là thấy giảm hoạt động của kênh I_f trong quá trình khử cực tâm trương chậm (pha 4 của ĐTHĐTB), có tình trạng gián tiếp ức chế dòng calci ($I_{Ca\text{-}L}$) khi nồng độ AMPc trong các tế bào giảm, dẫn đến những thay đổi cụ thể sau đây:

- Giảm tính tự động ở nút xoang do giảm độ dốc khử cực tâm trương chậm ở pha 4 làm nhịp tim chậm lại. Tác động này cũng thấy ở các ổ lạc chỗ trong các tế bào cơ tim khi bị tổn thương, nguồn gốc của các ngoại tâm thu.

- Giảm nhẹ tính dẫn truyền ở nhĩ và thất nhưng giảm nhiều ở nút nhĩ - thất do giảm tốc độ phát triển và biên độ của nhánh lên (pha 0), làm tắt các mạch "*vào lại*". Các chất có hoạt tính giống giao cảm nội tại ít làm giảm tính dẫn truyền hơn.

- Giảm tính kích thích, nâng cao ngưỡng khử cực tự phát; thời kỳ trơ có hiệu lực của nút nhĩ - thất kéo dài nhưng của các sợi Purkinje bị ngắn lại, ở các sợi này tái cực cũng tiến hành nhanh hơn nên làm ngắn thời gian của ĐTHĐTB và làm cho tỷ số thời gian TKTCHL/ĐTHĐTB vẫn tăng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nâng cao ngưỡng rung thất.

Theo phân loại của Vaughan Williams, các thuốc thuộc nhóm này được xếp vào nhóm II, nhóm này tập hợp các chất có đặc tính làm liệt giao cảm, riêng propranolol vì có tính ổn định màng nhiều nhất nên được xếp cả vào nhóm I như quinidin, sotalol kéo dài vừa phải thời gian của ĐTHĐTB nhưng kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực nhiều hơn nên còn được xếp vào nhóm III.

Mặc dù các tính chất điện sinh lý tế bào có khác nhau ít nhiều, trên thực nghiệm cũng như trên lâm sàng người ta thấy tác dụng chống rối loạn nhịp tim của các thuốc trong nhóm đều gần giống nhau cả. Do tác dụng kháng giao cảm β, các thuốc đều có hiệu lực đối với rối loạn nhịp tim có vai trò của hệ thần kinh giao cảm, không có hiệu lực đối với rối loạn nhịp tim do aconitin gây nên; đối với rối loạn nhịp tim do digitalis, theo lý thuyết các chất có tính ổn định màng có tác dụng nhưng trên thực tế, các chất không có tính ổn định màng cũng tỏ ra có hiệu lực tốt.

2. Các tính chất dược lý khác:

- Nhịp tim chậm lại cả khi nghỉ lẫn khi gắng sức nhất là các chất có tính ổn định màng như với propranolol, mức giảm có thể tới 20% khi nghỉ, 30% khi gắng sức và thấy càng rõ khi bị nhiễm độc giáp, khi gây mê.

- Huyết áp giảm, kể cả áp lực tâm thu thất trái.

- Cung lượng tim giảm nhẹ, chủ yếu do nhịp tim bị chậm lại vì thể tích tống máu tâm thu không thay đổi đáng kể.

- Sức co bóp cơ tim giảm, thấy rõ với các chất có tính ổn định màng, không có hoạt tính giống giao cảm nội tại.

Những thay đổi trên dẫn đến giảm công của cơ tim, giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim, giảm nhu cầu về năng lượng của

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cơ tim: những đặc tính này làm cho thuốc lại có tác dụng rất tốt trong điều trị suy mạch vành.

Tác dụng phụ

- Có thể thấy mệt mỏi, mất ngủ, ác mộng, rối loạn tiêu hóa như rát thượng vị, buồn nôn, khô mắt ...

- Nhịp tim chậm lại.

- Giảm sức co bóp cơ tim.

- Cơn hen phế quản do ức chế thụ thể β_2 làm co thắt phế quản.

- Đôi khi có cảm giác lạnh đầu chi kiểu Raynaud hoặc rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

- Có thể gây liệt dương.

- Làm tăng triglycerid và giảm HDL-C máu: các chất có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA) ít có ảnh hưởng hơn.

- Cản trở đáp ứng của catecholamin trong cơ thể khi xảy ra hạ glucose máu.

- Dùng lâu dài có thể gây kháng insulin.

Chỉ định

Chỉ định chính trong các trường hợp rối loạn nhịp tim có vai trò của cường giao cảm:

- Rối loạn nhịp trên thất:

. Tác dụng rất tốt với nhịp nhanh xoang do cường giao cảm và do cường giáp, thể này cũng có tác động của catecholamin.

. Tác dụng hạn chế hơn trong ngoại tâm thu nhĩ, rung nhĩ, cuồng nhĩ. Trong rung nhĩ, thuốc làm nhịp thất chậm lại; trong cuồng nhĩ, thuốc có thể chuyển từ dạng 2/1 sang dạng 3/1, 4/1 làm nhịp thất chậm lại. Với các thể này, dùng thuốc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

phối hợp với quinidin hoặc digitalis cho phép giảm liều các thuốc đó. Thuốc còn được dùng trong dự phòng tái phát và chuẩn bị cho sốc điện có kết quả.

. Có hiệu lực trong cơn nhịp nhanh kịch phát trong bệnh Bouveret, cơn nhịp nhanh của hội chứng WPW; trong hội chứng WPW này, thuốc không làm giảm tính dẫn truyền của các bó phụ, nhưng tham gia cắt các mạch "*vào lại*" ở khu vực nút nhĩ - thất và làm tắt cơn nhịp nhanh kịch phát.

- *Rối loạn nhịp thất:* thường được chỉ định trong ngoại tâm thu thất có liên quan đến cường giao cảm, ngoại tâm thu thất ở bệnh nhân mang máy tạo nhịp do tăng kích thích thất, hoặc ngoại tâm thu thất do nhiễm độc digitalis trên tim lành.

Người ta cũng có nói đến hiệu lực của thuốc trong hội chứng QT dài: hội chứng này có kèm theo điếc (hội chứng Jervell-Lange-Nielsen) hoặc không (hội chứng Romano-Ward) dễ có rối loạn nhịp thất nặng như xoắn đỉnh làm bệnh nhân có nguy cơ bị đột tử; các chất ức chế thụ thể β làm ngắn đoạn QT lại và làm cho tiên lượng bệnh tốt lên.

- *Nhiễm độc digitalis* nhưng phải là nhiễm độc do tai nạn bất ngờ và chỉ xảy ra trên tim lành.

Các chất ức chế thụ thể β còn được dùng dự phòng rối loạn nhịp tim trong và nhất là sau nhồi máu cơ tim, một nguyên nhân quan trọng gây đột tử; nhiều nghiên cứu đã thấy rõ hiệu lực của thuốc:

. Nghiên cứu BHAT *(Beta-Blocker Heart Attack Trial, 1982)* trên 3.837 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có dùng propranolol so sánh với placebo, theo dõi trung bình 25,1 tháng, cho thấy thuốc làm giảm 27% tử vong chung, 26% tử vong do tim (6,6% vs 8,9%, $p < 0,01$), 28% nguy cơ đột tử (3,3% vs 4,6%, $p < 0,05$).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

. Phân tích Beta-Blocker Poooling Project trên 9 nghiên cứu với 14.000 bệnh nhân *(Eur. Heart J. 1988. 9: 8-16)*, phân tích của Yusuf và cs trên 25 nghiên cứu với 23.000 bệnh nhân *(JAMA 1988. 9: 8-16)*, phân tích của Teo và cs trên 55 nghiên cứu với 53.000 bệnh nhân *(JAMA 1993: 1589-95)* đều cho thấy các chất ức chế thụ thể β là các thuốc chống rối loạn nhịp tim duy nhất làm giảm cả tử vong chung và đột tử sau nhồi máu cơ tim: giảm khoảng 20% tử vong chung trong 1 năm và giảm 32% nguy cơ đột tử.

Ngoài rối loạn nhịp tim, các chất ức chế thụ thể β còn được dùng trong điều trị bệnh mạch vành, bệnh tăng huyết áp và cả trong suy tim.

Chống chỉ định

- Nhịp chậm <50 ck/phút, hội chứng yếu nút xoang, bloc nhĩ - thất, nhất là độ II và III chưa được cấy máy tạo nhịp.

- Sốc tim, hạ huyết áp nặng (huyết áp tâm thu <90 mmHg).

- Hen phế quản, bệnh phế quản mạn tính tắc nghẽn: có thể dùng loại chọn lọc cho tim vì không tác động đến các thụ thể β_2 nhưng vẫn phải thận trọng.

- Cơn đau thắt ngực thể Prinzmetal.

- Hội chứng Raynaud và rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

- Thể địa dễ bị hạ glucose máu.

- Suy thận: không dùng các thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu như atenolol, sotalol, acebutolol và cả bisoprolol.

- Suy gan nặng, bệnh não do gan: không dùng các chất đào thải chủ yếu qua gan như propranolol, metoprolol, timolol ...

- U tế bào ưa chrom.

Không dùng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều và cách dùng

- Chọn thuốc: vì các thuốc đều có tác dụng gần như nhau, khi chọn thuốc phải dựa vào:

. Ảnh hưởng đến sức co bóp cơ tim: các chất có tính ổn định màng và không có hoạt tính giống giao cảm như propranolol làm giảm sức co bóp cơ tim nhiều, khác với pindolol, acebutolol ít làm giảm sức co bóp cơ tim.

. Các tác dụng phụ khác như ảnh hưởng đến phế quản ... Nếu có suy gan, nên chọn loại tan trong nước, nếu có suy thận, nên chọn loại tan trong lipid.

. Và căn cứ vào tình hình lâm sàng, nhất là sự tương tác với các thuốc khác đang dùng chữa các bệnh kèm theo.

- Sau đây là liều dùng một số chất ức chế thụ thể β:

Bảng 2.5. Liều dùng các chất ức chế thụ thể β

Thuốc	Biệt dược	Liều 24 giờ
Propranolol	*Avlocardyl* 40 mg	40 - 120 mg
Acebutolol	*Sectral* 200 mg	200 - 600 mg
Alprenolol	*Aptin* 50 mg	50 - 150 mg
Bisoprolol	*Concor* 5 mg	5 - 15 mg
Metoprolol	*Betaloc* 50 mg	50 - 150 mg
Oxprenolol	*Trasicor* 80 mg	80 - 240 mg
Pindolol	*Visken* 5 mg	5 - 15 mg
Sotalol	*Sotalex* 80 mg	80 - 240 mg

- Đường tiêm tĩnh mạch ít được dùng, chỉ dành cho những trường hợp khẩn cấp như cơn nhịp nhanh kịch phát nặng mà

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dùng các thuốc khác không có kết quả: với metoprolol, tiêm tĩnh mạch chậm 5 mg, tốc độ 1 - 2 mg/phút, có thể tiêm nhắc lại cứ 5 phút 1 lần, tổng liều không quá 15 mg, ngừng tiêm khi huyết áp tâm thu hạ xuống <90 mmHg, mạch chậm <45 ck/phút, bloc nhĩ - thất ...

***Chú ý** khi dùng cùng các thuốc khác:*

- Các thuốc chống rối loạn nhịp tim nhóm I-A, III, IV vì càng làm giảm sức co bóp cơ tim hoặc tính dẫn truyền.

- Các chất kháng acid làm giảm hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa, cimetidin làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.

- Các thuốc gây mê lỏng bay hơi như ête, fluothan dễ gây co thắt phế quản. Nên ngừng các chất ức chế thụ thể β 12 giờ trước khi gây mê.

AMIODARON

Amiodaron là dẫn chất benzofuran được tổng hợp năm 1961 và được dùng trong điều trị loạn nhịp tim từ năm 1970. Thuốc được xếp vào nhóm III theo phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược: *Cordarone,* viên 200 mg, ống tiêm 150 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu chậm, từ từ qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 4 - 7 giờ.

- Liên kết với protein huyết tương tới >90%.

- Do tính ưa lipid nên thuốc dễ ứ đọng nhiều trong các tổ chức nhất là ở các mô mỡ, gan, phổi, tim, da ... vì vậy amiodaron có tác dụng kéo dài, thời gian đạt được nồng độ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thuốc cân bằng, ổn định cũng lâu hơn, đòi hỏi vài tuần và thuốc được đào thải chậm. Một phần nhỏ iod tách khỏi phân tử và thấy trong nước tiểu dưới dạng iodur, tính ra 6 mg trong 24 giờ với liều thuốc 200 mg/ngày; số iod còn lại được đào thải trong phân.

- Chuyển hóa chủ yếu ở gan, một trong các chất chuyển hóa là N-desethyl-amiodaron cũng có hoạt tính chống rối loạn nhịp tim. Khả dụng sinh học đạt 35 - 65%.

- Thời gian bán thải 13 - 52 ngày khi dùng thuốc lâu dài.

Đường uống có tác dụng chậm, sau 2 - 3 ngày, kéo dài trên 1 tháng sau khi ngừng uống. Tiêm tĩnh mạch, thuốc tác dụng nhanh hơn sau 1 - 30 phút và tồn tại 1 - 3 giờ.

Tính chất dược lý

1. Ảnh hưởng đến điện sinh lý tế bào:

Với thuốc uống, amiodaron kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực và điện thế hoạt động tế bào ở cả nhĩ lẫn thất và các bó phụ nhất là ở tầng nhĩ nên được xếp vào nhóm III. Các nghiên cứu gần đây còn cho thấy amiodaron làm giảm biên độ của sóng khử cực (ức chế dòng natri nhanh như nhóm I), ức chế cả dòng calci chậm (như nhóm IV) và kìm hãm các thụ thể giao cảm α và β (như nhóm II), tham gia làm chậm nhịp tim và làm giảm nhịp nhanh do ảnh hưởng của catecholamin.

Trên bệnh nhân có rối loạn nhịp tim, amiodaron tác động:

- Làm giảm tính tự động của nút xoang, nhịp tim chậm lại.

- Làm giảm nhẹ tính dẫn truyền trong nhĩ và nút nhĩ - thất nhưng không ảnh hưởng đến dẫn truyền trong bó His.

- Làm giảm tính kích thích ở tầng nhĩ nhiều hơn ở tầng thất và cả ở các bó phụ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Với amiodaron tiêm tĩnh mạch, thời kỳ trơ có hiệu lực và điện thế hoạt động tế bào lại có thể ngắn hoặc không thay đổi, cơ chế chưa rõ nhưng có thể do tác động đến thụ thể β, các kênh calci và natri; amiodaron tiêm tĩnh mạch cũng làm chậm nhịp tim, kéo dài thời gian PR, làm chậm dẫn truyền và tăng thời kỳ trơ ở nút nhĩ - thất, ít hoặc không ảnh hưởng đến dẫn truyền trong thất. Sau tiêm tĩnh mạch, nồng độ có hiệu lực điều trị đạt được trong 30 phút, mức này (>1,5 μg/ml) chỉ đạt được sau vài ngày nếu dùng thuốc theo đường uống.

2. Các tính chất dược lý khác.

- Giãn mạch ngoại vi làm giảm sức cản ngoại vi; sức cản động mạch vành cũng giảm, cung lượng mạch vành tăng.

- Giảm công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim, ít làm giảm sức co bóp cơ tim.

- Cung lượng tim có thể tăng.

Do các tính chất này, amiodaron còn được dùng trong điều trị suy mạch vành.

- Làm cho tuyến giáp giảm hoạt động vì thuốc giải phóng các nguyên tử iod trong cơ thể.

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ

- Nhịp chậm xoang.

- Sóng T dài ra với 2 - 3 đỉnh, xuất hiện sóng U.

- Đoạn PR và QT dài ra (nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh).

Tác dụng phụ

- Khi bắt đầu dùng thuốc có thể có rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, mất đi khi giảm liều.

- Nhịp tim chậm lại, mức độ chậm phụ thuộc liều dùng; nếu có suy yếu nút xoang, tần số tim giảm nhiều hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tăng vừa phải men transaminase.

- Rối loạn ở da trên những khu vực hở: ban đỏ, thay đổi sắc tố da. Không được phơi nắng.

- Dùng lâu dài, có thể có lắng đọng thuốc ở giác mạc thành quầng có màu, rối loạn chức năng tuyến giáp, dị cảm, run rẩy, chứng mất điều hoà (ataxie) kiểu tiểu não, bệnh phổi kẽ lan toả nhất là xơ phổi. Bệnh phổi xảy ra ở <1% số bệnh nhân *(Lancet 1997. 350: 1417-24)*, trước đây được cho rằng phụ thuộc với liều dùng, thường xảy ra với liều ≥400 mg/ngày nhưng Vorperain và cs phân tích một số nghiên cứu thấy liều thấp cũng có thể gây tai biến về phổi *(J. Am. Coll. Cardiol. 1997. 30: 791-8)*.

- Tiêm tĩnh mạch với liều cao làm giảm sức co bóp cơ tim và hạ huyết áp tạm thời.

Chỉ định

- *Rối loạn nhịp trên thất*: thuốc có tác dụng tốt trong rung nhĩ, cuồng nhĩ, cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất kể cả trong hội chứng WPW.

Levy (1994) trên bệnh nhân rung nhĩ mới (<1 tuần) thấy amiodaron phục hồi được nhịp xoang ở 80% số bệnh nhân. Middlekauff và cs (1992) phân tích 6 nghiên cứu dùng amiodaron liều thấp để củng cố nhịp xoang sau sốc điện hoặc thuốc, theo dõi 15 - 27 tháng thấy thuốc duy trì được nhịp xoang trong 53 - 79% các trường hợp, tốt hơn quinidin và sotalol *(Ann. Intern. Med. 1992. 116: 1017-20)*.

- *Rối loạn nhịp thất:* thuốc cũng có hiệu lực với ngoại tâm thu thất và cả nhịp nhanh thất, rung thất. Nghiên cứu BASIS *(Basel Antiarrhythmic Study of infarct Survival, 1990)* thấy tỷ lệ tử vong nhất là đột tử giảm khi dùng amiodaron điều trị ngoại tâm thu thất phức tạp không triệu chứng. Phân tích của

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Teo và cs trên 8 nghiên cứu với 1.500 bệnh nhân cũng thấy tử vong giảm rõ với amiodaron (OR 0,71, p = 0,003) *(JAMA 1993. 270: 1589-95).*

Đối với rung thất, nghiên cứu CASCADE *(Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation, 1993)* trên 228 bệnh nhân bị rung thất ngoài bệnh viện và đã được cứu sống (82% có bệnh mạch vành), dùng amiodaron 100 - 400 mg/ngày so sánh với các thuốc chống loạn nhịp nhóm I kinh điển để dự phòng tái phát, tử vong và tai biến tim mạch, gần 50% số bệnh nhân được cấy máy phá rung tự động; theo dõi trong 6 năm thấy tỷ lệ bệnh nhân không còn rối loạn nhịp thất nặng phải cấp cứu ở nhóm dùng amiodaron cao hơn nhóm dùng các thuốc nhóm I (82% vs 69% sau năm thứ 2, 66% vs 52% sau năm thứ 4, 53% vs 40% sau năm thứ 6, p = 0,007); tuy nhiên tai biến do amiodaron dùng lâu dài là đáng chú ý: 6% bị bệnh phổi sau 1 năm, 10% sau 3 năm, 22,1% bị rối loạn chức năng tuyến giáp. Nghiên cứu ARREST *(Amiodarone in out-of-hospital Resuscitation of Refractory Sustained Ventricular Tachy-arrhythmias trial, 1998)* trên 504 nạn nhân >18 tuổi (75% là nam) ngừng tim ngoài bệnh viện do nhịp nhanh thất hay rung thất đã được xử trí sốc điện ít nhất 3 lần mà vẫn thất bại, các nạn nhân được phân ra dùng amiodaron 300 mg tiêm bolus tĩnh mạch hoặc placebo, kết quả cho thấy 44% trong nhóm dùng thuốc và 34% trong nhóm placebo còn sống đến lúc vào viện (p = 0,03). Năm 2000, Ủy ban liên lạc quốc tế về hồi sinh ILCOR khuyến cáo nên dùng amiodaron trong rung thất/nhịp nhanh thất mất mạch không đáp ứng với sốc điện.

Amiodaron cũng được dùng trong dự phòng tái phát rối loạn nhịp tim nhất là sau nhồi máu cơ tim. Nghiên cứu CAMIAT *(Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrythmia Trial, 1991)* trên 1.202 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có >10 ngoại tâm thu thất/giờ hoặc có 1 lần bị cơn nhịp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhanh thất, được dùng amiodaron so sánh với placebo, theo dõi 1 - 2 năm cho thấy thuốc làm giảm rối loạn nhịp tim ở 84% số bệnh nhân ở tháng thứ 4, 86% ở tháng thứ 8, với nhóm placebo các con số đó là 35% và 39%; trong 2 năm, nguy cơ rung thất mà hồi sức có kết quả và tử vong do rối loạn nhịp tim giảm 48,5% (p = 0,018), nguy cơ tử vong do tim cũng giảm (3,53% vs 4,77%) nhưng p = 0,087 so với placebo. Nghiên cứu EMIAT *(European Myocardial Infarction Trial, 1997)* trên 1.486 bệnh nhân cũng sau nhồi máu cơ tim có rối loạn chức năng thất trái (EF ≤40%), theo dõi trung bình 21 tháng thấy amiodaron không làm thay đổi tử vong chung cũng như tử vong do tim tuy có làm giảm 35% tử vong do rối loạn nhịp tim (p = 0,05).

Sau các nghiên cứu này, xu hướng chung là để dự phòng đột tử do rối loạn nhịp tim sau nhồi máu cơ tim, nếu có chống chỉ định với các thuốc ức chế thụ thể giao cảm β thì chỉ nên dùng amiodaron.

Chống chỉ định

- Nhịp chậm, dù là nhịp chậm xoang.

- Bloc xoang - nhĩ, bloc nhĩ - thất, đoạn QT kéo dài, nói chung khi có rối loạn dẫn truyền.

- Hạ huyết áp, trụy tim mạch.

- Rối loạn chức năng tuyến giáp.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Uống: 400 - 600 mg/ngày trong 8 - 10 ngày rồi chuyển xuống liều duy trì 100 - 400 mg/ngày. Liều này cũng có thể là liều dùng duy trì sau sốc điện với rung nhĩ.

Trong điều trị lâu dài, mỗi tuần chỉ cho uống 5 ngày, hoặc mỗi tháng chỉ cho uống 20 ngày, không nên dùng liên tục

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

không nghỉ để tránh tai biến. Khi có tai biến phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

- Đường tĩnh mạch: truyền tĩnh mạch liều 5 mg/kg pha trong 250 ml glucose 5% trong 20 phút đến 2 giờ, ngày 2 - 3 lần. Chỉ tiêm tĩnh mạch cho những trường hợp khẩn cấp, liều dùng 3 - 5 mg/kg, tiêm rất chậm trong ít nhất 3 - 5 phút. Theo dõi điện tim và huyết áp để phát hiện các tác dụng phụ như hạ huyết áp, nhịp quá chậm, bloc nhĩ - thất.

Với rối loạn nhịp thất trong bệnh nhồi máu cơ tim, Hội Tim Hoa kỳ khuyến cáo đầu tiên nên tiêm tĩnh mạch 150 mg trong >10 phút, sau đó truyền liều 1 mg/phút trong 6 giờ, rồi duy trì với liều 0,5 mg/phút.

***Chú ý:** không dùng amiodaron phối hợp với:*

- Các thuốc chống loạn nhịp nhóm I-A, sotalol, bepridil, lidoflazin, prenylamin, vincamin, các thuốc gây hạ kali máu vì có thể gây xoắn đỉnh.

. Các chất ức chế thụ thể β vì càng làm nhịp tim chậm lại.

. Digitalis vì làm tăng nồng độ thuốc này trong huyết tương, càng làm giảm tính dẫn truyền trong nhĩ và nút nhĩ - thất.

- Các thuốc kháng vitamin K vì làm tăng tác dụng chống đông, đe dọa chảy máu.

BRETYLIUM

Bretylium là một chất amoni bậc 4 được dùng đầu tiên để điều trị bệnh tăng huyết áp vì khả năng ức chế các đầu tận cùng giao cảm hậu hạch phóng thích noradrenalin sau các nghiên cứu của Boura và Green (1959). Vì phản ứng không tốt của dạ dày với thuốc và sự hấp thụ thuốc qua đường uống không đều, thuốc này bị lãng quên cho đến 1965 khi Leveque phát hiện được tính chất chống rối loạn nhịp tim của thuốc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bretylium được xếp vào nhóm II và cả nhóm III theo bảng phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược: *Bretylate,* ống tiêm 100 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thụ kém qua đường tiêu hóa nên phải dùng theo đường tiêm; với đường này, thuốc phân tán nhanh trong cơ thể, đặc biệt tập trung ở các đầu tận cùng thần kinh giao cảm.

- Liên kết với protein huyết tương rất ít, <10%, tập trung trong các mô.

- Thuốc không bị gan chuyển hóa và được đào thải nguyên vẹn >80% trong nước tiểu. Khả dụng sinh học đạt 100% khi dùng thuốc tiêm, 20 - 25% khi dùng thuốc uống.

- Thời gian bán thải 7 - 11 giờ.

Thuốc bắt đầu có tác dụng sau 30 phút (tiêm tĩnh mạch) hoặc 60 phút (tiêm bắp thịt).

Tính chất dược lý

1. Ảnh hưởng đến điện sinh lý tế bào:

- Bretylium vào được các đầu tận cùng thần kinh giao cảm và can thiệp vào việc phóng thích catecholamin: lúc đầu kích thích phóng thích noradrenalin làm tăng tần số tim, tăng cung lượng tim, tăng huyết áp, khoảng 2 giờ sau đó là ức chế phóng thích làm giảm sức cản ngoại vi, đưa cung lượng tim về các trị số cũ, giảm huyết áp.

- Trên điện sinh lý tế bào, bretylium có tác dụng:

. Làm giảm nhẹ tính tự động của nút xoang, nhưng lại làm tăng ở các sợi Purkinje và các sợi cơ thất tách rời.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

. Làm tăng điện thế màng khi nghỉ của các sợi bị khử cực không hoàn toàn, do đó làm tăng tốc độ khử cực (pha 0) và tăng tính dẫn truyền nhất là ở các sợi cơ tim thiếu máu đã bị khử cực không hoàn toàn, cắt được các mạch *"vào lại"*.

. Làm giảm tính kích thích, kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực và điện thế hoạt động tế bào nhất là ở các sợi Purkinje và các sợi cơ thất, thấy rõ ở cơ tim bị thiếu máu hơn cơ tim lành. Liều thấp lại làm giảm thời kỳ trơ ở nút nhĩ - thất.

- Nâng cao ngưỡng rung thất.

Do tác dụng ức chế giao cảm, bretylium được xếp vào nhóm II nhưng do khả năng kéo dài cả điện thế hoạt động tế bào lẫn thời kỳ trơ có hiệu lực, thuốc lại được xếp vào nhóm III theo phân loại của Vaughan Williams. Bretylium có khả năng khử được rối loạn nhịp tim xảy ra có vai trò hệ giao cảm và do cơ chế *"vào lại"*.

2. Các tính chất dược lý khác:

- Không làm giảm sức co bóp cơ tim.

- Kháng histamin.

Tác dụng phụ

- Có thể có buồn nôn, nôn mửa, ỉa lỏng, rối loạn tiểu tiện, lo âu.

- Đôi khi nhịp tim rất chậm.

- Hay gây hạ huyết áp: cả huyết áp tối đa lẫn tối thiểu đều giảm nhất là ở tư thế đứng, hay xảy ra ở những người có tuổi.

Chỉ định

- Nhịp nhanh thất hay tái phát, rung thất trong bệnh nhồi máu cơ tim, nhất là khi dùng lidocain, procainamid không có

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

kết quả: bretylium có tác dụng khử loạn nhịp mà không làm giảm sức co bóp cơ tim.

Kowey và cs trong một nghiên cứu so sánh hiệu lực của bretylium tĩnh mạch với amiodaron tĩnh mạch trên bệnh nhân có nhịp nhanh thất/rung thất kháng với lidocain hoặc procainamid thấy hiệu lực về tái phát rối loạn nhịp thất và tỷ lệ sống của 2 thuốc như nhau tuy bretylium gây hạ huyết áp nhiều hơn *(Circulation 1995. 92: 3255-63)*. Kết luận này phù hợp với những nghiên cứu trước đây của Haynes và cs (1981), Olson và cs (1984) ...

- Rối loạn nhịp tim trong nhiễm độc digitalis, do hạ nhiệt.

Bretylium không có hiệu lực đối với rối loạn nhịp trên thất.

Chống chỉ định

- Nhịp chậm xoang hoặc nhịp nút, bloc nhĩ - thất độ II, III.

- Hạ huyết áp rõ.

- Hẹp nặng van động mạch chủ, tăng áp động mạch phổi.

Thận trọng khi dùng cho người già, khi có tổn thương mạch máu não, suy thận.

Liều và cách dùng

- Trong rung thất, cho ngay 5 mg/kg tiêm tĩnh mạch; nếu chưa kết quả, cứ 5 phút sau cho thêm 10 mg/kg, liều tối đa không quá 30 - 35 mg/kg. Trong các trường hợp khác, dùng liều 5 - 10 mg/kg pha trong 50 ml glucose 5% hay NaCl 0,9% tiêm tĩnh mạch trong trên 8 - 10 phút rồi dùng liều duy trì 1 - 2 mg/phút, tổng liều không quá 10 mg/kg/ 24 giờ.

- Vì thuốc chỉ có tác dụng chống rối loạn nhịp tim sau 20 phút đến 3 giờ và kéo dài 6 - 12 giờ, nên trong những giờ đầu, nên dùng thêm một thuốc khác có tác dụng ngay như lidocain.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Sau tiêm, truyền không cho bệnh nhân đứng dậy, theo dõi huyết áp, điện tim.

Chú ý khi dùng cùng các thuốc khác:

- Các thuốc cường giao cảm vì trong giai đoạn đầu sẽ làm tăng tác dụng tăng huyết áp của các thuốc này.

- Các thuốc chống loạn nhịp thuộc nhóm I kể cả lidocain.

DOFETILID

Dofetilid là bis (aryl-alkyl) amin có cấu trúc hóa học gần giống sotalol, mới được đưa vào điều trị rối loạn nhịp tim và được xếp vào nhóm III theo phân loại của Vaughan Williams.

Biệt dược: *Tikosyn.*

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thu gần hoàn toàn, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 2,5 giờ. Khả dụng sinh học >90%.

- Trên 60% lượng thuốc được đào thải không thay đổi qua nước tiểu, số còn lại được gan chuyển hóa.

- Đào thải qua nước tiểu.

- Thời gian bán thải khoảng 9 - 10 giờ.

Tính chất dược lý

Dofetilid có tác dụng chẹn chọn lọc thành phần nhanh của dòng kali (I_{Kr}) có vai trò quan trọng trong quá trình tái cực. Thuốc kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực và điện thế hoạt động tế bào (ĐTHĐTB) nhưng không làm chậm tính dẫn truyền.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trên thực nghiệm với sợi cơ tim, sợi Purkinje, tế bào nút xoang tách rời (Gwilt và cs 1991, Jurkiewcz và cs 1993 ...) cũng như trên bệnh nhân có rối loạn nhịp trên thất (Butrous và cs, 1991), các nghiên cứu cho thấy dofetilid kéo dài thời gian tái cực của ĐTHĐTB và thời gian trơ có hiệu lực; không thấy thuốc có ảnh hưởng đến điện thế màng khi nghỉ cũng như đến biên độ của ĐTHĐTB. Cơ nhĩ chịu ảnh hưởng của thuốc nhiều hơn (thời kỳ trơ kéo dài 30%) so với cơ thất (thời kỳ trơ chỉ kéo dài 20%).

Thuốc ít ảnh hưởng đến sức co bóp cơ tim cũng như đến huyết động.

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ

- Tần số tim có thể giảm nhẹ.

- Đoạn QTc dài ra (vào khoảng 11%, có thể dài hơn với liều cao hơn).

Tác dụng phụ

Dofetilid ít gây tác dụng phụ thông thường nhưng có thể gây xoắn đỉnh, tai biến này dễ xuất hiện khi đoạn QT kéo dài quá 20% trị số ban đầu, bệnh nhân có hạ kali máu: tỷ lệ xoắn đỉnh là 3% trong nghiên cứu DDAFF, là 3,3% trong nghiên cứu DIAMOND-CHF..

Chỉ định

- Điều trị và dự phòng tái phát rung nhĩ, cuồng nhĩ, nhịp nhanh vào lại trên thất.

Hiệu lực đối với rối loạn nhịp thất hiện vẫn chưa rõ, còn đang được nghiên cứu.

Đã có một số nghiên cứu với dofetilid:

Nghiên cứu DIAMOND-CHF *(Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide in Congestive Heart*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Failure, 1999) với mục tiêu kiểm tra tính an toàn của dofetilid được tiến hành trên 1.518 bệnh nhân suy tim có EF ≤35%, có hoặc không có rối loạn nhịp tim, các bệnh nhân đều được dùng các thuốc kinh điển ngoài ra được phân ra dùng dofetilid (0,25 - 0,5 mg x 2 lần/ngày) so sánh với placebo trong 18 tháng; kết quả cho thấy không có khác biệt về tỷ lệ tử vong chung, tử vong do tim giữa 2 nhóm; ở nhóm dùng dofetilid có giảm số lần vào viện do suy tim tiến triển, tăng số bệnh nhân rung nhĩ có nhịp xoang trở lại (12% vs 1%, p <0,001) và số bệnh nhân duy trì được nhịp xoang (RR 0,35, p <0,001); về tác dụng phụ, có 3,3% số bệnh nhân dùng dofetilid bị xoắn đỉnh, hầu hết các trường hợp đều xảy ra trong 3 ngày đầu, ở nữ và với các bệnh nhân suy tim độ III và độ IV theo NYHA.

Nghiên cứu DDAFF *(Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter, 1999)* trên 96 bệnh nhân có rung nhĩ (n 79) và cuồng nhĩ (n 17) từ 1 giờ đến 6 tháng (trung bình 62 ngày) được phân ra dùng dofetilid truyền tĩnh mạch với liều duy nhất 8 µg/kg trong 30 phút so sánh với placebo, theo dõi trong 3 giờ thấy tỷ lệ phục hồi nhịp xoang là 30,3% so với 3,3% của placebo (p <0,006), kết quả với cuồng nhĩ còn cao hơn với rung nhĩ (64% vs 24%, p = 0,012); không thấy thay đổi đáng kể tần số tim (-10 ± 22 ck/phút vs -6 ± 16 ck/phút).

Nghiên cứu SAFIRE-D *(Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide, 2000)* trên 325 bệnh nhân có rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ từ 2 đến 26 tuần được phân ra dùng dofetilid với các liều 125, 250 hoặc 500 µg x 2 lần/ngày trong ít nhất 3 ngày hoặc 5 liều sau đó duy trì trong 12 tháng có so sánh với placebo; nếu sau 5 liều nhịp xoang chưa trở lại thì làm sốc điện; kết quả của nghiên cứu cho thấy tỷ lệ phục hồi nhịp xoang lần lượt là 6,1%, 9,8% (p = 0,015 so với placebo), 29,9% (p <0,001), trong khi ở nhóm placebo là 1,2%; tai biến xảy ra trong nhóm dùng thuốc là 2,9% so với 2,3% ở

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhóm placebo nhưng đáng chú ý có 2 trường hợp bị xoắn đỉnh và 1 trường hợp bị đột tử gặp chủ yếu trong số bệnh nhân dùng liều cao dofetilid.

Dofetilid đã được nghiên cứu trong dự phòng nhịp nhanh thất dai dẳng: các nghiên cứu của Echt và cs (1991), Thomsen và cs (1992), Brachmann và cs (1992) cho thấy liều tối thiểu có hiệu lực khi dùng thuốc theo đường tĩnh mạch là 3 µg/kg, theo đường uống là 0,5 mg/ngày; liều cao hơn 8 µg/kg theo đường tiêm và 1 mg theo đường uống không cho hiệu quả tốt hơn mà lại làm đoạn QT trên điện tâm đồ kéo dài rất nhiều.

Chống chỉ định

- Khi đoạn QTc >440 msec

- Suy thận nặng..

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Để cắt các cơn nhịp nhanh trên thất có thể dùng đường tĩnh mạch, liều 8 µg/kg trong 30 phút.

- Để điều trị lâu dài, dùng đường uống: liều dùng từ 0,125 đến 0,500 mg x 2 lần/ngày, giảm liều khi có suy thận và khi thấy đoạn QT cơ bản đã bị kéo dài.

Khi khởi đầu dùng thuốc, nên nằm trong bệnh viện ít nhất 3 ngày để được theo dõi điện tâm đồ, ngừng thuốc ngay nếu thấy đoạn QTc tăng >15% hoặc vượt quá 440 msec.

Chú ý khi dùng cùng các thuốc khác:

- Cimetidin, verapamil, trimethoprim, ketoconazol và các chất ức chế cytochrom CYP 3A4 kể cả các kháng sinh macrolid và các chất ức chế protease như ritonavir ... làm tăng nồng độ dofetilid trong huyết thanh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

AZIMILID

Azimilid là dẫn chất chlorophenylfuranyl, một thuốc chống rối loạn nhịp tim mới, được xếp vào nhóm III theo phân loại của Vaughan Williams.

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thu gần hoàn toàn, không bị ảnh hưởng của thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt dược sau 5 - 7 giờ, mức liên kết với protein đạt 94%.

- Thuốc được thải trừ qua gan và thận.

Do thời gian bán thải dài nên chỉ uống 1 lần trong ngày.

Tính chất dược lý

Azimilid ức chế cả thành phần nhanh (I_{Kr}) và thành phần chậm (I_{Ks}) của kênh kali khác với sotalol và dofetilid chỉ ức chế thành phần nhanh nên kéo dài điện thế hoạt động tế bào lẫn thời kỳ trơ có hiệu lực mà giảm được khả năng tự gây rối loạn nhịp tim của bản thân thuốc. Khác với dofetilid, tác động của thuốc thấy ở cơ nhĩ cũng như ở cơ thất.

Chỉ định

- Azimilid được thăm dò thấy có hiệu lực trong điều trị rung nhĩ, cuồng nhĩ, cơn nhịp nhanh trên thất kịch phát; thuốc còn có tác dụng trên bệnh nhân được đặt máy phá rung trong cơ thể, làm giảm số lần phải sốc điện cắt cơn nhịp nhanh thất và rung thất.

Ba nghiên cứu lâm sàng trong chương trình ASAP *(the Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program)* mới đây trên khoảng >900 bệnh nhân có rối loạn nhịp trên thất được phân ngẫu nhiên dùng azimilid hoặc placebo trong 3 năm thấy ở nhóm dùng thuốc, thời gian tái phát chậm hơn hẳn so với

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

placebo (p = 0,02), tần suất xoắn đỉnh và ngừng thuốc do tai biến nặng rất thấp.

Nghiên cứu của Connolly và cs (2001) thăm dò liều azimilid trong điều trị rung/cuồng nhĩ tiến hành trên 1.380 bệnh nhân cho thấy liều 100 - 125 mg có hiệu quả duy trì được nhịp xoang (p = 0,02 và 0,01); xoắn đỉnh chỉ xuất hiện ở 0,9% số bệnh nhân dùng azimilid.

Nghiên cứu ALIVE *(the AzimiLide Post-Infarct Survival Evaluation Trial)* ở 600 trung tâm để thăm dò tính an toàn của azimilid đã được tiến hành trên các bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim 5 - 21 ngày có EF 15 - 35% và có nguy cơ cao bị đột tử do loạn nhịp tim, các bệnh nhân được phân ra dùng azimilid 75 và 100 mg/ngày so sánh với placebo; thông báo năm 2002 cho thấy trên 3.717 bệnh nhân được theo dõi sau 1 năm, không có sự khác biệt về tử vong chung, tử vong do tim giữa các nhóm, tuy nhiên có 6 trường hợp bị xoắn đỉnh trong nhóm azimilid.

Thuốc có thể dùng cho bệnh nhân suy gan, suy thận, không gây biến chứng ở phổi và mắt như với amiodaron. Trên bệnh nhân đang dùng digitalis hoặc warfarin (một chất kháng vitamin K), một số nghiên cứu bước đầu thấy không phải điều chỉnh liều azimilid và các thuốc đó *(Am. J. Cardiol. 1998. 81 (6A): 40D-46D).*

Azimilid đang được tiếp tục nghiên cứu sử dụng trong rối loạn nhịp thất.

Liều và cách dùng

- Để cắt cơn rung nhĩ, cuồng nhĩ, cơn nhịp nhanh trên thất có thể dùng thuốc theo đường tĩnh mạch.

- Để điều trị lâu dài, dùng đường uống: liều dùng từ 100 đến 200 mg/ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

VERAPAMIL

Verapamil cùng với diltiazem là các chất ức chế calci được xếp vào nhóm IV theo bảng phân loại của Vaughan Williams. Verapamil là một phenylalkylamin lúc đầu được dùng trong điều trị suy vành, từ 1966 được dùng trong điều trị rối loạn nhịp tim.

Biệt dược: *Isoptin,* viên 40 - 120 mg, SR 240 mg, ống tiêm 5 mg.

Tính chất dược lý

1. Trên điện sinh lý tế bào:

Verapamil chẹn dòng calci chậm ($I_{Ca\text{-}L}$) gây nên những thay đổi sau trên điện thế hoạt động tế bào:

- Đối với các tế bào cơ tim: thuốc tác động vào pha 2, làm giảm hình mâm và làm ngắn điện thế hoạt động tế bào, không có ảnh hưởng đến Vmax ở pha 0 cũng như điện thế màng khi nghỉ. Dẫn truyền trong nhĩ và các bó phụ chỉ bị ức chế với liều gần với liều độc, dẫn truyền trong thất với liều độc thực sự.

- Đối với các tế bào tự động: ngay với liều chưa thể tác động đến điện thế hoạt động tế bào của các tế bào cơ tim, verapamil đã tác động đến kênh I_f làm hạ thấp độ dốc khử cực tâm trương chậm của các tế bào nút xoang, làm giảm Vmax ở pha 0, kéo dài thời gian dẫn truyền qua nút nhĩ - thất, làm giảm tính kích thích và kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực của các tế bào nút nhĩ - thất.

Những thay đổi này làm nhịp tim chậm lại và giúp khử được các rối loạn nhịp tim có liên quan đến nút nhĩ - thất.

2. Các tính chất dược lý khác:

- Làm giảm sức co bóp cơ tim: tình trạng này được cân bằng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lại với giảm sức cản ngoại vi nên cung lượng tim không giảm. Chức năng thất trái chỉ bị giảm trên bệnh nhân đã bị suy tim, khi dùng cùng với các chất ức chế thụ thể β hoặc các thuốc cũng làm giảm sức co bóp cơ tim.

- Verapamil còn có tác dụng ức chế các thụ thể giao cảm α nên làm giãn cơ trơn thành mạch gây giãn mạch và làm giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp; do động mạch vành cũng bị giãn nên thuốc làm tăng cung lượng vành.

Nhịp tim chậm lại, sức co bóp cơ tim giảm, sức cản ngoại vi giảm nên công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim cũng giảm có lợi cho bệnh nhân nếu có suy vành kèm theo.

Verapamil cũng làm giảm nồng độ catecholamin trong máu (Halperin và cs, *Hypertens. 1993. 6: 1025-32),* có vai trò trong việc làm giảm hoạt tính giao cảm.

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa chủ yếu là táo bón.

- Chóng mặt, đôi khi có trạng thái bồn chồn, kích thích, nhịp chậm nhiều, mệt mỏi.

- Làm nặng tình trạng suy tim đã có.

Chỉ định

- Verapamil được chỉ định dùng trong các trường hợp rối loạn nhịp trên thất: do tác dụng làm giảm tính kích thích và tính dẫn truyền trong nút nhĩ - thất và làm giảm tính tự động của nút xoang, verapamil làm chậm nhịp tim trong đa số các trường hợp rung cuồng nhĩ và nhịp nhanh nhĩ; nhịp xoang được phục hồi trong khoảng 20 - 50% các trường hợp tuỳ theo các tác giả. Verapamil tỏ ra có tác dụng tốt hơn trong cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất do cơ chế "vào lại" (bệnh Bouveret); trong bệnh này, cơ tim nói chung còn tốt nên tai biến làm giảm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sức co bóp cơ tim không đáng kể và nhịp xoang thường được hồi phục hoàn toàn.

- Verapamil ít có tác dụng với ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất.

Đã có 2 nghiên cứu dùng verapamil phối hợp với quinidin trong dự phòng tái phát rung nhĩ:

- Nghiên cứu SOPAT *(Suppression of Paroxysmal Atrial Tachycardia, 2004)* trên 1.033 bệnh nhân có tuổi trung bình 59,8 đã có cơn rung nhĩ được phân ra dùng (1) quinidin-verapamil liều thấp: 160mg/80 mg uống 1 lần vào ngày 1 rồi 2 lần/ngày từ ngày 2, (2) quinidin-verapamil liều cao: 160mg/80 mg uống 1 lần vào ngày 1 rồi 2 lần vào ngày 2 và 3, 3 lần vào các ngày sau, (3) sotalol 80 mg uống 1 lần vào ngày 1, uống 3 lần/ngày vào ngày 2 và 3, sau đó 160 mg uống 2 lần/ngày, (4) placebo trong trung bình 1 năm; kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian đến lúc tái phát rung nhĩ lần lượt là 148,9 ngày (p = 0,0006 vs placebo), 150,4 ngày (p = 0,0061 vs placebo), 145,6 ngày (p = 0,0022 vs placebo) và 105,7 ngày ở nhóm placebo.

- Nghiên cứu PAFAC *(Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion, 2004)* để thăm dò khả năng tái phát của rung nhĩ trên 848 bệnh nhân đã được dùng sốc điện khử rung nhĩ có kết quả được phân ra dùng sau sốc điện (1) quinidin 160 mg x 3 lần + verapamil 80 mg x 3 lần/ngày, (2) sotalol 160 mg x 2 lần/ngày, (3) placebo trong trung bình 266 ngày; kết quả của nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tái phát rung nhĩ sau 1 năm lần lượt là 65%, 67% và 83%, tai biến nặng gặp lần lượt ở 24%, 25% và 23% số bệnh nhân.

Hai nghiên cứu trên cho thấy phối hợp verapamil + quinidin có hiệu lực trong dự phòng tái phát rung nhĩ tương tự như sotalol và hơn hẳn placebo.

Verapamil còn được dùng trong điều trị bệnh mạch vành và bệnh tăng huyết áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Suy tim.

- Hạ huyết áp.

- Nhịp chậm, bloc nhĩ - thất độ I, II, bloc xoang - nhĩ, hội chứng suy yếu nút xoang.

Không dùng cho phụ nữ có thai, đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Uống theo liều 120 - 360 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần.

- Trong nhịp nhanh kịch phát trên thất, rung cuồng nhĩ có thể tiêm tĩnh mạch chậm 5 mg trong 2 - 3 phút, theo dõi điện tâm đồ, khi cần thì tiêm nhắc lại sau 10 phút. Liều củng cố 15 mg pha trong 250 ml dung dịch glucose 5% truyền tĩnh mạch trong 8 giờ.

***Chú ý** khi dùng cùng các thuốc khác:*

- Không dùng cùng các thuốc chống rối loạn nhịp tim khác như lidocain, disopyramid ...

- Verapamil dùng cùng với các chất ức chế thụ thể β càng làm giảm tính tự động, tính dẫn truyền và giảm sức co bóp cơ tim, với digitalis càng làm chậm nhịp tim và gây bloc nhĩ - thất.

- Verapamil làm tăng nồng đô cyclosporin, carbamazepin trong máu.

ADENOSIN

Adenosin được dùng trong điều trị cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất. Thuốc được xếp vào nhóm "tương tự như nhóm IV" theo bảng phân loại của Vaughan Williams.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Biệt dược: *Adenosin*, ống tiêm 6 mg.

Dược động học

- Chuyển hóa nhanh trong hồng cầu và tế bào nội mạc.

- Thời gian bán hủy huyết tương rất ngắn <10 giây.

Tính chất dược lý

Adenosin kích thích thụ thể A_1 ở màng tế bào để mở các kênh kali nhậy cảm với adenosin làm cho kali thoát ra khỏi tế bào, hậu quả là làm tăng phân cực điện thế màng, làm ngắn điện thế hoạt động tế bào và thời kỳ trơ có hiệu lực ở các tế bào trên thất; các nút như nút xoang và nút nhĩ – thất chịu tác động nhiều hơn tế bào các nhĩ. Adenosin còn có tác dụng đối kháng với adenyl-cyclase nên làm giảm hình thành AMPc dẫn đến gián tiếp làm giảm dòng calci và làm giảm cả dòng I_f trong các tế bào tạo nhịp.

Khi tiêm tĩnh mạch, adenosin làm giảm nhịp tim do làm giảm tính tự động của nút xoang, kéo dài thời gian dẫn truyền nhất là trong nút nhĩ - thất, có thể gây bloc nhĩ - thất. Trên bệnh nhân có cơn nhịp nhanh nút, thuốc có khả năng ức chế một cách đột ngột mạch "*vào lại*" ở nút nhĩ - thất ;và làm nhịp xoang được hồi phục nhanh chóng trong vòng 30 - 60 giây; tuy nhiên ngay sau khi cắt được mạch "*vào lại*", có thể có ngừng tim ngắn do nút xoang chưa kịp hoạt động, hoặc bloc dẫn truyền nhĩ - thất, bệnh nhân có thể bị mất trí giác, lên cơn co giật nhưng theo kinh nghiệm tất cả sẽ mất đi sau khi đập mạnh vào vùng trước tim hoặc tiêm atropin.

Tác dụng phụ

- Có thể thấy buồn nôn, bừng nóng mặt, chóng mặt, đau đầu, hồi hộp, cảm giác đau thắt ngực, khó thở ...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Rối loạn nhịp tim: ngừng xoang tạm thời, nhịp chậm xoang, bloc nhĩ - thất do thuốc ức chế nút xoang và nút nhĩ - thất quá mạnh. Ngoại tâm thu nhĩ hoặc thất, rung nhĩ cũng có thể xảy ra.

Chỉ định

- Chỉ định chính hiện nay là cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất thường xảy ra do có mạch "vào lại" ở nút nhĩ - thất hay mạch "vào lại" nhĩ - thất. Adenosin được dùng thay thế acetylcholin vì thuốc này ức chế quá mạnh tính tự động, thay thế neosynephrin vì thuốc này gây phản xạ phế vị nhưng lại là thứ phát sau cơn tăng huyết áp do thuốc làm co mạch.

Adenosin còn được dùng làm tét để chẩn đoán phân biệt giữa nhịp nhanh trên thất với nhịp nhanh thất.

Chống chỉ định

- Hội chứng suy yếu nút xoang có cơn nhịp nhanh nhịp chậm, bloc nhĩ - thất độ II hoặc III.

- Bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế nút xoang và nút nhĩ - thất.

- Tiền sử hen phế quản vì thuốc dễ làm co thắt phế quản.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Thận trọng dùng cho bệnh nhân bị rung nhĩ, cuồng nhĩ vì adenosin làm ngắn thời kỳ trơ của nhĩ cũng như các bệnh nhân có các bó phụ như WPW vì thuốc làm tăng tính dẫn truyền ở các bó phụ.

Liều và cách dùng

- Tiêm tĩnh mạch nhanh 6 mg, tiêm nhắc lại 12 mg nếu sau 1 - 2 phút chưa thấy có kết quả. Có thể tiêm qua ống thông, sau đó truyền khoảng 30 ml dung dịch NaCl 0,9%. Thường thì liều đầu tiên cho hiệu quả tới 60%, liều thứ 2 cho hiệu quả tới

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

90% các trường hợp (Advani và Singh, 1998). Giảm liều đầu tiên xuống ≤3 mg với các bệnh nhân đang dùng verapamil, diltiazem, các chất ức chế thụ thể β, dipyridamol và người già.

Theo dõi huyết áp, mạch, điện tâm đồ trong quá trình tiêm thuốc.

Chú ý khi phối hợp thuốc:

- Carbamazepin làm tăng tác dụng của adenosin gây rối loạn dẫn truyền.

- Dipyridamol ức chế sự thoái giáng của adenosin nên làm tăng nồng độ adenosin trong huyết tương.

- Methyl-xanthin (cafein, theophyllin) cản trở sự gắn kết của adenosin với các thụ thể đặc hiệu ở màng tế bào.

DIGITALIS

Ngoài tác dụng làm tăng sức co bóp cơ tim *(xem chương I)*, digitalis còn được dùng trong điều trị một số thể rối loạn nhịp tim.

Tính chất dược lý

1. Tính chất điện sinh lý tế bào:

Digitalis ức chế men ATPase của bơm ion K^+/Na^+ ở màng tế bào dẫn đến những thay đổi về điện sinh lý tế bào:

- Làm giảm điện thế khi nghỉ.

- Làm giảm biên độ và tốc độ khử cực (pha 0) dẫn đến giảm tính dẫn truyền.

- Làm ngắn thời gian của điện thế hoạt động tế bào và của thời kỳ trơ có hiệu lực.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Làm giảm độ dốc khử cực tâm trương chậm (pha 4) và kéo dài pha này ở các tế bào tự động.

Ngoài tác dụng trực tiếp, digitalis còn có tác dụng *cường phế vị* và *làm giảm hoạt tính giao cảm* nhất là khi trương lực giao cảm cơ sở mạnh. Trên từng vị trí của tim, digitalis tác động như sau:

- *Nút xoang*: tác dụng cường phế vị và tác dụng trực tiếp (có thể có cả tác dụng kháng giao cảm) song song nhưng tác dụng phế vị trội hơn làm giảm tính tự động của nút xoang và làm nhịp tim chậm lại. Trên tim lành, tác dụng này không rõ.

- *Cơ nhĩ:* các tác dụng trên đối lập nhau, kết quả là làm giảm tính dẫn truyền, giảm tính kích thích.

- *Nút nhĩ - thất:* tác dụng cường phế vị trội hơn làm kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực nhưng lại làm ngắn thời gian của điện thế hoạt động tế bào dẫn đến giảm tính kích thích và làm giảm tính dẫn truyền.

- *Cơ thất:* tác dụng trực tiếp (có thể có cả tác dụng kháng giao cảm) trội hơn làm kéo dài thời gian của điện thế hoạt động tế bào, nhất là pha 3, nhưng lại làm ngắn thời kỳ trơ có hiệu lực nên làm tăng tính kích thích; liều cao hơn làm thời gian của điện thế hoạt động tế bào ngắn lại nhưng vẫn kéo dài pha 3.

- *Hệ His - Purkinje*: hệ này nhậy cảm hơn với digitalis so với các sợi cơ thất, tính dẫn truyền dễ bị ức chế hơn, tính tự động bị giảm với liều digitalis thấp nhưng lại tăng với liều cao; khi bị quá liều digitalis, giảm tính dẫn truyền trong hệ His - Purkinje cùng với việc rút ngắn thời kỳ trơ của cơ thất dễ làm xuất hiện rung thất.

Nói chung, với liều điều trị, digitalis chủ yếu do tác dụng cường phế vị làm giảm tính tự động, tính kích thích và tính dẫn truyền của các tế bào tự động; với liều độc, chủ yếu với tác

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dụng trực tiếp (và có thể có cả tác dụng kháng giao cảm) làm tăng tính tự động, tăng tính kích thích và giảm tính dẫn truyền của các tế bào đó.

2. Các tính chất dược lý khác:

Digitalis còn có tác dụng làm tăng sức co bóp cơ tim, tăng trương lực cơ tim, lợi tiểu.

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ

- Nhịp tim chậm lại.

- Các dấu hiệu ngấm thuốc: đoạn ST võng xuống dưới đường đẳng điện (hình đáy chén), sóng T dẹt hoặc hai pha rồi âm, đoạn QT thường ngắn lại. Đoạn PQ dài ra khi liều glucosid đã quá cao.

Dấu hiệu ngấm thuốc chưa phải là dấu hiệu nhiễm độc nhưng cần được theo dõi chặt chẽ hơn.

Tác dụng phụ

(xem trang 21)

Chỉ định

Ngoài suy tim, digitalis còn được chỉ định trong điều trị các rối loạn nhịp trên thất:

- Nhịp nhanh trong suy tim: digitalis làm nhịp tim chậm lại do tác động lên nút xoang chủ yếu bằng tác dụng cường phế vị, cải thiện các điều kiện huyết động do tăng sức co bóp cơ tim và làm giảm sức cản ngoại vi của động mạch và cả tĩnh mạch. Trên tim người lành, tần số tim chỉ giảm nhẹ.

- Rung nhĩ có nhịp thất nhanh: digitalis làm nhịp thất chậm lại và trong một số trường hợp đã phục hồi được nhịp xoang do làm giảm tính kích thích và tính dẫn truyền của các tế bào cơ nhĩ, ức chế hoạt động của các ổ lạc chỗ, làm chậm hơn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sự dẫn truyền vốn đã kém của nút nhĩ - thất, do đó làm giảm số xung động xuống thất. Digitalis có tác dụng cả với rung nhĩ trong các bệnh van tim cũng như rung nhĩ nguyên phát.

- Cuồng nhĩ: digitalis làm tăng bloc nhĩ - thất chức năng, và làm chậm nhịp thất, đưa cuồng nhĩ từ thể 3/1, 2/1 với nhịp thất 100 - 150 ck/phút sang thể 4/1 hoặc chuyển sang loạn nhịp hoàn toàn có nhịp thất chậm, một số trường hợp có thể được chuyển thành nhịp xoang.

- Nhịp nhanh nhĩ.

- Nhịp nhanh trên thất, thể Bouveret: tác dụng hạn chế hơn, chỉ dùng digitalis khi thất bại với các phương pháp điều trị khác.

Digitalis ít có tác dụng với nhịp nhanh nút do nhịp đảo lại và không có tác dụng với rối loạn nhịp thất, thậm chí còn gây nguy hiểm.

Có 2 nghiên cứu gần đây về vai trò của digitalis trong rung nhĩ:

Nghiên cứu DAAF *(Digitalis in Acute Atrial Fibrillation, 1997)* trên 239 bệnh nhân có tuổi trung bình 66 bị rung nhĩ trong vòng 7 ngày được tiêm tĩnh mạch digoxin 0,25 - 0,50 mg (nếu cân nặng <50 kg hay >50 kg), sau đó 2 giờ và 6 giờ lại tiêm tiếp vào tĩnh mạch 0,25 - 0,50 mg (nếu cân nặng <75 kg hay >75kg), có thể cho thêm 0,25 - 0,50 mg nữa tùy theo yêu cầu so sánh với placebo; theo dõi trong 16 giờ, các tác giả thấy số bệnh nhân trở về nhịp xoang có tỷ lệ tương tự như nhau ở 2 nhóm (51% vs 46%, p = 0,37) tuy tần số tim giảm nhiều ở nhóm digoxin so với nhóm placebo (p = 0,0001).

Nghiên cứu SATE *(Safety Antiarrhythmic Therapy Evaluation, 1999)* trên 246 bệnh nhân có tuổi trung bình 58 bị rung nhĩ trong vòng 48 giờ được phân ra dùng (1) digoxin 0,75 - 1 mg tiêm tĩnh mạch trong vòng 12 giờ + quinidin 1100 mg chia

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

làm 4 lần (2) hoặc propafenon 450- 600 mg, sau 6 giờ cho tiếp 300 mg nếu vẫn còn rung nhĩ, (3) hoặc propafenon + digoxin liều lượng như trên, (4) hoặc placebo; theo dõi 24 giờ, các tác giả không thấy có tác dụng không mong muốn nặng xảy ra, tần số thất ở các bệnh nhân vẫn còn rung nhĩ tương tự như nhau, sau 3 giờ, tỷ lệ trở về nhịp xoang ở nhóm propafenon nhiều hơn so với các nhóm khác ($p < 0,05$) song đến 24 giờ không có sự khác biệt giữa các nhóm.

Chống chỉ định

- Rối loạn dẫn truyền ở bất cứ vị trí và mức độ nào.

Trên thực tế cân nhắc trước bloc nhánh phải, bloc phân nhánh đơn thuần, bloc nhĩ - thất độ I, những trường hợp này không phải là chống chỉ định tuyệt đối.

- Tăng kích thích thất nhất là khi có kèm theo giảm kali máu, thiếu oxy máu cấp tính, tăng calci máu; tuy nhiên trước các trường hợp chỉ có ngoại tâm thu đơn độc, rất thưa, có từ trước khi dùng digitalis, nếu trong khi dùng digitalis thấy tăng số lượng ngoại tâm thu thất thì phải ngừng thuốc.

- Hội chứng WPW: digitalis sẽ làm ngắn thời kỳ trơ của các bó phụ, dễ chuyển rối loạn nhịp nhĩ xuống thất và tăng nguy cơ rung thất.

Liều và cách dùng

Có 2 phương pháp dùng thuốc:

- *Phương pháp dùng digitalis nhanh:* dành cho các trường hợp nhịp nhanh kịch phát trên thất, rung nhĩ, cuồng nhĩ mới; nên dùng các thuốc thuộc nhóm II như digoxin, desacetyl-lanatosid C (Isolanid) để tránh ứ đọng thuốc, cứ 4 - 6 giờ hoặc hơn tuỳ theo tần số thất tiêm tĩnh mạch một lần, tổng liều có thể tới 1,5 - 2 mg đối với digoxin; 1,2 - 1,6 mg đối với desacetyl lanatosid C trong 24 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Phương pháp dùng digitalis kéo dài:* dành cho các trường hợp không dùng được sốc điện (rung hoặc cuồng nhĩ đã lâu ngày, cơ địa có bệnh của nhiều van tim, tim rất to), hoặc dùng sốc điện không kết quả, hoặc sớm bị tái phát; nên dùng các loại thuốc uống, ngoài nhóm II có thể dùng cả nhóm I như digitoxin, nhóm này dễ gây ứ đọng trong cơ thể nhưng có tác dụng kéo dài; liều dùng thường cao hơn so với các trường hợp suy tim, với digitoxin 0,1 mg có thể tới 3 - 5 viên/ngày, cho đến khi nhịp xoang trở lại hay nhịp thất xuống 60 - 80 ck/phút.

Với cả 2 phương pháp, khi đã đạt được yêu cầu thì giảm ngay liều xuống liều duy trì. Vì dùng thuốc với liều cao nên phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để phát hiện sớm những dấu hiệu nhiễm độc digitalis.

Cho đến nay, digitalis vẫn có tác dụng tương đối tốt trong điều trị rối loạn nhịp trên thất đặc biệt là rung nhĩ, cuồng nhĩ. Tuy nhiên với những tiến bộ kỹ thuật mới, xu hướng chung là dùng sốc điện để khử rung nhĩ, cuồng nhĩ, phương pháp này cho kết quả nhanh hơn và rõ ràng hơn. Trước khi làm sốc điện, phải ngừng digitalis và chờ một thời gian để tránh xảy ra rối loạn nhịp tim khác sau khi làm sốc điện, thời gian này phụ thuộc loại thuốc digitalis đang dùng: 10 ngày với digitoxin, 4 - 6 ngày với digoxin, 1 - 2 ngày với uabain.

ANTAZOLIN

Một số chất kháng histamin tổng hợp như antazolin *(Antistin),* diphenhydramin ... cũng được dùng điều trị rối loạn nhịp tim.

Antazolin có tác dụng vừa phải đối với rối loạn nhịp nhĩ và thất, tác dụng này không phụ thuộc vào khả năng kháng histamin, có lẽ liên quan đến tính ổn định màng và tính gây tê

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tại chỗ như quinidin; người ta thường dùng tiêm tĩnh mạch 100 mg, cứ 2 phút một lần cho đến tổng liều 600 mg, cũng có thể cho uống 100 - 400 mg, 4 lần mỗi ngày.

Các triệu chứng nhiễm độc thuốc: buồn nôn, nôn mửa, biểu hiện kiểu Parkinson.

Không dùng antazolin khi có bloc nhĩ - thất.

ISOPRENALIN

Isoprenalin là một chất tổng hợp có tác dụng kích thích các thụ thể giao cảm β mạnh.

Biệt dược: *Isuprel,* viên 0,01 g; ống 0,2 mg.

Dược động học

(xem trang 495)

Tính chất dược lý

1. Đối với điện sinh lý tế bào:

- Tăng tính tự động của tất cả các ổ tạo nhịp do tăng độ dốc khử cực tâm trương chậm và làm tăng tần số tim.

- Tăng tính dẫn truyền, nhất là ở nút nhĩ - thất do tăng điện thế màng khi nghỉ làm tăng tốc độ phát triển và biên độ nhánh lên (pha 0).

- Tăng tính kích thích do làm ngắn thời kỳ trơ có hiệu lực của nút nhĩ - thất và các sợi Purkinje nên dễ gây rối loạn nhịp tim.

2. Đối với cơ tim: thuốc làm tăng sức co bóp do kích thích các thụ thể giao cảm β dẫn đến tăng hoạt tính adenylcyclase

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

và làm ion Ca^{++} vào trong tế bào nhiều hơn; nếu ion Ca^{++} vào quá nhiều có thể gây ra hậu quả không tốt như làm tăng mức tiêu thụ oxy, giảm nồng độ creatin-phosphat và ATP, sản sinh ra nhiều men hủy protein làm tổn thương tế bào cơ tim: *isoprenalin có thể kích thích tế bào cơ tim đến hoại tử.*

3. Đối với hệ tuần hoàn: liều thấp (tác dụng β_1 là chính) làm tăng huyết áp, liều cao hơn (tác dụng β_2 là chính) làm giãn mạch: nếu cung lượng tim không tăng thì giãn mạch ngoại vi sẽ làm giảm huyết áp; trong nhiều trường hợp, vì sức co bóp cơ tim được tăng cường và nhịp tim nhanh lên, nên cung lượng tim tăng cao đủ bù mức do giãn mạch và huyết áp vẫn cứ tăng.

Tĩnh mạch không bị giãn vì không có thụ thể giao cảm β.

4. Các tính chất dược lý khác:

- Giãn phế quản do kích thích thụ thể β_2 ở phế quản.

- Thúc đẩy quá trình phân hủy glycogen của các cơ (tác dụng β_1) làm glucose máu tăng lên, và quá trình phân hủy lipid (tác dụng β_2) làm tăng acid béo trong máu.

Tác dụng phụ

- Run rẩy, đau đầu, bừng đỏ mặt, buồn nôn.

- Hạ huyết áp đột ngột nếu trước đó huyết áp cũng đã thấp.

- Do tăng công, tăng mức tiêu thụ oxy của cơ tim nên dễ gây cơn đau thắt ngực nhất là trên cơ địa có suy mạch vành sẵn; isoprenalin có thể làm tổn thương tế bào cơ tim.

- Rối loạn nhịp tim do tăng tính tự động cả của các ổ tạo nhịp khác ngoài nút xoang, tăng tính kích thích ở cả nhĩ lẫn thất, có sự mất đồng bộ trong các thời gian trơ của các tế bào gây nên nhịp nhanh xoang, rung và cuồng nhĩ, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, thậm chí rung thất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ

- Nhịp tim nhanh.

- Đoạn PP, PR ngắn lại.

Chỉ định

Hai tác dụng làm tăng tần số tim và dễ gây thêm rối loạn nhịp tim làm cho việc sử dụng isoprenalin khó khăn; thuốc thường được chỉ định dùng trong các trường hợp:

- Bloc nhĩ - thất gây mạch rất chậm: thuốc khó có thể phục hồi được dẫn truyền nhĩ - thất nhưng có thể làm nhịp tim nhanh hơn, cải thiện được huyết động.

- Nhịp chậm xoang, hội chứng yếu nút xoang với mạch rất chậm nếu điều trị bằng atropin không hiệu quả.

- Nhịp xoắn đỉnh có rối loạn huyết động nặng.

Chống chỉ định

- Khi có suy mạch vành, hạ huyết áp kèm theo.

Liều và cách dùng

- Truyền tĩnh mạch 1 mg Isuprel pha trong 250 ml dung dịch glucose 5% (không pha trong dung dịch kiềm). Theo dõi huyết áp, mạch.

Ngừng truyền khi mạch tăng lên 140 ck/phút, xuất hiện ngoại tâm thu thất, có rối loạn tái cực kiểu thiếu máu cơ tim trên điện tâm đồ.

- Trong các trường hợp khác, chỉ cần cho ngậm dưới lưỡi mỗi lần 0,5 - 1 viên 0,01g, cứ 3 - 4 giờ cho một lần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ATROPIN

Atropin là ancaloid của cây cà độc dược Datura stramonium, cây Atropa belladonae thuộc họ Solanaceae, được dùng với tính chất liệt phế vị.

Dược động học

- Thuốc hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và đường tiêm; tác dụng bắt đầu 15 - 30 phút sau khi tiêm dưới da và 30 - 90 giây sau khi tiêm tĩnh mạch.

- Thuốc ra khỏi tĩnh mạch nhanh và được phân tán trong các tổ chức.

- Thuốc được gan chuyển hóa 50% (thủy phân), đào thải qua nước tiểu, 50% còn nguyên dạng.

- Thời gian bán hủy là 2 - 3 giờ.

Tính chất dược lý

Atropin có những tính chất dược lý khác nhau tuỳ theo liều lượng và cách dùng:

- *Liều thấp 0,1 - 0,3 mg, tiêm tĩnh mạch:* atropin làm nhịp tim chậm lại, tác dụng giống phế vị như acetylcholin (Mac Guigan, 1921; Rudolf và Bulmer, 1924; Dauchot và Gravenstein, 1971), do kích thích trung tâm phế vị ở hành não (Heinekamp, 1922) và có lẽ do cả tác dụng ngoại vi (Kottemeier và Gravenstein, 1968). Do tính chất dược lý này, thời kỳ trơ của sợi cơ nhĩ bị ngắn lại, dẫn truyền trong tim giảm, hậu quả là dễ xảy ra rối loạn nhịp tim và rối loạn dẫn truyền, hình thành nhịp nút, ngoại tâm thu thất, đặc biệt khi có phối hợp quá trình làm tăng hoạt tính phế vị như khi dùng đồng thời thuốc ức chế cholinesterase như neostigmin hoặc khi gây mê với halothan, cyclopropan có thể xảy ra ngừng tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Liều cao hơn, khoảng 0,5 mg trở lên và tiêm tĩnh mạch:* atropin làm nhịp nhanh do tác dụng liệt phế vị nghĩa là làm mất trương lực phế vị, tranh chấp với acetylcholin ở các thụ thể của hệ muscarin. Do ảnh hưởng của atropin, tính tự động của nút xoang sẽ tăng lên, tính dẫn truyền của nút nhĩ - thất được cải thiện tốt hơn, thời kỳ trơ của các sợi cơ nhĩ được kéo dài, nhịp tim nhanh hơn; atropin còn cắt các phản xạ phế vị ảnh hưởng đến tim.

Cách tiêm cũng có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc: với liều 0,4 - 0,5 mg, nếu tiêm tĩnh mạch rất chậm, có thể thấy nhịp tim lúc đầu chậm lại, rồi sau đó mới nhanh lên (Averill và Lamb, 1959; Chamberlain, 1967); tiêm bắp thịt thì tác dụng như khi tiêm tĩnh mạch liều nhỏ, nghĩa là nhịp tim chậm lại (Hayes và cs, 1971).

Các tính chất dược lý tim mạch khác:

- Về huyết áp: liều nhỏ làm tăng nhẹ huyết áp do co mạch ngoại vi, liều cao làm giảm nhẹ huyết áp.

- Về cung lượng tim: nếu nhịp tim ban đầu chậm thì cung lượng tim sẽ tăng do atropin làm nhịp tim nhanh hơn; nếu nhịp ban đầu đã nhanh thì cung lượng tim không thay đổi vì nhịp quá nhanh sẽ làm giảm thể tích tống máu tâm thu.

- Cung lượng mạch vành tăng có lẽ do hậu quả của nhịp tim nhanh làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim.

Atropin còn có tác dụng đối với nhiều cơ quan khác:

- Giảm tiết dịch vị, dịch ruột, nước bọt, mồ hôi ...

- Giảm trương lực và nhu động dạ dày, ruột, túi mật, bàng quang, tử cung ...

- Giãn đồng tử, mất khả năng điều tiết mắt, tăng nhãn áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

- Tuỳ theo liều dùng, có thể thấy khô miệng, đau đầu, giãn đồng tử, da khô và nóng.

- Liều rất cao kích thích hệ thần kinh trung ương gây mê sảng, ảo giác, sốt cao, hôn mê; bệnh nhân có thể chết vì liệt hành não.

Chỉ định

Atropin được chỉ định dùng với liều thích hợp để có tác dụng liệt phế vị trong các trường hợp có nhịp chậm nhất là nhịp chậm do cường phế vị, do ảnh hưởng của acetylcholin, pilocarpin, eserin ..., do bloc nhĩ - thất trong nhồi máu cơ tim, nhiễm độc digitalis, do tổn thương cơ tim trong các bệnh nhiễm khuẩn.

Chống chỉ định

- Bệnh tăng nhãn áp

- Nhiễm toan hô hấp vì thuốc càng làm nhịp tim nhanh hơn dẫn đến giảm cung lượng tim.

Liều và cách dùng

- Tiêm tĩnh mạch với liều 0,5 - 1 mg. Không tiêm quá chậm. Có thể tiêm nhắc lại sau 3 - 5 phút.

- Trong nhịp nhanh kịch phát trên thất, rung cuồng nhĩ có thể tiêm tĩnh mạch chậm 5 mg trong 2 - 3 phút, theo dõi điện tim, khi cần thì tiêm nhắc lại sau 10 phút. Liều củng cố 15 mg pha trong 250 ml dung dịch glucose 5% truyền tĩnh mạch trong 8 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

THUỐC TIÊM DÙNG TRONG CẤP CỨU

	Thuốc	Liều tấn công	Liều duy trì
I-A	Disopyramid (Rythmodan 50 mg)	TM 1,5 mg/kg trong10 phút	TTM giờ đầu 100mg, sau đó 25 mg/giờ
I-B	Lidocain 100 mg	TM 1 mg/kg trong 2 phút	TTM 20 - 50 µg/kg/ph
I-B	Phenytoin (Dilantin 250 mg|	TM 50 - 100 mg (tốc độ <50 mg/phút)	Tiêm nhắc lại cứ 5 phút/lần, không quá 7,5-10 mg/kg
I-B	Mexiletin (Mexitil, 250 mg)	TM 125 mg trong 3-5 phút	TTM giờ đầu 250 mg, sau đó 30-50 mg/giờ
I-C	Flecainid (Flecain, 40 mg)	TM 1-2 mg/kg trong 5 phút	TTM giờ đầu: 0,02 mg/kg/phút; các giờ sau: 0,003 mg/ kg/phút
II	Propranolol (Avlocardyl 5 mg)	TM 5 - 10 mg (1 mg/ phút)	
III	Amiodaron (Cordaron 150 mg)	TM 3 - 5 mg/kg trong 3 - 5 phút	TTM 5 mg/kg trong 20 phút đến 2 giờ
III	Sotalol (Sotalex 20 mg)	TM 0,5 mg/kg (5 mg/phút) 2-3 lần cách 10'	
IV	Diltiazem (Tildiem 25 - 100 mg)	TM 0,25 - 0,3 mg/ kg trong >2 phút	
IV	Verapamil (Isoptin, 5 mg)	TM 5 mg trong 2 - 3 phút	TTM 15 mg trong 8 giờ

(TM =tiêm tĩnh mạch, TTM = truyền tĩnh mạch)

Bảng 2.6. Liều thuốc tiêm dùng trong cấp cứu

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tài liệu tham khảo chính

1. Braunwald E.
   Heart disease. 7th ed.
   Elsevier Saunders Philadelphia 2005.
2. Brown DL.
   Cardiac intensive care.
   WB Saunders Philadelphia 1998.
3. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al.
   Harrison's principles of internal medicine.
   Mc Graw-Hill New York 14th ed. 1998
4. Haiat R, Leroy G.
   Thérapeutique cardiovasculaire.
   2e édition. Ed. Frison-Roche. Paris 1999.
5. Libersa C, Caron J.
   Médicaments en pathologie cardio-vasculaire.
   Masson Paris, 1992.
6. Messerli FH
   Cardiovascular drug therapy
   WB Saunders 2nd ed. Philadelphia 1996.
7. Opie LH
   Drugs for the heart.
   WB Saunders Company. Philadelphia ...2005
8. Ahmed R, Singh BN.
   Antiarrhythmic drugs.
   Curr. Opin. Cardiol. 1993. 8: 10-21.
9. Blomstrom-Lunqvist C et al.
   ACC/AHA/ESH guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias.
   Circulation 2003. 108: 1871-1909.
10. Ferguson JD, DiMArco JP.
    Contemporary management of paroxysmal supraventricular tachycardia.
    Circulation 2003. 107: 1096-99.
11. Fuster V et al.
    ACC/AHA/ESH guidelines for the management of patients

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

with atrial fibrillation.
Circulation 2001. 104: 2118-50.
12. Greene HL for the CASCADE Investigators.
The CASCADE Study: randomized antiarrhythmic drugs therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle.
Am. J. Cardiol. 1883. 72: 70F-84F.
13. International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR
Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. An International Consensus on Science.
Circulation 2000. 102 (Suppl. I): 1384.
14. McNamara RL et al.
Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography.
Ann. Intern. Med. 2003. 139: 1018-33.
15. Pratt CM, Waldo AL, Camm AJ.
Can antiarrhythmic drugs survive survival trials ?
Am. J. Cardiol. 1998. 81 (6A): 24D-34D.
16. Roden DM.
Antiarrhythmic drugs.
in Topol EJ. ed. Textbook of cardiovascular medicine
Lippincott-Raven Publishers 198. 1833-49.
17. Singh BN.
Choice and chance in drug therapy of cardiac arrhythmias: Technique versus drug-specific responses in evaluation of efficacy.
Am. J. Cardiol. 1993. 72: 114- 24.
18. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit.
A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrythmogenic mechanisms.
Circulation 1991. 84: 1831-51.
19. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD.
Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction.
JAMA 1993. 270: 1589-95.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

20. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA et al.
Efficacy and safety of quinidine therapy for the maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials.
Circulation 1990. 82: 1106-16.
21. Echt DS, Leibson PR, Mitchell LB. et al.
Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST).
N. Engl. J. Med. 1991. 324: 781-88.
22. Gorgels AP et al.
Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia.
Am. J. Cardiol. 1996. 78: 43-46.
23. The CAPS Investigators.
Effects of encainide, flecainide, imipramine and moricizine on ventricular arrhythmias during the year after acute myocardial infarction.
Am. J. Cardiol. 1988. 61. 501-9.
24. Hine LK, Laird N, Hewitt P. et al.
Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction.
Arch. Intern. Med. 1989. 149: 2694-98.
25. MacMahon S, Collins R, Peto R, Koster RW, Yusuf S.
Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the ranomized, controlled trials.
JAMA 1988. 260: 1910-16.
26. Sadowsky ZP et al.
Multicenter randomized trial and systemic overview of lidocaine in acute myocardial infarction.
Am. Heart J. 1999. 137: 792-8.
27. Manolis AS, Deering TF, Comeron J et al.
Mexiletine: pharmacology and therapeutic use.
Clin. Cardiol. 1990. 13: 349-59.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

28. Stoobrand R et al.
Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation.
Am. J. Cardiol. 1997. 79: 418-23.
29. Yeung L. et al.
Propafenone-mexiletine combination for the treatment of sustained ventricular tachycardia.
J. Am. Coll. Cardiol. 1992. 20: 547-51.

30. Duff HJ, Mitchell LB, Wyse DG
Antiarrhythmic efficacy of propranolol: comparison of low and high serum concentration.
J. Am. Coll. Cardiol. 1986. 8: 959-66.
31. Ellison KE et al.
Effects of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSIT).
Circulation 2002. 106: 2694-99.

32. Caims AJ, Connolly SJ, Gent M, Roberts R.
Post-myocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarizations: Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Pilot Study.
Circulation 1991. 84: 550.
33. Connolly SI
Evidence based analysis of amiodarone efficacy and safety.
Circulation 1999. 100: 2025-34.
34. Camm AJ, Julian DG, Janse G et al.
The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT)
Am. J. Cardiol. 1993. 72: 95F-98F.
35. Kudenchuk PI et al.
Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation.
N. Engl. J. Med. 1999. 341: 871-8.
36. Julian DG, Camm AJ, Frangin G et al.
Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Lancet 1997. 349: 667-74.
37. Singh SN, Fletcher RD, Fischer SG et al.
Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia .
N. Engl. J. Med. 1995. 333: 77-82.
38. Juul-Moller S, Edvardsson N, Rehnqwist-Ahlberg N.
Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation.
Circulation 1990. 82: 1932-39.
39. Falk RH et al
Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter.
J. Am. Coll. Cardiol. 1997. 29: 385-90.
40. Norgaard BL, Wachtell K, Christensen PD et al.
Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Am. Heart J. 1999. 137: 1062-69.
41. Conno;;y SJ et al.
Dose reponse relations of azimilide in the management of symptomatic, recurent atrial fibrillation.
Am. J. Cardiol. 2001. 88: 974-79.
42. Karam R, Marcello S, Brooks RR, Corey AE, Moore A.
Azimilide dihydrochloride, a novel antiarrhythmic agent.
Am. J. Cardiol. 1998. 81 (6A): 40D-46D.
43. Haynes RE, Chinn RL, Copass MK. et al.
Comparison of bretylium tosylate and lidocaine in the management of out-of-hospital vantricular fibrillation: a randomized clinical trial.
Am. J. Cardiol. 1981. 48: 353-59.
44. Aronow WS, Plasencia G, Wong R.
Effect of verapamil versus placebo in paroxysmal atrial tachycardia and multifocal atrial tachycardia.
Curr, Ther. Res. 1980. 5: 823-28.
45. Belhassen B, Horowitz LN.
Use of intravenous verapamil for ventricular tachycardia.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Am. J. Cardiol. 1984. 54: 1133-41.

46. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group.
Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients.
Eur. Heart J. 1997. 18: 649-54.
47. Sarter SH, Marchlinski FE.
Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation.
Am. J. Cardiol. 1992. 69: 71C-78C.

48. Camm AJ, Garratt CJ.
Adenosine and supraventricular tachycardia.
N. Engl. J. Med. 1992. 325: 1621-30.
49. Mubagwa K, Mullane K, Flameng W.
Role of adenosine in the heart and circulation.
Cardiovasc. Res. 1996. 32: 797-813.
50. Rankin AC, Brooks R, Ruskin JN, McGovern BA.
Adenosine and the treatment of supraventricular tachycardia.
Am. J. Cardiol. 1992. 92: 655-64.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương III

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY MẠCH VÀNH

Suy mạch vành được xác định khi tuần hoàn vành không bảo đảm cung cấp đủ oxy và các chất dinh dưỡng, đặc biệt là oxy cho nhu cầu chuyển hóa của cơ tim. Suy mạch vành có thể chỉ xảy ra khi gắng sức hoặc có stress, hoặc xảy ra cả khi nghỉ.

Bảng 3.1. Cung và cầu về oxy của cơ tim

Cung cấp oxy < Nhu cầu về oxy của cơ tim	
Cung phụ thuộc :	*Cầu phụ thuộc :*
- Cung lượng vành	- Khối lượng cơ tim
- Hiệu động-tĩnh mạch về oxy trong tuần hoàn vành	- Sức co bóp cơ tim
	- Công của cơ tim.

Suy mạch vành đang là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong ở người có tuổi và chiếm vị trí quan trọng trong tử vong do các bệnh tim mạch.

Suy mạch vành có thể xảy ra do :

- Bệnh vữa xơ động mạch vành làm hẹp lòng động mạch: thể này chiếm >90% các trường hợp.

- Co thắt động mạch vành.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Máu vào trong động mạch vành không đầy đủ trong thì tâm trương là thì mà cung lượng mạch vành lớn nhất: nhịp tim quá nhanh làm thì tâm trương ngắn lại, hở van động mạch chủ nặng làm máu trở lại thất trái quá nhiều ...

- Tăng thái quá nhu cầu của cơ tim như trong bệnh hẹp khít van động mạch chủ, bệnh cơ tim tắc nghẽn ...

- Giảm nồng độ oxy máu: thiếu máu nặng, nhiễm độc carbon oxyd.

Cơ chế sinh bệnh

Thể gặp phổ biến là suy mạch vành do nguyên nhân vữa xơ động mạch vành:

- Ở người bình thường, dự trữ mạch vành rất lớn, có thể tăng lên 40 - 55% hoặc hơn tùy theo mức gắng sức do tăng cung lượng vành là chính, phần tăng do tăng hiệu động - tĩnh mạch về oxy trong tuần hoàn vành không đáng kể.

- Ở bệnh nhân có suy mạch vành do vữa xơ động mạch vành:

. Động mạch vành đã bị hẹp, lượng máu cung cấp bị giảm, việc tưới máu cho các lớp cơ tim không đều, nhất là với lớp dưới nội tâm mạc là lớp mà bình thường sự nuôi dưỡng cũng kém hơn so với lớp dưới thượng tâm mạc.

. Cơ tim có những chỗ bị xơ hoá làm giảm độ đàn hồi của thất làm cho cơ tim co bóp không đồng đều.

Khi nghỉ, cơ chế tự điều hoà cố gắng bảo đảm nhu cầu về oxy của cơ tim những cân bằng giữa cung và cầu về oxy đã thấy rất mỏng manh.

Khi gắng sức hoặc có stress, lập tức cung thấp hơn cầu về oxy và cơ thể phải phản ứng thích ứng bằng cách :

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tăng hiệu động - tĩnh mạch về oxy trong tuần hoàn vành để đưa nhiều oxy vào trong các mô, nhưng cách này bị hạn chế vì bình thường máu xoang vành cũng đã nghèo oxy so với những cơ quan khác.

- Tăng cung lượng vành bằng cách giãn động mạch vành nhưng cũng chỉ tăng không quá 15 - 25% vì động mạch đã bị hẹp, sau gắng sức và stress cung lượng vành sẽ trở lại dưới mức ban đầu.

- Sử dụng chuyển hóa yếm khí để lấy thêm năng lượng, phương thức này rất tốn và ít hiệu quả: cho 1 phân tử glucose chỉ thu được 2 phân tử ATP trong khi với chuyển hóa ái khí thu được 38 phân tử ATP.

Các phản ứng đáp ứng này cuối cùng vẫn không giải quyết được tình trạng mất cân bằng giữa cung và cầu về oxy, cơ tim ở trong tình trạng thiếu oxy, khu vực dễ bị tổn thương nhất là lớp dưới nội tâm mạc. Nếu quá trình hẹp của động mạch diễn ra từ từ, tuần hoàn bàng hệ sẽ phát triển nhưng nhiều nghiên cứu cho thấy cũng chỉ bảo đảm không quá 40% lượng oxy cho khu vực bị thiếu máu.

Trong những thập kỷ gần đây, người ta nói nhiều đến yếu tố *co thắt mạch* (spasme) mà trong một thời gian dài trước đây chưa chấp nhận. Có nhiều bằng chứng xác nhận: trong một số trường hợp nhồi máu cơ tim xuyên thành rõ nhưng không thấy mảng vữa xơ gây tắc động mạch vành khi chụp cản quang hay khi mổ tử thi; chụp động mạch vành dễ thấy có co thắt mạch, tình trạng này có thể xảy ra trên một động mạch hoàn toàn bình thường hoặc ở ngay cạnh mảng vữa xơ ...

Suy mạch vành được thể hiện trên lâm sàng bằng:

1. *Chứng đau thắt ngực* (angor pectoris), thực chất là suy mạch vành với các thể bệnh:

- *Thể ổn định*: trong thể này tổn thương về vữa xơ ở động

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

mạch vành ổn định, bề mặt mảng vữa xơ đều, đồng tâm. Cơn đau xảy ra do gắng sức, stress, ổn định lâu dài nếu biết hạn chế gắng sức, stress.

- *Thể không ổn định*: mảng vữa xơ lệch tâm, bờ không đều, bề mặt bị nứt vỡ dễ có huyết khối, tiểu cầu kết tập phóng thích các chất gây co mạch nên càng làm cho lòng mạch hẹp thêm. Cơn đau xảy ra không những do tăng nhu cầu về oxy mà còn do giảm cung cấp oxy thứ phát sau những biến đổi làm hẹp thêm lòng mạch, thời gian đau kéo dài hơn, cơn xuất hiện dày hơn, nặng hơn. Thể này dễ tiến triển sang nhồi máu cơ tim, đột tử, hiện được xếp trong *hội chứng mạch vành cấp* cùng với nhồi máu cơ tim.

- *Thể thầm lặng*: bệnh nhân không có cơn đau thắt ngực nhưng điện tâm đồ có dấu hiệu suy vành điển hình. Theo dõi điện tim 24 giờ theo phương pháp Holter thấy các thời khoảng có ST chênh xuống mà không có cơn đau nhiều gấp 3 - 4 lần những thời khoảng có cơn đau. Thể này tiến triển như thể có cơn đau nếu không được điều trị.

- *Thể Prinzmetal*: do co thắt động mạch vành, thường xảy ra trên động mạch hoàn toàn bình thường nhưng cũng có thể xuất hiện ở động mạch đã có mảng vữa xơ.

2. *Nhồi máu cơ tim* khi lòng mạch đã bị hẹp lại xảy ra huyết khối làm tắc nghẽn đột ngột dòng máu, các tế bào trong khu vực bị hoại tử. Tái tưới máu sinh lý hoặc do thuốc đã làm cho một số tế bào trong khu vực này vẫn còn được tưới máu nhưng ở mức tối thiểu, không đủ cho hoạt động chức năng: đó là các *tế bào đông miên*, tồn tại kéo dài hàng tháng, hàng năm và phục hồi được nếu được tưới máu lại; có một số tế bào sau khi bị thiếu máu nặng, được tái tưới máu nhưng vẫn chưa hoạt động được, phải chờ vài ngày, vài tuần: đó là các *tế bào bị choáng* (stunning).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. *Đột tử,* thường do rung thất.

Cơn đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim sẽ làm cho cơ tim bị xơ hóa từng điểm hay khu vực, ảnh hưởng không tốt đến hoạt động của tim, lâu dài sẽ dẫn đến suy tim.

Các biện pháp điều trị suy mạch vành:

- Can thiệp qua da nong động mạch vành đơn thuần hoặc có đặt stent, phẫu thuật làm cầu nối chủ - vành, lấy mảng vữa xơ bằng thiết bị rotablator ...: đây là những biện pháp giải quyết cơ bản.

- Điều trị nội khoa: cần thiết trong thể đau thắt ngực ổn định mà không có nguy cơ cao, trong và sau thể đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim được gọi là hội chứng mạch vành cấp, trước và sau can thiệp tim mạch hoặc phẫu thuật, các trường hợp không có chỉ định can thiệp tim mạch hoặc phẫu thuật.

Đối với thể ổn định của chứng đau thắt ngực, các nghiên cứu đến nay đều cho thấy trừ trường hợp có tổn thương thân chung động mạch vành trái, tổn thương động mạch liên thất trước đoạn gần và tổn thương đa mạch, việc tái tưới máu cơ tim thông qua can thiệp động mạch vành hay phẫu thuật làm cầu nối chủ - vành vẫn chưa tỏ ra tốt hơn điều trị nội khoa.

NGUYÊN TẮC DÙNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ SUY MẠCH VÀNH

Các thuốc điều trị nội khoa suy mạch vành cho đến nay đều nhằm giải quyết các mục tiêu :

- Làm giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim
- Phân bố lại máu có lợi cho vùng bị thiếu oxy

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Làm tăng mức cung cấp oxy cho cơ tim

- Bảo vệ tế bào cơ tim khi bị thiếu máu

nhằm hạn chế tai biến và tử vong tim mạch.

1. Làm giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim:

Bảng 3.2. Các biện pháp làm giảm mức tiêu thụ O_2 của cơ tim

Các yếu tố quyết định mức tiêu thụ O_2 của cơ tim	**Biện pháp giải quyết**
- Sức căng thành thất: . Áp lực trong thất ở thì tâm thu . Thể tích thất	. Giảm hậu gánh: nitrat, các chất ức chế calci . Giảm tiền gánh: nitrat, molsidomin, nitroprussiat, nicorandil
- Sức co bóp cơ tim: . Trương lực giao cảm . Ion Ca^{++}	. Các chất ức chế β, amiodaron . Các chất ức chế calci
- Tần số tim: . Trương lực giao cảm	. Các chất ức chế β, amiodaron, ivabradin
- Do catecholamin phóng thích nhiều và đột ngột	. Các chất ức chế β, amiodaron

2. Phân bố lại máu có lợi cho vùng bị thiếu oxy

Trong các lớp cơ tim, lớp dưới nội tâm mạc dễ bị thiếu máu nhất so với lớp dưới thượng tâm mạc. Các nitrat và các chất ức chế thụ thể giao cảm β bằng những cơ chế khác nhau đã tham gia phân bố lại máu có lợi cho vùng dưới nội tâm mạc:

- Các nitrat làm giãn các động mạch xuyên thành đi từ thượng tâm mạc tới vùng dưới nội tâm mạc, làm tăng cung

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lượng và pO_2 của vùng này (ở vùng dưới thượng tâm mạc, pO_2 không bị thay đổi); các nitrat còn làm cho một số mao mạch trước không hoạt động được hoạt động trở lại, như vậy tỷ số cung lượng nội/thượng tâm mạc tăng.

- Các thuốc ức chế thụ thể giao cảm β như propranolol làm cho mạch chậm lại, đồng thời đã phá vỡ cân bằng giữa các thụ thể giao cảm α và β_2 có lợi cho các thụ thể α và hậu quả là co mạch ở lớp thượng tâm mạc nhiều hơn là ở lớp dưới nội tâm mạc vì các thụ thể α giảm dần từ các mạch máu lớn ở thượng tâm mạc cho tới các phân nhánh xa ở nội tâm mạc, như vậy vùng dưới nội tâm mạc được tưới máu nhiều hơn. Cung lượng và pO_2 của vùng này tăng, tỷ số cung lượng nội/thượng tâm mạc cũng tăng.

3. Làm tăng mức cung cấp oxy cho cơ tim: muốn làm tăng mức cung cấp oxy cho cơ tim thì phải tăng cung lượng vành nghĩa là phải làm giãn động mạch vành. Trong suy mạch vành do vữa xơ động mạch, vấn đề giãn động mạch vành từ lâu vẫn là một vấn đề mà ý kiến vẫn chưa được nhất trí:

- Quan niệm kinh điển cho rằng trong thể bệnh này, không thể làm giãn động mạch vành được vì các lý do:

. Trong những điều kiện bình thường, cung lượng mạch vành được điều hoà theo công thức:

$$Q = P / (R_1 + R_2)$$

trong đó P là áp lực dồn máu, R_1 là sức cản của các động mạch lớn, R_2 là sức cản của các động mạch nhỏ. Khi cơ tim còn bình thường, R_1 không đáng kể, sức cản ngoại vi chủ yếu do R_2 quyết định, nghĩa là các động mạch nhỏ sẽ giãn ra nhiều hay ít tùy theo yêu cầu của mức tiêu thụ oxy của cơ tim. Trong bệnh vữa xơ động mạch vành, các động mạch vành lớn bị hẹp làm cho R_1 tăng dần và như vậy, R_2 sẽ giảm đi, các động mạch nhỏ đã phải giãn ra để bù cho tăng R_1 và để bảo đảm cho cung

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lượng mạch vành được duy trì; vì các động mạch lớn không thể giãn ra được nữa và R_1 ngày càng tăng do tổn thương vữa xơ động mạch, R_2 tiếp tục giảm dần cho đến mức thấp nhất, lúc đó các động mạch nhỏ đã giãn đến mức tối đa và có lẽ không thể có loại thuốc nào còn khả năng làm giãn thêm được nữa.

. Tại những khu vực bị thiếu oxy do thiếu máu đến nuôi dưỡng, cơ chế điều hòa cung lượng mạch vành đã làm xuất hiện các chất chuyển hóa như adenosin, CO_2 và acid lactic có tác dụng làm giãn động mạch vành; adenosin là chất gây giãn mạch rất mạnh, như vậy các mạch máu bị hẹp đã được làm giãn tối đa rồi.

. Thuốc làm giãn động mạch vành có thể làm giãn những động mạch ở vùng không bị thiếu máu mà R_2 cao làm tăng cung lượng tại chỗ; nếu vùng này lại ở sát cạnh vùng bị thiếu máu mà R_2 ở mức thấp nhất có thể xảy ra hiện tượng "*cướp máu*" từ vùng đang bị thiếu máu sang vùng lành, vì ở vùng lành, các động mạch nhỏ đã được giãn ra dễ thu máu từ nơi khác tới. Hiện tượng này không có lợi, làm bệnh nặng thêm.

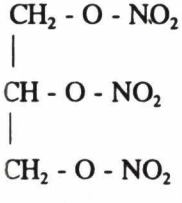
- Xu hướng khác thì cho rằng vẫn có thể dùng thuốc giãn mạch vành được, nhất là khi yếu tố co thắt mạch lại được công nhận có vai trò trong việc gây nên các biểu hiện lâm sàng của suy mạch vành. Trong thập kỷ 60 và 70 thế kỷ vừa qua, các thuốc thuộc nhóm này phát triển rất mạnh như các nitrat, dipyridamol, carbocromen, lidoflazin, prenylamin ...; bên cạnh tác dụng làm giãn mạch vành, các thuốc đó còn làm phát triển tuần hoàn bàng hệ, lại không làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim, có thuốc lại còn có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu, ngăn cản tiểu cầu phóng thích các chất làm cho huyết khối phát triển như dipyridamol. Một số thuốc khác cũng làm giãn mạch vành như papaverin, theophyllin, isoprenalin, heptaminol nhưng không được dùng trong suy mạch vành vì làm tăng công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim nghĩa là lại làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

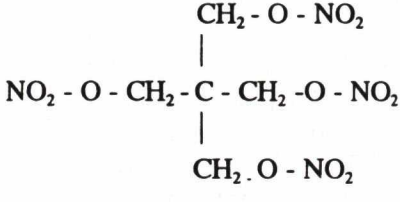
4. Bảo vệ tế bào cơ tim khi bị thiếu máu: trimetazidin, ranolazin ... Đây là một hướng mới được chú ý trong hơn một thập kỷ gần đây bên cạnh các phương pháp điều trị kinh điển. Trên thực nghiệm, trimetazidin bảo vệ chức năng của ty lạp thể để cung cấp ATP cho chuyển hóa tế bào, cho các bơm ion ở màng tế bào hoạt động, hạn chế nhiễm toan và tác hại của các gốc tự do trong tế bào, kéo dài được thời gian chịu đựng thiếu oxy của cơ tim; thuốc không can thiệp vào huyết động. Trên lâm sàng, trimetazidin có tác dụng làm giảm số cơn đau, giảm lượng nitroglycerin dùng hàng ngày, tăng khả năng gắng sức.

NITRAT

Nitroglycerin được Sobrero tổng hợp vào năm 1846. Năm 1867, Lauder Brunton lần đầu tiên thông báo tác dụng rất tốt của amyl nitrit trong điều trị cắt cơn đau thắt ngực *(Lancet 1867. 2. 97)*. 12 năm sau, Murrell cũng thông báo nitroglycerin cho những kết quả tương tự *(Lancet 1879. 1: 225-7)*. Từ đó nitroglycerin và các dẫn chất (nitrit NO_2 và chủ yếu là nitrat NO_3) được dùng rộng rãi và cho đến nay vẫn giữ một vị trí rất quan trọng không những trong điều trị suy mạch vành mà còn được dùng để làm tét chẩn đoán bước đầu của hội chứng này.



Nitroglycerin



Pentaerythrityl tetranitrat

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Biệt dược

Có nhiều dạng bào chế khác nhau:

Bảng 3.3. Các dạng bào chế của các nitrat

Tên thuốc	Biệt dược	Bắt đầu tác dụng	Tác dụng kéo dài
Amyl nitrit	*Amyl nitrit*	5 - 6 giây	7 phút
Nitroglycerin (trinitrin)	*Nitroglycerin* *Lenitral* (chậm)	0,5 - 2 phút	30 phút 6 - 12 giờ
Erythrityl etranitrat	*Cardiwell*	30 phút	3 - 6 giờ
Pentaerythrityl tetranitrat	*Nitropenton* *Peritrat* (chậm)	30 phút	3 - 6 giờ 6 - 10 giờ
Isosorbid mononitrat	*Imdur* . dạng SR	30 - 60 ph 1 - 2 giờ	7 giờ 12 - 24 giờ
Isosorbid dinitrat	. *Risordan* ngậm . uống . dạng SR	2 phút 15 - 30 ph 1 - 2 giờ	90 phút 3 - 6 giờ 6 - 10 giờ

Dược động học

- Hấp thu: ngậm dưới lưỡi, thuốc được hấp thu rất nhanh với nitroglycerin, isosorbid dinitrat. Một số thuốc được hấp thu tốt qua dạ dày - ruột như nitroglycerin chậm, pentaerithrityl tetranitrat.

- Gan nhanh chóng chuyển hóa các chất tan trong lipid có hoạt tính sang các chất tan trong nước không có hoạt tính và đào thải trong nước tiểu.

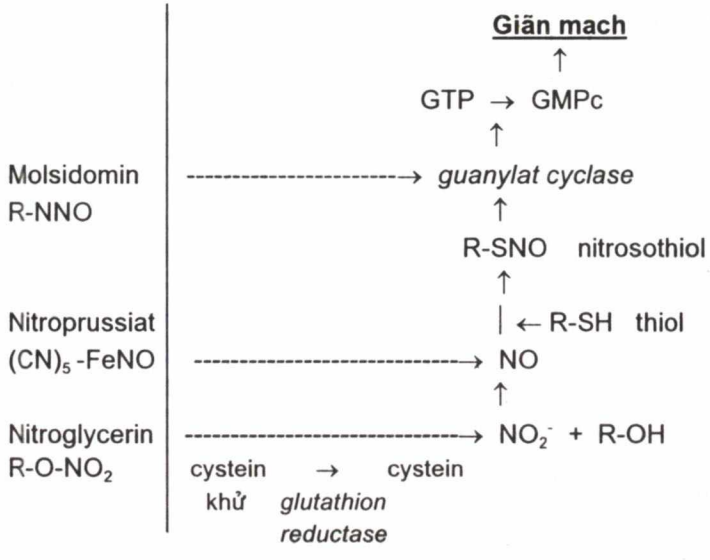
Down và cs (1974) theo dõi bệnh nhân sau khi uống isosorbid dinitrat đánh dấu thấy 25% được đào thải trong nước

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tiểu trong 6 giờ, 49% trong nước tiểu 12 giờ, 78% trong nước tiểu 24 giờ, và 99% trong nước tiểu 5 ngày; trong các chất được đào thải chỉ còn rất ít isosorbid dinitrat chưa chuyển hóa.

- Thời gian bán thải của nitroglycerin ngậm là 7 phút, tiêm tĩnh mạch là 3 phút, của isosorbid mononitrat là 7 giờ, của isosorbid dinitrat uống là 4 - 6 giờ.

Cơ chế tác động



Các nitrat vào trong cơ thể được chuyển hóa thành gốc NO nhờ tác động của glutathion-S-reductase và cystein, NO kết hợp với nhóm thiol để trở thành nitrosothiol, chất này đã hoạt hóa guanylat cyclase để chuyển GTP (guanosin triphosphat) thành GMPc (guanosin mono-phosphat vòng). GMPc tăng (cũng như AMPc tăng) sẽ làm bất hoạt MLCK (Myosin Light Chain Kinase) là men cần thiết cho việc chuyển myosin thành

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dạng có hoạt tính để kết hợp với actin ở các sợi cơ trơn thành mạch và hậu quả là làm giãn mạch. NO còn có tác dụng ức chế các tế bào nội mạc tiết endothelin gây co mạch.

Tính chất dược lý

Tác động chủ yếu của các nitrat là làm giãn tĩnh mạch ngoại vi, ngoài ra cũng làm giãn các động mạch:

- Giãn tĩnh mạch ngoại vi ngay ở những liều rất thấp làm ứ máu ở ngoại vi và trong các phủ tạng, giảm lượng máu về tim với hậu quả là giảm áp lực dồn máu về thất, giảm áp lực và thể tích cuối thì tâm trương của thất, như vậy làm giảm tiền gánh.

- Giãn các động mạch và các tiểu động mạch nhất là với liều cao dẫn đến giảm sức cản ngoại vi, giảm hậu gánh.

Giảm tiền gánh, giảm hậu gánh sẽ làm cho giảm công của cơ tim, giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim và làm cho kích thước tim nhỏ lại: cung và cầu về oxy được cân bằng sẽ cắt cơn đau ngực nhanh chóng.

- Đối với động mạch vành, thuốc có tác dụng:

- Làm giãn các động mạch và các tiểu động mạch có đường kính >100 µm (Harrison, 1993), đặc điểm này làm cho các nitrat không gây tình trạng "*cướp máu*" như với các thuốc giãn mạch khác tác động chủ yếu ở các tiểu động mạch nhỏ hơn.

. Phân bố lại máu trong các lớp cơ tim: do ảnh hưởng của giảm áp lực dồn máu vào thất, giảm áp lực cuối thì tâm trương của thất, mặt khác do giãn các động mạch lớp thượng tâm mạc và các động mạch xuyên thành nên máu vào được động mạch vành nhiều hơn và tới được lớp dưới nội tâm mạc dễ dàng (Winbury, 1971; Bache, 1974; Gross, 1977), pO_2 vùng dưới nội tâm mạc và tỷ số cung lượng nội/thượng tâm mạc tăng lên. Tuần hoàn bàng hệ cũng được phát triển ở vùng bị thiếu máu nếu thuốc được dùng lâu dài.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

. Chống co thắt mạch đột ngột xảy ra một cách tự phát hay nhiều nguyên nhân gây nên.

- Ngoài ra thuốc còn có tác dụng chống kết tập tiểu cầu, cản trở fibrinogen bám vào tiểu cầu để hình thành huyết khối nhất là ở vùng nội mạc bị tổn thương (Loscalzo, 1992; Luscher, 1992).

Tác dụng phụ

- Giãn mạch ngoại vi làm da bừng đỏ nhất là ở ngực và mắt; giãn các mạch máu trong mắt dễ gây tăng tiết dịch và làm tăng nhãn áp; giãn các mạch máu trong não có thể gây tăng áp lực trong hộp sọ và làm đau đầu.

- Hạ huyết áp khi đứng, choáng váng, chóng mặt, hay xảy ra khi dùng thuốc cho những bệnh nhân có huyết áp thấp, nhất là người già.

- Nhịp tim có thể nhanh phản xạ

- Giãn các cơ trơn phế quản, ruột, đường dẫn mật và đường tiết niệu - sinh dục.

- Kích thích hô hấp do hậu quả của hạ huyết áp.

- Tăng tiết dịch vị.

- Với liều cao, có thể có methemoglobin máu do thuốc oxy-hóa Fe^{++} của huyết sắc tố thành Fe^{+++}, huyết sắc tố không vận chuyển được oxy nữa; cũng có thể gây trụy tim mạch kèm theo nôn mửa, vã mồ hôi lạnh, xanh tái, mệt mỏi.

Chỉ định

- *Suy mạch vành:* chỉ định chính ở tất cả các thể kể cả thể Prinzmetal, thuốc cắt được cơn đau nhanh chóng mà chưa một loại thuốc nào thay thế được. Thuốc cũng được dùng lâu dài để dự phòng tái phát và thấy có kết quả trong thể cơn đau thắt ngực ổn định làm cơn đau không hoặc ít xuất hiện trở lại, cho

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

phép bệnh nhân làm được những gắng sức lớn hơn; trong thể không ổn định và thể Prinzmetal, các nitrat là một loại thuốc chính được dùng phối hợp với các thuốc khác.

- *Nhồi máu cơ tim:* trước đây, người ta ngại dùng các nitrat trong những giờ đầu của bệnh vì nguy cơ hạ huyết áp và phản ứng giao cảm sau hạ huyết áp làm nặng thêm tình trạng thiếu máu cơ tim, nhưng nhiều nghiên cứu sau đó lại thấy thuốc có thể làm thu hẹp diện thiếu máu và hoại tử, dự phòng suy tim và các biến chứng, hạ được tỷ lệ tử vong. Nhiều tác giả và Hội Tim Hoa kỳ trong khuyến cáo 1990 đã chủ trương dùng nitroglycerin sớm, truyền tĩnh mạch ngay trong 24 giờ đầu của nhồi máu cơ tim rồi chuyển sang dạng thuốc uống hoặc dạng mỡ thấm qua da. Năm 1988, Yusuf và cs phân tích 10 nghiên cứu ngẫu nhiên tiến hành trên khoảng 2.000 bệnh nhân dùng các nitrat (7 nghiên cứu) và nitroprussiat (3 nghiên cứu), các thuốc đều được dùng theo đường tĩnh mạch (4 nghiên cứu dùng trong 12 giờ đầu của bệnh, 6 nghiên cứu dùng từ 12 đến 24 giờ) đã nhận xét nguy cơ tử vong giảm 49% với các nitrat và giảm 35% nếu tính chung cả 10 nghiên cứu ($p < 0,001$), giảm chủ yếu trong tuần đầu, về lâu dài thì những thay đổi này lại không rõ *(Lancet 1988. 1: 1088-92)*. Năm 1992, Held và cs cũng phân tích các nghiên cứu đã dùng các nitrat và nitroprussiat thấy nguy cơ tử vong giảm 35% so với placebo ở 2.042 bệnh nhân dùng thuốc tiêm tĩnh mạch ($p < 0,001$) và chỉ giảm 21% không có ý nghĩa thống kê ở 1.081 bệnh nhân dùng thuốc uống *(Br. J. Clin. Pharm. 1992. 34: 25S-28S)*.

Đầu những năm 1990, có 2 nghiên cứu lớn được tiến hành để xem xét lại tác dụng của thuốc:

. Nghiên cứu GISSI-3 *(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell' Infarcto Miocardico, 1994)* trên 19.394 bệnh nhân chia làm 2 nhóm dùng nitroglycerin tĩnh mạch trong 24 giờ đầu rồi chuyển sang uống rồi dạng mỡ thấm qua da trong 6 tuần và lisinopril thấy tử vong giảm rõ ở nhóm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lisinopril nhưng không thấy thay đổi với nhóm dùng nitroglycerin so với placebo ở tuần thứ 6 (6,52% vs 6,92%, p = 0,28) và tháng thứ 6.

. Nghiên cứu ISIS-4 *(International Study of Infarct Survival, 1995)* trên 58.050 bệnh nhân chia làm 3 nhóm dùng isosorbid mononitrat, captopril và magiê thấy nitrat không làm thay đổi tỷ lệ tử vong đến ngày 35 so với placebo (7,34% vs 7,54%, p >0,05).

Sau 2 nghiên cứu lớn này, xu hướng chung cho rằng các nitrat chưa có lợi ích rõ trong giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim, *chỉ nên dùng khi thấy có rối loạn chức năng thất trái hoặc dấu hiệu suy tim, hoặc lại có cơn đau ngực*. Tuy vậy vẫn còn ý kiến cần xem xét lại kết luận này: trong nghiên cứu ISIS-4, liều isosorbid mononitrat *(Imdur)* 60 mg/ngày có lẽ là chưa đủ, Chrysant và cs (1993) trên bệnh nhân suy mạch vành thể ổn định đã phải dùng liều 120 hoặc 240 mg/ngày; trong nghiên cứu GISSI-3, phối hợp nitroglycerin + lisinopril có hiệu lực hơn nitroglycerin hoặc lisinopril đơn thuần, nhóm có nitroglycerin ít bị sốc tim và cơn đau thắt ngực tái diễn hơn các nhóm khác; ở cả 2 nghiên cứu, trong nhóm placebo cũng có khá nhiều bệnh nhân (>50%) được dùng các nitrat khi có cơn đau ngực tuy không liên tục, như thế việc đánh giá hiệu lực thực sự của các nitrat là khó (Thadani, 1997), rất cần được các nghiên cứu tiếp theo xác định thêm.

Không được dùng các nitrat trong nhồi máu thất phải vì để giữ được cung lượng tim thì cần bảo đảm đủ tiền gánh ở thất phải, các nitrat lại làm giảm tiền gánh. Cân nhắc khi dùng thuốc trong nhồi máu vùng sau dưới vì dễ có nhồi máu thất phải kèm theo.

- *Trong can thiệp động mạch vành qua da* : nitroglycerin được đưa trực tiếp vào động mạch vành để dự phòng tình trạng co thắt mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Khi có huyết áp thấp <90 mmHg.

- Tăng nhãn áp.

- Bệnh cơ tim tắc nghẽn.

Liều và cách dùng

- Amyl nitrit : chất lỏng màu vàng, đóng trong ống bọc vải vì thuốc dễ bay hơi và hỏng khi tiếp xúc với không khí, ánh sáng; mỗi ống chứa III giọt thuốc, khi dùng thì bẻ ống và cho bệnh nhân ngửi. Tác dụng thấy sau 5 - 6 giây và kéo dài khoảng 7 phút. Chỉ định dùng trong cấp cứu nhưng vì tác dụng rất ngắn nên dạng thuốc này hiện không được dùng.

- Nitroglycerin: dạng viên 0,5 - 0,75 mg, mặc dù là dạng viên nhưng vẫn bốc hơi nhanh và bị hỏng khi tiếp xúc với không khí, ánh sáng nên cần được để trong lọ thủy tinh màu, kín. Ngậm dưới lưỡi, thuốc bắt đầu có tác dụng sau 0,5 - 2 phút, kéo dài tới 30 phút. Nitroglycerin là loại thuốc được dùng khá phổ biến trong cấp cứu, có thể dùng nhiều lần trong ngày nếu không thấy có tác dụng phụ phiền phức: Horwitz thấy thuốc cắt được cơn đau trong 3 phút trong 76% số trường hợp, trong 4 - 15 phút trong 16% và chỉ còn 8% là thuốc không có tác dụng. Nitroglycerin cũng được dùng trong dự phòng cơn đau thắt ngực tái diễn và điều trị lâu dài suy mạch vành.

Các dạng nitroglycerin khác:

. Dạng xịt (spray): *Natispray, Nitromint spray* mỗi lần xịt đưa được 0,4 mg thuốc vào miệng.

. Dạng tác dụng chậm, kéo dài 6 - 7 giờ: *Lenitral*, viên nang 2,5 - 7,5 mg.

. Dạng dán vào da: *Diafusor, Nitriderm* chứa 5 - 10 mg thuốc, dán ở vùng ngực trái, phóng thích 5 - 10 mg/24 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

. Dạng mỡ thấm qua da: *Lenitral* mỡ 2%, bôi trên một diện rộng 15 x 15 cm ở vùng trước tim, tác dụng kéo dài 7 giờ.

. Dạng tiêm: *Lenitral,* ống tiêm 3 - 15 mg tiêm tĩnh mạch, dùng trong cơn đau thắt ngực thể không ổn định, nhồi máu cơ tim cấp.

- Erythrityl tetranitrat : *Cardiwell,* viên 10 - 15 mg, ngậm dưới lưỡi nửa viên hay uống 2 - 3 viên/ngày, tác dụng sau 3 - 15 phút và kéo dài tới 2 giờ nếu ngậm, sau 30 phút và kéo dài 3 - 6 giờ nếu uống.

- Pentaerythrityl tetranitrat : *Nitropenton*, viên 10 - 20 mg để uống, tác dụng sau 30 phút, kéo dài tới 3 - 6 giờ, không có tác dụng nếu cho ngậm (Russek) hoặc chỉ có tác dụng ngắn (Klaus). Có một dạng viên có tác dụng kéo dài tới 6 - 10 giờ (*Peritrat*, viên 80 mg).

- Isosorbid 5-mononitrat: *Imdur SR* viên 30 - 60 mg, thuốc uống có tác dụng sau 1 - 2 giờ và kéo dài 12 - 24 giờ.

- Isosorbid dinitrat: *Risordan*, viên 5 mg ngậm dưới lưỡi, tác dụng sau 2 phút, kéo dài 90 phút; viên 20 mg uống tác dụng sau 15 - 30 phút, kéo dài 3 - 6 giờ; dạng SR 20 - 40 mg tác dụng kéo dài 6 - 10 giờ hoặc hơn. Dạng tiêm 10 mg dùng trong cấp cứu như trong phù phổi cấp tính.

Khi dùng nitroglycerin theo đường tiêm, phải theo dõi chặt chẽ huyết áp và nhịp tim để phát hiện kịp thời lúc huyết áp giảm nhiều và nhịp tim quá nhanh; cũng có thể thấy phản ứng nhịp chậm - huyết áp hạ ở một số người, trong những trường hợp này, phải ngừng thuốc ngay.

Khi dùng các nitrat, không được uống rượu vì rượu làm tăng tác dụng của thuốc.

* Tình trạng "thoát thuốc": dùng các nitrat liên tục trong ngày và lâu dài dễ có tình trạng *"thoát thuốc"* (échappement)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hay nhờn thuốc làm thuốc mất hiệu lực. Một số giả thuyết về nguyên nhân của tình trạng "thoát thuốc": (1) do cạn kiệt dự trữ -SH hoặc thiếu men glutathion-S-reductase cần thiết để chuyển hóa các nitrat, (2) do hậu quả của tăng thể tích huyết tương nội mạch, (3) do hoạt hóa các cơ chế làm co mạch như hệ giao cảm, hệ RAA đáp ứng với hiệu ứng giãn mạch của thuốc, (4) do lớp nội mạc thành mạch gia tăng sản xuất endothelin cũng như tăng tiết anion superoxyd làm bất hoạt NO... Đã có một số giải pháp được đề xuất để hạn chế tình trạng "thoát thuốc" như phối hợp với các chất ức chế men chuyển, nhất là với captopril có nhóm -SH tự do trong công thức hóa học, dùng đồng thời thuốc lợi tiểu để làm giảm thể tích huyết tương, dùng phối hợp với hydralazin ... nhưng với bệnh mạch vành, ý kiến chung là để đảm bảo hiệu lực của các nitrat, trong ngày nên có một khoảng thời gian 8 - 10 giờ không có thuốc.

Chú ý:

- Không dùng nitrat cùng sildenafil (Viagra), tadalafil, vardenafil vì làm hạ huyết áp đột ngột có thể gây tai biến vành cấp. Chỉ được dùng nitrat sau khi ngừng các thuốc đó ít nhất 24 giờ.

MOLSIDOMIN

Molsidomin là một chất sydnonimin, cung cấp trực tiếp NO, có cơ chế tác động tương tự như các nitrat nên được dùng trong điều trị suy mạch vành.

Biệt dược: *Corvasal,* viên 2 - 4 mg.

Dược động học

- Thuốc hấp thu qua ruột nhanh và gần hoàn toàn (90%). Hấp thu qua niêm mạc miệng tốt. Thuốc vào máu sau 5 - 10 phút, nồng độ đỉnh đạt được sau 30 - 60 phút.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Liên kết yếu <10% với protein huyết tương.

- Qua gan, thuốc được chuyển hóa thành các chất vẫn còn hoạt tính. Khả dụng sinh học đạt 60%.

- Đào thải 90% qua nước tiểu, một phần rất nhỏ qua mật.

- Thời gian bán thải của thuốc 1 - 2 giờ, của chất chuyển hóa 4 - 5 giờ.

Thuốc bắt đầu có tác dụng sau ngậm 10 phút, sau uống 20 phút. Thuốc không bị giữ lại trong huyết tương và các mô khi dùng lâu dài.

Cơ chế tác động

Cơ chế tác động của molsidomin tương tự như với các nitrat. Molsidomin là chất cung cấp trực tiếp NO mà thực chất là EDRF/NO, gốc NO đã hoạt hóa men guanylat cyclase để chuyển GTP thành GMPc, chất này làm bất hoạt myosin, cản trở sự kết hợp với actin và làm giãn mạch. Động mạch có nội mạc không tiếp nhận NO từ ngoài vào nhưng nếu bị tổn thương thì thu nhận dễ dàng.

Ngoài tác động này, in vitro và trên súc vật thí nghiệm, còn thấy molsidomin ức chế các giai đoạn sớm của hoạt hóa tiểu cầu: làm giảm hoạt tính của men phospholipase màng tiểu cầu dẫn đến giảm tiết hoặc/và giảm tổng hợp các chất gây kết tập tiểu cầu và làm co mạch (thromboxan, serotonin, PAF acether ...); thuốc không ảnh hưởng đến nội mạc thành mạch tổng hợp prostacyclin là chất gây giãn mạch và chống kết tập tiểu cầu.

Tính chất dược lý

- Do giãn tĩnh mạch nên máu được giữ ở ngoại vi, giảm lượng máu về tim dẫn đến huyết áp có xu hướng giảm, giảm sức căng thành thất, giảm công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Phân bố lại máu từ thượng tâm mạc vào lớp dưới nội tâm mạc dễ bị thiếu máu. Làm giãn các động mạch vành bị co thắt ở lớp thượng tâm mạc.

- Không có ảnh hưởng đến sức co bóp cơ tim, không làm thay đổi tần số tim tuy làm giảm nhẹ sức cản ngoại vi.

Không thấy hiện tượng thoát thuốc như với các nitrat.

Tác dụng phụ

- Có thể thấy đau đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa nhẹ, ít gặp hạ huyết áp.

Chỉ định

- Suy mạch vành.

Có một số nghiên cứu được tiến hành với molsidomin:

Nghiên cứu ESPRIM *(European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine, 1994)* nhằm thăm dò hiệu lực của molsidomin ở các bệnh nhân nghi ngờ có nhồi máu cơ tim cấp; 4.017 bệnh nhân được phân ra dùng linsidomin (một chất chuyển hóa có hoạt tính của molsidomin) tiêm tĩnh mạch 1 mg/giờ trong 48 giờ rồi chuyển sang uống molsidomin 4 mg x 4 lần/ngày trong 12 ngày so sánh với placebo, theo dõi trong 13 tháng; kết quả cho thấy không khác biệt về tử vong ở ngày thứ 35 (8,4% vs 8,8%), theo dõi lâu dài cũng không thấy thay đổi về tử vong (14,7% vs 14,2%), các tác dụng phụ thấy như nhau trừ đau đầu ở nhóm molsidomin gặp nhiều hơn.

Nghiên cứu ACCORD *(Angioplastie coronaire, Corvasal and Diltiazem, 1997)* nhằm đánh giá hiệu lực của molsidomin so sánh với diltiazem trên các bệnh nhân có bệnh mạch vành được can thiệp tái tưới máu; 723 bệnh nhân có bệnh mạch vành được phân ra dùng linsidomin tiêm tĩnh mạch 1 mg/giờ bắt đầu từ 3 - 16 giờ trước khi can thiệp mạch vành qua da và tiếp tục đến 24 giờ sau khi làm can thiệp rồi cho molsidomin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4 mg x 3 lần/ngày cho đến khi chụp mạch vành kiểm tra, hoặc diltiazem 60 mg x 3 lần/ngày, cho từ 3 giờ trước khi can thiệp; kết quả kiểm tra sau 6 tháng cho thấy ở nhóm có linsidomin và molsidomin, đường kính lòng mạch tối thiểu giảm nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm dùng diltiazem (1,94 mm vs 1,81 mm), kết quả này được duy trì đến tháng thứ 6; tái hẹp lại cũng xảy ra ít hơn (38% vs 46,5%, p = 0,026).

Moksidomin được dùng trong suy tim mạn tính như nitrat.

Chống chỉ định

- Giảm lượng máu lưu hành, huyết áp thấp.

- Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Uống 1 viên x 2 - 3 lần trong ngày.

Giảm liều ở người già, chỉ dùng liều nhỏ rồi tăng dần.

Chú ý:

- Không dùng molsidomin cùng sildenafil (Viagra) ... vì dễ gây hạ huyết áp đột ngột dẫn đến tai biến vành cấp, chỉ được dùng molsidomin sau khi ngừng các thuốc đó ít nhất 24 giờ.

NICORANDIL

Nicorandil là chất chủ vận của các kênh kali phụ thuộc ATP được đưa vào điều trị suy mạch vành.

Biệt dược: *Ikorel* viên 10 - 20 mg, *Nikoran I.V.* lọ 2 mg.

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thu nhanh và hoàn toàn, nồng độ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trong huyết tương đạt đỉnh sau 30 - 60 phút. Với đường truyền tĩnh mạch, nồng độ thuốc ổn định trong máu sau 3 - 6 giờ.

- Thuốc liên kết yếu với protein (khoảng 25%). Khả dụng sinh học 75%.

- Chuyển hóa chủ yếu tại gan thành các chất không có hoạt tính.

- Thải trừ qua 2 pha: pha thải trừ nhanh với thời gian bán thải 1 giờ cho 95% lượng thuốc trong huyết tương, pha thải trừ chậm với lượng thuốc còn lại diễn ra từ giờ thứ 8 đến giờ thứ 48 sau khi uống thuốc.

Cơ chế tác động

Nicorandil là nicotinamid nitrat, một phân tử có hai cơ chế tác động:

- Mở các kênh kali phụ thuộc ATP làm tăng phân cực màng tế bào dẫn đến giảm dòng calci vào qua các kênh calci phụ thuộc điện thế và làm giãn các động mạch, giảm hậu gánh, ngoài ra còn chống co thắt mạch.

- Làm tăng GMPc và cung cấp NO (như các nitrat) nên làm giãn các cơ trơn thành mạch nhất là ở các tĩnh mạch và làm giảm tiền gánh.

Tính chất dược lý

- Với cơ tim, do giảm hậu gánh và giảm tiền gánh nên làm giảm công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim; thuốc không ảnh hưởng đến sức co bóp cơ tim và dẫn truyền nhĩ - thất.

- Với tuần hoàn vành, nicorandil làm giãn trực tiếp cả các động mạch vành lành lẫn bệnh lý nên làm tăng cung lượng vành, không để xảy ra hiện tượng "*cướp máu*", tham gia phân phối lại máu có lợi cho vùng dưới nội tâm mạc dễ bị thiếu máu và làm giảm tình trạng thiếu máu cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

- Đau đầu, đôi khi buồn nôn, nôn mửa, chóng mặt, nổi ban.

- Liều cao có thể gây hạ huyết áp, làm nhịp tim nhanh.

Chỉ định

- Chứng đau thắt ngực để dự phòng tái phát.

Có một số nghiên cứu được tiến hành với nicorandil:

- Nghiên cứu CESAR 2 *(Clinical European Studies in Angina and Revascularization, 1999)* trên 200 bệnh nhân có tuổi trung bình 60 bị đau thắt ngực thể không ổn định được theo dõi điện tim Holter liên tục trong 48 giờ; ngoài các thuốc quy ước, các bệnh nhân được phân ra dùng thêm nicorandil 20 mg x 2 lần/ngày so sánh với placebo; kết quả cho thấy nicorandil đã làm giảm số cơn đau ngực trong thời gian nghiên cứu (16,5% vs 31,1%, p = 0,008), có xu hướng làm giảm các cơn thiếu máu cơ tim tạm thời chủ yếu là thiếu máu thầm lặng (12,4% vs 21,2%, p = 0,12), chưa làm giảm được tỷ lệ tử vong và nhồi máu cơ tim; thuốc cũng làm giảm tần suất rối loạn nhịp tim so với placebo (6,7% vs 17,2%, p = 0,04), giảm các cơn nhịp nhanh thất không kéo dài (p <0,0001), giảm các cơn nhịp nhanh trên thất (p = 0,017).

- Nghiên cứu IONA *(Impact of Nicorandil in Angina, 2002)* trên 5.126 bệnh nhân với tuổi trung bình 67 có chứng đau thắt ngực thể ổn định, đồng thời có một trong những biểu hiện sau: phì đại thất trái, phân số tống máu ≤45%, kích thước cuối tâm trương thất trái >55 mm, đái tháo đường, tăng huyết áp hay một bệnh mạch máu khác, ngoài các thuốc quy ước được phân ra dùng thêm nicorandil 10 mg x 2 lần/ngày trong 2 tuần đầu sau đó tiếp tục 20 mg x 2 lần/ngày so sánh với placebo trong trung bình 1,6 năm; kết quả cho thấy nicorandil đã làm giảm 17% tiêu chí chính bao gồm tử vong do bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim không tử vong và tỷ lệ vào viện do đau ngực (13,1%

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

vs 15,5%, p <0,014), tỷ lệ các tai biến tim mạch nói chung cũng giảm rõ (14,7% vs 17%, p = 0,027).

Chống chỉ định

- Hạ huyết áp (<100 mmHg), sốc tim, suy tim trái có áp lực đổ đầy máu thấp.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Liều thuốc viên thường dùng 10 mg/ngày.

Nếu tiêm truyền tĩnh mạch: liều khởi đầu 2 mg/giờ pha trong dung dịch NaCl 0,9% hoặc glucose 5%, hiệu chỉnh liều dùng tùy theo yêu cầu điều trị nhưng không quá 6 mg/giờ.

Chú ý khi phối hợp thuốc:

- Không dùng cùng sildenafil (Viagra), tadalafil, vardenafil vì làm hạ huyết áp đột ngột có thể gây tai biến vành cấp. Chỉ được dùng nicorandil sau khi ngừng các thuốc đó ít nhất 24 giờ.

- Thận trọng khi dùng cùng các thuốc giãn mạch khác, các chất chống trầm cảm ba vòng vì dễ gây hạ huyết áp nhiều hơn.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ GIAO CẢM β

Từ những thông báo đầu tiên của Gillam và Prichard năm 1965, các chất ức chế thụ thể giao cảm β trở thành một trong những thuốc cơ bản hiện nay để điều trị cơn đau thắt ngực, cả trong thể ổn định lẫn trong thể không ổn định và là một thuốc quan trọng trong điều trị trong và sau nhồi máu cơ tim.

Phân loại, dược động học

(xem trang 219)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất dược lý

1. Tác dụng trong điều trị suy mạch vành:

Các chất ức chế thụ thể β ngăn cản hoạt động sinh lý bình thường của các thụ thể này, dẫn đến các hậu quả :

- Cắt trương lực giao cảm chi phối tim:

. Làm giảm tần số tim cả khi nghỉ lẫn khi có gắng sức, nhất là với loại có tính ổn định màng: với propranolol tần số tim giảm -12% khi nghỉ, -17% khi gắng sức, với alprenolol là -7% và -17%, với pindolol -4% và -18%.

. Làm giảm huyết áp cùng với áp lực tâm thu thất trái.

. Làm giảm sức co bóp cơ tim, thấy rất rõ với các chất có tính ổn định màng và không có hoạt tính giống giao cảm nội tại như propranolol: dp/dt giảm -20% khi nghỉ, -34% khi gắng sức sau khi tiêm 10 mg propranolol ở bệnh nhân có suy mạch vành (Wiener và cs).

. Làm giảm cung lượng tim khi nghỉ và cả khi gắng sức nhất là với loại không có hoạt tính giống giao cảm nội tại, chủ yếu do giảm tần số tim vì cung lượng tâm thu không thay đổi hoặc chỉ giảm nhẹ.

Công của cơ tim biểu thị bằng *tích của huyết áp tâm thu với tần số nhịp tim* giảm đi rõ rệt: -21% khi nghỉ, -31% khi gắng sức (Wiener và cs), cả ở người bình thường lẫn ở bệnh nhân có suy mạch vành (Wolfson và cs, Mc Kenna và cs).

Nhịp tim chậm lại, sức co bóp và công của cơ tim giảm dẫn đến giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim mặc dù thời gian tống máu có dài ra, áp lực và thể tích cuối tâm trương có tăng lên đòi hỏi tăng một phần nhu cầu năng lượng. Cân bằng giữa cung và cầu về oxy của cơ tim được phục hồi.

- Giảm các đáp ứng thích nghi của cơ thể có sự tham gia của hệ giao cảm khi gắng sức và khi có stress, như vậy tránh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cho cơ tim không phải chịu tác động của sự phóng thích ào ạt catecholamin.

- Do nhịp tim chậm lại, thời gian cuối tâm trương kéo dài, thuốc cũng cải thiện cung lượng mạch vành, giúp phân bố lại máu có lợi cho lớp dưới nội tâm mạc bị thiếu máu.

- Trên thực nghiệm và lâm sàng cũng thấy thuốc làm thu hẹp diện và làm giảm mức độ nặng của khu vực bị thiếu máu.

Giudicelli và Berdeaux (1978) nghiên cứu tác dụng này trên propranolol, pindolol, practolol, atenolol và đồng thời cả d-propranolol, thấy hầu hết các thuốc đều có xu hướng làm giảm cung lượng cả ở nội tâm mạc lẫn ở thượng tâm mạc nhưng nếu sự giảm đó diễn ra đồng đều với atenolol, practolol, và d-propranolol thì ngược lại, lại rất mạnh ở thượng tâm mạc hơn là nội tâm mạc với propranolol, pindolol, làm tăng tỷ lệ tưới máu nội/thượng tâm mạc; phân tích nguyên nhân gây nên hiện tượng này, các tác giả cho rằng trên cơ sở mạch chậm lại làm kéo dài thời gian tưới máu cho các lớp sâu của cơ tim, propranolol, pindolol đã phá vỡ cân bằng giữa các thụ thể α và β_2 có lợi cho các thụ thể α và hậu quả là có co mạch ở lớp thượng tâm mạc nhiều hơn là ở lớp dưới nội tâm mạc, vì các thụ thể α giảm dần từ các mạch máu lớn ở lớp dưới thượng tâm mạc cho tới các phân nhánh xa ở lớp dưới nội tâm mạc, lớp này sẽ được tưới máu nhiều hơn. Các chất không có tác dụng ức chế các thụ thể β_2 không phá vỡ được cân bằng trên thì không có tác dụng phân bố lại máu của cơ tim.

2. Các tính chất dược lý khác:

- Có khả năng ức chế tiểu cầu kết tập tuy yếu in vitro (Gibelli và cs, 1973), trên bệnh nhân suy vành (Frishman và cs, 1978 ...) và có lẽ có cả tác dụng gián tiếp chống huyết khối.

- Các chất ức chế thụ thể β còn có tác dụng chống loạn nhịp tim, nâng ngưỡng rung thất và làm giảm huyết áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

- Có thể thấy mệt mỏi, mất ngủ, ác mộng, rối loạn tiêu hóa như rát thượng vị, buồn nôn, khô mắt ...

- Nhịp tim chậm lại.

- Giảm sức co bóp cơ tim.

- Cơn hen phế quản do ức chế thụ thể β_2 làm co thắt phế quản.

- Đôi khi có cảm giác lạnh đầu chi kiểu Raynaud hoặc rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

- Có thể gây liệt dương.

- Làm tăng triglycerid và giảm HDL-C máu: các chất có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA) ít có ảnh hưởng hơn.

- Cản trở đáp ứng của catecholamin trong cơ thể khi xảy ra hạ glucose máu.

- Dùng lâu dài có thể gây kháng insulin.

Chỉ định

1. *Suy mạch vành:* các chất ức chế thụ thể β không cắt được cơn đau nhanh như nitroglycerin nhưng được coi là một trong các thuốc điều trị cơ bản, dùng lâu dài:

- *Thể ổn định:* thuốc cắt cơn đau ngực trong 78% số bệnh nhân; dùng lâu dài, kiểm tra bằng nghiệm pháp gắng sức thấy thuốc làm tăng 29% công để gây cơn đau ngực (thường xảy ra khi đoạn ST chênh xuống ≥2 mm), 90% công để làm xuất hiện đoạn ST chênh xuống 1 mm, hạn chế được cơn đau tái phát (Witchitz, 1990).

Các chất ức chế thụ thể β còn làm cho các mảng vữa xơ ổn định, tránh bị nứt vỡ do làm giảm tác động của dòng máu qua các mảng đó, cản trở tiểu cầu kết tập nên đã được coi là thuốc dùng ưu tiên trong thể này nếu không có chống chỉ định.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Thể không ổn định:* lúc này mảng vữa xơ đã bị nứt vỡ, dễ có huyết khối nên nhóm thuốc này được chỉ định dùng phối hợp với các thuốc khác như các nitrat, các chất chống kết vón tiểu cầu, heparin có trọng lượng phân tử thấp. Các chất ức chế thụ thể β làm giảm công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim, càng có lợi cho các bệnh nhân có tăng huyết áp, nhịp tim nhanh kèm theo. Nghiên cứu HINT *(Holland Interuniversity Nifedipin/Metoprolol Trial, 1986)* trên 515 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực thể không ổn định thấy metoprolol làm giảm 24% so với placebo về nguy cơ tái phát cơn đau và nhồi máu cơ tim trong 48 giờ, nhưng kết quả này không duy trì được cuối tuần đầu. Yusuf và cs (1988) phân tích 7 nghiên cứu trên khoảng 5.000 bệnh nhân (trong 5 nghiên cứu, thuốc được dùng theo đường tĩnh mạch sau đó đường uống) cho thấy các chất ức chế thụ thể β đã làm giảm 13% nguy cơ nhồi máu cơ tim *(JAMA 1988. 260: 2253-63).*

- *Thể thầm lặng:* thuốc cũng có hiệu lực đối với thể suy vành này. Nghiên cứu ASIST *(Atenolol Silent Ischemia Study, 1994)* trên 306 bệnh nhân có hẹp >50% ở một động mạch vành, trên lâm sàng không có cơn đau hoặc chỉ có cơn đau ngực nhẹ dùng atenolol so sánh với placebo thấy sau 4 tuần đã thấy giảm số cơn ($p < 0,001$) và thời gian thiếu máu trên Holter điện tim ($p < 0,001$), sau 1 năm giảm rõ các tai biến vành (11% vs 25%, $p < 0,001$).

- *Thể có co thắt mạch Prinzmetal:* do tác dụng ức chế các thụ thể β_2 ở các tiểu động mạch dễ làm tăng co thắt mạch nên các tác giả khuyên không dùng các chất ức chế thụ thể β_2 cho thể này.

2. Nhồi máu cơ tim: về nguyên tắc, thuốc chống lại tác dụng xấu của catecholamin, làm giảm công và giảm nhu cầu về oxy của cơ tim, có tác dụng chống loạn nhịp và đột tử, có khả

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

năng hạn chế, thu hẹp diện hoại tử nên có chỉ định dùng trong nhồi máu cơ tim nếu không có suy tim, không có rối loạn dẫn truyền. Snow (1965) lần đầu tiên dùng propranolol cho các bệnh nhân nhồi máu cơ tim thấy thuốc làm giảm được tỷ lệ tử vong; Pelides và cs (1972) thấy practolol làm cho đoạn ST bớt chênh nhanh và thu hẹp diện tích bị tổn thương, một số tác giả khác cũng cho những nhận xét tương tự nhưng cũng có tác giả khi đó chưa thấy có sự khác biệt.

Từ những năm 1980, một số nghiên cứu lớn hơn đã được tiến hành để xem xét hiệu lực của thuốc: Năm 1988, Yusuf và cs phân tích 27 nghiên cứu ngẫu nhiên trên khoảng 27.000 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, đa số có mức nguy cơ tim mạch thấp, cho thấy nếu dùng sớm, các chất ức chế thụ thể β làm giảm được 13% tử vong trong tuần đầu (giảm 25% trong 2 ngày đầu), giảm 19% tái phát nhồi máu cơ tim không tử vong, giảm 16% ngừng tim được hồi phục so với chứng *(JAMA 1988. 260: 2088-93)*. 11 năm sau (1999) Freemantle và cs phân tích 51 nghiên cứu trên 29.260 bệnh nhân được dùng thuốc trong giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim và được theo dõi trong 6 tuần có so sánh với placebo, nhận xét tử vong chung là 10,5% trong giai đoạn này, các chất ức chế thụ thể β chỉ làm giảm 4% tử vong so với placebo nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê (OR 0,96, 95% IC 0,85-1,08, p >0,05) *(BMJ 1999. 318: 1730-37)*. Như vậy hiệu lực của nhóm thuốc trong giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim là có nhưng không nhiều.

Riêng với nhồi máu cơ tim không Q, một số nghiên cứu lại chưa thấy lợi ích của thuốc: Boden (1998) từ những tư liệu trong 3 nghiên cứu Norwegian Timolol, BHAT *(Beta-Blocker Heart Attack Trial, 1982)*, MIAMI *(Metoprolol in Acute Myocardial Infarction, 1985)* trên 2.415 bệnh nhân nhồi máu cơ tim không Q thấy không có sự khác biệt giữa các nhóm được dùng các chất ức chế thụ thể β so với placebo về tử vong (6,4% vs 6,8%) và tái phát nhồi máu cơ tim (8,2% vs 8,3%).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trong thập kỷ gần đây, khi các biện pháp tái tưới máu như can thiệp động mạch vành qua da hoặc bằng thuốc tiêu sợi huyết phát triển mạnh và được tiến hành rất sớm trong những giờ đầu sau nhồi máu cơ tim, vai trò của các chất ức chế thụ thể β đã được xem xét lại; đến nay, tuy chưa có đủ nghiên cứu để có thể kết luận được vấn đề này nhưng nhiều tác giả cho rằng *chỉ nên dùng nhóm thuốc này cho các bệnh nhân nhồi máu cơ tim còn đau ngực, có nhịp nhanh, có tăng huyết áp hoặc có nhịp thất không ổn định.*

3. Sau nhồi máu cơ tim: các nghiên cứu đều cho thấy nhóm thuốc này có hiệu quả trong việc làm giảm tử vong: phân tích của Yusuf và cs năm 1988 dựa trên 25 nghiên cứu dự phòng bậc 2 sau nhồi máu cơ tim với khoảng 23.000 bệnh nhân được dùng các chất ức chế thụ thể β (8 nghiên cứu đã được dùng thuốc tiêm hay thuốc uống ngay sau khi bị bệnh, 17 nghiên cứu đã được dùng thuốc uống từ vài ngày đến vài tuần sau khi bị bệnh) có so sánh với placebo, cho thấy nhóm thuốc này làm giảm 22% tử vong chung (p <0,001), 32% đột tử, 27% tái phát nhồi máu cơ tim không tử vong (p <0,001), thuốc đặc biệt có lợi ích với các trường hợp có nguy cơ cao *(JAMA 1988. 260: 2088-93).* Phân tích của Freemantle và cs năm 1999 dựa trên 31 nghiên cứu với 24.974 bệnh nhân cũng dùng nhóm thuốc này trong dự phòng bậc 2 sau nhồi máu cơ tim và được theo dõi từ 6 đến 48 tháng cho thấy tử vong chung là 9,7%, nhóm thuốc này đã làm giảm tới 23% tử vong (OR 0,77, 95% IC 0,69-0,85); 4 chất làm giảm tử vong rõ nhất là propranolol, timolol, metoprolol và acebutolol; các chất có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA) có hiệu lực kém hơn các chất không có hoạt tính này *(BMJ 1999. 318: 1730-37).*

Như vậy, các chất ức chế thụ thể β có lợi ích rõ trong giai đoạn sau nhồi máu cơ tim để dự phòng rối loạn nhịp tim và đột tử hay xảy ra trong giai đoạn này và để dự phòng tái phát bệnh. Tuy nhiên trên thực tế, vẫn còn nhiều thầy thuốc chưa

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thấy được lợi ích đó nên các chất ức chế thụ thể β vẫn ít được ghi trong các đơn thuốc để dùng cho các bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim; nghiên cứu của Soumerai trên 5.332 bệnh nhân có tuổi trung bình 77,3 theo dõi trong 2 năm thấy chỉ có 21% được dùng các chất ức chế thụ thể β, ở những người này thuốc đã làm giảm được 43% tử vong so với những người không được dùng *(JAMA 1997. 277: 115-21).*

Trong các chất ức chế thụ thể β, Soriano (1997) sau khi phân tích các nghiên cứu thấy các chất chọn lọc cho tim (chỉ ức chế các thụ thể β_1), tan trong lipd, không có tính ổn định màng, không có hoạt tính giao cảm nội tại có lẽ có tác dụng hơn các chất khác.

Chống chỉ định

- Cơn đau thắt ngực thể Prinzmetal.

- Nhịp chậm <50 ck/phút, hội chứng yếu nút xoang, bloc nhĩ - thất, nhất là độ II và III chưa được cấy máy tạo nhịp.

- Sốc tim, hạ huyết áp nặng (huyết áp tâm thu <90 mmHg).

- Hen phế quản, bệnh phế quản mạn tính tắc nghẽn: có thể dùng loại chọn lọc cho tim vì không tác động đến các thụ thể β_2 nhưng vẫn phải thận trọng.

- Hội chứng Raynaud và rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

- Thể địa dễ bị hạ glucose máu.

- Suy thận: không dùng các thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu như atenolol, nadolol, sotalol và cả bisoprolol ...

- Suy gan nặng, bệnh não do gan: không dùng các chất đào thải chủ yếu qua gan như propranolol, metoprolol, timolol ...

- U tế bào ưa chrom.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Không dùng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú

Liều và cách dùng

- Dưới đây là liều thường dùng của một số chất ức chế thụ thể β:

Bảng 3.4. Liều dùng các chất ức chế thụ thể β

Thuốc	Biệt dược	Hàm lượng	Liều 24 giờ
Propranolol	Avlocardyl	40 mg	40 - 120 mg
Acebutolol	*Sectral*	200 mg	200 - 600 mg
Alprenolol	*Aptin*	50 mg	50 - 150 mg
Metoprolol	*Betaloc*	50 mg	50 - 150 mg
Oxprenolol	*Trasicor*	80 mg	80 - 240 mg
Pindolol	*Visken*	5 mg	5 - 15 mg
Sotalol	*Sotalol*	80 mg	80 - 240 mg

- Điều chỉnh liều để tần số tim vào khoảng 60 - 70 ck/phút. Giảm liều với người già.

- Phải theo dõi khi dùng nhóm thuốc này cho các bệnh nhân đái tháo đường đang được điều trị vì các dấu hiệu về hạ glucose máu có thể bị che lấp.

- Khi muốn ngừng các chất ức chế thụ thể β, phải giảm liều dần. Ngừng thuốc đột ngột dễ làm bệnh mạch vành tái phát nguy hiểm, nghiên cứu của Psaty và cs cho thấy ngay trên các bệnh nhân không có tiền sử bệnh mạch vành, việc ngừng thuốc đột ngột đã làm tăng đáng kể nguy cơ cơn đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim cấp (RR = 4,5, 95% CI 1,1 - 18,5, *JAMA 1990. 263: 1653-7).*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chú ý khi phối hợp thuốc:

- Với các nitrat: phối hợp thuốc này tốt vì các chất ức chế thụ thể β làm nhịp tim chậm lại, mức tiêu thụ oxy càng thấp hơn; tuy nhiên phải theo dõi huyết áp.

- Với các thuốc gây mê: ête cũng làm co thắt phế quản, fluotan càng làm tác dụng ức chế sức co bóp cơ tim của propranolol nặng thêm. Phải ngừng thuốc trước khi gây mê ít nhất 12 giờ.

- Với verapamil: verapamil càng làm giảm sức co bóp cơ tim nên không được dùng phối hợp.

CARVEDILOL

Carvedilol là chất ức chế cả các thụ thể giao cảm β lẫn α_1, ngoài ra còn có tác dụng chống oxy hóa rất mạnh và chống tăng sinh.

Biệt dược: *Dilatrend*, viên 12,5 - 25 - 50 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu nhanh qua đường uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 giờ.

- Chuyển hóa chủ yếu qua gan. Khả dụng sinh học 25%, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

- Thải trừ chủ yếu qua gan, một phần nhỏ qua thận.

- Thời gian bán thải 7 giờ.

Tính chất dược lý

- Do ức chế các thụ thể giao cảm β (cả β_1 lẫn β_2 lại không có hoạt tính giao cảm nội tại ISA) và α_1 (tỷ lệ α_1:β là 1:10 so với labetalol là 1:4), carvedilol làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ngăn chặn tác động xấu của catecholamin lên tế bào cơ tim và tổ chức dẫn truyền trong tim.

Trên thực nghiệm gây tắc mạch vành vĩnh viễn ở chuột và chó, gây tắc mạch vành tạm thời ở chó và lợn, thuốc làm giảm kích thước vùng hoại tử, giảm tổn thương mô học, giảm rối loạn nhịp thất và tử vong tốt hơn propranolol (Hamburger và cs, 1991; Bril và cs, 1992; Feuerstein và cs, 1993).

Carvedilol làm giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim, làm tăng khả năng gắng sức, kéo dài thời gian gắng sức toàn bộ và thời gian đoạn ST chênh xuống 1 mm ở những bệnh nhân có cơn đau thắt ngực ổn định.

Sự phối hợp 2 tác dụng ức chế các thụ thể β và α_1 làm tăng hiệu lực của thuốc và làm hạn chế các tác dụng phụ xấu của mỗi thứ, vì vậy thuốc ảnh hưởng ít đến tần số tim, ít gây hạ huyết áp tư thế, làm tăng hoặc duy trì được cung lượng tim, làm tăng cung lượng thận và độ lọc cầu thận (Abraham và cs, 1998), có ảnh hưởng tốt đến chuyển hóa lipid không như các chất ức chế thụ thể β đơn thuần, không có ảnh hưởng xấu đến chuyển hóa glucose.

- Thuốc có tác dụng chống tăng sinh tế bào ở cơ tim và thành mạch. Thuốc còn ngăn cản các tế bào cơ trơn di chuyển, hiện tượng này có tầm quan trọng trong việc hình thành mảng vữa xơ và hình thành nội mạc mới sau can thiệp mạch vành gây hẹp lòng mạch (Ohlstein và cs, 1993).

- Thuốc còn có tác dụng chống oxy hóa mạnh, đặc tính này không thấy có ở các chất ức chế thụ thể β đơn thuần: carvedilol trực tiếp bắt các gốc oxy tự do, ngăn ngừa peroxyd-hóa lipid trên các màng ở tim, não in vitro và in vivo, ngăn ngừa tiêu hao các chất chống oxy-hóa nội sinh như α-tocopherol (vitamin E), glutathion (GSH) trên các mô được đặt vào tình trạng stress oxy hóa, bảo vệ các tế bào nuôi cấy (nơron thần kinh và tế bào nội mạc) khỏi các tổn thương do gốc oxy tự do; thuốc còn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ức chế bạch cầu đa nhân trung tính sản sinh và phóng thích các gốc tự do (Yue và cs, 1992). Theo Feuerstein và cs (1993), tác dụng chống oxy hóa nằm trong phần cấu trúc carbazol của phân tử. Một số chất chuyển hóa của carvedilol cũng còn hoạt tính chống oxy-hóa mạnh hơn cả thuốc chính.

Chỉ định

- Suy mạch vành.

Nghiên cứu của Zehender và cs (1995) trên 116 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định được dùng carvedilol với liều 50 mg/ngày trong 48 giờ tại đơn vị chăm sóc tích cực cho thấy thuốc làm giảm số bệnh nhân có cơn đau, giảm tổng số cơn đau và thời gian đau so với nhóm placebo.

Nghiên cứu CHAPS *(Carvedilol Heart Attack Pilot Study, 1995)* trên 151 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cho thấy carvedilol dùng trong vòng 24 giờ sau khi đau ngực đã làm giảm có ý nghĩa tai biến tim mạch và bảo tồn chức năng tâm trương tốt hơn, đồng thời làm giảm tái cấu trúc cơ tim thể hiện giảm các kích thước buồng thất trái hơn so với placebo.

Tuy nhiên về dự phòng tái hẹp sau thủ thuật lấy mảng vữa xơ ở động mạch vành (atherectomy), nghiên cứu EUROCARE *(European Carvedilol Atherectomy Restenosis Trial, 2000)* trên 406 bệnh nhân được dùng carvedilol 25 mg x 2 lần/ngày trước 24 giờ cho tới 5 tháng sau thủ thuật có so sánh với placebo, theo dõi trung bình 26 tháng, kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về đường kính lòng mạch tối thiểu (1,99 ± 0,73 mm vs 2.00 ± 0,74 mm), về tỷ lệ tái hẹp trên phim chụp mạch (23,4% vs 23,9%) và về tỷ lệ bệnh nhân không có tai biến tim mạch (79,9% vs 78,1%).

Tác dụng phụ

- Choáng váng, chóng mặt, nhức đầu, rối loạn tiêu hóa nhẹ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Như với từng chất ức chế thụ thể giao cảm β và α_1.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- 2 ngày đầu, cho 12,5 mg x 2 lần/ngày; những ngày tiếp theo cho 25 mg x 2 lần/ngày. Sau ít nhất 2 tuần, căn cứ vào hiệu quả điều trị, có thể tăng liều nhưng không quá 100 mg/ngày.

Giảm liều với người già.

AMIODARON

Amiodaron là dẫn chất hydroxy-benzoylbenzofuran, được xếp vào nhóm III các thuốc chống loạn nhịp tim do kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực và điện thế hoạt động tế bào, ngoài ra còn ức chế dòng natri nhanh (như nhóm I), ức chế dòng calci chậm (như nhóm IV) và kìm hãm các thụ thể giao cảm α và β (như nhóm II). Thuốc cũng được dùng trong điều trị suy vành.

Biệt dược: *Cordarone*, viên 200 mg, ống tiêm 150 mg.

Dược động học

(xem trang 229)

Tính chất dược lý

- Do tính chất điện sinh lý, thuốc kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực và điện thế hoạt động tế bào làm nhịp tim chậm lại, hậu quả là giảm công và giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim. Cung lượng vành tăng nhẹ, sức co bóp cơ tim không thay đổi hoặc chỉ bị giảm nhẹ, cung lượng tim vẫn giữ được.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trên thực nghiệm, với các liều 3, 5 và 10 mg/kg thấy cung lượng tim không thay đổi, cung cấp oxy cho cơ tim tăng, công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim giảm.

- Do khả năng kìm hãm các thụ thể giao cảm α và β, thuốc làm giảm tác dụng của catecholamin thường tăng trong suy vành, làm giãn mạch ngoại vi kể cả động mạch vành và làm giảm sức cản ngoại vi.

Tác dụng phụ

- Khi bắt đầu dùng thuốc có thể có rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, mất đi khi giảm liều.

- Nhịp tim chậm lại, mức độ chậm phụ thuộc liều dùng; nếu có suy yếu nút xoang, tần số tim dễ giảm nhiều.

- Tăng vừa phải men transaminase gan, có thể có viêm gan.

. Rối loạn ở da trên những khu vực hở: ban đỏ, thay đổi sắc tố da. Không được phơi nắng.

- Dùng lâu dài, có thể có lắng đọng thuốc ở giác mạc thành quầng có màu, rối loạn chức năng tuyến giáp, dị cảm, run rẩy, chứng mất điều hoà (ataxie) kiểu tiểu não, bệnh phổi kẽ lan toả nhất là xơ phổi. Bệnh phổi xảy ra ở <1% số bệnh nhân, trước đây được cho là phụ thuộc với liều dùng, thường xảy ra với liều ≥400 mg/ngày nhưng gần đây, Vorperain và cs phân tích một số nghiên cứu thấy liều thấp cũng có thể gây nên tai biến về phổi *(J. Am. Coll. Cardiol. 1997. 30: 791-8).*

Chỉ định

- Dự phòng đột tử do rối loạn nhịp tim trên bệnh nhân suy mạch vành nhất là sau nhồi máu cơ tim.

Một số nghiên cứu đã được tiến hành theo hướng này.

. Nghiên cứu CAMIAT *(Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial, 1997)* trên 1.202 bệnh nhân sau

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhồi máu cơ tim có >10 ngoại tâm thu thất/giờ hoặc có 1 lần bị cơn nhịp nhanh thất, được dùng amiodaron so với placebo thấy thuốc làm giảm rối loạn nhịp tim trên Holter: ở tháng thứ 4 giảm 84% vs 35%, ở tháng thứ 8 giảm 86% vs 39%; về tử vong chung sau 2 năm thuốc làm giảm 21,2%, về tử vong do tim giảm 27,4% song sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê.

. Nghiên cứu EMIAT *(European Myocardial Infarction Trial, 1997)* trên 1.486 bệnh nhân cũng sau nhồi máu cơ tim có rối loạn chức năng thất trái (EF <40%) theo dõi trung bình 21 tháng thấy amiodaron cũng không làm thay đổi tử vong chung cũng như tử vong do tim nhưng có làm giảm số tử vong do loạn nhịp tim.

. Trên những bệnh nhân bị suy tim có rối loạn nhịp tim, tổng phân tích ATMA *(Amiodarone Trials Meta-Analysis, 1997)* dựa trên 13 nghiên cứu đã tiến hành với 6.553 bệnh nhân có EF trung bình 31% đồng thời có 18 ngoại tâm thu thất/giờ (89% có tiền sử nhồi máu cơ tim), theo dõi từ 6 tháng đến 4,5 năm thấy amiodaron làm giảm được 13% (p = 0,03) đến 15% (p = 0,081) tử vong chung tùy theo phương pháp toán thống kê, làm giảm 29% tử vong liên quan đến loạn nhịp (p = 0,0003).

Như vậy với bệnh nhân suy mạch vành có rối loạn nhịp tim, amiodaron là một thuốc có hiệu lực dự phòng đột tử do loạn nhịp, không làm tăng tử vong chung ngay cả cho các bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái, sử dụng an toàn hơn các thuốc chống loạn nhịp khác.

Chống chỉ định

- Nhịp chậm <50 ck/phút, dù là nhịp chậm xoang.
- Bloc xoang - nhĩ, bloc nhĩ - thất, đoạn QT kéo dài.
- Rối loạn chức năng tuyến giáp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Xơ phổi.

Không dùng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Liều khởi đầu: 400 - 600 mg mỗi ngày trong tuần đầu, liều duy trì: 100 - 300 mg mỗi ngày.

- Không nên dùng thuốc liên tục mà chỉ dùng 5 ngày mỗi tuần hoặc 20 ngày mỗi tháng, chia thành liều nhỏ trong ngày để tránh nguy cơ ứ đọng iod. Khi có tai biến thì ngừng thuốc hoặc giảm liều.

Đường tiêm chỉ dành cho các trường hợp nặng cấp cứu.

***Chú ý:** khi phối hợp amiodaron:*

- Với các chất ức chế thụ thể β, các chất ức chế calci càng làm nhịp tim chậm lại, hạ huyết áp.

- Với digitalis càng làm giảm tính dẫn truyền trong nhĩ và nút nhĩ-thất

- Với disopyramid, mexiletin, propafenon có thể gây xoắn đỉnh; với thuốc lợi tiểu dễ có xoắn đỉnh khi có giảm kali máu

IVABRADIN

Ivabradin là một thuốc mới được đưa vào điều trị bệnh mạch vành.

Biệt dược: *Procoralan,* viên 5 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu nhanh, hầu như hoàn toàn sau khi uống.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được trong khoảng 1 giờ nếu uống khi đói.

- Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 70%. Khả dụng sinh học đạt khoảng 40%.

- Chuyển hóa mạnh tại gan nhờ cytochrom P_{450} 3A4 (CYP3A4) và được đào thải qua nước tiểu và phân dưới dạng các chất chuyển hóa.

- Thời gian bán thải khoảng 2 giờ.

Tính chất dược lý

Ivabradin ức chế chọn lọc và đặc hiệu dòng vào I_f của nút xoang chịu trách nhiệm pha khử cực chậm của điện thế hoạt động tế bào nên làm giảm tần số tim. Do tác động này nên thuốc làm giảm công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim giúp cân bằng năng lượng cho cơ tim bị thiếu máu và cắt được cơn đau ngực; cũng do nhịp tim chậm lại nên thời gian tâm trương dài ra, thể tích tống máu tâm thu tăng, cải thiện được cung lượng mạch vành và giúp phân bố lại máu có lợi cho lớp dưới nội tâm mạc bị thiếu máu, giảm được tình trạng choáng váng của tế bào cơ tim.

Ivabradin làm chậm nhịp tim khi gắng sức như các chất ức chế thụ thể β nhưng lại không tác động trực tiếp đến sức co bóp cơ tim và chức năng của thất, không làm thay đổi có ý nghĩa dẫn truyền trong nhĩ, nhĩ - thất và trong thất, cũng không làm co thắt phế quản.

Về nhịp chậm xoang, các thăm dò thấy tần số tim giảm ít nếu tần số tim đã thấp khi nghỉ, và giảm tới một giới hạn nhất định (thường với liều 40 mg/ngày), liều cao hơn cũng không tiếp tục làm giảm tần số tim.

Tác dụng phụ

- Có thể có nhức đầu, choáng váng, mệt.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nhịp chậm xoang: 2 - 4% với liều <10 - 15 mg/ngày; tần số tim <40 ck/phút chỉ xảy ra trên 0,1% số bệnh nhân.

- Có thể xảy ra hiện tượng chói sáng (phosphen) tạm thời ở một vùng nhất định của thị trường do thuốc tương tác với dòng I_h ở võng mạc, dòng này rất giống với dòng I_f ở tim (dòng I_h tham gia vào độ phân giải tạm thời của hệ thị giác bằng cách làm giảm đáp ứng của võng mạc với xung ánh sáng chói), hiện tượng này thấy ở 14,5% số bệnh nhân khi thay đổi đột ngột cường độ ánh sáng, thường gặp trong vòng 2 tháng đầu tiên của điều trị, sau đó có thể gặp nhắc lại; có thể qua khỏi trong khi dùng thuốc và hết hẳn khi ngừng thuốc.

Chỉ định

- Suy mạch vành thể ổn định ở bệnh nhân có nhịp xoang bình thường mà có chống chỉ định hoặc không dung nạp với các chất ức chế thụ thể β.

Đã có một số nghiên cứu thăm dò hiệu lực của ivabradin và so sánh với một số thuốc khác:

- Nghiên cứu của Borer và cs (2004) trên 360 bệnh nhân có chứng đau thắt ngực thể ổn định được phân ra dùng ivabradin 2,5 - 5 hoặc 10 mg x 2 lần/ngày so sánh với placebo trong 2 tuần, rồi 10 mg x 2 lần/ngày trong 3 tháng cho tất cả các bệnh nhân, sau đó phân ra dùng 10 mg x 2 lần/ngày so sánh với placebo trong 1 tuần; kết quả cho thấy trong 2 tuần đầu thuốc đã chậm nhịp tim cả khi nghỉ và khi gắng sức, kéo dài thời gian xuất hiện đoạn ST chênh xuống dưới đường đẳng điện 1 mm trên điện tâm đồ ($p < 0,016$) và thời gian xuất hiện cơn đau ngực ($p < 0,05$), các kết quả này tăng với liều dùng và được duy trì trong cả giai đoạn 2, số cơn đau ngực giảm từ 4,14 cơn xuống 0,95 cơn/tuần ($p < 0,001$), lượng nitrat sử dụng cũng giảm; sang giai đoạn 3, kết quả vẫn duy trì ở nhóm tiếp tục dùng ivabradin, ngược lại các thông số trở về như cũ ở nhóm placebo *(Circulation 2003, 107, 817-23)*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nghiên cứu của Ruzyllo và cs (2004) trên 1.195 bệnh nhân dùng ivabradin so sánh với amlodipin *(Eur. Heart J. 2004. 25: abstr. 878),* nghiên cứu INITIATIVE *(International Trial of the Antianginal effects of Ivabradine, 2004)* trên 939 bệnh nhân dùng ivabradin so sánh với atenolol đều cho thấy ivabradin cho kết quả tốt hơn hoặc ít nhất tương đương với 2 thuốc về chống cơn đau thắt ngực và chống thiếu máu cơ tim.

Chống chỉ định

- Nhịp tim chậm <60 ck/phút, bloc nhĩ - thất độ II và III, hội chứng suy yếu nút xoang, rối loạn nhịp tim

- Hạ huyết áp, sốc tim, hội chứng mạch vành cấp, suy tim từ độ III theo NYHA

- Suy gan nặng, suy thận nặng.

Không dùng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú, trẻ em và vị thành niên. Thận trọng dùng cho bệnh nhân viêm võng mạc sắc tố, bệnh nhân có QT kéo dài trên điên tâm đồ.

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng 5 mg x 2 lần/ngày; sau 2 tuần có thể tăng liều lên 7,5 mg x 2 lần/ngày, uống trong bữa ăn. Giảm liều ở người già.

Ngừng thuốc khi tần số tim <50 ck/phút hoặc khi có các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm như choáng váng, mệt mỏi, tụt huyết áp ...

Chú ý khi phối hợp thuốc với:

- Verapamil, diltiazem càng làm chậm nhịp tim.

- Các thuốc làm kéo dài đoạn QT: quinidin, amiodaron, sotalol, disopyramid, erythromycin tiêm tĩnh mạch ...

- Các chất gây cảm ứng CYP3A4 như rifampicin, barbiturat, phenytoin ... làm giảm nồng độ và hiệu lực của thuốc.

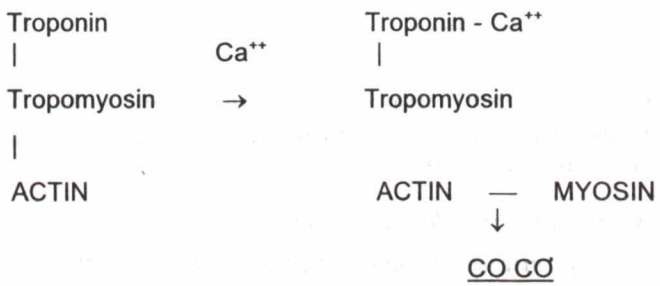
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CÁC CHẤT ỨC CHẾ CALCI

Các chất ức chế calci còn được gọi là *các chất đối kháng calci*, được Fleckenstein và cs phát hiện năm 1963 vì có khả năng ức chế chọn lọc quá trình co cơ do tác động đến ion Ca^{++} được dùng điều trị suy mạch vành từ những năm 1970.

Những hiểu biết về sinh lý co cơ cho thấy ion Ca^{++} có vai trò quan trọng trong quá trình này:

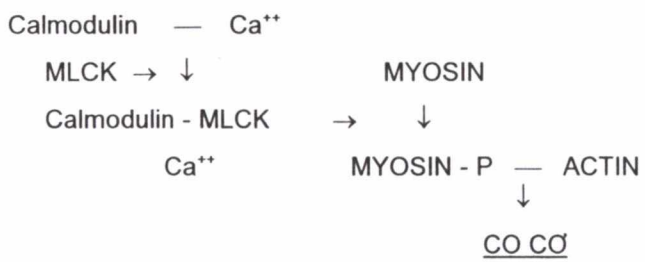
- *Tại tim:* kích thích lan tới màng tế bào cơ tim làm cho tính thấm của màng bị thay đổi, ion Na^{+} từ ngoài ồ ạt vào trong tế bào tạo nên sóng khử cực trên điện thế hoạt động tế bào; sau khử cực là giai đoạn tái cực, ở đầu giai đoạn này các kênh calci phụ thuộc điện thế VOC (Voltage Operated Channels) được mở để đưa ion Ca^{++} từ ngoài vào, lưới cơ tương được kích thích phóng thích thêm ion Ca^{++} dự trữ vào trong bào tương để tới các bó tơ cơ; tại đó, ion Ca^{++} gắn với troponin C của phức hợp troponin-tropomyosin và làm thay đổi cấu trúc không gian của phức hợp, hậu quả là làm bộc lô actin, tạo điều kiện cho myosin tiếp xúc với actin làm co các sợi cơ tim:



- *Tại thành mạch:* ion Ca^{++} liên kết với calmodulin là một calciprotein (giống troponin về mặt hóa học) trở thành một phức hợp để hoạt hóa MLCK (Myosin Light Chain Kinase), sự

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hoạt hoá này làm cho myosin được phosphoryl hoá trở thành dạng có hoạt tính, lúc này myosin mới kết hợp được với actin và làm co các sợi cơ thành mạch.



Các chất ức chế calci tác động đến hoạt động của ion này làm cản trở quá trình co cơ, dẫn đến hậu quả là làm giảm sức co bóp cơ tim, giãn cơ trơn thành mạch.

Các nghiên cứu cho đến nay đều thấy rõ tác dụng của các chất ức chế calci trong bệnh suy mạch vành:

- *Đối với động mạch vành:* làm giãn mạch, làm mất cả yếu tố co thắt mạch (spasme), yếu tố này có vai trò ngày càng rõ trong lâm sàng.

- *Đối với cơ tim:* làm giảm sức căng thành thất trái, giảm sức cản ngoại vi, giảm sức co bóp của cơ tim và làm chậm nhịp tim, qua đó làm giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim.

Gần đây, một số nghiên cứu với các chất ức chế calci nhất là với các dihydropyridin như nifedipin, isradipin, amlodipin, lacidipin in vitro và in vivo cho thấy các thuốc đó cũng đã can thiệp vào cả những rối loạn chức năng của các tế bào nội mạc thành các mạch máu, tham gia phục hồi chức năng thành mạch và cản trở sự hình thành và sự phát triển mảng vữa xơ động mạch (Henry và cs, 1981; Haller và cs, 1995; Paoletti và cs, 1996 ...).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các kênh calci

Bảng 3.5. Các kênh calci

Tế bào	Chức năng	Typ T	Typ L
Cơ trơn thành mạch	Co mạch	+	++
Nút xoang	Tạo nhịp	+++	+
Cơ tim	Co bóp cơ tim	+/-	+++

Có ít nhất 6 loại kênh calci, các kênh typ L gặp ở các tế bào cơ tim và cơ trơn thành mạch, các kênh typ T gặp ở các tế bào hệ dẫn truyền như nút xoang, nút nhĩ - thất ...

Các chất ức chế calci nói chung tác động lên các kênh typ L, riêng mibefradil tác động chọn lọc lên các kênh typ T.

Phân loại các chất ức chế calci

A. Các chất ức chế không đặc hiệu dòng calci chậm:

- Diphenylalkylamin: cinnarizin *(Sureptil)*, flunarizin *(Sibelium)*, lidoflazin *(Clinium)*.

- Các chất khác: bepridil *(Cordium)*, perhexilin *(Pexid)*.

B. Các chất ức chế đặc hiệu dòng calci chậm:

- Phenylalkylamin: verapamil *(Isoptin)*

- Benzothiazepin: diltiazem *(Tildiem)*

- Dihydropyridin: nhóm này có nhiều thuốc như nifedipin *(Adalate)*, amlodipin *(Amlor)*, felodipin *(Plendil)*, isradipin, *(Icaz)*, nicardipin *(Loxen)* ...

(bảng 3.6)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 3.6. Phân loại các chất ức chế calci

Nhóm	Thế hệ 1	Thế hệ II
Phenylalkylamin ĐM < T	Verapamil *(Isoptin)*	
Dihydropyridin ĐM >> T	Nifedipin *(Adalate)*	Amlodipin *(Amlor)* Felodipin *(Plendil)* Isradipin *(Icaz)* Lacidipin *(Lacipil)* Lercanidipin *(Zanedip)* Manidipin *(Madiplot)* Nicardipin *(Loxen)* Nimodipin *(Nimotop)* Nitrendipin *(Baypress)* ...
Benzothiazepin ĐM = T	Diltiazem *(Tildiem)*	
Mibefradil		Mibefradil *(Posicor)*

(Ghi chú : ĐM = tác dụng trên động mạch, T = tác động trên tim. Một số tác giả đã xếp amlodipin, lacidipin và lercanidipin và thế hệ 3))

Chỉ định trong bệnh mạch vành

Hiện nay, chỉ định chính của các chất ức chế calci trong bệnh mạch vành đã được xác định:

- Đau thắt ngực thể ổn định: các chất ức chế calci không cắt cơn đau nhanh như nitroglycerin nhưng làm giảm hẳn số cơn đau ngực, làm tăng khả năng gắng sức, chống co thắt mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Đau thắt ngực thể không ổn định: các chất ức chế calci thường được khuyên dùng phối hợp với các nitrat hoặc các chất ức chế thụ thể β để cắt cơn đau và dự phòng tái phát.

- Thể Prinzmetal: thể này do co thắt động mạch vành nên chỉ định dùng các chất ức chế calci là hợp lý.

- Nhồi máu cơ tim: một số thuốc đã được dùng song hiệu quả chưa thấy rõ; phân tích của Held trên 22 nghiên cứu với khoảng 18.000 bệnh nhân được dùng thuốc vài giờ đến vài ngày sau khởi phát bệnh (nifedipin với 9.400 bệnh nhân, diltiazem với 3.100 bệnh nhân, verapamil với 3.500 bệnh nhân, lidoflazin với 1.800 bệnh nhân) cho thấy các chất ức chế calci không làm thay đổi tử vong (9,8% vs 9,3%) cũng như tái phát nhồi máu cơ tim (4,2% vs 4,6%) so với chứng *(Br. Med. J. 1989. 299: 1187-92)*. Do chưa chứng minh được hiệu lực nên các chất ức chế calci chưa được chỉ định trong nhồi máu cơ tim cấp.

Bảng 3.7. Tác động của các chất ức chế calci

	Trong suy mạch vành				Chỉ định khác	
Các chất ức chế calci	Giãn mạch ngoại vi	Giãn mạch vành	Giảm co bóp cơ tim	Làm nhịp chậm	Chống loạn nhịp	Hạ huyết áp
Verapamil	++	+++	++	--	+	±
Diltiazem	++	+++	+	-	+?	±
Dihydropyr.	+++	+++	+	+	-	+
Bepridil	+	?	+	-	?	?
Perhexilin	+	+	+	-	-	-
Prenylamin	+	+	+	--	-	-

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ngoài suy mạch vành, các chất ức chế calci cũng đã được dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp, verapamil và diltiazem còn được dùng trong điều trị rối loạn nhịp tim.

VERAPAMIL

Verapamil, ngoài chỉ định trong điều trị rối loạn nhịp tim và tăng huyết áp, còn được dùng trong suy mạch vành.

Biệt dược: *Isoptin* viên 40 - 120 mg, SR 240 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu nhanh và gần hoàn toàn (>90%) qua đường tiêu hóa; nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 - 2 giờ, với dạng SR là 4 - 6 giờ. .

- Liên kết với protein huyết tương tới 90%.

- Chuyển hóa kỳ đầu ở gan rất mạnh bởi nhiều thành phần của hệ cytochrom P-450 trong đó có CYP 3A4 và cho nhiều dẫn chất, trong số đó chỉ có N-demethyl-verapamil (hay norverapamil) là có hoạt tính và có nồng độ cao trong máu tương tự như verapamil. Khả dụng sinh học 20 - 35%.

- Đào thải chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa 70 - 90% trong nước tiểu, 8 - 20% trong phân.

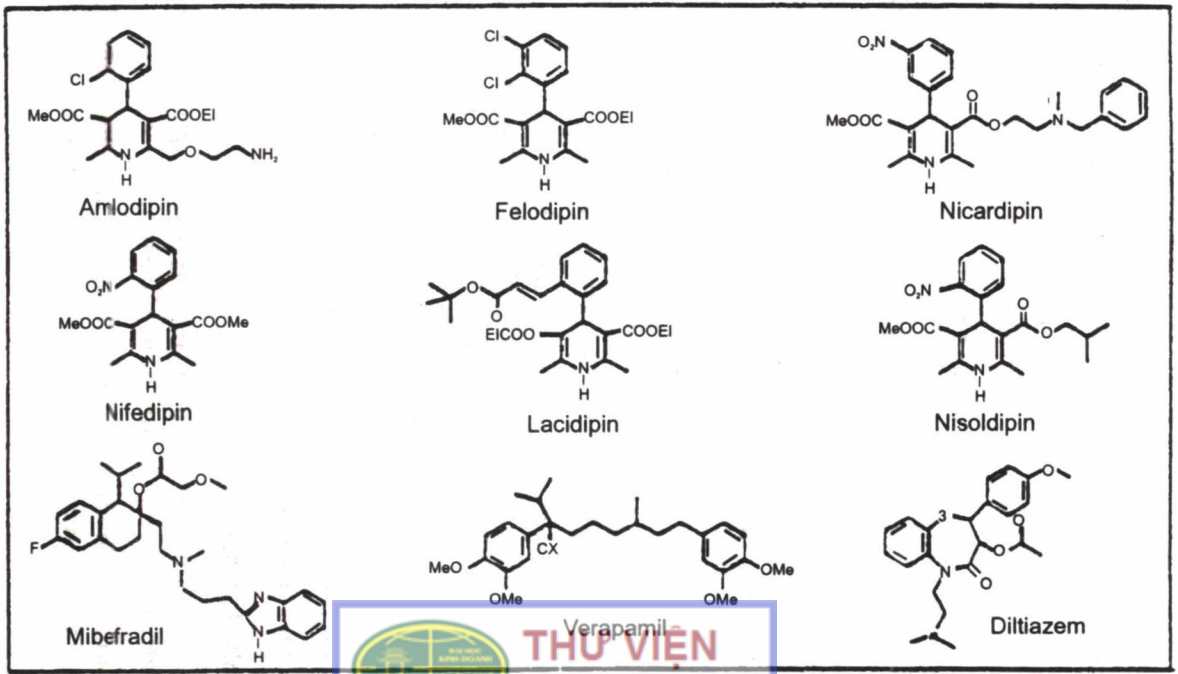
- Thời gian bán thải 3 - 7 giờ, với dạng SR là 11 giờ.

Tính chất dược lý

- Làm giảm sức co bóp cơ tim, tuy vậy cung lượng tim vẫn giữ được do giãn mạch làm giảm sức cản ngoại vi.

- Làm giảm hoạt động của nút xoang, làm chậm dẫn truyền và kéo dài thời gian trơ ở nút nhĩ-thất, nhịp tim bị chậm lại.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim vì vậy giảm nhiều.

- Làm giãn động mạch kể cả động mạch vành, dẫn đến giảm sức cản ngoại vi, tăng cung lượng vành; tác dụng này kéo dài, rất tốt cho những thể có cơn đau thắt ngực do co thắt động mạch vành. Thuốc còn làm tăng cung lượng thận.

Giảm nhu cầu oxy của cơ tim và tăng cung lượng vành sẽ cắt được cơn đau thắt ngực. Verapamil còn làm giảm nồng độ catecholamin trong huyết tương (Halperin và cs, 1993).

- Một số nghiên cứu in vitro và in vivo cho thấy verapamil cũng có khả năng ức chế tiểu cầu kết tập, dự phòng huyết khối (Lacoste và cs, 1994).

Tác dụng phụ

- Về tiêu hóa: chủ yếu là táo bón, hay xảy ra ở người già.

- Trạng thái kích thích, hạ huyết áp, phù ngoại vi, nhịp tim chậm, bloc nhĩ - thất.

- Suy tim nặng hơn nếu chức năng co bóp cơ tim đã bị giảm.

Chỉ định

- *Suy mạch vành*, nhất là khi có tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim kèm theo.

Nghiên cứu APSIS *(Angina Prognosis Study in Stockholm, 1995)* trên 809 bệnh nhân có chứng đau thắt ngực thể ổn định được phân ra dùng verapamil LP 240 mg x 2 lần/ngày hoặc metoprolol 200 mg/ngày, theo dõi trong khoảng 3,4 năm thấy cả 2 thuốc đều có hiệu lực tốt, các tỷ lệ tử vong, tai biến tim mạch và sự dung nạp của 2 thuốc gần như nhau (29,3% vs 30,8%), riêng với số bệnh nhân có tăng huyết áp kèm theo thì kết quả của verapamil thấy tốt hơn.

- *Nhồi máu cơ tim:* verapamil đã được thăm dò trong một số nghiên cứu:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

. Nghiên cứu DAVIT I *(Danish Verapamil Infarction Trial I, 1984)* trên 1.436 bệnh nhân được dùng sớm verapamil tiêm tĩnh mạch 0,1 mg/kg rồi chuyển sang uống 120 mg x 2 - 3 lần/ngày trong 6 tháng thấy thuốc làm giảm tử vong so với placebo nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê (12,8% vs 13,9% ở tháng thứ 6; 15,2% vs 16,4% ở tháng thứ 12); về tác dụng phụ, verapamil làm tăng tỷ lệ bị suy tim, nhịp chậm xoang, bloc nhĩ - thất độ II, III ($p<0,001$).

. Nghiên cứu DAVIT II (1990) trên 1.775 bệnh nhân dùng verapamil muộn hơn, 7 - 15 ngày sau nhồi máu cơ tim, liều 120 mg, 2 - 3 lần/ngày so sánh với placebo, theo dõi trung bình 16 tháng, thấy thuốc cũng làm giảm tử vong chung nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê (11,1% vs 13,8%), làm giảm tử vong và tái phát nhồi máu cơ tim (18% vs 21,6%, $p = 0,03$); riêng với các bệnh nhân không bị suy tim thì verapamil làm giảm rõ tử vong (7,7% vs 11,8%, $p = 0,02$) và tai biến nặng (14,6% vs 19,7%, $p = 0,01$); với các bệnh nhân có suy tim, không có sự khác biệt về tử vong (17,9% vs 17,5%) và tai biến nặng (24,9% vs 24,9%). Nghiên cứu CRIS *(Calcium antagonisst Reinfarction Italian Study, 1996)* trên 1,073 bệnh nhân dùng verapamil chậm với liều 120 mg x 3 lần/ngày 7 - 21 ngày sau nhồi máu cơ tim cũng không thấy sự khác biệt so với placebo về tử vong chung (5,6% vs 5,4%), tử vong do tim (4% vs 4,1%), về tái phát nhồi máu cơ tim (7,3% vs 9%)

Hiện nay, do có nhiều thuốc khác có hiệu lực rõ hơn và ít có tác dụng phụ, verapamil ít được chú ý trong bệnh mạch vành, nhất là trong nhồi máu cơ tim cấp.

Thuốc còn được dùng trong dự phòng rối loạn nhịp tim hay xảy ra trên bệnh nhân suy mạch vành và trong điều trị bệnh tăng huyết áp.

Chống chỉ định

- Nhịp chậm <50 ck/phút, bloc nhĩ - thất, bloc xoang - nhĩ, hội chứng suy yếu nút xoang.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Hạ huyết áp <100 mmHg.

- Suy tim.

Liều và cách dùng

- Uống với liều 40 - 120 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần, có thể tăng lên 240 - 360 mg/ngày. Với dạng phóng thích chậm chỉ cần uống 1 lần/ngày.

- Ngừng thuốc đột ngột có thể làm tái phát cơn đau ngực .

Chú ý:

- Thận trọng khi dùng phối hợp với các chất ức chế thụ thể β vì làm tăng rối loạn dẫn truyền (nhịp chậm nhiều hơn, ngừng xoang...), giảm co bóp cơ tim

.- Verapamil ức chế P-glycoprotein là chất mang digoxin nên làm tăng nồng độ digoxin trong máu.

DILTIAZEM

Diltiazem được dùng trong điều trị suy mạch vành.

Biệt dược: *Tildiem, Herbesser,* viên 30 - 60 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu >90%, nhanh qua đường tiêu hoá, xuất hiện trong máu 30 phút sau khi uống, nồng độ đỉnh đạt được sau 3 - 5 giờ.

- Trong máu, thuốc liên kết tới 80 - 85% với protein; qua gan được chuyển hóa mạnh. Khả dụng sinh học 40 - 50%.

- Đào thải chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa, 65% qua mật và 35% qua nước tiểu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thời gian bán thải vào khoảng 4,5 giờ.

Tính chất dược lý

- Trên điện sinh lý tế bào, thuốc làm giảm độ dốc khử cực tâm trương chậm, nâng cao điện thế ngưỡng, kéo dài dẫn truyền trong nút nhĩ - thất, vì vậy làm chậm nhịp tim, dẫn đến giảm công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim.

- Trên lâm sàng, thuốc làm giảm nhẹ sức co bóp cơ tim và làm giãn mạch ngoại vi, đặc biệt là làm giãn các động mạch vành lớn do vậy làm tăng cung lượng vành, làm phát triển tuần hoàn bàng hệ và phân bố lại máu trong các lớp cơ tim, như vậy tăng mức cung cấp oxy cho cơ tim.

- Diltiazem còn có tác dụng chống rối loạn nhịp tim, điểm tác động là ở nút nhĩ - thất (vùng nối tiếp).

Tác dụng phụ

- Nhịp tim chậm lại.

- Phù nhẹ chi dưới do giãn mạch ngoại vi, nổi ban ở da.

- Đôi khi đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ hoặc mất ngủ, rối loạn tiêu hóa, rát thượng vị, khô miệng, mệt mỏi.

- Có thể có tăng các men gan.

Chỉ định

- *Suy mạch vành:* do tác dụng làm giãn mạch, làm chậm nhịp tim và làm giảm nhẹ sức co bóp cơ tim nên thuốc đã được chỉ định dùng trong thể ổn định và thể thầm lặng; một số nghiên cứu cho thấy diltiazem dùng đơn thuần có hiệu lực tương đương với propranolol, amlodipin trong thể ổn định, nếu phối hợp thì hiệu lực lại tốt hơn như nghiên cứu CAPE II *(Circadian Anti-ischemia Program in Europe II, 2002)* trên

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

513 bệnh nhân suy mạch vành ở thể ổn định được phân ra dùng diltiazem 180 - 360 mg/ngày, hoặc amlodipin 5 - 10 mg/ngày, hoặc phối hợp 2 thuốc trong 14 tuần; kết quả cho thấy cả diltiazem lẫn amlodipin đều làm giảm cơn đau kể cả khi gắng sức, sự phối hợp 2 thuốc càng có hiệu lực tốt hơn ($p < 0,0001$).

Với thể không ổn định, diltiazem cần được dùng phối hợp với các chất ức chế thụ thể giao cảm β, các chất chống kết vón tiểu cầu ...

- *Nhồi máu cơ tim:* đã có một số nghiên cứu được tiến hành với diltiazem:

. Nghiên cứu MDPIT *(Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial, 1988)* trên 2.466 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có tuổi trung bình 58, được phân ra dùng diltiazem 60 mg x 4 lần/ngày có so sánh với placebo (58% còn được dùng các chất nitrat, 55% còn được dùng các chất ức chế thụ thể β), theo dõi 12 - 52 tháng thấy diltiazem làm giảm 11% nguy cơ tái phát và tử vong do tim song chưa đủ ý nghĩa thống kê, không làm thay đổi tử vong chung (13,5% vs 13,4%); thuốc có tác dụng không tốt nếu bệnh nhân bị giảm chức năng tâm thu hoặc tâm trương thất trái.

. Nghiên cứu INTERCEPT *(Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombosis, 1998)* trên 874 bệnh nhân tuổi trung bình 57 bị nhồi máu cơ tim cấp không có rối loạn chức năng thất trái đã được dùng thuốc tiêu huyết khối streptokinase hoặc rt-PA, sau đó được phân ra dùng diltiazem 300 mg/ngày hoặc placebo, kết quả theo dõi đến tháng thứ 6 cho thấy diltiazem đã làm giảm 23% tai biến tim mạch kể cả tử vong tuy chưa đủ ý nghĩa thống kê (23% vs 30%, $p = 0,07$)..

Trên thực tế, diltiazem thường được chỉ định trong chứng đau thắt ngực thể ổn định, ít được dùng cho các bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Nhịp chậm <50 ck/phút, hội chứng suy yếu nút xoang, bloc xoang - nhĩ, bloc nhĩ - thất độ II, III.

- Suy tim.

Không dùng cho phụ nữ có thai, đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Liều dùng thông thường là 30 - 60 mg x 2 - 3 lần/ngày.

Nếu phải ngừng thuốc thì giảm liều từ từ, theo dõi các triệu chứng khi ngừng thuốc.

***Chú ý** khi phối hợp thuốc:*

- Thuốc ức chế thụ thể β làm tăng rối loạn dẫn truyền (nhịp chậm nhiều hơn, ngừng xoang...), giảm co bóp cơ tim.

- Các nitrat, các chất ức chế thụ thể α dễ gây tụt huyết áp.

- Diltiazem làm tăng nồng độ cyclosporin, carbamazepin, theophyllin trong huyết tương, cimetidin, ranitidin làm tăng nồng độ diltiazem trong huyết tương.

NIFEDIPIN

Nifedipin là chất đầu tiên của nhóm dihydropyridin được đưa vào lâm sàng điều trị suy mạch vành từ 1969.

Biệt dược: *Adalate, nang 10 mg, viên LA 30 mg.*

Dược động học

- Thuốc được hấp thu tới >90% qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 0,5 - 1 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thuốc liên kết với protein huyết tương tới 90 - 95%, gan chuyển hóa gần hoàn toàn nhờ hệ cytochrom P-450 thành những chất không có hoạt tính. Khả dụng sinh học khoảng 45 - 68%.

- Đào thải 85% trong nước tiểu, 15% trong phân.

- Thời gian bán thải 2 - 3 giờ.

Tác dụng của thuốc xuất hiện nhanh: 2 - 3 phút nếu ngậm dưới lưỡi, 10 phút nếu uống, kéo dài khoảng 6 giờ.

Dạng phóng thích chậm LA được hấp thu từ từ, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 6 - 8 giờ, thời gian bán thải dài 16 - 18 giờ, nồng độ thuốc trong huyết tương ở tình trạng cân bằng đạt được sau 2 - 3 ngày.

Tính chất dược lý

Các nghiên cứu về huyết động cho thấy:

- Thuốc làm giãn mạch ngoại vi nhiều, chống co thắt mạch nên làm giảm sức cản ngoại vi, giảm sức căng thành thất trái, giảm huyết áp, như vậy làm giảm hậu gánh, giảm công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim.

Động mạch vành cũng được giãn ra, không những động mạch nhỏ trong thành mà cả những động mạch vành lớn, các mạch nối với hậu quả là sức cản động mạch vành giảm và cung lượng tăng làm cho vùng cơ tim bị thiếu máu được cung cấp máu nhiều hơn; trên thực nghiệm, cung lượng mạch vành đã tăng tới gần 2 lần sau 10 - 25 phút và kéo dài quá 2 giờ rưỡi (Vater và cs, 1975).

- Sức co bóp cơ tim in vitro bị giảm nhẹ nhưng trên bệnh nhân thường lại tăng nhẹ cùng với tăng cung lượng tim do phản xạ giao cảm. Tần số nhịp tim có thể tăng cũng do phản xạ giao cảm tới 10%.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Khác với các chất ức chế calci khác, nifedipin có tác dụng chọn lọc trên các tế bào co cơ (ngoài các động mạch), không có tác động đến các tế bào nút nhĩ - thất (Taira và cs, 1974) nên không làm ảnh hưởng đến dẫn truyền thần kinh trong tim.

Nifedipin cải thiện chức năng thận, làm tăng dòng máu vào thận, tăng độ lọc cầu thận và làm tăng thải niệu.

Thuốc không ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin, không tác động đến chuyển hóa của glucose và lipid.

Tác dụng phụ

- Đau đầu, bừng nóng mặt, có thể chóng mặt.

- Nhịp tim nhanh, huyết áp giảm, phù nhẹ chi dưới.

- Đôi khi buồn nôn, đầy bụng, ỉa lỏng, ngứa, nổi mẩn, tăng các men gan, tăng sản lợi, đau cơ, rối loạn thị giác.

Các biểu hiện này xảy ra chủ yếu trong thời gian đầu và chỉ tạm thời, bệnh nhân thường không phải ngừng thuốc.

Chỉ định

Nifedipin được chỉ định dùng trong điều trị :

- *Suy mạch vành:*

. *Thể ổn định và thể Prinzmetal:* nhiều nghiên cứu ngay từ cuối thập kỷ 70 đều cho thấy thuốc cắt được cơn đau ngực tuy không nhanh như nitroglycerin nhưng làm giảm hẳn số cơn đau ngực, làm tăng khả năng gắng sức, cho phép bệnh nhân chịu được mức gắng sức cao hơn (Moskowitz và cs, 1979; Stone và cs, 1980; Muellercs và cs, 1981 ...).

Tuy nhiên theo dõi lâu dài thì thấy nifedipin dạng phóng thích nhanh có ảnh hưởng không tốt đối với tử vong: nghiên cứu INTACT *(International Nifedipine Trial on Anti-Atherosclerotic Therapy, 1990)* trên 348 bệnh nhân có tổn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thương hẹp mạch vành khi chụp X quang được dùng nifedipin liều 5 mg x 3 lần/ngày tăng dần lên 20 mg x 4 lần/ngày so sánh với placebo, theo dõi trong 36 tháng, thấy thuốc làm tăng tử vong do tim (2,4% vs 0,8%), tăng tỷ lệ tổn thương vữa xơ hẹp tiến triển ≥20% (12% vs 9%), tuy có làm giảm 28% tổn thương vữa xơ mới (0,59 vs 0,82 tổn thương mới/bệnh nhân, p = 0,034).

Các nghiên cứu dùng dạng phóng thích chậm lại thấy thuốc có tác dụng tốt đối với tử vong: nghiên cứu TIBET *(Total Ischaemic Burden European Trial, 1996)* trên 682 bệnh nhân tuổi 40 - 79 ở thể ổn định, dùng nifedipin SR phóng thích chậm (20 mg x 2 lần/ngày), atenolol (50 mg x 2 lần/ngày) và phối hợp 2 thuốc (20/50 mg x 2 lần/ngày), theo dõi 1 năm thấy các thuốc dùng riêng hay phối hợp đều cải thiện khả năng gắng sức, giảm tái phát, giảm tai biến tim mạch kể cả tử vong (11,2% với nifedipin SR, 12,8% với atenolol và 8,5% với phối hợp 2 thuốc khi so sánh với placebo).

Tuy nhiên, nghiên cứu ACTION *(A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS, 2004)* trên 7.665 bệnh nhân ở độ tuổi 63,5 được chẩn đoán ở thể ổn định, có phân số tống máu thất trái ≥40% được phân ra dùng nifedipin GITS 30 - 60 mg/ngày hoặc placebo trong trung bình 4,9 năm lại thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tiêu chí chung bao gồm tử vong chung và các tai biến tim mạch (4,6/100 bệnh nhân-năm vs 4,75/100 bệnh nhân-năm, p = 0,54).

. *Thể không ổn định:* Antman và cs (1980) trên 127 bệnh nhân đã dùng các thuốc khác không kết quả, thấy nifedipin cắt cơn đau ở 63% số bệnh nhân và làm giảm ít nhất một nửa số cơn đau đột ngột trên 90% số bệnh nhân. Nhiều tác giả khác cũng đều có nhận xét tương tự (Hugenholtz và cs; Moses và cs, 1981; Shick và cs, 1982).

Tuy vậy cũng như với thể ổn định, các nghiên cứu thấy khi dùng lâu dài, nifedipin dạng phóng thích nhanh vẫn có tác

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

động không tốt đến tỷ lệ tử vong. Nghiên cứu HINT *(Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial, 1986)* trên 515 bệnh nhân tuổi ≤70 có cơn đau thắt ngực không ổn định, ngoài các thuốc quy ước được phân ra dùng nifedipin 60 mg/ngày chia làm 6 lần và/hoặc metoprolol 100 mg x 2 lần/ngày hoặc placebo, theo dõi 48 giờ; kết quả cho thấy nifedipin làm tăng 50% nguy cơ bị nhồi máu cơ tim, tăng số lượng và thời gian của cơn đau so với placebo, tình trạng này không thấy khi dùng phối hợp với metoprolol. Held và cs khi phân tích 6 nghiên cứu trên khoảng 1.100 bệnh nhân dùng các chất ức chế calci chủ yếu là nifedipin (lúc này chỉ có ở dạng phóng thích nhanh) kết luận loại thuốc này không làm giảm nguy cơ tiến triển thành nhồi máu cơ tim cũng như tử vong *(Br. Med. J. 1989. 299: 1187-92)*.

- *Nhồi máu cơ tim:* Muller và cs (1984) trong một nghiên cứu thấy nifedipin không làm thu hẹp được kích thước ổ hoại tử, tử vong lại thấy cao hơn so với placebo. Các nghiên cứu Na-uy *(Norwegian Nifedipine Multicenter Trial, 1984)*, TRENT *(Trial of Early Nifedipine Treatment, 1986)*, SPRINT I *(Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial, 1988)*, SPRINT II *(1988)* đều cho những kết quả tương tự. Nghiên cứu SPRINT I đã được tiến hành trên 2.149 bệnh nhân, dùng Adalate 30 mg/ngày từ ngày 7 - 21 sau nhồi máu cơ tim cấp, có placebo, theo dõi trung bình 10 tháng thấy nifedipin không làm thay đổi tỷ lệ tử vong (5,8% vs 5,7%) và tái phát nhồi máu cơ tim không tử vong (4,4% vs 4,8%). Nghiên cứu SPRINT II được tiếp tục trên 1.358 bệnh nhân dùng Adalate 60 mg/ngày sớm hơn (≤48 giờ sau khi bị bệnh trong 25%, ≤3 giờ trong 75% số bệnh nhân) đã phải dừng lại vì thấy tăng tỷ lệ tử vong so với placebo (15,8% vs 13,3%). Scottlieb và cs (1988) thấy thuốc có làm giảm diện hoại tử trên bệnh nhân có EF >35% nhưng chưa có sự khác biệt về lâm sàng so với placebo.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Những nghiên cứu cho kết quả không tốt trên đều dùng nifedipin dạng phóng thích nhanh, có tác dụng ngắn hạn. Opie (2005) cho rằng dạng phóng thích nhanh đã làm cho các tiểu động mạch giãn nhanh gây phản xạ giao cảm làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim, không có lợi cho các bệnh nhân bị suy mạch vành. Như vậy chỉ nên dùng dạng phóng thích chậm trong bệnh này.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

- Tình trạng huyết động không ổn định vì dễ gây hạ huyết áp.

- Suy tim.

- Bệnh cơ tim tắc nghẽn.

Thận trọng dùng cho bệnh nhân suy gan. Không dùng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Chỉ nên dùng dạng nifedipin LA phóng thích chậm, liều 30 - 60 mg/ngày.

Chú ý khi phối hợp thuốc:

- Nifedipin làm tăng tác dụng các thuốc chữa tăng huyết áp nên cần giảm liều khi có phối hợp thuốc.

- Nifedipin có thể làm tăng nồng độ digoxin, phenytoin, cyclosporin trong huyết tương, cimetidin làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nifedipin.

- Corticoid, tetracosactid (trừ hydrocortison) làm giảm tác dụng hạ huyết áp do giữ nước và natri.

Các chất chống trầm cảm imipramin và an thần kinh làm giảm tác dụng hạ huyết áp và dễ gây hạ huyết áp khi đứng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

AMLODIPIN

Amlodipin thuộc nhóm dihydropyridin thế hệ II, Toyooka và Nayler (1996) lại xếp vào thế hệ III do khả dụng sinh học cao và thời gian bán thải dài hơn các thuốc thế hệ II.

Biệt dược: *Amlor,* viên 5 mg.

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thu hoàn toàn nhưng chậm, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau uống 6 - 12 giờ.

- Trong máu, thuốc liên kết tới 97% với protein.

- Chuyển hóa mạnh tại gan thành các chất không có hoạt tính. Khả dụng sinh học 64 - 80%.

- Khoảng 10% thuốc nguyên vẹn và 60% chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu, một phần nhỏ qua phân (25%).

- Thời gian bán thải dài 35 - 50 giờ nên chỉ cần cho thuốc 1 lần trong ngày.

Nồng độ thuốc trong huyết tương ở tình trạng cân bằng đạt được sau 7 - 8 ngày.

Tính chất dược lý

- Amlodipin làm giãn các sợi cơ trơn thành mạch kể cả động mạch vành, mức giãn phụ thuộc vào liều dùng, làm mất co thắt mạch dẫn đến giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp, như vậy làm tăng cung cấp oxy và làm giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim.

- Thực nghiệm trên tim súc vật gây thiếu máu cơ tim cho thấy amlodipin làm giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim, làm tăng dòng máu vào động mạch vành, duy trì chức năng thất trái, làm giảm ứ đọng calci trong tế bào khi tái tưới máu (Hoff và cs, 1989; Loutzenhiser và cs, 1989; Ramo và cs, 1989 ...).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Một số nghiên cứu gần đây phát hiện amlodipin có khả năng chống oxy-hóa mạnh nhất là đối với lipid, hơn hẳn các chất ức chế calci khác, như vậy có lợi ích trong điều trị bệnh mạch vành (Mason và cs, 2000).

Trên bệnh nhân suy vành, amlodipin làm giảm tần số cơn đau ngực, làm tăng khả năng gắng sức, làm chậm thời gian xuất hiện cơn đau thắt ngực và thời gian xuất hiện đoạn ST chênh xuống <1 mm, giảm lượng nitroglycerin sử dụng.

Tác dụng phụ

- Có thể thấy đau đầu, bừng đỏ mặt, hồi hộp, chóng mặt, phù chi dưới, mệt mỏi, ngứa, nổi mẩn, buồn nôn, đau bụng.

- Đôi khi thấy mạch nhanh, hồi hộp, tăng sản lợi, hiếm gặp hồng ban đa dạng, tăng men gan.

Chỉ định

- Suy mạch vành.

Đã có một số nghiên cứu về amlodipin trong suy mạch vành:

- Nghiên cứu CAPARES *(Coronary Angioplasty Amlodipine in Restenosis Study, 1998)* trên 635 bệnh nhân tuổi trung bình 56, có cơn đau thắt ngực ổn định được can thiệp động mạch vành qua da, các bệnh nhân được dùng amlodipin 5 10 mg/ngày từ trước 2 tuần rồi tiếp tục sau nong vành so sánh với placebo (thuốc dùng thêm là aspirin cho tất cả các đối tượng, nifedipin cho nhóm placebo), theo dõi trong 4 tháng; kết quả cho thấy amlodipin đã làm giảm có ý nghĩa các tai biến tim mạch bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim, nong lại động mạch vành (9,4% vs 14,5%, p = 0,049); không có khác biệt về đường kính lòng mạch tối thiểu thay đổi ở 2 nhóm (p = 0,84) nhưng tần suất cơn đau thắt ngực, thiếu máu cục bộ trên Holter điện

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tim 48 giờ và qua nghiệm pháp gắng sức cũng thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm dùng amlodipin.

- Nghiên cứu CAMELOT *(Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis, 2004)* trên 1.991 bệnh nhân tuổi trung bình 57 có hẹp động mạch vành và có huyết áp tâm trượng <100 mmHg được phân ngẫu nhiên dùng amlodipin 10 mg/ngày, hoặc enalapril 20 mg/ngày hoặc placebo; 75% số bệnh nhân được dùng đồng thời các chất ức chế thụ thể β, 95% được dùng aspirin, 83% được dùng statin; kết quả cho thấy sau 24 tháng, huyết áp của các nhóm dùng thuốc giảm lần lượt 4,8/2,5 mmHg, 4,9/2,4 mmHg và tăng 0,7/0,6 mmHg ở nhóm placebo; amlodipin làm giảm 31% tai biến tim mạch nặng (16,6% vs 23,1%, p = 0,003) so với placebo chủ yếu là do giảm nguy cơ tái tưới máu động mạch vành và vào viện vì đau thắt ngực; enalapril cũng làm giảm các tai biến tim mạch nặng so với placebo song chưa có ý nghĩa thống kê (20,2% vs 23,1%, p = 0,16); thể tích các mảng vữa xơ thăm dò bằng siêu âm nội mạch tăng có ý nghĩa ở nhóm placebo (p <0,001), có khuynh hướng tăng ở nhóm enalapril (p = 0,08) và không tăng ở nhóm amlodipin.

Amlodipin dùng được cho bệnh nhân bị suy thận.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với amlodipin.

Không dùng cho phụ nữ có thai, cho con bú

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng 5 mg/ngày, có thể tăng lên 10 mg (liều tối đa) tùy theo đáp ứng của bệnh nhân, uống 1 lần trong ngày.

Chú ý khi phối hợp thuốc:

- Phối hợp với các chất ức chế thụ thể α_1 và β, các chất chống

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trầm cảm imiprramin, các chất an thần kinh dễ có nguy cơ hạ huyết áp.

- Itraconazol làm giảm nồng độ amlodipin trong máu.

FELODIPIN

Felodipin thuộc nhóm dihydropyridin thế hệ II.

Biệt dược: *Plendil,* viên SR 2,5 - 5 - 10 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa, không bị ảnh hưởng của thức ăn, nồng độ đỉnh sau uống 2,5 - 5 giờ.

- Liên kết tới 99% với protein huyết tương.

- Chuyển hóa chủ yếu ở gan, các chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Khả dụng sinh học thấp khoảng 20%.

- Do tan được trong lipid nên thuốc có thể qua hàng rào máu-não, làm tăng dòng máu vào não, thấy rõ cả trên thực nghiệm (Scardi và cs, 1988; Canale và cs, 1990 ..)

- Đào thải 70% qua nước tiểu, phần còn lại qua phân.

- Thời gian bán thải 11 - 16 giờ.

Nồng độ thuốc trong huyết tương ở tình trạng cân bằng đạt được sau 4 - 8 ngày.

Tính chất dược lý

Felodipin là một chất ức chế calci có tính chọn lọc cao trên cơ trơn tiểu động mạch, với liều điều trị ít ảnh hưởng đến sức co bóp và tính dẫn truyền của cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Làm giãn các sợi cơ trơn thành mạch kể cả động mạch vành dẫn đến giãn mạch, làm mất co thắt mạch, tăng cung cấp oxy cho cơ tim, giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp, giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim. Felodipin làm giảm được số cơn đau thắt ngực, giảm lượng trinitrin tiêu thụ, tăng khả năng chịu đựng với gắng sức tới 10-60%.

- Thuốc ít gây nhịp nhanh, không hoặc ít ảnh hưởng đến sức co bóp cơ tim; làm tăng dòng máu vào thận, tăng độ lọc cầu thận nên gây lợi tiểu nhẹ. Do không tác động lên tĩnh mạch và sự điều chỉnh giao cảm vận mạch nên thuốc không gây hạ huyết áp khi đứng.

Tác dụng phụ

- Đau đầu, bừng đỏ mặt do giãn mạch; phù mắt cá chân khi dùng liều cao kéo dài.

- Buồn nôn, đau bụng, chóng mặt.

- Đôi khi hồi hộp, tức ngực, khó thở, nổi mẩn, ngứa.

Chỉ định

- Suy mạch vành.

Nghiên cứu FEMINA *(FElodipin Metoprrolol IN Angina, 1997)* trên 357 bệnh nhân tuổi trung bình 62 có chứng đau thắt ngực hoặc nghiệm pháp gắng sức dương tính mặc dầu đã dùng các chất ức chế thụ thể β được phân ra dùng (1) metoprolol 100 - 200 mg trong 6 tuần + felodipin 5 mg đến tuần thứ 3 rồi 10 mg/ngày đến tuần thứ 6 (2) felodipin 5 mg và metoprolol 100 - 200 mg đến tuần thứ 3 rồi felodipin 10 mg đơn thuần đến tuần thứ 6 (3) metoprolol 100 - 200 mg đơn thuần đến tuần thứ 6 (nhóm chứng); kết quả của nghiên cứu cho thấy việc phối hợp thêm felodipin không làm thay đổi thời gian gắng sức, thời gian trung bình xuất hiện cơn đau ngực nhưng làm kéo dài thời gian xuất hiện đoạn ST chênh 1 mm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dưới đường đăng điện trên điện tâm đồ ($p < 0,05$); việc thay thế metoprolol bằng felodipin không làm thay đổi có ý nghĩa các thời gian trên. Nghiên cứu này cho thấy việc bổ sung felodipin cho những bệnh nhân suy vành vẫn còn các dấu hiệu thiếu máu cơ tim mặc dàu đã dùng các chất ức chế thụ thể β là nên làm.

Felodipin dùng được cho bệnh nhân bị suy thận và còn được dùng trong bệnh tăng huyết áp.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với felodipin.

- Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Liều khởi đầu 2,5 mg, liều thường dùng 5 - 10 mg/ngày.

Chú ý khi phối hợp thuốc:

- Phối hợp với các chất ức chế thụ thể α_1 hoặc β dễ có nguy cơ hạ huyết áp.

- Cimetidin làm tăng nồng độ felodipin, phenytoin, barbiturat làm giảm nồng độ felodipin trong huyết tương.

ISRADIPIN

Isradipin thuộc nhóm dihydropyridin thế hệ II.

Biệt dược: *Icaz,* viên LP 2,5 - 5 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu gần hoàn toàn qua đường tiêu hóa nhưng chậm, nồng độ đỉnh sau uống 5 - 7 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Liên kết tới 95% với protein huyết tương.

- Qua được hàng rào máu-não, gan chuyển hóa thành các chất không hoạt động.

- Đào thải 65% qua nước tiểu, 35% qua phân. Thời gian bán thải 8 - 12 giờ.

Tính chất dược lý

- Làm giãn các sợi cơ trơn thành mạch kể cả động mạch vành dẫn đến giãn mạch, làm mất co thắt mạch, tăng cung cấp oxy cho cơ tim, giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp, giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim. Isradipin làm giảm được số cơn đau thắt ngực, giảm lượng trinitrin tiêu thụ, tăng khả năng chịu đựng với gắng sức.

- Làm giảm nhẹ sức co bóp cơ tim. Trên thực nghiệm thấy ức chế nhẹ nút xoang và dẫn truyền nhĩ - thất (Wada và cs, 1985).

Tác dụng phụ

- Đau đầu, bừng đỏ mặt do giãn mạch; phù mắt cá chân khi dùng liều cao kéo dài.

- Đôi khi buồn nôn, đau bụng, chóng mặt.

Chỉ định

- Suy mạch vành thể ổn định. Thuốc dùng được cho bệnh nhân bị suy thận.

Isradipin còn được dùng trong bệnh tăng huyết áp.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với isradipin.

- Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng 2,5 - 10 mg/ngày, uống 1 lần.

Chú ý khi phối hợp thuốc:

- Không có tương tác với digoxin, diclofenac, cyclosporin.

- Cimetidin làm tăng nồng độ isradipin, rifampicin làm giảm nồng độ isradipin trong huyết tương.

MIBEFRADIL

Mibefradil là chất ức chế calci đầu tiên tác động chọn lọc đối với các kênh calci typ T mới được phát hiện.

Biệt dược: *Posicor,* viên 50 - 100 mg.

Dược động học

- Sau khi uống thuốc, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 giờ.

- Thuốc được gan chuyển hoá. Khả dụng sinh học 70%.

- Đào thải qua mật (75%) và nước tiểu (25%). Thời gian bán thải 17 - 25 giờ.

Tính chất dược lý

- Thuốc tác động đến nút xoang và nút nhĩ - thất làm chậm nhịp tim, với liều 50 và 100 mg tần số tim giảm 5 và 9 ck/phút.

- Thuốc cũng làm giãn mạch, hạ huyết áp, giảm sức cản ngoại vi.

Như vậy mibefradil làm giảm công cơ tim, giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim, có lợi trong điều trị suy vành.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nghiên cứu của Alpert và cs (1997) trên 205 bệnh nhân suy mạch vành đã được dùng thuốc ức chế thụ thể β cho thêm mibefradil liều 25 và 50 mg/ngày so sánh với placebo trong 2 tuần cho thấy hiệu lực điều trị tốt hơn, mibefradil làm tăng thêm thời gian gắng sức, làm cơn đau ngực tái phát xuất hiện chậm hơn. Nhiều nghiên cứu đang được tiến hành để xác định giá trị của thuốc.

Nghiên cứu PRIDE *(Posicor Reduction of Ischemia During Exercise, 2002)* trên 234 bệnh nhân bị bệnh mạch vành có chỉ định làm nghiệm pháp gắng sức, các bệnh nhân được phân ra dùng mibefradil 50 - 100 mg/ngày hoặc diltiazem 180 - 360 mg/ngày trong 8 tuần; kết quả cho thấy ở nhóm mibefradil, thời gian gắng sức tăng hơn 24,5 giây (p = 0,017), thời gian làm xuất hiện đoạn ST chênh xuống ≥1 mm là 432 ± 130 giây so với 355 ± 129 giây của nhóm diltiazem.(p = 0,005), thời gian đến khi xuất hiên cơn đau ngực tương tự như nhau.

Tác dụng phụ

- Đôi khi đau đầu, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn.

- Nhịp tim quá chậm: tần số tim có thể giảm <45 ck/phút ở 0,7% đến 1,4% với liều 50 - 100 mg.

- Đôi khi có hạ huyết áp khi đứng.

Chỉ định

- Suy mạch vành thể ổn định.

Chống chỉ định

- Nhịp chậm, hội chứng suy yếu nút xoang, bloc xoang - nhĩ, bloc nhĩ - thất độ II, III.

- Hạ huyết áp

- Suy gan.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng 50 mg/ngày.

PERHEXILIN

Perhexilin là một chất ức chế calci được dùng từ 1963.

Biệt dược: *Pexid*, viên 100 - 200 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu tương đối nhanh vào trong cơ thể

- Chuyển hóa chủ yếu do gan, đào thải dưới dạng các chất chuyển hóa qua nước tiểu; trong mật cũng thấy các chất đó nhưng chu trình ruột-gan đã đưa các thuốc trở lại.

- Nồng độ thuốc trong huyết tương thấp vì thuốc được tập trung trong các mô

- Thời gian bán thải 3 - 12 ngày.

Tính chất dược lý

- Giãn các sợi cơ trơn thành mạch với hậu quả là giãn mạch ngoại vi, giãn động mạch vành. Cung lượng mạch vành tăng, máu tới lớp dưới nội tâm mạc được nhiều hơn; sức cản ngoại vi giảm nhẹ.

- Mạch và huyết áp thay đổi không đáng kể, nhưng khi gắng sức thì nhịp tim đỡ nhanh. Trên thực nghiệm thấy có giảm sức co bóp cơ tim nhưng trên lâm sàng không thấy rõ, thuốc dùng được cả trong các thể có suy tim.

Perhexilin đã làm tăng cung lượng vành, giảm công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim nên làm giảm được số cơn đau thắt

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ngực, giảm được lượng trinitrin sử dụng, tăng được khả năng gắng sức của bệnh nhân, khi đó nhịp tim bớt nhanh, làm tăng cung lượng tim.

- Perhexilin còn làm giãn các sợi có trơn phế quản làm tăng thông khí và lợi tiểu.

Trên điện tâm đồ, 6% số bệnh nhân mang sóng T hình thang hoặc 2 đỉnh, đoạn QT hơi dài, sóng U rộng hơn.

Tác dụng phụ

- Buồn nôn, nôn mửa, nóng rát dạ dày, nổi mẩn, ban đỏ.

- Chóng mặt, chuếnh choáng, đi không vững, đau đầu, mệt mỏi, sút cân ... Đôi khi có thể thấy trạng thái kích thích, hội chứng ngoại tháp, dị cảm da, rối loạn thị lực, nặng hơn nữa là viêm đa rễ thần kinh có tổn thương tứ chi kèm theo phù gai thị

- Tăng các men gan SGPT, phosphatase kiềm ... có trường hợp bị viêm gan rất nặng.

- Tăng triglycerid máu, ở một số bệnh nhân thấy có giảm glucose máu.

Chỉ định

Do có nhiều tác dụng phụ không tốt, chỉ định chính hiện nay đối với perhexilin là các trường hợp cơn đau thắt ngực kháng hoặc không có chỉ định dùng các thuốc khác; khi dùng thuốc phải theo dõi bệnh nhân phát hiện kịp thời các dấu hiệu sớm của các tác dụng phụ.

Chống chỉ định

- Suy thận, suy gan, bệnh thần kinh ngoại vi.

- Tăng cảm với perhexilin

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thận trọng dùng cho bệnh nhân có đái tháo đường, cho những người lái xe, đứng máy.

Liều và cách dùng

- Liều trung bình 200 mg mỗi ngày chia làm 2 lần; bắt đầu bằng liều nhỏ 100 mg/ngày trong 3 ngày rồi tăng lên 200 mg/ngày trong 2 - 4 tuần, có thể tăng lên nhưng không vượt quá 300 mg; khi thấy có kết quả thì giảm liều dần, cứ 2 - 4 tuần giảm nửa viên cho đến khi đạt liều duy trì.

Chú ý: *phối hợp với các chất ức chế thụ thể β dễ làm giảm glucose máu nhiều hơn, với các fibrat dễ gây viêm gan cấp tính.*

CÁC CHẤT ỨC CHẾ MEN CHUYỂN

Các chất ức chế men chuyển được sử dụng rộng rãi và có hiệu quả trong điều trị bệnh tăng huyết áp và khi có suy tim. Trong thời gian đầu dùng thuốc để điều trị các bệnh này, người ta thấy tuy nhóm thuốc này không cắt hoặc làm giảm cơn đau ngực nhưng hình như lại có hiệu lực trong điều trị bệnh mạch vành. Những nhận xét đầu tiên bắt nguồn từ hiệu lực của thuốc trong những nghiên cứu tiến hành trên các bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim (SOLVD, SAVE, AIRE ..., ở những bệnh nhân này tái cấu trúc cơ tim sau nhồi máu (có vai trò quan trọng của hệ renin-angiotensin-aldosteron -RAA) đã làm chức năng thất trái ít nhiều bị rối loạn, suy tim có thể xảy ra ngay trong giai đoạn cấp hoặc sau này; bên cạnh những kết quả tốt trong dự phòng và điều trị suy tim ở những bệnh nhân này, nhóm thuốc cũng làm hạn chế sự xuất hiện các tai biến mạch vành như cơn đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim tái phát và làm giảm tỷ lệ tử vong do tim so với placebo. Một nghiên cứu khác cũng cho thấy có vai trò của renin trong bệnh mạch vành:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Alderman và cs (1991) trên 1.717 bệnh nhân bị tăng huyết áp vừa và nhẹ theo dõi trong 8,3 năm nhận xét nguy cơ nhồi máu cơ tim tăng 5,3 lần ở người có hoạt tính renin cao so với người có hoạt tính thấp, con số này không phụ thuộc vào huyết áp và các yếu tố nguy cơ khác.

Các chất ức chế men chuyển đã ngăn cản sự hình thành của angiotensin II và giữ không cho bradykinin bị thoái giáng. Tác động của thuốc không những ở hệ RAA trong hệ tuần hoàn mà cả trong các mô. Các nghiên cứu cơ bản về angiotensin II và bradykinin cho thấy:

- Angiotensin II là một chất co mạch rất mạnh làm tăng sức cản ngoại vi và tăng huyết áp, có khả năng kích thích tăng sinh các sợi cơ trơn và các chất collagen dẫn đến phì đại cơ tim và thành mạch; angiotensin II còn gây nhiều rối loạn chức năng nội mạc thành mạch như làm tăng tiết các chất co mạch như endothelin-1, làm giảm tiết các chất giãn mạch như EDRF/NO ..., làm tiểu cầu dễ kết tập, kích thích nội mạc tăng phóng thích PAI-1 (là chất ức chế plasminogen hoạt hóa), chất này ức chế hoạt động của t-PA (là chất hoạt hóa plasminogen từ mô) nên dễ sinh ra huyết khối gây cơn mạch vành cấp. Angiotensin II còn thúc đẩy sự tăng sinh và di chuyển các tế bào cơ trơn thành mạch, sản sinh các anion superoxyd, hoạt hóa các phân tử kết dính và các chất trung gian gây viêm, hoạt hóa monocyt - đại thực bào, tất cả đều có vai trò trong việc hình thành tổn thương vữa xơ động mạch. Trên bệnh nhân có đái tháo đường, các nghiên cứu cũng cho thấy angiotensin II kích thích sự tăng sinh các tế bào vi cầu thận, làm thể hiện nhiều yếu tố tăng trưởng và cytokin như TGF-1, thúc đẩy sự tích tụ chất nền ngoại bào ở thận, sau cùng là gây xơ hóa, sự xơ hóa đó được xem là có vai trò trong sự phát triển xơ hóa vi cầu thận và xơ hóa ống thận mô kẽ, dẫn đến suy chức năng thận.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Bradykinin ngược lại là một chất giãn mạch rất mạnh do có khả năng kích thích nội mạc thành mạch tiết ra EDRF/NO và các prostaglandin giãn mạch PGE_2 và PGI_2 chống lại tác dụng tăng sinh các sợi cơ trơn và các chất collagen, làm nội mạc tăng tiết t-PA để cân bằng hệ đông và chống đông máu.

Tác động của các chất ức chế men chuyển đối với các bệnh nhân suy mạch vành:

- *Với tim:*

. Làm giảm tiền gánh và hậu gánh của thất trái, giảm sức căng thành thất

. Làm giảm phì đại thất trái

. Làm giảm tác động của hệ giao cảm

như vậy làm giảm được nhu cầu về oxy và phục hồi cân bằng cung cầu về oxy của cơ tim.

- *Với mạch máu:*

. Làm giảm phì đại thành mạch.

. Cải thiện độ đàn hồi và trương lực của thành động mạch.

. Phục hồi và cải thiện chức năng nội mạc do tăng tiết các chất giãn mạch như EDRF/NO ..., ngăn cản việc tạo ra các anion superoxyd làm thoái biến NO, giảm quá trình thoái biến bradykinin giãn mạch.

. Cản trở tiểu cầu kết tập, thúc đẩy quá trình tiêu huyết khối nội sinh để cân bằng hệ đông và chống đông máu

. Làm giảm huyết áp và bảo vệ các mảng vữa xơ không bị nứt vỡ.

Một số nghiên cứu còn thấy các chất ức chế men chuyển đối kháng với chức năng và sự di trú của các tế bào cơ trơn và monocyt - đại thực bào và như vậy tham gia cản trở quá trình

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

gây vữa xơ động mạch. Chưa có nghiên cứu trên người nhưng trên thực nghiệm, Fleckenstein và các cs (1989), Aberg và Ferrer (1990), Rolland và cs (1993) ... cũng đã thấy các chất ức chế men chuyển làm giảm tiến triển của các mảng vữa xơ.

Phân loại các chất ức chế men chuyển

Các chất ức chế men chuyển được phân vào 3 nhóm theo cấu trúc hóa học:

- Các chất có nhóm thiol (-SH) như captopril.

- Các chất không có phospho, có 1 chức acid và 1 chức este như benazepril, enalapril, imidapril, perindopril, quinapril, ramipril ... Các chất này là tiền thuốc (pro-drug), vào trong cơ thể phải được chuyển thành các chất chuyển hóa có hoạt tính như benazeprilat, enalaprilat, perindoprilat, ramiprilat ...

- Các chất không có phospho, có 2 chức acid như lisinopril.

Tác dụng phụ

- Chóng mặt, đau đầu, rối loạn tiêu hóa nhẹ, mẩn ngứa, có thể có phù Quincke, hạ huyết áp nhiều, mệt mỏi.

- Ho khan xảy ra ở một số bệnh nhân (3 - 22%, có khi hơn), ho dai dẳng khó chịu buộc phải ngừng thuốc, có lẽ do tăng nồng độ bradykinin trong huyết tương. Trong số các thuốc của nhóm này thì imidapril thấy ít gây ho nhất.

- Tăng kali máu đã được ghi nhận, việc phối hợp với thuốc lợi tiểu thải kali có thể làm kali trở lại bình thường.

- Trên bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim, tụt huyết áp với liều đầu tiên có thể gặp ở 2,2 - 13,3% số bệnh nhân), huyết áp tâm thu giảm >20 mmHg, huyết áp tâm trương giảm >10 mmHg, dễ xảy ra khi bệnh nhân bị giảm natri máu (<130 mmol/l), mất nước (do dùng thuốc lợi tiểu kéo dài, liều cao ...),

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ở người già, khi huyết áp cơ sở thấp ... Trong khi dùng thuốc, hạ huyết áp cũng có thể xảy ra.

- Captopril dùng liều cao có thể làm rối loạn vị giác tạm thời, giảm bạch cầu hạt, đái ra protein, có lẽ có liên quan đến nhóm thiol của thuốc.

Các chất ức chế men chuyển không gây những biến đổi thể dịch bất lợi như tăng glucose, tăng cholesterol, tăng triglycerid, tăng acid uric, giảm kali trong máu.

Chỉ định

Các chất ức chế men chuyển đã được thăm dò trong bệnh mạch vành:

1. Nhồi máu cơ tim cấp: khi xảy ra nhồi máu cơ tim cấp, phản ứng của cơ thể là tăng hoạt tính hệ giao cảm và hệ renin-angiotensin-aldosteron, như vậy về nguyên tắc có chỉ định dùng các chất ức chế men chuyển. Một số nghiên cứu đã được tiến hành cho thấy hiệu lực của thuốc tùy thuộc vào thời điểm cho thuốc và cách chọn bệnh nhân:

- *Dùng thuốc sớm trong 24 giờ đầu và cho tất cả các bệnh nhân:* nghiên cứu CONSENSUS II *(Cooperative Scandinavian Enalapril Survival Study, 1992)* trên 6.090 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp đến trước 24 giờ dùng sớm enalapril tiêm tĩnh mạch sau đó chuyển sang uống đã phải ngừng sớm vì thấy xu hướng tăng tử vong (10,2% vs 9,4%, p = 0,26), tăng tỷ lệ tai biến hạ huyết áp (12% vs 3%, p <0,001) so với placebo; nghiên cứu GISSI-3 *(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell' Infarcto Miocardico, 1994)* trên 19.394 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp được dùng sớm ngay trong 24 giờ đầu lisinopril với liều 5 - 10 mg/ngày trong 6 tuần cho thấy nguy cơ tử vong giảm 11% sau 6 tuần so với placebo (6,3% vs 7,1%, p = 0,03); nghiên cứu ISIS-4 *(International Study of Infarct Survival, 1995)* trên 58.050 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

được dùng sớm captopril 6,25 - 50 mg x 2 lần/ngày trong 28 ngày cho thấy thuốc làm giảm 7% nguy cơ tử vong trong 5 tuần so với placebo (7,19% vs 7,69%, p = 0,02). Nghiên cứu FAMIS *(Fosinopril in Acute Myocardial Infarction, 1998)* trên 286 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối alteplase và được phân ra dùng sớm (6,0 ± 1,4 giờ sau triệu chứng đầu tiên) fosinopril 5 - 20 mg/ngày hoặc placebo trong 3 tháng cho thấy đến hết thời điểm này fosinopril có xu hướng làm giảm tiến triển giãn thất trái (thể hiện trên các thể tích cuối tâm trương và cuối tâm thu thất trái) so với placebo, sự khác biệt chỉ có ý nghĩa với phân nhóm bệnh nhân có chức năng thất trái đã giảm (EF <45%), tuy nhiên đến năm thứ 2, fosinopril làm giảm được 30% tiêu chí chung bao gồm tử vong + suy tim vừa và nặng (17,5% vs 26,8%, p = 0,04) và làm giảm rõ rối loạn nhịp tim (0,8% vs 6%, p <0,02).

Như vậy, trừ nghiên cứu CONSENSUS với enalapril tiêm tĩnh mạch phải ngừng sớm, các nghiên cứu khác cho thấy các chất ức chế men chuyển dùng sớm theo đường uống vẫn có lợi ích nhất định. Phân tích của nhóm nghiên cứu về các chất ức chế men chuyển trong nhồi máu cơ tim *(ACE Inhibitor Myocardial Infarction Group, 1998)* dựa vào một số nghiên cứu tiến hành trên 98.496 bệnh nhân dùng thuốc ngay ngày đầu của bệnh và kéo dài 4 - 6 tuần cho thấy nhóm thuốc này đã làm giảm 7 ± 2% tử vong ở ngày thứ 30 so với chứng (7,1% vs 7,6%, 2p < 0,004), tránh được 5 tử vong cho 1.000 bệnh nhân điều trị trong khoảng 1 tháng; lợi ích thấy nhiều nhất ở phân nhóm các bệnh nhân có nguy cơ cao (Killip II-III, tần số tim ≥100 ck/ phút khi vào viện, vị trí nhồi máu ở thành trước), nhóm thuốc cũng làm giảm nguy cơ suy tim không tử vong (14,6% vs 15,2%, 2p = 0,01) nhưng lại làm tăng tỷ lệ hạ huyết áp kéo dài (17,6% vs 9,3%, 2p <0,01) và rối loạn chức năng thận (1,3% vs 0,6%, 2p <0,01) hay gặp ở các bệnh nhân ≥75 tuổi *(Circulation 1998. 97: 2202-12)*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Dùng thuốc muộn hơn và chỉ cho các bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái:* nghiên cứu SAVE *(Survival and Ventricular Enlargement, 1992)* trên 2.231 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có EF ≤40%, dùng captopril 12,5 - 25 mg x 3 lần/ngày từ ngày 3 - 16, theo dõi trung bình 42 tháng thấy thuốc làm giảm 21% nguy cơ tử vong tim mạch, 37% tiến triển sang suy tim, 25% tái phát nhồi máu cơ tim so với placebo; nghiên cứu AIRE *(Acute Infarction Ramipril Efficacy, 1993)* trên 1.986 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có suy tim, dùng ramipril 2,5 - 5 mg x 2 lần/ngày từ ngày 3 - 10, theo dõi 15 tháng thấy thuốc làm giảm 27% nguy cơ tử vong chung, 19% tai biến tim mạch so với placebo; nghiên cứu TRACE *(Trandolapril Cardiac Evaluation, 1995)* trên 1.749 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có EF <35%, dùng trandolapril 1 mg/ngày từ ngày 3 - 7, nghiên cứu SOLVD *(Studies of Left Ventricular Dysfunction, 1991)* nhánh về điều trị trên 2.569 bệnh nhân có kèm theo suy tim dùng enalapril 2,5 - 10 mg/ngày đều cho những kết quả tương tự.

Như vậy, các chất ức chế men chuyển có hiệu lực nhiều hơn trong các nghiên cứu dùng thuốc muộn và cho các bệnh nhân đã có rối loạn chức năng thất trái; nhiều tác giả đã tính toán thấy cách cho thuốc này đã tránh được 42 đến 74 tử vong cho 1.000 bệnh nhân điều trị trong 15 đến 42 tháng. Người ta đã giải thích là liền ngay sau khi bị nhồi máu cơ tim, việc hoạt hóa hệ RAA, phì đại sợi cơ tim và tăng tổng hợp collagen trong cơ tim là cần thiết để đáp ứng với tổn thương cơ tim cấp do thiếu máu, chưa nên dùng ngay thuốc, khi đã dùng thì cũng nên chọn lọc cho những bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái. Trên thực tế, trong giai đoạn cấp, nên chỉ định thuốc này cho các trường hợp có rối loạn chức năng thất trái (phân số tống máu EF <40%), khi thấy bệnh nhân khó thở, có rên ẩm ở 2 phổi, đặc biệt khi có tổn thương nhồi máu rộng, với điều kiện huyết áp ổn định. Khuyến cáo của ACC/AHA năm 2004 về nhồi máu cơ tim cấp cũng nêu rõ "*nên cho các chất ức chế men*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chuyển theo đường uống trong vòng 24 giờ đầu cho bệnh nhân có tổn thương thành trước, bệnh nhân có xung huyết phổi hoặc có phân số tống máu <40% nếu huyết áp tâm thu không dưới 100 mmHg hoặc thấp hơn 30 mmHg so với mức cơ bản và bệnh nhân không có chống chỉ định với nhóm thuốc này".

2. *Suy mạch vành:* đã có một số nghiên cứu chứng minh được lợi ích của nhóm thuốc này trong suy mạch vành nhưng cũng có những nghiên cứu chưa thấy được lợi ích đó như các nghiên cứu MARCATOR và PEACE:

- Nghiên cứu MARCATOR *(Multicenter American Research Trial with Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis, 1995)* trên 1.436 bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da thành công dùng cilazapril với các liều 1 mg, 5 mg hoặc 10 mg x 2 lần/ngày so sánh với placebo trong 6 tháng cho thấy cilazapril với các liều đã dùng chưa có hiệu lực làm giảm tái hẹp sau nong vành cũng như làm giảm nguy cơ tai biến mạch vành.

- Nghiên cứu HOPE *(Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, 2000)* trên 9.297 bệnh nhân có nguy cơ cao về tim mạch (>55 tuổi, đã có tiền sử nhồi máu cơ tim hay nhồi máu não, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá, đã có albumin niệu vi thể ...) và chưa có dấu hiệu rối loạn chức năng thất trái hay suy tim, các bệnh nhân được dùng ramipril 10 mg/ngày so sánh với placebo; theo dõi trong khoảng 4,5 năm, các tác giả thấy thuốc làm giảm huyết áp không đáng kể (từ 139/79 ban đầu xuống 136/76 mmHg của nhóm ramipril so với 139/79 mmHg ban đầu và 139/77 mmHg khi kết thúc nghiên cứu của nhóm placebo) nhưng thuốc đã làm giảm 22% tiêu chí chính bao gồm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ (14% vs 17,8%, p <0,001), giảm 25% tử vong tim mạch (p <0,001), 20% nhồi máu cơ tim (p <0,001), 31% đột quỵ (p <0,001), 16% tử vong chung (p <0,006), 16% nhu cầu can thiệp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

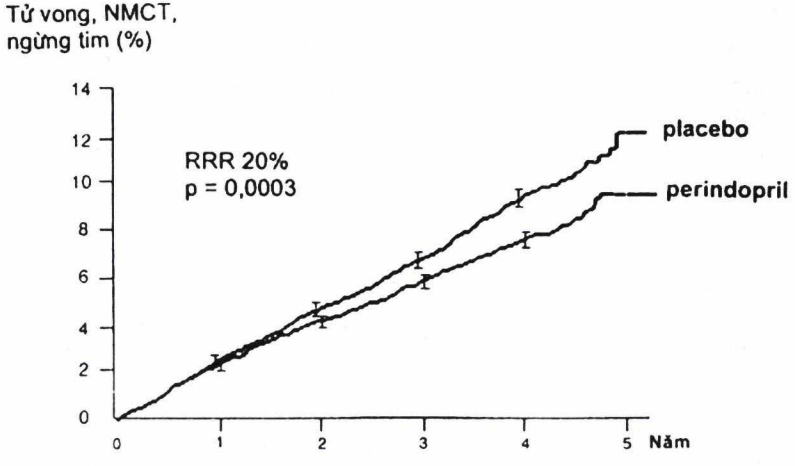
tái tưới máu (p <0,001), 23% tiến triển sang suy tim (p <0,001); riêng với 3.577 bệnh nhân có kèm theo bệnh đái tháo đường đã hoặc chưa có albumin niệu vi thể, nghiên cứu cũng cho thấy thuốc đã làm giảm có ý nghĩa nguy cơ tiến triển bệnh thận so với placebo, làm giảm tỷ số albumin/creatinin niệu. Nghiên cứu này đã được kết thúc trước thời gian dự kiến vì kết quả tốt sớm đạt được.

- Nghiên cứu PROGRESS *(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, 2001)* tiến hành trên 6.105 bệnh nhân có tiền sử đột quỵ (nhồi máu não 71%, chảy máu não 11% ...) trong vòng 5 năm, huyết áp trung bình 147/86 mmHg (chỉ có 48% có tăng huyết áp), 42% số bệnh nhân được dùng perindopril 4 mg/ngày đơn thuần, 58% được dùng phối hợp perindopril với indapamid 2,5 mg/ngày so sánh với placebo để dự phòng tái phát đột quỵ; kết quả sau 54 tháng dùng thuốc cho thấy tái đột quỵ giảm 28% (10% vs 14% của placebo, p <0,0001), trong đó do chảy máu não giảm 50%, do nhồi máu não giảm 14% (nhóm người châu Á có tỷ lệ giảm tái đột quỵ tới 63%); nhồi máu cơ tim không tử vong giảm 38%, tử vong chung do tim mạch giảm 9%, giảm cả ở các bệnh nhân không bị tăng huyết áp.

- Nghiên cứu EUROPA *(European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease, 2003)* trên 12.218 bệnh nhân bệnh mạch vành ổn định có tuổi trung bình 60 ± 9 (65% đã có tiền sử nhồi máu cơ tim), được phân ra dùng perindopril 8 mg/ngày so sánh với placebo trong trung bình 4,2 năm; kết quả cho thấy thuốc ức chế men chuyển đã làm giảm 20% tiêu chí chính bao gồm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và ngừng tim hồi sức thành công (8% vs 9,9%, p = 0,0003), riêng về nhồi máu cơ tim không tử vong thì làm giảm được 22% (4,8% vs 6,2%, p = 0,001), sự khác biệt đã thấy sau 1 năm; về tử vong chung cũng như tử vong tim mạch thì perindopril làm giảm lần lượt 11%

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

và 14% song sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê; về đột quỵ không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (1,6% vs 1,7%) nhưng về số lần vào viện vì suy tim (do 2/3 số bệnh nhân đã có tiền sử nhồi máu cơ tim) thấy giảm có ý nghĩa ở nhóm perindopril (1,0% vs 1,7%, p = 0,002).



Hình 3.1. Tác động của perindopril trong nghiên cứu EUROPA

Nghiên cứu PERTINENT *(Perindopril, Thrombosis, Inflammation, Endothelial Dysfunction and Neurohormonal Activation)* một nhánh của nghiên cứu EUROPA cho thấy sau 1 năm điều trị với perindopril so với lúc mới vào nghiên cứu, hoạt tính tổng hợp NO của nội mạc tăng lên, tỷ lệ chết tế bào theo chương trình (apoptosis) giảm đi đồng thời thấy giảm nồng độ angiotensin II và TNF-α, tăng nồng độ bradykinin trong máu, tất cả những thay đổi này đều có ý nghĩa so với placebo.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nghiên cứu PEACE *(The Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition, 2004)* dùng trandolapril so sánh với placebo trên 8.290 bệnh nhân suy có độ tuổi >50 có phân số tống máu >40%, được chẩn đoán suy vành thể ổn định; liều trandolapril sử dụng là 2 mg/ngày trong 6 tháng rồi tiếp tục 4 mg/ngày trong khoảng 4,8 năm; kết quả cho thấy tiêu chí chính là tử vong tim mạch + nhồi máu cơ tim + can thiệp tái tưới máu là 21,9% ở nhóm trandolapril và 22,5% ở nhóm placebo, tử vong chung lần lượt là 7,2% và 8,1%, tử vong do tim mạch lần lượt là 3,5% và 3,7%, các sự khác biệt nói chung chưa đủ ý nghĩa thống kê, như vậy nghiên cứu này chưa cho thấy lợi ích của thuốc trong việc làm giảm tai biến tim mạch. Một số tác giả cho rằng có tình trạng này là do các bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu đều có ít nguy cơ tim mạch hơn so với các đối tượng trong các nghiên cứu khác.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

- Hạ huyết áp.

- Hẹp động mạch thận hai bên, hẹp động mạch thận trên bệnh nhân có một thận.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận, không dùng khi kali máu >5,5 mmol/l.

Không dùng cho phụ nữ có thai, đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Bảng 3. 6. là liều thường dùng của các chất ức chế men chuyển trong bệnh suy vành.

- Khởi đầu bằng liều thấp rồi tăng dần.

Liều thuốc dùng đầu tiên có thể gây hạ huyết áp nên phải theo dõi chặt chẽ huyết áp và các tác dụng phụ khác sau khi uống thuốc như khi dùng nhóm thuốc này trong điều trị suy tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Giảm liều ở người già.

Bảng 3.8. Liều dùng các chất ức chế men chuyển

Thuốc	Biệt dược	Liều khởi đầu	Liều duy trì
Captopril	*Captopril*	6,25 mg x 3 lần/ngày	25 - 50 mg x 3 lần/ngày
Benazepril	*Cibacene*	2,5 mg	5 - 10 mg x 2
Enalapril	*Renitec*	2,5 mg	5 - 10 mg
Imidapril	*Tanatril*	2,5 mg	5 - 10 mg
Lisinopril	*Zestril*	2,5 mg	5 - 20 mg
Perindopril	*Coversyl*	2 mg	4 mg
Quinapril	*Accupril*	2,5 - 5 mg	5 - 10 mg
Ramipril	*Triatec*	1,25 - 2,5 mg	2,5 - 5 mg
Trandolapril	*Odrik*	1 mg	2 - 4 mg

***Chú ý:** không được dùng phối hợp với:*

- Các thuốc có kali (Kaleorid ...), các thuốc lợi tiểu giữ kali nói chung để tránh nguy cơ tăng kali máu.

- Các thuốc chống viêm không steroid vì các thuốc này ức chế tổng hợp prostaglandin giãn mạch và làm ứ nước, ứ natri.

- Các thuốc an thần kinh và các thuốc loại imipramin vì có thể gây hạ huyết áp khi đứng.

- Các thuốc có lithium vì làm tăng nồng độ thuốc này trong máu dễ gây độc.

Aspirin làm giảm hiệu lực của các chất ức chế men chuyển *(xem thêm trang 112).*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CÁC CHẤT CHẸN CÁC THỤ THỂ AT_1 CỦA ANGIOTENSIN II

Còn được gọi là các chất đối kháng các thụ thể AT_1 của angiotensin II, nhóm thuốc này liên kết đặc hiệu với các thụ thể AT_1 là các thụ thể chịu trách nhiệm phần lớn tác dụng sinh lý của angiotensin II, ngăn cản không cho angiotensin II bám vào vị trí đó, vì vậy làm mất hiệu lực của angiotensin II.

Các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II đã được chỉ định dùng điều trị bệnh tăng huyết áp cũng như trong chứng suy tim, gần đây được thăm dò dùng trong bệnh mạch vành thay cho các chất ức chế men chuyển khi bệnh nhân không dung nạp được nhóm thuốc này vì các tác dụng phụ.

Biệt dược

- Candesartan: *Atacand,* viên 16 - 32 mg.
- Irbesartan: *Aprovel,* viên 75 - 150 mg.
- Losartan: *Cozaar*, viên 50 mg.
- Telmisartan: *Micardis,* viên 40 - 80 mg.
- Valsartan: *Diovan*, viên 80 mg.

Dược động học

(xem trang 451)

Chỉ định

Nhóm thuốc này đã được thăm dò hiệu lực trong bệnh nhồi máu cơ tim cấp có rối loạn chức năng thất trái như các chất ức chế men chuyển:

- Nghiên cứu OPTIMAAL *(Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan, 2002)* trên 5.477 bệnh nhân tuổi trung bình 67,4 bị nhồi máu cơ tim

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cấp, có biến chứng suy tim, EF <35% hoặc kích thước cuối tâm trương thất trái >65 mm, nhồi máu cơ tim thành trước có sóng Q hoặc nhồi máu cơ tim tái phát; trong 10 ngày đầu, các bệnh nhân được phân dùng losartan 12,5 - 50 mg/ngày hoặc captopril 6,25 - 50 mg x 3 lần/ngày; sau 2,7 năm, các tác giả không thấy có sự khác biệt về tử vong (18,2% vs 16,4%, p = 0,07) và kết luận trong nhồi máu cơ tim cấp, các chất ức chế men chuyển nên được lựa chọn đầu tiên, nếu bệnh nhân không dung nạp được thì thay bằng các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II.

- Nghiên cứu VALIANT *(Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial, 2003)* trên 14.703 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp (60% có tổn thương thành trước), tuổi trung bình 65 bị suy tim, có EF trung bình ≤35%, được phân ra dùng valsartan 20 - 160 mg x 2 lần/ngày hoặc captopril 6,25 - 50 mg x 3 lần/ngày, hoặc valsartan 20 - 80 mg x 2 lần/ngày + captopril 6,25 - 50 mg x 3 lần/ngày trong trung bình 24,7 tháng; kết quả cho thấy tử vong chung không khác biệt giữa 3 nhóm (lần lượt là 19,9%, 19,5% và 19,3%), cũng không có khác biệt về tử vong do tim mạch, tái phát nhồi máu cơ tim và số lần vào viện; về tác dụng phụ, hạ huyết áp gặp nhiều hơn với valsartan, số bệnh nhân phải ngừng thuốc do tác dụng phụ là 5,8% với valsartan, 7,7% với captopril và 9% với phối hợp valsartan + captopril..

Một số nghiên cứu khác cũng đã được tiến hành trong bệnh mạch vành: Khan và cs (2001) trên các bệnh nhân bệnh mạch vành thấy irbesartan có khả năng ức chế stress oxy-hóa như kéo dài thời gian cần thiết cho việc oxy-hóa LDL trong huyết tương, làm giảm khả năng sản sinh anion superoxyd bởi bạch cầu đa nhân trung tính, làm giảm khả năng bám vào thụ thể CD11b của monocyt; làm giảm nồng độ các chất chỉ điểm của viêm như VCAM-1, TNF-a và superoxyd trong huyết thanh; Shieffer và cs (2004) thấy irbesartan còn làm giảm được nồng độ IL-6 và hs-CRP huyết thanh, làm giảm được tiểu cầu kết tập ...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các khuyến cáo ở Hoa Kỳ, châu Âu đến nay đều cho rằng các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II nên được chỉ định khi bệnh nhân không dung nạp được các chất ức chế men chuyển vì các tác dụng phụ trong bệnh nhồi máu cơ tim cấp có rối loạn chức năng thất trái. Tuy nhiên với hiệu lực tương tự như nhau giữa 2 nhóm thuốc được chứng minh qua các nghiên cứu OPTIMAAL, VALIANT cũng như một số nghiên cứu khác, *có thể dùng hoặc các chất ức chế men chuyển hoặc các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II* trong bệnh này.

Tác dụng phụ

- Thuốc ít gây tác dụng phụ, có thể thấy chóng mặt, buồn nôn, rối loạn tiêu hóa nhẹ, không gây ho.

- Ít làm hạ huyết áp với liều đầu tiên nhưng có thể gây hạ huyết áp nhiều ở bệnh nhân mất nước (như khi dùng thuốc lợi tiểu liều cao).

- Có thể làm tăng nhẹ kali máu và các men gan.

Chống chỉ định

- Khi có mẫn cảm với thuốc.

- Suy gan, tắc đường mật.

- Suy thận nặng.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có bệnh thận nhất là hẹp động mạch thận 2 bên hoặc hẹp động mạch thận trên bệnh nhân có 1 thận. Không dùng cho phụ nữ có thai, đang cho con bú. Chưa có tài liệu chứng minh tính an toàn trên trẻ em.

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng của các thuốc:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 3.9. Liều dùng các chất chẹn thụ thể AT_1

Thuốc	Biệt dược	Liều khởi đầu	Liều 24 giờ
Candesartan	*Atacand*	2 mg	4 - 16 mg
Eprosartan	*Teveten*	200 mg	400 - 800 mg
Irbesartan	*Aprovel*	75 mg	150- 300 mg
Losartan	*Cozaar*	25 mg	50 - 100 mg
Telmisartan	*Micardis*	20 mg	40 - 80 mg
Valsartan	*Diovan*	40 mg	80 - 160 mg

- Bắt đầu từ liều thấp rồi tăng dần. Khi đã đạt hiệu quả thì giảm xuống liều duy trì.

- Giảm liều với người già.

Chú ý khi phối hợp thuốc với:

- Các muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali vì làm tăng kali máu

- Các thuốc hạ huyết áp vì dễ làm huyết áp giảm nhiều.

- Cimetidin vì làm tăng nồng độ thuốc trong máu, phenobarbital làm giảm nồng độ thuốc và chất chuyển hóa có hoạt tính trong máu.

TRIMETAZIDIN

Trimetazidin là chất đầu tiên của nhóm các thuốc can thiệp vào chuyển hóa tế bào cơ tim khi bị thiếu máu được dùng trong điều trị bệnh mạch vành.

Biệt dược: *Vastarel* 20 mg, *Vastarel MR* 35 mg

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

- Thuốc được hấp thu nhanh, gần hoàn toàn qua đường uống; thức ăn không làm ảnh hưởng đến mức hấp thu.

Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được trong khoảng 2 giờ, với dạng MR khoảng 5 giờ.

- Thuốc ít liên kết với protein huyết tương (khoảng 16%). Khả dụng sinh học cao 90%.

- Thuốc ít bị chuyển hóa, được đào thải chủ yếu qua nước tiểu, 60% dưới dạng không biến đổi.

- Thời gian bán thải 4 - 5 giờ, với dạng MR là 7 giờ ở người trẻ và 12 giờ ở người >65 tuổi.

Cơ chế tác động

Trimetazidin ức chế hoạt tính men 3-ketoacyl CoA thiolase chuỗi dài làm cản trở phản ứng β oxy-hóa các acid béo tự do ở ty lạp thể, hậu quả là chuyển sản xuất ATP sang con đường oxy-hóa glucose cần ít oxy hơn. Đây là phương thức sản xuất ATP có hiệu năng hơn trên một phân tử oxy sử dụng, thích hợp với điều kiện oxy đang bị giảm cung cấp do thiếu máu cục bộ cơ tim (Kantor và cs, 2000).

Tính chất dược lý

- Trên thực nghiệm:

. Trimetazidin bảo vệ tế bào cơ tim chuột tách rời gây thiếu oxy: ức chế thủy phân ATP trong ty lạp thể do thiếu oxy, ức chế tác động của tăng Ca^{++} trong ty lạp thể với tổng hợp ATP để giữ được nồng độ ATP, bảo đảm hoạt động của các bơm ion, hạn chế tăng lactat, nhiễm toan trong tế bào, chống lại tác hại của các gốc tự do (Maridonneau - Parini, 1985; Lavanchy và cs, 1987, 1989; Aussedat và cs, 1993...).

. Trên tiểu cầu thỏ, thuốc ức chế phản ứng chuỗi dẫn đến acid arachidonic làm giảm sản sinh thromboxan A2.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

. Trên chuột và thỏ bị thắt động mạch vành, thuốc làm giảm được diện cơ tim bị hoại tử, giảm phù tế bào (Camilleri và cs, 1990).

Trimetazidin tác động chủ yếu ở phạm vi tế bào, không can thiệp vào huyết động, làm chậm sự tiến triển tới chuyển hóa yếm khí, hạn chế tổn thương tế bào khi thiếu oxy, bảo vệ chức năng cơ tim.

- Trên lâm sàng:

. Làm giảm số cơn đau thắt ngực từ 1/2 đến 2/3 và giảm lượng nitroglycerin dùng hàng ngày để cắt cơn đau, làm tăng khả năng gắng sức thể lực khi dùng trimetazidin đơn thuần (Passeron và cs, 1986; Prasad và cs, 1989; Sellier và cs, 1990). Hiệu lực tương tự như nifedipin (Dalla Volta và cs, 1990), như propranolol (nghiên cứu TEMS-TMZ, 1994) về giảm số cơn đau, tăng khả năng gắng sức thể lực, giảm thời khoảng thiếu máu trên Holter.

Trong nghiên cứu TRIMPOL II *(Trimetazidin in Poland, 1999)*, trimetazidin được dùng phối hợp với metoprolol so sánh với placebo + metoprolol trên 227 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực, kết quả sau 12 tuần điều trị cho thấy trimetazidin đã kéo dài thời gian xuất hiện cơn đau, giảm nhu cầu sử dụng nitrat, tăng khả năng gắng sức thể lực, kéo dài thời gian để đoạn ST chênh xuống <1 mm.

Nghiên cứu TRIUMPH *(Trimetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic Path, 2004)* ở Nga trên 906 bệnh nhân ở độ tuổi trung bình 58 có cơn đau thắt ngực ổn định (trong đó 42,4% đã có tiền sử nhồi máu cơ tim >6 tháng), các bệnh nhân này có ít nhất 3 cơn đau ngực mỗi tuần và kéo dài trên 6 tháng tuy đã được dùng các thuốc quy ước, việc dùng thêm trimetazidin MR trong 8 tuần đã làm giảm 67% số cơn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đau ngực (p <0,0001), làm giảm 71% số lượng nitroglycerin cần phải dùng mỗi tuần (p <0,0001) và nâng cao hơn chất lượng cuộc sống.

. Trong nong vành và làm cầu nối chủ - vành, cho thuốc trước 3 tuần: giảm tổn thương tế bào, giảm tác động của các gốc tự do, giảm biên độ chênh lên của đoạn ST (Fabiani và cs, 1992; Kober và cs, 1992).

Tác dụng phụ

- Có thể gây rối loạn tiêu hóa nhẹ, an thần, buồn ngủ.

Chỉ định

Trimetazidin được coi là một thuốc điều trị cơ bản suy mạch vành ở các thể bệnh. Thuốc được dùng đơn thuần hoặc phối hợp với các thuốc khác như nitrat, các chất ức chế thụ thể β, các chất ức chế men chuyển ...

Trimetazidin cũng được bắt đầu nghiên cứu trong điều trị suy tim.

Dạng thuốc mới *Vastarel MR* bảo đảm được nồng độ đều và kéo dài hơn đã được chứng minh tính hiệu lực và tính an toàn qua một số nghiên cứu (Sellier và Broustet, 2001; Emeriau, 2001; Szwed và cs, 2000).

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với trimetazidin.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Với *Vastarel MR* 35 mg, uống 2 viên/ngày, mỗi lần 1 viên vào bữa ăn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tài liệu tham khảo chính

1. Braunwald E.
   Heart disease. 7th ed.
   Elsevier Saunders Philadelphia 2005.
2. Brown DL.
   Cardiac intensive care.
   WB Saunders Philadelphia 1998.
3. Fauci AS, Brauwald E, Isselbacher KJ et al.
   Harrison's principles of internal medicine.
   Mc Graw-Hill New York 14th ed. 1998.
4. Haiat R, Leroy G.
   Thérapeutique cardiovasculaire.
   2e édition. Ed. Frison-Roche. Paris 1999.
5. Libersa C, Caron J.
   Médicaments en pathologie cardio-vasculaire.
   Masson Paris 1992.
6. Messerli FH.
   Cardiovascular drug therapy.
   WB Saunder Company 2nd ed. Philadelphia ... 1996
7. Opie LH, Gersh BJ.
   Drugs for the heart.
   WB Saunders Company. Philadelphia ... 2005
8. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al.
   ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction.
   www/acc.org
9. Hội Tim mạch học Việt Nam
   Các khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị đau thắt ngực ổn định, về đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên, về nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên.
   Trong Khuyến cáo về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa giai đoạn 2006-2010.
   NXB Y học. TP Hồ Chí Minh 2006.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

10. Sidfurdsson A, Held P, Swedberg K.
Short and long-term neurohumoral activation following acute myocardial infarction.
Am. Heart J. 1993. 126: 1068-76.
11. Younis LT, Chaitman BR.
Management of stable angina pectoris.
Cardiology 1995. 1. 2:61-64.
12. Yusuf S, Anand S, Avezum A. Jr, Flather M. et al.
Treatment of acute myocardial infarction. Overview of randomized clinical trials.
Eur. Heart J. 1996. 17 (Suppl. F): 16-29.
13. Abrams J.
How to use nitrates.
Cardiovasc. Drugs Ther. 2002. 16: 511-4.
14. GISSI-3 Study Group.
GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl-trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction.
Lancet 1994. 343: 1115-22.
15. Held P.
Effects of nitrates on mortality in acute myocardial infarction and in heart failure.
Br. J. Clin. Pharm. 1992. 34: 25S-28S.
16. ISIS-4 Collaborative Group
ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patients with suspected acute myocardial infarction.
Lancet 1995. 345: 669-85.
17. Jugdutt BI.
Effect of nitrates on myocardial remodeling after acute myocardial infarction.
Am. J. Cardiol. 1996. 77: 17C-23C.
18. Thadani U.
Oral nitrates: more than symptomatic therapy in coronary artery disease ?
Cardiovasc. Drugs Ther. 1997. 11: 213-18.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

19. IONA Study Group
Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina randomized trial.
Lancet 2002. 359: 1269-75.

20. Crickshank JM.
The current role of β-blockers in cardiovascular medicine.
Rev. Contemp. Pharmacother. 1997. 8: 1-9.

21. Freemantle N, Cleland J, Young P et al.
Betablockade after myocardial infarction: systematic review and meta-analysis.
BMJ 1999. 318: 1730-37.

22. Goldstein S.
Beta-blocking drugs and coronary heart disease.
Cardiovasc. Drugs Ther. 1997. 11: 219-25.

23. Gottlieb SS et al.
Effect of beta-blockade on mortlity among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 1998. 339: 489-97.

24. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J.
Beta-blockers and sudden cardiac death.
Ann. Intern. Med. 1995. 123: 358-67.

25. The ASIST Study
Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life: the Atenolol Silent Ichemia Study.
Circulation 1994. 90: 762-8.

26. Feuerstein GZ, Ruffulo Jr
Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection.
Europ. Heart J. 1995. 16F: 38-42.

27. Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N et al.
Procoralan, a new selective I_f curent inhibitor.
Eur. Heart J. 2003. 5 (Suppl G): G26-35.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

28. Borer JD, Foxx K, Jaillon P et al.
Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor in stable angina.
Circulation 2003. 107: 817-23.

29. Buring GE et al.
Calcium channel blockers and myocardial infarction: a hypothesis formulated but not yet tested.
JAMA 1995. 27: 654-55.

30. Dargie HJ, Ford I, Kox KM.
Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina.
Eur. Heart J. 1996. 17: 104-12.

31. Furberg SD, Psaty BM, Meyer JV.
Nifedipine dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease.
Circulation 1995. 92: 1326-31.

32. Held P, Yusuf S.
Effects of β blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction.
Eur. Heart J. 1993 (Suppl. F): 18-25.

33. Kaplan NM.
The calcium channel blocker controverse.
Hypertens. Res. 1996. 19: 57-64.

34. Lichtlen PR.
Risks and benefits of calcium antagonist.
Lancet 1995. 346: 961.

36. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al.
Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events.
Circulation 2000. 102: 1503-10.

36. Rengo F, Carbonin P, Pahor M et al.
A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the Calcium antagonist Reinfarction Italian Study (CRIS).
Am. J. Cardiol. 1996. 77: 365-69.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

37. Yusuf S.
Calcium antagonists in coronary heart disease and hypertension. Time for reevaluation ?
Circulation 1995. 92: 1079-82.

38. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group.
Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Systematic overview of individual data from 100.000 patients in randomized trials.
Circulation 1998. 97: 2202-12.

39. Ball SG, Hall AS, Murray GD
ACE inhibition, atheroslerosis and myocardial infarction.
Eur. Heart J. 1994. 15 (suppl. B): 20-25.

40. Bertrand ME, Remme WJ, Fox KM et al.
Effects of perindopril on long-term clinical outcome of patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function – the EUROPA study.
Eur. Heart J, 2005. 26 (Suppl. 1): 403-617.

41. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al.
Angiotensin-converting-enzyme in inhibition in stable coronary artery disease.
N. Emgl. J. Med. 2004. 351 (20) : 2058-68, 2142.

42. Cody RJ
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans l'infarctus du myocarde aigu: comparaison des résultats de divers essais thérapeutiques.
JAMA (ed. franc) 1995. 307: 38-45.

43. EUROPA Investigators
Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study).
Lancet 2003. 362 : 782-8.

44. Ferrari R, Guardigli G, Mele D et al.
Myocardial ischaemia: new evidence for angiotensin-converting-enzym inhibition.
Eur. Heart J. 2003 (Suppl. E): 11-7.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

45. Lamas GA.
ACE inhibitor therapy in post-myocardial infarction patients, with a focus on cardiac remodeling and cost effectiveness.
Clin. Cardiology 1997. (Suppl. II): II 24- II 30.
46. McMurray JV
ACE inhibitors in coronary heart disease. Treatment for all.
in Cardiovasc. therapy. Martin Dunitz ed. 1997: 136-48.
47. PROGRESS Collaborrative Group.
Randomized trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.
Lancet 2001. 358: 1033-41.
48.. Renkin J.
Clinical benefit of ACEI after acute myocardial infarction: myocardial reperfusion revisited.
J. Hypert. 1996. 14 (Suppl. 6): S15-S19.
49. Swedberg K, Held P, Kjekshus J. et al.
Effects of early administration of enalapril on mortality of patients with acute myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 1992. 327: 678-84.
50. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C et al.
Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina with low ejection fraction.
Lancet 1992. 340: 1173-8.
51. Burnier M.
Angiotensin II typ 1 receptor blockers.
Circulation 2001. 103: 904-12.
52. Mann DL, Deswal A.
Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction. A matter of dose.
N. Engl. J. Med. 2003. 349: 1963-5.
53. Dickstein J.
What did we learn from the OPTIMAAL trial ? What can we expect from VALIANT ?
Am. Heart J. 2003. 145: 754-7.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

54. Nearchou NS, Tsakiris AK, Lolaka MD et al.
Influence of angiotensin II receptors blocking on overall left ventricle's performance of patients with acute myocardial infarction of limited extent. Echocardiographic assessment.
Int. J. Cardiovasc. Imag. 2006. 22: 191-8.
55. Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL Steering Committee
Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial.
Lancet 2002. 260: 752-60.
56. Detry JM, Sellier P, Penneforte S et al.
Trimetazidin: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina.
Br. J. Clin. Pharmacol. 1994. 37: 279-88.
57. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD.
The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase.
Circ. Res. 2000. 17: 580-8.
58. Sellier P.
Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina.
Cardiovasc. Drug Ther. 1990. 4: 822-3.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương IV

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP

Cùng với bệnh vữa xơ động mạch, bệnh tăng huyết áp đang là mối đe dọa ngày càng lớn đối với sức khỏe nhân dân các nước; các biến chứng và hậu quả của bệnh là một trong những nguyên nhân gây tử vong và tàn phế hàng đầu ở những người lớn tuổi. Nghiên cứu ở Framingham trên những người có lứa tuổi 35 - 64, theo dõi trong 36 năm cho thấy nhóm bệnh nhân tăng huyết áp có nguy cơ bị tai biến tim mạch nhiều hơn so với những người bình thường: tai biến mạch não thấy gấp 3,8 lần ở nam, 2,6 lần ở nữ, bệnh mạch vành gấp 2 lần ở nam, 2,2 lần ở nữ, suy tim gấp 4 lần ở nam, 3 lần ở nữ (Kannel, 1992). Những nghiên cứu sau đó còn thấy ở người cao tuổi, bệnh tăng huyết áp làm tăng khả năng bị sa sút trí tuệ và Alzeihmer, 40% số bệnh nhân tăng huyết áp không điều trị sẽ bị suy tim (Moser và cs, 1997).

Năm 1978, Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG -WHO) quy định tăng huyết áp chính thức khi huyết áp tâm thu và tâm trương ≥160/≥95 mmHg; trong quá trình thực hiện, người ta thấy mức quy định này là quá cao, nhiều bệnh nhân có mức huyết áp 140/90 mmHg đến <160/<95 mmHg vì không được quản lý và điều trị nên đã bị tai biến. Từ năm 1993, TCYTTG và Hội Tăng huyết áp thế giới (HTHATG) đã xem xét lại và đưa ra quy định mới, được coi là bị *tăng huyết áp khi huyết áp*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tâm thu ≥140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥90 mmHg, quy định này đã được các Hội Tim mạch ở các nước kể cả ở nước ta nhất trí và được khẳng định lại trong các khuyến cáo năm 1999 và năm 2003. Với mức này, tần suất của bệnh ở các nước khá cao, ở nước ta theo điều tra của Viện tim mạch Việt Nam trong các năm 1989-1992 tại 20 tỉnh thành thuộc 7 vùng địa lý khác nhau trong cả nước ở những người ≥18 tuổi là 11,7%, tần suất này đã tăng lên 16,5% trong cuộc điều tra năm 1999 ở nội ngoại thành Hà Nội cũng của Viện Tim mạch.

Bảng 4.1. Phân loại về huyết áp theo WHO/ISH 1999

Phân loại	HA tâm thu	HA tâm trương
Tối ưu	<120 mmHg	<80 mmHg
Bình thường	<130	<85
Bình thường cao	130 - 139	85 - 89
THA độ 1 (nhẹ)	140 - 159	90 - 99
Phân nhóm giới hạn	140 - 149	90 - 94
THA độ 2 (trung bình)	160 - 179	100 - 109
THA độ 3 (nặng)	≥180	≥110
THA tâm thu đơn độc	≥140	<90
Phân nhóm giới hạn	140 – 149	<90

Về mức huyết áp "*bình thường và bình thường cao*" của bảng phân loại trên (120 - 139 / 90 - 99 mmHg), Uỷ ban phối hợp quốc gia về Phòng ngừa, Phát hiện, Đánh giá và Điều trị bệnh Tăng huyết áp của Hoa kỳ (JNC) họp lần thứ VII năm 2003 đã xếp là "*tiền tăng huyết áp*", người có mức huyết áp này phải thay đổi lối sống có lợi cho sức khỏe để phòng ngừa tiến triển sang tăng huyết áp thực sự với các tai biến tim mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trong những thập kỷ qua, người ta đã có những hiểu biết sâu hơn về bệnh tăng huyết áp, đã thấy được tác động không tốt của bệnh đối với sức khỏe của con người và đã tìm ra được nhiều thuốc có hiệu lực trong điều trị bệnh và dự phòng các biến chứng. Các nghiên cứu cho thấy từ mức huyết áp 115/75 đến 185/95 mmHg, nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành và đột quỵ sẽ tăng gấp đôi mỗi khi huyết áp tâm thu tăng 20 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng 10 mmHg (Lewington và cs, 2002), điều trị tốt bệnh tăng huyết áp thì giảm được 35 - 40% nguy cơ đột quỵ, 20 - 25% nhồi máu cơ tim và trên 50% suy tim (Neal và cs, 2000), nếu làm giảm được 10 - 12 mmHg huyết áp tâm thu và 5 - 6 mmHg huyết áp tâm trương thì nguy cơ bệnh mạch vành giảm được 16%, nguy cơ đột quỵ giảm được 38% (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2000). Nghiên cứu HOT *(Hypertension Optimal Treatment, 1998)* trên 18.790 bệnh nhân tăng huyết áp dùng felodipin là thuốc điều trị cơ bản trong khoảng 3,8 năm để thăm dò mối tương quan giữa mức huyết áp tối ưu và nguy cơ tai biến cùng tử vong tim mạch cho thấy nguy cơ tai biến tim mạch nặng thấp nhất khi huyết áp tâm trương là 82,6 mmHg ứng với huyết áp tâm thu là 138,5 mmHg, nguy cơ đột quỵ não thấp nhất khi huyết áp <142,2/80 mmHg, tử vong tim mạch thấp nhất khi huyết áp <138,8/86,6 mmHg; ở các bệnh nhân có bệnh đái tháo đường kèm theo, khi huyết áp tâm trương giảm xuống ≤80 mmHg thì tai biến tim mạch nặng giảm 51% so với khi huyết áp này ở mức ≤90 mmHg. Với người già, tổng phân tích của Insua và cs năm 1994 dựa trên 9 nghiên cứu với 15.559 bệnh nhân >59 tuổi được điều trị bệnh tăng huyết áp cho thấy nguy cơ đột quỵ tử vong giảm 37%, đột quỵ không tử vong giảm 35%, tai biến mạch vành tử vong giảm 24%, tử vong chung giảm 11,2% so với chứng *(Ann. Intern. Med. 1994. 121: 355-62)*. Năm 2000, Staessen và cs phân tích 5 nghiên cứu trên 15.693 bệnh nhân >60 tuổi chỉ có tăng huyết áp tâm thu đơn thuần thấy điều trị làm giảm huyết áp sẽ làm giảm 13% tử

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

vong chung, 18% tử vong do tim mạch, 26% tai biến tim mạch nói chung, 23% tai biến mạch vành, 30% đột quỵ; các tác giả thấy tử vong chung tương quan mạnh với huyết áp tâm thu (p = 0,0001), nếu huyết áp tâm thu tăng lên 10 mmHg thì nguy cơ tương đối (HR) là 1,26 với tử vong chung (p = 0,0001), 1,22 với đột quỵ, 1,15 với tai biến tim mạch nói chung và 1,07 với tai biến mạch vành *(Lancet 2000. 355: 865-72)*. Ở các bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường, điều trị tốt cả 2 bệnh cũng làm giảm được nguy cơ tai biến và tử vong: nghiên cứu UKPDS 38 *(United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, 1998)* trên 1.148 bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường, chia làm 2 nhóm cùng dùng thuốc hạ áp, nhóm 1 kiểm soát chặt chẽ đưa huyết áp xuống <150/85 mmHg, nhóm 2 chỉ đưa được huyết áp xuống <180/105 mmHg, theo dõi trung bình 8,4 năm thấy ở nhóm 1 giảm được 24% tai biến nói chung (p = 0,0046) và 32% tử vong (p = 0,019) liên quan đến bệnh đái tháo đường, 44% tai biến mạch não (p = 0,013), 37% tai biến vi mạch so với nhóm 2 *(Br. Med. J. 1990. 317: 703-13)*. Như vậy điều trị tốt bệnh tăng huyết áp sẽ làm bệnh này chậm tiến triển, biến chứng, tai biến và tử vong tim mạch giảm đi rõ rệt, chất lượng cuộc sống của người bệnh được cải thiện.

Mặc dầu điều trị bệnh tăng huyết áp cho kết quả tốt như vậy nhưng việc thực hiện không phải là dễ dàng, ngay ở Hoa kỳ, trong giai đoạn 2003 - 2004 tỷ lệ người bệnh có huyết áp được kiểm soát đã tăng lên nhưng chỉ đạt 36,8%, con số này lại rất thấp ở các nước khác qua y văn. Cuối thập kỷ vừa qua, nhiều nhà nghiên cứu đã có nhận xét tỷ lệ tử vong do tai biến mạch não có xu hướng hơi tăng, tỷ lệ bệnh mạch vành theo tuổi không tiếp tục giảm mà chỉ bị chững lại, có sự gia tăng về tần suất mới mắc bệnh thận giai đoạn cuối và suy tim mà một trong những nguyên nhân chính là bệnh tăng huyết áp, số bệnh nhân có huyết áp được kiểm soát tốt cũng có xu hướng giảm, các tác giả cũng nêu lên những thách thức của bệnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tăng huyết áp đối với cộng đồng và khuyến cáo cần có những biện pháp tích cực để can thiệp.

Mục tiêu điều trị bệnh tăng huyết áp

Tổ chức Y tế Thế giới và Hội Tăng huyết áp Thế giới trong Khuyến cáo năm 1999 đã xác định *mục tiêu điều trị chính bệnh tăng huyết áp là làm giảm tối đa nguy cơ mắc các tai biến và tử vong do tim mạch.*

Để đạt được mục tiêu đó:

- Cần đưa huyết áp về mức <140/<90 mmHg; đối với người trẻ, khi có nguy cơ tim mạch cao, có bệnh đái tháo đường, bệnh thận ... phải đưa về mức bình thường <130/<85 mmHg hoặc mức tối ưu <120/<80 mmHg. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh tử vong tim mạch là thấp nhất khi huyết áp ở mức tối ưu.

- Đồng thời phải can thiệp vào các yếu tố nguy cơ làm bệnh tăng huyết áp tiến triển xấu đi mà người bệnh đang có như thuốc lá, béo bệu, rối loạn lipid máu, đái tháo đường ...

JNC VII Hoa kỳ năm 2003, Hội Đái tháo đường Hoa kỳ (ADA) năm 2004, Hội Tim mạch học Việt Nam năm 2006, Hội Tăng huyết áp và Hội Tim châu Âu (ESH/ESC) năm 2007, Hội Tim Hoa kỳ (AHA) năm 2007 cũng có những khuyến cáo tương tự về mục tiêu điều trị bệnh tăng huyết áp.

CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA CÁC THUỐC

Cho đến nay, người ta đã tìm được nhiều loại thuốc dùng trong điều trị bệnh tuy tất cả các loại thuốc mới chỉ nhằm giải quyết triệu chứng tăng huyết áp vì vẫn chưa biết được nguyên nhân gây bệnh.

Huyết áp nói chung phụ thuộc vào 2 yếu tố chính là *cung*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lượng tim và *sức cản ngoại vi*. Tăng huyết áp xảy ra khi có tăng cung lượng tim hoặc tăng sức cản ngoại vi, hoặc tăng cả 2 yếu tố huyết động đó.

Các nghiên cứu cơ bản đều thấy rõ vai trò rất quan trọng của hệ thần kinh giao cảm, các ion Na^+, Ca^{++}, hệ renin-angiotensin-aldosteron đối với 2 yếu tố huyết động trên trong việc điều hòa huyết áp:

- *Hệ thần kinh giao cảm* làm tăng sức co bóp cơ tim, tăng tần số tim dẫn đến tăng cung lượng tim, ngoài ra còn làm co tĩnh mạch và tiểu động mạch với hậu quả là làm tăng sức cản ngoại vi và cuối cùng là làm tăng huyết áp.

- *Ion Na^+:* lượng natri tăng trong cơ thể làm ứ nước, tăng thể tích dịch lưu hành và làm tăng cung lượng tim; ion Na^+ tăng trong thành các tiểu động mạch làm tăng sự nhạy cảm của thành mạch đối với các amin gây co mạch và làm tăng sức cản ngoại vi.

- *Ion Ca^{++}:* rất cần thiết cho quá trình co các sợi cơ trơn thành mạch, tăng ion Ca^{++} sẽ làm co các tiểu động mạch dẫn đến tăng sức cản ngoại vi.

- *Hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAA):* hệ này được quan tâm nhiều từ thập kỷ 80 khi các nghiên cứu phát hiện bên cạnh hệ RAA trong máu lưu hành còn có hệ RAA trong các mô, đặc biệt trong cơ tim và các mạch máu; renin khi được hoạt hóa sẽ chuyển angiotensinogen thành angiotensin I, chất này được một men chuyển thành angiotensin II là một chất co mạch rất mạnh đồng thời kích thích vỏ thượng thận tiết ra aldosteron làm tăng tái hấp thu nước và natri, kích thích hệ giao cảm tăng tiết catecholamin, kích thích vùng dưới đồi-yên tiết ra arginin-vasopressin, chất này cũng làm co mạch và tăng tái hấp thu nước ở thận, như vậy làm tăng cả sức cản ngoại vi và cung lượng tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 4.2. Tác động của các thuốc hạ áp đến huyết động

	Ngắn hạn					*Dài hạn*				
Thuốc	*Cung lượng tim*	*Sức cản ngoại vi*	*Nhịp tim*	*Cung lượng thận*	*Lọc cầu thận*	*Cung lượng tim*	*Sức cản ngoại vi*	*Nhịp tim*	*Cung lượng thận*	*Lọc cầu thận*
Reserpin	Bt - ↓	↓ - Bt	↓	Bt	Bt⁺	Bt	↓	↓	Bt	Bt
α -methyldopa	Bt - ↓	↓ - Bt	Bt	Bt	Bt	Bt	↓	Bt	Bt	Bt
Guanetidin	↓↓	Bt	↓	↓	↓	Bt	↓	Bt - ↓	↓	↓
Clonidin	↓↓	Bt	↓	↓	↓	Bt	↓	↓	Bt	Bt
Hydralazin	↑	↓	↑	↑	Bt	↑	↓	↑	↑	Bt
Diazoxid	↑	↓	↑	↓	↑					
Propranolol	↓	↑	↓	↑ - Bt	Bt	↓ - Bt	Bt - ↓	↓	Bt	Bt
Liệt hạch	↓↓	↓	↑	↓	↓					
Lợi tiểu thiazid	↓↓	↑ - Bt	Bt	↓	↓	Bt - ↓	↓	Bt	Bt ?	Bt ?

(↑ = *tăng* , ↓ = *giảm* , *Bt = bình thường*)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Một số nghiên cứu cũng quan tâm đến vai trò các chất giãn mạch như prostaglandin, NO/EDRF (Endothelium -Derived Relaxing Factor), bradykinin ..., trong bệnh tăng huyết áp đã có sự mất cân bằng trong hệ thống co và giãn mạch, đi theo chiều hướng co mạch.

Các thuốc được dùng điều trị triệu chứng tăng huyết áp đều can thiệp vào các khâu của huyết động đã bị thay đổi:

- Hoặc làm giảm cung lượng tim.
- Hoặc làm giảm sức cản ngoại vi
- Hoặc làm giảm cả hai khâu đó

để đưa huyết áp trở lại bình thường thông qua các cơ chế :

1. *Cơ chế liệt giao cảm:*

- Kích thích các thụ thể giao cảm α_2 trung ương hoặc I_1-imidazolin ở hành não để làm giảm trương lực giao cảm ngoại vi: α-methyl dopa, clonidin, rilmenidin.

- Tác động lên sợi giao cảm hậu hạch: reserpin, guanethidin.

- Tác động lên các thụ thể giao cảm: các chất ức chế thụ thể α_1 như prazosin ..., các chất ức chế thụ thể β như propranolol ..., các chất ức chế cả hai thụ thể α và β như carvedilol ...

2. *Cơ chế giãn mạch trực tiếp:* hydralazin, diazoxid, minoxidil, các chất ức chế calci.

3. *Cơ chế giảm natri và giảm thể tích dịch lưu hành:* các thuốc lợi tiểu.

4. *Cơ chế can thiệp vào hệ RAA:*

- Các chất ức chế men chuyển như captopril, enalapril, perindopril ...

- Các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II như losartan, telmisartan, valsartan ...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các thuốc trên đều có hiệu lực trong điều trị bệnh tăng huyết áp, song do can thiệp vào các khâu của huyết động nên ít nhiều đều có những tác dụng phụ không mong muốn mà người thầy thuốc cần biết kỹ trước khi quyết định dùng.

RESERPIN

Reserpin và các dẫn chất là các alcaloid lấy từ cây Rauwolfia Serpentina hoặc là các dẫn chất bán tổng hợp bao gồm reserpin *(Rausedyl, Serpasil),* rescinnamin (thành phần chính trong *Tensitral, Diviator),* các alcaloid toàn phần của Rauwolfia *(Sarpagan),* metoserpidin *(Decaserpyl),* syrosingopin *(Singoserp).* Một số alcaloid khác của Rauwolfia như ajmalicin hay raubasin có tác dụng làm huyết áp thấp ngắn hạn không được dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp vì các chất này gây nhịp tim nhanh phản xạ trong khi reserpin và các dẫn chất khác lại làm mạch chậm lại. Trong nhóm này, reserpin được dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp từ năm 1942, nhiều nhất trong các thập kỷ 60, 70 của thế kỷ vừa qua.

Biệt dược: *Rausedyl, Serpasil* viên 0,1 - 0,25 mg, ống tiêm 1 mg.

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thụ qua ruột hoàn toàn nhưng chậm.

- Thuốc được chuyển hóa thành các chất không có hoạt tính. Khả dụng sinh học vào khoảng 50%.

- Trong vòng 96 giờ sau khi uống một liều 0,25 mg, khoảng 8% được đào thải theo nước tiểu, 62% theo phân. Thuốc qua được rau thai và vào trong sữa mẹ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng của thuốc uống chỉ có sau 3 - 6 ngày, kéo dài khá lâu, tới 14 ngày, có tác giả cho rằng có thể kéo dài hơn nữa. Thuốc tiêm tĩnh mạch có tác dụng nhanh hơn, bắt đầu sau 1 - 2 giờ, hết tác dụng sau 6 - 12 giờ.

Cơ chế tác động

Reserpin và các dẫn chất tác động ở đầu tận cùng các sợi thần kinh giao cảm hậu hạch làm cho các hạt dự trữ noradrenalin phóng thích chất này vào trong bào tương để bị men mono-amin-oxydase (MAO) chuyển hóa thành những chất không có hoạt tính tim mạch; reserpin còn ngăn cản không cho noradrenalin được quay trở lại các hạt dự trữ, kết quả là làm cạn nguồn noradrenalin cần thiết cho dẫn truyền thần kinh giao cảm, làm giảm trương lực giao cảm ngoại vi. Reserpin cũng làm giảm dự trữ serotonin ở não nên có tác dụng an thần và làm giảm tiết adrenalin ở tủy thượng thận.

Tác dụng giảm huyết áp xuất hiện chậm vì cần có thời gian để làm giảm noradrenalin trong các hạt dự trữ; sau khi ngừng thuốc, cũng cần một thời gian đủ để noradrenalin vào lại các hạt dự trữ, lúc đó các hạt lại làm nhiệm vụ và tác dụng của thuốc mới hết.

Tính chất dược lý

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, reserpin có tác dụng:

- Làm giảm sức cản ngoại vi dẫn đến giảm huyết áp, mức giảm trung bình, huyết áp tâm thu giảm nhiều hơn huyết áp tâm trương, giảm ở tư thế đứng nhiều hơn tư thế nằm; ở một số bệnh nhân, trước khi huyết áp giảm, có thể có cơn tăng huyết áp liên quan đến tăng phóng thích noradrenalin từ các hạt dự trữ.

- Làm nhịp tim chậm lại.

- Không làm thay đổi hoặc chỉ làm giảm nhẹ cung lượng tim, không làm thay đổi cung lượng thận và độ lọc cầu thận.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- An thần.

Tác dụng phụ

- Do liệt giao cảm: hạ huyết áp khi đứng tuy chỉ ở mức độ vừa phải; có thể có rối loạn phóng tinh.

- Do cường phế vị: xung huyết mũi, ỉa lỏng, tăng tiết dịch vị dễ làm đau thượng vị, tăng nhu động dạ dày-ruột.

- Có tính an thần, dễ gây buồn ngủ, trạng thái trầm cảm, giảm khả năng tư duy.

- Có thể thấy vú to, bế kinh, tăng tiết sữa ở phụ nữ do tăng tiết prolactin khi dùng thuốc dài ngày.

Chỉ định

Reserpin là thuốc được dùng trong bệnh tăng huyết áp từ rất sớm và trong một thời gian dài trước đây.

Hiện nay, do sự xuất hiện nhiều thuốc mới có hiệu lực mà ít có tác dụng phụ hơn nên xu hướng chung là ít dùng reserpin. Tuy nhiên do giá rất rẻ nên thuốc còn thích hợp với các nước đang phát triển như trong các khuyến cáo của TCYTTG.

Chống chỉ định

- Loét dạ dày tá tràng vì làm tăng tiết dịch vị, tăng nhu động ruột..

- Tiền sử có trạng thái trầm cảm.

Không dùng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Liều thường ding 0,05 - 0,25 mg/ngày.

Có thể phối hợp với thuốc lợi tiểu để tăng tác dụng hạ áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trong cơn tăng huyết áp kịch phát, có thể tiêm ngay vào bắp thịt 1 mg.

Chú ý : *không dùng reserpin phối hợp với:*

- Digitalis vì càng làm nhịp tim chậm lại.

- Các thuốc an thần vì làm tăng trạng thái trầm cảm.

- Levodopa vì có tác dụng đối nghịch với reserpin.

GUANETHIDIN

Guanethidin được dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp từ 1959.

Biệt dược: *Ismeline,* viên 10 - 25 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thụ qua ruột chậm và không hoàn toàn, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 72 giờ.

- Đào thải chủ yếu qua nước tiểu, 20% trong nước tiểu 24 giờ, 36% trong nước tiểu 72 giờ.

Tác dụng của thuốc đến chậm nhưng kéo dài, hết hẳn sau 7 - 10 ngày.

Cơ chế tác động

Guanethidin được coi là một chất liệt giao cảm hậu hạch; thuốc đã vào trong các hạt dự trữ noradrenalin ở đầu tận cùng của các sợi thần kinh giao cảm hậu hạch, tách noradrenalin ra khỏi ATP làm noradrenalin được phóng thích ra ngoài để bị men mono-amin-oxydase (MAO) chuyển hóa; thuốc còn ngăn cản không cho noradrenalin ở bào tương được tái hấp thu trở lại các đầu tận cùng thần kinh giao cảm và như vậy càng làm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cạn nguồn noradrenalin cần thiết và làm giảm huyết áp. Vì các lý do đó, tác dụng hạ huyết áp của guanethidin thường đến chậm.

Guanethidin còn ức chế các phản xạ co tĩnh mạch làm cho tĩnh mạch giãn, giảm lượng máu trở về tim, giảm cung lượng tim và cung lượng thận. Guanethidin không tác động lên thần kinh trung ương vì không qua được hàng rào máu - não.

Tính chất dược lý

Trên bệnh nhân tăng huyết áp:

- Sau khi tiêm thuốc tĩnh mạch, huyết áp tăng tuy chỉ tạm thời do thuốc làm phóng thích nhiều noradrenalin, mạch nhanh trong vài giờ, sau đó huyết áp giảm và mạch chậm lại; mức giảm huyết áp khá mạnh và kéo dài nhiều ngày; ở tư thế đứng, do giãn tĩnh mạch, máu ứ lại ở các chi dưới nên dễ làm huyết áp giảm nhiều hơn. Do tác dụng ban đầu làm tăng vọt huyết áp tuy chỉ tạm thời, guanethidin không được dùng dưới dạng tiêm.

Qua đường uống, noradrenalin được phóng thích từ từ nên không có giai đoạn tăng huyết áp tạm thời.

- Cung lượng tim giảm, càng giảm ở tư thế đứng nhưng về lâu dài sẽ trở lại mức cũ; cung lượng thận và độ lọc cầu thận đều giảm.

- Sức cản ngoại vi bình thường, về lâu dài có thể bị giảm.

Tác dụng phụ

- Do cường phế vị: mạch chậm, xung huyết mũi, tăng nhu động ruột, ỉa lỏng.

- Do liệt giao cảm mạnh: hạ huyết áp nhiều ở tư thế đứng và khi gắng sức, có khi rất nặng làm cản trở việc tiếp tục dùng thuốc, rối loạn phóng tinh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

Thuốc làm giảm huyết áp rất tốt như nhiều thuốc khác nhưng do có nhiều tác dụng phụ phức tạp nên xu hướng chung hiện nay là chỉ dành cho những trường hợp mà huyết áp trơ với các phối hợp thuốc khác.

Chống chỉ định

- Suy thận.

- Đã có tai biến mạch não, suy mạch vành.

- Tăng nhãn áp cấp tính.

- Những người đang lao động chân tay vì dễ gây hạ huyết áp nặng khi đứng.

Liều và cách dùng

- Khởi đầu với liều nhỏ 10 mg, sau tăng liều dần cứ sau 3 - 5 ngày (hoặc sau 7 - 10 ngày) tăng 10 mg. Liều tối đa không quá 50 mg, khi đã đạt được kết quả thì giảm liều xuống.

Chú ý : *không dùng guanethidin phối hợp với:*

- Các thuốc gây mê vì các thuốc này làm tăng tác dụng của guanethidin dễ gây trụy mạch.

- Imipramin, cocain, ephedrin, amphetamin, các thuốc này làm mất tác dụng của guanethidin.

α - METHYLDOPA

α-methyldopa là một phenylethylamin được dùng điều trị bệnh tăng huyết áp từ 1960.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Biệt dược: *Aldomet*, *Dopegyt* viên 250 - 500 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu qua đường tiêu hóa khoảng 50%.

- Liên kết yếu với protein trong huyết tương. Khả dụng sinh học 10% với thuốc uống, 60% với thuốc tiêm.

- Thuốc vào được rau và sữa mẹ. Đào thải chậm, chủ yếu qua qua nước tiểu (70%).

- Thời gian bán thải 1 - 2 giờ.

Thuốc uống có tác dụng tối đa sau 4 - 6 giờ và kéo dài, đôi khi tới 24 giờ.

Cơ chế tác động

Trước đây người ta cho rằng α-methyldopa đã chiếm vị trí của dopa trong chuỗi phản ứng dẫn đến sự hình thành noradrenalin, tạo nên α-methyl-noradrenalin dự trữ trong các hạt ở các sợi thần kinh giao cảm ngoại vi và trung ương, chất này không kích thích được các thụ thể giao cảm, do đó trương lực giao cảm bị giảm làm giảm huyết áp; quan niệm này hiện không được chấp nhận, trên thực tế α-methylnoradrenalin cũng làm co mạch ngoại vi gần tương tự như noradrenalin. Hiện nay, ý kiến chung cho rằng α-methyldopa từ các nơrôn giao cảm đã chuyển thành α-methylnoradrenalin, chất này được phóng thích đã hoạt hóa các thụ thể giao cảm α_2 trung ương ở hành não làm giảm trương lực giao cảm ngoại vi, hạ huyết áp, do vậy α-methyldopa được coi là thuốc liệt giao cảm trung ương; thuốc còn làm tăng trương lực phế vị.

Tính chất dược lý

- Làm giảm sức cản ngoại vi dẫn đến giảm huyết áp; huyết áp tâm thu giảm nhiều hơn huyết áp tâm trương.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Không làm giảm đáng kể cung lượng tim, vẫn duy trì được cung lượng thận và độ lọc cầu thận. Hoạt tính renin huyết tương chỉ tăng nhẹ khi gắng sức.

- Nhịp tim ít thay đổi, có thể giảm nhẹ; khi gắng sức, nhịp tim đỡ nhanh hơn.

Tác dụng phụ

- Do an thần: giảm khả năng hoạt động trí óc, khó tập trung tư tưởng; tác dụng phụ này kéo dài 3 - 6 tuần, nếu không phải ngừng thuốc thì sau thời gian đó sẽ hết dần.

- Do liệt giao cảm: hạ huyết áp khi đứng nhẹ (chỉ giảm khoảng 10 mmHg ở tư thế đứng). Có thể bị liệt dương hoặc rối loạn phóng tinh.

- Dễ gây ứ nước và muối nếu dùng thuốc lâu dài.

- Đôi khi thấy đau đầu, khô miệng, buồn nôn, nôn, đầy bụng, táo bón; có thể thấy sốt từng đợt không rõ nguyên nhân; người ta có nêu lên một số trường hợp tuy hiếm gặp, có hội chứng thiếu máu tan máu với thử nghiệm Coombs (+), có kháng thể kháng hồng cầu, hoặc có tổn thương hoại tử tế bào gan gây viêm gan cấp hoặc viêm gan ứ mật.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

α-methyldopa là một trong những thuốc trước đây hay được dùng, người có tuổi dễ chấp nhận, dùng được trong thể có suy thận và ở phụ nữ có thai. Thuốc vào được sữa mẹ nhưng rất ít.

Chống chỉ định

- Khi có trạng thái trầm cảm rõ.

- Viêm gan, suy gan, thiếu máu tan máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thận trọng dùng cho những người lái xe và đứng máy vì thuốc dễ gây buồn ngủ.

Liều và cách dùng

- Liều thông thường 250 - 1000 mg/ngày, chia làm 2 lần. Nên khởi đầu bằng liều thấp rồi tăng dần để tránh hạ huyết áp khi đứng.

Có thể phối hợp với thuốc lợi tiểu để giảm ứ nước và muối và tăng tác dụng hạ áp.

Định kỳ kiểm tra chức năng gan.

Chú ý: không dùng đồng thời α-methyl dopa với:

- Propranolol, prenylamin, thuốc gây mê toàn thân, các chất chống trầm cảm loại imipramin, các thuốc an thần kinh vì càng làm hạ huyết áp.

- Corticoid, các thuốc chống viêm không steroid vì các thuốc này làm giảm tác dụng hạ huyết áp của α-methyldopa.

Không uống rượu trong khi dùng thuốc vì rượu càng làm tăng tác dụng an thần.

CLONIDIN

Clonidin là dẫn chất của imidazolin, được dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp từ 1965.

Biệt dược: *Catapressan* viên 0,15 mg, ống tiêm 0,15 mg.

Dược động học

- Clonidin được hấp thụ tốt qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt vào giờ thứ 3.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thuốc liên kết 20 - 50% với protein huyết tương, vào được hệ thần kinh và tập trung trong các cấu trúc có tế bào giữ noradrenalin.

- Thuốc được gan chuyển hóa, 50% các chất chuyển hóa không có hoạt tính. Khả dụng sinh học 75 - 95%.

- Đào thải 65% trong nước tiểu, còn lại trong phân. 24 giờ sau khi uống, 50% lượng thuốc được đào thải ra ngoài; thuốc được đào thải hoàn toàn sau 5 ngày.

- Thời gian bán hủy huyết tương trung bình 13 giờ.

Cơ chế tác động

Clonidin tác động đến các thụ thể I_1-imidazolin nhưng chủ yếu đến các thụ thể giao cảm α_2 trung ương ở hành não điều hoà huyết áp làm giảm trương lực giao cảm ngoại vi và làm tăng trương lực phế vị, qua đó làm giảm huyết áp, giảm tần số tim và giảm cung lượng tim. Tác dụng này át tác dụng kích thích các thụ thể α ngoại vi của chính clonidin làm tăng huyết áp vì gây co mạch nhưng còn có thể thấy ở thời gian đầu sau khi tiêm thuốc vào tĩnh mạch, huyết áp tạm thời tăng vọt lên rồi sau đó mới giảm.

Clonidin được coi là một chất liệt giao cảm trung ương như α-methyldopa nhưng vẫn giữ được phản xạ giao cảm thích ứng với nhu cầu sinh lý của cơ thể.

Tính chất dược lý

- Tiêm tĩnh mạch: tác dụng bắt đầu sau 2 - 5 phút, kéo dài 4 giờ; huyết áp tạm thời tăng cao do hoạt hóa các thụ thể α_2 ở mạch máu ngoại vi nhưng nhanh chóng giảm xuống, nhịp tim chậm lại, cung lượng tim và cung lượng các cơ quan khác như não, mạch vành, da đều giảm. Vì bệnh nhân đã có tăng huyết áp nên người ta ít dùng đường tiêm tĩnh mạch này để tránh các biến chứng do huyết áp tạm thời tăng vọt lên sau khi tiêm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Uống: không có pha đầu tăng huyết áp, tác dụng có sau 3 giờ và kéo dài 24 giờ, làm giảm cả huyết áp tâm thu lẫn huyết áp tâm trương ở các tư thế nằm, ngồi, đứng. Cung lượng tim giảm nhẹ nhưng trở lại bình thường nếu dùng thuốc lâu dài.

- Tiêm bắp thịt cũng thấy tác dụng như khi uống thuốc, nhưng huyết áp giảm sau 10 phút, đạt mức tối đa sau 1 - 2 giờ, kéo dài 6 - 8 giờ.

Các tính chất dược lý khác :

- Giảm nhẹ hoạt tính renin huyết tương.

- Giảm nhẹ cung lượng tim, trở lại bình thường khi dùng thuốc lâu dài.

- Giảm nhẹ cung lượng thận và độ lọc cầu thận.

- Giảm cung lượng não, thuốc được dùng trong điều trị chứng đau đầu migraine.

- Giảm áp lực nội nhãn, thuốc được dùng trong điều trị chứng tăng nhãn áp.

Tác dụng phụ

- Khô miệng và buồn ngủ.

- Giảm tiết dịch vị: thuốc dùng được cho bệnh nhân có loét hành tá tràng kèm theo.

- Đôi khi có rối loạn vận mạch ngoại vi kiểu hội chứng Raynaud trong những tuần đầu sau khi dùng thuốc.

- Dễ gây ứ nước và muối nếu dùng lâu dài.

Clonidin ít gây hạ huyết áp khi đứng và rối loạn tình dục vì các phản xạ giao cảm vẫn còn.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Với phụ nữ có thai, chỉ dùng trong qúy 3 của thai kỳ khi thật cần thiết, không được dùng khi đang cho con bú.

Clonidin là một thuốc được dùng rất sớm trước đây nhưng hiện nay ít được ưa chuộng do có nhiều tác dụng phụ.

Chống chỉ định

- Khi có trạng thái trầm cảm rõ, kể cả có trong tiền sử.

- Bloc nhĩ - thất cấp II, III, nhịp chậm trong chứng suy yếu nút xoang.

- Suy thận.

Thận trọng dùng cho bệnh nhân có đái tháo đường kèm theo vì clonidin cũng làm giảm tiết insulin và làm giảm quá trình tiêu glycogen ở gan, ở bệnh nhân có hội chứng Raynaud.

Với phụ nữ có thai, chỉ được dùng thuốc trong qúy 3 của thai kỳ khi thật cần thiết. Không dùng cho phụ nữ đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Khởi đầu với liều 0,15 mg/ngày, uống trước khi ngủ, sau tăng dần, cứ 2 - 4 ngày một lần, cho đến khi huyết áp giảm xuống mức yêu cầu, thường từ 0,30 đến 0,60 mg/ngày, sau đó giảm xuống liều duy trì.

Giảm liều khi có suy thận.

Ngừng thuốc đột ngột dễ làm huyết áp tăng vọt lên kèm theo đau đầu, hồi hộp, toát mồ hôi, nôn mửa, mất ngủ ... ; muốn ngừng hẳn thuốc phải giảm liều dần trong 3 - 4 ngày.

- Trong cơn tăng huyết áp kịch phát: tiêm bắp thịt 0,15 mg, có thể tiêm nhắc lại 6 giờ/lần; không dùng đường tiêm tĩnh mạch để tránh những cơn tăng huyết áp tạm thời nguy hiểm. Có thể cho uống ngay 1 viên 0,15 mg, uống thêm 1 viên nữa sau vài giờ nếu cần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Phối hợp với thuốc lợi tiểu để tránh ứ nước và muối.

Chú ý : khi dùng clonidin phối hợp với:

- Các chất an thần kinh (neuroleptique) vì làm tăng tác dụng an thần và nguy cơ gây hạ huyết áp khi đứng.

- Corticoid do ứ nước và muối, các thuốc chống viêm không steroid do ức chế các prostaglandin giãn mạch đều làm giảm tác dụng hạ huyết áp của clonidin.

- Các thuốc chống trầm cảm, hầu hết các kháng histamin H_1, barbituric, benzodiazepin, thuốc gây ngủ, morphin làm tăng tác dụng an thần.

- Các chất ức chế thụ thể β, reserpin vì làm nhịp tim càng chậm.

Không uống rượu trong khi dùng thuốc vì càng làm tăng tác dụng an thần.

RILMENIDIN

Rilmenidin là một hợp chất oxazolin có cấu trúc giống imidazolin, tác động lên các thụ thể I_1-imidazolin ở hành não và thận làm giảm huyết áp.

Biệt dược: *Hyperium,* viên 1 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau 1,5 - 2 giờ.

- Liên kết với protein huyết tương rất thấp, dưới 10%, chuyển hóa qua gan rất ít.

- Khả dụng sinh học 100%.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu: 65% lượng hấp thu được đào thải ở dạng không đổi.

- Thời gian bán thải khoảng 8 giờ.

Thời gian hoạt động dược lý dài hơn với hoạt tính chống tăng huyết áp đáng kể được duy trì 24 giờ ở bệnh nhân tăng huyết áp với liều 1 mg.

Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc nhưng không ảnh hưởng đến khả dụng sinh học và sự đào thải thuốc.

Cơ chế tác dộng

Trong hành não, bên cạnh các thụ thể giao cảm α_2 trung ương còn có các thụ thể imidazolin có liên quan đến việc điều hoà huyết áp. Có 2 loại thụ thể imidazolin: thụ thể I_1 nhậy cảm với clonidin và idazoxan có chức năng sinh lý điều hoà huyết áp, thụ thể I_2 nhạy cảm với idazoxan nhưng không nhậy cảm với clonidin, có chức năng sinh lý là kiểm soát men monoamin oxidase A và B. Các nghiên cứu cho thấy khác với clonidin, rilmenidin gắn kết chọn lọc với thụ thể I_1-imidazolin hơn là với thụ thể giao cảm α_2 trung ương (Bousquet, 1984), tác động làm giảm trương lực giao cảm ngoại vi và làm giảm huyết áp.

Thụ thể I_1-imidazolin còn có ở thận, rilmenidin đã ức chế kênh trao đổi Na^+/H^+ trên ống lượn gần làm giảm giữ nước và natri, qua đó cũng tham gia làm giảm huyết áp.

Các nghiên cứu cũng cho thấy các thụ thể I_1-imidazolin ở hành não chịu trách nhiệm điều hoà huyết áp tức thời qua cơ chế thần kinh, các thụ thể I_1 ở thận chịu trách nhiệm điều hoà huyết áp muộn, kéo dài qua cơ chế thận.

Rilmenidin được coi là thuốc hạ huyết áp tác động trung ương thế hệ 2 (thế hệ 1 bao gồm clonidin và α-methyldopa).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng dược lý

- Làm giảm hoạt tính giao cảm dẫn đến giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp.

Do ảnh hưởng của thuốc, hoạt tính renin huyết tương giảm, nồng độ catecholamin cũng giảm.

Giống như clonidin, khi tiêm tĩnh mạch huyết áp tạm thời tăng lên nhưng nhanh chóng giảm xuống và duy trì.

Thuốc cũng làm giảm phì đại thất trái khi dùng lâu dài: sau 1 năm điều trị, chỉ số khối cơ thất trái từ 152 ± 5 xuống 131 ± 4 g/m^2 ($p < 0,05$, Sadowski và cs, 1998).

- Làm tăng dòng máu qua thận, tăng thải trừ nước và natri, kali, ít gây hạ huyết áp khi đứng.

- Ít ảnh hưởng đến tần số tim, duy trì được cung lượng tim.

- Không ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid, glucose và acid uric dù thuốc được dùng lâu dài.

- Do không tác động lên các thụ thể giao cảm α_2 trung ương như clonidin nên không có tác dụng an thần và khô miệng.

Tác dụng phụ

- Với liều 1 mg/ngày, ít có tác dụng phụ. Có thể thấy rối loạn tiêu hóa, đau thượng vị, nổi ban ở da, hồi hộp, mệt mỏi khi vận động, suy nhược.

- Một số trường hợp ngoại lệ như lạnh đầu chi, hạ huyết áp khi đứng, lo âu, trầm cảm, phù, chuột rút, buồn nôn, táo bón ...

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

Có thể dùng rilmenidin cho bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân có đái tháo đường kèm theo.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Một số nghiên cứu đã được tiến hành với rilmenidin:

- Nghiên cứu VERITAS (2003) trên 468 bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ và vừa, theo dõi trung bình 2 năm; các bệnh nhân được dùng rilmenidin 1 - 2 mg/ngày hoặc phối hợp rilmenidin với perindopril 2, 4 hoặc 8 mg/ngày nếu huyết áp không kiểm soát được tốt với rilmenidin trong 12 tuần đầu; kết quả cho thấy rilmenidin đơn trị liệu (liều trung bình 1,42 mg/ngày) có hiệu quả làm giảm huyết áp rõ rệt từ 163 ± 10/100 ± 5 mmHg xuống 134 ± 10 / 86 ± 7 mmHg sau 1 năm và 136 ± 10/84 ± 7 mmHg sau 2 năm (p đều là <0,001) ; có 188 bệnh nhân có phì đại thất trái, chỉ số khối lượng cơ thất giảm từ 161,4 ± 30,5 giảm xuống 131,3 ± 26,5 sau 1 năm và 134,1 ± 26 g/m^2 da cơ thể sau 2 năm (p đều là <0,001); việc phối hợp thêm perindopril làm giảm huyết áp nhiều hơn; nhịp tim thay đổi không đáng kể *(Curr. Med. Res. & Opin. 2003. 19: 205-17)*

- Rilmenidin cũng được so sánh với các thuốc khác trong nhiều nghiên cứu thấy hiệu quả của thuốc tương đương với clonidin (nghiên cứu trên 333 bệnh nhân trong 6 tuần - Fillastre, 1988), với α-methyldopa (nghiên cứu trên 157 bệnh nhân -Galley, 1988), với hydrochlorothiazid (nghiên cứu trên 244 bệnh nhân trong 8 tuần -Pelemans và cs, 1994), với atenolol (nghiên cứu trên 90 bệnh nhân trong 12 tuần - Dallocchio và cs, 1991), với nifedipin (nghiên cứu trên 56 bệnh nhân trong 1 năm -Sadowski và cs, 1998), với captopril (nghiên cứu trên 51 bệnh nhân trong 8 tuần -Trimarco, 1999) ...

Trên bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường typ 2, thuốc cũng làm giảm micro-albumin niệu (Trimarco, 1999), cải thiện chuyển hóa glucose và tình trạng kháng insulin (Dupuy và cs, 1999).

Chống chỉ định

- Trầm cảm nặng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <15 ml/mn).

Không dùng cho trẻ em, phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Uống 1 mg/ngày vào buổi sáng.

Sau 1 tháng, nếu chưa đạt yêu cầu có thể tăng liều lên 2 mg/ngày chia làm 2 lần, uống trước bữa ăn.

Không ngừng thuốc đột ngột, nên giảm liều từ từ.

Chú ý:

- Không dùng rượu trong thời gian uống rilmenidin, không dùng cùng với IMAO.

- Thận trọng khi dùng cùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ GIAO CẢM β

Các chất ức chế thụ thể giao cảm β được dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp từ 1964 khi Prichard và Gillam phát hiện được tác dụng làm hạ huyết áp của propranolol; sau đó, nhiều tác giả khác thấy các chất cùng nhóm thuốc cũng có đặc tính đó nên nhóm thuốc này được dùng khá phổ biến và cho đến nay vẫn được coi là một trong những thuốc có hiệu lực để điều trị bệnh tăng huyết áp

Phân loại và dược động học

(xem trang 219)

Các chất ức chế thụ thể β được phân thành:

- Các chất ức chế tất cả các thụ thể β nói chung (cả β_1 và β_2) hay ưu tiên ức chế các thụ thể β_1 (còn gọi là *các chất ức chế*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chọn lọc cho tim) hay ức chế cả các thụ thể β và α.

- Các chất có hoặc không có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA, intrinsic sympathomimetic activity).

- Các chất có hoặc không có tính ổn định màng.

Bảng 4.3. Phân loại các chất ức chế thụ thể β

Ức chế thụ thể	Không có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA)	Có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA)
$\beta_1 + \beta_2$	Propranolol *(Avlocardyl)* Sotalol *(Sotalex)* Nadolol *(Corgard)* Tertatolol *(Artex)* Timolol *(Timacor)* Carvedilol *(Dilatrend)* * Labetalol *(Trandate)* *	Alprenolol *(Aptin)* Carteolol *(Carteol)* Oxprenolol *(Trasicor)* Penbutolol *(Levatol)* Pindolol *(Visken)*
β_1 *(chọn lọc cho tim)*	Atenolol *(Tenormine)* Betaxolol *(Kerlone)* Bisoprolol *(Concor)* Esmolol *(Brevibloc)* Metoprolol *(Betaloc)*	Acebutolol *(Sectral)* Celiprolol *(Celectol)* *

(ức chế cả thụ thể α_1)*

Cơ chế tác động

Mặc dù đã có rất nhiều nghiên cứu cơ bản nhưng cơ chế tác động của thuốc trong điều trị bệnh tăng huyết áp vẫn chưa rõ ràng; một điều chắc chắn là tác dụng đó không phụ thuộc vào tính ổn định màng tế bào cũng như hoạt tính giống giao cảm nội tại (ISA).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Một số giả thuyết được đặt ra :

- Do khả năng ức chế các thụ thể β vì chất đồng phân hữu tuyền của propranolol (d-propranolol) không có tác dụng này nhưng theo lý thuyết thì loại thuốc này không thể làm giảm mà phải làm tăng huyết áp vì đã ức chế tác dụng giãn mạch của các thụ thể giao cảm β.

- Do làm giảm cung lượng tim: cung lượng tim có giảm lúc đầu song huyết áp không giảm do tăng đồng thời sức cản ngoại vi; dùng thuốc tiếp tục, sau vài ngày thì cung lượng tim trở lại mức cũ, lúc này sức cản ngoại vi giảm và huyết áp giảm.

- Do thuốc làm giảm hoạt tính renin huyết tương: một số tài liệu cho thấy propranolol ức chế việc phóng thích renin chứ không ức chế việc tổng hợp renin (Bravo và cs, 1974), cũng có tài liệu cho rằng thuốc ức chế cả việc chuyển từ prorenin sang renin hoạt động (Allas và cs, 1977) nhưng mức độ ức chế lại không đồng đều với tất cả các thuốc, một số thuốc lại không có tác dụng đó nhất là loại có hoạt tính giống giao cảm nội tại hoặc loại chọn lọc cho tim.

- Do tác động lên thần kinh trung ương như clonidin vì truyền thuốc vào trong não thất mèo thì thấy có tác dụng làm giảm huyết áp và giảm hoạt tính giao cảm ngoại vi, các thuốc không vào được não như sotalol thì không có tác dụng đó; tuy nhiên atenolol không vào được não nhưng vẫn là thuốc có tác dụng hạ huyết áp tốt.

- Một số tác giả cho rằng có lẽ thuốc đã kích thích nội mạc thành mạch tiết prostacyclin PGI_2 (Gotoh và cs 1982, Deray 1986) và NO, kích thích tiết peptid nhĩ đào thải natri (ANP) ..., các chất này đều làm giãn mạch.

Tính chất dược lý

- Làm giảm huyết áp: huyết áp có thể giảm sớm, sau 1 - 2 ngày nhưng thường là chậm hơn, trong vòng 1 - 2 tuần; cả

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

huyết áp tâm thu lẫn tâm trương đều giảm; nếu tiếp tục uống thuốc, huyết áp vẫn duy trì được ở mức yêu cầu, cả khi nghỉ lẫn khi gắng sức.

- Làm giảm tính dẫn truyền ở nhĩ, thất, nhất là ở nút nhĩ - thất, nhịp tim chậm lại, tác dụng này thấy rõ với loại có tính ổn định màng như propranolol.

- Làm tăng sức cản ngoại vi nhưng về lâu dài sức cản ngoại vi sẽ trở lại bình thường hoặc hơi giảm.

- Làm giảm cung lượng tim cả khi nghỉ lẫn khi gắng sức, không những do giảm tần số tim mà còn do giảm cung lượng tâm thu. Tuy nhiên sau vài tuần, cung lượng tim lại trở lại mức cũ, hoặc chỉ còn giảm rất nhẹ.

- Làm giảm các đáp ứng thích nghi của cơ thể có sự tham gia của hệ giao cảm khi gắng sức hoặc khi có stress và như vậy tránh cho huyết áp tăng lên đột ngột.

- Còn có tác dụng chống cơn đau thắt ngực trong suy vành và điều trị rối loạn nhịp tim.

Tác dụng phụ

- Có thể thấy mệt mỏi, mất ngủ, ác mộng, rối loạn tiêu hoá như rát thượng vị, buồn nôn, khô mắt ...

- Nhịp tim chậm lại.

- Giảm sức co bóp cơ tim.

- Cơn hen phế quản do ức chế thụ thể β_2 làm co thắt phế quản.

- Đôi khi có cảm giác lạnh đầu chi kiểu Raynaud hoặc rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

- Có thể gây liệt dương.

- Làm tăng triglycerid và giảm HDL-C máu: các chất có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA) ít có ảnh hưởng hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Cản trở đáp ứng của catecholamin trong cơ thể khi xảy ra hạ glucose máu.

- Dùng lâu dài có thể gây kháng insulin.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

Các chất ức chế thụ thể β là nhóm thuốc được dùng rất sớm trong bệnh tăng huyết áp. Rất nhiều nghiên cứu từ Bengtsson (1972), Wilcox (1978) đến các nghiên cứu gần đây đều khẳng định hiệu lực của nhóm thuốc này trong việc làm giảm huyết áp và tai biến tim mạch nhất là trên các bệnh nhân có bệnh mạch vành kèm theo, tuy nhiên các ý kiến vẫn chưa nhất trí về lợi ích của nhóm thuốc trong dự phòng tử vong và các tai biến tim mạch ở những người chưa có bệnh mạch vành.

Năm 1997, Psaty và cs khi phân tích 18 nghiên cứu dùng các thuốc điều trị cho 48.220 bệnh nhân tăng huyết áp trong trung bình 5 năm cho thấy các chất ức chế thụ thể β được dùng đơn thuần (đơn trị liệu) tuy hiệu lực chưa bằng thuốc lợi tiểu thiazid nhưng có lợi ích trong dự phòng đột quỵ (RR 0,71, 95% CI 0,59-0,86) và suy tim (RR 0,58, 95% CI 0,50-0,84) so với placebo *(JAMA 1997. 277: 739-45)*. Năm 2003, Psaty và cs lại phân tích 42 nghiên cứu tính đến thời điểm đó trên 190.000 bệnh nhân tăng huyết áp vẫn khẳng định nhóm thuốc này có hiệu lực trong điều trị bệnh tăng huyết áp như thuốc lợi tiểu thiazid nhưng về dự phòng tai biến tim mạch nhất là bệnh mạch vành thì chưa bằng thuốc đó: nguy cơ tương đối về đột quỵ là 0,71 với các chất ức chế thụ thể β, là 0,49 với thiazid liều cao và 0,66 với thiazid liều thấp, về bệnh mạch vành lần lượt là 0,93 - 0,99 và 0,72, về suy tim lần lượt là 0,58 - 0,17 và 0,58, về tử vong tim mạch lần lượt là 0,89 - 0,78 và 0,76 so với placebo *(JAMA 2003. 289 : 2534-44)*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Với người già, nghiên cứu MRC *(Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in older Adults, 1992)* trên 4.396 bệnh nhân tăng huyết áp có tuổi 65 - 74 được phân ra dùng (1) thiazid 25 - 50 mg + amiolorid 2,5 - 5 mg/ngày (2) atenolol 50 mg/ngày (3) placebo trong 5 - 8 năm cho thấy các thuốc đều làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương như nhau so với placebo nhưng với nhóm atenolol phải dùng thêm thuốc hạ áp khác, các tỷ lệ đột quỵ ở các nhóm lần lượt là 7,3%, 9% và 10,8%, tai biến mạch vành lần lươt là 7,7%, 12,8% và 12,7%, tử vong chung lần lượt là 21,3%, 26,5% và 24,7%, như vậy chưa thấy lợi ích của atenolol trong dự phòng tai biến tim mạch. Tổng phân tích của Messerli và cs (1998) dựa trên 10 nghiên cứu với 16.164 bệnh nhân ≥60 tuổi được dùng các chất ức chế thụ thể β hoặc thuốc lợi tiểu thiazid có so sánh với placebo cho thấy các chất ức chế thụ thể β làm giảm được 25% nguy cơ đột quỵ (OR 0,75) nhưng chưa có hiệu lực dự phòng tai biến mạch vành (OR 1,01), tử vong tim mạch (OR 0,98) và tử vong chung (OR 1,05) *(JAMA 1998. 279: 1907-7)*.

Năm 2007, Hội Tim Hoa kỳ trong "khuyến cáo về điều trị bệnh tăng huyết áp để dự phòng bệnh tim thiếu máu" không xếp các chất ức chế thụ thể β vào danh sách các thuốc được chọn lựa dùng đầu tiên trong bệnh tăng huyết áp nhưng cũng nêu nhóm thuốc này nên là chọn lựa đầu tiên cho bệnh nhân có cơn đau thắt ngực và là thích hợp để dự phòng thứ phát cho bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim không triệu chứng. Nhóm thuốc này cũng nên được dùng cho bệnh nhân có các biểu hiện của cường giao cảm như huyết áp dao động, nhịp tim nhanh ..., cho thể tăng huyết áp có suy tim và sau khi dùng các thuốc khác mà không thấy có hiệu quả.

Chống chỉ định

- Cơn đau thắt ngực thể Prinzmetal.

- Nhịp chậm <50 ck/phút, hội chứng yếu nút xoang, bloc nhĩ - thất, nhất là độ II và III chưa được cấy máy tạo nhịp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Sốc tim, hạ huyết áp nặng (huyết áp tâm thu <90 mmHg).

- Hen phế quản, bệnh phế quản mạn tính tắc nghẽn: có thể dùng loại chọn lọc cho tim vì không tác động đến các thụ thể β_2 nhưng vẫn phải thận trọng.

- Hội chứng Raynaud và rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

- Thể địa dễ bị hạ glucose máu.

- Suy thận: không dùng các thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu như atenolol, sotalol, acebutolol và cả bisoprolol.

- Suy gan nặng, bệnh não do gan: không dùng các chất đào thải chủ yếu qua gan như propranolol, metoprolol, timolol ...

- U tế bào ưa chrom.

Thận trọng dùng cho bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa.

Không dùng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Bảng 4.4. giới thiệu liều thường dùng của một số chất ức chế thụ thể β trong bệnh tăng huyết áp.

- Các thuốc đều có hiệu lực như nhau trong điều trị bệnh tăng huyết áp, chỉ cần chú ý một số đặc tính riêng của mỗi thứ thuốc như hoạt tính giống giao cảm nội tại (ISA), tính ổn định màng tế bào, loại chọn lọc cho tim (không có tác dụng trên thụ thể β_2) để vận dụng vào từng bệnh nhân.

Nên khởi đầu bằng liều nhỏ, sau tăng dần và theo dõi tác dụng của thuốc đối với huyết áp và mạch. Giảm liều cho người già. Với bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim, phải thực hiện đúng hướng dẫn khi dùng nhóm thuốc này trong suy tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 4.4. Liều dùng các chất ức chế thụ thể β

Thuốc	Biệt dược	Liều 24 giờ	Số lần uống
Propranolol	*Avlocardyl*	40 - 160 mg	2 lần/ngày
Acebutolol	*Sectral*	200 - 800 mg	2
Atenolol	*Tenormin*	25 - 100 mg	1
Bisoprolol	*Concor*	2,5 - 10 mg	1
Metoprolol	*Betaloc*	50 - 100 mg	1 - 2
Oxprenolol	*Trasicor*	80 - 160 mg	1
Pindolol	*Visken*	5 - 20 mg	1 - 2
Sotalol	*Sotalex*	80 - 240 mg	2

- Các chất ức chế thụ thể β có thể được dùng phối hợp với các thuốc hạ áp khác. Khi phối hợp với thuốc lợi tiểu, chỉ nên cho liều thấp của thuốc này vì đã có nghiên cứu cho thấy phối hợp với liều thường dùng có thể làm xuất hiện bệnh đái tháo đường. Phối hợp với các chất ức chế men chuyển hoặc các chất chẹn thụ thể AT_1 được xem là không hợp lý vì tác động đối với renin của các chất ức chế thụ thể β trở nên không cần thiết khi men chuyển hoặc thụ thể AT_1 đã bị ức chế.

- Không được ngừng thuốc đột ngột vì dễ xảy ra tai biến tăng huyết áp kịch phát hoặc các tai biến tim mạch nếu bệnh nhân có suy vành kèm theo.

- Phải theo dõi khi dùng nhóm thuốc này cho các bệnh nhân đái tháo đường đang được điều trị vì các dấu hiệu về hạ glucose máu có thể bị che lấp.

* Trong cơn tăng huyết áp kịch phát:

- Dùng thuốc tiêm labetalol (*Trandate* ống 100 mg) là thuốc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ức chế các thụ thể β và cả α, liều 1 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong 1 phút, (có thể tiêm nhắc lại sau 10 phút), sau đó truyền tĩnh mạch 0,1 mg/kg/giờ (pha 2 ống trong 160 ml dung dịch glucose đẳng trương). Sau khi truyền 3 giờ mới cho bệnh nhân đứng dậy để tránh cơn hạ huyết áp khi đứng.

- Có thể dùng labetalol theo đường uống (*Trandate* viên 200 mg), cho ngay 1 viên, sau đó nhắc lại sau 2 - 3 giờ nếu cần.

***Chú ý** khi dùng cùng với mốt số thuốc khác :*

- Amiodaron, verapamil, diltiazem, digoxin, các thuốc chống loạn nhịp I-A càng làm giảm tính dẫn truyền và tính tự động.

- Các chất chống viêm không steroid và corticoid làm giảm tác dụng hạ áp

- Cimetidin làm tăng nồng độ các chất ức chế thụ thể β trong huyết tương, ngược lại nhóm thuốc này làm tăng nồng độ lidocain trong huyết tương.

- Ergotamin gây co thắt động mạch làm thiếu máu đầu chi.

- Ở bệnh nhân được gây mê toàn thân: nhóm thuốc này làm giảm nhịp nhanh phản xạ và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp nhưng hạn chế được rối loạn nhịp tim và các biểu hiện thiếu máu cơ tim.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ GIAO CẢM α_1

Trong các chất ức chế thụ thể giao cảm α thì các chất ức chế thụ thể α_1 sau synap được dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp. Prazosin là dẫn chất của quinazolin được dùng từ năm 1976 sau đó là teratozin và doxazosin.

Biệt dược: Prazosin: ***Minipress,*** viên 1 - 5 mg
Doxazosin: ***Zoxan LP,*** viên 4 - 8 mg.
Terazosin: *Hytrin,* viên 1 - 5 mg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 4.5. Các thuốc kích thích và ức chế các thụ thể giao cảm α

Thụ thể	Kích thích	Ức chế
α_1	Phenylephrin *(Neosynephrin)*	Prazosin *(Minipress)* Phenoxybenzamin
α_2	Clonidin *(Catapressan)*	Yohimbin Mianserin
$\alpha_1 + \alpha_2$		Phentolamin *(Regitine)* Nicergolin *(Sermion)*

Dược động học

- Các thuốc được hấp thụ tốt qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 - 2 giờ, riêng với doxazosin LP là 8 - 9 giờ.

- Trong máu, thuốc được liên kết tới >90% với protein.

- Chuyển hóa qua gan. Khả dụng sinh học 50 - 64%, riêng với terazosin vào khoảng 90%.

- Đào thải của prazosin chủ yếu qua phân theo đường mật, của terazosin qua nước tiểu, một phần qua phân.

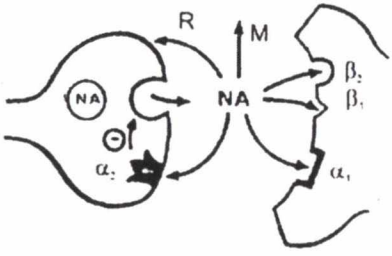
- Thời gian bán thải là 2 - 3 giờ với prazosin, 22 giờ với doxazosin LP, 12 giờ với terazosin.

Cơ chế tác động

Nhóm thuốc này ức chế đặc hiệu các thụ thể giao cảm α_1 sau synap của các sợi giao cảm hậu hạch làm cho noradrenalin có trong khe synap quay sang kích thích các thụ thể α_2 tiền synap, kích thích này lại tác động làm các hạt dự trữ trong bào tương giảm phóng thích noradrenalin, hậu quả là làm giãn các tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch, giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp. Bệnh nhân không có nhịp tim nhanh phản xạ hoặc chỉ có rất nhẹ không như với các chất giãn mạch ngoại vi khác,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

điểm này có lợi cho những bệnh nhân mà nhịp tim nhanh là cần tránh vì làm tăng mức tiêu thụ oxy của cơ tim (như bệnh nhân suy vành) nhưng lại không có lợi cho một số bệnh nhân vì không có phản xạ giao cảm bù trừ khi xảy ra hạ huyết áp tư thế. Các chất ức chế thụ thể α_1 còn tham gia ức chế men phosphodiesterase làm tăng AMPc gây giãn cơ trơn thành mạch.



(NA = noradrenalin, R = phần NA quay trở lại bào tương, M = các chất chuyển hóa của NA)

Hình 4.1. Cơ chế tác động của các chất ức chế thụ thể α_1

Các thụ thể α_1 cũng có ở tam giác (trigone) bàng quang, niệu đạo và tuyến tiền liệt nên nhóm thuốc này làm giảm áp lực niệu quản và sức cản đối với dòng nước tiểu ở bệnh nhân bị phì đại tuyến tiền liệt có rối loạn tiểu tiện.

Tính chất dược lý

- Làm giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp; cả huyết áp tâm thu lẫn huyết áp tâm trương đều bị giảm nhưng huyết áp tâm trương bị giảm nhiều hơn.

- Không làm thay đổi tần số tim và cung lượng tim, cung

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lượng thận và độ lọc cầu thận; dùng thuốc lâu dài, thể tích huyết tương và dịch ngoài tế bào tăng dần nhưng cung lượng thận và độ lọc cầu thận vẫn không thay đổi. Ít ảnh hưởng đến hoạt tính renin huyết tương.

- Thuốc làm giảm nhẹ cholesterol, LDL, triglycerid, tăng nhẹ HDL máu.

Tác dụng của prazosin xuất hiện sau nửa giờ và kéo dài khoảng 12 giờ.

Tác dụng phụ

- Hạ huyết áp khi đứng, có thể gây ngất, choáng váng, đau ngực: tai biến này thường xảy ra 30 - 90 phút sau khi uống viên thuốc đầu tiên hay khi tăng nhạnh liều, khi dùng cùng thuốc lợi tiểu mạnh hoặc thuốc giãn mạch.

- Có thể thấy nôn mửa, ỉa lỏng hoặc táo, chóng mặt, ù tai, đau đầu, buồn ngủ, nổi mẩn, ngứa, xung huyết niêm mạc mũi, thiểu năng sinh dục ...

- Dùng thuốc lâu dài dễ gây ứ nước và natri làm giảm tác dụng hạ áp của thuốc, cần dùng thêm thuốc lợi tiểu.

Khi ngừng thuốc đột ngột, các thuốc không gây cơn tăng huyết áp kịch phát.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

Có một số nghiên cứu được tiến hành với nhóm thuốc này:

- Prazosin: nghiên cứu của Materson và cs trên 1.292 bệnh nhân tăng huyết áp được phân ra dùng 6 loại thuốc khác nhau, thấy với prazosin sau 1 năm, 43% số bệnh nhân có huyết áp tâm thu và 56% có huyết áp tâm trương trở lại mức bình thường *(N. Engl. J. Med. 1993. 328: 914-21)*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Doxazosin nghiên cứu TOMHS *(Treatment of Mild Hypertension Study, 1995)* trên 902 bệnh nhân tăng huyết áp được phân ra dùng acebutolol 400 mg hoặc amlodipin 5 mg, chlorthalidon 15 mg, doxazosin 1 - 2 mg, enalapril 5 mg/ngày so sánh với placebo, theo dõi trong trung bình 4,4 năm cho thấy tất cả các thuốc đều làm giảm huyết áp so với placebo (p <0,0001), không có sự khác biệt giữa các thuốc về mức giảm huyết áp, tai biến tim mạch nặng và tử vong. Tuy nhiên nghiên cứu ALLHAT *(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, 2002)* với nhánh về tăng huyết áp tiến hành trên 42.448 bệnh nhân có bệnh này và có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ tim mạch khác để thăm dò hiệu lực của chlorthalidon 12,5 - 25mg, amlodipin 2,5 - 10 mg, lisinopril 10 - 40 mg và doxazosin 2 - 8 mg/ngày lại cho thấy nhóm dùng doxazosin đã phải kết thúc sớm do phát hiện thuốc này làm tăng tai biến tim mạch, đặc biệt là suy tim (p <0,001) so với thuốc lợi tiểu, có lẽ do doxazosin giữ nước và natri.

- Terazosin: nghiên cứu HYCAT *(Hytrin Community Assessment Trial, 1999)* trên 1.896 bệnh nhân bị tăng huyết áp có kèm theo phì đại tuyến tiền liệt lành tính có triệu chứng được phân ra dùng terazosin *(Hytrin)* so sánh với placebo trong 52 tuần; kết quả cho thấy terazosin làm giảm 6,7 mmHg huyết áp tâm thu và 3,8 mmHg huyết áp tâm trương so với placebo (p lần lượt <0,001 và = 0,02), nếu phối hợp với thuốc lợi tiểu thì huyết áp tâm thu giảm 12,3 mmHg (p <0,003).

Trên lâm sàng, nhóm thuốc này ít được dùng so với các nhóm thuốc khác, thường được chỉ định cho bệnh nhân tăng huyết áp có hội chứng chuyển hoá hoặc bệnh nhân bị phì đại lành tính tuyến tiền liệt có trở ngại khi tiểu tiện.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng dùng cho bệnh nhân suy tim, các bệnh nhân lái xe và điều khiển máy. Không dùng cho trẻ <12 tuổi.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng của prazosin là 5 - 10 mg chia làm 2 lần, doxazosin LP là 4 - 8 mg, terazosin là 1 - 5 mg/ngày..

- Để tránh tai biến, nên khởi đầu bằng liều rất thấp, ví dụ với prazosin *(Minipress)* cho 0,5 mg uống buổi tối trước khi ngủ; ngày hôm sau vẫn cho 0,5 mg nhưng uống 2 lần và cứ như thế trong vài ngày rồi mới tăng dần tới liều có hiệu lực; với terazosin *(Hytrin)*, khởi đầu với liều 1 mg.

Có thể dùng thuốc đơn thuần hay phối hợp với một số thuốc khác như thuốc lợi tiểu, các chất ức chế thụ thể β.

Chú ý khi phối hợp thuốc:

- Các chất ức chế calci, các thuốc chống trầm cảm loại imipramin làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

- Các thuốc chống viêm không steroid, corticoid làm giảm tác dụng hạ huyết áp.

CARVEDILOL

Carvedilol là một chất có khả năng ức chế cả các thụ thể giao cảm β lẫn α_1, ngoài ra còn có tác dụng chống oxy-hóa rất mạnh và chống tăng sinh.

Biệt dược: *Dilatrend*, viên 12,5 - 25 - 50 mg.

Tính chất dược lý

- Carvedilol ức chế các thụ thể giao cảm β_1, β_2 và α_1 nên làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi và giảm huyết áp, thấy rõ trên thực nghiệm: Sponer và cs trên chó (1987), Tanaka và cs trên chuột (1987) và trên lâm sàng: Eggertsen và cs (1984), Lund-Johansen và cs (1992).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các nghiên cứu cũng cho thấy carvedilol làm giảm nhẹ nồng độ renin và aldosteron trong huyết tương (Meyer Sabellek và cs, 1983; Leonetti và cs, 1987 ...).

Tác dụng hạ huyết áp đạt được nhanh, 2 - 3 giờ sau liều đầu tiên, thuốc kiểm soát được huyết áp ổn định cả ngày. Tác dụng hạ huyết áp tối đa đạt được sau 1 đến 2 tuần trong điều trị dài hạn. Các nghiên cứu cho thấy hiệu lực của thuốc tăng theo liều dùng và khoảng 80% số bệnh nhân tăng huyết áp có đáp ứng tốt với carvedilol.

Sự phối hợp 2 tác dụng ức chế các thụ thể β và α_1 làm tăng hiệu lực của thuốc và làm hạn chế các tác dụng phụ xấu của mỗi thứ, vì vậy thuốc chỉ làm giảm nhẹ tần số tim, ít gây hạ huyết áp tư thế, làm tăng hoặc duy trì được cung lượng tim, làm tăng cung lượng thận và độ lọc cầu thận (Abraham và cs, 1998), có ảnh hưởng tốt đến chuyển hóa lipid không như các chất ức chế thụ thể β đơn thuần, không có ảnh hưởng xấu đến chuyển hóa glucose.

- Do có tác dụng chống tăng sinh nên thuốc cũng làm giảm phì đại thất trái, ức chế sự tăng sinh của các tế bào cơ trơn và mô liên kết thành mạch, thấy rõ trong thực nghiệm trên chuột tăng huyết áp của Ohlstein và cs (1993), trong thực nghiệm trong môi trường nuôi cấy tế bào cơ trơn người hay chuột được kích thích tăng sinh bởi một số yếu tố tăng trưởng hoặc phân bào (như thrombin, angiotensin II, endothelin-1, PDGF) của Jackson và cs (1993).

- Thuốc có tác dụng chống oxy-hóa mạnh: ức chế oxy-hóa LDL, cản trở sự thoái giáng của NO và hiện tượng co mạch.

Tác dụng phụ

. Có thể thấy choáng váng, nhức đầu, buồn nôn ...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

Phân tích của Stienen và cs (1992) trên 25 nghiên cứu cho thấy carvedilol làm giảm cả huyết áp tâm thu lẫn tâm trương, liều dùng 25 mg là phù hợp. Smekens và cs (1993) cũng khẳng định nhận xét đó trong một nghiên cứu mở ở giai đoạn IV với 3.328 bệnh nhân, liều khởi đầu là 12,5 mg, sau 3 tháng 85% dùng liều 25 mg, chỉ có 5,5% cần dùng liều cao hơn, huyết áp được kiểm soát ở 75% số bệnh nhân. Tỷ lệ đáp ứng với thuốc còn thấy cao hơn: 80% với Rittinghausen (1988), Ehmer (1988), Kronig và cs (1990).

Thuốc thích hợp cho các thể có vai trò của cường giao cảm, khi có suy vành, rối loạn lipid máu, có đái tháo đường hoặc suy thận kèm theo. Nghiên cứu của Koch (1992) trên 681 bệnh nhân tăng huyết áp cho thấy sau 12 tuần, carvedilol đã làm giảm 60% số bệnh nhân có albumin niệu vi thể, nghiên cứu của Agrawal và cs (1994), của Marchi và cs (1995) cũng thấy như vậy. Có thể dùng phối hợp với các thuốc khác như thuốc lợi tiểu, các chất ức chế men chuyển, các chất ức chế calci.

Carvedilol còn đuợc dùng trong điều trị suy vành và suy tim.

Chống chỉ định

- Như với từng thuốc ức chế thụ thể giao cảm β và α_1 riêng rẽ.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- 2 ngày đầu cho uống 12,5 mg/ngày, những ngày sau cho 25 mg, có thể lên 50 mg/ngày. Chỉ uống 1 lần trong ngày.

- Giảm liều với người già.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Không cần chỉnh liều với bệnh nhân bị suy thận vì thuốc được đào thải chủ yếu qua gan.

Chú ý: khi phối hợp thuốc với:

- Các thuốc làm hạ huyết áp khác vì càng làm giảm huyết áp.

- Diltiazem vì có thể gây rối loạn dẫn truyền.

- Digoxin: carvedilol làm tăng nồng độ digoxin lên 16%.

- Insulin: carvedilol làm tăng tác dụng hạ glucose máu của insulin, làm giảm tác dụng cường giao cảm của hạ glucose máu.

- Rifamycin làm giảm 80% nồng độ carvedilol.

HYDRALAZIN

Hydralazin là loại thuốc giãn động mạch, được dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp từ 1953 (Freis và cs).

Có 2 dạng thuốc được dùng:

- Hydralazin: *Apresoline,* ống 20 mg

- Dihydralazin: *Nepressol,* viên và ống 25 mg; chất này có tác dụng mạnh gấp 4 lần so với hydralazin.

Dược động học

(xem trang 92)

Tính chất dược lý

Hydralazin gây giãn trực tiếp cơ trơn thành tiểu động mạch do ức chế hoạt động của ion Ca^{++} làm cho sức cản ngoại vi giảm, huyết áp giảm. Thuốc không có tác động trên động mạch lớn và tĩnh mạch.

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, hydralazin tác động:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Làm huyết áp giảm, mức giảm vừa phải, từ từ và kéo dài; huyết áp tâm trương giảm nhiều hơn huyết áp tâm thu.

- Có tăng phản xạ giao cảm nên nhịp tim tăng, sức co bóp cơ tim và cung lượng tim tăng, dẫn đến tăng mức tiêu thụ oxy của cơ tim, các biểu hiện này không thấy khi dùng các thuốc liệt giao cảm.

- Cung lượng các cơ quan khác như thận, não cũng tăng.

Do làm giảm sức cản ngoại vi, hydralazin còn được dùng trong điều trị suy tim, trong trường hợp này hydralazin cải thiện chức năng tống máu của thất trái và làm tăng cung lượng tim; huyết áp và nhịp tim ít thay đổi.

Tác dụng phụ

- Đau đầu, xung huyết niêm mạc mũi, mặt bừng đỏ, hồi hộp, trống ngực, mạch nhanh; đôi khi đau bụng, buồn nôn.

- Tăng mức tiêu thụ oxy của cơ tim do tăng công của cơ tim: trên bệnh nhân có suy mạch vành kèm theo, hydralazin dễ gây mất cân bằng giữa cung và cầu về oxy của cơ tim và làm xuất hiện cơn đau thắt ngực.

- Ở bệnh nhân bị hẹp van hai lá, có thể gây tăng áp lực động mạch phổi.

- Dùng lâu dài dễ có ứ nước và muối làm giảm tác dụng của thuốc và liều cao có thể gây hội chứng lupus ban đỏ, hội chứng này sẽ mất đi sau khi ngừng thuốc.

Hydralazin không gây hạ huyết áp khi đứng.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp, đặc biệt khi có suy thận kèm theo.

Khi có hở van hai lá, hydralazin làm giảm thể tích máu phụt ngược và làm tăng thể tích máu tống đi của thất trái.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trên lâm sàng, thuốc thường được chỉ định trong trường hợp phối hợp 2 thuốc chưa đủ hiệu lực làm giảm huyết áp, khi đó chỉ nên thêm liều nhỏ của hydralazin.

Chống chỉ định

- Suy mạch vành
- Hẹp van hai lá
- Bệnh lupus ban đỏ.

Liều và cách dùng

- Dihydralazin thường được dùng hơn hydralazin; để tránh tai biến, nên bắt đầu bằng liều nhỏ 12,5 mg rồi tăng liều dần cho đến khi thấy huyết áp giảm xuống mức yêu cầu; uống làm 2 lần/ngày, liều thường dùng vào khoảng 25 - 75 mg.

- Trong cơn tăng huyết áp kịch phát, có thể dùng dihydralazin truyền tĩnh mạch với bơm tiêm điện với liều đầu 50 mg (2 ống) pha trong 500 ml dung dịch NaCl 0,9% (không pha trong dung dịch glucose); điều chỉnh tốc độ truyền để huyết áp không giảm quá 25% trong giờ tiếp theo, thông thường <0,5 mg/phút (<30 mg/giờ), huyết áp giảm mạnh dễ gây thiếu máu não, tim, thận ...; tổng liều vào khoảng 50- 100 mg/24 giờ.

Nếu phải tiêm tĩnh mạch thì chỉ dùng 1/4 ống (6,25 mg) tiêm chậm trong 2 - 4 phút, sau 20 - 30 phút có thể tiêm nhắc lại liều đó có theo dõi chặt chẽ huyết áp và tần số tim.

Chú ý khi dùng hydralazin cùng với các thuốc khác:

- Các thuốc gây mê toàn thân càng làm hạ huyết áp.

- Corticoid và các chất chống viêm không steroid làm giảm tác dụng hạ áp của hydralazin.

- Các chất chống trầm cảm loại imipramin, các thuốc an thần kinh càng làm tăng tác dụng hạ áp và gây hạ huyết áp khi đứng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

DIAZOXID

Diazoxid là dẫn chất của benzothiadiazin không có tác dụng lợi tiểu, được dùng điều trị bệnh tăng huyết áp.

Biệt dược : *Hyperstat*, ống tiêm 20 ml = 300 mg.

Dược động học

- Thuốc dùng đường tiêm, có tác dụng trong 4 - 12 giờ. Trong máu, thuốc liên kết tới 90% với protein.

- Gan chuyển hóa thành những chất không có hoạt tính.

- Đào thải qua nước tiểu (35% nguyên dạng).

- Thời gian bán thải 28 giờ.

Tính chất dược lý

- Thuốc tác động trực tiếp đến thành các tiểu động mạch làm giãn mạch ngoại vi, giảm huyết áp; thuốc ít tác động đến tĩnh mạch. Có phản xạ giao cảm làm mạch nhanh, tăng sức co bóp cơ tim, tăng cung lượng tim. Cung lượng não được duy trì, cung lượng thận hơi giảm.

Người ta cho rằng tác dụng giãn mạch là do thuốc kích thích mở các kênh kali phụ thuộc ATP ở màng tế bào cơ trơn thành mạch làm cho kali thoát ra ngoài, qua đó cản trở việc mở các kênh calci phụ thuộc điện thế dẫn đến thiếu calci trong tế bào và làm các sợi cơ trơn bị giãn.

Tác dụng phụ

- Nhịp tim nhanh làm tăng mức tiêu thụ oxy của cơ tim.

- Gây ứ nước và natri khi dùng thuốc lâu dài.

- Tăng glucose máu do thuốc ức chế tiết ra insulin vì vậy có thể làm cho bệnh đái tháo đường tiềm tàng trở nên rõ rệt, có thể gây hoại tử tuyến tụy.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Trên bệnh nhân đã bị mất nước nhiều, có thể gây hạ huyết áp nhiều và đột ngột. Tiêm tĩnh mạch nhanh như trước đây hay dùng cũng gây hạ huyết áp.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

Do thuốc có nhiều tác dụng phụ nếu dùng lâu dài, nên xu hướng chung là chỉ dùng thuốc trong các cơn tăng huyết áp kịch phát để nhanh chóng đưa huyết áp xuống mức yêu cầu.

Chống chỉ định

- Tăng huyết áp do hẹp eo động mạch chủ.

- Có bệnh đái tháo đường, suy mạch vành, suy thận.

Liều và cách dùng

- Trong cơn tăng huyết áp kịch phát, tiêm tĩnh mạch chậm *Hyperstat* liều 1 - 3 mg/kg (không quá 150 mg) tốc độ 15 mg/phút (= 1 ml/phút), tốt nhất dùng bơm tiêm điện, không pha thêm thuốc khác; theo dõi cho đến khi huyết áp tâm trương <100 mmHg. Thuốc gây cảm giác nóng dọc tĩnh mạch.

Dùng thêm thuốc lợi tiểu để tránh giữ nước và natri.

Chú ý khi phối hợp thuốc với:

- Các thuốc giãn mạch khác, các thuốc chống trầm cảm loại imipramin vì càng làm hạ huyết áp

- Thiazid vì càng làm tăng nguy cơ tăng glucose máu.

- Corticoid và các chất chống viêm không steroid vì làm giảm tác dụng hạ huyết áp.

- Các thuốc gây mê toàn thân vì làm huyết áp không ổn định.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

MINOXIDIL

Minoxidil là một thứ thuốc giãn mạch rất mạnh được dùng điều trị bệnh tăng huyết áp từ 1972 nhưng hiện nay ít được dùng.

Biệt dược: *Lonoten*, viên 5 - 10 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu nhanh tới 95% qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 1 giờ.

- Thuốc không liên kết với protein huyết tương, không qua hàng rào màng não.

- Đào thải chủ yếu qua nước tiểu.

- Thời gian bán thải 4,2 giờ.

Tính chất dược lý

Minoxidil tác động lên cơ trơn thành mạch theo cơ chế như diazoxid:

- Làm giãn các tiểu động mạch hơn hydralazin, giảm sức cản ngoại vi và giảm huyết áp; cả huyết áp tâm thu lẫn huyết áp tâm trương đều giảm, giảm khi nằm nhiều hơn khi đứng. Có phản xạ giao cảm nên mạch nhanh, tăng công và cung lượng tim.

- Làm tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng tái hấp thu natri ở đoạn gần của ống thận nên dễ gây ứ nước và natri khi dùng lâu dài.

Tác dụng phụ

- Gây ứ nước và muối mạnh làm phù, tăng cân, có thể có tràn dịch trong các màng như màng ngoài tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Gây mạch nhanh do phản xạ giao cảm, bất lợi cho bệnh nhân suy mạch vành. Điện tim có thể có rối loạn tái cực.

- Rậm lông

- Có thể làm bệnh lupus tiến triển nặng thêm.

Minoxidil không gây đau đầu như hydralazin, không gây hạ huyết áp khi đứng như prazosin.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

Thuốc có tác dụng làm giảm huyết áp nhưng do có nhiều tác dụng phụ nên ít được sử dụng, chỉ dành cho những thể đã điều trị bằng các thuốc khác không có kết quả.

Nên phối hợp với thuốc lợi tiểu và các chất ức chế thụ thể giao cảm β.

Chống chỉ định

- Nhồi máu cơ tim mới.

- Tăng áp lực động mạch phổi trong bệnh hẹp van hai lá.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Thận trọng khi dùng trong pheochromocytoma, phối hợp với thuốc ức chế thụ thể β để dự phòng cơn nhịp nhanh.

Liều và cách dùng

- Bắt đầu bằng liều nhỏ, 5 mg x 1 - 2 lần/ngày rồi theo dõi, tăng liều dần 5 - 10 mg cứ 3 ngày hoặc hơn cho đến khi đạt kết quả; liều thường dùng 5 - 40 mg/ngày.

Phối hợp với thuốc lợi tiểu sẽ tránh được ứ nước và muối.

Chú ý khi phối hợp thuốc với:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Guanethidin và các thuốc hạ áp khác, các thuốc chống trầm cảm loại imipramin, các thuốc an thần kinh có thể gây hạ huyết áp khi đứng.

- Corticoid làm tăng ứ nước và muối, các chất chống viêm không steroid làm giảm tác dụng hạ áp của minoxidil.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ CALCI

Các chất ức chế calci còn được gọi là các chất đối kháng calci *(xem trang 312)* do khả năng làm giãn mạch đã được dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp từ những năm 1980.

Trong bệnh này, cơ chế tác động chính của thuốc là ức chế các kênh calci chậm phụ thuộc điện thế ở các sợi cơ trơn thành mạch, không cho calci vào trong tế bào, như vậy làm giãn mạch và hạ huyết áp; các nghiên cứu gần đây còn thấy có cơ chế lợi tiểu, tăng thải natri do thuốc làm tăng dòng máu vào thận, tăng độ lọc cầu thận ... cũng tham gia vào việc làm giãn mạch (Blaskshear và cs, 1987; Ruilope và cs, 1990; Martin và cs, 1995).

Có ít nhất 6 kênh calci ở màng tế bào, các chất ức chế calci dùng trong tim mạch đều tác động lên các kênh typ L, riêng mibefradil tác động chọn lọc lên các kênh typ T.

Tính chất dược lý

- Với mạch máu, các chất ức chế calci làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp; tác động lên tiểu động mạch nhiều hơn tĩnh mạch.

Nhóm dihydropyridin còn làm tăng khả năng đàn hồi của các động mạch lớn nhất là ở người già, vì vậy làm giảm được sức mạnh dòng máu trước khi lan ra ngoại vi sau khi tim co bóp tống máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Với tim, verapamil và diltiazem ức chế dòng calci vào trong tế bào cơ tim nên làm giảm sức co bóp cơ tim, làm giảm dẫn truyền nhĩ - thất, nhịp tim chậm lại. Nhóm dihydropyridin tác động chủ yếu lên mạch máu nên không có tác dụng này.

Các chất ức chế calci làm tăng cung lượng thận, tăng độ lọc cầu thận và tăng thải niệu, không gây tăng hoạt tính renin huyết tương, không làm giảm kali máu và không có ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid và glucose.

Bảng 4.6. Phân loại các chất ức chế calci

Nhóm	Thế hệ 1	Thế hệ 2
Phenylalkylamin ĐM < T	Verapamil *(Isoptin)*	
Dihydropyridin ĐM >> T	Nifedipin *(Adalate)*	Amlodipin *(Amlor)* Felodipin *(Plendil)* Isradipin *(Icaz)* Lacidipin *(Lacipil)* Lercanidipin *(Zanedip)* Manidipin *(Madiplot)* Nicardipin *(Loxen)* Nimodipin *(Nimotop)* Nisoldipin Nitrendipin *(Baypress)*
Benzothiazepin ĐM = T	Diltiazem *(Tildiem)*	
Mibefradil		Mibefradil *(Posicor)*

(Ghi chú : ĐM = tác dụng trên động mạch, T = tác động trên tim. Một số tác giả đã xếp amlodipin, lacidipin và lercanidipin vào thế hệ 3).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 4.7. Tác động của các chất ức chế calci

Các thông số	Verapam.	Diltiazem	Dihydropy
Tần số tim	↓	↓	↑/Bt
Co bóp cơ tim	↓↓	↓	↓/Bt
Dẫn truyền qua nút	↓	↓	Bt
Giãn mạch ngoại vi	↑	↑	↑↑
Giãn mạch vành	↑	↑	↑

Tác dụng phụ

- Bừng nóng mặt, hồi hộp, đau đầu: các dihydropyridin có thời gian bán thải ngắn gặp nhiều hơn.

- Rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, đau thượng vị, táo (với bepridil thì ỉa lỏng), đôi khi mệt mỏi.

- Chóng mặt, rối loạn về giấc ngủ: thấy với verapamil.

- Riêng với các dihydropyridin: dễ có phản xạ giao cảm gây nhịp nhanh, tăng công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim, không lợi cho bệnh nhân suy mạch vành; xét nghiệm thấy tăng nồng độ noradrenalin huyết tương. Phù mạch không liên quan đến ứ nước và natri mà do thoát huyết tương qua mao mạch, hậu quả của giãn các tiểu động mạch do thuốc cũng hay gặp có khi buộc người bệnh phải ngừng thuốc; trong nghiên cứu COHORT (2002) so sánh tác dụng phụ của một số chất ức chế calci, tỷ lệ bị phù mạch và phải ngừng thuốc sớm do phù lần lượt là 19% và 8,5% với amlodipin, 9% và 2,1% với lercanidipin, 4% và 1,4% với lacidipin. Nhóm thuốc này còn gây tăng sản lợi.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nhiều nghiên cứu tiến hành trên các bệnh nhân có tăng huyết áp đã khẳng định các thuốc đều có hiệu lực làm giảm được huyết áp đồng thời làm giảm được nguy cơ mắc các tai biến và tử vong do tim mạch:

- *Verapamil:* nghiên cứu CONVINCE *(Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points, 2003)* đánh giá hiệu quả của verapamil so sánh với atenolol trên các tai biến tim mạch bao gồm đột quỵ, nhồi máu cơ tim và tử vong tim mạch được tiến hành trên 16.602 bệnh nhân tăng huyết áp tuổi ≥55 với liều verapamil SR 180 - 360 mg hoặc atenolol 50 - 100 mg/ngày + hydrochlorothiazid 12,5 - 25 mg/ngày theo dõi trong trung bình 3 năm; kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tiêu chí chính giữa 2 nhóm (4,94% vs 4,73%, p = 0,77).

- *Diltiazem:* nghiên cứu NORDIL *(Nordic Diltiazem Study, 2000)* trên 10.881 bệnh nhân lứa tuổi 50 - 74 bị tăng huyết áp được phân ra dùng diltiazem 180 - 360 mg/ngày hoặc thuốc ức chế thụ thể β hoặc/và thuốc lợi tiểu theo dõi trong 5 năm; kết quả cho thấy diltiazem có hiệu lực như các thuốc khác trong việc làm giảm huyết áp (20,3/18,7 vs 23,3/18,7 mmHg, riêng với huyết áp tâm thu, p <0,001), giảm tai biến tim mạch và tử vong (p = 0,97), giảm nhồi máu cơ tim (p = 0,17), riêng về đột quỵ thì diltiazem làm giảm nhiều hơn (p = 0,04).

- *Amlodipin:* nghiên cứu ACCT *(Amlodipine Cardiovascular Community Trial, 1996)* trên 1.084 bệnh nhân 21 - 80 tuổi, có huyết áp tâm trương 95 - 110 mmHg dùng amlodipin 5 - 10 mg/ngày trong 16 tuần thấy thuốc đã đưa huyết áp tâm trương ≤90 mmHg và/hoặc giảm >10 mmHg ở 86% số bệnh nhân, nữ đáp ứng tốt hơn nam, tuổi ≥65 tốt hơn tuổi <65. Nghiên cứu ASCOT-BPLA *(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm, 2005)* trên 19.342 bệnh nhân tăng huyết áp có ≥3 yếu tố nguy cơ tim mạch được phân ra dùng amlodipin 5 - 10 mg ± perindopril 4 - 8 mg so sánh với atenolol 50 - 100 mg/ngày ± thiazid trong 5,5 năm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cho thấy hiệu quả hạ áp tương tự như nhau ở cả 2 nhóm, nhóm đầu làm giảm 10% tiêu chí chính là tử vong do bệnh mạch vành và nhồi máu cơ tim tuy chưa có ý nghĩa song làm giảm có ý nghĩa (p <0,05) các tiêu chí thứ như tử vong chung (-11%), tử vong do tim mạch (-24%), đột quỵ (-23%), tổng các tai biến tim mạch và can thiệp (-16%), đái tháo đường mới mắc (-30%).

- *Felodipin:* nghiên cứu về enalapril và felodipin chậm *(Enalapril-Felodipine ER Factorial Study, 1997)* trên 707 bệnh nhân có huyết áp tâm trương 95 - 115 mmHg trong 8 tuần, cho thấy felodipin với liều 2,5-, 5- và 10 mg/ngày đã làm giảm huyết áp tâm trương 7,3-, 9,2- và 11,7 mm-Hg, phối hợp với enalapril thì hiệu lực càng tốt hơn.

- *Isradipin:* nghiên cứu FISH *(Finnish Isradipine Study in Hypertension, 1992)* trên 797 bệnh nhân bị tăng huyết áp nhẹ và vừa được phân ra dùng isradipin 2,5 - 5 mg hoặc metoprolol 100 - 200 mg/ngày; sau 24 tuần điều trị, tỷ lệ kiểm soát được huyết áp mục tiêu ở 2 nhóm lần lượt là 68% và 66% (p >0,05). Nghiên cứu LOMIR-MCT-IL *(Lomir-Multicenter Study - Israel, 1996)* trên 368 bệnh nhân nam bị tăng huyết áp nhẹ và vừa được phân ra dùng isradipin 2,5 - 5 mg so sánh với methyldopa 500- 1000 mg/ngày và placebo trong 1 năm; kết quả cho thấy huyết áp tâm trương trở về bình thường ở lần lượt 64%, 50% và 36% số bệnh nhân; nếu cho thêm captopril 25 - 50 mg/ngày thì các tỷ lệ đó sẽ tăng thêm 26%, 34% và 39%; chất lượng cuộc sống thấy cải thiện tốt hơn với isradipin + captopril.

- *Lacidipin:* nghiên cứu ELSA *(European Lacidipine Study on Atherosclerosis, 2002)* được tiến hành trên 2.334 bệnh nhân tăng huyết áp được phân ra dùng lacidipin 4 - 6 mg hoặc atenolol 50 - 100 mg/ngày trong trung bình 3,75 năm để đánh giá tác động của các thuốc đến tiến triển của mảng vữa xơ động mạch; kết quả cho thấy ngoài tác dụng hạ áp của 2 thuốc là tương đương nhau, lacidipin làm giảm được độ dày lớp nội - trung mạc động mạch cảnh (đo trên siêu âm Doppler) nhiều

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hơn atenolol (p <0,0001), như vậy lacidipin vừa có tác dụng hạ áp lại có hiệu quả trong việc làm chậm tiến triển của mảng vữa xơ ở động mạch cảnh.

- *Lercanidipin:* nghiên cứu ELYPSE *(Efficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad, 2002)* trên 9.059 bệnh nhân tuổi trung bình 63 bị tăng huyết áp độ 1 và 2 và nghiên cứu của Schwinger và Schmidt-Mertens (2002) trên 4.070 bệnh nhân tăng huyết áp độ 2 và độ 3, được dùng lercanidipin thấy huyết áp tâm thu trung bình giảm 19 - 26 mmHg, huyết áp tâm trương trung bình giảm 13 - 15 mmHg so với ban đầu (p <0,001), 50% và 64% đáp ứng tốt với thuốc sau 4 và 12 tuần điều trị, 32% có huyết áp trở về giới hạn bình thường *(Blood Press. 2002. 11: 95-100).* Nghiên cứu DIAL *(Diabetes, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina, 2004)* trên 277 bệnh nhân tuổi trung bình 58 bị tăng huyết áp có đái tháo đường typ 2, albumin niệu vi thể kèm theo được phân ngẫu nhiên dùng lercanidipin 10 - 20 mg so sánh với ramipril 5 - 10 mg/ngày theo dõi trong 9 -12 tháng; kết quả cho thấy hiệu lực của 2 thuốc như nhau, huyết áp tâm thu và tâm trương đều giảm có ý nghĩa ở cả 2 nhóm (p <0,0001), tỷ lệ có huyết áp trở về mức bình thường lần lượt là 70,3% và 77,3%; tốc độ thải albumin giảm lần lượt là -17,4 ± 65 µg/phút (p <0,05) và -19,7 ± 52,5 µg/phút (p <0,05), không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

- *Manidipin:* nghiên cứu của Zanchetti và cs (2001) trên 489 bệnh nhân tăng huyết áp vừa và nhẹ được dùng manidipin 10 mg hoặc amlodipin 5 mg/ngày, liều của 2 thuốc có thể tăng gấp đôi sau 4 tuần và có thể phối hợp thêm enalapril nếu chưa đạt mục tiêu về huyết áp; kết quả sau 48 tuần điều trị cho thấy hiệu lực của manidipin tương tự như của amlodipin, số bệnh nhân có đáp ứng tốt với thuốc lần lượt là 79% và 81% (p >0,05) *(J. Cardiovasc. Pharmacol. 2001. 38: 642-50).*

- *Nifedipin:* nifedipin là thuốc đầu tiên của nhóm dihydropyridin được chứng minh có hiệu lực tốt trong điều trị bệnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tăng huyết áp. Hiện nay xu hướng chung là không dùng dạng phóng thích nhanh vì tác dụng ngắn hạn của thuốc đòi hỏi phải dùng thuốc nhiều lần trong ngày mới bảo đảm kiểm soát được huyết áp. Dạng phóng thích chậm *(Adalate LA, GITS)* khắc phục được nhược điểm đó. Nghiên cứu MATH *(Modern Approach To Treatment of Hypertension, 1993)* trên 1.138 bệnh nhân bị tăng huyết áp nhẹ và vừa, có huyết áp tâm trương 95 - 110 mmHg dùng nifedipin GITS trong 12 tuần cho thấy huyết áp giảm rõ (huyết áp tâm trương giảm trung bình 13 - 15 mmHg), 76% số bệnh nhân có đáp ứng với thuốc. Nghiên cứu STONE *(Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly, 1996)* trên 1.632 bệnh nhân 60 - 79 tuổi có huyết áp >160/95 mmHg, dùng nifedipin LP 20 - 60 mg/ngày (có thể phối hợp thêm với captopril hoặc thiazid) có so sánh với placebo, theo dõi trung bình 30 tháng cho thấy thuốc làm giảm cả huyết áp tâm thu ($p = 0,0017$ ở tháng thứ 6) và huyết áp tâm trương ($p = 0,0113$ sau 1 năm), 65% số bệnh nhân có huyết áp <160/90 mmHg, làm giảm 60% nguy cơ có tai biến tim mạch (RR 0,40, 95% CI 0,25-0,64), 57% nguy cơ tai biến mạch não (RR 0,43, 95% CI 0,24-0,77) nhưng không làm thay đổi tỷ lệ tử vong chung cũng như tử vong tim mạch.

- *Nitrendipin:* nghiên cứu SYST-EUR *(Systolic Hypertension in Europe, 1997)* trên 4.695 bệnh nhân ≥60 tuổi có tăng huyết áp tâm thu đơn thuần (160 - 219/<95 mmHg) được phân ra dùng nitrendipin 10 - 40 mg/ngày (một số bệnh nhân dùng thêm enalapril hoặc hydrochlorothiazid) so sánh với placebo, sau 2 năm thấy ở nhóm dùng thuốc giảm được 10,1 mmHg huyết áp tâm thu và 4,5 mmHg huyết áp tâm trương đồng thời làm giảm 42% nguy cơ đột quỵ (13,7% vs 7,9%, $p = 0,003$), 26% tai biến tim các loại kể cả tử vong do tim (20,5% vs 15,1%, $p = 0,03$), riêng về tử vong thì thấy giảm nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê với tử vong do đột quỵ (3,7% vs 2,7%, $p = 0,33$) và tử vong do tim mạch (9,1% vs 6,7%, $p = 0,14$).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các khuyến cáo của TCYTTG và JNC cho đến nay đều khẳng định các chất ức chế calci có hiệu lực tốt trong điều trị bệnh tăng huyết áp. Do nhóm thuốc này còn có lợi ích trong điều trị suy vành hay gặp trên bệnh nhân có tăng huyết áp, lại không ảnh hưởng đến chuyển hóa của glucose và lipid nên nhóm thuốc này thường được chỉ định cho các thể tăng huyết áp có suy vành hoặc có đái tháo đường kèm theo hoặc khi không dùng được các thuốc hạ huyết áp khác.

Nhóm thuốc này nói chung không được dùng cho bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim; tuy nhiên trong các dihydropyridin có amlodipin và felodipin đã được thăm dò và thấy có thể dùng được: nghiên cứu PRAISE-1 *(Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation, 1996)* cùng PRAISE-2 với amlodipin và nghiên cứu VHeFT III *(Third Veterans Administration Vasodilator Heart Failure Trial, 1997)* với felodipin trên các bệnh nhân suy tim thấy 2 thuốc này đã cải thiện nhiều về lâm sàng và huyết động tuy chưa làm thay đổi có ý nghĩa thống kê tỷ lệ tử vong và số lần vào viện.

Chống chỉ định

- Suy tim (trừ amlodipin và felodipin).

- Nhịp tim chậm, bloc nhĩ - thất, rối loạn chức năng nút xoang.

Không dùng cho phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Bảng 4.8. giới thiệu liều thường dùng của một số chất ức chế calci trong bệnh tăng huyết áp.

- Nên chọn các thuốc có tác dụng kéo dài như các thuốc thuộc thế hệ 1 đã được bào chế dưới dạng phóng thích chậm (SR, LP) hoặc các thuốc thuộc thế hệ 2 có thời gian bán thải dài hơn. Giảm liều ở người già, suy gan.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 4.8. Liều dùng các chất ức chế calci

Thuốc	Biệt dược	Liều 24 giờ	Số lần uống
Verapamil	*Isoptin SR*	120 - 360 mg	1 - 2 lần/ngày
Diltiazem	*Cardizem LA*	120 - 360 mg	1
Nifedipin	*Adalate LA*	30 - 60 mg	1 - 2
Amlodipin	*Amlor*	2,5 - 10 mg	1
Isradipin	*Icaz*	2,5 - 10 mg	1 - 2
Felodipin	*Plendil*	2,5 - 10 mg	1
Lacidipin	*Lacipil*	2 - 6 mg	1
Lercanidipin	*Zanedip*	10 - 20 mg	1
Manidipin	*Madiplot*	10 - 20 mg	1

- Các chất ức chế calci thường được dùng đơn thuần, đủ hiệu lực làm giảm huyết áp nhưng cũng có thể dùng phối hợp với thuốc khác. Trong các phối hợp thuốc thì phối hợp giữa nhóm dihydropyridin với thuốc lợi tiểu được xem là không hợp lý vì bản thân dihydropyridin đã có tác dụng thải natri, phối hợp này không làm tăng hiệu quả điều trị qua các nghiên cứu lâm sàng (Kaplan).

* Trong *cơn tăng huyết áp kịch phát*, có thể dùng:

. Nifedipin dạng nang phóng thích nhanh (***Adalate*** 5 - 10 mg): chọc thủng nang, nhỏ III giọt vào dưới lưỡi bệnh nhân, thuốc được hấp thu nhanh, tác dụng hạ huyết áp bắt đầu sau 3 - 5 phút, tối đa sau 20 - 30 phút, kéo dài tới 4 - 5 giờ. Cần theo dõi chặt chẽ huyết áp, sau 15 phút nếu chưa có tác dụng thì mới nhỏ thêm III giọt. Không được cho ngậm ngay cả nang thuốc vì đã xảy ra những trường hợp bị tụt huyết áp quá mạnh gây tai biến nguy hiểm. Nhiều nước đã khuyến cáo không nên dùng dạng nifedipin này mặc dầu hiệu lực hạ huyết áp của

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thuốc nhanh và tốt đã được khẳng định vì ngại tai biến; vì vậy nếu phải dùng thuốc này thì nên thận trọng khi sử dụng.

. Nicardipin (*Loxen* ống 5 - 10 mg) tiêm tĩnh mạch tốc độ 1 mg/phút (thuốc pha trong dung dịch glucose 5%), liều dùng không quá 10 mg hoặc truyền 8 - 15 mg/giờ trong 30 phút, bắt đầu từ liều thấp rồi tăng dần, liều duy trì 2 - 4 mg/giờ.

***Chú ý** khi dùng cùng các thuốc khác:*

- Các chất ức chế calci làm tăng nồng độ cyclosporin, phenytoin, cimetidin trong huyết tương; phenobarbital, rifampicin làm giảm nồng độ nifedipin trong huyết tương.

- Verapamil, diltiazem phối hợp với các chất ức chế thụ thể β càng làm giảm tính dẫn truyền, tính tự động và giảm huyết áp.

- Các chất chống trầm cảm loại imipramin, các chất ức chế thụ thể α_1 càng làm giảm huyết áp, dễ gây hạ huyết áp khi đứng.

THUỐC LỢI TIỂU

Thuốc lợi tiểu được đưa vào điều trị bệnh tăng huyết áp từ năm 1958 (Freis và Wilkins). Hiệu lực của thuốc được xác định ngay và cho đến nay, người ta đã coi thuốc lợi tiểu là một trong những thuốc dùng đầu tiên không thể thiếu được để chữa bệnh tăng huyết áp, có thể dùng đơn thuần nhưng thường là phối hợp với các thuốc chữa tăng huyết áp khác.

Phân loại, dược động học

(xem trang 55)

Cơ chế tác động trong bệnh tăng huyết áp

Các thuốc lợi tiểu đều làm giảm thể tích huyết tương dẫn đến giảm cung lượng tim và giảm huyết áp. Nếu dùng thuốc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lâu dài, thể tích huyết tương và cung lượng tim sẽ trở lại mức cũ nhưng huyết áp vẫn giảm và được duy trì. Các nghiên cứu cho thấy nguyên nhân của giảm huyết áp lúc này chủ yếu là do giảm sức cản ngoại vi (Conway và Lawers, 1960); cơ chế của thuốc lợi tiểu làm giảm sức cản ngoại vi vẫn còn chưa hoàn toàn rõ nhưng có lẽ do liên quan đến tình trạng giảm nồng độ natri trong tế bào ở thành các tiểu động mạch dẫn đến tăng trao đổi các ion Na^+/Ca^{++} qua màng và làm giảm nồng độ calci trong tế bào làm cho thành mạch giảm đáp ứng đối với các amin co mạch. Cũng có ý kiến cho rằng thiazid đã làm tăng nồng độ prostaglandin giãn mạch (PGE_2) do làm giảm thoái giáng và giảm nồng độ prostaglandin co mạch (PGF_2-α) do làm tăng thoái giáng.

Các thuốc lợi tiểu còn duy trì được tác dụng của các thuốc chữa tăng huyết áp khác, các thuốc này dễ gây ứ natri nếu được dùng lâu dài và tình trạng này sẽ làm các thuốc đó mất dần hiệu lực.

Tính chất dược lý

- Thời gian đầu, thuốc lợi tiểu làm giảm thể tích huyết tương, chỉ số tâm thu, cung lượng tim dẫn đến giảm huyết áp, mức giảm này thường không nhiều; sức cản ngoại vi tăng nhẹ nhưng có thể vẫn còn bình thường; cung lượng thận và độ lọc cầu thận giảm.

- Dùng thuốc lâu dài, thể tích huyết tương và cung lượng tim dần trở lại mức bình thường, huyết áp vẫn giảm và được duy trì do giảm sức cản ngoại vi ; cung lượng thận và độ lọc cầu thận có xu hướng trở lại như cũ.

Tác dụng phụ

Với nhóm lợi tiểu vùng quai và nhóm thiazid:

. Giảm kali và magiê máu do tăng đào thải kali và magiê

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

niệu, nhất là khi dùng liều cao. Giảm kali máu dễ làm xuất hiện các rối loạn nhịp tim phức tạp có thể gây đột tử.

. Lợi tiểu quá nhiều có thể gây mất nước, hạ huyết áp khi đứng, nhiễm kiềm chuyển hóa.

. Tăng acid uric máu, kháng insulin, tăng glucose máu và giảm dung nạp glucose ở các mô.

. Dùng lâu dài do giảm thể tích lưu hành nên dễ kích hoạt hệ renin-angiotensin-aldosteron.

. Hiếm gặp dị ứng da, rối loạn tiêu hóa, giảm bạch cầu, tiểu cầu.

. Liều cao furosemid có thể gây ù tai, chóng mặt, giảm thính lực, vì vậy không phối hợp với aminosid (gentamycin, streptomycin).

. Các thiazid làm tăng cholesterol, triglycerid, LDL, VLDL, có thể gây liệt dương.

- *Với nhóm lợi tiểu giữ kali:*

. Tăng kali máu

. Dùng kháng aldosteron lâu dài, dễ bị chứng vú to, rối loạn tình dục ở nam, rối loạn kinh nguyệt ở nữ.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

Rất nhiều nghiên cứu từ nhiều thập kỷ nay đã chứng minh thuốc lợi tiểu là một thuốc không thể thiếu được trong điều trị bệnh tăng huyết áp. Moser và cs (1996) khi phân tích 12 nghiên cứu về điều trị bệnh tăng huyết áp cho thấy thuốc lợi tiểu đơn thuần cũng có hiệu lực làm giảm huyết áp, lại làm giảm tiến triển bệnh sang suy tim: suy tim chỉ xảy ra ở 112/6.914 bệnh nhân được dùng thuốc lợi tiểu so với 240/6.923

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bệnh nhân không dùng thuốc lợi tiểu hay được dùng placebo. Nghiên cứu ALLHAT *(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, 2002)* trên 33.357 bệnh nhân tăng huyết áp, tuổi ≥55, có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ tim mạch khác được phân ra dùng chlorthalidon 12,5 - 25 mg, hoặc amlodipin 2,5 - 10 mg, hoặc lisinopril 10 - 40 mg/ngày được theo dõi trong trung bình 4,8 năm cũng thống nhất với nhận xét đó: các tác giả không thấy có sự khác biệt giữa 3 loại thuốc về tiêu chí chung là tử vong do tim mạch + nhồi máu cơ tim không tử vong (lần lượt là 11,5%, 11,3% và 11,4%, p >0,05) cũng như về tử vong chung (lần lượt là 17,3%, 16,8% và 17,2%, p >0,05); nhóm dùng chlorthalidon lại có ít bệnh nhân bị suy tim hơn 2 nhóm khác (các tỷ lệ lần lượt là 7,7%, 10,2% với p <0,001 và 8,7% với p <0,001), số lần phải vào viện vì suy tim cũng ít hơn (các tỷ lệ lần lượt là 6,5%, 8,4% với p <0,001 và 6,9% với p >0,05). Với người già, tổng phân tích của Messerli và cs (1998) dựa trên 10 nghiên cứu với 16.164 bệnh nhân tăng huyết áp ≥60 tuổi cho thấy có 2/3 số bệnh nhân chỉ dùng thuốc lợi tiểu đơn thuần vẫn kiểm soát được huyết áp, thuốc lợi tiểu có hiệu lực rõ trong dự phòng đột quỵ (OR 0,61, 95% CI 0,51-0,72), tử vong do đột quỵ (OR 0,67, 95% CI 0,49-0,90), bệnh mạch vành (OR 0,74, 95% CI 0,64-0,85), tử vong tim mạch (OR 0,75, 95% CI 0,64-0,87) và tử vong chung (OR 0,86, 95% CI 0,77-0,93) so với placebo và tốt hơn so với các chất ức chế thụ thể β *(JAMA 1998. 279 : 1903-7).*

Trong các thuốc lợi tiểu, nhóm thiazid có tác dụng thải niệu vừa phải và kéo dài nên từ lâu đã được chọn là thuốc dùng lâu dài trong bệnh tăng huyết áp, nhóm lợi tiểu vùng quai như furosemid có tác dụng thải niệu mạnh và nhanh chỉ được dùng trong cơn tăng huyết áp kịch phát. Với thiazid, mặc dù dùng đơn thuần cũng có hiệu lực như đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu lớn nhưng xu hướng chung hiện nay là ưa dùng phối hợp với một thuốc hạ huyết áp khác, sự phối hợp này làm cho liều dùng của mỗi thuốc giảm đi nên ít có tác

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dụng phụ hơn, hiệu lực của thuốc hạ huyết áp thứ 2 được tăng cường bởi sự hiện diện của thuốc lợi tiểu phòng ngừa tình trạng ứ nước và natri có tính phản ứng tại thận xảy ra mỗi khi huyết áp giảm, tình trạng này hay gặp với nhiều thuốc hạ huyết áp khác. Trong các phối hợp hay dùng, phối hợp với các chất ức chế men chuyển (hoặc các chất chẹn thụ thể AT_1) là hợp lý vì thiazid khi dùng lâu dài dễ kích hoạt hệ RAA làm mất dần hiệu lực của chính thuốc lợi tiểu.

Về liều dùng của thiazid, các nghiên cứu đều cho thấy dùng liều thấp có lợi hơn là dùng liều cao: liều cao làm mất nhiều kali và magiê hơn dễ gây rối loạn các chất điện giải có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim nguy hiểm, gây rối loạn chuyển hóa lipid và kháng insulin dễ làm xuất hiện bệnh đái tháo đường mà lợi ích làm giảm huyết áp cũng không hơn được bao nhiêu (Carlsen và cs, 1990; Johnston và cs, 1991). Psaty và cs (1997) phân tích 12 nghiên cứu với 30.783 bệnh nhân dùng thiazid (chlorthalidon hoặc hydrochlorothiazid) với liều cao ≥50 mg/ngày) và 4 nghiên cứu với 9.421 bệnh nhân dùng liều thấp (12,5 - 25 mg/ngày) trong khoảng 5 năm cho thấy so với placebo liều cao làm giảm đáng kể nguy cơ đột quỵ (RR 0,49, 95% CI 0,39-0,62), suy tim (RR 0,17, 95% CI 0,07-0,41) và tử vong tim mạch (RR 0,78, 95% CI 0,62-0,97), trong khi với liều thấp RR lần lượt là 0,66 (95% CI 0,55-0,78), 0,58 (95% CI 0,44-0,76), và 0,76 (95% CI 0,65-0,89), liều thấp làm giảm cả nguy cơ tai biến mạch vành (RR 0,72, 95% CI 0,61-0,65) và tử vong chung (RR 0,90, 95% CI 0,81-0,99) *(JAMA 1997. 277 : 739-45)*. Năm 2003, Psaty và cs lại phân tích 42 nghiên cứu tiến hành cho đến năm đó với 190.000 bệnh nhân dùng thiazid là thuốc đầu tiên vẫn khẳng định thiazid có đủ hiệu lực dự phòng có ý nghĩa đột quỵ và suy tim tương đương như các thuốc khác dùng trong các nghiên cứu, liều thấp cũng làm giảm các tai biến mạch vành, đột quỵ, tử vong do tim mạch và tử vong chung, liều cao hơn không mang lại lợi ích bảo vệ tim mạch tốt hơn, thoả mãn được sự kỳ vọng từ tác dụng hạ áp của thuốc *(JAMA 2003. 289 : 2534-44)*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nhóm thuốc lợi tiểu giữ kali cũng có tác dụng làm hạ huyết áp song mức hạ không nhiều, thường chỉ được dùng phối hợp với các thuốc lợi tiểu đào thải kali; các chất kháng aldosteron còn có tác dụng ức chế quá trình xơ cơ tim, thấy trên thực nghiệm và đã thấy trên người (Weber và cs, 1992).

Các khuyến cáo của TCYTTG và JNC trước đây đều nêu nên ưu tiên chọn thuốc lợi tiểu và các chất ức chế thụ thể β là những thuốc dùng đầu tiên trong bệnh tăng huyết áp vì có bằng chứng cho thấy 2 nhóm thuốc này có lợi ích trong dự phòng các tai biến tim mạch và tử vong. Sau một số tổng phân tích đánh giá lại hiệu lực của các thuốc, năm 2003 TCYTTG và HTHATG khuyến cáo "*cho đa số bệnh nhân nếu không có chỉ định bắt buộc phải dùng các nhóm thuốc khác thì thuốc lợi tiểu thiazid với liều thấp nên được coi là thuốc chọn đầu tiên*". Cùng năm 2003, JNC-VII khuyến cáo "*nên khởi đầu điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid cho đa số các bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng, dùng đơn thuần hay phối hợp với 1 thuốc hạ huyết áp khác*".

Chống chỉ định

- Có cản trở đường tiết niệu gây bí đái.
- Giảm kali máu, giảm thể tích máu
- Bệnh gút.

Không dùng thiazid trong bệnh đái tháo đường và khi có suy thận (nếu creatinin máu ≥200 µmol/l thì thiazid không còn hiệu lực lợi tiểu).

Không dùng cho phụ nữ có thai, đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Các thuốc lợi tiểu vùng quai (furosemid, bumetanid ...): trong cơn tăng huyết áp kịch phát dùng theo đường tiêm để

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thải niệu nhiều và nhanh. Liều dùng: *Lasix* 20 mg tiêm tĩnh mạch hoặc bắp thịt, *Burinex* 2 mg tiêm tĩnh mạch ...

- Thiazid: thuốc được dùng lâu dài; chỉ nên dùng liều thấp: chlorthalidon hay hydrochlorothiazid *(Hypothiazid)* 12,5 - 25 mg, nếu phối hợp với một thuốc khác thì chỉ cần 6,25 mg/ngày. Với người già, lại càng phải dùng liều thấp.

- Định kỳ theo dõi tình trạng mất nước và các chất điện giải, chức năng thận, khi thấy giảm kali máu thì nên cho *Aldacton* liều thông thường 25 - 50 mg/ngày (nếu không có chống chỉ định) hoặc bổ sung kali : *Kaleorid* 1 - 2 g/ngày

Thuốc lợi tiểu có thể được dùng đơn thuần hay phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác trừ với các dihydropyridin, phối hợp thuốc này được xem là không hợp lý vì bản thân dihydropyridin đã có tác dụng thải natri, phối hợp này không làm tăng hiệu quả điều trị qua các nghiên cứu lâm sàng.

**** Chú ý** khi dùng thuốc lợi tiểu cùng các thuốc khác:*

- Khi phối hợp với các chất ức chế men chuyển, cần chú ý cơn hạ huyết áp đột ngột có thể xảy ra ở bệnh nhân đã bị mất nước và mất muối do thuốc lợi tiểu dùng dài ngày; cần ngừng thuốc lợi tiểu 3 ngày trước khi khởi đầu dùng các chất ức chế men chuyển hoặc chỉ dùng liều thấp thuốc này.

- Các thuốc có thể gây xoắn đỉnh khi có hạ kali máu: quinidin và nhóm I-A, bretylium, amiodaron, sotalol, bepridil, erythromycin tĩnh mạch, vincamin, astemizol ...

- Các thuốc chống viêm không steroid, các thuốc cản quang có iod: có thể gây suy thận cấp ở bệnh nhân bị mất nước nhiều.

- Các chất chống viêm không steroid ức chế các prostaglandin giãn mạch nên làm giảm tác dụng lợi tiểu và hạ huyết áp.

- Digitalis: hạ kali máu dễ làm tăng độc tính của digitalis.

- Các chất chống trầm cảm imipramin và thuốc an thần kinh làm giảm tác dụng hạ áp và có thể gây cơn hạ huyết áp khi đứng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Với furosemid: phenytoin làm giảm tác dụng lợi tiểu, aluminium phosphat làm giảm hấp thu thuốc theo đường uống, furosemid làm tăng nguy cơ độc với thận và tai của aminosid khi dùng thuốc này theo đường toàn thân.*

INDAPAMID

Indapamid là một sulfonamid có vòng indol, tuy có cấu trúc hóa học khác với các thiazid nhưng có liên quan với những thuốc này về dược lý, vì có cùng vị trí tác động trên đơn vị thận như các thiazid. Indapamid có tác dụng lợi tiểu đồng thời có tác dụng trực tiếp làm hạ huyết áp. Có 2 dạng thuốc: dạng IR (phóng thích nhanh) được đưa vào điều trị từ 1974, dạng SR (phóng thích chậm) từ 1996.

Biệt dược: *Fludex 2,5 mg, Natrilix SR* 1,5 mg.

Dược động học

- Dạng IR được hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau 1 - 2 giờ. Với dạng SR, thuốc được hấp thu từ từ, thức ăn làm tăng nhẹ tốc độ hấp thu, nồng độ đỉnh đạt được sau 12 giờ, tác dụng kéo dài 24 giờ.

- Liên kết với protein huyết tương 79%, khả dụng sinh học cao 93%. Indapamid có tính ưa lipid.

- Đào thải qua thận 70%, qua phân 22% dưới dạng các chất chuyển hóa không có hoạt tính.

- Thời gian bán thải khoảng 14 - 24 giờ.

Cơ chế tác động

Indapamid làm giảm huyết áp thông qua 2 cơ chế:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Là một thuốc lợi tiểu: vị trí tác động của indapamid giống như thiazid ở đoạn pha loãng của vùng vỏ, tại đó thuốc ức chế tái hấp thu nước và natri gây lợi tiểu, tăng đào thải natri và chlorur, một phần kali và magiê.

- Làm giảm dòng calci vào trong các sợi cơ trơn thành mạch, cản trở phóng thích calci từ nơi dự trữ trong bào tương (Mironneau và cs, 1986) nên làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi.

Indapamid còn làm tăng kích thích tổng hợp các prostaglandin giãn mạch PGE_2 (ở thận) và PGI_2 (ở nội mạc thành mạch) mà không làm tăng thromboxan A_2; về nguyên nhân, Uehara và cs (1992) cho rằng có thể do khả năng chống oxy-hóa của thuốc làm giảm hình thành malonedialdehyd, giảm peroxy-hóa của acid linoleic bởi các gốc tự do và chống lại tác dụng ức chế của 15-hydro-peroxyarachidonat đối với prostacyclin synthetase. Tác động này thấy cả với liều thấp hơn liều gây lợi tiểu. Indapamid còn làm tăng hiệu lực hạ huyết áp của bradykinin (Bouaziz, 1992).

Tính chất dược lý

- Có tác dụng lợi tiểu, làm tăng đào thải nước và natri; đào thải kali và magiê ít hơn.

- Làm giãn các tiểu động mạch, giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp.

Với liều điều trị hiện dùng trong bệnh tăng huyết áp, tác dụng giảm huyết áp thấy nhiều hơn tác dụng lợi tiểu. Nghiên cứu của Plante và cs (1988) cho thấy sau 12 tuần điều trị với indapamid liều 2,5 mg/ngày, huyết áp tâm thu giảm 14%, huyết áp tâm trương giảm 24%, hiệu lực tốt hơn so với hypothiazid với liều 50 mg/ngày.

- Thuốc còn làm giảm phì đại thất trái: phân tích của Carey, Sheridan và cs (1996) dựa trên 6 nghiên cứu ngẫu

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhiên với 197 bệnh nhân dùng indapamid 2,5 mg/ngày trong 6 tháng thấy thuốc làm giảm huyết áp tâm thu 13,3%, huyết áp tâm trương 13,5%, đồng thời làm giảm chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) 13,3%, giảm độ dày thành sau 7,3%, độ dày vách liên thất 7,8% (p <0,001) *(Am. J. Cardiol. 1996. 77: 17B-19B).*

- Indapamid không tác động đến chuyển hóa glucose và lipid, lại ức chế việc oxy-hoá LDL (Breungot và cs, 1992), làm giảm albumin niệu vi thể trên bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường.

Tác dụng phụ

- Đôi khi buồn nôn, chóng mặt, đau đầu, khô miệng, táo.

- Nếu dùng liều gây lợi tiểu kéo dài, có thể làm giảm kali, natri, magiê, tăng acid uric trong máu, hạ huyết áp do tư thế.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

Thuốc dùng được cho các bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường vì không gây rối loạn chuyển hoá glucose.

Một số nghiên cứu với indapamid trong bệnh này:

- Ames (1996) phân tích 12 nghiên cứu với 430 bệnh nhân dùng thiazid liều thấp ≤25 mg/ngày, 19 nghiên cứu với 559 bệnh nhân dùng thiazid liều cao (≥50 mg/ngày) và 13 nghiên cứu với 558 bệnh nhân dùng indapamid 2,5 mg/ngày thấy indapamid không ảnh hưởng đến lipid máu như thiazid, làm giảm huyết áp như thiazid, liều cao thiazid làm giảm huyết áp nhiều hơn nhưng liều thấp đã có thể gây rối loạn lipid máu.

- Nghiên cứu PATS *(Poststroke Antihypertensive Treatment Study, 1998)* tiến hành ở Trung Quốc trên 2.824 bệnh nhân đã bị đột quỵ não không có di chứng nặng nề (có 14% bị chảy máu não) hoặc thiếu máu não lâm thời trong vòng 4 tuần, các bệnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhân được dùng indapamid 2,5 mg/ngày trong 3 năm bất kể có tăng huyết áp hay không, kết quả cho thấy indapamid đã làm giảm tái phát đột quỵ (8,2% ở nhóm indapamid vs 12,1% ở nhóm placebo nói chung, riêng với 913 bệnh nhân không bị tăng huyết áp thì các con số lần lượt là 4,9% và 8,7%), lợi ích thấy nhiều hơn nếu là đột quỵ do thiếu máu não, cứ giảm huyết áp 5 mmHg thì giảm được 31% tái phát đột quỵ não (p <0,001) như vậy dùng thuốc thì tránh được 39 tai biến cho 1.000 bệnh nhân điều trị trong 3 năm.

- Nghiên cứu LIVE *(Left Ventricular Hypertrophy Regression - Indapamide Versus Enalapril Study, 2003)* trên 411 bệnh nhân có tuổi trung bình 54 bị tăng huyết áp vừa và nhẹ có phì đại thất trái được phân ra dùng indapamid SR 1,5 mg so sánh với enalapril 20 mg/ngày, theo dõi trong 48 tuần; kết quả cho thấy cả 2 thuốc đều có hiệu lực làm giảm huyết áp như nhau, riêng indapamid làm giảm được chỉ số khối lượng cơ thất trái LVMI có ý nghĩa (với indapamid giảm -8,4 ± 30,5 g/m^2 [p <0,001], với enalapril chỉ giảm -1,9 ± 28,3 g/m^2 [p >0,05]).

- Nghiên cứu X-CELLENT *(NatriliX SR versus CandEsartan and amLodipine in the reduction of systoLic blood prEssure in hyperteNsive patienTs, 2006)* trên 1.758 bệnh nhân tăng huyết áp được phân ra dùng indapamid SR 1,5 mg, hoặc candesartan 8 mg, hoặc amlodipin 5 mg/ngày so sánh với placebo trong 12 tuần; kết quả cho thấy cả 3 loại thuốc đều làm giảm có ý nghĩa huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, áp lực mạch so với placebo (p <0,0001); riêng với các bệnh nhân tăng huyết áp tâm thu đơn độc (n = 388), cả 3 loại thuốc đều làm giảm huyết áp tâm thu có ý nghĩa so với placebo nhưng chỉ có indapamid là không làm thay đổi huyết áp tâm trương như 2 thuốc khác và do đó thuốc này làm giảm được áp lực mạch rõ so với placebo (p = 0,005).

Với các bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường typ 2, nghiên cứu NESTOR *(Natrilix SR versus Enalapril Study in*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

type 2 diabetic hypertensive with micro-albuminuria, 2003) trên 570 bệnh nhân có tuổi trung bình 60 có albumin niệu vi thể được phân ra dùng indapamid SR 1,5 mg hoặc enalapril 20 mg/ngày trong 1 năm có so sánh với placebo; kết quả cho thấy indapamid SR có hiệu lực như enalapril trong việc làm giảm huyết áp, tỷ lệ bệnh nhân có nước tiểu hết albumin niệu vi thể cũng như nhau.

Chống chỉ định

- Suy gan nặng, bệnh lý não - gan

- Suy thận nặng

Thận trọng dùng cho bệnh nhân giảm kali máu, mất nước nhiều, gút.

Không dùng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Liều và cách dùng

Về 2 dạng thuốc IR 2,5 mg (phóng thích nhanh) và SR 1,5 mg (phóng thích chậm) hiện có trên thị trường, 2 nghiên cứu ở châu Âu trên 690 bệnh nhân tăng huyết áp dùng các dạng thuốc này cho thấy dạng SR 1,5 mg có hiệu lực hạ huyết áp tương tự như dạng IR 2,5 mg mà lại an toàn hơn trong điều trị vì ít làm giảm kali máu hơn (Guez và cs,1996); với dạng thuốc và với liều này tác dụng hạ huyết áp là tối ưu, tác dụng lợi tiểu là tối thiểu. Từ sau các nghiên cứu này, dạng SR 1,5 mg được dùng là chính *(Arch. Mal. Coeur 1996. N° spécial: 2-8)*.

- Liều thường dùng: *Natrilix SR* 1,5 mg, uống 1 lần trong ngày vào buổi sáng.

Định kỳ kiểm tra tình hình nước và các chất điện giải.

* ***Chú ý:*** *tương tác thuốc với indapamid như với các thuốc lợi tiểu thiazid khác.*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CÁC CHẤT ỨC CHẾ MEN CHUYỂN

Hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAA) được quan tâm đặc biệt trong điều trị bệnh này từ sau khi phát hiện thấy bên cạnh hệ RAA lưu hành còn có hệ RAA trong các mô như tim, mạch máu, thượng thận, thận, hệ thần kinh trung ương ... Hệ RAA ở máu lưu hành chịu trách nhiệm điều hoà huyết áp để giữ được thể tích lưu hành ví dụ đáp ứng với tình trạng mất máu, hệ RAA ở các mô bảo đảm chức năng tại chỗ, điều hoà trương lực mạch máu để cung cấp máu tại các khu vực, có vai trò quan trọng trong bệnh tăng huyết áp.

Chuỗi phản ứng dẫn đến sự hình thành angiotensin II như sau:

Angiotensinogen

H_2N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu -Val-Ile-His-Ser-R

Renin → ↓

Angiotensin I

H_2N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe -His-Leu-COOH

Men chuyển → ↓

Angiotensin II

H_2N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-COOH

Aminopeptidase → ↓

Angiotensin III

H_2N-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-COOH

Angiotensinogen là một globulin α_2 do gan tổng hợp đưa vào máu được renin chuyển hóa thành angiotensin I, chất này được một men chuyển là một carboxypeptidase chuyển hóa thành angiotensin II.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Angiotensin II là một chất co mạch rất mạnh (gấp 40 lần noradrenalin), tác động chủ yếu lên các tiểu động mạch làm tăng sức cản ngoại vi và tăng huyết áp, lại kích thích vỏ thượng thận tiết ra aldosteron làm tăng tái hấp thu nước và natri ở ống thận, kích thích hệ giao cảm tăng tiết catecholamin, kích thích vùng dưới đồi-yên tiết ra arginin-vasopressin là hormon chống lợi niệu, vì vậy gây tăng huyết áp. Angiotensin II còn kích thích tăng sinh các sợi cơ trơn và các chất collagen làm phì đại thất trái và thành mạch máu.

Các nghiên cứu sau này còn cho thấy angiotensin II gây nhiều rối loạn chức năng nội mạc thành mạch như làm tăng tiết các chất co mạch như endothelin-1, làm giảm tiết các chất giãn mạch như EDRF/NO ..., hoạt hóa các phân tử kết dính và các chất trung gian gây viêm, hoạt hóa monocyt-đại thực bào và tiểu cầu, kích thích nội mạc phóng thích PAI-1 (là chất ức chế plasminogen hoạt hóa), chất này ức chế hoạt động của t-PA (là chất hoạt hóa plasminogen từ mô) nên dễ sinh ra huyết khối gây cơn mạch vành cấp.

Trên bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường, các nghiên cứu cũng cho thấy angiotensin II kích thích sự tăng sinh các tế bào vi cầu thận, làm thể hiện nhiều yếu tố tăng trưởng và cytokin như TGF-1, thúc đẩy sự tích tụ chất nền ngoại bào ở thận, sau cùng là gây xơ hóa, diễn biến này được xem là có vai trò trong sự phát triển xơ hóa vi cầu thận và xơ hóa ống thận - mô kẽ dẫn đến là suy chức năng thận.

Angiotensin II có thời gian bán hủy rất ngắn (<1 phút), chất thoái giáng angiotensin III còn kích thích vỏ thượng thận và còn tới 25 - 30% tác dụng co mạch của angiotensin II.

Các chất ức chế men chuyển được đưa vào điều trị bệnh tăng huyết áp từ đầu thập kỷ 80 của thế kỷ trước. Chất đầu tiên là captopril được Ondetti và Cushman năm 1977 phát hiện, từ sau đó nhiều chất cùng nhóm lần lượt ra đời.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phân loại

Các thuốc được phân vào 3 nhóm theo cấu trúc hóa học:

- Các chất có nhóm thiol (-SH) như captopril.

- Các chất không có phospho, có 1 chức acid và 1 chức este như benazepril, enalapril, imidapril, perindopril, quinapril, ramipril ... Các chất này là tiền thuốc (pro-drug), vào trong cơ thể phải được chuyển thành các chất chuyển hóa có hoạt tính như benazeprilat, enalaprilat, perindoprilat, quinaprilat, ramiprilat ...

- Các chất không có phospho, có 2 chức acid: lisinopril.

Dược động học

(xem bảng 4.9)

- Thuốc nói chung được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa nhưng không hoàn toàn. Thức ăn làm giảm hấp thu với đa số các thuốc (trừ enalapril, lisinopril) vì vậy nên uống xa bữa ăn.

- Đào thải chủ yếu qua nước tiểu; ở người già, bệnh nhân suy tim, suy thận, thuốc được đào thải chậm hơn nên phải giảm liều.

Tính chất dược lý

Các chất ức chế men chuyển cản trở việc hình thành angiotensin II, ngăn cản không cho vỏ thượng thận, hệ giao cảm và vùng dưới đồi-yên bị kích hoạt, đồng thời còn làm cho bradykinin là một chất giãn mạch mạnh không bị thoái giáng thành các chất không có hoạt tính, bradykinin thúc đẩy tăng tiết EDRF/NO, các prostaglandin giãn mạch PGI_2 và PGE_2; vì làm giảm angiotensin II nên thuốc cũng cản trở quá trình phì đại và xơ hóa thất trái cùng thành mạch.

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, tác động của các chất ức chế men chuyển thấy như sau:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 4.9. Dược động học các chất ức chế men chuyển

Thuốc	Hấp thu đường tiêu hoá	Liên kết protein	Khả dụng sinh học	Nồng độ đỉnh*	Thời gian bán thải
Captopril	70%	30%	60%	1,5 h	1,7 h
Benazepril	37		28	0,5	0,6
Benazeprilat		95-97		1,5	11
Cilazepril	75		60	1-2	2
Cilazeprilat		25-30		3,2	8,4
Enalapril	60		40	1	
Enalaprilat		50-60		3-4	11
Imidapril				2	2
Imidaprilat				6-8	8
Lisinopril	25	3-10	25	6-8	12
Perindopril	65 - 70		65 - 70	1	1
Perindoprilat		<30		3-4	24**
Quinapril	60	97	60 - 70	1	1
Quinaprilat		97		2	3
Ramipril	60	73	54 - 65	1	
Ramiprilat		56		2-3	13 - 17
Trandolapril	40 - 60		25	0,5	<1
Trandolaprilat		>80		4-6	10

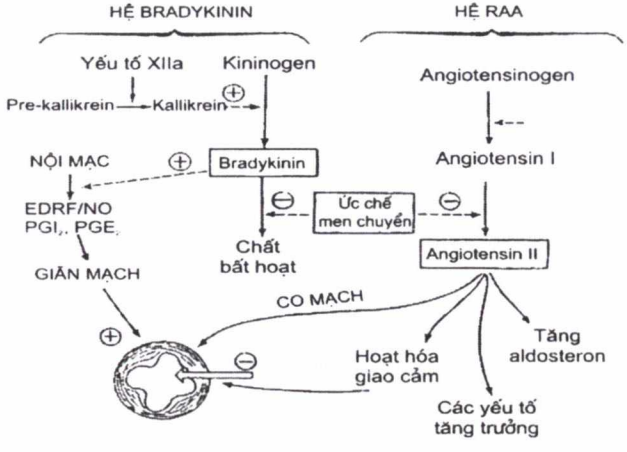
** trong huyết tương ** thời gian bán thải tích lũy*

- *Với huyết áp:* ở người bình thường có chế độ ăn muối vừa phải, thuốc làm sức cản ngoại vi giảm nhẹ nên huyết áp chỉ giảm nhẹ, cung lượng tim tăng ít; ở bệnh nhân tăng huyết áp, thuốc làm sức cản ngoại vi giảm nhiều hơn nên cả huyết áp tâm thu lẫn tâm trương đều giảm rõ. Hiệu lực tăng theo liều

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dùng tới một mức nhất định, sau đó dù có tăng thêm liều thì huyết áp cũng không giảm hơn. Thuốc tác động cả ở các bệnh nhân có hoạt tính renin huyết tương cao, bình thường hoặc thấp.

Thuốc còn làm giảm phì đại thành mạch, làm tăng tính đàn hồi của động mạch lớn, cải thiện chức năng nội mạc thành mạch (van Bortel, 1993; Ghiadoni và cs, 2003).



Hình 4.2. Tác động của các chất ức chế men chuyển

Với tim: thuốc ít có ảnh hưởng đến cung lượng tim và phân số tống máu, tần số tim, không gây nhịp nhanh phản xạ do làm giảm trương lực giao cảm. Thuốc có tác dụng tốt trên động mạch vành, làm mất co mạch xảy ra khi bị thiếu máu do ảnh hưởng của hệ giao cảm và hệ renin-angiotensin.

Thuốc làm giảm phì đại thất; tổng phân tích của Dahlof và cs (1992) căn cứ vào 109 nghiên cứu đã công bố trên 2.357 bệnh nhân theo dõi trong trung bình 10,1 tháng cho thấy

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhóm thuốc này làm giảm phì đại nhiều nhất, rồi đến các chất ức chế calci, các chất ức chế thụ thể β, cuối cùng là các thuốc lợi tiểu *(Am. J. Hypertens. 1992. 5: 95-110)*; Revel và cs trên 893 bệnh nhân tăng huyết áp dùng perindopril 4 mg/ngày trong 3 tháng thấy trên siêu âm tim độ dày thành tim giảm cùng với đường kính buồng thất trái dẫn đến chỉ số khối cơ thất trái giảm 8% (p <0,001), đường kính nhĩ trái cũng giảm 0,5 mm (<0,001) *(Ann. Cardiol. Angéiol. 1994. 43 (10): 594-9)*.

Bảng 4.10. Hiệu lực của các thuốc làm giảm phì đại thất trái

Thuốc	*Giảm phì đại thất*
Thuốc giãn mạch trực tiếp	0
Thuốc lợi tiểu	+
Indapamid	++ (+)
Các chất ức chế thụ thể α	++
Verapamil	++ (+)
Dihydropyridin, diltiazem	++
Các chất ức chế thụ thể β	+++
Các chất ức chế men chuyển	++++

Thuốc cũng cải thiện tốt chức năng tâm trương thất trái (Zusman và cs 1992, Revel và cs 1994); với bệnh nhân tăng huyết áp đã có suy tim, thuốc làm giảm cả tiền gánh và hậu gánh nên làm giảm thể tích cuối tâm trương thất trái, tăng cung lượng tim, hạn chế quá trình giãn thất trái (Yusuf và cs, Pfeffer và cs, 1992).

- *Với thận:* trên bệnh nhân tăng huyết áp và suy tim, thuốc làm tăng dòng máu thận; cung lượng lọc cầu thận tăng song song nên phân số lọc ít thay đổi. Trên bệnh nhân tăng huyết

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

áp có đái tháo đường, thuốc làm hạn chế tiến triển của tổn thương thận, làm chậm hoặc hạn chế sự xuất hiện albumin niệu vi thể (Nielssen, 1997 ...). Cần chú ý, trong trường hợp hẹp động mạch thận 2 bên hoặc giảm thể tích máu lưu hành thì thuốc ức chế men chuyển dễ gây ra suy thận cấp nguy hiểm: Ở những bệnh nhân này, thường xuyên hệ RAA được kích hoạt làm co các tiểu động mạch đi để giữ được áp lực lọc cầu thận; thuốc sẽ làm giảm lượng angiotensin II dẫn đến giảm áp lực lọc cầu thận gây nên suy thận cấp có thiểu hoặc vô niệu.

Cần lưu ý, một số nghiên cứu gần đây cho thấy khi dùng các chất ức chế men chuyển kéo dài, có thể xảy ra hiện tượng thoát thuốc làm giảm hiệu lực hạ áp của thuốc do hệ RAA được tái hoạt hoá, tỷ lệ thoát thuốc có thể lên tới 15% số trường hợp dùng thuốc, với các bệnh nhân này dùng thêm các chất chẹn thụ thể AT_1 của angiotensin II hoặc các chất kháng aldosteron có lẽ là cần thiết.

Tác dụng phụ

- Có thể thấy chóng mặt, đau đầu, rối loạn giấc ngủ, rối loạn tiêu hóa, mẩn ngứa, hạ huyết áp tư thế, mệt mỏi.

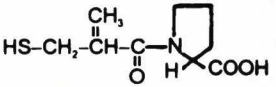
- Phù mạch (phù Quincke) hiếm gặp, cảnh giác khi thấy xuất hiện ở mặt, môi, lưỡi nhất là thanh môn, thanh quản dễ gây tai biến nguy hiểm.

- Ho khan hay gặp ở một số bệnh nhân (3 - 22%, có khi hơn), ho dai dẳng khó chịu buộc phải ngừng thuốc, có lẽ do tăng nồng độ bradykinin, prostaglandin trong máu. Trong các chất ức chế men chuyển thì tanatril ít gây ho hơn.

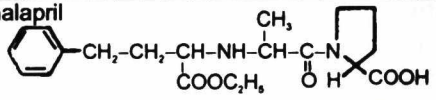
- Captopril dùng liều cao có thể làm rối loạn vị giác tạm thời, giảm bạch cầu hạt, đái ra protein, có lẽ có liên quan đến nhóm thiol của thuốc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

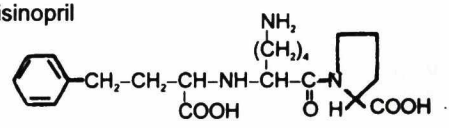
Captopril



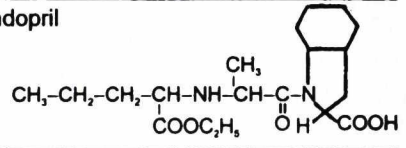
Enalapril



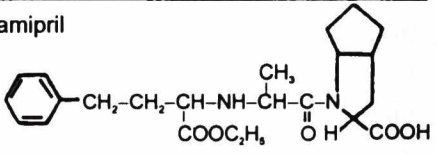
Lisinopril



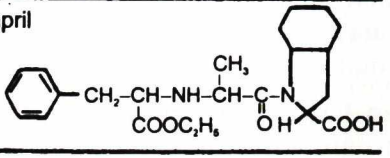
Perindopril



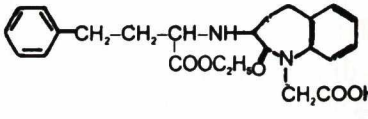
Ramipril



Quinapril



Benazepril



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tăng kali máu đã được ghi nhận, việc phối hợp với thuốc lợi tiểu thải kali có thể làm kali trở lại bình thường.

Các chất ức chế men chuyển không gây những biến đổi thể dịch bất lợi như tăng glucose, tăng cholesterol, tăng triglycerid, tăng acid uric, giảm kali trong máu.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

Từ khi phát hiện có hệ RAA ở các mô, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành với các loại thuốc ức chế men chuyển. Do có hiệu quả thực sự làm giảm huyết áp lại tương đối an toàn, nhóm thuốc này được dùng ngày càng phổ biến ở các nước và từ năm 1988 đã được đưa vào danh mục các thuốc được dùng đầu tiên trong bệnh tăng huyết áp. Nhiều nghiên cứu lớn với các chất ức chế men chuyển đã được tiến hành:

- *Captopril:* nghiên cứu CAPPP *(Captopril Prevention Project, 1999)* trên 10.985 bệnh nhân tăng huyết áp tuổi 25 - 66 được phân ra dùng captopril 50 - 100 mg/ngày so sánh với các chất ức chế thụ thể β/thiazid trong trung bình 6,1 năm cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tiêu chí chính bao gồm nhồi máu cơ tim, đột quỵ, tử vong tim mạch (p = 0,52), tuy nhiên tần suất đột quỵ ở nhóm captopril thấy nhiều hơn (RR 1,25, p = 0,044).

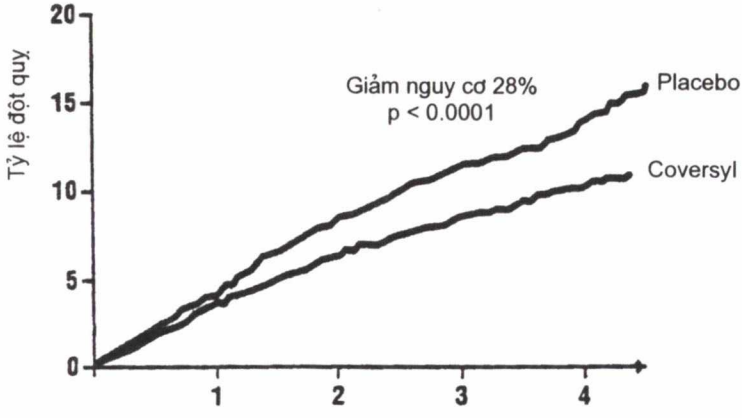
- *Enalapril:* trong các nghiên cứu SOLVD *(Studies of Left Ventricular Dysfunction, 1992)* dùng enalapril 10 - 20 mg/ngày trong điều trị suy tim, có 1.508 bệnh nhân có huyết áp tâm thu ≥140/90 mmHg và 985 bệnh nhân có huyết áp tâm trương ≥90 mmHg; theo dõi 41,4 tháng thấy enalapril làm giảm huyết áp, đồng thời làm giảm lần lượt 23,4% và 23,8% nguy cơ tai biến tim, 35% và 43% số lần phải vào viện vì suy tim tiến triển ở 2 nhóm so với placebo. Nghiên cứu PRESERVE *(Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ventricular Enlargement, 2001) trên 303 bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái dùng enalapril 10 - 20 mg hoặc nifedipin GITS 30 - 60 mg/ngày so sánh với placebo, theo dõi 1 năm thấy từ tháng thứ 6, cả 2 thuốc đều làm giảm rõ huyết áp và khối lượng cơ thất trái so với placebo, không có sự khác biệt giữa 2 thuốc.

- *Perindopril:* nghiên cứu của chúng tôi (Phạm Tử Dương, Vũ Đình Hải, Nguyễn Huy Dung và cs, 1993) dùng perindopril 4 - 8 mg/ngày trong 3 tháng cho 98 bệnh nhân tăng huyết áp thấy thuốc đã làm giảm huyết áp cả ở tư thế nằm lẫn tư thế đứng ($p < 0,001$), 87,4% số bệnh nhân có các trị số huyết áp trở về mức bình thường. Nghiên cứu PROGRESS *(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, 2001)* tiến hành trên 6.105 bệnh nhân có tiền sử đột quỵ (nhồi máu não 71%, chảy máu não 11% ...) trong vòng 5 năm, huyết áp trung bình 147/86 mmHg (chỉ có 48% có tăng huyết áp), 42% số bệnh nhân được dùng perindopril 4 mg/ngày đơn thuần, 58% được dùng phối hợp perindopril với indapamid 2,5 mg/ngày để phòng tái phát đột quỵ; kết quả sau 54 tháng dùng thuốc cho thấy huyết áp tâm thu giảm trung bình 9 mmHg, huyết áp tâm trương giảm 4 mmHg, tái đột quỵ giảm 28% (10% vs 14% của placebo, $p < 0,0001$) trong đó do chảy máu não giảm 50%, do nhồi máu não giảm 14%; nhồi máu cơ tim không tử vong giảm 38%, tử vong chung do tim mạch giảm 9%; tái đột quỵ giảm nhiều hơn ở bệnh nhân có tăng huyết áp so với bệnh nhân không bị tăng huyết áp (32% vs 23%); nhóm người châu Á có tỷ lệ giảm tái đột quỵ tới 63%; nghiên cứu này cũng chứng minh sự phối hợp thuốc là có hiệu lực nhiều hơn, perindopril dùng đơn thuần chỉ làm giảm 5 mmHg huyết áp tâm thu, 3 mmHg huyết áp tâm trương và làm giảm 5% nguy cơ tái đột quỵ trong khi phối hợp perindopril với indapamid thì làm giảm được 12 mmHg huyết áp tâm thu, 5 mmHg huyết áp tâm trương và làm giảm được 43% nguy cơ tái đột quỵ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 4.3. Tỷ lệ tái đột quỵ trong nghiên cứu PROGRESS

Nghiên cứu REASON *(Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled double-blind Study, 2002)* trên 471 bệnh nhân tăng huyết áp được dùng perindopril 2 mg + indapamid 0,625 mg hoặc atenolol 50 mg/ngày trong 1 năm mức giảm huyết áp tâm thu và áp lực mạch ở nhóm đầu lớn hơn so với nhóm sau; mức giảm vận tốc sóng mạch tương tự ở 2 nhóm thuốc nhưng mức độ phản hồi sóng động mạch chủ giảm nhiều hơn với nhóm đầu so với nhóm sau.

- *Quinapril:* nghiên cứu ACCEPT *(the Accupril Canadian Clinical Evaluation and Patient Teaching, 1994)* trên 3.472 bệnh nhân có độ tuổi trung bình 56, bị tăng huyết áp trung bình 5 năm, dùng quinapril 10 - 20 mg/ngày, sau 3 tháng điều trị thấy 77% số bệnh nhân có đáp ứng với thuốc, sau 6 tháng tỷ lệ đó là 84%. Nghiên cứu ADOPT *(The Accupril Decision on Pharmaco Therapy, 1994)* trên 10.944 bệnh nhân tăng huyết áp thấy cũng với liều quinapril như trên, sau 4 - 8 tuần, huyết áp tâm trương được kiểm soát tốt (đưa xuống <90 mmHg hoặc giảm ít nhất 10 mmHg) ở 81% số bệnh nhân.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Ramipril:* nghiên cứu của Carré và cs (1992) trên 569 bệnh nhân tăng huyết áp dùng ramipril 2,5 mg/ngày trong 3 tuần thấy huyết áp tâm thu giảm 16,3 mmHg, huyết áp tâm trương giảm 11,2 mmHg, 57% số bệnh nhân có đáp ứng với thuốc, trên 306 bệnh nhân dùng ramipril trong 6 tuần thì 91% có đáp ứng với thuốc.

* Với các bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường: nghiên cứu của Lewis và cs cho thấy sau 4 năm theo dõi, captopril làm giảm được 50% nguy cơ tử vong và nhu cầu thẩm phân máu, ghép thận so với placebo (p <0,006) *(N. Engl. J. Med. 1993. 329: 1456-62)*. Nghiên cứu của Uehara và cs năm 1994 còn thấy captopril làm giảm tính kháng insulin ở các bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường *(Diabetologia 1994. 37: 300-7)*. Nghiên cứu JAPAN-IDDM *(Japanese trial of ACE inhibitors on renal protection against nephropathy in IDDMs, 2002)* trên 79 bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có hay không có tăng huyết áp so sánh imadapril 5 mg với captopril 37,5 mg trong trung bình 1,48 năm cho thấy cả 2 thuốc kiểm soát tốt huyết áp và ngăn ngừa được sự gia tăng lượng albumin niệu đại thể và vi thể, như vậy làm chậm tiến triển của biến chứng thận, nguyên nhân là do các chất ức chế men chuyển đã làm giảm áp lực bên trong vi cầu thận nên có tác dụng bảo vệ thận.

* Với các bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh thận không do đái tháo đường, tổng phân tích của Giatras và cs (1997) trên 10 nghiên cứu với 1.594 bệnh nhân phân ra dùng các chất ức chế men chuyển và các thuốc hạ áp khác cho thấy các chất ức chế men chuyển làm giảm huyết áp nhiều hơn, làm chậm tiến triển bệnh thận sang giai đoạn cuối, không làm tăng nguy cơ tử vong.

* TCYTTG và JNC-VII năm 2003 dựa trên kết quả của các nghiên cứu đã đạt được xếp các chất ức chế men chuyển vào nhóm các thuốc cần được dùng cho các thể tăng huyết áp có

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bệnh mạch vành kèm theo, sau nhồi máu cơ tim, có suy tim, đái tháo đường hoặc bệnh thận mạn tính, có tiền sử đột quỵ.

Chống chỉ định

- Hạ huyết áp.

- Hẹp động mạch thận hai bên, hẹp động mạch thận trên bệnh nhân có một thận.

- Tiền sử có phù mạch (phù Quincke).

- Suy thận, khi độ thanh thải creatinin <30 ml/phút, kali máu >5,5 mmol/l.

Không dùng cho phụ nữ có thai, đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng của các chất ức chế men chuyển:

Bảng 4.11. Liều dùng các chất ức chế men chuyển

Thuốc	Biệt dược	Liều 24 giờ	Số lần uống
Captopril	*Captopril*	25 - 100 mg	2-3 lần/ngày
Benazepril	*Cibacene*	10 - 40 mg	1 - 2
Enalapril	*Renitec*	2,5 - 20 mg	1
Imidapril	*Tanatril*	5 - 20 mg	1
Lisinopril	*Zestril*	10 - 40 mg	1
Perindopril	*Coversyl*	4 - 8 mg	1
Quinapril	*Accupril*	5 - 20 mg	1
Ramipril	*Triatec*	2,5 - 10 mg	1
Trandolapril	*Odrik*	1 - 4 mg	1

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Khởi đầu bằng liều thấp, sau 2 - 4 tuần không có kết quả thì tăng liều dần lên. Khi đã đạt kết quả thì giảm xuống liều duy trì.

Giảm liều với người già. Ở bệnh nhân suy thận, phải giảm liều khi độ thanh thải creatinin <60 ml/phút.

Các chất ức chế men chuyển được dùng đơn thuần (đơn trị liệu) và có thể được dùng phối hợp với một thuốc hạ huyết áp khác. Phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid là hợp lý để hạn chế nguy cơ tăng kali máu, tuy nhiên phải thận trọng khi khởi đầu dùng nhóm thuốc này cho các bệnh nhân đã dùng thiazid dài ngày dễ bị mất nước và mất muối, khi đó nguy cơ cơn hạ huyết áp đột ngột rất dễ xảy ra; để tránh tai biến này phải ngừng thuốc lợi tiểu 3 ngày hoặc giảm liều các chất ức chế men chuyển rồi mới tăng dần

* Trong cơn tăng huyết áp kịch phát, có thể nhai và ngậm dưới lưỡi captopril 12,5 - 25 mg; thuốc làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ngay sau khi ngậm, tác dụng kéo dài đến phút thứ 60, tần số tim ít thay đổi (Perez và cs, 1990); nghiên cứu của Angeli và cs cho thấy nếu so với nifedipin thì hiệu lực làm giảm huyết áp tương tự như nhau tuy với captopril có chậm hơn một chút (huyết áp tâm trương giảm sau 20 phút so với 10 phút của nifedipin, huyết áp tâm thu sau 30 phút so với 20 phút của nifedipin) *(Arch. Intern. Med. 1991. 151: 678-82).*

Chú ý: khi dùng cùng các thuốc khác:

- Không được dùng cùng các thuốc có kali (Kaleorid ...), các thuốc lợi tiểu giữ kali để tránh nguy cơ tăng kali máu.

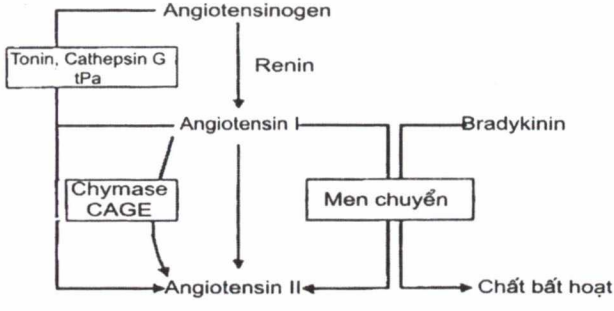
- Các thuốc chống viêm không steroid và corticoid làm giảm tác dụng hạ áp; các thuốc an thần kinh và thuốc trầm cảm loại imipramin làm tăng tác dụng hạ áp và có thể gây hạ huyết áp khi đứng, các chất ức chế men chuyển dùng cùng các thuốc có lithium làm tăng nồng độ lithium trong máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thận trọng dùng cho bệnh nhân đái tháo đường, các chất ức chế men chuyển có thể làm tăng tác dụng hạ glucose máu của insulin và các thuốc uống chữa bệnh đái tháo đường nhất là trong những tuần đầu.

CÁC CHẤT CHẸN CÁC THỤ THỂ AT_1 CỦA ANGIOTENSIN II

Các chất chẹn các thụ thể AT_1 (ARBs -còn được gọi là các chất đối kháng thụ thể AT_1) của angiotensin II đã được dùng trong nhiều bệnh tim mạch. Có một số lý do để các nhà khoa học tìm ra các chất này:



Sơ đồ 4.1. Các con đường hình thành angiotensin II

- Trong cơ thể, để hình thành angiotensin II, ngoài con đường renin-angiotensin-aldosteron, còn có một số đường khác không cần đến renin và men chuyển: đó là *con đường không có renin* thông qua t-PA, cathepsin G và tonin, và *con đường không có men chuyển* thông qua men CAGE (chymostatin-sensitive AII-generating enzyme), cathepsin G và nhất là

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chymase; chymase có trong nhiều cơ quan, trong đó có tim và mạch máu. Các chất ức chế men chuyển không tác động được con đường này nên hiệu lực của thuốc vẫn còn bị hạn chế tuy không nhiều.

- Các chất ức chế men chuyển đã cản trở việc thoái giáng bradykinin làm cho bradykinin tồn tại kéo dài trong máu, đây là một trong những nguyên nhân chính gây nên tình trạng ho, phù mạch trong quá trình dùng thuốc. Dùng dài ngày, các chất ức chế men chuyển sẽ kích thích con đường chymase hoạt động làm hình thành angiotensin II (Urata và cs, 1990).

Các loại thụ thể của angiotensin II đã được phát hiện:

- Các thụ thể AT_1: các thụ thể này chịu trách nhiệm phần lớn tác dụng sinh lý của angiotensin II khi liên kết, ngoài ra còn tham gia điều hoà sự co bóp của cơ tim, độ lọc cầu thận, làm tăng tái hấp thu natri ở ống thận, kích thích tăng sinh tế bào làm phì đại tim và mạch máu, xơ hóa mô kẽ, khởi động quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis). ... Các thụ thể AT_1 chiếm tới 80% tổng số các thụ thể ở các mạch máu, vỏ thượng thận và thận.

- Các thụ thể AT_2: chức năng của các thụ thể AT_2 chưa được biết đầy đủ nhưng người ta cho rằng có lẽ của các thụ thể này có vai trò trong việc làm tăng tiết NO gây giãn mạch, làm giảm tái hấp thu natri ở ống thận, ức chế sự tăng sinh tế bào đối nghịch lại tác động gây phì đại tim và mạch máu của các thụ thể AT_1 và tham gia vào sự biệt hóa tế bào cùng quá trình chết tế bào theo chương trình.

- Các thụ thể AT_3, AT_4 ... đang được nghiên cứu.

Năm 1971, người ta đã tổng hợp saralasin, có cấu trúc hóa học tương tự như angiotensin II và là chất đối kháng đặc hiệu các thụ thể AT_1 của angiotensin II. Saralasin chỉ dùng theo đường tiêm, thời gian tác động của thuốc ngắn, tính đối kháng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

không hoàn toàn nên không được dùng. Losartan là chất tổng hợp đầu tiên được đưa vào lâm sàng; sau này có thêm candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, valsartan ...

Biệt dược

- Candesartan: *Atacand,* viên 16 - 32 mg.
- Irbesartan: *Aprovel,* viên 75 - 150 mg.
- Losartan: *Cozaar*, viên 50 mg.
- Telmisartan: *Micardis,* viên 40 - 80 mg.
- Valsartan: *Diovan,* viên 80 mg.

Dược động học

- Các thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau 1 - 2 giờ. Thức ăn làm giảm mức hấp thu của losartan, telmisartan và valsartan.

- Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 - 2 giờ. Liên kết >90% với protein huyết tương (99% với losartan, telmisartan).

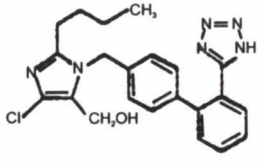
Khả dụng sinh học đạt 23% với valsartan, 33% với losartan, 40% với candesartan, 50% với telmisartan, 60 - 80% với irbesartan.

- Trừ candesartan được chuyển ngay trong đường tiêu hóa thành thể có hoạt tính, các thuốc khác đều được gan chuyển hóa; một trong các chất chuyển hóa của losartan là EXP 3174 có hoạt tính cao hơn thuốc chính, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau 3 - 4 giờ. Các chất chuyển hóa của irbesartan, telmisartan, valsartan không có hoạt tính.

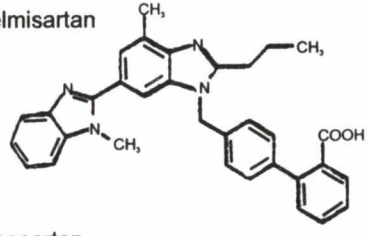
- Thuốc được đào thải chủ yếu theo mật xuống phân, riêng irbesartan và valsartan được đào thải phần lớn qua phân nhưng có một phần nhỏ qua nước tiểu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

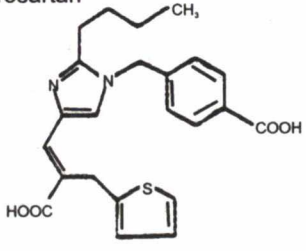
Losartan



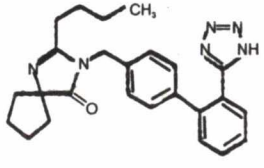
Telmisartan



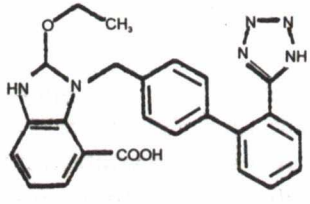
Eprosartan



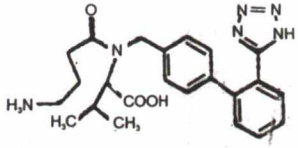
Irbesartan



Candesartan



Valsartan



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thời gian bán thải của các chất vào khoảng 6 - 9 giờ, riêng của irbesartan 11 - 15 giờ, của telmisartan 18 - 24 giờ.

Cơ chế tác động

Các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II liên kết đặc hiệu với các thụ thể đó nên không tiếp nhận angiotensin II, vì vậy làm mất hiệu lực của hormon này. Các thụ thể AT_2 vẫn được angiotensin II liên kết, việc liên kết này làm tăng hiệu quả giãn mạch và ức chế sự tăng sinh tế bào, là có thêm lợi ích nếu giả thuyết về chức năng của các thụ thể AT_2 được công nhận. Do tác động của thuốc đối với các thụ thể AT_1 nên hoạt tính renin và nồng độ angiotensin II sẽ tăng cao trong huyết tương song ít gây ảnh hưởng.

Tính chất dược lý

- Các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II làm giãn mạch dẫn đến giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp và làm giảm phì đại thất trái.

- Mức giảm huyết áp xảy ra từ từ và kéo dài, tần số tim không thay đổi.

- Hiệu quả hạ huyết áp đạt được trong 3 giờ sau liều đầu tiên, đạt mức tối đa thông thường sau khoảng 4 tuần và ổn định kéo dài trong suốt thời gian điều trị. Khi ngừng thuốc đột ngột, huyết áp sẽ từ từ trở lại mức ban đầu, không thấy tăng vọt lên (hiện tượng dội ngược) như với một số thuốc khác.

- Nhóm thuốc này còn làm tăng đào thải natri tuy không ảnh hưởng đến độ lọc cầu thận, làm giảm protein niệu, thải được acid uric, làm giảm tiết aldosteron tuy không nhiều, do đó ít xảy ra tăng kali máu.

Khác với các chất ức chế men chuyển, nhóm thuốc này không làm ứ đọng bradykinin nên không gây ho.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

- Thuốc ít gây tác dụng phụ, có thể thấy chóng mặt, buồn nôn, rối loạn tiêu hóa nhẹ.

- Ít làm hạ huyết áp với liều đầu tiên nhưng có thể gây hạ huyết áp nhiều ở bệnh nhân mất nước như khi dùng thuốc lợi tiểu liều cao.

- Có thể làm tăng nhẹ kali máu và các men gan.

Chỉ định

- Bệnh tăng huyết áp.

Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành với loại thuốc này và thấy thuốc có hiệu lực tương tự như các chất ức chế men chuyển và nhiều thuốc khác:

- *Losartan:* các nghiên cứu đầu tiên ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh hiệu lực hạ huyết áp của losartan 50 mg với enalapril 20 mg/ngày trên 160 bệnh nhân trong 8 tuần, của losartan 50 - 100 mg với felodipin ER 5 - 10 mg/ngày trên 129 bệnh nhân trong 12 tuần, với atenolol 50 - 100 mg/ngày trên 198 bệnh nhân trong 12 tuần cho thấy hiệu lực làm giảm huyết áp của các thuốc gần tương tự như nhau, sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê (Goldberg và cs, 1995). Nghiên cứu của Weir và cs (1996) trên 223 bệnh nhân dùng losartan đơn thuần hoặc phối hợp với hydrochlorothiazid so sánh với nifedipin GITS, nghiên cứu của Oparil và cs (1996) trên 190 bệnh nhân dùng losartan đơn thuần hoặc phối hợp với hydrochlorothiazid so sánh với amlodipin đều cho thấy hiệu lực làm giảm huyết áp của các thuốc tương tự như nhau.

Nghiên cứu LIFE *(Losartan Investigation For Endpoints reduction in hypertension, 2002)* tiến hành ở 7 nước Bắc Mỹ và Bắc Âu trên 9.193 bệnh nhân tăng huyết áp, tuổi trung bình 67, có phì đại thất trái trên điện tâm đồ, được phân ra dùng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

losartan 50 mg hay atenolol 50 mg/ngày, liều các thuốc có thể tăng gấp đôi hoặc bổ sung hydrochlorothiazid để đưa huyết áp xuống <140/<90 mmHg, theo dõi trong trung bình 4,8 năm; nghiên cứu cho thấy kết quả làm giảm huyết áp của cả 2 thuốc là tương đương nhưng losartan đã làm giảm 14% tai biến tim mạch (bao gồm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và tai biến mạch não) so với atenolol (p <0,021), nếu tính riêng đột quỵ thì giảm 25% (p <0,001); với 1.195 bệnh nhân có kèm theo bệnh đái tháo đường, lợi ích của losartan lại thấy tốt hơn: giảm 24% tai biến tim mạch nói chung, 39% tử vong chung. Losartan cũng làm giảm các dấu hiệu phì đại thất trái trên điện tâm đồ nhiều hơn atenolol.

- *Candesartan:* nghiên cứu CLAIM I *(2001)* trên 654 bệnh nhân có huyết áp tâm trương 95 - 114 mmHg được phân ra dùng candesartan cilexetil 16 - 32 mg/ngày so sánh với losartan trong 8 tuần; kết quả cho thấy candesartan làm giảm được 13,3/10,9 mmHg huyết áp tâm thu và tâm trương, 62,4% số bệnh nhân kiểm soát được huyết áp; sau ngừng thuốc 48 giờ huyết áp vẫn được duy trì, thuốc được dung nạp tốt. Nghiên cứu CLAIM II sau đó trên 611 bệnh nhân cũng cho những kết quả tương tự.

- *Irbesartan:* nghiên cứu SILVHIA *(Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol, 2001)* trên 102 bệnh nhân tuổi trung bình 55 bị tăng huyết áp có phì đại thất trái được phân ngẫu nhiên dùng irbesartan 150 mg hoặc atenolol 50 mg/ngày, các liều dùng có thể tăng hoặc phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid và felodipin nếu huyết áp tâm trương chưa đạt 90 mmHg; theo dõi sau 48 tuần thấy mức giảm huyết áp của 2 nhóm tương đương nhau, irbesartan làm giảm chỉ số khối lương cơ thất trái nhiều hơn so với atenolol (15,8% vs 9,1%, p = 0,024),.về chức năng tâm trương thất trái, cả 2 thuốc đều làm tăng có ý nghĩa tỷ lệ E/A và giảm có ý nghĩa tỷ lệ S/D trên siêu âm Doppler tim nhưng chỉ có irbesartan rút ngắn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

được thời gian giãn đồng thể tích. Nghiên cứu mở của Lehnert và cs ở Đức trên 38.016 bệnh nhân có tuổi trung bình 62 bị tăng huyết áp (huyết áp trung bình 161,2/93,9 mmHg) và đái tháo đường typ 2 (49,2% có albumin niệu vi thể, 6% có protein niệu) được điều trị ngoại trú, ngoài các thuốc chữa bệnh đái tháo đường còn được dùng irbesartan 75 - 150 - 300 mg/ngày đơn thuần (46%) hay phối hợp với hydrochlorothiazid (40%) trong 6 tháng; kết quả cho thấy irbesartan làm giảm huyết áp xuống 138/83 mmHg (26,9% đạt mục tiêu điều trị <135/85 mmHg), chỉ còn 23,2% số bệnh nhân có albumin niệu vi thể (giảm 52,8%, p <0,05) và 4,4% có protein niệu (giảm 26,7%, p <0,05) *(Clin. Drug Invest. 2004. 24: 4)*.

- *Telmisartan:* nghiên cứu của Neutel và công sự (1998) trên 274 bệnh nhân tăng huyết áp dùng telmisartan với các liều từ 20 mg đến 160 mg/ngày so sánh với placebo trong 4 tuần cho thấy tất cả các liều đều làm giảm huyết áp cả tâm thu (3,3 đến 11,7 mmHg) lẫn tâm trương (6,9 đến 10,5 mm Hg), liều có hiệu lực tốt nhất là 40 - 80 mg/ngày, liều cao hơn không thấy có thêm lợi ích; liều đầu tiên không gây hạ huyết áp. Một số nghiên cứu cho thấy telmisartan làm giảm huyết áp tương tự như amlodipin (Lacourcière và cs, 1998), enalapril (Smith và cs, 1998), atenolol (Elliott, 1998), lisinopril (Lacourcière và cs, 1999).

- *Valsartan:* nghiên cứu VALUE *(Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation, 2004)* trên 15.245 bệnh nhân có tuổi ≥50 bị tăng huyết áp và có nhiều yếu tố nguy cơ (45,8% có bệnh mạch vành, 31,7% có đái tháo đường typ 2, 19,8% có tiền sử tai biến mạch não) được phân ra dùng valsartan 80 mg/ngày so sánh với amlodipin 5 mg/ngày, liều các thuốc dùng có thể tăng gấp đôi hoặc phối hợp với hydrochlorothiazid hoặc một thuốc khác (trừ các chất ức chế men chuyển, các chất chẹn AT_1, khác, các chất ức chế calci) để đạt mục tiêu huyết áp <140/90 mmHg, theo dõi trong 4 đến 6 năm;

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tiêu chí chung bao gồm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, suy tim phải vào viện, can thiệp tim mạch khẩn cấp: 25,5% ở nhóm valsartan so với 24,7% ở nhóm amlodipin (p = 0,49); riêng về nhồi máu cơ tim, các tỷ lệ đó lần lượt là 4,8% và 4,1% (p = 0,02), tai biến mạch não 4,2% vs 3,7% (p >0,05), suy tim (4,6% vs 5,3%, p >0,05), ở nhóm valsartan thấy giảm 23% số bệnh nhân đái tháo đường mới so với nhóm amlodipin (13,1% vs 16,4%, p = 0,001). Cũng cần lưu ý, valsartan làm giảm huyết áp hơi ít hơn so với amlodipin (2,2 mmHg với huyết áp tâm thu và 1,6 mmHg với huyết áp tâm trương.

Hernandez-Hernandez và cs (2000) phân tích các nghiên cứu với bệnh tăng huyết áp nhẹ và vừa thấy cấc chất chẹn thụ thể angiotensin II kiểm soát được huyết áp trong 40 - 50% các trường hợp, khi dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid liều thấp thì thuốc kiểm soát được tới 60 - 70% các trường hợp.

* Trên bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường, nghiên cứu IDNT *(Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, 1998)* với 1.715 bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường typ 2 đã có tổn thương thận thuộc lứa tuổi 30 - 70, được phân ra dùng irbesartan 75 - 300 mg hoặc amlodipin 2,5 - 10 mg/ngày so sánh với placebo; các bệnh nhân đều được dùng thêm các thuốc khác nếu huyết áp chưa đạt được mục tiêu <135/<85 mmHg; các tác giả thấy sau trung bình 2,6 năm, mức làm giảm huyết áp của 2 thuốc là như nhau nhưng irbesartan còn làm giảm được lượng protein đào thải trong nước tiểu (-8,5% so với +19,7%), làm giảm 23% tiêu chí chung bao gồm tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh + tiến triển của bệnh thận sang giai đoạn cuối + tử vong do mọi nguyên nhân khi so sánh với amlodipin (p = 0,006) và giảm 20% tiêu chí chung khi so sánh với placebo (p = 0,02); nguy cơ tương đối về tiến triển của bệnh thận sang giai đoạn cuối ở nhóm irbesartan thấy thấp hơn 23% so với nhóm amlodipin và placebo (p = 0,07). Sự khác biệt này

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

giữa các nhóm điều trị không giải thích được bằng việc kiểm soát tốt huyết áp mà chứng tỏ irbesartan còn có tác dụng bảo vệ thận song song với tác dụng làm giảm huyết áp. Kết luận này phù hợp với kết luận của nghiên cứu RENAAL *(Reduction of Endpoints in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan Study, 2001)* trên 1.513 bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường typ 2 đã có tổn thương thận được dùng losartan 50 - 100 mg/ngày so sánh với placebo trong 3,4 năm, cũng như nghiên cứu IRMA II *(Irbesartan Microalbuminuria II Trial, 2001)* trên 590 bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường typ 2 đã có albumin niệu vi thể được dùng irbesartan 300 mg/ngày trong 2 năm. Các nghiên cứu này đã cho thấy các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II có khả năng bảo vệ thận tốt hơn các thuốc hạ huyết áp không tác động qua hệ RAA như amlodipin ... ở các bệnh nhân tăng huyết áp đồng thời có đái tháo đường.

* TCYTTG/HTHATG và JNC-VII năm 2003 trên cơ sở các nghiên cứu đã đạt được xếp các chất chẹn các thụ thể AT_1 của angiotensin II vào nhóm các thuốc có chỉ định dùng bắt buộc cho các thể tăng huyết áp có suy tim, đái tháo đường, bệnh thận mạn tính kèm theo, có phì đại thất trái.

Chống chỉ định

- Khi có mẫn cảm với thuốc.
- Suy gan, tắc đường mật.
- Suy thận nặng.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có bệnh thận nhất là hẹp động mạch thận 2 bên hoặc hẹp động mạch thận trên bệnh nhân có 1 thận, cần định kỳ kiểm tra kali và creatinin máu để theo dõi.

Không dùng cho phụ nữ có thai, đang cho con bú.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều và cách dùng

- Dưới đây là liều thường dùng của các thuốc .

Bảng 4.12. Liều dùng các chất chẹn thụ thể AT_1

Thuốc	Biệt dược	Liều 24 giờ	Số lần uống
Candesartan	*Atacand*	8 - 32 mg	1 lần/ngày
Irbesartan	*Aprovel*	150 - 300 mg	1
Losartan	*Cozaar*	25 - 100 mg	1 - 2
Telmisartan	*Micardis*	20 - 80 mg	1
Valsartan	*Diovan*	80 - 320 mg	1

- Khởi đầu từ liều thấp, chỉ tăng liều sau 3 - 4 tuần điều trị mà huyết áp chưa xuống đến mức yêu cầu. Không dùng losartan, telmisartan và valsartan cùng với thức ăn.

Giảm liều với người già.

- Sự phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid hoặc các chất ức chế men chuyển làm tăng hiệu lực của nhóm thuốc này.

***Chú ý** khi phối hợp thuốc với:*

- Các muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali vì làm tăng kali máu

- Các thuốc hạ huyết áp vì dễ làm huyết áp giảm nhiều.

- Cimetidin vì làm tăng nồng độ thuốc trong máu, phenobarbital làm giảm nồng độ thuốc và chất chuyển hóa có hoạt tính trong máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

SỬ DỤNG THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP

1. Phải dùng thuốc lâu dài

Do nguyên nhân của bệnh tăng huyết áp còn chưa được biết rõ, các thuốc cho đến nay chỉ mới chữa được triệu chứng, vì vậy phải dùng thuốc liên tục lâu dài, thậm chí suốt đời, nếu ngừng thuốc thì huyết áp lại tăng và bệnh lại tiến triển xấu.

2. Các thuốc dùng đều có tác dụng phụ không mong muốn

Các thuốc đều có hiệu lực trong điều trị bệnh huyết áp, song do can thiệp vào các khâu của huyết động nên ít nhiều đều có những tác dụng phụ không tốt, thậm chí gây nên những tai biến làm khó khăn cho việc dùng thuốc. Nên chọn những thuốc có hiệu lực nhưng ít có tác dụng phụ cho từng bệnh nhân cụ thể, tôn trọng những chống chỉ định đã quy định.

3. Chiến lược dùng thuốc

Các khuyến cáo của TCYTTG trước đây đều cho rằng nên khởi đầu bằng 1 thuốc, nếu sau một thời gian chưa thấy có hiệu quả thì chuyển sang bước 2 đổi thuốc hoặc dùng 2 thuốc, rồi sang bước 3 dùng 3 thuốc, cuối cùng là bước 4 với 4 thuốc.

Năm 1999, TCYTTG và HTHATG đưa ra khuyến cáo mới:

- Nên khởi đầu bằng liều thấp của 1 thuốc để làm giảm tác dụng phụ của thuốc đó, nếu thấy có đáp ứng với liều thấp nhưng chưa kiểm soát được huyết áp đầy đủ thì tăng liều của thuốc đang dùng sao cho có thể dung nạp được.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Có thể phối hợp với liều nhỏ của một thuốc thứ 2 để có tác dụng hạ áp tối đa mà hạn chế được tác dụng phụ của mỗi thuốc đến mức tối thiểu, thêm liều nhỏ thuốc thứ 2 hơn là tăng liều thuốc dùng đầu tiên.

- Có thể thay đổi nhóm thuốc khác nếu thấy đáp ứng kém hoặc người bệnh không dung nạp được thuốc dùng đầu tiên trước khi tăng liều thuốc thứ 1 hoặc thêm thuốc thứ 2.

Hiện nay trên lâm sàng đang hình thành 3 cách dùng thuốc hạ huyết áp:

- *Đơn trị liệu nối tiếp* (sequential monotherapy): nếu thuốc dùng đầu tiên không kiểm soát được huyết áp thì chuyển sang dùng một thuốc khác theo cơ chế khác

- *Tiếp cận từng bước* (stepped-care approach): dùng 1 thuốc đầu tiên, chỉnh liều và nếu cần thì thêm thuốc thứ 2 theo cơ chế khác

- *Phối hợp thuốc với liều thấp* (low-dose combination): phối hợp 2 thuốc với liều thấp ngay từ đầu.

Trong 3 cách dùng thuốc nói trên thì *phối hợp thuốc với liều thấp* đang trở thành một xu hướng mới được nhiều người chấp nhận. Về vấn đề này, tổng phân tích của Law và cs dựa trên 354 thử nghiệm lâm sàng cho thấy nếu chỉ dùng 1 thuốc hạ áp, khi tăng liều thuốc từ liều chuẩn lên gấp đôi thì huyết áp tâm thu chỉ giảm thêm 1,5 - 2,9 mmHg và huyết áp tâm trương chỉ giảm thêm 0,6 - 2 mmHg trong khi tác dụng phụ lại tăng đáng kể, đặc biệt từ 9,9% lên 17,8% với thuốc lợi tiểu thiazid và từ 8,3% lên 14,9% với các chất ức chế calci; dùng 1 thuốc thì chỉ kiểm soát được huyết áp trong khoảng 50% số bệnh nhân ngay cả khi phải đổi nhóm thuốc và phải mất nhiều thời gian để thăm dò loại thuốc và liều thuốc thích hợp, các tác giả kết luận phối hợp thuốc là có lợi *(BMJ 2003. 326: 1427-35)*. Trong khuyến cáo của JNC-VII có nêu một số nghiên cứu cho thấy phần lớn các người bệnh tăng huyết áp cần 2 thuốc hạ áp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hay nhiều hơn mới đạt được huyết áp mục tiêu và cho ý kiến nếu huyết áp của người bệnh vượt >20/10 mmHg so với huyết áp mục tiêu thì nên khởi đầu bằng 2 thuốc. Năm 2004, nghiên cứu STRATHE *(STRAtegies of Treatment in Hypertension: Evaluation, 2004)* để thăm dò giá trị của từng cách dùng thuốc tiến hành trên 533 bệnh nhân tăng huyết áp ≥160/≥95 mmHg, có tuổi trung bình 55, các bệnh nhân được phân ra dùng (1) *phối hợp thuốc liều thấp* với perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg (2) *đơn trị liệu nối tiếp* với atenolol 50 mg, thay thế bằng losartan 50 mg sau đó bằng amlodipin 5 mg nếu cần thiết (3) *tiếp cận từng bước* với valsartan 40 mg, có thể phối hợp với hydrochlororothiazid 12,5 mg mỗi ngày nếu cần thiết (liều các thuốc có thể tăng lên tùy theo đáp ứng của huyết áp), thời gian điều trị 6 - 9 tháng; kết quả của nghiên cứu cho thấy cuối đợt điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đạt huyết áp mục tiêu ở cả 3 nhóm lần lượt là 62%, 49% (p = 0,02) và 47% (p = 0,005); tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu huyết áp và không có tác dụng phụ lần lượt là: 56%, 42% (p = 0,002), 42% (p = 0,004), như vậy phối hợp 2 thuốc với liều thấp có hiệu lực tốt hơn 2 cách dùng thuốc khác. Hiện nay, các dạng phối hợp thuốc như vậy đang được các hãng dược phẩm bào chế và đưa ra thị trường.

4. Chọn thuốc dùng đầu tiên

Cho tới nay người ta đã nghiên cứu và đưa ra thị trường khá nhiều thuốc để điều trị bệnh tăng huyết áp. Các thuốc đều tác động theo các cơ chế khác nhau và đều được chứng minh có hiệu lực đưa huyết áp về các trị số bình thường và làm giảm được tai biến và tử vong tim mạch. Một vấn đề được đặt ra là nên dùng thuốc nào đầu tiên ? dùng các "thuốc cũ" như thuốc lợi tiểu, các chất ức chế thụ thể β ... hay chỉ nên chọn các "thuốc mới" như các chất ức chế calci, các chất ức chế men chuyển, các chất chẹn thụ thể AT_1 ...

Từ cuối thập kỷ vừa qua, một số nghiên cứu ở nhiều nước đã được tiến hành theo hướng này:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

a) Các nghiên cứu cho thấy các thuốc cũ có hiệu lực tương đương với các thuốc mới:

- Nghiên cứu CAPPP *(Captopril Prevention Project, 1999)* tiến hành trên 10.985 bệnh nhân tăng huyết áp so sánh captopril với các chất ức chế thụ thể β + thiazid trong trung bình 6,1 năm; kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tiêu chí đánh giá chính bao gồm nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong tim mạch (p = 0,52), tuy nhiên tần suất đột quỵ ở nhóm captopril thấy nhiều hơn (RR 1,25, p = 0,044).

- Các nghiên cứu tiếp theo như nghiên cứu STOP 2 *(Swedish Trial in Old Patients with Hypertension, 1999)* trên 6.614 bệnh nhân so sánh metoprolol, atenolol, pindolol hoặc hydrochlorothiazid + amilorid với felodipin, isradipin hoặc enalapril, lisinopril trong trung bình 4,5 năm, nghiên cứu NORDIL *(Nordic Diltiazem Study, 2000)* trên 10.881 bệnh nhân so sánh diltiazem với các chất ức chế thụ thể β/thiazid trong trung bình 5 năm, nghiên cứu INSIGHT *(Inter-national Nifedipine GITS Study, 2000)* trên 6.321 bệnh nhân so sánh nifedipin GITS với amilorid + thiazid trong >51 tháng, nghiên cứu ALLHAT *(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, 2002)* trên 33.357 bệnh nhân so sánh chlorthalidon với amlodipin và lisinopril trong trung bình 4,8 năm, nghiên cứu CONVINCE *(Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points, 2003)* trên 16.602 bệnh nhân so sánh verapamil với atenolol/hydrochlorothiazid trong trung bình 3 năm, nghiên cứu INVEST *(International Verapamil/Trandolapril Study, 2003)* trên 22.576 bệnh nhân so sánh verapamil/trandolapril với atenolol/hydrochlorothiazid trong trung bình 2,7 năm đều cho thấy không có sự khác biệt giữa các thuốc mới và thuốc cũ trong việc ngăn chặn các tai biến và tử vong tim mạch, tuy nhiên diltiazem làm giảm đột quỵ nhiều hơn (trong nghiên cứu NORDIL, p = 0,04), nifedipin làm tăng tần suất suy tim nhiều hơn (trong nghiên

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cứu INSIGHT, p = 0,028), chlorthalidon ít gây suy tim hơn (trong nghiên cứu ALLHAT, p <0,001).

b) Các nghiên cứu cho thấy các thuốc mới có hiệu lực tốt hơn so với các thuốc cũ:

- Nghiên cứu LIFE *(Losartan Investigation For Endpoints reduction in hypertension, 2002)* trên 9.193 bệnh nhân tăng huyết áp, tuổi trung bình 67, so sánh losartan với atenolol trong trung bình 4,8 năm cho thấy losartan đã làm giảm 14% tiêu chí đánh giá chính bao gồm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ so với atenolol (p <0,021), nếu tính riêng đột quỵ thì làm giảm 25% (p <0,001), ở nhóm losartan thấy xuất hiện đái tháo đường ít hơn 25%.

- Nghiên cứu ASCOT-BPLA *(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm, 2005)* trên 19.342 bệnh nhân tăng huyết áp có ≥3 yếu tố nguy cơ tim mạch được phân ra dùng amlodipin/perindopril so sánh với atenolol/ thiazid trong 5 năm cho thấy nhóm đầu làm giảm có ý nghĩa 11% tử vong chung, 24% tử vong tim mạch, 23% đột quỵ, 16% tai biến tim mạch và nhu cầu can thiệp so với nhóm sau.

Như vậy, mặc dầu có một số nghiên cứu cho thấy các thuốc mới tốt hơn nhưng rất nhiều nghiên cứu vẫn khẳng định giá trị của các thuốc cũ, thậm chí có thuốc lại còn tốt hơn trong điều trị bệnh tăng huyết áp. Năm 2003, dựa trên kết quả của các nghiên cứu được công bố cho đến thời gian đó nhất là nghiên cứu ALLHAT với số lượng bệnh nhân rất lớn, TCYTTG và HTHATG khuyến cáo *"cho đa số bệnh nhân nếu không có chỉ định bắt buộc phải dùng các nhóm thuốc khác thì thuốc lợi tiểu thiazid với liều thấp nên được coi là thuốc chọn đầu tiên"*; JNC-VII cũng có khuyến cáo *"nên khởi đầu điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid cho đa số các bệnh nhân không có biến chứng, dùng đơn thuần hay phối hợp với 1 thuốc khác; với một số bệnh*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhân có nguy cơ cao mới có chỉ định khởi đầu bằng các nhóm thuốc hạ áp khác".

Mặc dù đã có những khuyến cáo như vậy, xu hướng chung của các thày thuốc ở nhiều nước kể cả ở nước ta vẫn thích dùng ngay các thuốc mới vì các thuốc này đều có hiệu lực tương đương trong điều trị bệnh tăng huyết áp lại ít có tác dụng phụ hơn, thuốc lợi tiểu được dùng lâu dài dù với liều thấp vẫn có nguy cơ làm giảm kali máu gây rối loạn điện giải phức tạp, gây tăng acid uric máu, có thể gây rối loạn dung nạp glucose, rối loạn lipid máu và lại dễ hoạt hóa hệ renin-angiotensin làm giảm hiệu lực của chính thuốc lợi tiểu. Các nghiên cứu PROGRESS, EUROPA nhất là nghiên cứu ASCOT-BPLA ... còn cho thấy các thuốc mới có nhiều lợi ích khác trong việc hạn chế tiến triển của bệnh vữa xơ động mạch.

Năm 2007, Hội Tăng huyết áp và Hội Tim mạch châu Âu lại có khuyến cáo 5 loại thuốc chính là thuốc lợi tiểu thiazid, các chất ức chế calci, các chất ức chế men chuyển, các chất ức chế thụ thể AT_1 và các chất ức chế thụ thể β nên được chọn lựa dùng đầu tiên, có thể dùng đơn thuần hay phối hợp với một thuốc khác. Cũng năm này, trong khuyến cáo về điều trị bệnh tăng huyết áp để dự phòng bệnh tim thiếu máu, Hội Tim Hoa kỳ đã xếp các chất ức chế men chuyển (hay các chất ức chế thụ thể AT_1), các chất ức chế calci, thuốc lợi tiểu thiazid vào danh sách các thuốc được chọn dùng đầu tiên, riêng các chất ức chế thụ thể β chỉ là chọn lựa dùng đầu tiên cho bệnh nhân có cơn đau thắt ngực và sau nhồi máu cơ tim không triệu chứng.

Quyết định lựa chọn thuốc dùng đầu tiên hợp lý nhất là phải dựa vào từng người bệnh cụ thể, căn cứ vào lứa tuổi, các bệnh kèm theo, các yếu tố nguy cơ về tim mạch, sự hiện diện của các tổn thương tại các cơ quan đích và các biến chứng đã có, khả năng tương tác với các thuốc đang dùng để chữa các bệnh kèm theo, các tác dụng phụ của thuốc sắp dùng có thể xảy ra và cuối cùng là khả năng tài chính của người bệnh ... ví

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dụ như với bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim thì thuốc lợi tiểu, các chất ức chế men chuyển hoặc các chất ức chế thụ thể AT_1 phải là những chọn lựa chính; với bệnh nhân tăng huyết áp sau nhồi máu cơ tim thì các chất ức chế thụ thể β, khi có rối loạn chức năng thất trái thì các chất ức chế men chuyển là những chọn lựa hợp lý, với bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận thì nên chọn các chất ức chế calci hoặc các chất ức chế men chuyển, với người nghèo nên dùng thuốc lợi tiểu thiazid, thậm chí reserpin, α methyl-dopa rẻ tiền hơn.

Sau đây là những hướng dẫn chính về chọn lựa thuốc:

Bảng 4.13. Hướng dẫn dùng thuốc hạ áp trong từng thể địa

Thuốc / Thể địa	Lợi tiểu thiazid	Ức chế thụ thể β	Ức chế calci	Ức chế men chuyển	Ức chế thụ thể AT1
Người già	+	+/-	+	+	+
Suy vành	-	+	+	+	+
Sau NMCT	-	+	-	+	+
Suy tim	+	+	-	+	+
TBMN	+	+	+	+	+
Suy thận	(*)	+/-	+	+	+
Đái đường	-	-	+	+	+
Rối loạn lipid	-	-	+	+	+
HC chuyển hoá	-	-	+	+	+

(*) *chỉ dùng thuốc lợi tiểu vùng quai*

5. Phối hợp thuốc

Hiện nay, phối hợp thuốc nhất là phối hợp 2 thuốc thường được các thầy thuốc kê đơn cho bệnh nhân khi 1 thuốc (đơn trị

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

liệu) không giúp kiểm soát được huyết áp. Những nguyên tắc dùng thuốc trong phối hợp thuốc: (1) thuốc thứ 2 phải thuộc một nhóm thuốc khác không cùng cơ chế tác động (2) chỉ nên dùng liều thấp của mỗi thuốc để hạn chế tác dụng phụ của các thuốc đó (3) chọn các thuốc có hiệu lực kéo dài 24 giờ để người bệnh chỉ cần uống 1 lần, đỡ quên thuốc. Khi khởi đầu dùng phối hợp thuốc, cần theo dõi người bệnh phòng biến chứng hạ huyết áp có thể xảy ra nhất là ở người cao tuổi, bệnh nhân có rối loạn hoạt động của hệ thần kinh tự chủ, có bệnh đái tháo đường ...

Các phối hợp thuốc được xem là hợp lý:

- Thuốc lợi tiểu thiazid + các chất ức chế thụ thể β hoặc chất liệt giao cảm khác như reserpin, α methyl-dopa ...

- Thuốc lợi tiểu thiazid + các chất ức chế men chuyển hoặc các chất ức chế thụ thể AT_1

- Các chất ức chế calci dihydropyridin + các chất ức chế thụ thể β

- Các chất ức chế calci + các chất ức chế men chuyển hoặc các chất ức chế thụ thể AT_1.

- Các chất ức chế men chuyển + các chất ức chế thụ thể AT_1.

- Các chất ức chế thụ thể α_1 + các chất ức chế thụ thể β.

Các phối hợp thuốc được xem là không hợp lý, nên tránh:

- Các chất ức chế men chuyển + các chất ức chế thụ thể β (tác động của các chất ức chế thụ thể β với renin là không cần thiết khi men chuyển đã bị ức chế).

- Các chất ức chế calci nhóm dihydropyridin + thuốc lợi tiểu (vì riêng dihydropyridin đã có tác dụng thải niệu và natri)

- Các chất ức chế thụ thể β + verapamil (vì dễ gây rối loạn dẫn truyền).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Các chất ức chế men chuyển + thuốc lợi tiểu giữ kali như spironolacton (vì làm tăng kali máu)

Các khuyến cáo của TCYTTG/HTHATG và JNC-VII năm 2003 đều nêu nếu phải dùng phối hợp 2 thuốc thì thuốc thứ 2 nên là thuốc lợi tiểu, nhiều tài liệu cũng đã chứng minh hiệu lực của thuốc thứ 1 được tăng cường bởi sự hiện diện của thuốc lợi tiểu phòng ngừa tình trạng giữ nước và natri có tính phản ứng tại thận xảy ra mỗi khi huyết áp giảm.

6. Tăng huyết áp kháng trị

Nếu dùng các thuốc hạ huyết áp như hướng dẫn mà vẫn không kiểm soát được huyết áp thì tăng huyết áp được coi là "*kháng trị*".

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến tình trạng kháng trị:

- Liều thuốc dùng chưa đủ, phối hợp thuốc chưa đúng.

- Việc tuân thủ điều trị của người bệnh chưa tốt.

- Không thay đổi lối sống phù hợp như vẫn để cho tăng cân, vẫn ăn mặn, thực ăn chứa nhiều natri, uống nhiều rượu ...

- Cơ thể còn giữ nhiều nước mà chưa được dùng thuốc lợi tiểu hợp lý.

- Dùng đồng thời các thuốc làm giảm tác dụng hạ áp như các thuốc chống viêm không steroid, các thuốc gây co mạch ...

- Tăng huyết áp là thứ phát của một bệnh khác như suy thận, u tuyến thượng thận ... mà chưa được chẩn đoán chính xác ...

Trong các trường hợp này, cần phải đưa bệnh nhân đi khám chuyên khoa kỹ hơn để có kế hoạch điều trị thích hợp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CÁC THUỐC DÙNG TRONG CƠN TĂNG HUYẾT ÁP KỊCH PHÁT

Bảng 4.14. Thuốc uống dùng trong cơn tăng huyết áp kịch phát

Thuốc	Liều bắt đầu
Captopril, *viên 40 mg*	Nhai và ngậm dưới lưỡi 12,5 - 25 mg (tác dụng hạ áp sau 10 - 20 phút, kéo dài 60 phút)
Clonidin *(Catapressan) viên 0,15 g*	Uống ngay 1 viên Uống nhắc lại sau vài giờ nếu cần
Labetalol *(Trandate) viên 200 mg*	Uống ngay 1 viên. Uống nhắc lại sau 2 - 3 giờ nếu cần.
Nifedipin *(Adalate) nang 5 -10 mg)*	Nhỏ III giọt vào dưới lưỡi (tác dụng hạ áp sau 3 - 5 phút, kéo dài 4 - 5 giờ). Chú ý liều cao hơn dễ gây tụt huyết áp nguy hiểm.

Bảng 4.14. Thuốc uống dùng trong cơn tăng huyết áp kịch phát

Thuốc	Liều bắt đầu	Liều duy trì
Labetalol *(Trandate 100 mg)*	TM 1 mg/kg trong 1 phút; có thể nhắc lại sau 10 phút	TTM 0,1 mg/kg/giờ
Nicardipin *(Loxen 5-10 mg)*	TM 1 mg/phút trong dd glucose 5% (không quá 10 mg), hoặc TTM 8 - 15 mg/giờ trong 30 phút	TTM 2 - 4 mg/giờ
Diazoxid *(Hyperstat 300 mg)*	TM chậm 1 - 3 mg/kg (không quá 150 mg)	
Natri nitroprussiat *(Nipride 50 mg)*	TTM 0,5 µg/kg/ph, tăng dần lên 3 µg và không quá 8 µg/kg/phút	
Clonidin *0,15 mg (Catapressan)*	0,15 mg TB	có thể tiêm nhắc lại cứ 6 giờ/lần.

(TM = tiêm tĩnh mạch, TTM = truyền tĩnh mạch, TB = tiêm bắp)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chú ý: trong xử trí cấp cứu cơn tăng huyết áp kịch phát kể cả trong tình trạng cấp cứu về tăng huyết áp (Hypertensive Emergencies), khi huyết áp tăng đột ngột tới ≥220/≥130 mmHg trên một bệnh nhân đã có nhiều yếu tố nguy cơ mà cần phải làm giảm huyết áp trong vòng 1 giờ để ngăn ngừa tổn thương các cơ quan đích, các tác giả đều khuyên cũng chỉ được làm giảm huyết áp xuống đến 170 - 180/100 - 110 mmHg, nếu đưa huyết áp nhanh trở lại giới hạn bình thường thì sẽ có ảnh hưởng xấu đến hoạt động tự điều chỉnh của tuần hoàn não và tuần hoàn vành dễ gây tai biến nguy hiểm.

Tài liệu tham khảo chính

1. Braunwald E.
   Heart disease. 7th ed.
   Elsevier Saunders Philadelphia 2005.
2. Brown DL.
   Cardiac intensive care.
   WB. Saunders Philadelphia 1998.
3. Fauci AS, Brauwald E, Isselbacher KJ et al.
   Harrison's principles of internal medicine.
   Mc Graw-Hill New York 14th ed. 1998.
4. Haiat R, Leroy G.
   Thérapeutique cardiovasculaire.
   2e édition. Ed. Frison Roche 1999.
5. Izzo JL, Black HR
   Hypertension primer.
   Lippincott Williams & Wilkins ed. 1999
6. Libersa C, Caron J.
   Médicaments en pathologie cardio-vasculaire.
   Masson Paris 1992.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

7. Kaplan NM.
Clinical hypertension.
Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2002.
8. Libersa C, Caron J.
Médicaments en pathologie cardio-vasculaire.
Masson Paris 1992.
9. Messerli FH.
Cardiovascular drug therapy.
WB Saunder Company 2nd ed. Philadelphia ... 1996
10. Opie LH, Gersh BJ.
Drugs for the heart.
WB Saunders Company. Philadelphia ... 2005
11. BP Trialists
Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials.
Lancet. 2003. 362: 1527-35.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.
The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Presssure.
Hypertension 2003. 42: 1206:52.
13. Dahlof B, Pennert K, Hansson L.
Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies.
Am. J. Hypert. 1992. 5: 95-110.
14. Glynn RJ, Brock DB et al.
Use of antihypertensive drugs and trends in blood pressure in the elderly.
Arch. Intern. Med. 1995. 155: 1855-60.
15. Hội Tim mạch học Việt Nam
Khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị, dự phòng bệnh tăng huyết áp ở người lớn.
NXB Y học Chi nhánh TP Hồ Chí Minh 2006: 1-52.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

16 Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE
Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials.
BMJ 2003. 326: 1427-35.
17. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A et al.
2007 Guidelines for the management of arterial hyper-tension (the Task Force of ESH and ESC).
Eur. Heart J. 2007. 28: 1462-1536.
18. Neal B, MacMahon S, Chapman N.
Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood- pressure-lowering drugs.
Lancet 2000. 35: 539-43.
19. Psaty BM, Smith NI, Siscovick DS et al.
Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis.
JAMA 1997. 277 : 739-45.
20. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al.
Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis.
JAMA 2003. 289: 2534-44.
21. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD.
Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies.
JAMA 2004. 292: 43-44.
22. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP et al (AHA)
Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease.
Circulation 2007. 115: 2761-88.
23. Staessen JA, Wang JG.
Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke.
Lancet 2001. 358: 1026-7.
24. Staessen JA, Gazowski J, Wang JG et al.
Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials.
Lancet 2000. 355: 865-72.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

25. Thybo NK, Stephens N, Cooper A et al.
Effects of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension.
Hypertension 1995.25. 4: 474-81.
26. UK Prospective Diabetes Study Group
Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.
BMJ 1998. 317: 703-13.
27. Vasan RS et al.
Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease.
N. Engl. J. Med. 2001. 345: 1291-7.
28. WHO/ISH Writing Group.
2003 World Health Organization / International Society of Hypertension Statement on Management of Hypertension.
J. Hypertens. 2003. 21: 1983-92.
29. Reid JL.
Rilmenidine: a clinical overview.
Am. J. Hypert. 2000. 13. 6: 106S-111S.
30. Cruickshank JM.
The current role of β-blockers in cardiovascular medicine.
Rev. Contemp. Pharmacother. 1997. 8: 1-19.
31. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al.
Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension.(STOP-Hyperitenson).
Lancet 1991. 338. 1281-5.
32. Haeusler G.
Pharmacology of β-blockers classical aspects and recent developments.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990. 16 (Suppl. 5): 1-9.
33. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A et al.
β-blockers and cardiac sudden death.
Ann. Intern. Med. 1995. 123: 358-67.
34. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U.
Are beta-blockers efficacious at first-line therapy for hypertension in the elderly ? a systematic review.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

JAMA 1998. 279: 1903-07.

35. Feuerstein GZ, Ruffulo Jr
Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection.
Eur. Heart J. 1995. 16F: 38-42.

36. Grimm RH.
Role of α-inhibitors in the treament of hypertension.
Hypertension 1989. 13: 1131-36.

37. Lowe FC, Olson PJ, Padley RJ.
Effects of terazosin therapy on blood pressure in men with benign prostatic hypertrophy concurrently treated with others antihypertensive medications.
Urology 1999. 54 : 81-5.

38. Castaigne A, Scherrer-Crosbie M.
Diurétiques. Principes et règles d'utilisation.
Rev. Prat. 1994. 20: 2757-62.

39. Hoes AW, Grobee DE, Lubsen J. et al.
Diuretics, β blockers and the risks for sudden cardiac death in hypertensive patients.
Ann. Inter. Med. 1995. 123: 481-87.

40. Reyes AJ.
Diuretics in the therapy of hypertension.
J. Hum. Hypert. 2002. 16 (Suppl 1): S788.

41. The ALLHAT Collaborative Research Group.
Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACEI or calcium channel blocker vs diuretic. the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.
JAMA 2002. 288: 2981-97.

42. Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, Guez D.
Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: meta-analysis.
Am. J. Cardiol. 1996. 77: 17B-19B.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

43. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al.
Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamid SR 1,5 mg vs enalapril 20 mg: the LIVE study.
Hypertension 2000. 18: 1465-75.
44. Marre SG, Pulg JG, Kokot F et al.
Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study.
Hypertension 2004. 22: 16`13-22.

45. Basile J.
The role of existing and newer calcium channel blockers in the treatment of hypertension.
J. Clin. Hypert. 2004. 6: 10-17.
46. Black HR et al.
Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial.
JAMA 2003. 289: 2073-82.
47. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al.
Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required plus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-NPLA: a multicentre randomized controlled trial.
Lancet 2005. 366: 895-906.
48. Fisher M, Grotta J.
New uses for calcium channel blockers. Therapeutic implications.
Drugs 1993. 46: 961-75.
49. Fogary R, Zoppi A, Lusardi P, Mugellini A et al.
Efficacy and tolerability of manidipine hydrochloride in the long-term treatment of mild-moderate hypertension.
Blood pressure 1996. 5 (Suppl. 5): 24-28.
50. Furberg CD.
Should dihydropyridines be used as first line drugs in the treatment of hypertension: the con side.
Arch. Intern. Med. 1995. 155: 2157.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

51. Gong L, Zhang W, Zhu Y et al.
Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE).
Hypertension 1996. 14: 1237-45.
52. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al for the HOT Study.
Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the HOT randomized trial.
Lancet 1998. 351: 1755-62.
53. Kaplan NM.
The calcium channel blocker controversy.
Hypert. Res. 1996. 19: 57-64.
54. Lichtlen PR.
Risks and benefits of calcium antagonists.
Lancet 1995. 346: 961.
55. Martin AM, Extremera BG, Rubio Luengo MA.
L'effet diurétique des inhibiteurs calciques joue-t-il un rôle important dans l'efficacité antihypertensive.
Pr. Méd. 1995. 24. 14: 686-90.
56. Thuillez C.
Antagonistes calciques en pathologie cardiovasculaire.
Arch. Mal. Coeur 1995. 88 (IV): 9-12.
57. Tuomilehto I et al.
Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension.
N. Engl. J. Med. 1000. 340: 677-84.
58. Brown NJ, Vaughan DE.
Angiotensin-converting enzyme inhibitors.
Circulation 1998. 97: 1411-20.
59. Devereux RB, Palmieri V, Sharp N et al.
Effects of once-daily ACE inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension.
Circulation 2001. 104. 1248-54,
60. Giatras I, Lau I, Levey AS.
Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials.
Ann. Intern. Med. 1997. 127: 337-45.
61. Lees KR.
The dose-response relationship with angiotensin-converting enzymes inhibitors: effects on blood pressure and biochemical parameters.
J. Hypertens. 1992. 10 (Suppl): S3-11.
62. Motz W, Strauer BE.
Improvment of coronary flow reserve after long-term therapy with enalapril.
Hypertension 1996. 27: 1031-38.
63. Mourad JJ, Waeber B Zannad F et al.
Comparison of difference therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach.
Hypertension 2004. 22: 2379-86.
64. The PROGRESS Collaborative Group.
Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.
Lancet 2001. 358: 1033-41.
65. Burnier M.
Angiotensin II typ 1 receptor blockers.
Circulation 2001. 103: 904-12.
66. Bakris GL, Giles TD, Weber MA.
Efficacy and safety profiles of AT_1 receptor antagonists.
Cardiovasc. Rev. & Reports 1999. 20. II: 1-19.
67. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al.
Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIVE): a randomized trial against atenolol.
Lancet 2002. 359. 995-1003.
68. Hernandez-Hernandez R, Velasco M et al.
Angiotensin II receptor antagonists in arterial hypertension.
J. Hypert. 2000. 14: S69-72

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

69. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M. Et al.
Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial.
Lancet 2004. 363: 2022-31.
70. Unger T, Culman J, Gohlke P.
Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection: pharmacological rationale and evidence.
J. Hypert. 1998. 16 (Suppl 7): S3-S9.
71. Unger T.
Blood pressure lowering and renin-angiotensin system blockade.
Hypertension 2003. 21 (Suppl. 6): S3-S7.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương V

CÁC THUỐC VẬN MẠCH TRONG ĐIỀU TRỊ SỐC

Trụy tim mạch hay suy tuần hoàn được xác định khi huyết áp tâm thu đột ngột hạ xuống ≤80 mmHg; trụy tim mạch sẽ trở thành sốc khi trạng thái suy tuần hoàn cấp tính đó gây nên tình trạng thiếu oxy nghiêm trọng ở các mô.

Tùy theo nguyên nhân gây bệnh, người ta phân biệt: sốc do tim, sốc do giảm thể tích máu, sốc do giãn mạch trong nhiễm khuẩn, dị ứng, sốc chấn thương ... nhưng về sinh lý bệnh có thể thấy 3 cơ chế chính:

1. Giảm hiệu lực của cơ tim và giảm cung lượng tim:

- Do tống máu không đầy đủ: nhồi máu cơ tim, bệnh tim nặng có tổn thương các sợi cơ tim, rối loạn nhịp tim nặng, hở van tim cấp tính, hội chứng cung lượng tim thấp sau mổ tim ...

- Do giảm lượng máu về thất: chèn ép tim (tamponade), viêm màng ngoài tim co thắt, cục đông máu trong nhĩ, u nhầy, nghẽn mạch phổi lớn, hẹp khít van hai lá ...

2. Giảm thể tích máu lưu hành mà không bù lại được: chảy máu nặng (kể cả chảy máu trong), nôn mửa, ỉa lỏng mất nước nhiều, bỏng rộng ...

3. Do giãn mạch quá nhiều: trong một số bệnh nhiễm khuẩn-nhiễm độc, nhiễm độc thuốc, sốc phản vệ, khi gây tê ống sống ...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Lúc đầu chỉ có trụy mạch đơn thuần và giảm cung lượng tim. Huyết áp giảm sẽ kích thích các cơ quan nhận cảm áp làm phóng thích catecholamin, chất này qua các thụ thể giao cảm sẽ làm co mạch ngoại vi và làm tăng huyết áp, tăng cung lượng tim do tăng nhịp tim, tăng oxy trong máu do tăng thông khí; tình trạng co mạch sẽ làm xuất hiện các triệu chứng như da xanh, vã mồ hôi, cảm giác lạnh ở các chi, được coi là những dấu hiệu của *sốc được bù*. Nếu cơ chế bù trừ không nâng được huyết áp, sau giai đoạn co mạch sẽ là giai đoạn giãn mạch ở toàn bộ các tiểu động mạch, mao mạch và tiểu tĩnh mạch làm ứ đọng một lượng máu rất lớn (40 - 60% lượng máu lưu hành) với các hậu quả nghiêm trọng hơn: giảm cung lượng tim do giảm lượng máu trở về tim, tụt huyết áp nặng, thoát huyết tương ra ngoài mao mạch làm giảm thêm lượng máu lưu hành, hình thành các cục kết tập nhỏ trong lòng mao mạch, tiểu tĩnh mạch, khởi đầu của hội chứng đông máu rải rác trong mạch; lúc này *sốc trở nên mất bù* và khó hồi phục. Tụt huyết áp sẽ làm thiếu oxy trong các mô, đáng quan tâm là thận (dễ gây thiểu hoặc vô niệu), gan, thượng thận, tim và não; thiếu oxy sẽ gây nên nhiều rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng, nhất là nhiễm toan chuyển hóa.

NHỮNG NGUYÊN TẮC CHÍNH TRONG ĐIỀU TRỊ

Vì diễn biến của sốc rất phức tạp, tiên lượng nói chung rất nặng nên điều trị sốc còn đang là một vấn đề khó khăn, đòi hỏi phải theo dõi sát bệnh nhân để xử trí kịp thời. Những nguyên tắc chính chỉ đạo điều trị sốc :

1. *Bổ sung đủ máu và dịch có phân tử lớn* trong sốc do giảm thể tích máu.

2. *Nâng huyết áp lên ≥100 mmHg và duy trì ở mức đó* bằng cách làm tăng cung lượng tim với các thuốc làm tăng sức co bóp cơ tim, hoặc làm tăng sức cản ngoại vi với các thuốc vận mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. Giải quyết các rối loạn chuyển hóa: cho oxy nếu thấy thiếu oxy máu và các mô, dùng bicarbonat hoặc THAM nếu có nhiễm toan chuyển hóa, dùng thuốc lợi tiểu hoặc tiến hành thẩm phân ngoài thận nếu có thiểu hoặc vô niệu ...

Ngoài ra, tùy theo nguyên nhân mà xử trí: cầm máu nếu đang chảy máu, thuốc kháng sinh nếu có nhiễm khuẩn, thuốc chống loạn nhịp tim, thuốc chống dị ứng ...

CÁC THUỐC VẬN MẠCH TRONG ĐIỀU TRỊ SỐC

Cho đến nay, các thuốc vận mạch vẫn là loại thuốc chính để nâng và duy trì huyết áp trong sốc. Người ta thường dùng:

- Các thuốc kích thích thụ thể giao cảm α như:

. Các hormon tự nhiên: adrenalin, noradrenalin (hai chất này còn kích thích thụ thể giao cảm β).

. Các chất giống giao cảm α: có chất kích thích làm phóng thích noradrenalin từ các nơi dự trữ như metaraminol, có chất tác động theo một cơ chế khác không liên quan tới các hormon giao cảm như phenylephrin, angiotensin ...

Các thuốc kích thích thụ thể giao cảm α được dùng từ lâu để làm co mạch ngoại vi, qua đó nâng huyết áp lên; tuy nhiên tác dụng này lại làm cho co mạch nặng hơn ở các vùng đã bị co mạch sẵn, làm tình trạng thiếu oxy ở các mô càng thêm trầm trọng, một số thuốc lại làm tăng công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim, càng làm cho cơ tim bị suy, dễ gây rối loạn nhịp tim hoặc tai biến mạch vành hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 5.1. Phân bố các thụ thể giao cảm α, β và dopaminergic

Cơ quan	Thụ thể α	Thụ thể β	Thụ thể dopaminergic
Cơ tim	0	+	0
Động mạch vành	+	+	+
Động mạch thận	+	+	+
Động mạch tạng	+	+	+
Động mạch phổi	+	+	0
Động mạch dưới da	+	0	0
Tĩnh mạch	+	0	0
Phế quản	0	+	0

Bảng 4.2 Tác động của các thuốc đối với các thụ thể giao cảm

Các chất vận mạch	Thụ thể α	Thụ thể β_1	Thụ thể β_2	Thụ thể dopamin.
Adrenalin	++	+++	++	
Noradrenalin	+++	++		
Isoprenalin		+++	+++	
Phenylephrin	++			
Metaraminol	++			
Dopamin	++	+++	+	++
Dobutamin	+	+++	+	

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trên thực tế lâm sàng, do các thuốc này nhanh chóng làm cho huyết áp được nâng lên nên người ta khuyên vẫn có thể dùng trong giai đoạn đầu của sốc nhưng phải tôn trọng các chỉ định của từng loại thuốc.

- Các thuốc kích thích thụ thể β như isoprenalin, dopamin, dobutamin (hai chất sau còn kích thích cả thụ thể α, riêng dopamin còn kích thích thụ thể dopaminergic): các thuốc này làm giãn các mạch ngoại vi do đó làm giảm huyết áp; tuy nhiên các thuốc này lại làm tăng sức co bóp cơ tim, làm tăng nhịp tim nên cung lượng tim vẫn tăng, có thể đủ bù cho mức giãn mạch và lại làm cho huyết áp được nâng lên. Các thuốc này đang được dùng phổ biến hơn, thay thế noradrenalin, metaraminol nhất là khi được bổ sung đủ lượng dịch cần thiết trước khi dùng thuốc để dễ nâng huyết áp lên. Isoprenalin làm tăng công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim, có thể gây loạn nhịp tim nên chỉ định dùng thuốc còn phải cân nhắc. Dopamin, dobutamin ít gây các tác dụng phụ hơn, lại làm tăng sức co bóp cơ tim, tăng cung lượng thận và mạch vành nên hay được dùng trên lâm sàng.

Bảng 4.3. Thay đổi huyết động do ảnh hưởng của các thuốc vận mạch

Thông số	Isopre-nalin	Dobu-tamin*	Dopa-min *	Adre-nalin	Nor-adren.
Cung lượng tim	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑ -↓
Nhịp tim	↑↑↑	↑	↑	↑↑	↑ - ↓
HA trung bình	↓ /↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Sức cản ngoại vi	↓↓	↓	-	↑↑	↑↑↑
Cung lượng thận	↑	↑↑	↑↑	↓↓↓	↓↓↓

(liều thấp)*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ngoài các thuốc vận mạch, digitalis cũng làm tăng sức co bóp cơ tim, làm tăng cung lượng tim song không được dùng trong sốc vì có nhiều tác dụng phụ không tốt, đặc biệt các rối loạn nhịp tim dễ xảy ra trên cơ địa có tăng catecholamin nội sinh, thiếu oxy máu và nhiễm toan chuyển hóa.

ADRENALIN

Adrenalin là hormon của tủy thượng thận; chất dùng trong điều trị được lấy ở động vật hoặc được tổng hợp.

Trong y học, adrenalin được dùng dưới dạng chlorhydrat là một dung dịch không màu hoặc hơi vàng, ra ngoài không khí hoặc ánh sáng thì bị oxy-hóa trở thành màu hồng, không có mùi vị.

Adrenalin bị phá hủy nhanh trong cơ thể bởi các men mono-amin-oxydase (MAO) hoặc catechol-oxymethyl-transferase (COMT) làm cho tác dụng chóng hết.

Biệt dược : *Adrenalin, Epinephrin,* ống tiêm 0,15 - 0,3 mg.

Dược động học

- Thuốc bị mất hoạt tính theo đường uống, chỉ được dùng qua đường tiêm hoặc dưới dạng khí dung.

- Thời gian bán thải rất ngắn, chỉ có vài phút do thuốc được chuyển hóa rất nhanh và được các nơron thu lại.

- Nồng độ adrenalin có hiệu lực đối với tim là 50 - 100 pg/ml, có hiệu lực chuyển hóa là >120 pg/ml.

Tính chất dược lý

Adrenalin tác động lên các thụ thể giao cảm α, β_1 và β_2:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Với tim:* do kích thích các thụ thể β_1, thuốc làm tăng co bóp cơ tim, tăng tần số tim, tăng tính dẫn truyền, tăng tính kích thích (càng tăng tính kích thích khi có cường phế vị, đang dùng thuốc gây mê, hạ kali máu ...).

- *Với hệ tuần hoàn:* với liều thấp <0,01 µg/kg/phút, adrenalin chỉ tác động lên thụ thể β_2 ở các cơ thành mạch gây giãn mạch và làm huyết áp giảm; với liều cao hơn >0,02 µg/kg/phút, kích thích thụ thể α lại là tác động chủ yếu nên làm co mạch ở các cơ vân, da, niêm mạc, các phủ tạng, tăng sức cản ngoại vi nhiều và làm huyết áp tăng mạnh; tuy vậy huyết áp tâm trương tăng không nhiều do tác dụng β_2 (mà noradrenalin không có).

- *Với thận:* liều thấp adrenalin làm co tiểu động mạch thận đi nên làm tăng độ lọc cầu thận và tăng lợi tiểu, liều cao làm co cả tiểu động mạch thận đến lẫn đi nên làm giảm độ lọc cầu thận và làm tăng tiết renin.

Ngoài các tác dụng trên, adrenalin còn làm :

- Giãn phế quản (tác dụng β_2), tăng áp lực tĩnh mạch và động mạch phổi (tác dụng α).

- Tăng chuyển hóa glucid và lipid làm tăng glucose máu và tăng acid béo tự do trong máu, tăng chuyển hóa cơ bản, tăng sử dụng oxy của các mô.

Tác dụng phụ

- Do tăng tính tự động và tính kích thích các tế bào cơ tim nên làm nhịp tim nhanh và dễ gây rối loạn nhịp tim.

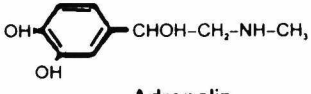
- Do co động mạch kéo dài (nếu thuốc được dùng liên tục) có thể gây thiếu máu nặng cho một số vùng rất nhậy cảm như thận, các phủ tạng khác, lớp dưới nội tâm mạc ở tim ... Co mạch đột ngột ở một số khu vực có thể làm giãn mạch thụ động ở một số khu vực khác như não, phổi gây nên tai biến nguy hiểm như tai biến tuần hoàn não, phù phổi cấp.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

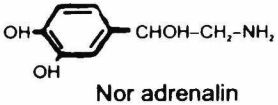
- Do co tĩnh mạch, máu sẽ về tim nhiều hơn, làm tăng gánh thất nhất là thất trái, không lợi khi đã có suy tim.

- Trong bệnh mạch vành, mức tăng cung cấp oxy không bằng mức tiêu thụ do tăng công của cơ tim nên dễ xảy ra cơn đau thắt ngực.

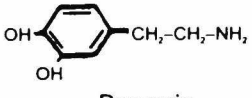
- Ức chế trương lực và nhu động các cơ dạ dày ruột, làm giãn các cơ vòng (tác dụng α và β).



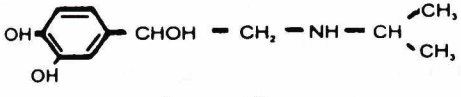
Adrenalin



Nor adrenalin



Dopamin



Isoprenalin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Làm giãn đồng tử, lồi mắt (tác dụng α), giảm áp lực nội nhãn do giảm tiết thủy dịch (tác dụng β) và tăng quá trình dẫn lưu qua ống Schlemm (tác dụng α).

Chỉ định và liều dùng

Do nhiều tác dụng phụ không có lợi nên trong sốc, người ta ít dùng adrenalin so với các thuốc vận mạch khác. Các chỉ định chính:

- Sốc phản vệ, dị ứng: adrenalin ức chế phóng thích histamin và có tác dụng đối lập với histamin; nếu sốc nhẹ và vừa, tiêm dưới da sâu 0,3 mg adrenalin rồi cứ 15 - 30 phút tiêm lại cho đến khi ra khỏi sốc; nếu sốc nặng, sau khi tiêm dưới da sâu, dùng ngay bơm tiêm đó lấy máu tĩnh mạch tráng bơm tiêm và tiêm lại vào trong tĩnh mạch. Khi tim đập lại, huyết áp đã có, nên chuyển sang dùng dopamin, dobutamin với liều thích hợp để duy trì huyết áp.

- Ngừng tim đột ngột: tiêm thẳng vào trong tim 1 - 2 mg để kích thích tim đập lại.

Trong rung thất mắt nhỏ, adrenalin có thể chuyển mắt nhỏ thành mắt lớn, tạo điều kiện thuận lợi cho phá rung có hiệu quả.

- Adrenalin cũng có thể dùng khi cung lượng tim thấp: truyền tĩnh mạch liều 0,5 - 1 µg/phút, tăng dần lên 10 µg/phút khi cần; trong trường hợp nhịp chậm mà atropin không giải quyết được: truyền tĩnh mạch liều 2 - 10 µg/phút trong khi chờ đợi đặt máy tạo nhịp (Givertz và Colucci, 1998). Chú ý không pha adrenalin trong dung dịch kiềm (natri bicarbonat ...), loại dung dịch này làm mất hoạt tính của thuốc.

Chống chỉ định

Trừ trường hợp cấp cứu sốc phản vệ, dị ứng nặng và ngừng tim, còn trong các trường hợp khác, không nên dùng adrenalin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

khi bệnh nhân có suy mạch vành, ngoại tâm thu thất, bệnh cơ tim tắc nghẽn kèm theo (trong bệnh này, adrenalin dễ làm nặng thêm tình trạng tắc nghẽn và có thể gây đột tử).

Không dùng cho phụ nữ có thai.

NORADRENALIN

Noradrenalin là chất tiền thân sinh lý của adrenalin, được dự trữ trong các hạt ở đầu tận cùng các sợi thần kinh giao cảm hậu hạch ở tim.

Dung dịch noradrenalin không màu hoặc hơi vàng, để ra ngoài không khí và ánh sáng bị sẫm màu.

Biệt dược: *Noradrenalin, Norepinephrin, Levarterenol,* ống tiêm 1 mg.

Dược động học

- Noradrenalin bị mất hoạt tính khi qua đường tiêu hóa nên phải dùng theo đường tiêm. Thuốc còn bị gan và các tổ chức thoái giáng, các men mono-amin-oxydase (MAO) và catechol-oxymethyl-transferase (COMT) phân hủy.

- Thuốc được đào thải dưới dạng các chất chuyển hóa trong nước tiểu.

- Thời gian bán thải rất ngắn, vài phút nên phải dùng theo đường truyền tĩnh mạch liên tục.

Tính chất dược lý

Noradrenalin tác động chủ yếu lên thụ thể giao cảm α, tác động vừa phải lên thụ thể giao cảm β_1 chi phối tim:

- *Với hệ tuần hoàn:* noradrenalin gây co mạch rất mạnh (gấp 1,5 lần so với adrenalin) đối với các mạch ở da, niêm mạc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

và các phủ tạng, làm tăng sức cản ngoại vi và tăng huyết áp cả tâm thu lẫn tâm trương; ở người bình thường, tăng huyết áp tâm thu sẽ làm tăng đột ngột áp lực ở vùng quai động mạch chủ và xoang cảnh làm xuất hiện phản xạ phế vị với hậu quả là làm huyết áp giảm và làm tim đập chậm lại; trên bệnh nhân bị trụy tim mạch, phản xạ phế vị này thường rất nhẹ.

Noradrenalin làm giãn mạch vành và làm tăng cung lượng mạch vành; cung lượng thận bị giảm, cung lượng não và các tạng cũng giảm nhưng ít hơn. Noradrenalin cũng làm co tĩnh mạch, máu trở về tim nhiều hơn.

- *Với tim:* do kích thích thụ thể β_1, noradrenalin làm tăng sức co bóp cơ tim (tuy không bằng adrenalin), tăng tần số tim (đôi khi không thấy rõ nếu có phản xạ phế vị), tăng tính dẫn truyền nhẹ, tăng tính kích thích nhất là khi cơ tim bị tổn thương.

Noradrenalin làm giãn phế quản vừa phải, tác dụng trên chuyển hóa glucid và lipid không bằng adrenalin.

Tác dụng phụ

- Do tăng tính tự động và tính kích thích các tế bào cơ tim nên làm nhịp tim nhanh và dễ gây rối loạn nhịp tim.

- Do co mạch ngoại vi nhất là ở các chi nên dễ gây tím tái, lạnh các chi nhất là các đầu chi, nếu dùng thuốc kéo dài có thể gây loét, hoại tử mô.

Chỉ định

Noradrenalin được chỉ định rộng rãi hơn các thuốc gây co mạch khác trong điều trị sốc, trụy tim mạch: trên những bệnh nhân này, noradrenalin làm cho huyết áp được nâng lên nhanh chóng và cho phép dùng các biện pháp điều trị khác tiếp tục.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tuy nhiên, nếu dùng thuốc kéo dài, nhiều tác dụng phụ sẽ xảy ra do thuốc gây co mạch mạnh nhất là đối với thận; kinh nghiệm cho thấy khi huyết áp đã được nâng lên thì chuyển sang dùng dopamin, dobutamin sớm.

Chống chỉ định

Không dùng noradrenalin cho bệnh nhân có suy mạch vành, rối loạn nhịp thất.

Liều và cách dùng

- Truyền tĩnh mạch 4 mg trong 250 ml dung dịch glucose 5%, liều 2 - 16 µg/phút; trong khi truyền theo dõi huyết áp; nếu tiếp tục phải truyền vì huyết áp chưa đạt yêu cầu thì không nên kéo dài >6 giờ để tránh những tác dụng phụ bất lợi mà chuyển sang dùng dopamin, dobutamin với liều thích hợp để nâng và duy trì huyết áp.

- Không được tiêm dưới da hoặc bắp thịt, thuốc gây co mạch kéo dài và làm hoại tử mô.

METARAMINOL

Metaraminol là một chất giống giao cảm α, được tổng hợp dùng trong điều trị. Vì mất một gốc phenol trên vòng benzen nên metaraminol bền vững hơn adrenalin.

Biệt dược: *Aramin*, ống tiêm 10 mg.

Tính chất dược lý

Metaraminol kích thích thụ thể giao cảm α như noradrenalin nhưng yếu hơn. Các tác giả cho rằng một trong những tác động chính của thuốc là làm phóng thích nor-

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

adrenalin từ các nơi dự trữ (Braunwald) và thuốc cũng không còn tác dụng nếu cơ thể không có noradrenalin.

- Thuốc làm co mạch, tăng sức cản ngoại vi và làm tăng huyết áp: tác dụng tăng huyết áp đến sớm và duy trì tốt; liều cao làm tăng huyết áp nhiều hơn và gây phản xạ phế vị, nhưng ở bệnh nhân trụy tim mạch, phản xạ này thường yếu.

- Thuốc cũng làm tăng sức co bóp cơ tim, tác dụng này thấy rõ với bệnh nhân trụy tim mạch hơn là với người bình thường, ở những người này tác dụng vận mạch chiếm ưu thế hơn; nhịp tim nói chung ít thay đổi; công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim tăng. Metaraminol ít gây loạn nhịp tim hơn noradrenalin.

Thời gian tác dụng của thuốc tùy thuộc cách sử dụng: tiêm dưới da, tác dụng của thuốc bắt đầu sau 5 - 20 phút và kéo dài 60 phút; tiêm bắp thịt, tác dụng bắt đầu sau 10 phút và cũng kéo dài 60 phút; tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch, tác dụng đến sớm hơn, sau 1-2 phút nhưng chỉ kéo dài tới 20 phút.

Chỉ định

Metaraminol được xếp ở vị trí trung gian giữa phenylephrin và noradrenalin tuy gần chất sau hơn; metaraminol thường được chỉ định dùng trong giai đoạn đầu của sốc dị ứng, nhiễm khuẩn hoặc do nguyên nhân tim để nâng huyết áp lên thay cho noradrenalin và các thuốc co mạch khác.

Chống chỉ định

- Như đối với các chất giống giao cảm nói chung.

Không dùng cho những bệnh nhân đã dùng reserpin, guanethidin lâu ngày mà nguồn dự trữ noradrenalin đã bị giảm.

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng 20 - 40 mg trong 500 ml dung dịch glucose 5%, truyền tĩnh mạch; theo dõi huyết áp, nếu huyết áp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đã đạt đến mức yêu cầu thì ngừng truyền; nếu tiếp tục phải truyền thì không nên kéo dài >6 giờ, quá thời gian đó nên thay bằng các thuốc khác.

- Có thể tiêm bắp thịt, dưới da; khi thật cần, tiêm thẳng vào tĩnh mạch, liều 2 - 10 mg.

Chú ý:

- Ngừng truyền metaraminol đột ngột có thể có hạ huyết áp, tăng trạng thái sốc do cơ thể thiếu dự trữ noradrenalin.

- Thận trọng khi dùng đồng thời với digitalis dễ gây loạn nhịp tim.

PHENYLEPHRIN

Phenylephrin là một chất giống giao cảm, kích thích thụ thể giao cảm α, được tổng hợp dùng trong điều trị.

Biệt dược: *Neosynephrin, Mesaton,* ống tiêm 5 mg.

Dược động học

- Thuốc dùng dưới dạng tiêm, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong 1 giờ.

- Khả dụng sinh học cao 90%.

- Đào thải chủ yếu trong nước tiểu.

- Thời gian bán thải khoảng 3 giờ.

Tính chất dược lý

Phenylephrin kích thích thụ thể giao cảm α đơn thuần, không có tác động trực tiếp đến cơ tim :

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thuốc làm co mạch, chủ yếu ở các tiểu động mạch ngoại vi, có ảnh hưởng đến hệ tĩnh mạch, dẫn đến tăng sức cản ngoại vi. Do co mạch nên huyết áp tăng đột ngột và mạnh tuy chưa bằng noradrenalin nhưng kéo dài và bền vững hơn.

- Cung lượng tim thường giảm do ảnh hưởng của tăng sức cản ngoại vi; nhịp tim chậm lại do phản xạ phế vị sau tăng huyết áp, công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim tăng.

Với tiêm bắp thịt, tác dụng của thuốc bắt đầu sau 10 - 15 phút, kéo dài 20 - 60 phút; với tiêm tĩnh mạch, tác dụng bắt đầu nhanh hơn và kéo dài khoảng 20 phút.

Tác dụng phụ

- Đau đầu, bừng đỏ mặt, buồn nôn.

- Cơn nhịp nhanh, hồi hộp.

Do làm co mạch nên thuốc làm giảm xung huyết niêm mạc mũi và phế quản, thông khí tốt hơn; thuốc còn làm giãn đồng tử, co lách, giãn các cơ trơn dạ dày - ruột.

Chỉ định

Phenylephrin ít được dùng trong điều trị sốc; trong sốc do nguyên nhân tim, phenylephrin có thể gây suy tim và phù phổi cấp tính. Thường thuốc được dùng trong điều trị hạ huyết áp khi đứng, hạ huyết áp do dùng quá nhiều thuốc có tác dụng làm giảm huyết áp như aminazin, guanethidin, hạ huyết áp điều khiển và trong một số trường hợp trụy mạch, liệt mạch do dị ứng, do nội độc tố ...

Chống chỉ định

- Suy tim, suy mạch vành

- Cường giáp

- Glôcôm góc đóng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Tiêm bắp thịt 5 mg hoặc truyền tĩnh mạch 10 - 15 mg trong 250 ml dung dịch glucose 5%.

ANGIOTENSIN

Angiotensin (hypertensin) dùng trong y học là một chất tổng hợp, có tác dụng giống như angiotensin tự nhiên là một chất giống giao cảm α. Angiotensin làm co mạch ngoại vi theo một cơ chế khác, không thông qua các thụ thể giao cảm.

Biệt dược: *Angiotensin,* ống tiêm 2,5 mg.

Tính chất dược lý

- Thuốc làm co mạch, tăng sức cản ngoại vi và tăng huyết áp mạnh hơn phenylephrin, tương tự như noradrenalin nhưng kéo dài hơn.

- Không làm tăng sức co bóp cơ tim, không gây tăng cung lượng tim, đồng thời không gây loạn nhịp tim nhưng lại giảm tuần hoàn vành.

Chỉ định

Do có tác dụng giống giao cảm α, angiotensin cũng được chỉ định dùng trong giai đoạn đầu của sốc.

Liều và cách dùng

- Truyền tĩnh mạch với liều 0,2 - 2 mg/giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ISOPRENALIN

Isoprenalin là một thuốc giống giao cảm tổng hợp có tác dụng kích thích các thụ thể giao cảm β rất mạnh, có công thức hoá học gần giống adrenalin.

Biệt dược: *Isuprel* viên 0,01 g, ống tiêm 0,2 mg.

Dược động học

- Thuốc bị phá hủy ở dạ dày nên phải cho ngậm dưới lưỡi hoặc tiêm tĩnh mạch.

- Thuốc rất nhanh chóng mất tác dụng do vào các mô hoặc methyl-hóa ở gan, não, thận dưới ảnh hưởng của men catechol-oxy-methyltransferase (COMT).

- Đào thải nhanh dưới dạng sulfo-liên hợp trong nước tiểu.

- Thời gian bán hủy rất ngắn, nếu tiêm tĩnh mạch nhanh là 1 phút, nếu tiêm tĩnh mạch chậm là 2- 5 phút.

Tính chất dược lý

Isoprenalin là một chất kích thích các thụ thể β_1 và β_2 rất mạnh, không có tác động đến với các thụ thể α và dopaminergic.

- *Với tim:* isoprenalin làm tăng sức co bóp cơ tim mạnh hơn adrenalin do kích thích các thụ thể β_1 làm tăng hoạt tính men adenyl-cyclase và làm ion Ca^{++} vào trong tế bào nhiều hơn; nếu ion Ca^{++} vào quá nhiều có thể gây nên những hậu quả không tốt như làm tăng mức tiêu thụ oxy, giảm nồng độ creatin-phosphat và ATP, sản sinh nhiều men hủy protein gây tổn thương tế bào cơ tim: *isoprenalin có thể kích thích tế bào cơ tim đi đến hoại tử.*

Isoprenalin còn làm tăng tính dẫn truyền trong tim, tăng tính tự động của nút xoang dẫn đến tăng tần số tim, tăng cung lượng tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Với hệ tuần hoàn:* liều thấp (tác dụng β_1 là chính ?) làm tăng huyết áp, liều cao hơn (tác dụng β_2 là chính) làm giãn mạch: nếu cung lượng tim không tăng thì giãn mạch ngoại vi sẽ làm giảm huyết áp; trong nhiều trường hợp, vì sức co bóp cơ tim được tăng cường và nhịp tim nhanh lên, nên cung lượng tim tăng cao đủ bù mức do giãn mạch và huyết áp vẫn cứ tăng.

Isoprenalin làm giãn mạch ở não, các tạng, thận, phổi, các cơ, còn làm giãn phế quản, giảm trương lực các sợi cơ trơn ruột, đường mật, bàng quang, tử cung, làm tăng nồng độ glucose và acid béo tự do trong máu.

Tác dụng phụ

- Run rẩy, đau đầu, bừng đỏ mặt, buồn nôn.

- Hạ huyết áp đột ngột nếu trước đó huyết áp đã thấp.

- Do làm tăng công, tăng mức tiêu thụ oxy của cơ tim nên dễ gây cơn đau thắt ngực nhất là trên cơ địa có suy vành sẵn; isoprenalin có thể làm tổn thương tế bào cơ tim.

- Rối loạn nhịp tim do tăng tính tự động cả của các ổ tạo nhịp khác ngoài nút xoang, tăng tính kích thích ở cả nhĩ lẫn thất, có sự mất đồng bộ trong các thời gian trơ của các tế bào gây nên nhịp nhanh xoang, rung và cuồng nhĩ, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, thậm chí rung thất.

Chỉ định

- Trong sốc nhất là trong sốc nhiễm khuẩn, isoprenalin được chú ý nhiều hơn các thuốc co mạch khác vì không những làm tăng sức co bóp cơ tim mà còn làm giãn các cơ thắt sau mao mạch, máu trở về hệ tuần hoàn nhiều hơn. Kinh nghiệm cho thấy, nếu bù cho bệnh nhân đủ dịch thì cung lượng tim vẫn tăng mặc dù có giãn mạch, vẫn nâng được huyết áp và giải quyết được sốc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Isoprenalin còn được dùng trong cấp cứu ngừng tim, bloc nhĩ - thất hoàn toàn.

Chống chỉ định

- Nhịp nhanh xoang >130 ck/phút, rối loạn nhịp tim.

- Nhiễm độc digitalis.

- Suy mạch vành cấp kể cả nhồi máu cơ tim, trừ khi có bloc nhĩ - thất kèm theo nhịp rất chậm.

Không dùng cho phụ nữ có thai. Khi cần thiết phải dùng cho phụ nữ đang cho con bú, cần theo dõi chặt chẽ trẻ sơ sinh.

Liều và cách dùng

- Truyền tĩnh mạch 1 mg Isuprel pha trong 250 ml dung dịch glucose 5%; theo dõi khi huyết áp tăng đến mức yêu cầu và cải thiện các triệu chứng lâm sàng thì giảm xuống liều duy trì; ngừng truyền nếu thấy tần số tim >130 ck/phút, có ngoại tâm thu thất xuất hiện, khi có rối loạn tái cực kiểu thiếu máu cơ tim trên điện tâm đồ. Cần chú ý khi dùng isoprenalin trong sốc, phải bảo đảm bổ sung đủ dịch cho cơ thể trước khi dùng thuốc này.

- Trong ngừng tim, tiêm 0,2 mg vào trong buồng tim; với những trường hợp cần thiết, có thể tiêm dưới da hoặc bắp thịt 0,2 mg, tiêm tĩnh mạch 0,02 mg.

- Thuốc viên chỉ dành cho trường hợp bloc nhĩ - thất hoàn toàn gây nhịp chậm.

Bảo quản thuốc tránh ánh sáng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

DOPAMIN

Dopamin là tiền chất sinh lý của noradrenalin và adrenalin, chất kích thích các thụ thể dopaminergic, nhưng với liều lượng cao hơn cũng kích thích cả các thụ thể giao cảm α và β.

Biệt dược: *Dopamin,* ống tiêm 50 - 200 mg.

Dược động học

- Dopamin bị phân hủy trong đường tiêu hoá nên phải dùng theo đường tiêm.

- Do thời gian bán thải rất ngắn, khoảng 2 phút, nên phải truyền tĩnh mạch liên tục.

Tính chất dược lý

Dopamin kích thích với liều lượng khác nhau các thụ thể dopaminergic và các thụ thể α và β:

- *Với hệ tuần hoàn:*

. Liều thấp <5 μg/kg/phút: dopamin kích thích các thụ thể dopaminergic làm giãn động mạch vành, động mạch thận, động mạch tạng; không làm giảm sức cản ngoại vi, không làm thay đổi huyết áp. Riêng với thận, do giãn mạch, cung lượng thận tăng, độ lọc cầu thận cũng tăng, nước và natri được đào thải nhiều hơn (tăng gấp 3 - 5 lần); ngoài tác động trên huyết động, dopamin còn tác động kháng ADH.

. Liều trung bình 5 - 20 μg/kg/phút: ngoài các thụ thể dopaminergic, dopamin kích thích các thụ thể β_1 và β_2 làm tăng co bóp cơ tim, tăng nhẹ tần số tim, giãn mạch ngoại vi, huyết áp giảm nhẹ nhưng có thể còn ở mức bình thường do tăng co bóp cơ tim làm tăng cung lượng tim.

. Liều cao hơn >20 μg/kg/phút: dopamin kích thích các thụ thể α gây co cả động mạch lẫn tĩnh mạch (co tĩnh mạch nhiều

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hơn vì tĩnh mạch không có thụ thể β) làm tăng sức cản ngoại vi, tăng huyết áp, không có lợi cho tưới máu các cơ quan quan trọng như tim, thận, gan ...

- *Với tim:* dopamin làm tăng sức co bóp cơ tim ngay từ liều thấp, nhưng chỉ tăng ở mức độ vừa phải, làm tăng nhẹ tần số tim do đó làm tăng thể tích tâm thu và cung lượng tim, tăng nhẹ công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim. Dopamin làm tăng tính kích thích ít hơn so với các catecholamin khác nên ít gây rối loạn nhịp tim.

- Dopamin còn làm giảm co thắt phế quản, tăng tiết nước bọt, dịch tụy ..., làm tăng nhẹ glucose máu, tăng acid béo tự do trong máu, tăng tiết insulin, glucagon, renin, giảm tiết prolactin và aldosteron.

Tác dụng của thuốc bắt đầu 2 - 4 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và kết thúc cũng nhanh chóng.

Tác dụng phụ

Dopamin ít gây tác dụng phụ nhưng cũng có thể thấy:

- Buồn nôn, cảm giác bồn chồn, khó chịu.

- Nhịp tim nhanh, thậm chí cơn nhịp nhanh nhưng với liều cao.

- Đôi khi thấy có thiếu máu ở các đầu chi.

Chỉ định

- Dopamin được chỉ định dùng trong các trường hợp trụy tim mạch, sốc do tim, sốc nhiễm khuẩn; dopamin làm tăng được huyết áp, đồng thời lại cải thiện được chức năng của tim và nhất là của thận vì hạn chế được tổn thương ở thận do sốc và gây lợi tiểu tốt, ít gây loạn nhịp tim.

Do các ưu điểm đó, dopamin hiện nay trở thành thuốc chọn lọc dùng trong điều trị sốc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

- Có cản trở cho thất nhận máu và tống máu: bệnh cơ tim tắc nghẽn, hẹp van hai lá

- Thể địa có co mạch ngoại vi nhiều và tăng hậu gánh

- U tế bào ưa chrom (pheochromocytome)

Thận trọng dùng khi bệnh nhân có mạch nhanh >120 ck/phút, có tiền sử rối loạn nhịp tim.

Liều và cách dùng

- Dùng bơm tiêm điện hoặc truyền tĩnh mạch trong dung dịch glucose 5% hoặc NaCl 0,9%, bắt đầu bằng liều thấp và trung bình 2 - 10 µg/kg/phút để có tác dụng dopaminergic và β; nếu cần phải nâng huyết áp lên thì tăng liều lên 15 - ≥20 µg/kg/phút, khi đã đạt yêu cầu về huyết áp thì giảm xuống liều để duy trì được mức huyết áp đó.

- Ngừng thuốc đột ngột dễ gây trụy tim mạch, vì vậy phải giảm liều dần trước khi ngừng truyền tĩnh mạch: mỗi giờ giảm nửa liều thuốc đang truyền.

- Không được pha thuốc trong dung dịch natri bicarbonat hoặc bất kỳ một dung dịch kiềm nào vì thuốc mất tác dụng trong các dung dịch đó. Thuốc rớt ra ngoài tĩnh mạch có thể gây hoại tử da.

DOBUTAMIN

Dobutamin là một chất chủ vận giao cảm β tổng hợp, có tác dụng chọn lọc đối với tim. Dobutamin không có tác động đối với các thụ thể dopaminergic, tác động của thuốc không liên quan đến dự trữ noradrenalin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Biệt dược: *Dobutrex*, ống tiêm 250 mg.

Dược động học

- Thuốc bị phân hủy trong đường tiêu hóa và khi qua gan nên chỉ dùng dưới dạng tiêm.

- Chuyển hóa chủ yếu qua gan, các chất chuyển hóa được thải trừ qua thận và mật.

- Thời gian bán thải rất ngắn, khoảng 2 phút nên phải truyền tĩnh mạch liên tục và cho phép dễ dàng chỉnh liều dùng tùy theo nhu cầu điều trị.

Dobutamin bắt đầu có tác dụng sau 1 - 2 phút, tác dụng tối đa đạt được sau 10 phút. Truyền tĩnh mạch liên tục lâu dài, tác dụng của thuốc bị giảm, ở giờ thứ 72 chỉ đạt được hơn 70% so với cuối giờ thứ 2, có lẽ do giảm số lượng thụ thể β.

Tính chất dược lý

- Thuốc làm tăng sức co bóp cơ tim, hơn dopamin khi dùng cùng liều, hơn cả adrenalin, isoprenalin.

- Tần số tim tăng nhẹ, chỉ tăng nhiều với liều cao >20 µg/kg/phút.

- Thuốc còn làm tăng cung lượng tim, cung lượng thận; cung lượng mạch vành cũng tăng nên lớp dưới nội tâm mạc được tưới máu tốt hơn.

Trên bệnh nhân bị sốc, cung lượng tim càng tăng nhiều nếu cơ tim càng suy yếu, có thể lên tới 40% với liều 5 µg/kg/phút, 82% với liều 10 µg/kg/phút; sức cản của mao mạch phổi và ngoại vi giảm do tác dụng làm giãn mạch, huyết áp tăng tuy không nhiều, công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim chỉ tăng nhẹ.

Thuốc ít gây rối loạn nhịp tim so với các thuốc khác và còn làm tăng dẫn truyền nhĩ - thất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

- Có thể có buồn nôn, đau đầu, khó thở, hồi hộp.

- Đôi khi thấy phản ứng quá mẫn: nổi mẩn, sốt, tăng bạch cầu ái toan, co thắt phế quản.

- Liều cao có thể gây cơn tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim, cơn đau thắt ngực ở bệnh nhân suy vành. Hiếm gặp tình trạng hạ huyết áp, khi đó cần ngừng truyền ngay.

Chỉ định

- Sốc do nguyên nhân tim: nhồi máu cơ tim, hội chứng cung lượng thấp sau mổ tim ...

Có thể dùng trong các trường hợp có suy mạch vành, có suy tim ứ máu trơ với các thuốc khác kèm theo.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng dùng cho bệnh nhân rung nhĩ, cuồng nhĩ vì làm tăng nhịp thất, khi có loạn nhịp thất.

Liều và cách dùng

- Dùng bơm tiêm điện hoặc truyền tĩnh mạch trong dung dịch glucose 5% hoặc NaCl 0,9%, liều 2,5 - 15 µg/kg/phút, bắt đầu từ liều thấp rồi tăng dần.

Không pha thuốc trong dung dịch kiềm (như natri bicarbonat ...), tránh pha chộn thuốc khác vào dịch truyền.

- Khi quyết định ngừng truyền thì giảm liều dần, không ngừng đột ngột. Dùng thuốc liên tục quá 3 ngày, có thể thấy hiện tượng thuốc giảm đáp ứng, khi đó phải tăng liều.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

SỬ DỤNG CÁC THUỐC VẬN MẠCH TRONG MỘT SỐ THỂ SỐC

1. Sốc trong nhồi máu cơ tim

- Dobutamin: nên dùng khi huyết áp >80 mmHg, thuốc làm tăng sức co bóp cơ tim, tăng cung lượng tim, thận và vành, huyết áp tăng không nhiều, ít gây tăng tần số tim và rối loạn nhịp tim.

- Dopamin: nên dùng khi huyết áp <80 mmHg. Liều thấp làm tăng sức co bóp cơ tim vừa phải, tăng cung lượng tim, thận, vành, tăng huyết áp và ít gây rối loạn nhịp tim; không dùng liều cao gây co mạch làm tăng áp lực mao mạch phổi, dễ gây phù phổi cấp.

- Noradrenalin, metaraminol: các thuốc này kích thích thụ thể giao cảm α làm tăng sức cản ngoại vi, nâng huyết áp, nên dùng khi huyết áp tụt xuống thấp <70 mmHg. Không dùng kéo dài vì các thuốc này làm co mạch ngoại vi kể cả co mạch thận, dễ gây hoại tử mô.

- Các thuốc giống giao cảm α như phenylephrin: không dùng vì không có tác dụng trên tim.

- Isoprenalin: không dùng vì làm tăng công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim, làm giảm huyết áp hơn, lại hay gây rối loạn nhịp tim.

2. Sốc do giảm thể tích máu

- Cầm máu, đồng thời bổ sung đủ máu và dịch có phân tử lớn là chính, không có chỉ định dùng các thuốc vận mạch.

3. Sốc nhiễm khuẩn

- Bổ sung đủ dịch để bảo đảm đủ lượng máu lưu hành có hiệu lực.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tăng cung lượng tim bằng các thuốc vận mạch :

. Noradrenalin, metaraminol: trên lý thuyết, các thuốc này làm tăng thêm tình trạng co mạch và thiếu oxy của các mô nên không được dùng; tuy nhiên vẫn có thể dùng trong giai đoạn đầu của sốc để nhanh chóng đưa huyết áp lên, sau đó sẽ chuyển sang dùng các thuốc khác tiếp tục.

. Isoprenalin: làm tăng sức co bóp cơ tim nhưng chỉ nên cho sau khi đã bổ sung đủ dịch cần thiết, khi đó cung lượng tim và huyết áp mới được nâng lên; chú ý isoprenalin làm tăng công và mức tiêu thụ oxy của cơ tim, dễ gây rối loạn nhịp tim, liều cao lại làm hạ huyết áp.

. Dopamin: với liều thấp, làm tăng được cung lượng tim mà chỉ giảm nhẹ sức cản ngoại vi đồng thời khắc phục được những mặt yếu của isoprenalin.

4. Sốc phản vệ, dị ứng

- Adrenalin ức chế phóng thích histamin và tác dụng đối lập với histamin, nhanh chóng nâng huyết áp lên nên là thuốc chính. Thường dùng phối hợp với corticoid.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương VI

CÁC THUỐC KÍCH THÍCH HỆ TIM MẠCH

Một số thuốc như long não, nicethamid, spartein, theophyllin, cafein ... được xếp vào nhóm các thuốc kích thích hệ tim mạch. Các thuốc này không tác động trực tiếp mà chỉ ảnh hưởng đến hệ tim mạch thông qua hệ thần kinh giao cảm hoặc theo một cơ chế gần giống như cơ chế tác dụng của catecholamin. Hầu hết các thuốc (trừ spartein) đều là các chất kích thích hệ thần kinh trung ương (tác dụng này là chính) nên ngoài các trung tâm vận mạch còn kích thích cả trung tâm hô hấp ở hành não.

Trên lâm sàng, do tác dụng làm tăng huyết áp không bằng catecholamin nên các thuốc này không được dùng trong điều trị sốc; do thời gian tác dụng ngắn, do có những tác dụng phụ không tốt như làm nhịp tim nhanh hơn, làm tăng mức tiêu thụ oxy của cơ tim ... nên ngoài theophyllin có tác dụng nhất định trong cấp cứu phù phổi cấp tính, người ta cũng không dùng các thuốc này làm thuốc chính trong điều trị suy tim mạn tính; các thuốc này thường được chỉ định dùng trong các trường hợp suy tuần hoàn cấp tính nhẹ và vừa.

LONG NÃO

Long não dùng trong y học là long não thiên nhiên được chiết xuất từ tinh dầu của gỗ cây long não (Camphora officinarum) hoặc được tổng hợp. Người ta biết tác dụng của thuốc trên tim từ đầu thế kỷ 20.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Biệt dược: *Dầu long não,* ống tiêm 0,20 g; *natri camphosulfonat,* ống tiêm 0,20 g.

Dược động học

- Thuốc vào trong cơ thể được thải trừ qua đường hô hấp và qua da, một phần được gan chuyển hóa và đào thải trong nước tiểu dưới dạng glycuro-liên hợp.

Tính chất dược lý

- Long não không trực tiếp làm tăng sức co bóp của cơ tim: trên thực nghiệm với cơ tim tách rời, với liều cao sức co bóp có thể lại bị giảm. Tuy nhiên, do tác dụng chính là kích thích hệ thần kinh trung ương trong đó có các trung tâm vận mạch làm tăng phóng thích catecholamin, long não cũng làm tăng gián tiếp sức co bóp cơ tim tuy không nhiều và làm tăng huyết áp.

Tác dụng phụ

- Liều cao có thể gây cơn co giật rung, thở gấp.

Chỉ định

- Suy tuần hoàn nhẹ cấp tính như hạ huyết áp khi đứng, do xúc cảm, sau chấn thương, trong nhiễm khuẩn ...

Không dùng cho phụ nữ có thai.

Liều và cách dùng

- Đối với loại dầu, nhất thiết phải tiêm bắp thịt; đối với loại tan trong nước, có thể tiêm dưới da, bắp thịt hoặc nếu cần thì tiêm tĩnh mạch.

- Liều dùng: mỗi lần tiêm 1 ống, ngày 1 - 3 ống.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

NICETHAMID

Nicethamid là diethylamid của acid nicotinic, là một chất kích thích thần kinh trung ương có tác dụng gián tiếp đến hệ tim mạch.

Biệt dược: *Coramine, Nikethamide,* ống tiêm 0,25 - 0,375 g, dung dịch 25% uống. Dạng phối hợp với glucose: *Coramine-glucose* 0,125 g/1,5 g.

Dược động học

- Thuốc uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 15- 30 phút.

- Đào thải qua nước tiểu.

- Thời gian bán thải sau khi tiêm tĩnh mạch từ 19 đến 35 phút.

Tính chất dược lý

Nicethamid không có tác dụng trực tiếp trên sức co bóp của cơ tim, bản thân thuốc lại làm giảm trương lực các mạch máu nhưng do thuốc có tác dụng chính là kích thích hệ thần kinh trung ương kể cả các trung tâm ở hành não nên làm kích thích cả các trung tâm hô hấp và vận mạch thông qua việc tăng phóng thích catecholamin.

Do ảnh hưởng của nicethamid:

- Sức co bóp của cơ tim và nhịp tim tăng lên, huyết áp cũng tăng nhẹ.

- Tần số và biên độ hô hấp cũng tăng làm tăng thông khí.

Tác dụng phụ

- Quá liều có thể gây vã mồ hôi, buồn nôn, nôn, nhịp tim nhanh, bồn chồn, tăng huyết áp, lo âu, cơn co giật rung.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Suy tuần hoàn nhẹ và vừa, ngất lịm.

- Trạng thái mệt mỏi.

Chống chỉ định

- Bệnh nhân có tiền sử động kinh, tăng huyết áp.

Không dùng cho trẻ <15 tuổi, phụ nữ có thai, đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Với dung dịch 25%, uống X - XX giọt x 2 - 3 lần/ngày.

- Với viên *Coramine-glucose,* ngậm 4 - 6 viên/ngày.

- Với ống tiêm, tiêm dưới da hoặc bắp thịt 1 ống 0,25 g x 1 - 2 lần/ngày.

THEOPHYLLIN

Theophyllin cùng với theobromin, cafein là các dẫn chất xanthin, có công thức hóa học gần giống nhau và có tác dụng ít nhiều đối với hệ tim mạch.

Theophyllin là một alcaloid có trong lá chè, đã được tổng hợp.

Biệt dược:

- Theophyllin viên 0,05 - 0,10 g.

- Aminophyllin là dạng phối hợp với ethylen-diamin, tan trong nước gấp 20 lần so với theophyllin, dùng tiêm tĩnh mạch; biệt dược: *Diaphyllin, Syntophyllin*, ống 0,24 g.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dược động học

- Theophyllin hấp thu kém qua đường uống, hấp thu qua trực tràng tốt hơn; dạng aminophyllin được hấp thu qua đường uống tốt.

- Trong huyết tương, thuốc liên kết với protein tới 53%.

- Chuyển hóa ở gan dưới ảnh hưởng của cytochrom P450 và được đào thải trong nước tiểu (13% còn nguyên dạng). Khả dụng sinh học 97%.

- Thời gian bán hủy là 4 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch nên tác dụng của thuốc cũng kéo dài.

Tính chất dược lý

Trong 3 dẫn chất xanthin thì theophyllin có tác dụng đối với hệ tim mạch nhiều hơn cả. Theophyllin cũng như các dẫn chất xanthin khác là chất ức chế tranh chấp với men phosphodiesterase ngăn cản không cho AMP vòng (AMPc) thoái giáng thành những chất không có hoạt tính nên gây ứ đọng nhiều trong tế bào, tương tự như tác dụng của catecholamin cũng làm tăng nồng độ AMPc nhưng theo một cơ chế khác. Nồng độ AMPc tăng cao trong tế bào sẽ thúc đẩy một số phản ứng sinh hóa và làm cho Ca^{++} vào trong tế bào cơ tim nhiều hơn, ngăn cản Ca^{++} nội bào quay trở lại lưới cơ tương do đó càng làm tăng nồng độ Ca^{++} trong tế bào dẫn tới tăng sức co bóp của cơ tim. Có tác giả còn cho rằng theophyllin ức chế men catechol-oxymethyl-transferase (COMT) là men chuyển hóa catecholamin nên làm catecholamin tồn tại lâu hơn. Chính vì những lý do trên mà ảnh hưởng của theophyllin đối với hệ tim mạch tương tự như của catecholamin.

Theophyllin có tác dụng :

- Làm tăng sức co bóp cơ tim: trên thực nghiệm với cơ nhĩ và cơ nhú tách rời cũng thấy rõ tác dụng này; trên bệnh nhân,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

theophyllin làm tăng dP/dt max, làm giảm áp lực cuối tâm trương của thất.

- Làm tăng tần số tim: tăng <20% với liều điều trị nhưng ở một số bệnh nhân nhất là nếu có rối loạn thần kinh thực vật, tần số tim có thể lên tới 120 - 130 ck/phút.

- Làm tăng nhẹ cung lượng tim, đồng thời làm tăng mức tiêu thụ oxy của cơ tim.

Do thời gian bán hủy của thuốc ngắn nên các tác dụng trên cũng không kéo dài.

- Làm giãn mạch vành, mạch phổi và các mạch ngoại vi: máu trở về tim ít đi, áp lực tuần hoàn phổi giảm nên huyết tương đỡ thoát vào trong phế nang khi bị phù phổi cấp tính.

- Gây lợi tiểu nhẹ do tăng độ lọc cầu thận đồng thời do tác dụng trực tiếp của thuốc trên ống thận làm giảm tái hấp thụ natri.

- Làm giãn phế quản nhất là khi phế quản đã bị co thắt, làm tăng thông khí phổi do tăng tần số và biên độ hô hấp.

- Kích thích hệ thần kinh trung ương nhất là vùng vỏ, các trung tâm hô hấp, vận mạch ở hành não nhưng ít hơn so với cafein.

Tác dụng phụ

- Buồn nôn, bồn chồn, hồi hộp, nhức đầu, chóng mặt.

- Ngoại tâm thu do tăng tính tự động của các tế bào cơ tim; tiêm tĩnh mạch quá nhanh có thể gây cơn nhịp nhanh thất nguy hiểm.

- Liều cao có thể gây tăng kích thích thần kinh, vật vã, mất ngủ, cơn giật rung.

- Tăng mức tiêu thụ oxy của cơ tim.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Chủ yếu trong suy tim trái cấp tính: bằng đường tiêm tĩnh mạch, thuốc làm giảm áp lực tiểu tuần hoàn nhanh chóng, làm máu trở về tim ít đi nên cũng là một biện pháp tốt trong khi xử trí cấp cứu phù phổi cấp tính.

Theophyllin ít được dùng trong điều trị suy tim mạn tính vì tác dụng ngắn hạn đồng thời lại có nhiều tác dụng phụ.

Chống chỉ định

- Suy mạch vành.

- Nhịp tim đã nhanh, có ngoại tâm thu.

Liều và cách dùng

- Uống ngày 2 - 3 lần, mỗi lần 0,05 - 0,10 g sau bữa ăn.

- Tiêm tĩnh mạch thật chậm trong trường hợp cấp cứu: aminophyllin 0,24 g pha trong 10 ml dung dịch glucose 5 - 30%, có thể truyền tĩnh mạch.

CAFEIN

Cafein cũng là một dẫn chất xanthin như theophyllin, có tác dụng ít nhiều đối với hệ tim mạch.

Cafein có trong lá chè, cà phê và đã được tổng hợp từ acid uric.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 30 phút. Khả dụng sinh học >90%.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Cafein được chuyển hóa ở gan dưới ảnh hưởng của cytochrom P_{450}.

- Cafein không bị tích luỹ nên tác dụng ngắn hạn.

Tính chất dược lý

Cơ chế tác dụng của cafein cũng tương tự như với theophyllin nhưng cafein kích thích hệ thần kinh trung ương nhiều hơn và ảnh hưởng đối với hệ tim mạch ít hơn so với theophyllin.

- Đối với hệ thần kinh trung ương, với liều điều trị, cafein làm tăng quá trình hưng phấn của vỏ não, tăng cường nhận cảm của các giác quan, kích thích các trung tâm hô hấp, vận mạch ở hành não, làm mất cảm giác mệt mỏi, tăng hoạt động trí óc.

- Đối với hệ tim mạch, tác dụng của cafein không bằng theophyllin: cafein cũng làm tăng nhẹ sức co bóp cơ tim, làm nhịp tim nhanh hơn, làm tăng cung lượng tim và cung lượng mạch vành; huyết áp không thay đổi vì tuy cafein làm giãn mạch nhưng do có phản xạ tăng áp, mạch lại co lại; ở người bình thường, do còn tác dụng kích thích trung tâm phế vị nên với liều thấp, nhịp tim chậm lại.

- Đối với hệ hô hấp, cafein làm giãn phế quản và tăng thông khí phổi.

- Cafein còn có tác dụng lợi tiểu tuy không bằng theobromin.

Chỉ định

- Do ít tác dụng đối với hệ tim mạch, cafein thường được chỉ định dùng thêm trong một số trường hợp cần kích thích cả hệ hô hấp lẫn tuần hoàn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều và cách dùng

Tiêm dưới da 0,25 g ngày 1 - 2 lần.

SPARTEIN

Spartein được chiết xuất từ cây kim tước chi Spartium junceum Lin.

Dạng viên 0,02 g, ống tiêm 0,05 - 0,10 g.

Tính chất dược lý

Khác với các thuốc trên, spartein không phải là một chất kích thích hệ thần kinh trung ương. Spartein cũng không tác động trực tiếp đến cơ tim, trên thực nghiệm thuốc lại ức chế cơ tim (Schmitt), nhưng có khả năng kích thích hệ tim mạch, làm tăng nhẹ sức co bóp cơ tim, tăng huyết áp do tác động trực tiếp đến các hạch làm dẫn truyền xung động thần kinh dễ dàng, các sợi thần kinh giao cảm hậu hạch phóng thích nhiều catecholamin. Tuy nhiên, tác dụng này chóng hết, quá trình ức chế hạch tiếp theo ngay với hậu quả là làm giảm dẫn truyền xung động thần kinh; với liều điều trị thông thường nhịp tim chậm lại và huyết áp giảm nhẹ. Spartein vì vậy cũng được coi là một chất liệt hạch (Schmitt...).

Spartein còn có tác dụng lợi tiểu, nhất là làm tử cung co mạnh, co nhanh và đều đặn hơn.

Chỉ định

Spartein được dùng trong một số trường hợp cần làm tăng sức co bóp cơ tim; tuy nhiên do tác dụng liệt hạch, spartein cũng được chỉ định trong các trường hợp có tăng hoạt tính thần kinh giao cảm ảnh hưởng đến tim như nhịp nhanh xoang, tim dễ bị kích thích... để làm chậm nhịp tim. Spartein còn được dùng trong sản khoa làm thuốc trợ đẻ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định

Không dùng cho phụ nữ có thai.

Liều và cách dùng

- Tiêm dưới da 0,05 g, cho 1 - 2 lần trong ngày; có thể cho uống, liều tối đa một lần là 0,10 g, 24 giờ là 0,30 g.

Không được dùng đồng thời các dung dịch kiềm có tanin, iod.

HEPTAMINOL

Heptaminol là một amin tổng hợp có tính chất giống giao cảm β.

Biệt dược: *Hept-A-myl* viên 187,8 mg, ống 0,10 - 0,25 g.

Tính chất dược lý

Heptaminol là một chất giống giao cảm tác động chủ yếu đến các thụ thể giao cảm β ở tim nhiều hơn các mạch máu. Heptaminol làm tăng nhẹ sức co bóp cơ tim, tăng tính tự động của nút xoang gây nhịp nhanh, làm tăng nhẹ huyết áp.

Heptaminol còn tác động lên các trung tâm thần kinh và các cơ bắp làm mất cảm giác mệt mỏi, phục hồi chức năng của các cơ bắp.

Tác dụng phụ

Heptaminol ít gây nên tác dụng phụ: đôi khi có thể thấy mẩn ngứa, nhịp nhanh, giãn đồng tử.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Suy tuần hoàn nhẹ và vừa, trạng thái huyết áp thấp; ngoài ra được dùng trong khi có mệt mỏi thần kinh - cơ.

Chống chỉ định

- Tăng huyết áp

- Cường giáp.

Không dùng thuốc tiêm khi có phù não, động kinh.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Uống mỗi lần 1 - 2 viên, mỗi ngày 1 - 3 lần.

- Trong trường hợp cần thiết, tiêm bắp thịt hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 0,10 - 0,25 g, có thể tiêm nhắc lại 2 - 3 lần trong ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương VII

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TĨNH MẠCH MẠN TÍNH

Suy tĩnh mạch mạn tính, thường gặp ở các chi dưới, là tình trạng bệnh lý xảy ra do rối loạn chức năng các van của hệ tĩnh mạch nông, sâu và tĩnh mạch xuyên sau các bệnh viêm tĩnh mạch, huyết khối tĩnh mạch ... làm tăng áp lực trong tĩnh mạch với những hậu quả xấu như giãn tĩnh mạch và giãn phồng tĩnh mạch ở các tĩnh mạch dưới da và nhất là rối loạn hệ vi tuần hoàn gây phù do ứ trệ, rối loạn dinh dưỡng da, loét tĩnh mạch ...

Đã có rất nhiều nghiên cứu về hệ vi tuần hoàn khi bị tăng áp lực tĩnh mạch kéo dài trong suy tĩnh mạch mạn tính và người ta thấy:

- Các đáp ứng tại chỗ: tăng áp lực các tiểu tĩnh mạch dẫn đến tăng áp lực mao mạch và làm mao mạch giãn to, dài ra, có thể ngoằn ngoèo thành búi; các cơ thắt tiền mao mạch phải đóng lại để hạn chế máu vào thêm càng gây tăng áp lực; xuất hiện các nối tắt (shunt) giữa các tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch để làm giảm áp lực bên trong tiểu tĩnh mạch nhất là áp lực thủy tĩnh.

- Các hậu quả: áp lực mao mạch tăng làm cho thành mao mạch bị suy yếu, tăng tính thấm và để thoát nhiều huyết tương, các đại phân tử như protein, fibrinogen và các tế bào máu thoát ra ngoài thành mạch gây phù ở các mô kẽ, cản trở tuần hoàn tại chỗ và làm các mô lâm vào tình trạng thiếu oxy.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Rối loạn đông máu cũng dễ xảy ra: hồng cầu có thể làm tắc mạch, tiểu cầu cũng kết dính vào thành mạch, hoạt hóa và phóng thích các yếu tố gây đông máu; các nghiên cứu cho thấy trong hệ vi tuần hoàn lúc này có tăng nồng độ fibrinogen và yếu tố von Willebrand, tăng độ quánh huyết tương, giảm hoạt tính tiêu fibrin, tình trạng này tạo điều kiện hình thành vi huyết khối trong lòng mao mạch và huyết khối bao quanh mao mạch, tình trạng này càng làm cản trở quá trình trao đổi oxy, đồng thời kích thích phát triển các sợi collagen quanh các mao mạch gây xơ hóa mô.

Trước đây, người ta cho rằng suy tĩnh mạch mạn tính xảy ra là do ứ máu trong các tĩnh mạch bị giãn ở các chi gây ra thiếu oxy ở các mô và làm chết tế bào; các nghiên cứu sau này cho thấy tình trạng thiếu oxy ở các mô là rất nhẹ. Từ 1989, người ta nói nhiều đến thuyết "*bắt giữ bạch cầu*" (white cell trapping) của Coleridge Smith và cs để giải thích diễn biến của các hiện tượng xảy ra khi bị suy tĩnh mạch mạn tính: rối loạn chức năng các van của hệ tĩnh mạch làm máu về tim không được đầy đủ dẫn đến tăng áp lực trong tĩnh mạch và hệ vi tuần hoàn; tại đó, dòng máu chảy chậm lại, các phần tử kết dính như E-selectin, ICAM-1, VCAM-1 ... được phóng thích, các chất này làm cho các bạch cầu bị bắt giữ vào thành mao mạch và được hoạt hóa: monocyt hoạt hóa tiết ra các cytokin thu hút và hoạt hóa bạch cầu đa nhân, 2 cytokin IL-1 và TNF còn có tác dụng làm giảm hoạt tính tiêu fibrin; bạch cầu đa nhân hoạt hóa sẽ bị mất hạt, phóng thích các men phân giải protein, các gốc tự do ..., các chất này làm tổn thương nội mạc, làm thay đổi tính thấm gây thoát dịch và các đại phân tử, các tế bào máu ra ngoài thành mao mạch. Một số bạch cầu di chuyển ra ngoài thành mạch cũng được hoạt hóa và gây các tổn thương tương tự ở các mô xung quanh.

Các biểu hiện lâm sàng của suy tĩnh mạch mạn tính là phù do ứ trệ ở các chi, phù lâu ngày sẽ kèm theo nhiễm sắc tố da do

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lắng đọng hemosiderin của hồng cầu thoát ra ngoài mạch, teo da trắng kiểu Milian, xơ hóa mỡ da (lipodermatosclerosis), loét tĩnh mạch ...

Tần suất bệnh ở các nước phát triển: 5% bị suy tĩnh mạch mạn tính, 1% có loét tĩnh mạch. Các yếu tố thuận lợi là tuổi cao, giới tính nữ, trạng thái béo bệu, tăng trọng, công việc đòi hỏi phải đứng nhiều, yếu tố di truyền.

CÁC THUỐC DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TĨNH MẠCH MẠN TÍNH

Các thuốc dùng trong điều trị suy tĩnh mạch mạn tính được sắp xếp như sau:

1. Benzopyron:

a) Alpha-benzopyron:

- Coumarin (1.2-benzopyron; 5.6-benzo-alpha-pyron) và dẫn chất esculetin (6.7-dihydrocoumarin): coumarin có tác dụng chống phù do phân giải các protein có trọng lượng phân tử cao có trong phù bạch huyết thành các mảnh có kích thước nhỏ hơn để được các mạch bạch huyết dẫn lưu dễ dàng; không có tác dụng chống đông máu. Thuốc này chưa được dùng trên lâm sàng do tác dụng phụ gây viêm gan.

- Esculetin (6,7-dihydrocoumarin).

b) Gamma-benzopyron (flavonoid): chiết xuất từ dược liệu hoặc bán tổng hợp, tổng hợp, thường được dùng trong suy tĩnh mạch mạn tính, bệnh trĩ, bệnh võng mạc do đái tháo đường:

- Flavon và dẫn chất flavonol:

. Diosmin, kaempferol, diosmetin, quercetin.

. Rutin và dẫn chất, O-(β-hydroxy-ethyl)-rutosid *(biệt dược*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Venoruton, Relvène). Các rutosid có chỉ định khi có rối loạn tính thấm mao mạch, chống phù, chống kết tập hồng cầu, ức chế tổng hợp prostaglandin.

- Flavan và dẫn chất flavanon gồm hesperetin, hesperidin, pycnogenol, catechin ...

Diosmin và hesperidin là 2 thành phần của *Daflon.*

2. Saponin:

- Escin *(biệt dược Phlebotasin, Reparil)*: escin làm chắc thành tĩnh mạch, cũng có tác dụng chống phù.

. Protescigenin, barringtogenol ...

. Cryptescin.

- Ruscus, chất chiết xuất của Centella asiatica.

Ruscus và hesperidin là thành phần chính của *Cyclo 3 fort.*

3. Các dược liệu khác:

- Ginkgo biloba (có trong *Ginkgor fort, Arbovein).*

4. Các chất tổng hợp:

- Calci dobesilat *(biệt dược Doxium)*: làm giảm tính thấm thành mạch và độ quánh máu, cải thiện việc dẫn lưu của mạch bạch huyết .

- Benzaron: có tác dụng làm tiêu fibrin và ức chế tiểu cầu kết tập.

- Tribenosid: có tác dụng làm giảm tính thấm mao mạch, còn có tác dụng chống viêm và giảm đau.

- Naftazon *(biệt dược Etioven, Mediaven)*: có tác dụng làm co tĩnh mạch.

Sau đây là một số thuốc hiện có trên thị trường.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

DAFLON

Daflon là một flavonoid gồm 2 chất diosmin (90%), hesperidin (10%) được bào chế dưới dạng vi hạt trong viên bao 500 mg.

Dược động học

- Thuốc dưới dạng vi hạt nên được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 60 - 120 phút.

- Thuốc được chuyển hóa mạnh, được bài tiết chủ yếu qua phân, một phần qua nước tiểu (khoảng 14%).

- Thời gian bán thải 11 giờ.

Tác dụng dược lý

- Daflon đã được chứng minh có tác dụng làm tăng trương lực tĩnh mạch và bảo vệ thành mạch:

. Thuốc đã ức chế sự thoái giáng của noradrenalin do men COMT (catechol-oxy-methyltransferase); hoạt tính noradrenalin được kéo dài làm tăng trương lực tĩnh mạch và tiểu tĩnh mạch dẫn đến giảm tình trạng ứ trệ trong hệ tĩnh mạch. Thí nghiệm trên chuột khi ép tĩnh mạch tạm thời cho thấy thuốc giúp cải thiện đáng kể áp lực tĩnh mạch và tình hình oxy-hoá mô so với nhóm chứng (Tellier).

. Thuốc cải thiện chức năng mạch bạch huyết: ở động vật thí nghiệm, thuốc làm tăng lưu lượng bạch huyết liên quan với liều sử dụng; trên lâm sàng, thuốc làm giảm áp lực trong các mạch bạch huyết, làm tăng số lượng các mạch chức năng dẫn đến cải thiện việc dẫn lưu thoát dịch ở các mạch đó và làm giảm phù.

. Thuốc làm tăng sức bền mao mạch, bình thường hóa tính thấm mao mạch ở hệ vi tuần hoàn (được chứng minh bằng kỹ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thuật với albumin có gắn technetium 99, p <0,001) và làm cân bằng hệ đông và chống đông máu.

- Thuốc có khả năng làm giảm phản ứng viêm tại chỗ: diosmin và hesperidin được chứng minh có tác dụng ức chế các men tham gia vào sinh tổng hợp prostaglandin trong quá trình viêm (như lipooxygenase, phosphodiesterase, phospholipase A_2, cyclo-oxygenase ...), cản trở sự hình thành các phân tử kết dính như ICAM-1, VCAM-1 ... để bắt giữ bạch cầu vào thành mao mạch, ức chế các cytokin ngăn cản việc kết tập và hoạt hoá bạch cầu, tiểu cầu, làm giảm tổng hợp prostanoid và phóng thích histamin (Manthey, *Microcirculation 2000. 7: S29-S34).*

- Thuốc có tác dụng chống oxy-hóa mạnh, các nghiên cứu cho thấy các flavonoid là bẫy của các gốc tự do mạnh (van Acker và cs, *Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995. 214 (3): 755-9).*

Tác dụng phụ

- Có thể thấy rối loạn tiêu hóa và rối loạn thần kinh thực vật nhẹ (1%).

Chỉ định

- Suy tĩnh mạch mạn tính

Thuốc còn được dùng trong điều trị cơn trĩ cấp tính.

Một số nghiên cứu đã được tiến hành với Daflon trong suy tĩnh mạch mạn tính:

. Nghiên cứu của Glinski và cs (1999) trên 140 bệnh nhân bị loét tĩnh mạch cẳng chân mạn tính điều trị với liệu pháp chuẩn có thêm Daflon so sánh với placebo trong 6 tháng cho thấy thuốc có lợi cho sự liền sẹo: lành hoàn toàn 46,5% so với 27,5% của nhóm placebo (p <0,05), với vết loét có đường kính <3 cm thì khỏi 71% so với 50% của nhóm placebo (p <0,05), thu nhỏ diện của vết loét ở những bệnh nhân còn lại *(Phlebology 1999. 14: 151-7).*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

. Nghiên cứu RELIEF *(Reflux Assessement and Quality of Life Improvement with Micronized Flavonoids in CIV, 2000)* ở châu Âu đã chứng minh lợi ích của *Daflon* dùng trong 6 tháng làm cải thiện triệu chứng ở 3.101 bệnh nhân bị suy tĩnh mạch mạn tính so với các cách điều trị trước đó; qua bảng câu hỏi CIVIQ *(Chronic Venous Insufficiency Questionnaire)* và các phương pháp đo đạc khách quan, các tác giả thấy các triệu chứng đã được cải thiện rất sớm và ngày càng rõ rệt: giảm đau chân, nặng chân, giảm chuột rút và phù ($p < 0,001$), chất lượng cuộc sống ngày càng tốt hơn.

Chống chỉ định

- Có thể có rối loạn tiêu hóa nhẹ.

Hiện chưa có đủ thông tin về ảnh hưởng của thuốc với phụ nữ mang thai cũng như khả năng thuốc vào sữa mẹ vì vậy không dùng cho phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Suy tĩnh mạch mạn tính: uống 2 viên/ngày chia làm 2 lần trong bữa ăn trưa và tối.

- Cơn trĩ cấp tính: uống 6 viên/ngày trong 4 ngày đầu sau đó giảm xuống 4 viên/ngày trong 3 ngày rồi duy trì 2 viên/ngày, chia làm 2 lần.

GINKOR FORT

Viên nang Ginkor Fort có 3 thành phần: chất chiết xuất chuẩn của Ginkgo Biloba (có chứa 24% Ginkgo heterosid và 6% Ginkgolid-bilobalid) 0,014g, troxerutin (trihydroxyethyl rutosid) 0,300 g và chlorhydrat heptaminol 0,300 g.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng dược lý

- Chất chiết xuất của Ginkgo Biloba: làm tăng trương lực tĩnh mạch, đối kháng có liên quan đến các chất gây co thắt cơ trơn và đến các yếu tố trung gian hóa học đa dạng như catecholamin, acetylcholin, serotonin, bradykinin; tác dụng bảo vệ liên quan đến tính toàn vẹn thành mao mạch.

- Troxerutin: là một hỗn hợp chuẩn hóa của flavonoid bán tổng hợp, chủ yếu là mono-, di-, tri- và tetrahydroxy-ethyl-rutosid có tác dụng bảo vệ thành mao mạch: cải thiện tưới máu vi mạch và vi tuần hoàn, giảm kết tập hồng cầu, giảm tính thấm thái quá và phù ở vi tuần hoàn.

- Heptaminol: làm thuận lợi lưu thông máu trong tĩnh mạch, cải thiện vi tuần hoàn.

Có một số nghiên cứu trên thực nghiệm với Ginkor Fort:

- Thuốc cải thiện vi tuần hoàn ở da: EGb 761 liều 1,32 mg/kg cũng như troxerutin liều 14,67 và 29,34 mg/kg làm tăng nhẹ lưu lượng máu sau khi tái tưới máu trở lại, làm gia tăng tốc độ vận chuyển tế bào (Pirotzky và cs, 1991).

- Thuốc bảo vệ các tế bào nội mô bị tổn thương do thiếu oxy nặng, do vậy làm giảm phù và đau: ức chế mạnh mẽ sự gia tăng nồng độ calci nội bào do thiếu oxy, ức chế sự hoạt hóa phospholipase A_2 và sự cảm ứng tổng hợp prostaglandin gây viêm (giai đoạn sớm của viêm) (Remacle, 1992).

- Thuốc bảo vệ lysosom của tế bào chống lại tác dụng có hại của các gốc tự do do chứa các bẫy gốc tự do như proanthocyanidin, flavonoid (Wattiaux và cs, 1990).

- Thuốc bảo vệ chống lại tình trạng thừa oxy: các tế bào nội mô nuôi cấy có thể bị tổn thương do thừa oxy (40% số tế bào bị chết trong 3 ngày) và được bảo vệ tốt khi sử dụng Ginkor (Remacle và cs, 1990).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thuốc bảo vệ sợi collagen do ức chế men collagenase-protease, làm giảm xuất hiện các gốc tự do (Borzeix, 1980).

Thuốc cũng tác động trên huyết động học làm tăng trương lực mạch máu, bình thường hóa tính thấm mao mạch ..., nhất là tác động trên mao mạch, mạch bạch huyết, mô kẽ và mô liên kết. Thuốc còn có tác dụng thúc đẩy sự dẫn lưu phù tĩnh mạch và phù bạch huyết, phục hồi sự oxy-hóa của mô thiếu oxy, ngăn chặn các yếu tố gây viêm đau và bảo vệ sợi collagen chưa kể đến đặc tính bắt gốc tự do của thuốc. Nghiên cứu của Schmidt C. và cs (1992) dùng thể tích ký đo sức căng để quan sát thể tích tĩnh mạch và lượng máu chảy ra tối đa ở bệnh nhân giãn tĩnh mạch nguyên phát thấy heptaminol làm giảm thể tích tĩnh mạch và lượng chảy ra tĩnh mạch tối đa so với placebo.

Tác dụng phụ

Rất ít, 2% bị rối loạn tiêu hóa như đau thượng vị.

Chỉ định

- Suy tĩnh mạch mạn tính.
- Cơn trĩ cấp tính.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với các thành phần trong thuốc.
- Cường giáp.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Suy tĩnh mạch mạn tính: uống 2 viên/ngày chia 2 lần.
- Trĩ: liều tấn công 3 - 4 viên/ngày chia 2 lần, uống khi ăn trong 7 ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Theo dõi huyết áp ở những bệnh nhân có tăng huyết áp vì trong thành phần viên thuốc có heptaminol.

Chú ý: *không dùng cùng IMAO dễ có cơn tăng huyết áp kịch phát.*

CYCLO 3 FORT

Cyclo 3 fort có dưới dạng nang và ống để uống; thành phần chính của nang gồm ruscus aculeatus 150 mg, hesperidin methyl chalcon 150 mg, acid ascorbic 100 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu tốt qua ống tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 2 giờ.

- Đào thải qua nước tiểu và phân.

Tính chất dược lý

- Cơ chế tăng trương lực tĩnh mạch là do tác động trực tiếp đối với các thụ thể giao cảm α của tế bào cơ trơn thành tĩnh mạch, gián tiếp qua việc kích thích phóng thích noradrenalin từ các hạt dự trữ ở đầu tận cùng thần kinh giao cảm hậu hạch.

- Trên thực nghiệm với tĩnh mạch tách rời, chất chiết của ruscus làm co mạch nhanh chóng (5 đến 8 phút) và kéo dài. Trên động vật, ruscus làm tăng dòng máu vào tĩnh mạch lành cũng như tĩnh mạch bệnh lý.

- Trên người thấy làm tăng sức bền thành mao mạch, cải thiện tuần hoàn bạch huyết dẫn lưu các dịch ứ phù.

Tác dụng phu

- Đôi khi buồn nôn, đau thượng vị, ỉa lỏng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Suy tĩnh mạch mạn tính.

- Cơn trĩ cấp tính.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Suy tĩnh mạch mạn tính: uống 2 - 3 nang hoặc ống mỗi ngày, chia 2 lần.

- Trĩ: uống 4 - 5 nang hoặc ống/ngày chia 2 lần.

Tài liệu tham khảo chính

1. Braunwald E.
   Heart disease.
   WB Saunder Company 5th ed. Philadelphia ... 2005
2. Brown DL.
   Cardiac intensive care.
   WB Saunders Philadelphia 1998.
3. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al.
   Harrison's principles of internal medicine.
   Mc Graw-Hill New York 14th ed. 1998.
4. Haiat R, Leroy G.
   Thérapeutique cardiovasculaire.
   2e édition. Ed. Frison Roche 1999.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

5. Libersa C, Caron J.
Médicaments en pathologie cardio-vasculaire.
Masson Paris 1992.
6. Messerli FH.
Cardiovascular drug therapy.
WB Saunders Company 2nd ed. Philadelphia ... 1996
7. Barthelemy P, Lefebvre A.
Insuffisance veineuse des membres inférieurs.
Masson ed. Paris 1994.
8. Bergan JJ, Geert W, Schmid Schonbein
Therapeutic management of chronic venous insufficiency: microcirculation as a target.
Microcirculation 2000. 7: S23-S28.
9. Junger M, Steins A, Hahn M, Hafner HM.
Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency.
Microcirculation 2000. 7: S3-S12.
10. Ramelet AA, Monti M.
Phlebology. The guide.
Elsevier ed. Amsterdam .. 1999
11. VEINES Task force
The management of chronic venous disorders of the leg: an evidenced-based report of an international task force.
Phlebology 1999. 14 (Suppl-1) 92: 67.
12. Verbeuren TJ, Bouskela E, Cohen RA, Vanhoutte PM.
Regulation of adhesion molecules: a new target for the treatment of chronic venous insufficiency.
Microcirculation 2000. 7: S41-S48.
13. Boineaux Geniaux D.
Activité thérapeutique de Daflon 500 mg sur les troubles trophiques de l'insuffisance veineuse.
Angiologie 1988 (Suppl. 73): 20-3.
14. Coleridge Smith PD
Micronized purified flavonoid fraction and the treatment of chronic venous insufficiency: microcirculatory mechanisms.
Microcirculation 2000. 7: S35-S40.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

15. Coleridge Smith PD
The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration.
in Handbook of Venous Dsorders.2nd ed. Guidelines of the American Venous Forum.
Arnold ed. London 2001: 301-21.
16. Glinski W, Chodynicka B, Roszkiewics J et al.
The beneficial augmentative effect of micronized flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, controlled, randomized study.
Phlebology 1999. 14: 151-7.
17 Jantet G.
RELIEF study: first consolidated european data.
Angiology 2000. 51: 31-7.
18. Manthey JA.
Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation.
Microcirculation 2000. 7: S29-S34.
19. Middleton EJr, Kandaswami C.
Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell function.
Biochem. Pharmacol. 1992. 43: 1167-79.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương VIII

CÁC THUỐC CHỐNG ĐÔNG DÙNG TRONG CÁC BỆNH TIM MẠCH

Các thuốc chống đông được dùng với mục đích điều trị và dự phòng huyết khối - nghẽn mạch hay xảy ra trong các bệnh tim mạch.

Người ta phân biệt 3 loại:

- *Các thuốc chống đông "thực sự"* như heparin, các chất kháng vitamin K là các thuốc cản trở quá trình hình thành cục đông máu.

- *Các thuốc chống kết tập tiểu cầu* như aspirin, dipyridamol, ticlopidin, clopidogrel, trifusal, các chất ức chế thụ thể GP IIb/IIIa, các chất này cản trở tiểu cầu kết tập để hình thành cục máu trắng, giai đoạn khởi đầu của quá trình đông máu.

- *Các thuốc tiêu huyết khối* như streptokinase, urokinase, anistreplase, alteplase ..., các thuốc này làm tăng nhanh quá trình tan cục đông máu.

Các nhóm thuốc này ngày càng được chú ý sử dụng trong các bệnh tim mạch. Chỉ có các thuốc tiêu huyết khối mới có tác dụng điều trị huyết khối - nghẽn mạch, các thuốc khác được dùng để dự phòng sự hình thành và lan rộng huyết khối, hạn chế tái phát.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CÁC THUỐC CHỐNG ĐÔNG

Các thuốc chống đông cản trở sự hình thành cục huyết khối do tác động đến một số khâu của quá trình đông máu. Các thuốc này được phát hiện từ lâu và đã được dùng điều trị trong các bệnh tim mạch sớm nhất. Các thuốc hiện đang được dùng phổ biến:

- Heparin và heparin có trọng lượng phân tử thấp
- Các chất kháng vitamin K.
- Các chất ức chế thrombin : hirudin, bivalirudin (hirulog)
- Một số chất đang được nghiên cứu : ximelagatran, fondaparinux ....

HEPARIN

Heparin (còn được gọi là *heparin chuẩn hay heparin không phân đoạn* để phân biệt với *heparin có trọng lượng phân tử thấp*) được Mc Lean phát hiện từ 1916 trong các tổ chức được chiết xuất có đặc tính chống đông máu và được Howell và Holt đặt tên năm 1918 do thấy có nhiều trong gan. Heparin được sử dụng trong dự phòng huyết khối từ năm 1937.

Heparin là một mucopolysaccharid (glycosaminoglycan có các chuỗi xen kẽ D-glucosamin và acid uronic), trọng lượng phân tử từ 8.000 đến 40.000 dalton, thấy ở bề mặt các tiểu cầu và đặc biệt trong các mastocyt tập trung ở các mao mạch, trong một số phủ tạng như niêm mạc ruột, phổi, gan, thận và tim. Heparin dược dụng được chiết xuất từ phổi, niêm mạc ruột lợn hoặc bò, bào chế dưới dạng muối natri, calci hoặc magiê; thuốc bị phân hủy trong hệ tiêu hóa nên chỉ dùng được ở dạng tiêm, gần đây người ta lại bào chế dạng mỡ bôi, đạn đặt hậu môn và khí dung.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Biệt dược:

- Natri heparin: *Heparin,* lọ 5 ml = 25.000 IU, tiêm tĩnh mạch.

- Calci heparin: *Calciparin,* ống tiêm 0,2 - 0,3 - 0,5 - 0,7 - 0,8 - 1 ml (1 ml = 25.000 IU), tiêm dưới da.

Dược động học

- Hấp thu: heparin bị mất hoạt tính khi qua ống tiêu hóa, vì vậy thuốc không được dùng theo đường uống. Tiêm dưới da, thuốc được hấp thụ từ từ nên tác dụng kéo dài. Tiêm tĩnh mạch, nồng độ thuốc tăng cao trong máu nhanh chóng.

- Thuốc được men heparinase của gan chuyển hóa và được đào thải trong nước tiểu dưới dạng uroheparin, dạng này ít có hoạt tính chống đông. Khả dụng sinh học sau tiêm tĩnh mạch là 30%.

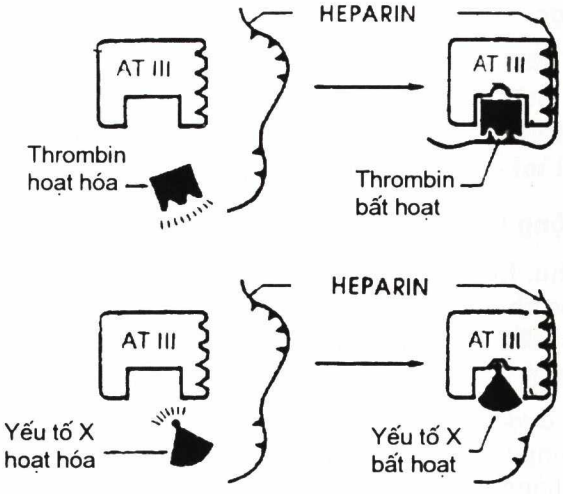
- Heparin không qua được màng bụng, màng phổi, màng não, hàng rào rau và không vào trong sữa được.

- Thời gian bán hủy in vivo rất ngắn khoảng 1 - 2 giờ khi tiêm tĩnh mạch, 8 - 14 giờ khi tiêm dưới da, kéo dài hơn khi có suy thận, suy gan.

Tính chất dược lý

Heparin tác động thông qua một đồng yếu tố (co-facteur) có trong huyết tương: đó là một globulin α_2 mang tên là kháng thrombin III (antithrombin III, AT III) là một chất ức chế quá trình đông máu thông qua việc ức chế các yếu tố IX hoạt hóa (IXa), XI hoạt hóa (XIa), X hoạt hóa (Xa) và thrombin. AT III được tăng tác dụng gấp 1.000 lần khi kết hợp với heparin. Chuỗi dài polysaccharid của heparin liên kết với AT III và cả thrombin làm bất hoạt thrombin *(tác dụng kháng IIa),* phức hợp heparin + AT III còn làm bất hoạt yếu tố Xa *(tác dụng kháng Xa).*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 8.1. Tác động của heparin

Như vậy heparin có 2 tác dụng:

- Tác dụng kháng IIa ức chế thrombin làm cản trở việc hình thành huyết khối (vì vậy dễ gây chảy máu), tác động này cần liều cao heparin (liều điều trị); việc ức chế thrombin còn lầm giảm hoạt hóa các yếu tố V, VIII và XIII là những yếu tố phụ thuộc vào sự có mặt của thrombin.

- Tác động kháng Xa (và kháng cả các yếu tố XIIa, XIa, IXa) cho phép dự phòng được huyết khối vì ngăn cản hình thành thrombin lưu hành, tác động này chỉ cần liều thấp của heparin.

Heparin có thể bám vào các tế bào nội mạc thành mạch kích thích tổng hợp và tiết yếu tố hoạt hóa plasminogen của mô (t-PA), như vậy có khả năng chống huyết khối nhẹ. Heparin bám vào tiểu cầu có thể làm tăng liên kết giữa

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

fibrinogen với tiểu cầu, làm hình thành các vi kết tập tiểu cầu, hiện tượng này giải thích tại sao dùng heparin lại thấy giảm tiểu cầu. Heparin cũng có tác dụng ức chế yếu tố XIII (yếu tố làm ổn định fibrin, FSF) ngăn cản hình thành cục đông máu bền vững.

Heparin còn có tác dụng chống viêm, ức chế các phản ứng quá mẫn và tăng cảm, kháng histamin, kháng serotonin, kháng bradykinin, làm tăng đào thải natri do ức chế tiết aldosteron; heparin còn làm thành mạch tăng tiết và hoạt hóa men lipoprotein-lipase là men chuyển hóa chylomicron, chịu trách nhiệm làm trong huyết tương sau khi ăn.

Tiêm heparin vào tĩnh mạch với liều điều trị, máu chậm đông, có thể dự phòng được đông máu rải rác trong mạch do tiêm thrombin. Tác dụng chống đông xuất hiện sớm nhưng cũng lại tương đối ngắn hạn do thời gian bán hủy huyết tương của thuốc ngắn. Dưới liều có hiệu lực làm máu không đông được in vitro (liều này thay đổi theo từng bệnh nhân), có mối tương quan giữa liều thuốc dùng và việc kéo dài thời gian đông máu.

Tác dụng phụ và tai biến

Heparin có thể gây nên một số tác dụng phụ sau:

- Dị ứng: tuy ít xảy ra nhưng có thể sốt, tăng bạch cầu ái toan, nổi mẩn, viêm mũi, co thắt phế quản, phù Quincke, thậm chí sốc dị ứng ...

- Chảy máu: 5 - 25%; ít xảy ra chảy máu khi truyền heparin, hay xảy ra khi tiêm tĩnh mạch cách quãng hay tiêm dưới da; theo các thống kê, tai biến chảy máu hay gặp là các ổ tụ máu ở trong các cơ rộng, bao các cơ thẳng, xung quanh thận, trong thành ruột; ít gặp chảy máu đường tiêu hóa hơn so với khi dùng các chất kháng vitamin K nhưng nếu có thì lại nặng hơn; có thể thấy chảy máu cam, chảy máu chân răng, chảy máu trong khớp, chảy máu não - màng não ...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Giảm tiểu cầu: thường giảm vừa phải, xuất hiện sớm và tạm thời vào ngày thứ 2 - 5 của đợt dùng thuốc, nói chung ít khi phải ngừng thuốc.

- Dùng lâu dài, có thể thấy loãng xương, dễ làm gẫy xương.

Liều và cách dùng

Yêu cầu là phải duy trì được nồng độ thuốc có hiệu lực và không nguy hiểm -liều này thay đổi tùy từng người- vì dễ gây tai biến chảy máu cho bệnh nhân.

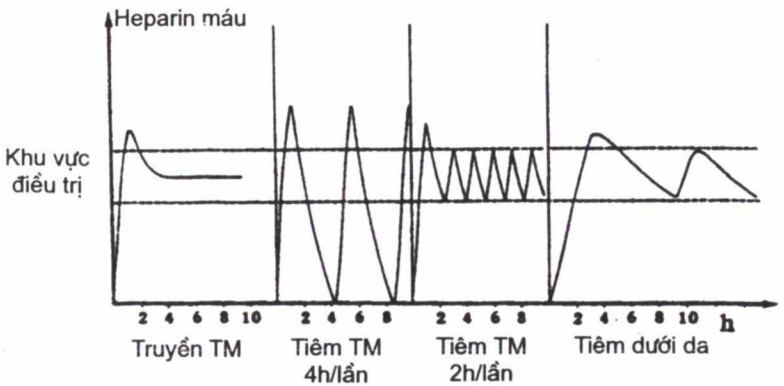
1. Truyền tĩnh mạch liên tục: phương pháp này bảo đảm được nồng độ thuốc đều nhất. Nên tiêm bolus tĩnh mạch heparin liều đầu 3.000 - 5.000 IU sau đó truyền tĩnh mạch hoặc dùng bơm tiêm điện liều 400 - 500 IU/ kg/24giờ. 4 - 6 giờ sau khi bắt đầu truyền thì tiến hành các xét nghiệm kiểm tra tình hình đông máu. Liều tiếp theo căn cứ vào kết quả xét nghiệm.

2. Tiêm tĩnh mạch cách quãng: phải tiêm không quá 2 giờ một lần căn cứ vào thời gian bán hủy của thuốc; liều heparin đầu tiên vào khoảng 60 - 100 IU/kg, liều tiếp theo giảm xuống một nửa. 90 phút sau mũi tiêm đầu, nên làm xét nghiệm kiểm tra tình hình đông máu. Có tác giả chủ trương bớt lần tiêm, cứ 4 giờ mới tiêm một lần nhưng tăng liều để kéo dài thời gian bán hủy, với cách này sau khi tiêm, nồng độ heparin sẽ tăng khá cao một cách đột ngột trong máu dễ gây tai biến chảy máu nguy hiểm, mặt khác nồng độ thuốc có hiệu lực trong máu sẽ không được bảo đảm.

3. Tiêm dưới da: nên dùng *Calciparin*, thuốc hấp thu chậm hơn, tác dụng bắt đầu sau 1 - 2 giờ và kéo dài 8 - 14 giờ; chia tổng liều trong ngày làm 2 - 3 lần, tiêm dưới da thành bụng với kim rất nhỏ. Liều dùng: *Calciparin* 0,3 - 0,6 ml, cho 3 lần/ ngày; 4 giờ sau khi tiêm nên lấy máu làm các xét nghiệm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trong dự phòng huyết khối, dùng liều 0,2 ml, cho 2 lần/ngày. Không tiêm thuốc vào trong bắp thịt vì dễ gây ổ tụ máu hoặc gây chảy máu dưới cân.



Hình 8.2. Diễn biến của nồng độ heparin trong huyết tương theo từng cách dùng thuốc

Trên thực tế, nên chọn đường truyền tĩnh mạch liên tục để duy trì tốt nồng độ thuốc có hiệu lực trong vài ngày đầu, sau đó chuyển sang tiêm dưới da.

Chú ý:

- Dung dịch truyền phải có pH >6,5, dưới mức đó thì thuốc bị hỏng. Không đưa thêm những thuốc khác vào lọ dung dịch đã có heparin.

- Không được ngừng heparin đột ngột: Becker và cs (1999) trên các bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp thấy quá trình tạo thrombin sẽ tăng gấp đôi nếu ngừng heparin đột ngột, việc giảm liều heparin dần trước khi ngừng hẳn có thể

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

làm giảm bớt nhưng không thể ngăn ngừa hoàn toàn tình trạng này, vì vậy cần phải tiếp tục chống đông bằng các chất kháng vitamin K, aspirin ...

Theo dõi trong khi dùng heparin

Các xét nghiệm dưới đây đánh giá tác dụng của heparin:

1. Nồng độ heparin huyết tương: duy trì trong khoảng 0,2 - 0,4 IU/ml.

2. Thời gian đông máu: xét nghiệm này làm trên máu toàn phần nên độ nhạy hạn chế.

3. Thời gian Howell.

4. Thời gian aPTT (thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa).

Các xét nghiệm thời gian Howell và thời gian aPTT nhạy hơn thời gian đông máu nên hay được dùng. Các xét nghiệm này thăm dò hiệu lực của heparin trong máu bệnh nhân, các thời gian đông của máu hoặc huyết tương sẽ dài ra dưới tác dụng của thuốc. Theo kinh nghiệm, chỉ nên cho thuốc với liều đủ để duy trì thời gian đó dài gấp 1,5 - 2 lần so với mức bình thường, quá thời gian đó dễ có nguy cơ chảy máu.

5. Đếm tiểu cầu: cần kiểm tra mỗi tuần 2 lần trong những tuần đầu để phát hiện có giảm tiểu cầu không.

Cũng cần lưu ý, kết quả của xét nghiệm chỉ phản ánh tình hình đông máu ngay lúc lấy máu, cần tính thêm khoảng cách thời gian từ lúc lấy máu đến khi thuốc được dùng lại.

***Chú ý:** các phối hợp thuốc không tốt:*

- Aspirin, dextran, các thuốc chống viêm không steroid làm cản trở hoạt động của tiểu cầu, dipyridamol làm giảm kết tập tiểu cầu nên dễ gây chảy máu.

- Vitamin C làm mất tác dụng của heparin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Các kháng sinh như colistin, kanamycin, gentamycin, cefaloridin kết tủa khi gặp heparin và làm mất hoạt tính của heparin.*

Trung hòa heparin

Protamin sulfat thường được dùng để trung hòa tác dụng chống đông của heparin, 2 chất này kết hợp thành một phức chất không hòa tan, không có tác dụng chống đông được đào thải ra ngoài qua nước tiểu. Liều dùng: 1 mg protamin sulfat cho khoảng 100 IU heparin.

- Nếu heparin được dùng qua đường tĩnh mạch, do thời gian bán hủy của heparin rất ngắn, chỉ cần cho liều protamin sulfat tương ứng với nửa liều heparin cuối cùng.

- Nếu heparin được dùng theo đường tiêm dưới da, do protamin sulfat chỉ tác động trên heparin lưu hành nên phải tiếp tục tiêm 3 giờ một lần trong 12 giờ liền.

HEPARIN CÓ TRỌNG LƯỢNG PHÂN TỬ THẤP

Loại heparin này có trọng lượng phân tử từ 2.500 đến 8.000 (trung bình 4.500) dalton là những chuỗi polysaccharid nhẹ hơn được tách ra từ heparin không phân đoạn bằng men hay hóa chất.

Biệt dược:

- Dalteparin: *Fragmin,* ống 2.500 IU/0,2 ml, 5.000 IU/ 0,2 ml, 10.000 IU/1 ml kháng Xa.

- Enoxaparin: *Lovenox*, ống 0,2 - 0,4 - 0,6 - 0,8 - 1 ml (1 ml = 100 mg = 10.000 IU kháng Xa).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nadroparin: *Fraxiparin*, ống 0,2 - 0,3 - 0,4 - 0,6 - 0,8 - 1 ml (1 ml = 10.250 IU kháng Xa).

- Reviparin: *Clivarine,* ống 0,25 - 0,6 ml (1 ml = 7.000 IU kháng Xa).

- Tinzaparin: *Innohep,* ống 0,5 - 0,7 - 0,9 ml (0,5 ml = 10.000 IU kháng Xa).

Dược động học

Có một số đặc điểm về dược động học:

- Heparin có trọng lượng phân tử thấp ít bám vào các tế bào nội mạc thành mạch, thuốc tiêm vào có chủ yếu trong huyết tương. Khả dụng sinh học sau tiêm dưới da là 90 - 95%.

- Thời gian bán hủy dài hơn so với heparin không phân đoạn, từ 3 đến 4 giờ, tác dụng kéo dài 18 - 24 giờ, như vậy khi dùng dự phòng chỉ cần tiêm 1 lần, nếu dùng điều trị thì tiêm 2 lần trong ngày. Thuốc không qua được hàng rào rau -thai nhi.

- Thuốc được đào thải chủ yếu qua thận.

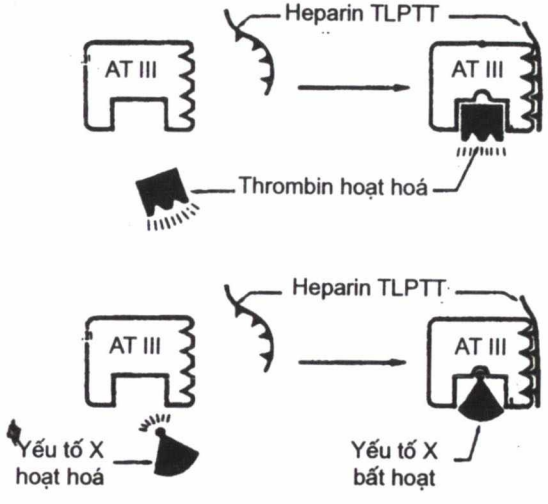
Tính chất dược lý

Chuỗi polysaccharid ngắn của heparin có trọng lượng phân tử thấp liên kết với kháng thrombin III (AT III) ức chế yếu tố Xa (*kháng Xa*) nhưng không liên kết được với thrombin hoạt hóa, như vậy không có tác dụng kháng thrombin *(kháng IIa):* tỷ lệ kháng Xa/kháng IIa là 1:1 với heparin không phân đoạn, 2,7:1 với dalteparin, 3,6:1 với nadroparin và 3,8:1 với enoxaparin (Collet và cs).

Tác động ức chế yếu tố Xa đủ để dự phòng được huyết khối vì ngăn cản hình thành thrombin lưu hành. Heparin có trọng lượng phân tử thấp còn kích thích tổng hợp và phóng thích yếu tố hoạt hóa plasminogen của mô (t-PA).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

So với heparin không phân đoạn thì dạng heparin này ít gây giảm tiểu cầu, không đòi hỏi phải theo dõi kháng đông phức tạp.



Hình 8.3. Tác động của heparin có trọng lượng phân tử thấp

Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành với heparin có trọng lượng phân tử thấp và thấy các thuốc có hiệu lực tương đương với heparin không phân đoạn:

- *Dalteparin:* nghiên cứu FRIC *(Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease, 1997)* trên 1.482 bệnh nhân có chứng đau thắt ngực không ổn định (84%) hoặc nhồi máu cơ tim không Q (16%) được dùng dalteparin với liều 120 IU/kg x 2 lần/ngày so sánh với heparin không phân đoạn trong 6 ngày đầu rồi dalteparin 7.500 IU/ngày so sánh với placebo cho đến ngày thứ 45, các bệnh nhân đều được dùng thêm aspirin, theo

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dõi đến ngày thứ 6 và 45 đều không thấy có sự khác biệt giữa hai thuốc về tử vong, tai biến mạch vành và nhu cầu tái thông mạch vành.

Nghiên cứu FRISC *(Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease, 1998)* trên 1.506 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định dùng dalteparin với liều 120 IU/kg x 2 lần/ngày trong 6 ngày, sau đó 7.500 IU/ngày trong 35 - 45 ngày tiếp theo có so sánh với placebo, các bệnh nhân cũng được dùng thêm aspirin, kết quả cho thấy ở ngày thứ 6 thuốc đã làm giảm 63% tử vong và nhồi máu cơ tim (1,8% vs 4,8%, p <0,001), giảm cả nhu cầu tái thông mạch vành; ngày thứ 40 thấy tử vong và nhồi máu cơ tim giảm ít hơn (8% vs 10,7%, p = 0,07) nhưng nếu tính cả nhu cầu tái thông mạch vành thì vẫn có sự khác biệt; đến ngày thứ 150 thì các sự khác biệt không còn; biến chứng chảy máu nặng không khác nhau nhưng chảy máu nhỏ thấy nhiều hơn với dalteparin (8,2% vs 0,3%, p <0,001).

Nghiên cứu FRAMI *(Fragmin in Acute Myocardial Infarction, 1997)* trên 776 bệnh nhân nhồi máu cơ tim thành trước được dùng dalteparin 150 IU/kg x 2 lần/ngày trong khoảng 9 ngày so sánh với placebo, các bệnh nhân được dùng thêm streptokinase, aspirin, theo dõi trong 3 tháng cho thấy dalteparin đã làm giảm tần suất huyết khối trong thất trái và nghẽn động mạch khi siêu âm tim vào ngày thứ 9 (14,2% vs 21,9%, p = 0,022), tuy nhiên không thấy có ảnh hưởng đến tử vong và tái phát nhồi máu cơ tim; tai biến chảy máu thấy nhiều hơn (chảy máu nặng 2,9% vs 0,3%, p = 0,006, chảy máu nhẹ 14,8% vs 1,8%, p <0,001).

- *Enoxaparin:* nghiên cứu ESSENCE *(Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in non-Q-wave Coronary Events, 1997)* trên 3.171 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không Q được phân ra dùng enoxaparin liều 1 mg/kg x 2 lần/ngày so sánh với heparin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

không phân đoạn liều bolus tĩnh mạch 5.000 IU sau đó truyền tĩnh mạch liên tục; liệu pháp kéo dài ít nhất 48 giờ, tối đa là 8 ngày, các bệnh nhân đều được dùng thêm aspirin; kết quả cho thấy enoxaparin làm giảm tổng số tai biến mạch vành bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim và cơn đau thắt ngực tái phát so với heparin không phân đoạn (ở ngày thứ 14 là 16,6% vs 19,8% với p = 0,019, ở ngày thứ 30 là 15% vs 23,3% với p = 0,016, sau 1 năm là 32,0% vs 35,7% với p = 0,022), làm giảm nhu cầu can thiệp tái thông mạch vành (27% vs 32,2%, p = 0,001); biến chứng chảy máu thấy nhiều hơn (ở ngày thứ 30 là 18,4% vs 14,2% (p <0,001), số chảy máu lớn như nhau nhưng số chảy máu nhỏ thấy nhiều hơn với enoxaparin, chủ yếu do bầm máu tại chỗ tiêm.

- Nghiên cứu ENTIRE-TIMI 23 *(2002)* trên 483 bệnh nhân nhồi máu cơ tim có ST chênh lên vào viện trước 6 giờ, các bệnh nhân đều được dùng aspirin và được phân ngẫu nhiên dùng thêm (1) tenecteplase (TNK) trọn liều + heparin (bolus tĩnh mạch 60 IU/kg rồi truyền tĩnh mạch 12 IU/kg/giờ) hoặc enoxaparin (1 mg/kg tiêm dưới da mỗi 12 giờ ± bolus tĩnh mạch ban đầu 30 mg); (2) TNK nửa liều + abciximab + heparin (bolus tĩnh mạch 40 IU/kg rồi truyền tĩnh mạch 7 IU/kg/giờ) hoặc enoxaparin (1 mg/kg tiêm dưới da mỗi 12 giờ ± bolus tĩnh mạch ban đầu 30 mg); kết quả cho thấy với TNK trọn liều + heparin, tỷ lệ đạt TIMI 3 lúc 60 phút là 52%, với TNK + enoxaparin là 48 - 51%; tỷ lệ đạt TIMI 3 trên tất cả các bệnh nhân ở cả 2 nhóm dùng heparin là 50% và dùng enoxaparin là 51%. Tới ngày thứ 30, tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim tái phát xảy ra ở nhóm dùng TNK trọn liều là 15,9% số bệnh nhân dùng heparin và 4,4% số bệnh nhân dùng enoxaparin (p = 0,005); trong nhóm dùng TNK nửa liều + abciximab các tỷ lệ đó là 6,5% với heparin và 5,5% với enoxaparin; tỷ lệ tai biến chảy máu nặng ở nhóm TNK trọn liều là 2,4% với heparin và 1,9% với enoxaparin; với TNK nửa liều + abciximab, các tỷ lệ đó là 5,2% với heparin và 8,5% với enoxaparin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nghiên cứu EXTRACT-TIMI 25 *(Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment - Thrombolysis in Myocardial Infarction 25, 2006)* trên 20.479 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên có chỉ định dùng các thuốc tiêu huyết khối và aspirin được phân ngẫu nhiên dùng enoxaparin liều bolus tĩnh mạch 30 mg và 15 phút sau tiêm dưới da liều 0,75 - 1 mg/kg mỗi 12 giờ trong tối đa 8 ngày so sánh với heparin không phân đoạn liều bolus tĩnh mạch 60 IU/kg sau đó truyền tĩnh mạch với liều điều chỉnh để đạt aPTT = 1,5 - 2,0 trong ít nhất 48 giờ; kết quả cho thấy so với heparin thì enoxaparin làm giảm có ý nghĩa tiêu chí chính bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim không tử vong trong 30 ngày (9,9% vs 12,0%, p <0,001), riêng về tử vong là 6,9% vs 7,5% (p >0,05), làm giảm có ý nghĩa nhu cầu tái tưới máu khẩn cấp (2,1% vs 2,8%, p <0,001); biến chứng chảy máu nặng nhiều hơn (2,1% vs 1,4%, p <0,001) tuy nhiên chảy máu não như nhau (0,8% vs 0,7%, p >0,05).

- *Nadroparin:* nghiên cứu của Gurfinkel và cs (1995) trên 219 bệnh nhân có chứng đau thắt ngực không ổn định phân ra dùng aspirin đơn thuần, aspirin + heparin, aspirin + nadroparin, thấy tái phát cơn đau ngực lần lượt là 37%, 44% và 21%, thiếu máu cơ tim thầm lặng lần lượt là 38%, 41% và 25%; nhóm có nadroparin không bị nhồi máu cơ tim *(JACC 1995. 26: 313-8)*.

Nghiên cứu FRAXIS *(Fraxiparin in Ischaemic Syndrome, 1999)* trên 3.468 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp dùng nadroparin 6 ngày và 14 ngày so sánh với heparin không phân đoạn 6 ngày, cấc bệnh nhân được dùng thêm aspirin, kết quả không thấy có sự khác biệt giữa nadroparin và heparin về tử vong và tai biến tim mạch ở ngày thứ 6, dùng dalteparin kéo dài đến ngày thứ 14 cũng không thấy có lợi ích hơn mà lại tăng nguy cơ chảy máu (chảy máu nặng là 3,5% so với 1,5% của nadroparin 6 ngày và với 1,6% của heparin 6 ngày).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Tinzaparin:* nghiên cứu THESEE *(Tinzaparine ou Héparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire, 1997)* trên 612 bệnh nhân nghẽn động mạch phổi cấp cho thấy đến ngày thứ 8, không thấy sự khác biệt giữa tinzaparin với liều 175 IU/kg/ngày so với heparin không phân đoạn về tiêu chí chung là tái phát tắc nghẽn mạch, tử vong và chảy máu nặng (2,9% vs 3%) nhưng đến ngày thứ 90 thì thấy tinzaparin có xu hướng tốt hơn (7,1% vs 5,9%, p = 0,54).

* Trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, nhiều nghiên cứu cho thấy heparin có trọng lượng phân tử thấp có hiệu lực tốt hơn so với heparin không phân đoạn:

- Nghiên cứu của Simonneau và cs (1993) trên 134 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới cấp tính được phân ra dùng enoxaparin tiêm dưới da và heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch liên tục, theo dõi trong 10 ngày đầu cho thấy enoxaparin có hiệu lực tốt hơn heparin trong việc ngăn ngừa lan rộng huyết khối và tai biến huyết khối tắc mạch tái phát (p <0,002). Enoxaparin cũng được dùng dự phòng huyết khối tĩnh mạch sau chấn thương lớn (nếu không có chảy máu trong não): nghiên cứu của Geerts trên 344 bệnh nhân cho thấy thuốc có hiệu quả hơn và độ an toàn tương đương với calci heparin tiêm dưới da *(N. Engl. J. Med. 1996. 335: 701-7).*

- Tổng phân tích của Leizorovicz (1994) trên 16 nghiên cứu thấy so với heparin không phân đoạn thì heparin có trọng lượng phân tử thấp làm giảm được 49% sự lan rộng của huyết khối (p = 0,006) và làm giảm tuy chưa đủ ý nghĩa thống kê 34% tái phát huyết khối tắc mạch, 35% tai biến chảy máu nặng và 28% tử vong *(Br. Med. J. 1994. 309: 299-303).* Tổng phân tích của Lensing trên 10 nghiên cứu theo dõi 3 - 6 tháng cũng nhận xét heparin có trọng lượng phân tử thấp làm giảm 53% nguy cơ tai biến huyết khối tắc mạch, 47% tử vong và 68% tai biến chảy máu nặng so với heparin không phân đoạn *(Arch. Intern. Med. 1995. 155: 601-7).*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tác dụng phụ

- Vì không tác động tới thrombin nên nguy cơ chảy máu giảm nhiều, nhưng vẫn thấy có nhất là với liều cao.

- Có thể có giảm tiểu cầu nhưng nhẹ hơn so với heparin không phân đoạn, men transaminase tăng thoáng qua. Hiếm gặp tụ máu, hoại tử da ở vị trí tiêm.

Liều và cách dùng

- Dalteparin *(Fragmine):* tiêm dưới da liều dự phòng 2.500 - 5.000 IU kháng Xa/ngày, liều điều trị 100 IU/kg cứ 12 giờ/lần.

- Enoxaparin *(Lovenox):* tiêm dưới da liều dự phòng 20 mg, liều điều trị 1 mg/kg cứ 12 giờ/lần.

Chỉ dùng liều cao hơn cho bệnh nhân khi có huyết khối tĩnh mạch sâu.

- Nadroparin *(Fraxiparine):* tiêm dưới da liều dự phòng 0,2 - 0,3 ml kháng Xa/ngày, liều điều trị 0,1 ml kháng Xa/10 kg cứ 12 giờ/lần.

- Reviparin *(Clivarine)*: chỉ dùng trong dự phòng, tiêm dưới da 0,25 - 0,6 ml/ngày (1.750 - 4.200 IU kháng Xa).

- Tinzaparin *(Innohep)*: tiêm dưới da liều dự phòng 3.500 IU kháng Xa/ngày, liều điều trị 175 IU kháng Xa/kg/ngày, tiêm 1 lần.

Không được dùng đường tiêm bắp thịt hoặc tiêm tĩnh mạch. Nói chung, mỗi đợt dùng thuốc không nên quá 10 ngày, sau đó chuyển sang kháng vitamin K nếu cần thiết.

Theo dõi khi dùng heparin có trọng lượng phân tử thấp: do loại heparin này ít ảnh hưởng đến thời gian aPTT nên không dùng xét nghiệm này được, chỉ có thể định lượng hoạt tính kháng Xa.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chú ý:

- Không dùng cùng các thuốc chống đông khác. ticlopidin, các chất chống viêm không steroid dùng đường tiêm vì càng làm tăng nguy cơ chảy máu.

- Không dùng cùng Dextran 40, chất này cũng ức chế các chức năng tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu.

CÁC CHẤT KHÁNG VITAMIN K

Các chất kháng vitamin K được dùng với tác dụng chống đông từ 1941, sau khi Link tìm ra dicoumarol.

Các chất kháng vitamin K bao gồm:

- Các dẫn chất 4-hydroxycoumarin: acenocoumarol *(Sintrom),* ethyl bicoumacetat *(Tromexane),* warfarin *(Coumadine),* tioclomarol *(Apegmone).*

- Các dẫn chất indan-1,3 dion: fluindion *(Previscan),* phenindion *(Pindione),* bromindion *(Fluidane),* anisindion *(Miradon),* diphenadion *(Dipaxin).*

Tất cả các chất này đều có cấu trúc hóa học gần giống vitamin K.

Dược động học

- Thuốc được hấp thụ gần hoàn toàn trong vài giờ sau khi uống. Nồng độ thuốc trong máu đạt mức cao nhất 2 - 6 giờ sau khi uống, tùy loại thuốc dùng.

- Trong máu, thuốc được liên kết gần hoàn toàn >90% với protein huyết tương và có thể tách ra dễ dàng.

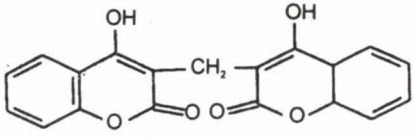
- Gan chuyển hóa thành các chất để đào thải vào trong mật; ở ruột, một số chất (acenocoumarol, warfarin, phenindion) có chu trình ruột - gan và kéo dài tác dụng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

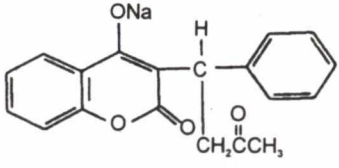
- Đào thải của một số chất qua thận dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính, một số chất còn nguyên dạng (acenocoumarol).

- Thời gian bán thải thay đổi tùy thuốc: 2,5 giờ với ethyl bicoumacetat, 35 - 40 giờ với warfarin.

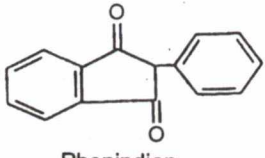
- Thuốc qua hàng rào rau - thai nhi và được tiết vào sữa.



Bishydroxycoumarin



Warfarin sodium



Phenindion

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 8.1. Tác dụng và thời gian bán thải của các chất kháng vitamin K

Thuốc	Tác dụng bắt đầu	Tác dụng kéo dài	Thời gian bán thải
Dẫn chất coumarin:			
Acenocoumarol	24 - 48 h	2 - 4 ngày	8 - 9 h
Ethyl bicoumacetat	18 - 24 h	1 - 2 ngày	2,5 h
Warfarin	36 - 72 h	4 - 5 ngày	35 - 40 h
Dẫn chất indandion:			
Fluindion	24 h	2 - 3 ngày	31 h
Phenindion	18 - 24 h	2 - 4 ngày	5 - 10 h

Cơ chế tác động

Các chất kháng vitamin K được coi như tác động theo cơ chế cạnh tranh với vitamin K làm ức chế sự tổng hợp ở gan một số yếu tố đông máu quan trọng như các yếu tố II (prothrombin), VII (proconvertin), IX (PTC), X (Stuart), protein C, protein S và như vậy cản trở quá trình đông máu. Sau khi dùng các chất kháng vitamin K, nồng độ các yếu tố đó trong huyết tương giảm hẳn, quá trình đông máu bị kéo dài.

Các nghiên cứu cho thấy khi thiếu vitamin K cũng như khi dùng các chất kháng vitamin K, gan chỉ tổng hợp được một số tiền chất của các yếu tố đông máu nói trên không có hoạt tính sinh vật vì không có khả năng liên kết được với calci; các tiền chất đó được mang tên là PIVKA (Proteins Induced by Vitamin K absence/antagonists) hoặc dạng acarboxy của các yếu tố đông máu đó. Calci liên kết được với các yếu tố đó nhờ các nhóm dicarboxylic mà sự hình thành các nhóm này cần có men carboxylase và vitamin K; vitamin K đóng vai trò một đồng yếu tố (co-facteur) cần thiết.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Do cơ chế tác dụng như vậy nên thuốc không làm chậm quá trình đông máu ngay mà phải đợi một thời gian nhất định, thời gian đó thay đổi tùy thuốc: 18 - 24 giờ với ethyl bicoumacetat, vài ngày với warfarin; chính vì lẽ đó, các chất kháng vitamin K không bao giờ được dùng khi có cấp cứu và sau khi ngừng thuốc, tác dụng vẫn còn kéo dài trong một thời gian tương ứng với thời gian cần cho gan tổng hợp được các yếu tố đông máu và cần cho sự thải trừ thuốc.

Tác dụng phụ và tai biến

- Chảy máu: do dùng thuốc quá liều, hoặc do liều chưa thích hợp nhưng có các thuốc khác dùng đồng thời, các thuốc này làm tăng tác dụng chống đông của các chất kháng vitamin K, hoặc do có tổn thương gan - thận mà không biết. Các chất kháng vitamin K hay gây chảy máu cam, chảy máu chân răng, chảy máu đường tiêu hóa, chảy máu đường tiết niệu, chảy máu trong não, các ổ tụ máu dưới da, trong cơ .... Cần tránh các điều kiện làm cho dễ chảy máu như phẫu thuật, chọc dò, tiêm bắp thịt, nhổ răng ...

- Riêng cho các dẫn chất coumarin: rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, đau dạ dày, ỉa lỏng hoặc nổi mẩn, nổi ban ngoài ra, rụng tóc, loét miệng. Các biểu hiện này mất đi khi ngừng thuốc.

- Riêng cho các dẫn chất indandion: tác dụng phụ xảy ra nhiều hơn như rối loạn tiêu hóa, loét miệng, rối loạn về thị lực; có thể xảy ra một số tai biến miễn dịch - dị ứng như giảm bạch cầu xảy ra trong 3 - 6 tuần sau khi dùng thuốc, viêm gan ứ mật hoặc viêm gan hoại tử, viêm ống thận dị ứng với tiên lượng rất xấu, tử vong cao.

Liều và cách dùng

- Liều dùng phải được cho thích hợp với từng người, không thể cho đồng loạt giống nhau được; ngay với một thứ thuốc cho

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trên một bệnh nhân, liều dùng lúc này không thể như lúc khác vì nhiều nguyên nhân tác động đến:

Bảng 8.2. Liều dùng các chất kháng vitamin K

Thuốc	Biệt dược	Hàm lượng	Liều 24 giờ
Acenocoumarol	*Sintrom*	4 mg	2 - 12 mg
Ethyl-bicoumacetat	*Tromexane*	300 mg	150 - 900 mg
Warfarin	*Coumadine*	2 mg	2 - 6 mg
Fluindion	*Previscan*	20 mg	10 - 60 mg
Phenindion	*Pindione*	50 mg	25 - 150 mg

Nói chung, với người lớn, cho 1 - 1,5 viên trong ngày đầu và ngày thứ 2, sau đó căn cứ vào kết quả xét nghiệm để điều chỉnh liều thích hợp.

- Khi ngừng thuốc, phải giảm liều dần để tránh phản ứng tăng đông đột ngột.

Chú ý:

- Nồng độ vitamin K trong thức ăn thay đổi hàng ngày: vitamin K vào nhiều sẽ làm giảm nhậy cảm với các chất kháng vitamin K.

- Rượu làm thay đổi hiệu lực chống đông của thuốc: tăng trong ngộ độc cấp tính, giảm trong nghiện rượu mạn tính.

- Tổn thương gan làm cản trở sự hấp thu vitamin K và sự tổng hợp các yếu tố đông máu.

- Tổn thương thận làm ứ đọng các chất kháng vitamin K.

- Tăng cholesterol máu thường kèm theo giảm nhậy cảm với các chất kháng vitamin K.

- Các thuốc đào thải chậm có tác dụng kéo dài dễ gây ứ đọng trong cơ thể nhưng lại duy trì được nồng độ thuốc có hiệu lực tốt

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hơn các thuốc khác; không dùng loại này cho người già để tránh nguy cơ chảy máu, nên chọn loại đào thải nhanh.

- Có những thuốc dùng đồng thời làm tăng hoặc giảm tác dụng chống đông của thuốc: xem bảng trang bên.

Theo dõi trong khi dùng thuốc

Các xét nghiệm dưới đây đánh giá tác dụng của thuốc trên quá trình đông máu:

1. Thời gian Quick và tỷ giá prothrombin: phải duy trì thời gian Quick gấp 2 - 2,5 lần so với chứng, tỷ giá prothrombin ở mức 30 - 35%, dưới mức đó thì có nguy cơ chảy máu, >60% thì không có tác dụng.

Do các mẫu thromboplastin sử dụng rất khác nhau giữa các phòng xét nghiệm nên để cho kết qủa được thống nhất, người ta dùng *chỉ số INR (International Normalized ratio)*, chỉ số này là lũy thừa ISI của tỷ lệ giữa thời gian Quick của bệnh nhân trên chứng:

$$INR = \left| \frac{\text{Thời gian Quick của bệnh nhân}}{\text{Thời gian Quick của chứng}} \right|^{ISI}$$

ISI *(International Sensitivity Index)* = 1 đối với mẫu thromboplastin chuẩn hóa theo quy ước thế giới, mỗi phòng xét nghiệm có giá trị riêng ISI sau khi so sánh với chuẩn.

Vùng có hiệu lực của INR thường là 1,5 - 2 với dự phòng trong huyết khối tĩnh mạch sâu, 2 - 3 trong rung nhĩ, sau nhồi máu cơ tim, nghẽn động mạch phổi, bệnh van tim do thấp, 2,5 - 4 với van tim nhân tạo, tắc nghẽn mạch hệ thống.

2. ***Thử nghiệm Owren:*** xét nghiệm này cũng thăm dò các yếu tố đông máu trên, vùng có hiệu lực trong phạm vi 10 - 20%, dưới mức đó có nguy cơ chảy máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. *Thời gian aPTT:* hiệu lực chống đông máu đạt được khi thấy dài gấp 1,5 đến 2 lần so với chứng.

Xét nghiệm đầu tiên nên làm sau khi uống thuốc 2 ngày, lúc này thuốc bắt đầu có tác dụng; những ngày sau vẫn tiếp tục kiểm tra để xác định liều thích hợp và đến khi thấy kết quả xét nghiệm không thay đổi thì có thể thử thưa hơn, 1 - 2 tuần, có trường hợp 3 - 4 tuần một lần.

Chỉ định dùng các thuốc chống đông trong các bệnh tim mạch.

Cho đến trước năm 1960, nói chung người ta đều nhất trí về tác dụng của thuốc chống đông trong các bệnh van tim và bệnh mạch vành để ngăn ngừa quá trình lan rộng của huyết khối, dự phòng huyết khối mới hình thành gây tắc mạch kể cả tắc lại động mạch vành; các tài liệu công bố đều cho thấy các thuốc này đã làm giảm tỷ lệ tử vong xuống tới 30 - 40%.

Năm 1960, Mc Michael và Parry lần đầu tiên lên án các thuốc chống đông dùng trong các bệnh tim mạch và kết luận dùng các chất kháng vitamin K cũng không kéo dài được đời sống của bệnh nhân. Năm 1961, Hilden cũng đi đến kết luận là tử vong ở nhóm có thuốc chống đông là 23% trong khi ở nhóm không dùng thuốc là 25%; Brown và Mc Millan lại cho rằng tỷ lệ tử vong hàng năm ở nhóm có thuốc chống đông là 16% trong khi tỷ lệ đó ở nhóm không dùng thuốc chỉ có 5,8%. Năm 1962, Harvald và cs theo dõi 315 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trong khoảng 2 năm rưỡi thấy tỷ lệ tử vong lần lượt là 9,3% và 9,9%, tỷ lệ tái phát lần lượt là 14,4% và 15,9%, không có sự khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm có dùng thuốc và không dùng thuốc chống đông. Từ đó mở đầu các cuộc tranh luận xung quanh vấn đề nên dùng hay không nên dùng thuốc chống đông trong các bệnh tim mạch..

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 8.3. Tương tác của các thuốc với các chất kháng vitamin K

Thuốc	Giảm tác dụng chống đông	Tăng tác dụng chống đông
Chống viêm không steroid	Griseofulvin	Indomethacin Aspirin Phenylbutazon
Giảm đau		Amidopyrin
Hormon	Corticoid Oestrogen Thuốc uống chống thụ thai	Steroid đồng hóa đạm Thyroxin
Kháng sinh	Rifampicin	Tetracyclin Chloromycetin Neomycin
Chữa đái tháo đường	Metformin	Tolbutamid Chlorpropamid
An thần	Barbituric	
Lợi tiểu	Hypothiazid	Acid ethacrynic Acid tienilic
Chống co giật		Phenytoin
Giảm choles-terol máu	Cholestyramin	Clofibrat

Cho đến nay, xu hướng chung cho rằng thuốc chống đông rất cần trong các bệnh có huyết khối - nghẽn mạch, trong các bệnh van tim nhưng còn phải cân nhắc trong bệnh mạch vành:

1. Các bệnh có huyết khối - nghẽn mạch như nghẽn động mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch ...: thuốc chống đông làm hạn chế không cho huyết khối phát triển thêm, dự phòng không

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cho huyết khối mới sẽ xuất hiện; hiệu lực của thuốc thấy rất rõ, trong nghẽn tắc động mạch phổi, tỷ lệ tử vong theo Barritt và Jordan là 3,7% ở nhóm dùng thuốc chống đông và 26% ở nhóm chứng, tỷ lệ tái phát là 18% ở nhóm dùng thuốc với liều có tác dụng và 44% ở nhóm dùng thuốc không đủ liều cần thiết.

2. *Bệnh mạch vành:* việc dùng thuốc chống đông là để ngăn ngừa huyết khối xuất hiện trong động mạch vành gây tắc mạch và khi đã xảy ra nhồi máu cơ tim rồi thì để dự phòng huyết khối lan rộng, dự phòng hình thành huyết khối thành thất, viêm tắc tĩnh mạch chi dưới khi nằm bất động.

• *Cơn đau thắt ngực thể không ổn định:* lúc này có vai trò của huyết khối nên chỉ định dùng thuốc chống đông là cần thiết và hợp lý:

- *Heparin không phân đoạn:* nghiên cứu của Theroux và cs dùng heparin tĩnh mạch cho 479 bệnh nhân cho thấy thuốc làm giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim (0,8% vs 11,9%, p <0,001) và thiếu máu cơ tim trơ với điều trị (8,5% vs 22,9%, p <0,002) so với placebo *(N. Engl. J. Med. 1988. 319: 1105-11)*. Tuy nhiên nghiên cứu RISC *(Research on Instability in Coronary Artery Disease, 1990)* trên 796 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không Q chia thành 4 nhóm: a) heparin bolus tĩnh mạch 10.000 IU x 4 lần trong ngày đầu, 7.500 IU x 4 lần trong 4 ngày tiếp theo, b) aspirin 75 mg/ngày trong ít nhất 3 tháng, c) aspirin + heparin tĩnh mạch, d) placebo; theo dõi 1 năm thấy heparin không làm thay đổi tử vong và tái phát nhồi máu cơ tim trong khi aspirin lại cho kết quả tốt hơn, giảm 57% ở ngày thứ 5, 69% ngày thứ 30, 64% ở tháng thứ 3 nhưng phối hợp aspirin và heparin có kết quả tốt hơn aspirin đơn thuần.

- *Heparin có trọng lượng phân tử thấp:* các nghiên cứu đều dùng kết hợp với aspirin và các kết quả cũng cho thấy có một

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

số khác biệt. Nghiên cứu FRISC *(Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease, 1998)* so sánh dalteparin với placebo thấy thuốc này có hiệu lực làm giảm rõ nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc tử vong, giảm nhu cầu can thiệp tái thông mạch vành khẩn cấp. Nghiên cứu FRIC *(Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease, 1997)* với dalteparin, nghiên cứu FRAXIS *(Fraxiparin in Ischaemic Syndrome, 1998)* với nadroparin cho thấy heparin có trọng lượng phân tử thấp có hiệu lực tương đương như heparin không phân đoạn. Các nghiên cứu ESSENCE *(Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in non-Q-wave Coronary Events, 1997)* và TIMI-11 *(Thrombolysis In Myocardial Ischemia, 1998)* dùng enoxaparin cho thấy thuốc này có hiệu lực hơn hẳn heparin không phân đoạn trong việc làm giảm tổng số tai biến mạch vành tuy chưa có khác biệt về tử vong và chảy máu nặng.

- *Các chất kháng vitamin K:* các chất này thường ít được dùng hơn, nghiên cứu OASIS *(Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes, 1997)* tính riêng cho 197 bệnh nhân dùng warfarin với liều duy trì INR 2 - 2,5 thấy thuốc làm giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm không dùng thuốc này về tần suất tử vong, nhồi máu cơ tim và cơn đau thắt ngực trơ với thuốc (5,1% vs 12,1%), làm giảm số lần vào viện (7,1% vs 17,2%); nguy cơ chảy máu tăng gấp 2,4 lần (28% vs 12%) trong đó chảy máu nặng là 2% vs 1%.

Hiện nay, xu hướng chung là nên dùng các heparin có trọng lượng phân tử thấp phối hợp với aspirin trong cơn đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không Q vì loại thuốc này có nhiều ưu điểm hơn heparin không phân đoạn như tác dụng chống đông ổn định hơn, không cần phải làm các xét nghiệm về đông máu phức tạp để theo dõi, cách sử dụng lại đơn giản hơn, ít gây chảy máu ...

• *Nhồi máu cơ tim:* vẫn còn ý kiến chưa hoàn toàn nhất trí về lợi ích của các thuốc chống đông dùng trong giai đoạn cấp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

của nhồi máu cơ tim vì lúc này đã hình thành huyết khối làm tắc lòng mạch, cần dùng các thuốc tiêu huyết khối hơn để tái thông lòng mạch nhưng xu hướng chung cho rằng trong giai đoạn này nhất là trên bệnh nhân có tiền sử viêm tĩnh mạch, béo, có tổn thương thành trước rộng, có rối loạn nhịp tim hoặc suy tim thì nên dùng thuốc chống đông để dự phòng huyết khối lan rộng:

- Trước thời đại các thuốc chống kết tập tiểu cầu và các thuốc tiêu huyết khối, chưa có nghiên cứu lớn đánh giá hiệu lực của heparin đơn thuần. Năm 1996, Collins phân tích 21 nghiên cứu nhỏ tiến hành trước đây trên khoảng 6.000 bệnh nhân thấy heparin không phân đoạn có làm giảm tử vong so với placebo (11,4% vs 14,9%, p = 0,002), giảm tai biến mạch não (1,1% vs 2,1%, p = 0,01), giảm tái phát nhồi máu cơ tim (6,7% vs 8,2%, p >0,05) và nghẽn động mạch phổi (2% vs 3,8%, p <0,001) nhưng tai biến chảy máu nặng nhiều hơn (1,9% vs 0,9%, p = 0,01) *(Br. Med. J. 1996. 313: 652-9)*. Nghiên cứu SCATI *(Studio sulla Calciparina nell' Angina e nella Trombosis ventricolare nell Infarcto, 1989)* trên 711 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được phân ra dùng heparin so sánh với placebo; liều heparin dùng là 2.000 IU tiêm tĩnh mạch, 9h sau dùng calci heparinat 12.500 IU x 2 lần/ngày tiêm dưới da, dùng liên tục cho đến khi ra viện, số có nhồi máu cơ tim thành trước được dùng thêm 3 tháng nữa; kết quả cho thấy heparin làm giảm nguy cơ tử vong bệnh viện (4,6% vs 8,8%, p = 0,03), giảm tần suất huyết khối thất trái (p <0,001) so với nhóm không dùng heparin, nhưng không có sự khác biệt rõ về tái phát nhồi máu cơ tim không tử vong và tai biến mạch vành khác.

- Các nghiên cứu GISSI-2 (1990) và ISIS-3 (1992) đầu thập kỷ 90 trên một số lượng lớn bệnh nhân để thăm dò tác dụng của các thuốc tiêu huyết khối, các bệnh nhân đều được dùng aspirin nhưng tách thành 2 nhóm có dùng và không dùng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

heparin, kết quả lại cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm này về tử vong, tai biến mạch máu não, tái phát nhồi máu cơ tim mà tai biến chảy máu lại thấy nhiều hơn.

Bảng 8.4. Kết quả của các nghiên cứu GISSI-2 và ISIS-3

Nghiên cứu	Tử vong	TBMM não	Chảy máu lớn	Tái phát NMCT
GISSI- 2 (n 20.891)				
. có heparin	8,5%	1,1%	1%	2,8%
. không heparin	8,9	1,1	0,5	2,9
ISIS- 3 (n 41.299)				
. có heparin	10,3	1,28	1.	3,16
. không heparin	10,6	1,18	0,8	3,47

Những kết quả khác nhau trên đây đã dẫn đến những tranh luận trong việc dùng các thuốc chống đông thế nào cho hợp lý. Năm 1996, Yusuf và cs khi phân tích các nghiên cứu khuyên chỉ nên dành heparin cho các bệnh nhân có nguy cơ cao nhất là nhồi máu cơ tim có diện rộng hoặc khi không thể dùng thuốc tiêu huyết khối và aspirin được. Nhiều Hội Tim mạch các nước cũng đã ra những hướng dẫn cụ thể.

Năm 2006, Hội Tim mạch học Việt Nam dựa trên các chứng cứ khoa học từ các nghiên cứu lớn ở các nước đã đưa ra khuyến cáo sau đây về chỉ định heparin trong nhồi máu cơ tim cấp:

- Nhóm I *(các chứng cứ cho thấy chắc chắn có lợi ích, có hiệu quả):*

. Heparin không phân đoạn cho bệnh nhân tái tưới máu bằng can thiệp qua da hay phẫu thuật cầu nối chủ - vành, cho bệnh nhân dùng các thuốc tiêu huyết khối chọn lọc với fibrin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

như alteplase..., cho bệnh nhân đã dùng các thuốc tiêu huyết khối không chọn lọc với fibrin như streptokinase ... nhưng có nguy cơ cao bị tắc mạch hệ thống (nhồi máu cơ tim trước rộng, rung nhĩ, tiền sử có tắc mạch hay huyết khối nhĩ trái).

. Heparin có trọng lượng phân tử thấp cho bệnh nhân có nguy cơ cao bị tắc mạch hệ thống.

- Nhóm IIa *(các chứng cứ/ý kiến thấy có lợi ích/hiệu quả)*: heparin có trọng lượng phân tử thấp cho bệnh nhân không được điều trị tái tưới máu.

- Nhóm *IIb (các chứng cứ/ý kiến cho thấy ít có lợi ích/hiệu quả)*: heparin không phân đoạn cho bệnh nhân đang dùng các thuốc tiêu huyết khối không chọn lọc như streptokinase ...; heparin có trọng lượng phân tử thấp để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu cho đến khi bệnh nhân vận động bình thường.

• *Sau nhồi máu cơ tim*: trong các thuốc chống đông thì các chất kháng vitamin K được chú ý hơn:

- Nghiên cứu WARIS *(Warfarin Reinfartion Study, 1990)* trên 1.214 bệnh nhân dùng warfarin so sánh với placebo, theo dõi trong 37 tháng thấy thuốc làm giảm 24% tử vong, 34% đột quỵ nhưng tai biến chảy máu nặng hàng năm là 0,60%.

- Nghiên cứu ASPECT *(Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis, 1994)* trên 3.404 bệnh nhân dùng coumarin so sánh với placebo thấy thuốc chỉ làm giảm 10% tử vong (p >0,05) nhưng lại làm giảm 53% tái phát nhồi máu cơ tim, 40% tai biến mạch não; tai biến chảy máu thì thấy nhiều hơn.

Vì aspirin cũng có hiệu lực và tương đối an toàn hơn, không đòi hỏi phải làm xét nghiệm theo dõi, xu hướng chung là dành các chất kháng vitamin K cho các trường hợp không dùng được aspirin, các trường hợp có nhiều nguy cơ cao: nhồi máu thành trước rộng, phình thất trái, rung nhĩ, tiền sử nghẽn tắc mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. Bệnh mạch não: ý kiến chung vẫn chưa thống nhất về chỉ định dùng các chất chống đông trong giai đoạn cấp tính của nhồi máu não và khuyên nên cân nhắc dùng trong từng trường hợp cụ thể, xem xét giữa lợi ích và nguy cơ gây chảy máu của các thuốc đó; người ta đã thấy nguy cơ đó tăng cao trong nhồi máu não lớn xảy ra ở người có tuổi. Ngay cả với tai biến thiếu máu não lâm thời, Hội Tim Hoa kỳ từ năm 1994 trong khuyến cáo đã nêu hiện chưa có bằng chứng về lợi ích của thuốc chống đông dùng cho những bệnh nhân này *(Circulation 1994. 89: 2950-65).*

4. Rung nhĩ: rung nhĩ dù do nguyên nhân các bệnh van tim hoặc bệnh thiếu máu cơ tim ... đều dễ gây huyết khối trong nhĩ trái, từ đó gây tắc mạch vì vậy có chỉ định dùng thuốc chống đông để dự phòng huyết khối.

Phân tích của nhóm nghiên cứu rung nhĩ (Atrial Fibrillation Investigators, 1994) dựa trên 5 nghiên cứu AFASAK *(Aspirin vs Warfarin in Atrial Fibrillation, 1989)*, BAATAF *(Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation, 1990)*, CAFA *(Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study, 1991)*, SPAF-1 *(Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, 1990)*, SPINAF *(Stroke Prevention in onrheumatic Atrial Fibrillation, 1992)* tiến hành trên các bệnh nhân có tuổi trung bình 69 so sánh tác dụng của warfarin (với INR 1,2 - 1,5 đến 2,8 - 4,2) và aspirin (75 - 325 mg/ngày) thấy hiệu lực của warfarin cao hơn hẳn aspirin, warfarin so với placebo đã làm giảm tới 68% nguy cơ xuất hiện đột quỵ ($p < 0,001$) và 48% tần suất chung cả đột quỵ , tắc mạch chung và tử vong ($p < 0,001$) trong khi aspirin so với placebo chỉ làm giảm lần lượt 36% ($p = 0,03$) và 28% ($p = 0,02$); về tai biến chảy máu nặng thì warfarin gặp nhiều hơn (1,3% vs 1% của aspirin hoặc placebo); các nghiên cứu cho thấy nếu INR <2 thì thuốc chống đông không có hiệu lực, INR >4 và tuổi cao lại làm tăng nguy cơ chảy máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định dùng các thuốc chống đông:

Không được dùng thuốc chống đông trong các trường hợp sau:

- Đang bị một bệnh gây chảy máu, thể địa dễ chảy máu, khi có giảm tiểu cầu.

- Vừa mới phẫu thuật.

- Tăng huyết áp nặng chưa kiểm soát được

- Suy gan nặng, suy thận nặng

- Loét dạ dày tá tràng

- Viêm màng ngoài tim.

- Bệnh võng mạc do đái tháo đường

- Tiền sử chảy máu não, có tai biến mạch máu não trong vòng 2 tháng, chấn thương não trong vòng 10 ngày.

Thận trọng dùng cho người già >70 tuổi, khi có thai và đang cho con bú (với các chất kháng vitamin K).

Dùng thuốc chống đông như thế nào ?

Có nhiều ý kiến về thời gian dùng thuốc chống đông:

- Thông thường thì bắt đầu bằng heparin không phân đoạn và khi qua được giai đoạn tối cấp tính thường vào khoảng 2 - 3 ngày, thì chuyển sang dùng các chất kháng vitamin K; trong trường hợp này, khi muốn chuyển thuốc thì cho ngay các chất kháng vitamin K cùng với liều heparin thích hợp; 2 ngày sau khi các chất kháng vitamin K đã bắt đầu có tác dụng, nếu chỉ số INR cho kết quả đạt yêu cầu thì ngừng heparin, tiếp tục các chất kháng vitamin K; nếu các xét nghiệm trên cho kết quả quá mức yêu cầu nghĩa là giảm đông mạnh thì ngừng heparin và đồng thời giảm liều các chất kháng vitamin K, nếu vẫn thấy chưa đạt yêu cầu thì giảm liều heparin, tăng liều các chất

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

kháng vitamin K, hôm sau lại cho làm lại các xét nghiệm. Với heparin có trọng lượng phân tử thấp, thời gian chuyển sang dùng hẳn kháng vitamin K phải dài hơn, thường là 5 ngày.

Thời gian dùng kháng vitamin K phụ thuộc vào thể bệnh, ví dụ như với các bệnh nhân mang van tim nhân tạo, khi bị rung nhĩ, huyết khối tĩnh mạch ... thì phải dùng dài ngày.

. Với huyết khối tĩnh mạch sâu, nghiên cứu DURAC *(Duration Anticoagulation Trial, 1995)* trên 902 bệnh nhân bị viêm tĩnh mạch hoặc nghẽn động mạch phổi lần đầu được dự phòng tái phát bằng warfarin hay dicoumarol với INR 2 - 2,85, theo dõi trong 2 năm thấy nhóm dùng thuốc liên tục 6 tháng ít bị tái phát hơn so với nhóm chỉ dùng thuốc 6 tuần. Nghiên cứu của Schulman (1997) cũng chứng minh dùng các chất kháng vitamin K rất lâu dài cho các bệnh nhân đã bị tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc nghẽn động mạch phổi mới ngăn chặn có hiệu lực tái phát hơn là chỉ dùng thuốc trong 6 tháng (2,6% vs 20,7% sau 4 năm), tai biến chảy máu tất nhiên là cao hơn.

- Với nhồi máu cơ tim cấp tính, cũng có ý kiến cho rằng có thể dùng heparin dài ngày hơn nhưng đến nay một số nghiên cứu đã tiến hành cũng chưa khẳng định được lợi ích: nghiên cứu của Úc *(National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group, 1989)* thấy heparin dùng kéo dài 1 tuần không làm tăng tỷ lệ tái thông động mạch vành và cũng không làm giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim tái phát sau 1 tuần so với heparin chỉ dùng trong 48 giờ; nghiên cứu HART *(Heparin-Aspirin-Reperfusion Trial, 1990)* thấy dùng heparin kéo dài hơn 18 giờ không làm tăng tỷ lệ tái thông động mạch vành.

*** Dùng heparin không phân đoạn hay heparin có trọng lượng phân tử thấp ?**

Heparin không phân đoạn được dùng từ rất lâu, hiệu lực chống đông lại rõ nên thường được chỉ định. Heparin có trọng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lượng phân tử thấp ra đời muộn hơn nên các thầy thuốc chưa có nhiều kinh nghiệm trong việc sử dụng. Đã có một số nghiên cứu so sánh hiệu lực của 2 loại heparin này:

- Trong bệnh mạch vành: một số nghiên cứu không thấy có sự khác biệt giữa 2 loại heparin về hiệu lực chống đông (nghiên cứu FRIC dùng dalteparin; nghiên cứu FRAXIS dùng nadroparin trên các bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp), một số nghiên cứu khác lại thấy heparin có trọng lượng phân tử thấp có hiệu lực hơn (nghiên cứu ESSENCE và nghiên cứu TIMI 11-B dùng enoxaparin trên các bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp, nghiên cứu THESEE dùng tinzaparin trên các bệnh nhân nghẽn động mạch phổi). Dùng heparin có trọng lượng phân tử thấp thì ít bị biến chứng chảy máu hơn và không phải theo dõi chặt chẽ tình hình đông máu qua các xét nghiệm như với heparin không phân đoạn.

- Trong huyết khối tĩnh mạch sâu: Leizorovicz (1994) phân tích 16 nghiên cứu trên 2.045 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch sâu thấy thấy heparin có trọng lượng phân tử thấp có hiệu lực hơn heparin không phân đoạn: giảm phát triển rộng tới 49% (p = 0,006), giảm tái phát nghẽn tắc mạch 34%, giảm tai biến chảy máu nặng 35%, giảm tử vong 28% tuy chưa có ý nghĩa thống kê *(Br. Med. J. 1994. 309: 209-303).*

- Nghiên cứu ACE *(Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin, 2004)* được tiến hành để so sánh hiệu lực của 2 loại heparin trên 496 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim, có chỉ định khử rung được phân ra dùng enoxaparin tiêm dưới da so sánh với heparin truyền tĩnh mạch trong 3 ngày đầu sau đó chuyển sang uống phenprocoumon (một thuốc chống đông), các thuốc này được dùng trước khi khử rung và kéo dài sau khử rung 4 tuần; kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 thuốc về tiêu chí chính bao gồm tai biến tắc mạch, chảy máu lớn và tử vong; tỷ lệ tai biến tắc mạch xảy ra với enoxaparin là 0,8%, với heparin + phenprocoumon là 1,6%;

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tỷ lệ tai biến chảy máu nói chung lần lượt là 9,3% và 10,9%); tỷ lệ số bệnh nhân được chuyển thành nhịp xoang cũng tương tự như nhau (78,6% vs 84,4%, p = 0,13),.

Phân tích của Siragusa (1996) dựa trên một số nghiên cứu thấy heparin có trọng lượng phân tử thấp làm giảm nguy cơ tái phát nghẽn tắc tĩnh mạch (RR 0,24, IC 95%, 0,06 đến 0,80, p = 0,02) và tử vong do các nguyên nhân (RR 0,51, IC 95%, 0,2 đến 0,9, p = 0,01), ít gây chảy máu nặng (RR 0,42, IC 95%, 0,2 đến 0,9, p = 0,01) so với heparin không phân đoạn *(Am. J. Med. 1996. 100: 269-77)*.

Heparin có trọng lượng phân tử thấp được dùng dễ dàng hơn, tác dụng chống đông ổn định hơn, lại không phải theo dõi chặt chẽ tình hình đông máu trong khi dùng thuốc., có thể sử dụng trong điều trị ngoại trú.

** Chú ý: khi dùng heparin cùng với các thuốc tiêu huyết khối, chỉ nên dùng với các chất tác động chọn lọc vào fibrin như alteplase, reteplase ... mà không được dùng cùng các chất tác động không chọn lọc như streptokinase, urokinase .. vì các thuốc này cho nhiều sản phẩm thoái giáng của fibrin là những chất cũng đã có tác dụng chống đông rồi (phải ngừng heparin ít nhất 6 giờ trước khi dùng các thuốc tiêu huyết khối không chọn lọc này và chỉ dùng lại khi thời gian aPTT <2 lần so với chứng, lúc này truyền heparin để duy trì thời gian aPTT là 1,5 - 2 lần so với chứng).*

HIRUDIN

Hirudin là một protein có trọng lượng phân tử 7.000 dalton thấy trong nước bọt của loài đỉa, hiện đã được sản xuất theo công nghệ gen mang tên lepirudin.

Biệt dược: *Refludan.*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất dược lý

Hirudin ức chế trực tiếp thrombin tự do lẫn thrombin có trong huyết khối và thành mạch, qua đó ức chế cả việc kết tập của tiểu cầu (thrombin có vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa các tiểu cầu). Hirudin được chỉ định thay heparin khi có giảm tiểu cầu.

Đã có một số nghiên cứu về hirudin thấy thuốc này có hiệu lực hơn heparin:

- Nghiên cứu GUSTO-IIb *(Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries, 1996)* trên 12.142 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp dùng hirudin tái tổ hợp (bolus tĩnh mạch 0,1 mg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 0,1 mg/kg/giờ) so sánh với heparin (bolus tĩnh mạch 5.000 IU sau đó truyền tĩnh mạch 1.000 IU/giờ) trong 3 - 5 ngày; kết quả cho thấy sau 24 giờ, nguy cơ tử vong và nhồi máu cơ tim giảm 38% khi dùng hirudin (1,3% vs 2,1%, p = 0,001); tuy nhiên tác dụng này giảm dần sau 30 ngày (8,9% vs 9,8%, p = 0,06), hirudin không làm tăng biến chứng chảy máu nặng nhưng làm tăng các chảy máu vừa (8,8% vs 7,7%, p = 0,03).

- Nghiên cứu OASIS *(Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes, 1997)* trên 909 bệnh nhân có chứng đau thắt ngực không ổn định hoặc nghi ngờ nhồi máu cơ tim cấp không có ST chênh lên trên điện tâm đồ, dùng hirudin liều thấp (bolus tĩnh mạch 0,2 mg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 0,10 mg/kg/giờ) và liều trung bình (bolus tĩnh mạch 0,4 mg/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 0,15 mg/kg/giờ) so sánh với heparin không phân đoạn; kết quả cho thấy sau 7 ngày tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim và tái phát đau ngực là 6,5% ở nhóm dùng heparin, 4,4% ở nhóm hirudin liều thấp, 3% ở nhóm hirudin liều trung bình (p = 0,047); tỷ lệ bị nhồi máu cơ tim là 4,9% ở nhóm heparin và 1,9% ở nhóm hirudin liều trung bình (p = 0,046), số bệnh nhân phải làm cầu nối chủ- vành là 4% ở nhóm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dùng heparin, 3,7% ở nhóm hirudin liều thấp, 1,1% ở nhóm hirudin liều trung bình (p = 0,028); sự khác biệt giữa hirudin và heparin được duy trì đến ngày 180.

Nghiên cứu OASIS-2 *(1999)* được tiếp tục trên 10.141 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp cho thấy hirudin làm giảm tiêu chí chính là tử vong, nhồi máu cơ tim và đau ngực trơ với thuốc ở giờ thứ 72 so với heparin không phân đoạn (RR 0,78, p = 0,019) và cả ở ngày thứ 7 (5,6% vs 6,7%, p = 0,0125; tuy nhiên hirudin lại làm tăng biến chứng chảy máu nặng (1,2% vs 0,7%, p = 0,01).

- Nghiên cứu của Eriksson *(1997)* trên 2.079 bệnh nhân thay khớp háng bằng phẫu thuật có nguy cơ cao nghẽn tắc mạch được phân ra dùng dự phòng bằng hirudin tái tổ hợp (desirudin) so sánh với enoxaparin trong 8 - 12 ngày, kết quả cho thấy desirudin đã làm giảm 40,3% nguy cơ viêm ở một tĩnh mạch sâu gần (4,5% vs 7,5%, p = 0,01), 28% nguy cơ viêm ở bất kỳ tĩnh mạch sâu nào (18,4% vs 25,5%, p = 0,01) so với enoxaparin, dùng desirudin không cần phải làm các xét nghiệm theo dõi sinh học đặc biệt nào *(N. Engl. J. Med. 1997. 337: 1329-35).*

Tác dụng phụ

- Chảy máu: trong nghiên cứu GUSTO-IIb, hirudin làm tăng các biến chứng chảy máu vừa.

- Dị ứng: sốt, da nổi mẩn, sốc phản vệ.

Chỉ định

- Dự phòng huyết khối trong các bệnh tim mạch.

Chống chỉ định

- Thể địa đang bị chảy máu.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều và cách dùng

- Khởi đầu bằng tiêm bolus tĩnh mạch 0,4 mg/kg sau đó truyền tĩnh mạch 0,1 mg/kg/giờ. Sử dụng xét nghiệm aPTT (1,5 đến 2,5 lần so với chứng) để chỉnh liều.

Giảm liều khi có suy thận.

BIVALIRUDIN

Bivalirudin (còn gọi là hirulog) là một dẫn chất bán tổng hợp của hirudin, một peptid có 20 acid amin cũng có tác dụng ức chế trực tiếp thrombin mạnh và đặc hiệu như hirudin. Bivalirudin có thời gian bán thải ngắn hơn.

Chỉ định

- Dự phòng huyết khối trong các bệnh tim mạch.

Một số nghiên cứu đã được tiến hành với bivalirudin:

- Nghiên cứu HAS *(Hirulog Angioplasty Study, 1995)* trên 4.098 bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da do đau thắt ngực không ổn định hoặc sau nhồi máu cơ tim; các bệnh nhân đều được dùng aspirin, đồng thời được phân ra dùng bivalirudin hoặc heparin không phân đoạn từ trước khi làm thủ thuật; kết quả cho thấy trong thời gian nằm viện, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 loại thuốc về tử vong (0,4% vs 0,2%, p = 0,27), nhồi máu cơ tim (3,2% vs 3,9%, p = 0,2), làm cầu nối chủ - vành khẩn cấp (1,7% vs 1,7%) và các tai biến tim mạch khác; bivalirudin ít gây biến chứng chảy máu hơn heparin (3,8% vs 9,8%, p <0,001). Nếu tách riêng số 704 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim thì tử vong và tai biến tim mạch giảm nhiều hơn với bivalirudin (9,1% vs 14,2%, p = 0,04) nhưng sau 6 tháng thì không có sự khác biệt nào cả.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tổng phân tích của Kong và cs năm 1999 dựa trên 6 nghiên cứu với 5.674 bệnh nhân cho thấy đến ngày thứ 7, bivalirudin có xu hướng có hiệu lực hơn heparin trong việc làm giảm tử vong (OR 0,94, p = 0,86) và nhồi máu cơ tim không tử vong (OR 0,71, p = 0,07), đến ngày thứ 30 - 50 có hiệu lực hơn trong việc làm giảm nhồi máu cơ tim (OR 0,73, p = 0,035) và làm giảm rõ rệt tai biến chảy máu nặng trong thời gian nằm viện (5,4% vs 10,5%, OR 0,41, p <0,001) *(Circulation 1999. 100: 2049-53).*

XIMEGALATRAN

Ximegalatran là một chất ức chế cạnh tranh trực tiếp thrombin, cả thrombin tự do lẫn thrombin có trong huyết khối mới được nghiên cứu sử dụng trên lâm sàng.

Biệt dược: *Exanta.*

Vào trong cơ thể, ximegalatran nhanh chóng được chuyển hóa thành một chất có hoạt tính megalatran. Thuốc có thời gian bán hủy ngắn

Thuốc được dùng theo đường uống, không cần điều chỉnh liều và hiệu lực không phụ thuộc vào thức ăn và rượu, ít tương tác với các thuốc khác. Do không cần phải làm xét nghiệm theo dõi đông máu nên thuốc này có thể được dùng thay thế các chất kháng vitamin K.

Chỉ định

- Dự phòng huyết khối trong các bệnh tim mạch.

Đã có một số nghiên cứu với ximegalatran:

- Với bệnh mạch vành: nghiên cứu ESTEEM *(Efficacy and Safety of theo oral direct Thrombin inhibitor ximegalatran in*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

patients with recent Myocardial damage, 2003) trên 1.883 bệnh nhân nhồi máu cơ tim mới được phân ra dùng ximegalatran với các liều 24, 36, 48, 60 mg x 2 lần/ngày so sánh với placebo, các bệnh nhân đều được dùng thêm aspirin, theo dõi trong 6 tháng; kết quả cho thấy ximegalatran nói chung đã làm giảm được tiêu chí chính là tử vong, nhồi máu cơ tim và thiếu máu cơ tim nặng so với placebo (12,7% vs 16,3%, OR 0,76, p = 0,036), chưa thấy sự khác biệt của từng liều riêng rẽ; thuốc làm tăng tai biến chảy máu nặng và nhẹ (22% vs 13%).

- Với bệnh mạch não: nghiên cứu mở SPORTIF III *(Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation, 2003)* trên 3.407 bệnh nhân và nghiên cứu SPORTIF V ngẫu nhiên, mù đôi trên 3.922 bệnh nhân, tất cả các bệnh nhân này đều có rung nhĩ, khoảng 25% đã có tiền sử đột quỵ, cho thấy ximegalatran với liều 36 mg x 2 lần/ngày có hiệu lực như warfarin với liều tương ứng với INR 2,0 - 3,0 trong việc làm giảm nguy cơ đột quỵ (thiếu máu não cục bộ, chảy máu não), tắc mạch hệ thống (1,62%/năm vs 1,65%/năm, p = 0,94) lại có ít biến chứng chảy máu hơn kể cả ở 38% số bệnh nhân là những người >75 tuổi; ở nhóm người này, ximegalatran lại tỏ ra tốt hơn warfarin kể cả về tai biến huyết khối tắc mạch, chảy máu và tử vong.

Liều và cách dùng

- Liều dùng: 24 - 36 mg x 2 lần/ngày. Thuốc có hiệu lực rất sớm sau 30 phút.

FONDAPARINUX

Fondaparinux là một pentasaccharid tổng hợp có khả năng ức chế gián tiếp yếu tố X hoạt hóa (Xa) đang được nghiên cứu sử dụng để dự phòng huyết khối trong các bệnh tim mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thuốc có thời gian bán hủy dài, khoảng 15 giờ.

Biệt dược: *Arixstra.*

Đã có một số nghiên cứu với fondaparinux:

- Nghiên cứu PENTALYSE *(Pentasaccharide as an adjunct in ST-segment Myocardial Infarction, 2001)* trên 326 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên được điều trị bằng alteplase và được phân ngẫu nhiên dùng fondaparinux (tiêm tĩnh mạch rồi tiêm dưới da với các liều thấp, trung bình và cao) hoặc heparin không phân đoạn trong vòng 48 - 72 giờ; kết quả cho thấy ở phút thứ 90, không có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân đạt TIMI độ 3 (lần lượt là 60 - 69% và 68%), đến ngày thứ 6 nhóm dùng fondaparinux có xu hướng ít bị tái hẹp hơn nhưng lại bị nhiều tai biến chảy máu lớn hơn so với heparin.

- Nghiên cứu OASIS-5 *(Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes, 2006)* trên 20.078 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp được phân ra dùng fondaparinux 2,5 mg/ngày so sánh với enoxaparin 1 mg/kg x 2 lần/ngày; kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong sau 30 ngày nhóm đầu giảm 17% so với nhóm sau, ít biến chứng chảy máu nặng hơn; đến tháng thứ 6, tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim, đau ngực trơ và biến chứng chảy máu nặng vẫn giảm tới 13%; tỷ lệ tử vong hoặc nhồi máu cơ tim sau can thiệp như nhau ở cả 2 nhóm. Nghiên cứu OASIS-6 *(2006)* tiến hành trên 12,092 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp dùng fondaparinux 2,5 mg/ngày so sánh với nhóm chứng cũng khẳng định lợi ích của thuốc làm giảm tử vong và nhồi máu cơ tim tái phát đến ngày thứ 30 (9,7% vs 11,2%, p = 0,008), tuy nhiên thuốc chưa thấy có lợi ích ở các bệnh nhân được can thiệp mạch vành; thuốc có xu hướng ít gây ra biến chứng chảy máu nặng.

Liều và cách dùng

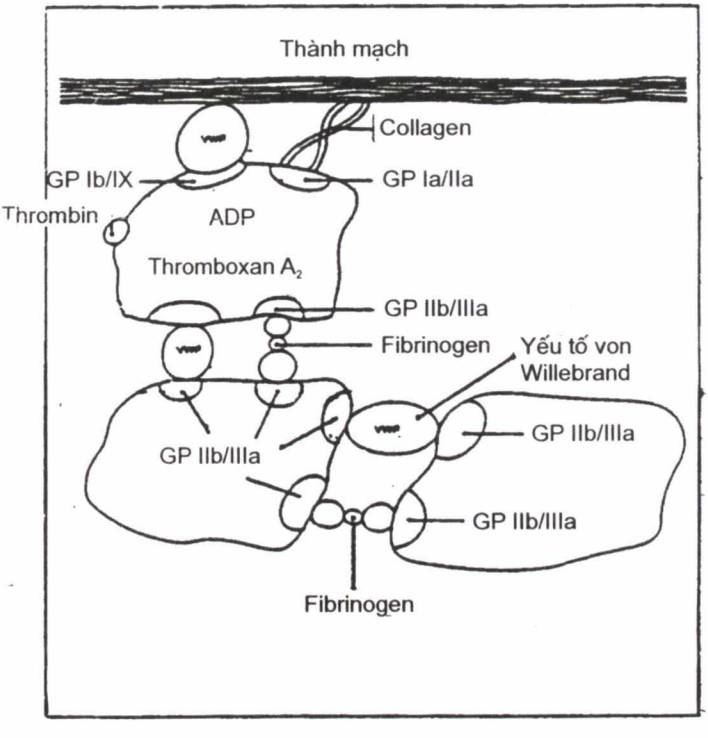
- Liều thường dùng: tiêm dưới da 2,5 mg/ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CÁC THUỐC CHỐNG KẾT TẬP TIỂU CẦU

Nhóm thuốc này ngăn cản các tiểu cầu không cho kết tập lại để hình thành cục máu trắng, khởi đầu của quá trình đông máu và cả quá trình sinh huyết khối - nghẽn mạch. Nhóm thuốc này đang được chú ý nhiều trong những năm gần đây.

Cơ chế của hiện tượng kết tập tiểu cầu

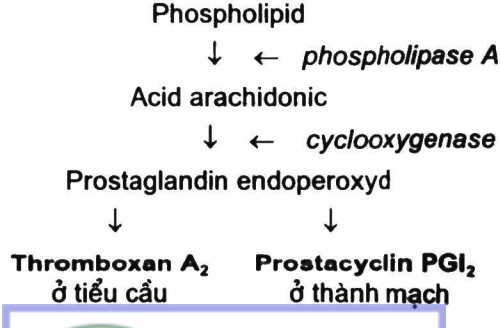


Hình 8.4. Tiểu cầu và các thụ thể bề mặt

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Bình thường, tiểu cầu không bám vào thành mạch và không kết tập được. Bề mặt tiểu cầu có rất nhiều thụ thể là những glucoprotein mà đa số thuộc họ integrin: có những thụ thể sẵn sàng bám vào các protein lớp dưới nội mạc được bộc lộ khi nội mạc bị tổn thương, đó là các thụ thể glucoprotein (GP) Ia/IIa, GP Ic/IIa, GP Ib/IX; có những thụ thể có nhiệm vụ chính là kết dính các tiểu cầu với nhau khi được hoạt hóa, đó là các GP IIb/IIIa.

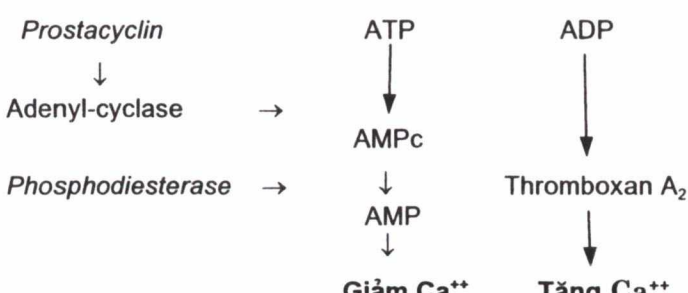
- Khi nội mạc bị tổn thương, các cấu trúc dưới nội mạc được bộc lộ: các thụ thể GP Ia/IIa của tiểu cầu phát hiện và bám vào collagen, các thụ thể GP Ic/IIa phát hiện và bám vào fibronectin, các thụ thể GP Ib/IX phát hiện và bám vào yếu tố von Willebrand. Tiểu cầu lập tức được hoạt hóa (thrombin cũng tham gia hoạt hoá tiểu cầu), thay đổi hình dạng, trở nên dẹt để phủ chỗ nội mạc tổn thương, đồng thời làm phóng thích nhiều chất như adenosin diphosphat (ADP) và serotonin từ các hạt đặc, fibrinogen, fibronectin, yếu tố von Willebrand và yếu tố tăng trưởng từ các hạt α và làm tăng nồng độ Ca^{++} trong tiểu cầu; việc phóng thích các chất, nhất là ADP và tăng Ca^{++} trong tiểu cầu làm cho thụ thể GP IIb/IIIa được hoạt hóa, thụ thể này đã làm cho các tiểu cầu kết dính với nhau thông qua fibrinogen, yếu tố von Willebrand và tạo nên một mạng lưới.



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- ADP, adrenalin, thrombin và collagen cũng kích thích tiểu cầu sản sinh ra thromboxan A_2 là một chất co mạch rất mạnh và tham gia hoạt hóa thụ thể GP IIb/IIIa thông qua việc làm tăng nồng độ Ca^{++} trong tiểu cầu; thromboxan A_2 được hình thành từ chuyển hóa phospholipid ở màng tiểu cầu, qua acid arachidonic, prostaglandin endoperoxyd và cuối cùng là tác động của men thromboxan synthetase.

Ở tế bào nội mạc thành mạch, chuyển hóa của phospholipid cũng dẫn đến hình thành prostacyclin nhờ tác động của men prostacyclin synthetase, chất này có tác dụng ngược lại, là một chất giãn mạch rất mạnh và có khả năng ngăn cản không cho tiểu cầu kết tập. Cơ chế của chống kết tập tiểu cầu là do prostacyclin đã hoạt hóa men adenyl-cyclase làm tăng nồng độ AMP vòng (AMPc) trong tiểu cầu; chức năng của AMPc là điều hòa việc phóng thích Ca^{++} từ các cấu trúc trong tiểu cầu, tăng nồng độ AMPc sẽ làm giảm phóng thích Ca^{++} dẫn đến giảm hoạt hóa thụ thể GP IIb/IIIa và làm giãn mạch. AMPc được hình thành từ ATP nhờ men adenylcyclase và được thoái giáng thành AMP nhờ men phosphodiesterase. Các chất kích thích adenyl-cyclase như prostacyclin hoặc ức chế men phosphodiesterase như dipyridamol để làm tăng AMPc đều có tác dụng chống kết tập tiểu cầu.



THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nếu nội mạc thành mạch bình thường, prostacyclin ngăn cản không cho tiểu cầu bám vào; nếu nội mạc bị tổn thương, prostacyclin không được hình thành thì thromboxan A_2 làm cho co mạch và tham gia làm kết tập tiểu cầu.

- Tiểu cầu kết tập còn là một yếu tố kích thích quan trọng cho việc hình thành huyết khối thông qua tác động của một phospholipid có ở màng tiểu cầu là phosphatidylserin, chất này hoạt hóa yếu tố X (Stuart) để bắt đầu quá trình đông máu: chuyển prothrombin thành thrombin, rồi fibrinogen thành fibrin. Bản thân thrombin cũng là một chất kích thích kết tập tiểu cầu mạnh nên làm tăng quá trình kết tập của tiểu cầu.

- Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy tiểu cầu lại có vai trò rất quan trọng trong việc hình thành mảng vữa xơ động mạch. Theo quan điểm của Ross và Glomset được nhiều người chấp nhận, chính khi kết tập lại ở khu vực nội mạc bị tổn thương, tiểu cầu đã cùng với monocyt - đại thực bào, tế bào nội mạc phóng thích ra các yếu tố tăng trưởng, kích thích sự di chuyển của các tế bào cơ trơn từ lớp trung mạc qua màng chun trong vào lớp nội mạc để cùng các đại thực bào tăng sinh, tiếp nhận các LDL "biến đổi", trở thành các tế bào bọt và phát triển theo hướng tạo nên mảng vữa xơ.

Phân loại các thuốc

Từ những nghiên cứu trên, việc ngăn cản không cho tiểu cầu kết tập lại trở thành một mục tiêu để dự phòng sự hình thành các mảng vữa xơ động mạch và các biến chứng huyết khối - nghẽn mạch.

Các thuốc chống kết tập tiểu cầu tác động theo nhiều cơ chế khác nhau:

- Tác động đến các thụ thể ở màng tiểu cầu: các kháng thể kháng GP IIb/IIIa, ticlopidin *(Ticlid)*, clopidogrel *(Plavix)*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tác động đến chuyển hóa acid arachidonic: aspirin, trifusal *(Disgren)*, sulfinpyrazon *(Anturan)*, flurbiprofen *(Cebutid)* ...

- Làm tăng AMP vòng của tiểu cầu: dipyridamol *(Persantin)*, trifusal *(Disgren)* ...

ASPIRIN

Acid acetyl-salicylic được tổng hợp năm 1897 bởi nhà hóa học Đức Felix Hoffman (hãng Bayer AG) và được bào chế dưới dạng aspirin năm 1899. Thuốc này được dùng từ lâu để làm thuốc giảm đau, hạ sốt. Năm 1953, Craven phát hiện aspirin còn có khả năng ức chế quá trình hình thành huyết khối nhưng mãi đến năm 1967 thì những nghiên cứu lâm sàng mới được tiến hành. Đến nay aspirin đã trở thành một thuốc chống kết tập tiểu cầu có giá trị được dùng trong các bệnh tim mạch.

Dược động học

- Aspirin được hấp thu một phần ở dạ dày; xuống đến ruột thì được hấp thu dễ dàng hơn.

- Thuốc nhanh chóng được thủy phân thành acid salicylic là chất chuyển hóa có hoạt tính, liên kết với protein huyết tương tới 75 - 90%.

- Thuốc được đào thải qua nước tiểu.

- Thời gian bán thải của acid acetyl salicylic ngắn 15 - 20 phút nhưng của acid salicylic dài hơn, từ 3 đến 9 giờ.

Cơ chế tác động

Aspirin acetyl-hóa men cyclo-oxygenase của màng tiểu cầu và tế bào nội mạc thành mạch làm cho men này mất hoạt tính,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cản trở sự tổng hợp prostaglandin endoperoxyd (qua đó ức chế việc hình thành cả thromboxan A_2 và prostacyclin). Tác động ở màng tiểu cầu là không hồi phục vì tiểu cầu không có nhân, khác với tác động trên tế bào nội mạc thành mạch có nhân là có hồi phục, tế bào nội mạc vẫn có khả năng sản sinh tiếp men cyclo-oxygenase. Aspirin không có hiệu lực với kết tập tiểu cầu do tác động của ADP, thrombin, collagen và đây cũng là mặt hạn chế của aspirin. Tác dụng chống kết tập tiểu cầu của aspirin kéo dài khoảng 5 - 7 ngày sau khi ngừng thuốc, tương ứng với thời gian cần thiết để thế hệ tiểu cầu chịu tác động của aspirin được thay thế bởi thế hệ tiểu cầu mới.

Hiện nay, người ta phân biệt 2 typ cyclo-oxygenase: typ 1 (COX-1) có tác dụng ức chế tiểu cầu kết tập nhưng dễ gây tổn thương dạ dày, typ 2 (COX-2) hình thành khi đáp ứng với viêm, với cytokin và với các yếu tố tăng trưởng có ở nhiều tổ chức như đại thực bào, tiểu cầu, tế bào nội mạc, tế bào cơ trơn thành mạch; COX-2 có thời gian bán hủy ngắn hơn (3 giờ) và ít nhậy cảm với aspirin, do vậy vẫn có khả năng sản sinh thromboxan A_2 mặc dù bệnh nhân đang dùng aspirin; hiện tượng này giải thích thêm những trường hợp tắc nghẽn mạch cấp tính *kháng aspirin* có tăng nồng độ thromboxan nhất là trên bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định, gặp tới 15 - 20% số bệnh nhân.

Một số nghiên cứu còn cho thấy aspirin làm các bạch cầu đa nhân tăng tiết NO, chất này cần thiết để ức chế tiểu cầu kết tập, hậu quả là làm tăng GMPc của tiểu cầu để ức chế men cyclo-oxygenase (endothelin có tác dụng ngược lại làm bạch cầu đa nhân trung tính tiết PAF là yếu tố hoạt hóa tiểu cầu).

Một nghiên cứu khác cho thấy aspirin có vai trò trong bệnh vữa xơ động mạch. Các monocyt - đại thực bào gắn vào các tế bào nội mạc là nhờ có các phân tử kết dính E-selectin và VCAM-1 (vascular cell adhesion molecules); 2 chất này được kích thích bởi TNF-α (tumor necrosis factor) được phóng thích

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bởi các monocyt - đại thực bào ở mảng vữa xơ; TNF-α làm tăng sinh một yếu tố nhân gọi là KB, bình thường KB bị bất hoạt trong bào tương bởi một protein mang tên IKB. Aspirin đã ức chế sự thoái giáng của IKB, do đó làm giảm mối liên kết của monocyt - đại thực bào với các E-selectin và VCAM-1 nội mạc và làm cản trở sự tiến triển của mảng vữa xơ động mạch.

Tác dụng phụ

- Mẫn cảm với thuốc: ngứa, nổi mẩn, phù.

- Rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, nôn, đầy bụng, đau bụng.

- Ù tai, giảm thính lực, đau đầu: thường do liều cao.

- Chảy máu: aspirin dễ gây chảy máu, đáng ngại nhất là chảy máu dạ dày, có thể có chảy máu não. Mức độ chảy máu phụ thuộc vào liều dùng; các nghiên cứu cho thấy với liều 75 - 325 mg/ngày, tai biến chảy máu dạ dày xảy ra gấp 1,5 - 2 lần so với placebo (Zusman và cs, 1999) .

- Làm nặng thêm bệnh gút.

Chỉ định

Mặc dù còn những hạn chế nhất định nhưng do cách dùng thuốc rất đơn giản, ít gây tai biến hơn các thuốc khác, giá thành lại rẻ, aspirin được chỉ định rộng rãi trong các bệnh có liên quan đến huyết khối - nghẽn mạch. So sánh với các chất kháng vitamin K, nhiều nghiên cứu cho thấy tác dụng của 2 loại thuốc tương đương như nhau trong rất nhiều trường hợp, aspirin lại ít gây tai biến chảy máu hơn và không đòi hỏi phải theo dõi chặt chẽ tình hình đông máu như các chất kháng vitamin K. Nghiên cứu EPSIM *(Enquête de Prévention Secondaire de l'Infarctus du Myocarde, 1982)* trên 1.303 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim dùng aspirin so sánh với acecoumarol và nghiên cứu APRICOT *(Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis, 1983)*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trên 300 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp dùng aspirin so sánh với warfarin đã cho thấy hiệu lực chống đông của aspirin tương đương với các chất kháng vitamin K.

Từ thập kỷ 80, nhiều tác giả đã ứng dụng aspirin trong dự phòng bậc 1 và nhất là bậc 2 các tai biến tim mạch có liên quan đến huyết khối.

• *Dự phòng bậc 1:* có 2 nghiên cứu lớn:

- Nghiên cứu của Anh (1988) trên 5.139 thày thuốc nam (50% có tuổi <60) được dùng aspirin 500 mg/ngày dự phòng so sánh với placebo, theo dõi trong 6 năm thấy thuốc không làm thay đổi tỷ lệ mới mắc nhồi máu cơ tim, đột quỵ nhưng làm giảm khoảng 50% tần suất tai biến thiếu máu não lâm thời (2p <0,05), tử vong chung giảm 10% tuy chưa đủ ý nghĩa thống kê *(Br. Med. J. 1988. 296: 313-6).*

- Nghiên cứu của Hoa kỳ PHS *(US Physicians Health Study, 1988)* trên 22.071 thày thuốc nam tuổi 40 - 84 được dùng aspirin 325 mg/ngày dự phòng so sánh với placebo, theo dõi trung bình 60,2 tháng thấy thuốc làm giảm 44% nguy cơ nhồi máu cơ tim nhất là ở những người >50 tuổi nhưng lại làm tăng 15% nguy cơ đột quỵ tuy chưa đủ ý nghĩa thống kê, đặc biệt là làm chảy máu não tăng gấp 4 lần; tử vong do tim mạch không thấy thay đổi.

Qua 2 nghiên cứu này và một số nghiên cứu khác tương tự, xu hướng chung cho rằng chỉ nên dùng aspirin dự phòng bậc I cho những người có nguy cơ cao bị bệnh mạch vành.

• *Cơn đau thắt ngực ổn định:* aspirin được chỉ định dùng để phòng tiến triển xấu nhất là ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Còn ít nghiên cứu cho thể này, nghiên cứu SAPAT *(Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial, 1992)* trên 2.035 bệnh nhân được điều trị bằng sotalol, đồng thời được phân ra dùng thêm aspirin 75 mg/ngày so sánh với placebo, theo dõi trung

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bình 50 tháng cho thấy ở nhóm có aspirin giảm được 34% nguy cơ xuất hiện nhồi máu cơ tim và đột tử (p = 0,003) tuy chưa thấy khác biệt về tử vong chung và tử vong do tim mạch.

• *Cơn đau thắt ngực không ổn định*: aspirin là thuốc cần thiết, được chỉ định dùng phối hợp với các thuốc khác như nitrat, các chất ức chế thụ thể β, các chất ức chế calci ...

- Nghiên cứu của *Veterans Administration* (1983) trên 1.384 bệnh nhân đang dùng các thuốc kinh điển được phân thành 2 nhóm dùng thêm aspirin 324 mg/ngày và placebo; kết quả sau 12 tuần ở nhóm placebo có 11% bị tử vong hoặc nhồi máu cơ tim không tử vong, ở nhóm aspirin con số đó là 6,3% (p <0,004), xét riêng tử vong thì ở nhóm placebo là 3,9%, ở nhóm aspirin là 2,3% (p <0,10)..

- Nghiên cứu RISC *(Research on Instability in Coronary Artery Disease, 1990)* trên 796 bệnh nhân <70 tuổi, có cơn đau ngực thể không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không Q điều trị bằng metoprolol; các bệnh nhân được phân ra dùng (1) heparin bolus tĩnh mạch 10.000 IU x 4 lần trong ngày đầu, 7.500 IU x 4 lần trong 4 ngày tiếp theo (2) aspirin 75 mg/ngày trong ít nhất 3 tháng (3) aspirin + heparin tĩnh mạch (4) placebo; kết quả cho thấy về tỷ lệ nhồi máu cơ tim và tử vong trong 3 tháng, aspirin đã làm giảm 57% ở ngày thứ 5 (p = 0,03), 69% ở ngày thứ 30, 64% ở tháng thứ 3 (p <0,0001) so với placebo, heparin đơn thuần không làm thay đổi các tỷ lệ đó nhưng phối hợp heparin + aspirin lại làm giảm nhiều hơn ở ngày thứ 5. Tác dụng phụ với aspirin thấy có tăng hơn song chấp nhận được, heparin cũng có nhược điểm là khi ngừng thuốc dễ gây tăng đông, hiện tượng này không có lợi trong cơn đau thắt ngực không ổn định.

• *Nhồi máu cơ tim:* trong các nghiên cứu, đáng chú ý nhất là nghiên cứu ISIS-2 (1988) trên 17.187 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được phân nhóm dùng aspirin, streptokinase so

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sánh với placebo: aspirin với liều 325 mg cho cách ngày đã làm giảm 23% nguy cơ tử vong do tim mạch (9,4% vs 11,8%, p <0,0001), 45% tái phát sớm nhồi máu cơ tim, 44% đột quỵ, streptokinase làm giảm 25% tử vong do tim mạch, phối hợp 2 thuốc thì làm giảm được 42% tử vong do tim mạch, 37,9% tái phát sớm nhồi máu cơ tim. Kết quả này được duy trì đến tháng thứ 15. Chỉ sau nghiên cứu này, aspirin mới chính thức được đưa vào phác đồ điều trị nhồi máu cơ tim cấp tính và đang được dùng rất phổ biến.

. Sau nhồi máu cơ tim, phân tích của *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (1994) trên 11 nghiên cứu với 14.754 bệnh nhân dùng aspirin 300 - 1500 mg/ngày kéo dài trong 1 năm so sánh với placebo thấy thuốc đã làm giảm 31% nguy cơ tái phát nhồi máu cơ tim không tử vong, 39% đột quỵ không tử vong, 12% tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào.

- *Sau các can thiệp mạch vành* (nong vành, làm cầu nối chủ - vành): aspirin ngăn ngừa hẹp lại nên cần được dùng sớm ngay sau các can thiệp và dùng kéo dài, hiệu quả của aspirin gia tăng mạnh mẽ khi phối hợp với ticlopidin hoặc clopidogrel. Henderson và cs (1989) trong một tổng phân tích thấy sử dụng aspirin sớm ngăn được nguy cơ tắc nghẽn mảnh ghép sau phẫu thuật cầu nối. Nghiên cứu của Pfisterer và cs (1989) cho thấy liều thấp aspirin 50 mg/ngày phối hợp với dipyridamol có tác dụng ngăn ngừa tắc nghẽn mạch ghép.

• *Bệnh mạch não:* một số nghiên cứu cho thấy thuốc đã làm giảm 28% nguy cơ đột quỵ có tử vong hay không *(Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994).* Nghiên cứu UK-TIA *(United Kingdom Transient Attack Aspirin Trial, 1988)* trên 2.434 bệnh nhân có thiếu máu não lâm thời dùng aspirin với liều 1200 mg hoặc 300 mg/ngày có so sánh với placebo, theo dõi 4 năm thấy các loại tai biến kể cả não và tim có tử vong hay không đều giảm 15% so với placebo và chưa thấy sự khác biệt giữa liều cao và liều thấp của aspirin tuy liều thấp ít tác

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

động xấu đến dạ dày hơn. Nghiên cứu SALT *(Swedish Aspirin Low Dose Trial, 1991)* trên 1.360 bệnh nhân có thiếu máu não lâm thời hoặc đột quỵ nhẹ dùng aspirin 75 mg/ngày có so sánh với placebo cũng thấy thuốc làm giảm tới 18% đột quỵ và tử vong. Gần đây, nghiên cứu của Mohr và cs (2001) trên 2.206 bệnh nhân có tiền sử đột quỵ thiếu máu não được phân ra dùng aspirin 325 mg/ngày hoặc warfarin (điều chỉnh liều để đạt INR 1,4 - 2,8), kết quả cho thấy sau 2 năm không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát đột quỵ thiếu máu não và tử vong giữa 2 nhóm (lần lượt là 16% và 17,3%), số chảy máu nặng ít gặp ở nhóm aspirin hơn (1,5/100 bệnh nhân-năm so với 2,2/100 bệnh nhân-năm ở nhóm warfarin).

• Gần đây, aspirin được nghiên cứu dùng cả cho các bệnh nhân tăng huyết áp để dự phòng tai biến tim: nghiên cứu HOT *(Hypertension Optimal Study, 1998)* trên 18.790 bệnh nhân tuổi 50 - 80 bị tăng huyết áp dùng felodipin là một chất ức chế calci với mục đích thăm dò mức huyết áp tâm trương tối ưu làm giảm tai biến tim, các bệnh nhân lại được phân ra dùng aspirin liều thấp 75 mg/ngày so sánh với placebo, kết quả cho thấy ở nhóm có aspirin giảm được 15% tai biến tim mạch nặng ($p = 0,03$), 36% nhồi máu cơ tim ($p = 0,002$), không thấy thay đổi về tỷ lệ bị đột quỵ; về tác dụng phụ của aspirin thấy tăng có ý nghĩa thống kê chảy máu nặng nhưng không tăng tử vong do chảy máu.

• *Rung nhĩ:* phân tích của nhóm nghiên cứu rung nhĩ (Atrial Fibrillation Investigators, 1994) dựa trên 5 nghiên cứu AFASAK *(Aspirin vs Warfarin in Atrial Fibrillation, 1989)*, BAATAF *(Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation, 1990)*, CAFA *(Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation study, 1991)*, SPAF-1 *(Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, 1990)*, SPINAF *(Stroke Prevention in onrheumatic Atrial Fibrillation, 1992)* được tiến hành trên các bệnh nhân so sánh tác dụng riêng biệt của warfarin (đưa INR

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1,2 - 1,5 đến 2,8 - 4,2) và aspirin (75 - 325 mg/ngày) với placebo thấy aspirin so với placebo làm giảm được 36% nguy cơ xuất hiện đột quỵ (p = 0,03) và 28% tần suất chung cả đột quỵ, tắc mạch chung và tử vong (p = 0,02) trong khi warfarin so với placebo đã làm giảm lần lượt 68% (p <0,001) và 48% (p <0,001); aspirin ít gây tai biến chảy máu nặng hơn warfarin (1% vs 1,3%).

Tuy nhiên, phân tích của Taylor và cs (2001) dựa trên 5 nghiên cứu khác so sánh 2 thuốc aspirin và warfarin với nhau lại không thấy sự khác biệt trên tử vong tim mạch và do đột quỵ, thấy có giảm nhẹ đột quỵ không tử vong và tăng 45% nhưng không đủ ý nghĩa thống kê về tai biến chảy máu nặng ở nhóm dùng thuốc chống đông; các tác giả này kết luận hiện chưa đủ chứng cứ cho rằng thuốc này hơn thuốc kia, vẫn cần có những nghiên cứu lớn hơn xác định.

Trên lâm sàng, ý kiến chung cho rằng trong rung nhĩ, aspirin chỉ nên dùng khi có chống chỉ định với kháng vitamin K hoặc không có điều kiện kiểm tra định kỳ INR cho bệnh nhân.

* Tổng phân tích của nhóm nghiên cứu về chống huyết khối *(Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002)* trên 287 nghiên cứu với khoảng 135.000 bệnh nhân cho thấy ở các bệnh nhân có nguy cơ cao, aspirin với liều 75 - 300 mg/ngày đã làm giảm tai biến tim mạch nặng, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong và tử vong do tai biến tim mạch lần lượt 25%, 33%, 25% và 17% *(BMJ 2002. 324: 71-86).*

Chống chỉ định

- Thể địa chảy máu hoặc có nguy cơ dễ bị chảy máu.
- Loét dạ dày tá tràng.
- Mẫn cảm với thuốc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Không dùng aspirin cho phụ nữ có thai nhất là ở 3 tháng cuối của thai kỳ: do ức chế tiểu cầu kết tập có thể gây chảy máu cho bào thai và mẹ, do ức chế tổng hợp prostaglandin có thể kéo dài thai kỳ.

Liều và cách dùng

- Trong dự phòng tiên phát hoặc thứ phát phải dùng thuốc lâu dài như sau nhồi máu cơ tim, sau cơn thiếu máu não thoáng qua, rất nhiều nghiên cứu ở các nước đã thăm dò liều thích hợp của aspirin, từ những liều rất cao 1500 mg/ngày cho đến liều thấp <100 mg/ngày, đều thấy liều thấp cũng đủ có hiệu lực chống kết tập tiểu cầu như liều cao mà ít gây tai biến chảy máu. Weksler và cs (1992) thấy liều aspirin rất thấp 40 - 80 mg/ngày đã ức chế 77 - 95% sự hình thành thromboxan A_2 của tiểu cầu trong khi chỉ ức chế 35 - 38% sự hình thành prostacyclin của nội mạc thành mạch. Nghiên cứu Dutch TIA (1991) trên 3.131 bệnh nhân bị cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ nhẹ phân ra dùng carbaspirin 30 mg hoặc 283 mg/ngày không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ giảm đột quỵ giữa 2 nhóm. 2 nghiên cứu SALT *(Swedish Aspirin Low- dose Trial, 1991)* trên 1.360 bệnh nhân có cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ nhẹ, SAPAT *(Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial, 1992)* trên 2.035 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực ổn định cùng dùng aspirin liều 75 mg/ngày vs placebo trong khoảng 50 tháng cho thấy aspirin đủ hiệu lực làm giảm 18% đột quỵ và tử vong trong nghiên cứu đầu, 34% tai biến tim trong nghiên cứu sau. Hội Tim Hoa kỳ trong một khuyến cáo gần đây cũng cho thấy "*mặc dàu còn nhiều tranh cãi về liều tối ưu của aspirin để phòng đột quỵ, hiện nay vẫn chưa có một bằng chứng thuyết phục nào cho thấy liệu liều cao hay liều thấp có hiệu quả hơn*". Liều thấp ít gây tác dụng phụ hơn, ít gây chảy máu, lại làm cho sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân tốt hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Trong điều trị tình trạng có huyết khối cấp tính như cơn đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim cấp tính, cơn thiếu máu não thoáng qua ..., liều trong ngày đầu phải cao hơn để có hiệu lực chống kết tập tiểu cầu nhanh, kịp thời và đủ vì lúc này tiểu cầu đang được hoạt hóa mạnh; người ta thường khởi đầu với liều 250 - 500 mg/ngày (thông thường 325 mg), nhai trong miệng để có tác dụng sớm, rồi sau đó mới dùng liều thấp ≤100 mg/ngày, uống để duy trì.

Nên hòa tan thuốc trong nước, uống sau bữa ăn để tránh kích ứng niêm mạc dạ dày. Có một dạng aspirin được bào chế chỉ hấp thu trong ruột (aspirin pH8) thích hợp cho bệnh nhân có bệnh ở dạ dày.

- Không được ngừng đột ngột aspirin cũng như các chất chống kết tập tiểu cầu khác. Một số nghiên cứu cho thấy ngay cả việc ngừng thuốc chống kết tập tiểu cầu trước khi phẫu thuật (tuy là bắt buộc) cũng có thể làm tình trạng đông máu vượng lên và gây tai biến huyết khối nguy hiểm: Collet (2004) thấy nguy cơ huyết khối xảy ra từ ngày thứ 9 sau khi ngừng thuốc tương ứng với thời gian sống của tiểu cầu và phục hồi chức năng tiểu cầu, có mối tương quan giữa ngừng aspirin và sự xuất hiện tai biến huyết khối trong mạch vành, ngừng các chất chống kết tập tiểu cầu là nguyên nhân của khoảng 5% số lần vào viện vì hội chứng mạch vành cấp và là yếu tố dự báo độc lập về tử vong trong 1 tháng (OR = 2,05, 95% CI 1,08-3, 89, p = 0,03), về tử vong hay nhồi máu cơ tim trong 1 tháng (OR = 3,2, p <0,01) *(Int. J. Cardiol. 2000. 76: 257-8)*. Kaluza (2000) thấy việc ngừng tạm thời các chất chống kết tập tiểu cầu để phẫu thuật sau can thiệp vành có đặt stent 1 tháng vẫn có nguy cơ gây tử vong do huyết khối trong stent ở 25% số bệnh nhân *(Consensus 2004. 2: 6-10)*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chú ý:

- Các thuốc tác động lên men P450 như barbiturat, phenitoin, rifampicin ... làm tăng chuyển hóa aspirin nên làm giảm hiệu lực của aspirin.

- Phối hợp với các chất kháng vitamin K dễ gây chảy máu, với methotrexat liều cao dễ gây độc, với các chất sulfamid hạ đường máu càng làm hạ glucose máu.

- Rượu, corticoid và các chất chống viêm không steroid làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày.

- Aspirin làm giảm bài tiết urat nên làm giảm hiệu lực của sulfinpyaon và probenecid.

*** Tương tác với các chất ức chế men chuyển:** việc sử dụng đồng thời aspirin với các chất ức chế men chuyển đã được một số tác giả chứng minh là không có lợi: Nguyen, Aursnes và cs khi phân tích nghiên cứu CONSENSUS II trên các bệnh nhân có nhồi máu cơ tim cấp có nhận xét enalapril có liên quan đến việc giảm tử vong ở tháng thứ 6 cho các bệnh nhân không dùng cùng aspirin từ đầu và tử vong tăng ở các bệnh nhân dùng cùng aspirin (p = 0,047) *(Am. J. Cardiol. 1997, 79: 115-9)*. Al-Khadra và cs phân tích các nghiên cứu SOLVD trên các bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái thấy mặc dù cả enalapril lẫn aspirin đều làm giảm nguy cơ tử vong nhưng ở nhóm bệnh nhân được dùng phối hợp cả 2 thuốc này thì hiệu lực lại không bằng nhóm chỉ dùng enalapril không có aspirin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê *(J. Am. Coll. Cardiol. 1998. 31: 419-25)*. Guazzi và cs (1998) thấy ở bệnh nhân tăng huyết áp vừa và nặng đang dùng enalapril 20 mg x 2 lần/ngày, nếu cho phối hợp aspirin 300 mg/ngày thì hiệu lực hạ áp giảm ≥20%, nhưng nếu chỉ cho aspirin 100 mg/ngày thì không thấy hiện tượng đó *(Clin. Pharmacol. Ther. 1998. 63: 79-86)*. Các tác giả cho rằng, các chất ức chế men chuyển làm cho bradykinin không bị thoái giáng, nồng độ bradykinin tăng sẽ hoạt hóa phospholipase A_2 làm tế bào nội mạc thành mạch tăng tổng hợp prostacyclin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

giãn mạch; cơ chế tác động của aspirin là ức chế hoạt tính cyclo-oxygenase nên đã ngăn cản sự hình thành prostacyclin ở các tế bào nội mạc, như vậy aspirin đối lập với các tác dụng phụ thuộc bradykinin của các chất ức chế men chuyển nên dã làm giảm hiệu lực của các thuốc đó.

DIPYRIDAMOL

Dipyridamol là chất ức chế men phosphodiesterase, men này chịu trách nhiệm thoái giáng AMP vòng (AMPc) thành AMP, hậu quả là làm tăng nồng độ AMPc dẫn đến giảm phóng thích Ca^{++} từ các cấu trúc trong tiểu cầu, giãn các protein co tiểu cầu và làm cho tiểu cầu trở về dạng hình đĩa, ở dạng này tiểu cầu mất khả năng kết tập. Hình như dipyridamol cũng còn có tác dụng bảo vệ nội mạc thành mạch và kéo dài đời sống của tiểu cầu đã bị ngắn lại trên những bệnh nhân mang van tim nhân tạo.

Biệt dược: *Persantin, Curantyl,* viên 25 - 75 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa.
- Liên kết với protein huyết tương tới 99%.
- Chuyển hóa tại gan và đào thải chủ yếu qua mật.
- Thời gian bán thải 3 - 11 giờ.

Tính chất dược lý

- Do khả năng chống kết tập tiểu cầu nên dipyridamol có tác dụng dự phòng huyết khối. In vitro, tác dụng này thấy rất rõ với sự có mặt của hồng cầu. Trên người tình nguyện, liều 150 - 200 mg đủ để làm giảm kết tập tiểu cầu với ADP hoặc collagen sau 1 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Dipyridamol còn làm giãn mạch vành thông qua adenosin (adenosin là một chất gây giãn mạch) do tác dụng ức chế men adenosin-desaminase làm tăng nồng độ adenosin ngoại bào nên trong các thập kỷ 60 - 80 của thế kỷ trước đã được coi như một trong các thuốc điều trị bệnh mạch vành.

Tác dụng phụ

- Đoi khi có đau đầu, bừng nóng mặt, hạ huyết áp do thuốc làm giãn mạch.

- Có thể có nổi mẩn, nôn mửa, ỉa lỏng.

Chỉ định

- Dự phòng huyết khối - nghẽn mạch.

Một số nghiên cứu đã được tiến hành với dipyridamol nhưng hiệu lực của thuốc chưa rõ ràng như với aspirin:

- Fitzgerald (1987) phân tích 118 nghiên cứu tiến hành với dipyridamol chưa thấy rõ hiệu lực chống huyết khối của thuốc khi được dùng đơn thuần.

- Trong dự phòng bậc 2 sau nhồi máu cơ tim, nghiên cứu PARIS I *(Persantine - Aspirin Reinfarction Study, 1980)* trên 2.026 bệnh nhân, thấy tử vong sau 41 tháng giảm ở nhóm dùng aspirin đơn thuần và nhóm aspirin + dipyridamol nhưng sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu PARIS II (1986) trên 3.128 bệnh nhân, theo dõi 23,4 tháng, khẳng định phối hợp 2 thuốc làm giảm tai biến mạch vành 30% ở năm đầu, 24% ở cuối thời kỳ nghiên cứu so với placebo, riêng tử vong thấy có giảm nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê; trong nghiên cứu này không có nhóm dùng aspirin đơn thuần nên khó có thể kết luận lợi ích là do aspirin hay dipyridamol, hay cả 2 thuốc.

- Trong dự phòng bậc 2 sau thiếu máu não, một nghiên cứu đa trung tâm ở Bắc Mỹ *(American - Canadian Collaborative Study Group, 1985)* trên 890 bệnh nhân phân ra dùng aspirin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

và aspirin + dipyridamol, theo dõi trung bình 2 năm, kết luận giảm tái phát của tai biến mạch não là do aspirin, chưa rõ vai trò của dipyridamol.

. Sau phẫu thuật làm cầu nối chủ - vành hoặc sau nong vành, các nghiên cứu cũng chưa kết luận được lợi ích của dipyridamol dùng đơn thuần (Lembo, 1990) mặc dàu trong một nghiên cứu, Sanz và cs (1990) thấy tỷ lệ tai biến tắc nghẽn cầu nối với phối hợp aspirin + dipyridamol là 24,3%, với aspirin đơn thuần là 27,1% và với placebo là 33%.

Xu hướng chung hiện nay là nên dùng dipyridamol phối hợp với aspirin, nếu không có chống chỉ định với aspirin. Dipyridamol còn được dùng trong nghiệm pháp gắng sức bằng thuốc để làm xạ hình tưới máu cơ tim và siêu âm gắng sức trong chẩn đoán bệnh mạch vành.

Chống chỉ định

- Khi có trụy tim mạch, hạ huyết áp.

Không dùng cho phụ nữ có thai.

Liều và cách dùng

- Uống 75 - 150 mg mỗi ngày chia làm 2 lần.

TRIFUSAL

Trifusal có cấu trúc gần với aspirin (nhưng không phải là dẫn chất salicylat) cũng là một chất chống kết tập tiểu cầu.

Biệt dược: *Disgren,* nang 300 mg.

Dược động học

- Vào trong máu, thuốc được nhanh chóng thủy phân và

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính HTB (2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid).

- Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được sau 1 giờ, của HTB sau 5 giờ. Khả dụng sinh học trên động vật từ 83 đến 100%.

- Thuốc được đào thải qua thận.

- Thời gian bán thải của trifusal là 30 phút, của HTB là 35 giờ.

Thuốc bắt đầu có tác dụng 2 giờ sau khi uống.

Tính chất dược lý

Các nghiên cứu cho thấy trifusal và chất chuyển hóa HTB đã làm tiểu cầu không kết tập được thông qua các cơ chế sau:

- Ức chế đặc hiệu men cyclo-oxygenase của tiểu cầu như aspirin nhưng ít ảnh hưởng đến prostacyclin của tế bào nội mạc.

- Tác động đến men phosphodiesterase làm cản trở sự thoái giáng của AMPc trong tiểu cầu và tế bào nội mạc: nồng độ AMPc tăng sẽ ngăn chặn việc phóng thích ion Ca^{++} trong tiểu cầu và làm giảm hoạt hóa thụ thể GP IIb/IIIa, cản trở sự tương tác giữa tiểu cầu và tế bào nội mạc.

Trifusal còn có một số tác dụng dược lý khác:

- Làm tăng tổng hợp NO ở bạch cầu đa nhân trung tính, cải thiện chức năng của nội mạc thành mạch (Lopez Farré và cs, 1998).

- Can thiệp vào quá trình viêm như ức chế men cyclo-oxygenase typ 2 (COX-2), ngăn cản sự hoạt hóa yếu tố sao chép nhân NF-κB tạo ra các yếu tố trung gian gây viêm như các phân tử kết dính VCAM-1, các cytokin (IL-1, IL-6, TNF-α) ...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống kết tập tiểu cầu, chống viêm, cải thiện chức năng nội mạc là có lợi ích đặc biệt trong điều trị hội chứng mạch vành cấp cũng như khi can thiệp tái tưới máu.

Tác dụng phụ

- Ít gây chảy máu như aspirin.

- Có thể thấy đau đầu, buồn nôn, đầy bụng, táo bón hoặc ỉa chảy, các biểu hiện này mất đi sau vài ngày.

Chỉ định

- Dự phòng huyết khối - nghẽn mạch.

Trifusal đã được dùng trong cơn đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim, phòng ngừa tắc các đoạn mạch ghép, tắc tĩnh mạch sâu, nhồi máu phổi. Đã có một số nghiên cứu với trifusal:

- Nghiên cứu của Plaza và cs (1993) trên 289 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định dùng trifusal 900 mg/ngày so sánh với placebo trong 6 tháng, cho thấy thuốc làm giảm 65,8% nguy cơ nhồi máu cơ tim không tử vong (4,2% vs 12,3%, p = 0,013) tuy chưa thấy sự khác biệt về tử vong chung và nhu cầu can thiệp tái tưới máu *(Cardiology 1993. 82: 388-98).*

- Nghiên cứu TIM *(Trifusal in Myocardial Infarction, 2000)* trên 2.124 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp, ngoài các thuốc quy ước, các bệnh nhân được phân ra dùng ngay trong 24 giờ đầu trifusal 600 mg/ngày hoặc aspirin 300 mg/ngày trong 35 ngày, kết quả cho thấy về tiêu chí chung là tử vong, tái phát nhồi máu cơ tim, đột quỵ và can thiệp tái tưới máu thì ở nhóm dùng trifusal thấy giảm 11,8% so với nhóm dùng aspirin tuy sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa (9,06% vs 10,15%, p = 0,582), đồng thời giảm 63% đột quỵ không tử vong (0,5% vs 1,03%, p = 0,033). Phân tích số bệnh nhân được dùng các thuốc tiêu huyết khối thì rt-PA + trifusal ít gây chảy máu não hơn rt-PA +

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

aspirin (0% vs 1,6%, p = 0,01) nhưng không có sự khác biệt khi dùng streptokinase với trifusal hay với aspirin.

- Nghiên cứu TAPIRSS *(Trifusal vs ASA for the Prevention of Infarction: a Randomized Stroke Study)* trên 429 bệnh nhân đã có đột quỵ do thiếu máu não phân ra dùng trifusal 600 mg/ngày so sánh với aspirin 325 mg/ngày trong 1 - 2 năm, kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 loại thuốc về nguy cơ tái phát đột quỵ, nhồi máu cơ tim, tử vong do tim mạch nhưng nhóm trifusal ít bị tai biến chảy máu hơn (2,8% vs 8,3%, p = 0,013) kể cả chảy máu nặng (0,5% vs 3,2%, p = 0,068). Nghiên cứu TACIP *[Trifusal Aspirin Cerebral Infarction Prevention)* trên 2.107 bệnh nhân cũng sau đột quỵ thiếu máu não phân ra dùng trifusal so sánh với aspirin với liều như trong nghiên cứu trên, theo dõi 3 năm, cũng cho kết quả tương tự.

Chống chỉ định

- Tiền sử loét dạ dày tá tràng.

- Thể địa dễ chảy máu.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận, suy gan. Hiện chưa có đủ thông tin về việc dùng thuốc cho phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Liều và cách dùng

- Liều dự phòng: 1 viên nang/ngày hoặc 1 viên nang mỗi 2 ngày, uống sau bữa ăn.

- Liều điều trị: 2 viên nang/ngày. Có thể dùng liều tấn công 3 viên nang/ngày.

Chú ý :

- Trifusal hiệp đồng tác dụng với các thuốc chống đông máu, làm tăng tác dụng của thuốc hạ glucose máu đường uống.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CILOSTAZOL

Cilostazol là dẫn chất của cilostamid (2-oxoquinolon) được phát hiện có khả năng chống kết tập tiểu cầu.

Biệt dược: *Cilotal, Pletal.*

Cơ chế tác động

Cilostazol ức chế hoạt tính của men adenosin phosphodiesterase III của tiểu cầu và tế bào cơ trơn thành mạch, qua đó làm tăng nồng độ AMPc trong tế bào. Tại tiểu cầu, tăng AMPc sẽ ức chế hình thành thromboxan A_2 và cản trở tiểu cầu kết tập do ức chế các men phospholipase và cyclo-oxygenase; cilostazol ức chế cả kết tập tiểu cầu nguyên phát lẫn thứ phát đáp ứng với ADP, collagen, adrenalin và acid arachidonic. Tác động ức chế kết tập tiểu cầu mạnh hơn aspirin 10 - 30 lần.

Cilostazol còn làm giãn động mạch, hay được dùng trong điều trị bệnh tắc nghẽn động mạch ngoại vi do vữa xơ. Takahashi và cs (1992) trên thực nghiệm thấy thuốc ức chế sự phân chia và tăng trưởng các tế bào cơ trơn thành mạch của chuột in vitro. Cilostazol cũng đã được chứng minh làm tăng HDL-C, apoprotein AI và làm giảm triglycerid (Elam và cs, 1998) và không gây giảm bạch cầu.

Cilostazol có thời gian bán hủy huyết tương 10,5 ± 4,4 giờ sau khi uống.

Chỉ định

- Dự phòng huyết khối - nghẽn mạch.

Do cilostazol có hiệu lực ức chế tiểu cầu kết tập lại không làm giảm bạch cầu như ticlopidin nên một số tác giả đã thăm dò thuốc này thay thế ticlopidin:

- Nghiên cứu của Yoon và cs trên 296 bệnh nhân có động mạch vành bị hẹp ≥50% và có dấu hiệu thiếu máu cơ tim trên

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lâm sàng được can thiệp động mạch vành qua da, các bệnh nhân được phân ra làm 2 nhóm để dùng các thuốc chống kết tập tiểu cầu: nhóm 1 dùng cilostazol 200 mg + aspirin 100 mg, nhóm 2 dùng ticlopidin 500 mg + aspirin, các thuốc được dùng từ trước khi can thiệp 2 ngày và tiếp tục trong 30 ngày, riêng aspirin còn được dùng lâu dài; kết quả cho thấy đến ngày thứ 30, không thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm về tai biến tim mạch nặng (1,4% vs 2%, p >0,05), về huyết khối bán cấp trong stent (đều là 0,7%) và về biến chứng chảy máu (1,4% vs 2%, p >0,05); đặc biệt cilostazol không gây giảm bạch cầu (0 so với 1,3%). *(Am. J. Cardiol. 1999. 84: 1375-80).*

- Nghiên cứu của Park và cs trên 409 bệnh nhân có hẹp động mạch vành có chỉ định can thiệp động mạch vành qua da, các bệnh nhân được phân ra 2 nhóm dùng aspirin 200 mg + ticlopidin 500 mg hoặc aspirin + cilostazol 200 mg; aspirin được dùng lâu dài, ticlopidin trong 4 tuần, cilostazol trong 6 tháng; kết quả nghiên cứu cho thấy đến tháng thứ 6, tỷ lệ tái hẹp là 27% ở nhóm đầu, 22,9% ở nhóm sau (nhưng p >0,05), tổn thương ở nhóm đầu thấy lan toả hơn so với nhóm sau (54,2% so với 26,8%), không thấy khác biệt về các tai biến tim mạch và tử vong ở cả 2 nhóm; riêng với các bệnh nhân đái tháo đường, các tỷ lệ tái hẹp lần lượt là 50% và 21,7% (p <0,05) *(Am. J. Cardiol. 2000. 86: 499-503).*

- Nghiên cứu CREST *(Cilostazol for Restenosis Trial, 2003)* trên 507 bệnh nhân sau can thiệp động mạch vành qua da được phân ra dùng cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày so sánh với placebo trong 6 tháng, cả 2 nhóm được dùng kết hợp với aspirin và clopidogrel; kết quả cho thấy cilostazol làm giảm 39,5% nguy cơ tương đối của tái hẹp thể hiện trên đường kính tối thiểu MLD đo khi chụp mạch vành so với placebo (p = 0,0006 với tái hẹp trong đoạn tổn thương, p = 0,0038 với tái hẹp trong stent); kết quả càng rõ trên các bệnh nhân có bệnh đái tháo đường typ 2 kèm theo (p = 0,0108).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cilostazol cũng được dùng trong điều trị cơn khập khiễng cách hồi: nghiên cứu của Thompson và cs (2002) trên 2.702 bệnh nhân có chứng khập khiễng cách hồi cho thấy thuốc làm gia tăng 50% khoảng cách đi bộ tối đa và làm giảm đau 67%, cải thiện chất lượng cuộc sống, không thấy có sự khác biệt về kết quả giữa nam và nữ, giữa người trẻ và người già, giữa người có hay không có bệnh đái tháo đường.

TICLOPIDIN

Ticlopidin là một dẫn chất thienopyridin có khả năng ức chế mạnh tiểu cầu kết tập.

Biệt dược: *Ticlid, Tikleen,* viên 250 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu tốt và nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 giờ.

- Liên kết với protein huyết tương tới 90%, chuyển hóa chính ở gan, một số chất chuyển hóa còn có hoạt tính.

- Thời gian bán thải 24 - 33 giờ. Bằng thăm dò phóng xạ thấy 50 - 60% chất phóng xạ trong nước tiểu, 23 - 30% trong phân.

Với liều 250 mg x 2 lần/ngày thì nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau 7 - 10 ngày, tác dụng chống kết tập tiểu cầu tối đa đã thấy từ ngày 5 đến 8.

Tính chất dược lý

Ticlopidin tác động vào các thụ thể ở màng tiểu cầu phụ thuộc ADP làm cản trở mối liên kết giữa fibrinogen với các tiểu

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cầu. Ticlopidin không tác động đến men cyclo-oxygenase như aspirin và cũng không thấy có vai trò của AMPc tiểu cầu. Như vậy thuốc chỉ ức chế tiểu cầu kết tập và hoạt hóa. Ngoài ra vì thuốc cũng ức chế tác động của ADP phóng thích từ các hạt của tiểu cầu và ức chế sự phóng thích của các hạt này nên cũng ức chế sự kết tập của tiểu cầu thông qua những chất kích hoạt khác như các đồng dạng của thromboxan A_2, yếu tố PAF, collagen và thrombin nồng độ thấp.

Tác dụng ức chế của ticlopidin với tiểu cầu là không hồi phục, sau khi ngừng thuốc còn kéo dài 5 - 7 ngày là thời gian cần thiết để hình thành lớp tiểu cầu mới.

Với liều điều tri, ticlopidin ức chế 50 - 70% sự kết tập tiểu cầu với ADP; liều thấp hơn thì hiệu lực ức chế đó giảm. Ticlopidin (và cả clopidogel) kéo dài thời gian chảy máu và thời gian co cục máu gấp 1,5 - 2 lần so với trước.

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, ỉa lỏng.

- Dị ứng thuốc: ngứa, nổi mẩn, nổi ban ở da, đôi khi có tăng các men gan và viêm gan thể ứ mật.

- Giảm bạch cầu (2 - 4%), giảm tiểu cầu (0,01%) xảy ra trong 3 tháng đầu dùng thuốc, hiếm gặp giảm sản tủy xương; chảy máu nhẹ (10%); tăng nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân được phẫu thuật tim mở.

- Làm tăng cholesterol, triglycerid, LDL, VLDL máu trong những tháng đầu dùng thuốc.

Chỉ định

- Dự phòng huyết khối - nghẽn mạch sau một tai biến mạch máu (tai biến mạch não, mạch vành hoặc cơn khập khiễng cách hồi ...).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Khi can thiệp mạch vành qua da (nong và đặt stent), phẫu thuật làm cầu nối chủ - vành ...).

Một số nghiên cứu đã được tiến hành với ticlopidin:

- Nghiên cứu CATS *(Canadian American Ticlopidine Study, 1989)* trên 1.072 bệnh nhân sau đột quỵ do thiếu máu não 1 tuần đến 4 tháng được dùng ticlopidin 250 mg x 2 lần/ngày so sánh với placebo trong 3 năm, cho thấy thuốc đã làm giảm 30,2% (10,8% vs 15,3%, p = 0,006) nguy cơ tái phát đột quỵ, nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch; nếu tính riêng đột quỵ và tử vong do tai biến này thì thuốc làm giảm được 33,5% nguy cơ (7,8% vs 11,4%, p = 0,008). Kết quả tương tự cũng thấy trong nghiên cứu TASS *(Ticlopidine Aspirin Stroke Study, 1989)* trên 3.069 bệnh nhân có thiếu máu não lâm thời và nghiên cứu STIMS *(Swedish Ticlopidine Multicentre Study, 1990)* trên 687 bệnh nhân có cơn khập khiễng cách hồi.

- Nghiên cứu STARS *(Stent Anticoagulation Regimen Study, 1998)* trên 1.652 bệnh nhân đã được can thiệp động mạch vành qua da phân ra dùng (1) phối hợp aspirin 325 mg + ticlopidin 250 mg x 2 lần/ngày, (2) phối hợp aspirin + coumadin (một thuốc kháng vitamin K) với INR 2 - 2,5 và (3) aspirin đơn thuần; kết quả cho thấy phối hợp aspirin + ticlopidin có hiệu quả hơn hẳn phối hợp aspirin + coumadin và aspirin đơn thuần trong việc làm giảm các biến cố sau đặt stent bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim, can thiệp tái tưới máu khẩn cấp, huyết khối trong stent (các tỷ lệ biến cố lần lượt là 0,6%, 2,4% và 3,6%).

- Nghiên cứu ISAR *(Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen, 1997)* trên 517 bệnh nhân tuổi trung bình 61 được phân ra dùng ticlopidin 250 mg x 2 lần/ngày hoặc phenprocoumon (một thuốc kháng vitamin K) với INR 3,5 - 4,5 trong 4 tuần, các bệnh nhân đều được dùng thêm aspirin; kết

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

quả cho thấy ticlopidin làm giảm tiêu chí chính là tử vong tim, nhồi máu cơ tim và tái tưới máu khẩn cấp so với kháng vitamin K (1,6% vs 6,2%, p = 0,01), làm giảm tỷ lệ hẹp trong stent (0,8% vs 5,4%, p = 0,004); tuy nhiên đến tháng thứ 6 thì tỷ lệ hẹp lại của 2 nhóm không khác biệt.

- Hai nghiên cứu khác FANTASTIC *(Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidin after Stent Implantation, 1998)* trên 473 bệnh nhân và nghiên cứu MATTIS *(Multicenter Aspirin and Ticlopidin Trial after Intracoronary Stenting, 1998)* trên 350 bệnh nhân lại thấy tần suất các tai biến trong 1 tháng và 6 tháng sau đặt stent cho thấy không khác biệt giữa 2 nhóm dùng các phối hợp thuốc đó.

Tuy vậy tất cả các nghiên cứu đều cho thấy phối hợp aspirin + ticlopidin có hiệu quả ngừa huyết khối sau đặt stent cao hơn hoặc ít nhất cũng bằng phối hợp aspirin + kháng vitamin K, trong khi biến chứng chảy máu lại ít hơn.

Do có các tác dụng phụ đòi hỏi phải theo dõi chặt chẽ: chảy máu (1,2% trong nghiên cứu ISAR, 2,2% trong nghiên cứu STARS, 3,6% trong nghiên cứu FANTASTIC), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng men gan (4,4% trong nghiên cứu CATS), xu hướng chung cho rằng nên dành ticlopidin cho bệnh nhân không dùng được aspirin.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc.
- Suy gan
- Thể địa chảy máu hoặc dễ chảy máu
- Đang có hoặc trong tiền sử có giảm bạch cầu, tiểu cầu.

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng 250 mg x 2 lần/ngày trong bữa ăn.

Giảm liều khi bệnh nhân bị suy thận.

Trong khi dùng thuốc phải kiểm tra các tế bào máu, thông thường 2 tuần 1 lần trong 3 tháng đầu. Ngừng thuốc khi bạch cầu <1,5 G/l, tiểu cầu <100 G/l, trước khi phẫu thuật 10 ngày.

Chú ý:

- Không dùng cùng với các thuốc chống viêm không steroid, các chất chống đông và chống kết tập tiểu cầu khác kể cả aspirin vì nguy cơ chảy máu.

- Thận trọng khi dùng cùng với:

. Carbamazepin và theophyllin vì làm tăng nồng độ 2 chất này trong huyết tương.

. Digoxin vì làm giảm nồng độ digoxin trong huyết tương.

. Cimetidin vì làm giảm độ thanh thải của ticlopidin, do đó tăng nguy cơ chảy máu.

CLOPIDOGREL

Clopidogrel là dẫn chất thienopyridin, có cấu trúc hóa học giống ticlopidin, cũng có tác dụng chống kết tập tiểu cầu nhưng ít có tác dụng phụ hơn.

Biệt dược: *Plavix,* viên 75 mg.

Dược động học

- Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, không bị tác động của thức ăn hoặc các chất kháng acid. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 1 giờ. Khả dụng sinh học không chịu ảnh hưởng của thức ăn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thuốc được gan chuyển hóa mới có tác dụng, chất chuyển hóa chính thấy trong máu là SR 26334 là một dẫn chất acid carboxylic không có hoạt tính; chất chuyển hóa có hoạt tính chưa được biết rõ.

- Thuốc được đào thải cả trong nước tiểu và trong phân.

- Thời gian bán thải vào khoảng 8 giờ.

Clopidogrel bắt đầu có tác dụng sau 2 giờ, kéo dài 48 giờ.

Tính chất dược lý

Cơ chế tác động của clopidogrel tương tự như với ticlopidin: clopidogrel ức chế chọn lọc và không hồi phục mối liên kết giữa các thụ thể ở màng tiểu cầu phụ thuộc ADP và fibrinogen làm cho các tiểu cầu không kết dính với nhau được.

Các nghiên cứu trên mô hình súc vật thực nghiệm thấy clopidogrel chỉ tác động sau khi được gan chuyển hóa, tác dụng chống kết tập tiểu cầu, dự phòng huyết khối cả ở động mạch và tĩnh mạch mạnh hơn ticlopidin, kéo dài nhiều ngày sau khi ngừng thuốc. Trên người, các nghiên cứu cho thấy liều clopidogrel 75 mg/ngày có hiệu lực chống tiểu cầu kết tập tương đương như liều ticlopidin 250 mg x 2 lần/ngày.

Tác dụng phụ

Nói chung ít tác dụng phụ hơn ticlopidin:

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa lỏng.

- Nổi mẩn da

- Chảy máu (0,49%) ít hơn aspirin.

- Có thể thấy giảm tiểu cầu (0,1%).

Chỉ định

Chỉ định như với ticlopidin.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Có một số nghiên cứu với clopidogrel:

- Nghiên cứu CAPRIE *(Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events, 1996)* trên 19.185 bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch kể cả đột quỵ do thiếu máu não, bệnh tắc nghẽn động mạch chi được phân ra dùng clopidogrel 75 mg/ngày hoặc aspirin 325 mg/ngày theo dõi trung bình 1,9 năm (1 - 3 năm) thấy clopidogrel làm giảm được 8,7% nguy cơ chung về đột quỵ thiếu máu não, nhồi máu cơ tim và tử vong tim mạch mỗi năm so với aspirin (5,32% vs 5,83%, p = 0,043); tính riêng đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim thì sự khác biệt chưa rõ nhưng tính riêng về bệnh tắc nghẽn động mạch chi dưới thì tỷ lệ giảm nguy cơ hàng năm là 23,8% (3,71% vs 4,86%, p = 0,0028). Về tai biến chảy máu, chảy máu dạ dày - tá tràng là 0,52% so với 0,72% của aspirin, chảy máu trong sọ là 0,33% so với 0,47% nhưng sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê.

- Nghiên cứu CLASSICS *(Clopidogel Aspirin Stent International Cooperative Study, 2000)* trên 1.020 bệnh nhân mới được can thiệp động mạch vành qua da thành công (TIMI độ 3) được phân ra dùng: (1) clopidogrel liều nạp 300 mg/ngày sau đó 75 mg/ngày (2) clopidogrel 75 mg/ngày (3) ticlopidin 250 mg x 2 lần/ngày, các bệnh nhân đều được dùng thêm aspirin, kết quả cho thấy sau 28 ngày, tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim và nhu cầu can thiệp lại mạch vành tương tự như nhau (lần lượt 1,2%, 1,6% và 0,9%), tỷ lệ các biến chứng chảy máu, giảm bạch cầu, tiểu cầu và phải ngừng thuốc sớm do tác dụng phụ của nhóm ticlopidin cao hơn so với 2 nhóm clopidogrel (9,1%, p 4,6%, p = 0,005).

- Nghiên cứu CURE *(Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events, 2001)* trên 12.562 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh lên được dùng các thuốc quy ước đồng thời phân ra dùng thêm clopidogrel 300 mg ngày đầu, sau đó 75 mg/ngày trong 3 - 12 tháng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

so sánh với placebo, tất cả đều được dùng thêm aspirin, kết quả cho thấy clopidogrel làm giảm được tiêu chí chính bao gồm tử vong do tim, nhồi máu cơ tim và đột quỵ so với placebo (9,3% vs 11.4%, p <0,001) nhưng biến chứng chảy máu nặng thấy nhiều hơn (3,7% vs 2,7%, p = 0,001).

- Nghiên cứu COMMIT *(Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial, 2005)* tiến hành trên 45.852 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp để thăm dò hiệu lực của clopidogrel và metoprolol; riêng với clopidogrel, các bệnh nhân được phân ra dùng liều 75 mg/ngày so sánh với placebo trong thời gian nằm viện hoặc đủ 4 tuần, tất cả đều được dùng thêm aspirin 162 mg/ngày; kết quả cho thấy clopidogrel làm giảm được 9% tiêu chí chính là tử vong, nhồi máu cơ tim tái phát và đột quỵ so với placebo (0,2% vs 10,1%, p = 0,002), 7% tử vong chung (7,5% vs 8,1%, p = 0,03); tai biến chảy máu xảy ra như nhau; lợi ích của thuốc không phụ thuộc vào giới, độ tuổi, thời gian từ khi có triệu chứng, có dùng thuốc tiêu huyết khối hay không ...

- Trong bệnh mạch não, nghiên cứu MATCH *(2004)* đánh giá hiệu lực và tính an toàn của clopidogrel 75 mg + aspirin 75 mg so với clopidogrel đơn thuần trên 7.540 bệnh nhân có tuổi trung bình 66 đã có thiếu máu não lâm thời (21%) hoặc nhồi máu não (79%) và nhiều yếu tố nguy cơ khác (78,2% bị tăng huyết áp, 68,4% bị đái tháo đường, 56% có tăng cholesterol máu, 47% hút thuốc lá) theo dõi trung bình 17,5 tháng; kết quả cho thấy phối hợp 2 thuốc chống kết tập tiểu cầu đã làm giảm 6,4% tuy chưa đủ ý nghĩa thống kê (15,7% vs 16,73%, p = 0,244); tai biến chảy máu là 2,6% vs 1,3% (p = 0,001), riêng chảy máu nặng là 1,9% vs 0,6%, p = 0,0001); các tác giả kết luận chưa đủ bằng chứng để dùng nhất loạt và kéo dài 2 thuốc chống kết tập tiểu cầu cho các bệnh nhân có thiếu máu não lâm thời và nhồi máu não mới vì chưa thấy rõ lợi ích và có nhiều tai biến chảy máu, có lẽ chỉ nên dùng 2 thuốc này trong vòng 12 tháng cho các bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp và cho các bệnh nhân mang stent *(Cardinale 2004. 6: 38-39)*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Gần đây, một số tác giả nói đến tình trạng *kháng clopidogrel* vì thấy có tới 5 - 10% số bệnh nhân đang dùng thuốc này vẫn có huyết khối tái phát gây tắc mạch và kiểm tra thấy thuốc không hoặc tác động rất ít đến độ kết tập tiểu cầu.

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng 75 mg/ngày, uống 1 lần.

Nên ngừng clopidogrel 5 ngày trước khi làm phẫu thuật cầu nối chủ - vành để tránh tai biến chảy máu, ngừng dưới thời gian đó dễ có tai biến này.

Chú ý:

- Tương tác thuốc như với ticlopidin.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ CÁC THỤ THỂ GP IIb/IIIa CỦA TIỂU CẦU

Các chất ức chế các thụ thể GP IIb/IIIa là các chất tác động đến chặng cuối cùng của kết tập tiểu cầu ngăn cản các tiểu cầu kết dính với nhau, các chất ức chế này có hiệu lực mạnh hơn và nhanh hơn các chất chống kết tập tiểu cầu kinh điển.

Khi tiểu cầu được hoạt hóa, các thụ thể GP IIb/IIIa liên kết với các protein kết dính như fibrinogen, yếu tố von Willebrand, vibronectin hay fibronectin, các protein này đều có một chuỗi peptid chung RGD (arginin-glycin-acid aspartic) để gắn với các thụ thể. Các thụ thể của GP IIb/IIIa thuộc về họ integrin nhưng chỉ có ở tiểu cầu và tiểu cầu mẹ, mỗi tiểu cầu có khoảng 80.000 thụ thể, khi liên kết với fibrinogen và yếu tố von Willebrand sẽ làm cho các tiểu cầu kết dính với nhau, khởi đầu quá trình đông máu. Để việc ức chế tiểu cầu kết dính đạt yêu cầu, các nghiên cứu cho thấy cần phải can thiệp vào 80% số thụ thể này.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phân loại các chất thụ thể GP IIb/IIIa

Bảng 8.5. Phân loại các chất ức chế thụ thể GP Iib/IIIa

	Các chất ức chế không chọn lọc	Các chất ức chế chọn lọc
Tên thuốc	abciximab	eptifibatid, lamifiban tirofiban, xemilofiban
Cấu trúc	kháng thể đơn clôn	peptid hoặc chất tương tự
Thời gian bán hủy	vài phút	vài phút
Liên kết với thụ thể GP IIb/IIIa	liên kết không hồi phục	ức chế cạnh tranh
Chiếm vị trí của thụ thể GP IIb/IIIa	nhiều ngày	Giờ
Tính đặc hiệu	không chọn lọc	chọn lọc

Các chất ức chế thụ thể GP IIb/IIIa được phân ra thành 2 loại:

- *Các chất ức chế không chọn lọc* như các kháng thể đơn clôn abciximab. Mối liên kết của abciximab với các thụ thể GP IIa/IIIb là vĩnh viễn, không hồi phục và chức năng kết dính tiểu cầu chỉ trở lại khi có các thụ thể mới của các tiểu cầu đó hoặc với các thụ thể của các thế hệ tiểu cầu mới từ tủy xương ra, thường vào khoảng 15 ngày, dài hơn đời sống của một tiểu cầu.

- *Các chất ức chế chọn lọc* như eftifibatid, tirofiban, lamifiban, xemilofiban, sibrafiban; 2 chất sau được dùng theo đường uống. Khác với abciximab, liên kết của các chất này với các thụ thể GP IIa/IIIb là liên kết cạnh tranh, khi ngừng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

truyền, nồng độ các chất trong huyết thanh giảm nhanh và hiệu lực ức chế tiểu cầu kết tập cũng giảm.

1. Các kháng thể đơn clôn: abciximab *(ReoPro)*

Thế hệ đầu tiên của các chất ức chế các thụ thể GP IIb/IIIa là các kháng thể đơn clôn 7M3 (từ chuột) có khả năng liên kết với các thụ thể đó để ngăn cản sự liên kết của các thụ thể với fibrinogen không cho các tiểu cầu kết dính với nhau. Để làm giảm bớt tác dụng phụ bất lợi do miễn dịch, người ta cũng đã làm thay đổi kháng thể, chỉ dùng mảnh Fab c7E3 (47.615 dalton) phối hợp với mảnh Fc của globulin miễn dịch của người, sản phẩm đó mang tên *abciximab*. Thuốc này được sử dụng sớm nhất, từ năm 1994. Vì là chất ức chế thụ thể GP IIb/IIIa không chọn lọc nên abciximab còn ức chế các integrin khác, đáng chú ý là vitronectin ($\alpha_v\beta_3$) của tiểu cầu, các tế bào nội mạc và tế bào cơ trơn thành mạch; vitronectin tham gia vào quá trình phát triển của tế bào nội mạc và tế bào cơ trơn gây tái hẹp sau nong vành.

Sau khi tiêm bolus tĩnh mạch 0,25 mg/kg, hơn 80% số thụ thể GP IIb/IIIa của tiểu cầu bị ức chế trong vòng 2 giờ, nếu tiếp tục truyền tĩnh mạch một liều nhỏ để duy trì thì hiệu lực ức chế có thể kéo dài tới 36 giờ sau khi ngừng truyền. Thời gian bán hủy ở giai đoạn đầu là <10 phút, ở giai đoạn sau là khoảng 30 phút.

Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành với abciximab:

- Trên mô hình thực nghiệm, các kháng thể này đã ức chế sự hình thành huyết khối tiểu cầu ở các tổn thương nội mạc động mạch vành chó và động mạch cảnh khỉ.

- Nghiên cứu EPIC *(Evaluation of c7E3 Fab for the Prevention of Ischemic Complications, 1994)* trên 2.099 bệnh nhân tuổi trung bình 61 có bệnh mạch vành có chỉ định can thiệp động mạch vành qua da (90%) hoặc can thiệp lấy mảng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

vữa xơ (directional atherectomy) (10%) được phân ra dùng (1) abciximab bolus 0,25 mg/kg đơn thuần tiêm trước khi can thiệp 5 - 10 phút (2) abciximab bolus 0,25 mg/kg sau đó truyền tĩnh mạch 10 µg/phút trong 12 giờ (3) placebo, các bệnh nhân còn được dùng thêm aspirin 325 mg/ngày và heparin không phân đoạn liều cao (bolus 10.000 - 12.000 IU sau đó truyền tĩnh mạch trong 12 giờ để giữ được TCA 1,5 - 2,5 lần so với chứng; kết quả cho thấy sau 1 tháng, abciximab bolus và truyền tĩnh mạch làm giảm được 35% tiêu chí chính bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim và nhu cầu can thiệp cấp cứu so với placebo (8,3% vs 12,8%, p = 0,008), sau 6 tháng làm giảm 23% (35,1% vs 27%, p = 0,001); với nhóm chỉ tiêm abciximab bolus đơn thuần thì tiêu chí chính tuy có giảm 10% so với placebo nhưng sự thay đổi chưa có ý nghĩa (11,5% vs 12,9%, p = 0,43); lợi ích thấy nhiều hơn với nhóm có cơn đau ngực không ổn định (tiêu chí chính đạt 4,8% so với 12,8% của placebo ở ngày thứ 30, p = 0,012); tuy nhiên tai biến chảy máu nặng ở nhóm 2 thấy nhiều hơn (14% vs 7%, p = 0,001)

- Nghiên cứu EPILOG *(Evaluation of PTCA to Improve Long-term Outcome by c7E3 GP IIb/IIIa receptor blockade, 1997)* trên 2.792 bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da dùng (1) abciximab bolus 0,25 mg/kg trước can thiệp sau đó truyền tĩnh mạch 0,125 µg/kg/phút trong 12 giờ) + heparin liều thấp (2) abciximab liều như trên + heparin liều chuẩn (3) heparin liều chuẩn, theo dõi trong 6 tháng; kết quả cho thấy ở ngày thứ 30, abciximab + heparin làm giảm tiêu chí chính bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim và tái tưới máu khẩn cấp so với heparin đơn thuần (5,2% của nhóm 1 vs 11,7% của nhóm 3, p <0,001; 5,4% của nhóm 2 vs 11,7% của nhóm 3, p <0,001), kết quả được duy trì sau ít nhất 1 năm; tỷ lệ tai biến chảy máu ở cả 3 nhóm gần như nhau (lần lượt 2%, 3,5% và 3,1%) nhưng ở nhóm 1, chảy máu nhẹ ít hơn, số bệnh nhân cần

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

truyền máu cũng ít hơn. Như vậy, khi phối hợp abciximab với heparin chỉ nên dùng liều thấp heparin để hạn chế tai biến chảy máu.

- Nghiên cứu CAPTURE (*C7E3-Fab Anti-Platelet Therapy in Unstable Refractory Angina, 1997)* trên 1.265 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định được can thiệp động mạch vành qua da dùng abciximab bolus tĩnh mạch 0,25 mg/kg sau đó truyền tĩnh mạch 10 µg/phút từ 18 - 24 giờ trước can thiệp và kéo dài 1 giờ sau can thiệp so sánh với placebo, các bệnh nhân được dùng aspirin và heparin đồng thời; kết quả cho thấy abciximab làm giảm 29% tiêu chí chính bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim, tái tưới máu khẩn cấp ở ngày thứ 30 (11,3% vs 15,9%, p <0,012) nhưng lợi ích về tái thông mạch không duy trì được đến tháng thứ 6; tai biến chảy máu nặng thấy nhiều hơn với abciximab (3,8% vs 1,9%, p 0,043).

- Nghiên cứu EPISTENT *(Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting, 1998)* trên 2.399 bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da, các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên vào 3 nhóm (1) stent + abciximab 0,25 mg/kg trước can thiệp 60 phút sau đó 0,125 µg/kg/phút (≤10 µg/phót) truyền tĩnh mạch trong 12 giờ (2) nong vành + abciximab với liều như trên (3) stent + placebo; các bệnh nhân đều được dùng aspirin, heparin, ticlopidin; sau 30 ngày, tiêu chí chính là tử vong, nhồi máu cơ tim và tái tưới máu khẩn cấp ở nhóm 3 là 10,9% trong khi ở nhóm 1 là 5,3% (p <0,001), ở nhóm 2 là 6,9% (p = 0,007); theo dõi đến tháng thứ 6, các tỷ lệ trên lần lượt là 11,4%, 5,6% (p <0,001) và 7,8% (p = 0,01)..

2. Eptifibatid *(Integrilin)*

Eptifibatid là một heptapeptid vòng tổng hợp có chuỗi peptid KGD (lysin-glycin-acid aspartic) chiếm chỗ của chuỗi RGD của fibrinogen; thuốc có tác dụng rất nhanh sau khi tiêm tĩnh mạch, thời gian bán hủy của thuốc là 1,5 - 2 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Một số nghiên cứu với eptifibatid:

- Nghiên cứu PURSUIT *(The Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy, 1997)* trên 10.948 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không Q được dùng (1) eftifibatid bolus tĩnh mạch 180 µg/kg sau đó truyền tĩnh mạch 1,3 µg/kg/phút (liều thấp) (2) eftifibatid bolus tĩnh mạch 180 µg/kg sau đó truyền tĩnh mạch 2 µg/kg/phút (liều cao) (3) placebo, theo dõi 30 ngày cho thấy các nhóm eftifibatid làm giảm đáng kể tiêu chí chung bao gồm tử vong và nhồi máu cơ tim so với placebo, thấy rõ ở giờ thứ 96 và duy trì trong 30 ngày (14,2% vs 15,7%, p = 0,04) và 6 tháng; vì liều cao vẫn tỏ ra an toàn nên các tác giả khuyến cáo nên bỏ liều thấp.

- Nghiên cứu IMPACT-II *(The Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Prevent Coronary Thrombosis, 1997)* trên 4.010 bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da cấp cứu, các bệnh nhân được chia làm 3 nhóm: (1) placebo, (2) eptifibatid tiêm bolus tĩnh mạch 135 µg/kg sau đó truyền tĩnh mạch liều thấp 0,5 mg/kg/phút trong 20 - 24 giờ, (3) eptifibatid tiêm bolus tĩnh mạch 135 µg/kg sau đó truyền tĩnh mạch liều cao 0,75 mg/kg/ phút trong 20 - 24 giờ, các bệnh nhân còn được dùng đồng thời aspirin và heparin; kết quả cho thấy sau 24 giờ, tiêu chí chính bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim và tái tưới máu khẩn cấp lại giảm 30% ở nhóm liều thấp và 35% ở nhóm liều cao so với placebo; sau 30 ngày các tỷ lệ đó lần lượt là 11,4%, 9,2% (p = 0,035) và 9,9% (p = 0,18); tai biến chảy máu nặng không thấy tăng với eftifibatid.

- Nghiên cứu ESPRIT *(Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy, 2003)* trên 2.064 bệnh nhân suy vành tuổi trung bình 62 được can thiệp động mạch vành qua da theo chương trình, các bệnh nhân được tiêm eftifibatid bolus tĩnh mạch 180 µg/kg, sau 10 phút

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lại cho tiêm bolus lần thứ hai cùng liều, đồng thời truyền tĩnh mạch liều 2 µg/kg bắt đầu ngay sau bolus đầu tiên và kéo dài 18 - 24 giờ so sánh với placebo; các bệnh nhân còn được dùng thêm aspirin, heparin và thienopyridin; kết quả cho thấy đến giờ thứ 48, thuốc làm giảm 37% tiêu chí chung bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim, tái tưới máu khẩn cấp (6,6% vs 10,5%, p = 0,0015); đến ngày thứ 30, vẫn thấy giảm 35% tiêu chí chung (6,8% vs 10,5%, p = 0,0035); eftifibatid có làm tăng tai biến chảy máu nặng (1,3% vs 0,4%, p = 0,027).

3. Tirofiban *(Aggrastat)*

Tirofiban là một dẫn chất của tyrosin có trọng lượng phân tử thấp, khoảng 500 Da. Sau khi truyền thuốc vào tĩnh mạch 30 phút, khoảng 90% số thụ thể GP IIb/IIIa của tiểu cầu bị ức chế. Do thời gian bán hủy của thuốc là 2 giờ, chức năng tiểu cầu sẽ hồi phục lại sau 4 - 8 giờ ở 90% số bệnh nhân. Tirofiban được đào thải trong nước tiểu khoảng 65% và trong phân khoảng 25%.

Một số nghiên cứu với tirofiban:

- Nghiên cứu PRISM *(Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management, 1998)* trên 3.232 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không Q được dùng (1) tirofiban liều 0,6 µg/kg/phút trong 30 phút rồi 0,15 µg/kg/phút trong 47,5 giờ + heparin placebo (2) heparin bolus 5.000 IU sau đó 1000 IU/giờ trong 48 giờ + tirofiban placebo; các bệnh nhân còn được dùng aspirin; kết quả cho thấy nhóm tirofiban làm giảm 32% so với nhóm heparin về tiêu chí chung bao gồm cơn đau thắt ngực trơ với điều trị, nhồi máu cơ tim và tử vong ở giờ thứ 48 (3,8% vs 5,6%, p = 0,01); tới ngày thứ 30, tần suất chung có xu hướng vẫn giảm (15,9% vs 17,1%, p >0,05 mặc dù tử vong vẫn giảm rõ (2,3% vs 3,6%, p = 0,02); không thấy tăng nguy cơ chảy máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nghiên cứu PRISM-PLUS *(Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms, 1998)* trên 1.915 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không Q đang dùng aspirin, được phân ngẫu nhiên dùng tirofiban + heparin hoặc tirofiban đơn thuần, heparin đơn thuần; kết quả cho thấy đến ngày thứ 7 đã thấy giảm 28% nguy cơ tai biến mạch vành cấp kể cả tử vong ở nhóm tirofiban + heparin so với nhóm heparin đơn thuần (12,9% vs 17,9%, p = 0,004); đến ngày thứ 30 nguy cơ đó còn giảm 17% (18,5% vs 22,3%, p = 0,03), đến tháng thứ 6 giảm 13,7% (27,7% vs 32,1%, p = 0,02) tuy nhiên tử vong lại thấy cao ở nhóm tirofiban đơn thuần so với nhóm heparin đơn thuần (4,6% vs 1,1%, p = 0,012) nên buộc phải ngừng nghiên cứu. Phân tích 1.230 phim chụp động mạch vành thấy tirofiban + heparin làm tăng tỷ lệ phục hồi dòng máu trong động mạch vành hơn so với heparin đơn thuần, số không đáp ứng thấp hơn (18,1% vs 25,5%). Về biến chứng chảy máu, phối hợp tirofiban + heparin có làm tăng tỷ lệ chảy máu nặng (1,4% vs 0,8%), chảy máu nhẹ (10,5% vs 8%); không thấy chảy máu trong sọ.

4. Lamifiban

Lamifiban là một chất không peptid có trọng lượng phân tử thấp.

- Nghiên cứu PARADIGM *(Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and reperfusion Gain in Myocardial infarction, 1998)* trên 353 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp dùng lamifiban 30 phút sau khi đã dùng các thuốc tiêu huyết khối khẳng định khả năng chống kết tập tiểu cầu của lamifiban, khả năng này phụ thuộc vào liều dùng, với liều bolus tĩnh mạch 400 µg sau đó truyền 2,0 µg/phút trong 24 giờ thuốc ức chế được >85% kết tập tiểu cầu do ADP gây nên.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nghiên cứu PARAGON A *(the Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network trial, 1998)* trên 2.282 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không Q dùng lamifiban liều thấp (bolus 300 µg rồi truyền 1 µg/phút) hoặc liều cao (bolus 750 µg rồi truyền 5 µg/phút) cùng aspirin so sánh với placebo, một nửa dùng thêm heparin, theo dõi 30 ngày và 6 tháng; kết quả cho thấy ở ngày thứ 30 tỷ lệ tử vong và nhồi máu cơ tim là 10,8% với liều thấp lamifiban không heparin, 10,3% với liều thấp + heparin, 11,6% với liều cao không heparin, 12,3% với liều cao + heparin và 11,7% với placebo + heparin, tất cả các thay đổi đều không có ý nghĩa thống kê; sau 6 tháng, tỷ lệ đó giảm rõ trong nhóm dùng lamifiban liều thấp + heparin so với nhóm placebo + heparin (12,7% vs 18,1%, p <0,02). Lamifiban liều cao + heparin làm tăng nguy cơ chảy máu lớn.

5. Xemilofiban

Xemilofiban là một chất ức chế thụ thể GP IIb/IIIa dùng theo đường uống.

Nghiên cứu ORBIT *(Oral glycoprotein Iib/IIIa Receptor Blockade to Inhibii Thrombosis, 1998)* trên 549 bệnh nhân cơ cơn đau ngực ổn định (18%), không ổn định (69%) hoặc bị nhồi máu cơ tim trong vòng 24 giờ (22%) được can thiệp động mạch vành qua da thành công, các bệnh nhân được phân ra dùng (1) xemilofiban 15 mg x 3 lần/ngày trong 2 tuần rồi 15 mg x 2 lần/ngày trong 2 tuần tiếp theo (2) xemilofiban 20 mg x 3 lần ngày trong 2 tuần rồi 20 mg x 2 lần/ngày trong 2 tuần tiếp theo (3) placebo; các bệnh nhân được dùng thêm aspirin, nếu dùng thêm abciximab trong khi can thiệp thì liều xemilofiban giảm xuống còn 10 mg x 3 lần/ngày trong 2 tuần đầu; kết quả nghiên cứu cho thấy thuốc được dung nạp tốt, có tình trạng ức chế kết tập tiểu cầu phụ thuộc liều dùng đáp ứng với ADP và collagen, đỉnh cao vào ngày 14 (ngày 28 nếu dùng thuốc kéo

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dài); liều cao (20 mg) đã làm giảm rõ rệt so với placebo nguy cơ tai biến tim mạch (tử vong, nhồi máu cơ tim, đột quỵ không chảy máu và tái tưới máu khẩn cấp) ở tháng thứ 3 trên các bệnh nhân không dùng abciximab (4% vs 10%, p = 0,04).

- Nghiên cứu EXCITE *(Evaluation of oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events, 2000)* trên 7.232 bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da lại chưa thấy lợi ích của thuốc; các bệnh nhân ngoài aspirin được phân ra dùng xemilofiban 20 mg trước can thiệp sau đó 10 - 20 mg x 3 lần/ngày so sánh với placebo; kết quả cho thấy tiêu chí chính bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim, tái tưới máu khẩn cấp là 13,5% ở nhóm placebo, 13,9% ở nhóm dùng xemilofiban 10 mg (p = 0,82 so với placebo) và 12,7% ở nhóm dùng xemilofiban 20 mg (p = 0,35); cũng không thấy sự khác biệt giữa 3 nhóm ở ngày thứ 30 và 213..

Tác dụng phụ của các chất ức chế thụ thể GP IIb/IIIa

- Rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, đau bụng. Có khi đau đầu, hạ huyết áp, nhịp chậm.

- Chảy máu là biến chứng chính: khoảng 14% là chảy máu lớn, 17% chảy máu nhỏ với abciximab.

- Giảm tiểu cầu: chưa rõ cơ chế, có thể do tự miễn.

Chỉ định

- Hội chứng mạch vành cấp, nhất là khi phải can thiệp động mạch vành qua da.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thuốc

- Đang có chảy máu trong, giảm tiểu cầu <100 G/l, thể địa dễ chảy máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Viêm màng ngoài tim cấp tính, nghi ngờ phình tách động mạch chủ

- Tiền sử đột quỵ chảy máu não, chấn thương sọ não và phẫu thuật trong vòng 6 tuần.

- Tăng huyết áp nặng không được kiểm soát

- Bệnh võng mạc do đái tháo đường

- Suy gan, suy thận nặng.

Liều và cách dùng

- Abciximab *(ReoPro):* tiêm bolus tĩnh mạch 0,25 mg/kg, sau đó truyền 0,125 µg/kg/phút (tối đa 10 µg/kg/ phút) trong 12 giờ. Nếu bệnh nhân được can thiệp động mạch vành thì tiêm bolus tĩnh mạch 10 - 60 phút trước khi can thiệp.

- Eftifibatid *(Integrilin)*: tiêm bolus tĩnh mạch 180 µg/kg sau đó truyền 2 µg/kg/phút trong 12 - 24 giờ.

- Tirofiban *(Agrastat):* truyền tĩnh mạch 0,4 µg/kg/phút trong 30 phút, sau đó duy trì liều 0,1 µg/kg/phút. Nếu can thiệp động mạch vành, cần tiếp tục truyền trong 12 - 24 giờ; trong nghiên cứu PRISM-PLUS, các tác giả đã truyền thuốc trong 48 - 108 giờ (trung bình 71,3 giờ).

Với các thuốc tiêm, không pha bất kỳ một thuốc nào khác vào trong dịch truyền và nên dùng một tĩnh mạch riêng.

- Xemilofiban: uống 10 - 20 mg x 3 lần/ngày trong 2 tuần rồi 2 lần/ngày trong 2 tuần tiếp theo.

Các thuốc này cần được dùng phối hợp với heparin (nên dùng liều thấp), aspirin và phải được theo dõi chặt chẽ tiểu cầu, huyết sắc tố, biến chứng chảy máu hàng ngày.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CÁC CHẤT TIÊU HUYẾT KHỐI

Các chất này về lý thuyết là các chất duy nhất có khả năng làm tan huyết khối mới hình thành.

Cơ chế tiêu huyết khối

Fibrin tan ra dưới tác dụng của men plasmin; men này được chuyển từ plasminogen bình thường có trong huyết tương dưới dạng không hoạt động đã được hấp phụ vào trong lưới fibrin và được hoạt hóa nhờ một số chất có trong huyết tương hoặc trong các mô. Plasmin còn làm hủy fibrinogen, proaccelerin (yếu tố V) và yếu tố AHG (yếu tố VIII).

Các chất hoạt hóa plasminogen bao gồm yếu tố Hageman, nội mạc tĩnh mạch và mao mạch (nội mạc động mạch không có khả năng này trừ nội mạc động mạch phổi), phổi, tử cung, tiền liệt tuyến, urokinase trong nước tiểu người, streptokinase (là một men lấy từ liên cầu khuẩn β tan máu) ...

Plasminogen

↓ ← **Các chất hoạt hóa**

Plasmin

↓

Fibrin ⟶ Các sản phẩm thoái giáng

Các sản phẩm thoái giáng của fibrin có tác dụng kháng thrombin và như vậy có tác dụng chống đông máu, ngoài ra còn ức chế các tiểu cầu kết tập lại.

Các chất tiêu huyết khối

Các chất tiêu huyết khối dùng trong điều trị nhằm mục tiêu tăng nhanh quá trình tiêu fibrin sinh lý ở các huyết khối để tái lập lại tuần hoàn ở nhánh động mạch vành bị tắc nghẽn do huyết khối.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các chất tiêu huyết khối được phân thành 3 thế hệ:

- *Thế hệ 1:* các chất không tác động trực tiếp vào fibrin, còn gọi là *không chọn lọc* như streptokinase, urokinase ...

- *Thế hệ 2:* các chất tác động trực tiếp vào fibrin còn gọi là *chọn lọc* như pro-urokinase (scu-PA), alteplase (t-PA) ..

- Thế hệ 3: các chất cũng tác động chọn lọc như reteplase (r-PA), lanoteplase (n-PA), TNK-tPA, staphylokinase ...

Phân độ TIMI để đánh giá kết quả dùng thuốc

Bảng 8.6. Phân độ TIMI

Độ TIMI	Tưới máu trong động mạch vành
0	Không có chất cản quang đi xuống phía dưới chỗ tắc.
1	Tưới máu tối thiểu: có dòng chảy qua chỗ tắc nhưng rất chậm, không có chất cản quang đến "giường động mạch vành ở xa" (distal bed).
2	Tưới máu không hoàn toàn: có dòng máu chảy qua chỗ hẹp, chất cản quang đến được "giường động mạch vành ở xa" nhưng rất chậm (so với đoạn gần và các nhánh động mạch vành bình thường).
3	Tưới máu hoàn toàn: chất cản quang chảy bình thường qua chỗ hẹp.

Người ta dùng phân độ TIMI *(Thrombolysis in Myocardial Infarction)* để đánh giá hiệu lực tái tưới máu của các thuốc tiêu huyết khối khi chụp cản quang động mạch vành: theo phân độ TIMI, độ 0 và độ 1 được coi là tắc động mạch vành, độ 2 và độ 3 là có dòng chảy qua chỗ hẹp ở động mạch vành, trong đó độ 3 là tốt nhất, chất cản quang chảy bình thường qua chỗ hẹp. Gần

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đây, lại có phân độ TMP *(TIMI Myocardial Perfusion Grading)* để đánh giá mức độ tưới máu tại các mô, phân độ này hay được dùng trong can thiệp mạch vành qua da.

STREPTOKINASE

Streptokinase là một phân tử protein chiết xuất từ môi trường nuôi cấy liên cầu khuẩn β tan máu nhóm C.

Biệt dược: *Streptase,* lọ 250.000 - 750.000 - 1.500.000 IU.

Dược động học

- Sau khi tiêm tĩnh mạch, một phần thuốc được trung hòa bởi các kháng thể kháng liên cầu khuẩn lưu hành sẵn có với nồng độ khác nhau tùy người. Sau khi bị trung hòa, thời gian bán hủy của streptokinase vào khoảng 80 phút nhưng tác dụng tiêu huyết khối còn kéo dài.

- Thuốc được thoái giáng có lẽ ở gan và được đào thải qua thận.

Tính chất dược lý

Streptokinase vào máu không tác động trực tiếp mà kết hợp với plasminogen thành một phức hợp có hoạt tính để chuyển plasminogen còn lại thành plasmin. Streptokinase không có ái tính đặc biệt với fibrin của huyết khối mà chỉ tác động đến plasminogen lưu hành và cả plasminogen gắn với fibrin. Với liều streptokinase cao, dư thừa so với plasminogen thì trong huyết tương chỉ hình thành phức hợp có tính hoạt hóa mà không có plasmin vì thiếu cơ chất và không xảy ra chảy máu; phức hợp có hoạt tính sẽ thâm nhập vào trong huyết khối để hoạt hóa plasminogen sẵn có và làm tan huyết khối. Với liều streptokinase thấp, trong huyết tương sẽ hình

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thành dần plasmin, quá trình tiêu fibrin sẽ diễn ra kéo dài và có thể gây chảy máu; các sản phẩm thoái giáng của fibrin cũng tham gia làm máu chậm đông và càng làm tăng nguy cơ chảy máu. Streptokinase còn làm giảm cả fibrinogen (có khi tới 50% trong 24 giờ), các yếu tố V và VIII trong máu.

Streptokinase có tính kháng nguyên.

Chỉ định

- Nhồi máu cơ tim cấp.

Một số nghiên cứu đã được tiến hành với streptokinase thấy thuốc làm giảm được tử vong và cải thiện được tiên lượng bệnh:

- Nghiên cứu GISSI-1 *(Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell Infarcto Miocardico, 1987)* trên 11.712 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp dùng streptokinase 1.500.000 IU so sánh với placebo cho thấy ở ngày 21, tử vong bệnh viện giảm 18% (10,7% vs 13%, p = 0,0002), sau 1 năm giảm 9% (17,2% vs 19%, p = 0,0008). Nếu dùng thuốc trong giờ đầu thì tử vong giảm 47%, trước 3 giờ đầu chỉ giảm 23% và trước 6 giờ chỉ còn 17%; tử vong sau 1 năm lần lượt là 40%, 13% và 14%.

- Nghiên cứu ISIS-2 *(International Study of Infarct Survival, 1988)* trên 17.187 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được phân ra dùng aspirin, hoặc streptokinase 1.500.000 IU, hoặc phối hợp cả hai thuốc so sánh với placebo; kết quả cho thấy streptokinase làm giảm 25% tử vong do tim mạch ở tuần thứ 5 so với placebo (9,2% vs 12%, 2p <0,0001), kết quả này được duy trì đến tháng thứ 15; phối hợp streptokinase với aspirin thì lại càng tốt hơn, làm giảm được 42% tử vong tim mạch (8% vs 13,2%), ít bị tái phát nhồi máu cơ tim hơn (1,8% vs 2,9%), ít bị đột quỵ hơn (0,6% vs 1%). Tuy nhiên so với placebo thì tai biến chảy máu cần truyền máu nhiều hơn (0,5% vs 0,2%, p <0,001) kể cả chảy máu não (0,1% vs 0%, p <0,02).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

. Nghiên cứu ISIS-3 *(1992)* trên 41.299 bệnh nhân nghi ngờ có nhồi máu cơ tim cấp được phân ra dùng streptokinase 1.500.000 IU hoặc rt-PA, APSAC, các bệnh nhân được dùng thêm aspirin, một số được dùng thêm heparin, kết quả cho thấy tái phát nhồi máu cơ tim ở ngày thứ 35 là 3,47% với streptokinase, 2,93% với rt-PA ($p < 0,02$) và 3,55% với APSAC ($p > 0,05$), tử vong lần lượt là 10,6%, 10,3% và 10,5% ($p > 0,05$); ở tháng thứ 6 cũng không thấy có sự khác biệt về tử vong giữa các nhóm. Tai biến chảy máu não xảy ra ở 1,04% với streptokinase và 1,39% với rt-PA ($p < 0,01$).

Liều và cách dùng

- Nhồi máu cơ tim: 1.500.000 IU truyền tĩnh mạch trong 60 phút, nên dùng bơm tiêm điện. Thời gian dùng thuốc tốt nhất trong 6 giờ đầu, có thể nhưng không quá 12 giờ đầu.

- Nghẽn động mạch phổi: tiêm tĩnh mạch 250.000 - 500.000 IU trong 20 - 30 phút, sau đó truyền tĩnh mạch 100.000 - 150.000 IU/giờ trong 24 - 48 giờ.

- Huyết khối tĩnh mạch sâu: tiêm tĩnh mạch 250.000 - 500.000 IU trong 20 - 30 phút rồi truyền tĩnh mạch 100.000 - 150.000 IU/giờ trong 72 - 96 giờ.

- Nghẽn động mạch chi: tiêm tĩnh mạch 250.000 - 500.000 IU trong 20 - 30 phút rồi truyền tĩnh mạch 100.000 - 250.000 IU/giờ, thời gian truyền tùy thuộc diễn biến lâm sàng và khả năng phẫu thuật. Có thể tiêm thẳng vào động mạch 5.000 IU/giờ trong 12 - 48 giờ.

Nên tiêm corticoid trước để hạn chế các biểu hiện dị ứng - miễn dịch.

Heparin, các chất kháng vitamin K và các chất chống kết tập tiểu cầu dùng đồng thời sẽ làm tăng nguy cơ chảy máu vì vậy phải ngừng heparin ít nhất 6 giờ trước khi dùng streptokinase; riêng với aspirin thì chỉ dùng liều thấp 100 - 160 mg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Vì streptokinase có tính kháng nguyên, không chỉ định thuốc này nếu trong vòng 6 tháng trước bệnh nhân đã được dùng thuốc này rồi.

UROKINASE

Urokinase là một protease có 2 chuỗi phân tử do tế bào thận tiết ra, có trong nước tiểu của người dưới 2 dạng: dạng có trọng lượng phân tử cao (54.000 dalton), dạng có trọng lượng phân tử thấp (33.000 dalton). Urokinase dùng trong điều trị được chiết xuất từ nước tiểu người, từ môi trường nuôi cấy tế bào thận bào thai hoặc được sản xuất bằng công nghệ gen.

Biệt dược: *Urokinase*, ống 100.000 - 300.000 IU.

Dược động học

- Thời gian bán hủy của urokinase rất ngắn, khoảng 2 phút, thuốc nhanh chóng bị các chất ức chế có trong huyết tương và các mô tác động hoặc bị gan thoái giáng vì vậy cần truyền liên tục. Tác dụng tiêu huyết khối kéo dài 10 - 15 phút với liều thường dùng.

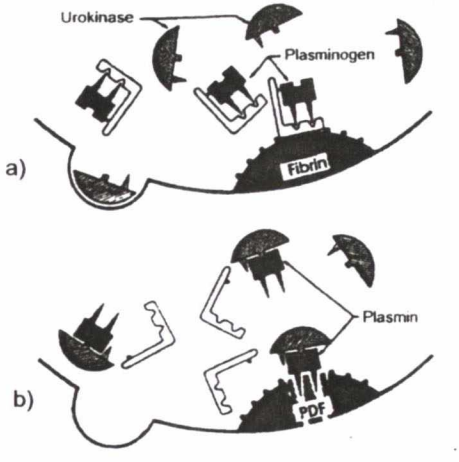
- Đào thải chủ yếu qua thận.

Cơ chế tác động

Vào trong cơ thể, urokinase hoạt hóa trực tiếp cả plasminogen lưu hành lẫn plasminogen gắn vào fibrin, chuyển thành plasmin. Bình thường, plasmin phóng thích được các kháng plasmin (α_2 kháng plasmin, α_2 macro-globulin) trung hòa; khi dư thừa urokinase, plasmin được hình thành rất nhiều, có thể tác động làm thoái giáng fibrinogen lưu hành, yếu tố V, yếu tố VIII và gây tình trạng giảm đông làm tăng nguy cơ chảy máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Urokinase không có tính kháng nguyên.



Hình 8.5. Tác động của urokinase

(PDF = sản phẩm thoái giáng của fibrinogen)

a = chưa có tác động của urokinase ; b = có tác động của urokinase

Chỉ định

- Nhồi máu cơ tim cấp.

Liều và cách dùng

- Urokinase được dùng với liều trung bình 1.000 - 2.000 IU/kg/giờ truyền tĩnh mạch trong 24 - 48 giờ, trước đó cho liều tấn công 4.000 - 5.000 IU/kg trong 20 phút.

Trong nhồi máu cơ tim, cho ngay 1.500.000 IU truyền trong 90 phút.

Không dùng heparin đồng thời, phải ngừng heparin ít nhất 6 giờ trước khi dùng urokinase.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ANISTREPLASE (APSAC)

Anistreplase còn được gọi tắt là APSAC (anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex) là phức hợp streptokinase-lys-plasminogen acyl-hóa.

Biệt dược: *Eminase,* ống 30 U.

Dược động học

- Sau khi tiêm tĩnh mạch 30 U, APSAC bị mất dần acyl.

- Thời gian bán hủy của hoạt tính tiêu fibrin trung bình là 94 phút (70 - 120 phút), tác dụng đó còn kéo dài 6 đến 9 giờ.

Cơ chế tác động

Lys-plasminogen là loại plasminogen có hoạt tính mạnh đối với fibrin của huyết khối; phải acyl hóa để bảo vệ thuốc tránh bị thoái giáng và bất hoạt bởi các chất ức chế các protease lưu hành. APSAC bám chặt vào fibrin của huyết khối, tại đó thủy phân làm phóng thích gốc acyl và giúp cho chuyển in situ plasminogen thành plasmin với sự có mặt của streptokinase.

Sau khi tiêm APSAC, thấy tăng hoạt tính hệ tiêu huyết khối như giảm các yếu tố đông máu (fibrinogen), plasminogen, α_2-kháng plasmin và tăng các sản phẩm thoái giáng của fibrin. Các protein huyết tương trở về các trị số bình thường sau 24 - 48 giờ sau một liều 30 U. Mức độ giảm fibrinogen cũng đủ để có tình trạng giảm độ quánh máu.

Về lý thuyết, APSAC tốt hơn streptokinase. APSAC cũng có tính kháng nguyên. Nguy cơ tai biến chảy máu ít hơn so với streptokinase.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Nhồi máu cơ tim cấp.

Đã có một số nghiên cứu tiến hành với APSAC:

. Nghiên cúu AIMS *(APSAC Intervention Mortality Study, 1990)* trên 1.258 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp dùng APSAC 30 U trước 6 giờ so sánh với placebo cho thấy tử vong ở ngày thứ 30 giảm 47% (6,4% vs 12,1%, p = 0,0016), sau 1 năm giảm 37% (11,1% vs 17,8%, p = 0,0007), giảm các tai biến nặng như sốc, ngừng tim, vỡ tim, rung thất (12,3% vs 16,7%, p = 0,03).

. Nghiên cứu TEAM 2 *(Thrombolytic trial of Eminase in Acute Myocardial Infarction, 1991)* trên 370 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp cho thấy tỷ lệ tái thông mạch hoàn toàn (TIMI độ 3) là 83% với APSAC so với 72% với streptokinase (p = 0,03), tử vong bệnh viện lần lượt 5,9% và 7,1% (p = 0,61); biến chứng chảy máu kể cả chảy máu não như nhau.

. Nghiên cứu ISIS-3 *(International Study of Infarct Survival, 1992)* trên 41.299 bệnh nhân nghi ngờ có nhồi máu cơ tim cấp được phân ra dùng streptokinase hoặc t-PA, hoặc APSAC, các bệnh nhân được dùng thêm aspirin, một số được dùng thêm heparin tiêm dưới da, kết quả cho thấy tái phát nhồi máu cơ tim ở ngày thứ 35 là 3,47% với streptokinase, 2,93% với rt-PA (p <0,02) và 3,55% với APSAC (p >0,05), tử vong lần lượt là 10,6%, 10,3% và 10,5% (p >0,05); ở tháng thứ 6 cũng không thấy có sự khác biệt về tử vong giữa các nhóm.

Vì cách sử dụng APSAC đơn giản nên thuốc đã được chỉ định trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp ngoài bệnh viện: nghiên cứu EMIP *(European Myocardial Infarction Project, 1993)* trên 5.469 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp phân ra dùng APSAC ngay tại gia đình (sớm được 55 phút) hoặc khi đến bệnh viện cho thấy cho tử vong chung ở ngày thứ 30 là 9,7% so với 11,1% (giảm 13%, p = 0,08), tử vong do tim là 8,3% so với 9,8%.(giảm 16%, p <0,049).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Liều và cách dùng

- Tiêm bolus tĩnh mạch 30 U trong 3 - 5 phút, tiêm nhanh hơn dễ bị hạ huyết áp. Chỉ pha trong dung môi kèm theo ống thuốc, không pha với bất cứ dung dịch nào khác.

- Không dùng cùng với heparin, sự phối hợp này làm tăng nguy cơ chảy máu: nghiên cứu DUCCS 1 *(Duke University Clinical Cardiology Study, 1994)* trên 250 bệnh nhân dùng heparin 4 giờ sau APSAC và kéo dài 4 ngày đã tỏ ra không có hiệu lực trên tử vong, các tai biến mà còn làm tăng nguy cơ chảy máu (4,7% vs 0,8% của placebo). Phải ngừng heparin ít nhất 6 giờ trước khi dùng APSAC.

Vì APSAC có tính kháng nguyên, không chỉ định thuốc này nếu trong vòng 6 tháng trước bệnh nhân đã dùng

PRO-UROKINASE (SCU-PA)

Pro-urokinase (scu-PA, single chain urokinase plasminogen activator) là một glycoprotein chỉ có một chuỗi phân tử, tiền thân của urokinase, có trong nước tiểu.

Pro-urokinase sản xuất bằng công nghệ gen mang tên saruplase (rscu-PA).

Cơ chế tác động

Pro-urokinase không có hoạt tính trong máu lưu hành, có ái tính ưu tiên với lys-plasminogen, tác động vào fibrin của huyết khối, chuyển plasminogen thành plasmin có hoạt tính tấn công vào huyết khối. Các vết plasmin phóng thích vào trong huyết tương sẽ bị trung hoà bởi một chất ức chế có trong huyết tương (α_2 kháng plasmin).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hoạt tính tiêu fibrin của pro-urokinase như vậy mạnh hơn và đặc hiệu hơn urokinase, liều thuốc dùng thấp hơn và ít gây tác dụng phụ chảy máu vì thuốc không ảnh hưởng đến fibrinogen lưu hành; tuy vậy với liều cao thì những đặc tính trên giảm đi.

Chỉ định

- Nhồi máu cơ tim cấp.

Còn ít nghiên cứu tiến hành với pro-urokinase.

Nghiên cứu COMPASS *(Comparison trial of Saruplase and Streptokinase, 1998)* trên 3.089 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp dùng saruplase 20 mg bolus tĩnh mạch sau đó truyên 60 mg trong 60 phút so sánh với streptokinase 1.500.000 U truyền trong 60 phút, các thuốc được dùng trong 6 giờ đầu của bệnh, kết quả cho thấy ở ngày 30 không có khác biệt về tử vong giữa 2 nhóm (5,7% vs 6,7%, p = 0,242), sau 1 năm các tỷ lệ tử vong là 8,2% vs 9,6% (p = 0,193), nhồi máu cơ tim tái phát là 5,4% vs 4,5% (p = 0,236); tai biến chảy máu nhẹ và vừa như nhau nhưng tai biến chảy máu não nhiều hơn (0,9% vs 0,3%, p = 0,038).

Liều và cách dùng

Thời gian bán hủy của pro-urokinase ngắn, 3 - 8 phút, như vậy phải dùng đường truyền tĩnh mạch liên tục.

- Liều dùng: bolus tĩnh mạch 20 mg, sau đó truyền 60 mg trong 1 giờ. Phối hợp với heparin làm giảm nguy cơ huyết khối tái phát. Nghiên cứu BIRD *(Bolus versus infusion in Rescuepase Development, 1998)* trên 2.400 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp cho thấy một liều duy nhất bolus tĩnh mạch cũng có hiệu lực như cách tiêm bolus tĩnh mạch kèm theo truyền tĩnh mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ALTEPLASE (T-PA)

t-PA (tissue plasminogen activator), chất hoạt hóa mô của plasminogen, là một glycoprotein do các tế bào nội mạc thành mạch tiết ra, bình thường có rất ít trong huyết tương. t-PA dùng trên lâm sàng được sản xuất bằng công nghệ gen, mang tên rt-PA (r = recombinant). Alteplase là một trong những thuốc tiêu huyết khối hay được dùng trong nhồi máu cơ tim cấp.

Biệt dược: *Actilyse* ống 10 - 20 - 50 mg, *Activase* ống 50 - 100 mg. Hoạt tính sinh học là 580.000 IU/mg.

Dược động học

- Sau khi tiêm, thuốc được gan chuyển hóa, sau 20 phút chỉ còn <10% trong huyết tương.

Độ thanh thải huyết tương 550 - 680 ml/phút.

- Thời gian bán hủy của t-PA là 5 - 7 phút, của rt-PA là 3 - 6 phút nhưng tác dụng tiêu huyết khối kéo dài tới 7 giờ trong cục đông.

Cơ chế tác động

Alteplase chỉ hoạt hóa plasminogen khi có fibrin, như vậy tác dụng đặc hiệu đối với huyết khối đã hình thành do có vị trí riêng cho fibrin ở t-PA, khác với streptokinase và urokinase tác động cả với plasminogen lưu hành. Liều cao làm mất tính đặc hiệu đó và lúc này thuốc lại tác động đến plasminogen lưu hành.

Do t-PA làm giảm fibrinogen máu và kích hoạt tiểu cầu nên dễ gây hẹp lại lòng mạch, vì vậy cần dùng heparin đồng thời.

Alteplase không có tính kháng nguyên.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Nhồi máu cơ tim cấp.

Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành với alteplase:

- Nghiên cứu TIMI-1 *(Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial, 1987)* trên 290 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được phân ra dùng rt-PA so sánh với streptokinase, các bệnh nhân được dùng đồng thời heparin và aspirin, kết quả cho thấy ở phút thứ 90, tỷ lệ tái thông mạch với TIMI độ 2 và 3 là 62% ở nhóm dùng rt-PA, 31% ở nhóm dùng streptokinase ($p < 0,001$); tử vong trong 21 ngày lần lượt là 4% và 5%.

- Nghiên cứu ASSET *(Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis, 1990)* trên 5.011 bệnh nhân nghi ngờ nhồi máu cơ tim cấp dùng rt-PA so sánh với placebo, cho thuốc trong vòng 5 giờ kể từ khi đau ngực, thấy tử vong ở tháng thứ 1 giảm 26% (7,2% vs 9,8%, $p = 0,001$), ở tháng thứ 6 giảm 21% (10,4% vs 13,1%, $p = 0,0026$); sau 12 tháng, tử vong là 13,2% vs 15,1% ($p < 0,05$); tai biến chảy máu là 6,3% vs 0,8%, chảy máu nặng là 1,4% vs 0,4%, chảy máu não là 1,1% vs 1%.

- Nghiên cứu GUSTO-1 *(Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries, 1993)* trên 41.021 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp <6 giờ được dùng aspirin rồi phân ra dùng (1) streptokinase + heparin dưới da (2) streptokinase + heparin tĩnh mạch (3) rt-PA bolus tĩnh mạch 15 mg sau đó truyền 0,75 mg/kg trong 30 phút, rồi 0,5 mg/kg trong 60 phút + heparin tĩnh mạch (4) rt-PA truyền 1 mg/kg trong 60 phút + streptokinase + heparin tĩnh mạch, các bệnh nhân còn được dùng thêm aspirin; kết quả cho thấy tử vong ở ngày thứ 30 lần lượt là 7,2%, 7,4%, 6,3% và 7%; tai biến chảy máu não lần lượt là 0,49%, 0,54%, 0,72% và 0,94%. Có 2431 bệnh nhân được chụp động mạch vành kiểm tra ở phút thứ 90 cho thấy tái thông mạch vành hoàn toàn (TIMI độ 3) lần lượt là 54%, 60%, 81%

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

và 73%; các tỷ lệ này giảm đi ở phút thứ 180; không có khác biệt về tỷ lệ hẹp lại, riêng về vận động khu vực ở thất thì ở nhóm rt-PA tốt hơn; tử vong ngày thứ 30 lần lượt là 6,5%, 7,5%, 5,3% và 7,8%; tử vong là 8,9% nếu là TIMI độ 0 - 1 ở phút thứ 90, giảm xuống 4,4% nếu là TIMI độ 3 (p = 0,009); theo dõi sau 1 năm thấy tỷ lệ tử vong lần lượt là 10,1%, 10,1%, 9,1% và 9,9%.

- Nghiên cứu TAPS *(tPA-APSAC Patency Study, 1992)* cho thấy số bệnh nhân dùng rt-PA được tái thông mạch vành hoàn toàn (TIMI độ 3) ở phút thứ 60 là 54%, ở phút thứ 90 là 72% trong khi với APSAC là 40% và 54%; tuy nhiên tỷ lệ hẹp lại sớm (24 - 48 giờ) thấy nhiều hơn so với APSAC (10,3% vs 2,5%). Nghiên cứu TIMI 4 (1994) cũng cho kết quả tương tự .

- Alteplase cũng được thăm dò trong điều trị hội chứng mạch vành cấp: nghiên cứu TIMI-3B (1994) trên 1.473 bệnh nhân dùng trong 24 giờ sau cơn đau rt-PA tĩnh mạch 0,8 mg/kg trong 90 phút (một nửa được tiêm bolus tĩnh mạch) so sánh với placebo, các bệnh nhân đều được dùng đồng thời heparin và aspirin, kết quả cho thấy ở nhóm đau thắt ngực không ổn định tử vong và nhồi máu cơ tim ở tuần thứ 6 tăng so với placebo (9,1% vs 5%), ở nhóm nhồi máu cơ tim không Q không thấy có sự khác biệt; rt-PA cũng làm tăng tai biến chảy máu não.

Liều và cách dùng

- Liều dùng: với nhồi máu cơ tim cấp, liều trung bình vào khoảng 1 mg/kg, tổng liều không quá 100 mg, liều cao hơn làm tăng tai biến chảy máu não.

Có 2 cách dùng thuốc, cho đến nay vẫn chưa đủ chứng cứ để khẳng định cách cho thuốc nào tốt hơn:

. Cho thuốc nhanh trong 90 phút: tiêm bolus tĩnh mạch 15 mg, sau đó truyền tĩnh mạch 0,75 mg/kg trong 30 phút (không

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

quá 50 mg), rồi 0,50 mg/kg trong 60 phút tiếp theo (không quá 35 mg) như trong nghiên cứu GUSTO-1.

. Cho thuốc chậm trong 3 giờ: với liều 100 mg thì truyền 60 mg trong giờ đầu (trong đó bolus tĩnh mạch 6 - 10 mg), 40 mg còn lại trong 2 giờ sau như trong nghiên cứu ASSET.

Thuốc để tiêm pha trong dung dịch kèm lọ thuốc, thuốc để truyền pha trong dung dịch NaCl 0,9% với nồng độ 0,2 mg/ml (không dùng dung dịch glucose). Cũng không được pha vào trong bất cứ dung dịch nào khác kể cả heparin.

Thuốc thoát ra ngoài mạch có thể gây bầm tím dưới da hoặc viêm tại chỗ.

. Phối hợp với heparin trong 48 giờ, bắt đầu bằng bolus tĩnh mạch 5.000 IU rồi tiếp tục truyền tĩnh mạch liều 1.000 IU/giờ, điều chỉnh theo thời gian aPTT gấp 1,5 - 2,5 lần so với chứng.

- Với nhồi máu não, cho liều <0,9 mg/kg, tối đa 90 mg.

RETEPLASE (r-PA)

Viết tắt là r-PA (recombinant plasminogen activator), là biến thể thu gọn của t-PA, hiệu lực mạnh hơn và kéo dài hơn, được sản xuất theo công nghệ gen. Thời gian bán hủy của thuốc là 30 phút.

Biệt dược: *Rapilysin.*

Chỉ định

- Nhồi máu cơ tim cấp.

Đã có một số nghiên cứu tiến hành với reteplase:

- Hai nghiên cứu RAPID I *(Reteplase vs Alteplase Infusion*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

in Acute Myocardial Infarction, 1995) trên 606 bệnh nhân và RAPID II *(1996)* trên 324 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp dùng reteplase bolus tĩnh mạch 10 MU x 2 lần cách nhau 30 phút so sánh với alteplase (rt-PA), các bệnh nhân đều được dùng aspirin và heparin, kết quả cho thấy reteplase tốt hơn alteplase về tái thông mạch (TIMI độ 3 ở phút thứ 90 là 59,9% vs 45,2%, p = 0,01) và cải thiện chức năng toàn bộ cùng từng vùng thất trái tốt hơn. Dùng thuốc trước 2 giờ là tốt nhất, sau 6 giờ thì không cải thiện được chức năng thất trái. Tần suất tắc mạch lại trong khi nằm viện là 9% với reteplase và 7% với alteplase (p = 0,61), tử vong trong 35 ngày lần lượt là 4,1% và 8,4% (p = 0,11), tai biến đột quỵ gần như nhau (1,8% vs 2,6%).

- Nghiên cứu INJECT *(International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics, 1995)* trên 6.010 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp phân ra dùng reteplase so sánh với streptokinase, tất cả các bệnh nhân đều được dùng aspirin và heparin, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tử vong ở ngày thứ 35 (9,02% vs 9,53%) và ở tháng thứ 6 (11,02% vs 12,05%). Tai biến chảy máu nói chung (15% vs 15,3%), chảy máu não (1,23% vs 1%) như nhau, riêng streptokinase gây hạ huyết áp và dị ứng nhiều hơn.

- Nghiên cứu GUSTO III (1997) trên 15.059 bệnh nhân dùng reteplase 10 MU bolus tĩnh mạch 2 lần cách nhau 30 phút và alteplase bolus tĩnh mạch 15 mg sau đó truyền 0,75 mg/kg trong 30 phút và 0,5 mg/kg trong 60 phút, các thuốc được dùng trong 6 giờ đầu sau nhồi máu cơ tim lại chưa thấy sự khác biệt với alteplase về tử vong (7,47% vs 7,24%, p = 0,54) và tỷ lệ đột quỵ (1,64% vs 1,79%, p = 0,50) trong 30 ngày, về tử vong sau 1 năm (11,2% vs 11,06$, p = 0,77).

Liều và cách dùng

- Tiêm bolus tĩnh mạch 10 MU trong 1 - 2 phút, sau đó tiêm bolus nhắc lại sau 30 phút. Cần dùng heparin đồng thời.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

LANOTEPLASE (n-PA)

Lanoteplase là một biến thể thu gọn hơn của t-PA có thời gian bán hủy dài gấp 10 lần t-PA do vậy có thể tiêm bolus tĩnh mạch duy nhất 1 lần.

Chỉ định

- Nhồi máu cơ tim cấp.

Nghiên cứu In-TIME I *(Intravenous n-PA for Treament of Infarcting Myocardium Early, 1997)* trên 602 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp dùng lanoteplase với các liều khác nhau (15 - 30 - 60 - 120 kU/kg tiêm bolus tĩnh mạch) so sánh với rt-PA 15 mg bolus tĩnh mạch sao đó truyền 0,75 mg/kg trong 30 phút rồi 0,5 mg/kg trong 60 phút, các bệnh nhân còn được dùng aspirin và heparin, kết quả cho thấy với liều cao nhất (120 KU/kg) tỷ lệ tái thông mạch vành TIMI độ 2 và 3 sau 90 phút đạt 83% so với 71,4% của alteplase (p = 0,05), riêng với TIMI độ 3 là 57,1% so với 46,4% của alteplase; tác dụng phụ thấy ít hơn (11% vs 24%); sau 30 ngày, tử vong, tái phát nhồi máu cơ tim, suy tim và chảy máu nặng lần lượt là 11% và 24%.

TENECTEPLASE (TNK-tPA)

Tenecteplase (TNK-tPA) là một biến thể của t-PA tự nhiên được tổng hợp nhờ công nghệ gen. Thuốc được thải trừ khỏi huyết tương chậm hơn, tác dụng đặc hiệu lên fibrin gấp 10 lần và tác dụng kháng PAI-1 gấp 80 lần so với t-PA. Thời gian bán hủy 17 phút, thuốc được tiêm bolus tĩnh mạch 1 lần, liều tối ưu là 0,53 mg/kg.

Biệt dược: *Metalyse*, ống tiêm 30 - 40 - 50 mg.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

- Nhồi máu cơ tim cấp.

Đã có một số nghiên cứu với TNK-tPA:

- Nghiên cứu TIMI-10B *(1998)* trên 837 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh cao dùng TNK-tPA 30 - 40 mg bolus tĩnh mạch so sánh với alteplase (rt-PA) trong 12 giờ đầu cho thấy hiệu lực tái thông mạch vành TIMI độ 3 ở phút thứ 90 là tương đương nhau giữa TNK-tPA liều 40 mg và alteplase (62,8% và 62,7%), liều TNK-tPA 30 mg cho kết quả thấp hơn (54,3%); không có khác biệt về tử vong ở ngày thứ 30 (4,9%), về tái phát nhồi máu cơ tim giữa 2 thuốc (5,4%) và tai biến chảy máu nặng và chảy máu não.

- Nghiên cứu ASSENT-I *(Assessement of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Agent, 1997)* trên 3.235 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp dùng TNK-tPA 30 - 40 - 50 mg blus tĩnh mạch trong 5 - 10 giây, thuốc dùng trong 12 giờ đầu của bệnh, các bệnh nhân còn được dùng thêm aspirin, heparin; kết quả cho thấy tai biến chảy máu trong sọ ngày thứ 30 không khác biệt giữa các liều 30, 40 mg tiêm tĩnh mạch (0,94% và 0,62%), tử vong chung thấp (6,4%), tai biến và tử vong càng ít khi dùng thuốc trước 6 giờ.

- Nghiên cứu ASSENT-2 *(1999)* trên 16.949 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp dùng TNK-tPA 30 - 50 mg tùy theo cân nặng so sánh với alteplase (rt-PA), các bệnh nhân còn được dùng thêm aspirin, heparin; kết quả cho thấy không có khác biệt về tử vong ngày thứ 30 (6,18% vs 6,15% của alteplase), về tử vong đến 1 năm (9,2% vs 9,1%), về tai biến chảy máu trong sọ (0,93% vs 0,94%); TNK-tPA ít gây chảy máu ngoài sọ hơn (26,43% vs 28,95% (p = 0,0003).

- Nghiên cứu ASSENT-3 *(2003)* trên 6.095 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được phân ra dùng (1) TNK-tPA + enoxaparin,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(2) TNK-rtPA nửa liều + abciximab (3) TNK-tPA + heparin trước can thiệp mạch vành cho thấy chưa có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm về tiêu chí chính bao gồm tử vong, tái phát nhồi máu, cơn đau ngực trơ với điều trị đến ngày thứ 30 (lần lượt là 11,4%, 11,1% và 15,4%), riêng về tử vong lần lượt là 5,4%, 5,5% và 6,0%.

STAPHYLOKINASE

Staphylokinase là một protein có 136 acid amin, rất gần với streptokinase nhưng ít hoạt hóa plasminogen ngoại vi. Trong huyết tương, staphylokinase nhanh chóng bị trung hoà bởi α_2-antiplasmin khi không có fibrin. Staphylokinase có tính kháng nguyên.

Chỉ định

- Nhồi máu cơ tim cấp.

Nghiên cứu STAR *(Staphylokinase Recombinant, 1995)* trên 100 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp được dùng staphylokinase tái tổ hợp 10 mg hoặc 20 mg trong 6 giờ đầu so sánh với alteplase, các bệnh nhân còn được dùng aspirin, heparin; kết quả cho thấy sau 90 phút, tỷ lệ tái thông mạch hoàn toàn (TIMI độ 3) ở các nhóm lần lượt là 50%, 74% và 58%; ở giờ thứ 24, các tỷ lệ đó lần lượt là 80%, 77% và 68%; không thấy staphylokinase làm tăng tỷ lệ tử vong, rối loạn nhịp tim, rối loạn huyết động cũng như tai biến chảy máu so với alteplase.

Vì staphylokinase có tính kháng nguyên nên cần chú ý như với streptokinase.

Hiệu lực của staphylokinase vẫn đang được tiếp tục đánh giá qua các nghiên cứu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

*** Tác dụng phụ của các chất tiêu huyết khối**

- Chung cho các thuốc:

. Chảy máu: chảy máu có thể xảy ra ở bất kỳ nơi nào, gặp nhiều hơn với streptokinase, urokinase. Hay gặp chảy máu nhỏ như chảy máu chỗ tiêm, chỗ chọc kim hay bộc lộ tĩnh mạch, chảy máu dưới da khu trú; một số bệnh nhân có chảy máu vừa hoặc lớn hơn cần phải truyền máu, một số có cả chảy máu não - màng não (nghiên cứu GISSI-2 thấy đột quỵ chảy máu não là 0,9% với streptokinase, 1,3% với t-PA, nghiên cứu GISSI-3 thấy các tỷ lệ thấp hơn: 0,24% với streptokinase, 0,66% với rt-PA, 0,55% với APSAC, nghiên cứu ASSENT-2 lại thấy 0,94% với rt-PA, 0,93% với TNK-tPA ...). Một số nghiên cứu thấy chảy máu hay xảy ra ngay trong 2 ngày đầu dùng thuốc.

. Tai biến tắc mạch: đôi khi xảy ra do thuốc phá vỡ huyết khối thành mảnh nhỏ trôi theo dòng máu gây tắc mạch.

- Riêng cho một số thuốc:

. Miễn dịch - dị ứng: streptokinase và APSAC có tính kháng nguyên nên có thể gây các biểu hiện này; các nghiên cứu cho thấy 3,6 - 5,8% số bệnh nhân có phản ứng dị ứng như sốt, tăng bạch cầu ái toan, hạ huyết áp, 0,3 - 0,7% có sốc phản vệ (nghiên cứu GUSTO-1).; không dùng 2 thuốc này cho những bệnh nhân đã được dùng thuốc trong vòng 6 tháng (có tác giả yêu cầu 1 năm, 2 năm), mới bị nhiễm liên cầu khuẩn trong vòng 2 tháng, có hen hoặc dị ứng khác.

. Hạ huyết áp: thấy ở 12 - 13% số bệnh nhân nhồi máu cơ tim, ngoài ảnh hưởng của thuốc, còn có nguyên nhân do bản thân bệnh.

Chỉ định các chất tiêu huyết khối

1. Cơn đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

không Q: các nghiên cứu về chụp mạch vành, nội soi mạch vành và giải phẫu bệnh cho thấy các trường hợp này thường có huyết khối làm tắc không hoàn toàn lòng mạch, do vậy các thuốc tiêu huyết khối nên được chỉ định. Tuy nhiên các nghiên cứu vẫn chưa chứng minh được rõ lợi ích:

- Nghiên cứu UNASEM *(Unstable Angina Study using Eminase, 1992)* trên 126 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định dùng APSAC so sánh với placebo, các bệnh nhân được dùng thêm heparin, chụp động mạch vành trước và 12 - 28 giờ sau điều trị; kết quả cho thấy APSAC có làm giảm độ hẹp lòng mạch vành (11% vs 3%, p = 0,008), tuy nhiên không thấy cải thiện lâm sàng, tai biến chảy máu lại nhiều hơn (32% vs 11%, p = 0,001).

- Nghiên cứu TIMI-3B *(Thrombolysis in Myocardial Infarction, 1994)* trên 1.473 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định (2/3 số bệnh nhân) hoặc nhồi máu cơ tim không Q (1/3 số bệnh nhân), phân ngẫu nhiên trong 24 giờ đầu để dùng alteplase (rt-PA) (0,8 mg/kg trong 90 phút) hoặc placebo, tất cả các bệnh nhân đều được dùng ngay heparin và từ ngày thứ 2 dùng aspirin (325 mg/ngày); kết quả cho thấy ở tuần thứ 6, nhóm rt-PA có tăng tỷ lệ chung tử vong + nhồi máu cơ tim (9,1% vs 5%); riêng với số bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim không Q, rt-PA không thấy có tác dụng; biến chứng chảy máu não thấy nhiều hơn ở nhóm rt-PA, nhất là ở người >75 tuổi.

Người ta cho rằng lợi ích của các thuốc tiêu huyết khối không rõ trong các thể bệnh này là do huyết khối không làm tắc nghẽn hoàn toàn lòng mạch, huyết khối có độ tuổi khác nhau bao gồm fibrin đã tổ chức hóa và tiểu cầu, khác với bản chất hồng cầu của huyết khối mới làm tắc nghẽn hoàn toàn lòng mạch trong nhồi máu cơ tim có Q.

2. Nhồi máu cơ tim có sóng Q: thuốc được chỉ định trong các trường hợp có huyết khối mới hình thành để tái thông lòng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

mạch. Ngoài tác dụng làm tan huyết khối, thuốc còn có tác dụng làm giảm độ quánh máu, cải thiện các điều kiện huyết động, cải thiện tuần hoàn trong các vùng cạnh khu vực có huyết khối hoặc có nhồi máu cơ tim do làm tiêu các vi huyết khối.

Các nghiên cứu lớn trên thế giới đều cho thấy các chất tiêu huyết khối dùng trong giai đoạn đầu của nhồi máu cơ tim cấp đã làm giảm tỷ lệ tử vong từ 18 đến 45% trong tháng đầu, từ 9 đến 37% trong năm đầu tùy theo nghiên cứu.

3. Các bệnh có huyết khối - nghẽn mạch như nhồi máu não, nghẽn động mạch phổi, nghẽn động mạch chi nhất là chi dưới, huyết khối tĩnh mạch ...

Với nhồi máu não, các thuốc tiêu huyết khối ít được dùng vì nguy cơ gây biến chứng chảy máu; nghiên cứu ECASS *(European CooperAtive Stroke Study, 1995)* dùng alteplase (rt-PA) liều 1,1 mg/kg trong 6 giờ đầu so sánh với placebo không thấy có kết quả tuy có làm giảm tàn phế ở tháng thứ 3 ở phân nhóm chưa thấy dấu hiệu sớm của thiếu máu lan rộng trên CT-scan; nghiên cứu NINDS của Hoa kỳ (1995) cũng dùng alteplase (liều 0,9 mg/kg, tối đa 90 mg) trong 3 giờ đầu vs placebo thấy giảm rõ tàn phế ở tháng thứ 3 nhưng nguy cơ gây chảy máu ở ổ nhồi máu não cao (6,4% vs 0,6%) mặc dù tử vong không khác biệt. Hội Thần kinh Hoa kỳ khuyến cáo chỉ nên dùng alteplase trong 3 giờ đầu của nhồi máu não, có mặt các chuyên gia về thần kinh - mạch máu và khi không có dấu hiệu sớm của thiếu máu não trên CT-scan.

Sử dụng các thuốc tiêu huyết khối trong bệnh nhồi máu cơ tim cấp :

• *Lợi ích của các thuốc tiêu huyết khối:* khi bị nhồi máu cơ tim cấp, việc tái thông động mạch vành thủ phạm được đặt thành vấn đề ưu tiên hàng đầu trong điều trị. Đến nay, có 2

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

biện pháp có hiệu lực được các thầy thuốc sử dụng phổ biến: đó là can thiệp động mạch vành qua da thì đầu hoặc dùng thuốc tiêu huyết khối. Tổng phân tích của Keeley và cs (2003) trên 23 nghiên cứu với 7.739 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp cho thấy lợi ích của can thiệp động mạch vành qua da thì đầu tốt hơn so với dùng thuốc tiêu huyết khối vì làm giảm được tỷ lệ tử vong nhiều hơn (7% vs 9%, p = 0,0002), giảm được nguy cơ nhồi máu cơ tim tái phát (3% vs 7%, p <0,0001) và đột quỵ (1% vs 2%, p = 0,0004). Tuy nhiên trên thực tế không phải bệnh nhân nào cũng có đủ điều kiện để được làm thủ thuật này; ngay ở Hoa kỳ cũng không quá 40% số bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da thì đầu trong vòng 90 phút vì không phải bệnh viện nào cũng thực hiện được thủ thuật này *(McNamara và cs, 2006)*, việc vận chuyển bệnh nhân tới các cơ sở đó để kịp làm thủ thuật cũng là một vấn đề phải xem xét vì can thiệp muộn thì kết quả lại không tốt so với khi dùng thuốc tiêu huyết khối *(Dalby và cs, 2003)*. Trong những trường hợp đó, chỉ định dùng thuốc tiêu huyết khối để tái thông lòng mạch lại là rất cần thiết để làm giảm tử vong.

• *Hiệu lực của thuốc tiêu huyết khối phụ thuộc vào thời gian bắt đầu dùng thuốc,* dùng càng sớm càng tốt, cục máu đông dễ dàng bị phá hủy, khu vực bị thiếu máu nhanh chóng được hồi phục, vì vậy ở nhiều nước người ta chủ trương dùng thuốc tiêu fibrin ngay từ gia đình, trước khi bệnh nhân tới bệnh viện:

- Nghiên cứu GISSI-1 (1987) với streptokinase trên 11.806 bệnh nhân thấy tử vong ở bệnh viện giảm 18% so với placebo, sau 1 năm giảm 9%; nếu dùng thuốc trong giờ đầu thì tử vong giảm 47%, trước 3 giờ đầu chỉ giảm 23% và trước 6 giờ chỉ còn 17%; tử vong sau 1 năm lần lượt là 40%, 13% và 14%.

- Nghiên cứu ISIS 2 (1988) với streptokinase cho thấy thuốc có hiệu lực tốt nhất ở các bệnh nhân được dùng thuốc trước 4 giờ, nếu dùng từ giờ thứ 6 đến 12 thì hiệu lực thấp hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nghiên cứu GUSTO 1 (1993) với rt-PA trên 41.021 bệnh nhân thấy cho thuốc trong 4 giờ đầu là tốt nhất.

- Nghiên cứu EMIP (1993) với APSAC trên 5.469 bệnh nhân thấy nếu dùng thuốc từ gia đình (sớm được 55 phút) thì tử vong do tim trong 30 ngày giảm 16% so với nhóm chỉ được dùng tại bệnh viện (8,3% vs 9,8%, p <0,049).

- Nghiên cứu EMERAS *(Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America Del Sur, 1993)* với streptokinase trên 4.534 bệnh nhân thấy nếu dùng thuốc từ 7 - 14 giờ thì tử vong là 11,7% vs 13,7% của placebo, nếu dùng thuốc từ 13 - 24 giờ thì tử vong do tim là 11,4% vs 10,7%, tử vong chung là 11,9% vs 12,4%, tất cả các sự khác biệt giữa 2 nhóm đều chưa đủ ý nghĩa thống kê.

Boersma (1996) khi phân tích các nghiên cứu đã kết luận có mối tương quan nghịch giữa lợi ích và thời gian dùng thuốc tiêu huyết khối, số người được cứu sống là 65, 37, 26, 29 và 18 trên 1.000 bệnh nhân được điều trị thuốc tiêu huyết khối lần lượt ở các thời gian 0 - 1 giờ , 1 - 2 giờ, 2 - 3 giờ, 3 - 6 giờ và 6 - 12 giờ sau khi cơ tim bị nhồi máu *(Lancet 1996. 348: 771-5).*

• *Hiệu lực của các thuốc tiêu huyết khối thấy càng rõ trên các bệnh nhân có nguy cơ cao:* tuổi >70, huyết áp tâm thu <100 mmHg, tần số tim >100, có tiền sử nhồi máu cơ tim, có bệnh đái tháo đường, vị trí nhồi máu ở thành trước ...

• *So sánh hiệu lực tái thông mạch vành của các thuốc tiêu huyết khối*: hiệu lực của các thuốc phụ thuộc vào nhiều yếu tố nêu trên, dưới đây là một số kết quả lấy từ các nghiên cứu đã công bố:

- Nghiên cứu TEAM 2 (1991) cho thấy tỷ lệ tái thông mạch vành hoàn toàn (TIMI độ 3) là 83% với APSAC so với 72% với streptokinase.

- Nghiên cứu TAPS (1992) cho thấy số bệnh nhân dùng rt-

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

PA đạt TIMI độ 3 ở phút thứ 60 là 54%, ở phút thứ 90 là 72% trong khi với APSAC là 40% và 54%.

- Nghiên cứu GUSTO-1 (1993) cho thấy TIMI độ 3 ở phút thứ 90 đạt được 54% với streptokinase + heparin dưới da, 60% với streptokinase + heparin tĩnh mạch, 81% với rt-PA + heparin tĩnh mạch và 73% với rt-PA + streptokinase + heparin tĩnh mạch.

- Nghiên cứu RAPID II (1996) cho thấy TIMI độ 3 ở phút thứ 90 với reteplase tốt hơn so với rt-PA (59,9% vs 45,2%, p = 0,01).

- Nghiên cứu In-TIME I (1997) dùng lanoteplase liều cao (120 kU/kg) so sánh với rt-PA thấy TIMI độ 2 và 3 sau 90 phút là 83% vs 71,4% (p = 0,05), riêng với TIMI độ 3 là 57,1% vs 46,4%.

- Nghiên cứu TIMI-10B (1997) dùng TNK-tPA so sánh với rt-PA thấy TIMI độ 3 đạt được 54,3% và 62,8% với các liều TNK-rtPA 30 mg và 40 mg, 62,7% với rt-PA, sự khác biệt chưa có ý nghĩa.

- Nghiên cứu STAR (1995) cho thấy TIMI độ 3 ở phút thứ 90 đạt được 50% và 74% với staphylokinase tái tổ hợp 10 mg và 20 mg, 58% với rt-PA; ở giờ thứ 24, các tỷ lệ đó lần lượt là 80%, 77% và 68%.

• Sau khi dùng thuốc tiêu huyết khối, không được làm những can thiệp xâm nhập kể cả tiêm chọc vào các mạch máu trong vòng 48 giờ nhất là 24 giờ đầu để tránh gây chảy máu nguy hiểm.

Chống chỉ định

- Chống chỉ định tuyệt đối:

. Đang bị một bệnh gây chảy máu, thể địa dễ chảy máu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

. Phẫu thuật trong vòng 1 tháng, chọc sinh thiết gan hoặc thận trong vòng 15 ngày, đã can thiệp vào một động mạch (chọc kim, chụp Seldinger ..) mà không thể ép trực tiếp động mạch đó được nếu có chảy máu lại.

. Tiền sử chảy máu não, đột quỵ trong vòng 2 tháng, chấn thương não trong vòng 10 ngày.

. Nghi ngờ có phình tách động mạch, viêm màng trong hay màng ngoài tim, viêm tụy cấp tính, bệnh võng mạc chảy máu.

. Suy gan nặng

. Khi có thai.

- *Chống chỉ định tương đối:* tuổi >75, loét dạ dày tá tràng không chảy máu, huyết áp quá cao chưa kiểm soát được, có hang lao ở phổi, đang dùng kháng vitamin K, ticlopidin.

Về tuổi, gần đây một số nghiên cứu cho thấy có thể dùng thuốc tiêu huyết khối cho các bệnh nhân >75 tuổi: nhóm FTT *(Fibrinolytic Therapy Trialists, 1994)* phân tích 58.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu ngẫu nhiên thấy tử vong đến ngày thứ 30 ở các bệnh nhân >75 tuổi ở nhóm dùng thuốc thấp hơn so với nhóm chứng (24,3% vs 25,3%) tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Harvey White năm 2000 xem xét lại bản phân tích này thấy nếu áp dụng những tiêu chuẩn chặt chẽ (như nhồi máu cơ tim trong 12 giờ đầu, có ST chênh lên kéo dài hay bloc nhánh trái mới xuất hiện) thì tử vong là 26% ở nhóm với 3.300 bệnh nhân >75 tuổi được dùng thuốc tiêu huyết khối và 29,4% ở nhóm chứng (p = 0,03); tuy vậy phải chấp nhận tỷ lệ chảy máu nhiều hơn ở những bệnh nhân này; theo nghiên cứu GUSTO-1 thì đột quỵ là 0,8% với lứa tuổi <65, tăng lên 2,1% với lứa tuổi 65 - 74 và 3,4% với lứa tuổi >75, tỷ lệ chảy máu nói chung lần lượt là 9,5%, 15,8% và 20,5%; tuy vậy, Thiemann và cs hồi cứu 7.864 bệnh nhân của Medicare (Hoa kỳ) lại thấy tử vong đến ngày thứ 30 là 18% nếu dùng thuốc tiêu huyết khối

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

so với 13,6% của những bệnh nhân chỉ điều trị bằng các biện pháp quy ước (p = 0,03).

*** Theo dõi trong khi dùng thuốc**

Các xét nghiệm cần làm để theo dõi bệnh nhân:

- Nghiệm pháp Von Kaulla tính thời gian tan cục euglobulin huyết tương để đánh giá tác dụng các chất hoạt hóa plasminogen lưu hành.

- Nghiệm pháp tiêu fibrin (tan sợi huyết)

- Định lượng các chất thoái giáng của fibrin, thử nghiệm D-Dimer, thử nghiệm FDP ...

*** Điều trị các tai biến chảy máu**

- Ngừng ngay thuốc tiêu huyết khối: vì thời gian bán hủy của các chất này rất ngắn nên chỉ ngừng thuốc là đủ.

- Đối với các trường hợp nặng, phải trung hòa hoạt tính tiêu fibrin bằng một trong các thuốc sau:

. Acid amino-caproic *(Hemocaprol):* tiêm tĩnh mạch 2 - 4g rồi truyền tĩnh mạch 1g mỗi giờ nếu cần.

. Acid tranexamic *(Transamin, Exacyl):* tiêm tĩnh mạch chậm 10 mg/kg, tiêm nhắc lại 30 phút sau nếu cần.

. Aprotinin *(Iniprol):* tiêm tĩnh mạch chậm 250- 500 U Ph Eur, sau đó truyền tĩnh mạch nếu cần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tài liệu tham khảo chính

1. Braunwald E.
   Heart disease.
   WB Saunder Company 5th ed. Philadelphia ... 1997
2. Brown DL.
   Cardiac intensive care.
   WB Saunder Company Philadelphia ... 1998
3. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al.
   Harrison's principles of internal medicine.
   Mc Graw-Hill New York 14th ed. 1998.
4. Haiat R, Leroy G.
   Thérapeutique cardiovasculaire.
   2e édition. Ed. Frison-Roche. Paris 1999.
5. Libersa C, Caron J.
   Médicaments en pathologie cardio-vasculaire.
   Masson Paris 1992.
6. Messerli FH.
   Cardiovascular drugs therapy.
   WB Saunder Company 2nd ed. Philadelphia ... 1996
7. Opie LH
   Drugs for the heart. 4th edition.
   Elsevier Saunders 6th ed. 2005

8. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary.
   A Report of the ACC/AHA/ESC for Practice Guidelines and Policy Conferences.
   J. Am. Coll. Cardiol. 2001. 38: 1231-65.
9. Antman EM, Anbe DT, Amxtrong PW et al.
   ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction.
   J. Am. Cll. Cardiol. 2004. 44: E1-E211.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW at al.
    ACC/AHA 2002 guidelines update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA Task Force on

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Practice Guidelines.
J. Am. Coll. Cardiol. 2002. 40: 1367-74.
11. Hội Tim mạch học Việt Nam
Các khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị đau thắt ngực ổn định, về đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên, về nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên.
Trong Khuyến cáo về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa giai đoạn 2006-2010.
NXB Y học. TP Hồ Chí Minh 2006.
12. Keeley EC, Hillis LD.
Primary PCI for myocardial infarction with ST–segment elevation.
N. Engl. J. Med. 2007. 356: 47-54.
13. Magid DJ, Wang Y, Herrin J et al.
Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction.
JAMA 2005. 294: 803-12.
14. McNamara RL, Herrin J, Bradley EH et al.
Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002.
J. Am. Coll. Cảdiol. 2006. 47: 45-51.
15. Ribichini F, Wijns W.
Acute myocardial infarction: reperfusion treatment.
Heart 2002. 88: 298-305.
16. Ting HH, Wang EH, Rihal CS.
Narrative review: reperfusion strategies for ST-segment elevation myocardial infarction.
Ann. Intern. Med. 2006. 145: 610-17.
17. Bara L, Samama M.
Pharmacokinetics of low molecular weight heparins.
Acta Clin. Scandin. 1988 (Suppl 543): 65-72.
18. Choay J.
Les héparines: structure et pharmacologie.
Rev. Prat. 1988. 38: 917-24.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

19. Hirsh J.
Drug therapy: heparin.
N. Engl. J. Med. 1991. 324: 1565-74.
20. Klein W, Buchwald A, Hillis SE.
Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease (FRIC study).
Circulation 1997. 96: 61-68.
21. The FRAXIS Study Group
Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAXIS (Fraxiparin in Ischaemic Syndrome).
Eur. Heart J. 1999. 20: 1553-62.
22. The FRISC Study Group.
Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease.
Lancet 1996. 347: 561-68.

23. Hirsh J.
Drug therapy: oral anticoagulant drugs.
N. Engl. J. Med. 1991. 324: 1665-75.
24. Mohr JP et al.
A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke.
N. Engl. J. Med. 2001. 345: 1444-51.
25. Taylor FC et al.
Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation.
Br. Med. J. 2001. 322: 321-6.

26. Antman EM
Hirudin in acute myocardial infarction: TIMI 9B trial.
Circulation 1996. 94: 911-21.
27. Bittl JA, Strony J, Brinker JA Ahmed WH et al.
Treatment with Bivalirubin (hirulog) as compared with

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

heparin during coronary angioplasty for unstable or post-infarction angina.
N. Engl. J. Med. 1995. 333: 764-69.
28. Bittl JA.
Clinical trials of hirulog in patients undergoing high-risk percutaneous transluminal coronary angioplasty.
Coronary Artery Disease 1996. 7: 449-54.
29. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO-2A) Investigators.
Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes.
Circulation 1994. 90: 1631-7.
30. Antiplatelet Trialists' Collaboration
Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.
Br. Med. J. 1994. 308: 81-106.
31. Antithrombotic Trialists' Collaboration.
Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.
BMJ 2002. 324: 71-86.
32. Castaigne A.
Indications des médicaments antiplaquettaires.
Rev. Prat. 1999. 49: 1627-32.
33. EPSIM Research Group
A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in the prevention of death after myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 1982. 307: 710-17.
34. Kastrati A, Schuhlen H, Hausleiter J. et al.
Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six month angiographic follow-up of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial.
Circulation 1997. 96: 462-467.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

35. Pepine CJ.
Aspirin and newer orally active antiplatelet agents in the treatment of the post-myocardial infarction patient.
J. Am. Coll. Cardiol. 1998. 32: 1126-28.
36. Schror K.
Antiplatelet drugs. A comparative review.
Drugs 1995. 50: 7-28.
37. The SALT Collaborative Group
Swedish Aspirin Low-Dose Trial of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebro-vascular ischaemic events.
Lancet 1991. 338: 1345-49.
38. The RISC Group.
Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and IV heparin in men with unstable coronary artery disease.
Lancet 1990. 336: 827-30.
39. Zusman RM, Chesebro JH, Comerota A et al.
Antiplatelet therapy in the prevention of ischemic vascular events: literature review and evidence-based guidelines for drug selection.
Clin. Cardiol. 1999. 22: 559-73.
40. Fitzgerald GA.
Dipyridamole.
N. Engl. J. Med. 1987. 316: 1247-57
41. De Arriba AF, Cavalcanti F, Miralles A. et al.
Inhibition of cyclooxygenase-2 expression by 4-trifluoromethyl derivatives of salicylat, Trifusal and its deacetylated metabolite, 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid.
Molec. Pharmacol. 1999. 4: 753-61.
42. Fernandez JMC, Lopez Bescos L, Garcia Dorado D. et al.
Randomized comparative trial of trifusal and aspirin following acute myocardial infarction.
Eur. Heart J. 2000. 21: 457-65.
43. Balsano F, Rizzon P, Violi F. et al.
Antiplatelet treatment with ticlopidin in unstable angina: a

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

controlled multicenter clinical trial, the Studio della Ticlopidina nell' Angina Instabile (STAI) Group.
Circulation 1990. 82. 17-26.
44. The CAPRIE Steering Committee.
A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at high risk of ischaemic events (CAPRIE).
Lancet 1996. 348: 1329-39.
45. Urban P, Macaya C, Rupprecht H. et al.
Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS).
Circulation 1998. 98: 2126-2132.
46. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH.
Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidin in combination with aspirin after coronary stenting (the CLASSICS Study).
Circulation 2000. 102: 624-29.
47. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators.
Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation.
N. Engl. J. Med. 2001. 345: 494-502.
48. Zimbahari R, Kwok OH, Javier S et al.
Clinical use of clopidogrel in acute coronary syndrome.
Int. J. Clin. Pract. 2007. 61: 473-81.
49. Coller BS.
Monitoring platelet GP IIb/IIIa antagonist therapy.
Circulation 1999. 97: 5-9.
50. Frishman WH, Burns B, Atac B. et al.
Novel antiplatelet therapies for treatment of patients with ischemic heart disease: inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor.
Am. Heart J. 1995. 130: 877-92.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

51. Madan M, Berkowitz SD, Tcheng JE.
Glycoprotein IIb/IIIa integin blockade.
Circulation 1998. 98. 2629-35.
52. PRISM Study Investigators
A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina.
N. Engl. J. Med. 1998. 338: 14398-505.
53. The EPIC Investigators.
Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty.
N. Engl. J. Med. 1994. 330: 956-61.
54. The EPILOG Investigators.
Platelet GP IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization.
N. Engl. J. Med. 1997. 336: 168 9-96.
55. The EPISTENT Investigators
Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to access safety of coronary stenting with use of platelet GP IIb/IIIa.
Lancet 1998. 352: 87-92.
56. The PARAGON Investigators.
International, randomized, controlled trial of Lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin or both in unstable angina.
Circulation 1998. 97: 2386-95.
57. The PURSUIT trial Investigators.
Inhibition of platelet GP IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes.
N. Engl. J. Med. 1998. 339: 436-43.
58. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF.
Platelet Gp IIb/IIIa blockers.
Lancet 1999. 353: 227-31.
59. Vorcheimer DA, Badimon IJ, Fuster V.
Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease.
JAMA 1999. 281. 1407-14.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

60. AIMS Trial Study Group
Long-term effects of IV anistreplase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS study.
Lancet 1990. 335: 427-31.
61. ASSENT-2 Investigators.
Single bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial.
Lancet 1999. 354: 716-22.
62. Becker RC
Antithrombotic therapy.
Arch. Intern. Med. 1995. 155: 149-60.
63. Bode C, Smalling RW, Berg G. et al.
Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double bolus reteplase and front-loaded, accelerated alteplase in patients with acute myocardial infarction (RAPID II trial).
Eur. Heart J. 1996. 17 (Suppl.E): 14-20.
64. GISSI Investigators
Long-term effects of IV thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study.
Lancet 1987. II. 871-74.
65. ISIS-2 Collaboraive Group.
Randomized trial of IV streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction.
Lancet 1988. II: 349-60.
66. ISIS-3 Collaboraive Group.
ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41.299 cases of suspected acute myocardial infarction.
Lancet 1992. 339: 753-70.
67. Samama MM, Acar J.
Traitements antithrombotiques.
Masson Paris 2e ed. 1995.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

68. Sinnaeve P, Granger C, Barbarsh G et al
Single bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase remain equivalent after one year: follow up results of the ASSENT-2.
Eur. Heart J. 2000. 21 (Suppl): 481.
69. The GUSTO Investigators
An international randomized trial comparing 4 thrombolytic strategies for acute myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 1993. 329: 673-82.
70. The GUSTO III Investigators.
A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 1997. 337: 1118-23.
71. The International Study Group.
In-hospital mortality and clinical course of 20.891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin (the GISSI 2).
Lancet 1990. 336: 71-75.
72. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG et al.
Effects of alteplase in acute myocardial infarction: 6-month results from the ASSET study.
Lancet 1990. 335: 1175-78.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương IX

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU

Các thành phần lipid chính trong máu là cholesterol, triglycerid, phospholipid ... Vì không hòa tan trong huyết thanh nên các thành phần lipid được di chuyển trong máu dưới dạng *lipoprotein* là một phức hợp với một protein mang tên apoprotein.

Dựa vào điện di và siêu ly tâm, người ta phân biệt được 5 loại lipoprotein: chylomicron, lipoprotein có tỷ trọng rất thấp (*very low-density lipoprotein* -VLDL), lipoprotein có tỷ trọng trung gian (*intermediate-density lipoprotein* -IDL), lipoprotein có tỷ trọng thấp (*low- density lipoprotein* -LDL) và lipoprotein có tỷ trọng cao (*high-density lipoprotein* -HDL) *(bảng 9.1),* sau này phát hiện thêm lipoprotein (a).

Năm 1965, Fredrickson đề nghị phân chứng rối loạn lipoprotein máu ra làm 5 typ: typ I (tăng chylomicron), typ II (tăng LDL và VLDL), typ III (tăng IDL), typ IV (tăng VLDL) và typ V (tăng VLDL và chylomicron); bảng phân loại này nhanh chóng được chấp nhận, nhưng sau đó người ta lại đề nghị tách typ II ra làm typ IIa có tăng LDL đơn thuần và typ IIb có tăng cả LDL và VLDL, cách phân loại này từ 1970 trở thành *phân loại quốc tế (bảng 9.2).*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 9.1. Các thành phần lipoprotein trong máu

Lipoprotein	Chylo.	VLDL	IDL	LDL	HDL
Tỷ trọng	<0,94-<0,96	0,96 - <1,006	1,006-<1,019	1,019-<1.063	1,063-1,210
Apoprotein chính	B 48, AI, C, E	B 100, B 48, C, E	B 100, C, E	B 100	AI, AII
Cholesterol tự do	0,5 - 1%	6 - 8	7 - 9	5 - 10	3 - 5
Cholesterol este	1 - 3%	12 - 14	27 - 33	35 - 40	14 - 18
Triglycerid	86 - 94%	55 - 65	15 - 27	8 - 12	3 - 6
Phospho-lipid	3 - 8%	12 - 18	19 - 23	20 - 25	20 - 30
Apoprotein	1 - 2%	5 - 10	15 - 19	20 - 24	45 - 50

Bảng 9.2. Các typ rối loạn lipoprotein máu

Typ	I	IIa	IIb	III	IV	V
Cholesterol	↑	↑↑	↑↑	↑	BT/↑	↑
Triglycerid	↑↑↑	BT	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Lipoprotein	chylo micr.	LDL	LDL VLDL	IDL	VLDL	VLDL + chylo.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Theo Turpin (1989), 99% các trường hợp rối loạn lipoprotein máu xảy ra với 3 typ: IIa, IIb và IV, 99% các trường hợp vữa xơ động mạch nằm trong các typ IIa, IIb, III và IV; lipoprotein (a) cũng gây vữa xơ động mạch.

Trên lâm sàng, de Gennes đề nghị một cách phân loại khác chỉ dựa vào cholesterol và triglycerid:

- Tăng cholesterol máu vô căn

- Tăng triglycerid máu chủ yếu

- Tăng lipid máu hỗn hợp (tăng cả cholesterol và triglycerid).

Phân loại này quá đơn giản không cho biết các thành phần quan trọng của lipoprotein máu như LDL, HDL, mặt khác cholesterol cũng như triglycerid đâu chỉ có trong LDL mà còn có cả trong HDL ...

Hiện nay, với các thiết bị mới dễ thực hiện, các labô sinh hóa lâm sàng đã có thể dễ dàng định lượng được cholesterol, triglycerid, LDL-C, HDL-C. Về LDL-C, cũng có thể tính theo công thức của Friedwald:

- *LDL-C mgdl = CT - (HDL-C) - (TG/5)*

- hoặc *LDL-C mmol/l = CT - (HDL-C) - (TG/2,2)*

với điều kiện triglycerid <4,6 mmol/ hoặc <400 mg/dl).

Một số labo còn dùng kit định lượng được cả apo-protein AI và apoprotein B, do vậy thầy thuốc lâm sàng có thể xác định được loại rối loạn lipid máu vừa theo Fredrickson, vừa theo de Gennes và như thế sẽ có đầy đủ thông tin hơn.

Từ sau những công trình nghiên cứu lớn về dịch tễ học ở Framingham, chứng rối loạn lipid hay lipoprotein máu (gọi chung là rối loạn lipd máu) được coi là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng trong việc hình thành mảng vữa xơ ở động

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

mạch và là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất trong việc gây nên các tai biến của thể vữa xơ động mạch vành hoặc não ... Người ta đã thấy khi có tăng cholesterol máu, cholesterol dễ thâm nhập vào lớp dưới nội mạc thành mạch để làm hình thành mảng vữa xơ, các bệnh có tăng cholesterol, LDL-C hoặc triglycerid máu dễ có vữa xơ động mạch, các bệnh vữa xơ động mạch có rối loạn lipid máu dễ có tai biến tim mạch nguy hiểm, nếu làm giảm cholesterol, LDL-C, triglycerid máu thì những tai biến này giảm đi nhiều:

- Nghiên cứu Framingham cho thấy tai biến mạch vành là 1 khi cholesterol máu <2 g/l, tăng lên 2,25 và 3,25 khi cholesterol máu tăng lên 2,4 - 2,5 g/l (Kannell và cs 1971), nghiên cứu MRFIT *(Multiple Risk Factor Intervention Trial, 1982)* cho thấy nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành tăng nhẹ khi cholesterol máu từ 1,4 lên 2 g/l, sau đó thì tăng nhanh, gấp 3 lần khi cholesterol máu là 3 g/l. Về điều trị, nghiên cứu LRC *(Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial, 1984)* theo dõi 3.806 nam trong 7 - 10 năm cho thấy nếu làm giảm được 1% cholesterol thì giảm được 2% nguy cơ bệnh mạch vành, nếu làm giảm được 20% LDL-C thì làm giảm được 40% nguy cơ đó, với cholesterol >1,8 g/l.thì cứ tăng 0,1 g sẽ tăng 5% tử vong chung và 9% tử vong do tim mạch; nghiên cứu HHS *(Helsinski Heart Study, 1987)* trên 4.081 người thấy cứ làm tăng 0,01 g/l HDL-C thì giảm được 2 - 4% nguy cơ bệnh mạch vành. Gould và cs (1995) phân tích 35 nghiên cứu trên 77.257 bệnh nhân được theo dõi trong 2 - 12 năm thấy cứ giảm được 10% cholesterol máu thì giảm được 13% tử vong do bệnh mạch vành (p <0,002) và 10% tử vong chung (p <0,03) *(Circulation 1995. 91: 2274-82);* năm 1998, Gould và cs lại tính thêm 8 nghiên cứu nữa với statin và thấy tử vong do bệnh mạch vành còn giảm tới 15% (p <0,001) và tử vong chung giảm 11% (p <0,001) *(Circulation 1998. 97: 946-52).*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Một số nghiên cứu với những thiết bị hiện đại còn chứng minh được các thuốc điều trị chứng rối loạn lipid máu không những đã làm hạn chế được sự tiến triển của mảng vữa xơ ở động mạch, mà còn làm thoái triển các mảng đó như các nghiên cứu mang tên REGRESS *(Regression Growth Evaluation Statin Study, 1990)*, STARS *(St Thomas Atherosclerosis Regression Study, 1992)*, MAAS *(Multicenter Anti-Atheroma Study, 1994)*, BECAIT *(Bezafibrat Coronary Atherosclerosis Inter-vention Trial, 1996)*, ASTEROID *(A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound- Derived Coronary Atheroma Burden, 2004)* ...

Lợi ích của việc điều trị chứng rối loạn lipid máu:

- Làm giảm cholesterol trong mảng vữa, giảm số phân tử LDL oxy-hóa, làm cho mảng vữa xơ bớt lipid sẽ chắc hơn, tránh bị nứt vỡ.

- Phục hồi chức năng nội mạc của thành mạch: điều hòa trương lực thành mạch do phóng thích NO, ức chế tiểu cầu kết tập, cân bằng hệ đông và chống đông máu.

- Làm hạn chế sự phát triển, thậm chí làm thoái triển một phần mảng vữa xơ.

Từ đó làm hạn chế quá trình tiến triển của bệnh vữa xơ nhất là ở động mạch vành và động mạch não, làm giảm tai biến và tử vong tim mạch.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 9.3. Các khuyến cáo về mục tiêu điều trị

KHUYẾN CÁO CỦA HỘI TIM MẠCH VIỆT NAM 2006

1. Mục tiêu LDL-C	*LDL-C*	*Không HDL-C* *
- *Nguy cơ rất cao* Bệnh mạch vành (BMV) và tương đương	<2,6 tối ưu <1,8	<3,4 mmol/l
- *Nguy cơ cao trung bình* ≥2 YTNC + nguy cơ 10 năm 10-20%	<3,4 tối ưu <2,6	<4,1 mmol/l
- *Nguy cơ trung bình* ≥2 YTNC + nguy cơ 10 năm <10%	<3,4	<4,1 mmol/l
- *Nguy cơ thấp* 0 - 1 YTNC	<4,1	<5 mmol/l

2. Mục tiêu HDL-C: *>1,04 mmol/l.*

(không HDL-C = cholesterol toàn phần – HDL-C)*

KHUYẾN CÁO ATP III - NCEP (2001)

(US Adult Treatment Panel III - National Cholesterol Education Program)

	LDL-C	*Không HDL-C*
1. Mục tiêu LDL-C		
- BMV và tương đương	<2,6	<3,4 mmol/l
Với nguy cơ rất cao	<1,8	
- ≥2 yếu tố nguy cơ	<3,4	<4,1 -
- 0 - 1 yếu tố nguy cơ	<4,1	<5. -

2. Mục tiêu HDL-C: >1 mmol/l ở nam, >1,3 mmol/l ở nữ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Mục tiêu điều trị

Mục tiêu điều trị chứng rối loạn lipid máu là *đưa các thành phần lipid trong máu đã bị rối loạn trở về các trị số bình thường, thậm chí về mức tối ưu nếu bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao hoặc rất cao nhằm hạn chế sự xuất hiện các tai biến và tử vong tim mạch.* Một số nghiên cứu với statin còn cho thấy nên đưa các trị số của LDL-C máu *càng thấp càng tốt.*

Bảng 9.3. giới thiệu khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam năm 2006 và khuyến cáo của ATP III Hoa kỳ năm 2001 về thực hiện các mục tiêu đó. Các tác giả Hoa kỳ quan tâm nhiều nhất đến LDL-C, rồi đến HDL-C máu và đã đưa ra khái niệm mới, đó là *không HDL-C;* không HDL-C được tính theo công thức cholesterol toàn phần – HDL-C.

CƠ CHẾ CÁC THUỐC DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ

Vì cholesterol và triglycerid là những thành phần chủ yếu thấy thay đổi trong chứng rối loạn lipid máu, nên xu hướng hiện nay là đi tìm những thuốc có khả năng làm giảm được 2 thành phần đó. Làm giảm được cholesterol và triglycerid sẽ làm giảm được LDL, VLDL ... là những lipoprotein dễ gây bệnh vữa xơ động mạch và làm tăng HDL là loại lipoprotein chống lại bệnh đó.

Cho tới nay, các thuốc chính đã được dùng đều dựa trên các cơ chế:

- Làm giảm sự tái hấp thu acid mật bằng cách cắt chu trình ruột - gan của cholesterol như nhựa trao đổi ion, ezetimibe.

- Ức chế quá trình tiêu lipid ở các mô mỡ để làm giảm lượng acid béo cần thiết cho gan tổng hợp VLDL như acid nicotinic, fibrat ...

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Làm tăng độ thanh thải VLDL và LDL như fibrat.

- Làm giảm sự tổng hợp nội sinh cholesterol như statin.

NHỰA TRAO ĐỔI ION

Nhựa trao đổi ion (résine échangeuse d'ions) được dùng đầu tiên trong điều trị ngứa do ứ mật vì khả năng liên kết được với acid mật để tăng đào thải acid này theo phân. Nhựa trao đổi ion được phát triển dùng trong điều trị chứng rối loạn lipid máu từ sau các nghiên cứu của Bergen, Van Itallie, Tennent và Schrell năm 1959. Các chất hay được dùng hiện nay là cholestyramin và colestipol.

Biệt dược: Cholestyramin: *Questran*, gói bột 4 g.

Colestipol: *Colestid,* viên 1 g.

Cơ chế tác động

Nhựa trao đổi ion có ở dạng thuốc uống, không bị hấp thụ qua niêm mạc ruột, không bị các men tiêu hóa tác động, có khả năng trao đổi ion Cl^- với acid mật làm cho acid mật ở dạng liên kết bền vững không bị hấp thu trở lại mà theo phân đào thải ra ngoài, như vậy cắt chu trình ruột - gan của acid mật, cholesterol được đào thải trong phân. Thuốc còn có khả năng liên kết thành phức hợp với các acid yếu và các dẫn chất hydroxyl, ngăn cản không cho cholesterol trong thức ăn được hấp thụ. Cơ thể sẽ phản ứng lúc đầu làm tăng sản xuất acid mật từ cholesterol, như vậy làm tăng bài tiết acid mật và càng làm giảm cholesterol trong máu, đồng thời làm tăng số lượng các thụ thể ở màng tế bào đối với LDL để tăng thoái giáng LDL trong tế bào; phản ứng tăng sinh tổng hợp cholesterol trong tế bào cũng xảy ra nhưng phần tăng này không bằng phần

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cholesterol mất đi trong phức hợp với nhựa trao đổi ion, nên cuối cùng là giảm cholesterol và LDL trong máu.

Tính chất dược lý

Nhựa trao đổi ion có tác dụng:

- Làm giảm cholesterol và LDL-C máu: LDL-C giảm từ sau tuần đầu, đỉnh cao giữa tuần thứ 2 và thứ 4.

- Có thể làm tăng nhẹ HDL-C.

- Với triglycerid: thuốc làm tăng kéo dài triglycerid và VLDL, nhất là với typ IIb, III.

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa: đầy bụng, ợ hơi, buồn nôn, táo bón nhất là đối với người già. Nói chung tuổi trẻ chịu được thuốc tốt hơn, ít phải bỏ thuốc.

- Rối loạn hấp thu một số thuốc hoặc một số chất khi qua ruột như các vitamin hòa tan trong lipid (A, D, K), acid folic, một số thuốc như kháng vitamin K, digitalis, barbituric, hypothiazid, tetracyclin, một số thuốc chống viêm ... làm giảm độ hấp thu các chất đó khi qua ruột.

Do có trao đổi với ion Cl^- nên trên lý thuyết thuốc có thể gây nhiễm toan tăng chlor máu, đôi khi gặp ở trẻ em.

Chỉ định

- Rối loạn lipoprotein máu typ IIa.

Một số nghiên cứu đã được tiến hành có hiệu quả với nhựa trao đổi ion:

- Nghiên cứu LRC *(Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, 1984)* trên 3.806 nam, tuổi 40 - 79 dùng cholestyramin so sánh với placebo, theo dõi trong 7,4

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

năm cho thấy thuốc làm giảm 13,9% cholesterol, 20,3% LDL-C, đồng thời làm giảm 19% tai biến tim mạch ($p < 0,05$), 20% nguy cơ xuất hiện cơn đau ngực ($p < 0,01$), 25% nguy cơ thiếu máu cục bộ cơ tim khi làm nghiệm pháp gắng sức ($p < 0,001$).

- Nghiên cứu STARS *(St Thomas Atherosclerosis Regression Study, 1992)* trên 74 bệnh nhân dùng chế độ ăn và cholestyramin so với chế độ ăn đơn thuần thấy có thêm cholestyramin thì không những giảm cholesterol nhiều hơn mà các tổn thương vữa xơ bớt phát triển, thậm chí thoái triển

Tuy vậy, hiện nay người ta vẫn ít dùng thuốc này vì những tác dụng phụ phiền phức và lượng thuốc dùng tương đối nhiều, bệnh nhân khó uống trong khi đang có nhiều thuốc khác cũng có hiệu lực. Một số tác giả thấy có thể dùng liều thấp phối hợp với statin, như vậy ít có tác dụng phụ hơn và hiệu lực làm giảm cholesterol tăng hơn.

Chống chỉ định

- Khi có tắc hoàn toàn đường dẫn mật, suy gan.

- Khi bị táo bón nhiều.

Không dùng cho phụ nữ có thai.

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng với cholestyramin là 16 - 24 g/ngày (tối đa 32 g), với colestipol là 20 - 25 g/ngày, chia làm 2 lần. Liều cao có hiệu lực nhiều hơn nhưng dễ gây các tác dụng phụ.

Cho uống trước các bữa ăn: đổ bột vào trong một cốc nước để 1 - 2 phút rồi quấy đều thành huyền dịch trước khi bệnh nhân uống.

Nếu phối hợp với các thuốc khác như statin thì nên giảm liều nhựa trao đổi ion.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Không được uống cùng với một thuốc nào khác, nếu thấy cần thiết thì phải cho thuốc đó trước khi uống nhựa trao đổi ion 1 giờ hoặc sau khi uống 4 giờ.

***Chú ý** khi dùng thuốc:*

- Dễ có rối loạn hấp thu các thuốc, đáng chú ý là các chất kháng vitamin K, digitalis, hormon tuyến giáp, thiazid, acid acetylsalicylic... nên phải theo dõi chặt chẽ trong khi dùng các thuốc này.

- Cholestyramin làm mất tác dụng các acid mật dùng trong điều trị bệnh sỏi mật như acid chenodesoxycholic, acid urso-desoxycholic ..

EZETIMIBE

Ezetimibe là một thuốc mới được đưa vào điều trị chứng tăng cholesterol máu.

Biệt dược: *Ezetrol,* viên 10 mg.

Cơ chế tác động

Ezetimibe tác động ở bờ bàn chải của các tế bào ruột non ức chế chọn lọc việc hấp thu cholesterol từ mật và từ thức ăn qua ruột. Ezetimibe đã ức chế khoảng 54% sự hấp thu cholesterol ở ruột non khi so sánh với placebo.

Cơ chế tác động của ezetimibe khác với nhựa trao đổi ion, chất này ức chế việc hấp thu cholesterol bằng cách làm hình thành các phức hợp với các acid mật trong ruột để đào thải ra ngoài theo phân.

Ezetimibe không có ảnh hưởng đến sự hấp thu acid mật, các acid béo, các vitamin tan trong lipid và triglycerid, không bị chuyển hóa bởi hệ cytochrom P-450.

Thời gian bán thải của ezetimibe là 22 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tính chất dược lý

Ezetimibe làm giảm cholesterol, LDL-C, làm giảm triglycerid ít hơn và làm tăng nhẹ HDL-C trong máu.

Dùng đơn thuần, ezetimibe với liều 10 mg/ngày làm giảm 16 - 18% LDL-C; phối hợp với statin (như atorvas-tatin, simvastatin ...), ezetimibe làm giảm thêm 21% LDL-C, làm tăng 3% HDL-C, và làm giảm 6 - 11% triglycerid (*Circulation 2002. 105: 2469).*

Phối hợp với nhựa trao đổi ion sẽ làm giảm khả dụng sinh học của ezetimibe.

Tác dụng phụ

- Đôi khi đau đầu, đau bụng, rối loạn tiêu hóa,

- Có một số ít trường hợp bị đau cơ, viêm gan, viêm tụy nhất là khi dùng cùng với statin.

Chỉ định

- Rối loạn lipoprotein máu typ IIa..

Ezetimibe thường được dùng đơn thuần nhưng có thể dùng phối hợp với statin khi thuốc này chưa đưa được cholesterol và LDL-C về mục tiêu điều trị. Nghiên cứu EASE *(Ezetimebe Add-on to Statin for Effectiveness Trial, 2004)* trên 3.030 bệnh nhân mà statin đơn thuần chưa đưa LDL-C về mục tiêu điều trị được; các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng ezetimibe 10 mg/ngày + atatin hoặc placebo + statin; kết quả cho thấy đến tuần thứ 6, LDL-C giảm trung bình 25,8% ở nhóm 1 so với 2,7% ở nhóm 2 ($p < 0,001$); 71% số bệnh nhân ở nhóm 1 đạt mục tiêu ATP III so với 20,6% ở nhóm 2 ($p < 0,001$), không có khác biệt về tuổi, giới, dân tộc, loại statin dùng, nguy cơ tim mạch, có bệnh đái tháo đường hoặc hội chứng chuyển hóa kèm theo hay không; các thông số về triglycerid, HDL-C, không HDL-C và apoprotein B được cải thiện tốt hơn với ezetimibe ($p < 0,001$).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chống chỉ định.

- Đang có bệnh gan, men gan tăng, viêm tụy.

Không dùng cho phụ nữ có thai, đang cho con bú.

Không khuyến khích dùng cùng fibrat vì thuốc này làm tăng đào thải cholesterol trong mật dễ gây sỏi mật.

Liều dùng

- Uống viên 10 mg, l lần trong ngày.

Có thể cho uống bất kỳ lúc nào trong ngày, trước hoặc sau bữa ăn.

ACID NICOTINIC

Người ta đã biết tính chất làm giảm triglycerid trong máu của acid nicotinic (vitamin PP) từ 1955 (Altschul và cs), nhưng thuốc thực sự được lưu ý nhiều hơn từ sau các nghiên cứu của Carlson và Zollner. Acid nicotinic cũng là thuốc can thiệp vào chứng rối loạn lipid máu đầu tiên thấy làm giảm tử vong trong bệnh mạch vành (Canner và cs, 1986).

Biệt dược

- Acid nicotinic: *Nicyl,* viên 10 mg.
- Mesoinositol hexanicotinat: *Dilexpal,* viên 500 mg.
- Ethanolamin N-oxynicotinat: *Novacyl*, viên 670 mg.

Dược động học

- Acid nicotinic và các dẫn chất được hấp thụ tốt qua đường tiêu hóa và được đào thải trong nước tiểu.
- Thời gian bán thải ngắn 2 giờ.

Tính chất dược lý

- Với liều cao 2 - 6 g/ngày, acid nicotinic làm giảm VLDL, giảm triglycerid có lẽ do ức chế sự di chuyển các acid béo tự do

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

từ các mô mỡ, giảm lượng acid béo cần thiết cho gan tổng hợp VLDL, tăng chuyển hóa VLDL, qua đó giảm LDL. Thuốc còn làm giảm lipoprotein (a), làm tăng nhẹ HDL, làm gan giảm tổng hợp apoprotein B (Toto và cs, 1998) và làm giảm fibrinogen huyết tương.

- Với liều thấp, acid nicotinic chỉ gây giãn các tiểu động mạch và mao mạch nhất là ở mặt, thân và các chi làm đỏ da, bừng nóng, ngứa.

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa: 15% số bệnh nhân hay gặp nóng rát dạ dày, buồn nôn, nôn mửa, ỉa lỏng, chán ăn.

- Bừng nóng mặt, đỏ da, ngứa, hạ huyết áp, mạch nhanh.

- Có thể thấy tăng bilirubin và men transaminase tạm thời, tăng acid uric máu.

- Giảm dung nạp glucose, dùng thuốc lâu dài ở người già có thể thấy xuất hiện bệnh đái tháo đường.

Chỉ định

- Rối loạn lipoprotein máu thuộc các typ IIb, III, IV và V. Acid nicotinic cũng được khuyến cáo dùng trong *tam chứng lipid* (gồm LDL III nhỏ và đặc + tăng triglycerid + giảm HDL-C máu).

Có một số nghiên cứu được tiến hành với acid nico-tinic:

- Nghiên cứu *Coronary Drug Project (1975)* với >3.900 nam sau nhồi máu cơ tim dùng acid nicotinic 3 g/ngày so sánh với placebo theo dõi 5 năm thấy thuốc làm giảm triglycerid, đồng thời làm giảm 10% cholesterol, 27% nguy cơ tái phát nhồi máu cơ tim và 11% tử vong chung. Theo dõi 15 năm sau, kết quả vẫn được duy trì.

- Nghiên cứu FATS *(Familial Atherosclerosis Treat-ment Study, 1990)* trên 120 bệnh nhân suy vành dùng acid nicotinic

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(Niacin 1 g x 4 lần/ngày) + colestipol so sánh với lovastatin + colestipol và placebo, theo dõi trong 30 tháng, thấy ở nhóm có acid nicotinic, giảm 32% LDL-C, tăng 43% HDL-C, giảm tiến triển của các mảng vữa xơ và thoái triển một số mảng cũ, giảm rõ các tai biến mạch vành; ở nhóm có lovastatin thì thấy giảm LDL-C nhiều hơn nhưng tăng HDL-C ít hơn.

Mặc dù thuốc có hiệu lực thực sự nhưng các tác dụng phụ phiền phức của thuốc đã làm hạn chế việc sử dụng.

Chống chỉ định

- Đái tháo đường
- Tăng nhãn áp
- Loét dạ dày - tá tràng đang tiến triển
- Tiền sử có bệnh gút.
- Khi đang có eczema vì dễ làm bệnh này nặng thêm.
- Suy gan, suy thận

Không dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

Người ta ít dùng acid nicotinic *(Nicyl)* mà dùng các este giải phóng dần acid nicotinic như *Dilexpal, Novacyl* trong điều trị chứng rối loạn lipid máu.

- Nên cho từ liều nhỏ rồi tăng dần để tránh tác dụng phụ và uống sau bữa ăn.

Liều có tác dụng: *Dilexpal,* viên 500 mg, thông thường cho 6 viên chia làm 3 lần trong ngày. Mỗi tháng uống 20 ngày; khi đạt kết quả thì giảm liều.

Ở bệnh nhân đang dùng aspirin, nên cho aspirin uống 30 phút trước liều buổi sáng của acid nicotinic.

Acid nicotinic hiện ít được dùng ở nước ta so với các thuốc khác do có nhiều tác dụng phụ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

FIBRAT

Các chất fibrat được phát hiện từ 1962 (Thorp) và đang được dùng khá phổ biến trong điều trị chứng rối loạn lipid máu nhất là khi có tăng triglycerid máu.

Biệt dược:

- Clofibrat: *Lipavlon*, viên 500 mg.
- Bezafibrat: *Bezalip*, viên 200 - 400 mg
- Ciprofibrat: *Modalim*, viên 100 mg
- Fenofibrat: *Lipanthyl*, viên 300 mg, 200M
- Gemfibrozil: *Lopid*, viên 300 mg.

Dược động học

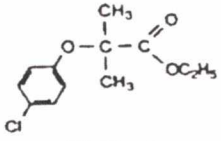
Bảng 9.4. Tính chất dược động học của các fibrat

Thuốc	Nồng độ đỉnh đạt	Liên kết protein	Thời gian bán thải	Thải qua nước tiểu
Clofibrat	3-6 h	93-98%	13-17 h	>97%
Bezafibrat	2 h	95%	2 h	+++
Ciprofibrat	2 h	95%	17 h	80%
Fenofibrat	5 h	+++	20 h	70%
Gemfibrozil	1-2 h	97%	7,5 h	70%

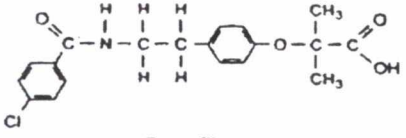
- Các thuốc ở dạng uống, được hấp thụ qua ruột gần hoàn toàn.

Vào trong cơ thể, các fibrat được chuyển thành các acid fibric là các chất chuyển hóa có hoạt tính.

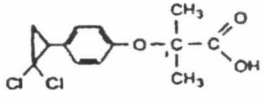
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



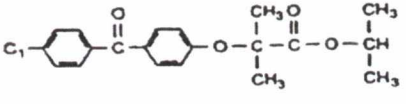
Clofibrat



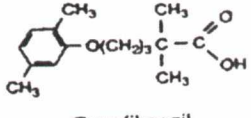
Bezafibrat



Ciprofibrat



Fenofibrat



Gemfibrozil

Acid fibric liên kết mạnh với albumin huyết tương.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Thuốc được đào thải chủ yếu qua thận, khoảng 70% dưới dạng glucuro-liên hợp không hoạt tính, một ít còn nguyên dạng, một phần nhỏ trong phân. Clofibrat được đào thải qua thận hoàn toàn sau 48 giờ.

Tính chất dược lý

Các fibrat làm giảm dòng acid béo về gan, qua đó gan giảm tổng hợp VLDL, làm tăng hoạt tính men lipoprotein-lipase để tăng độ thanh thải VLDL, làm giảm hình thành LDL III (là loại LDL nhỏ và đặc dễ gây mảng vữa xơ ở động mạch), giảm oxy hóa LDL, dẫn đến giảm cả triglycerid lẫn cholesterol (giảm triglycerid nhiều hơn), giảm VLDL và LDL, làm tăng HDL. Một số nghiên cứu cho thấy giảm triglycerid máu có lẽ còn liên quan đến giảm tổng hợp apoprotein CIII ở gan do fibrat (Haubenwallener và cs, 1995).

Các fibrat cũng làm giảm kết tập tiểu cầu, giảm fibrinogen, phục hồi cân bằng hệ đông và chống đông máu, làm giảm acid uric máu. Fenofibrat còn làm giảm lipoprotein (a), trên thực nghiệm thấy làm giảm hoạt tính của men HMGCoA reductase, gemfibrozil còn làm tăng tổng hợp apoprotein AI và AII.

Tác dụng phụ

- Rối loạn tiêu hóa: đầy bụng, buồn nôn, nóng rát thượng vị, phân mềm, mẩn ngứa ... các biểu hiện này gặp ở 5% số bệnh nhân, đôi khi thấy tăng men gan, tăng tỷ lệ bị sỏi mật (thấy rõ hơn với clofibrat), giảm bạch cầu, rụng tóc, thiểu năng sinh dục, vú to, trầm uất ...; một số nghiên cứu cho thấy có một số bệnh nhân có tăng urê và creatinin máu trong quá trình dùng thuốc nhưng không thấy nói đến tổn thương thận, 2 thông số này trở lại bình thường sau khi ngừng thuốc.

Chỉ định

- Rối loạn lipoprotein máu các typ IIb, IIa, III, IV.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hiện nay, các nghiên cứu đã khẳng định tăng triglycerid cũng là một yếu tố nguy cơ độc lập, quan trọng trong vữa xơ động mạch và đã chứng minh làm giảm triglycerid, VLDL, IDL thì làm giảm được tai biến mạch vành, mạch não. Tăng triglycerid lại thường phối hợp với giảm HDL, tăng LDL nhỏ và đặc, gây rối loạn đông máu .

Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành, đáng chú ý là:

- *Clofibrat:* nghiên cứu *WHO Cooperative Trial* (1980) là nghiên cứu tiến hành sớm nhất trên 15.745 nam, tuổi 30 - 59, thấy sau 6,3 năm, clofibrat đã làm giảm 20% số tai biến tim mạch, 25% nguy cơ nhồi máu cơ tim không tử vong so với placebo nhưng không làm giảm tử vong tim mạch, lại làm tăng tử vong chung ($p < 0,05$); sau 9,6 năm vẫn thấy tăng tử vong chung mặc dàu các bệnh nhân đã ngừng thuốc trung bình 4,3 năm.

- *Bezafibrat:* nghiên cứu BECAIT *(Bezafibrat Coro-nary Angiographic Intervention Trial, 1996)* trên 92 bệnh nhân nam sau nhồi máu cơ tim có rối loạn lipid máu, dùng bezafibrat so sánh với placebo trong 5 năm thấy thuốc làm giảm 31% triglycerid, 9% cholesterol, tăng 9% HDL-C và làm giảm không đáng kể LDL-C (2%), đồng thời làm giảm 72% tai biến tim mạch (kể cả tử vong) và nhu cầu tái tạo mạch vành, giảm tiến triển mảng vữa xơ động mạch vành tương tự hoặc tốt hơn so với các nghiên cứu dùng statin.

- *Ciprofibrat:* Turpin (1996) phân tích các nghiên cứu với ciprofibrat trên khoảng 3.000 bệnh nhân typ IIa thấy thuốc làm giảm 20% triglycerid, cholesterol và apoprotein B, 30% LDL-C, làm tăng 10% HDL-C và apoprotein AI, trên khoảng 3.500 bệnh nhân typ IIb thấy thuốc làm giảm 50% triglycerid, 25% cholesterol, 30% LDL-C, 25% apoprotein B, làm tăng 10% HDL-C và apoprotein AI, trên 800 bệnh nhân typ IV thấy thuốc làm giảm 30 - 70% triglycerid, 10% LDL-C và cholesterol, tăng 10 - 20% HDL-C *(Atherosclerosis 1996. 124. Suppl: S83-S87).*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Fenofibrat:* Blane (1989) phân tích 14 nghiên cứu ngắn hạn với 1.838 bệnh nhân được dùng fenofibrat thấy thuốc làm giảm 20 - 25% cholesterol ở typ IIa, 40 - 60% triglycerid ở typ IIb và IV; ở 6 nghiên cứu dài hạn từ 6 tháng đến 6 năm với 1.551 bệnh nhân, thuốc làm giảm cholesterol và triglycerid như trong các nghiên cứu ngắn hạn, ngoài ra làm giảm 17 - 29% LDL-C, 10 - 37% apoprotein B, làm tăng 0 - 30% HDL-C (tăng nhiều khi các trị số ban đầu thấp), 3 - 38% approtein AI *(Cardiology 1989. 76 (Suppl): 1-13).*

Nghiên cứu DAIS *(Diabetes Atherosclerosis Interven-tion Study, 2001)* trên 418 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có rối loạn lipid máu nhẹ (cholesterol 5,56 mmol/l, LDL-C 3,38 mmol/l, triglycerid 2,59 mmol/l, HDL-C 1,01 mmol/l) được phân ra dùng *Lipanthyl 200M* và placebo; kết quả nghiên cứu cho thấy fenofibrat làm giảm cho-lesterol, LDL-C triglycerid và làm tăng HDL-C (p <0,001), đồng thời ở nhóm này có sự giảm tăng tỷ lệ hẹp đường kính mạch vành ít hơn so với nhóm placebo (2,11% vs 3,65%, p = 0,02), giảm đường kính lòng mạch tối thiểu trung bình ít hơn (-0,06 vs -0,10 mm, p = 0,029) qua phân tích định lượng từng đoạn động mạch vành trên máy tính, như vậy thuốc có hiệu lực làm giảm tiến triển của mảng vữa xơ; các tai biến tim mạch cũng thấy giảm 23% so với placebo tuy p >0,05.

Nghiên cứu FIELD *(Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, 2005)* nhằm đánh giá hiệu quả của fenofibrat trên các tai biến tim mạch tiến hành trên 9.795 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có độ tuổi 50 - 75, có cholesterol máu 3 - 6,5 mmol/l, tỷ số cholesterol toàn phần/HDL-C ≥4 hoặc triglycerid máu 1 - 5 mmol/l được phân ra dùng fenofibrat 200 mg/ngày trong trung bình 5 năm có so sánh với placebo; kết quả nghiên cứu cho thấy fenofibrat làm giảm được 11% tai biến mạch vành (bao gồm tử vong do bệnh mạch vành hoặc nhồi máu cơ tim không tử vong) tuy sự khác

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê (5,2% vs 5,9%, p = 0,16), có xu hướng làm tăng tử vong do bệnh mạch vành (p = 0,22) nhưng làm giảm 24% nhồi máu cơ tim không tử vong (p = 0,01); thuốc làm giảm 11% tai biến tim mạch chung (bao gồm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, tái tưới máu động mạch vành và động mạch cảnh (12,5% vs 13,9%, p = 0,035); tỷ lệ tử vong toàn bộ có tăng hơn tuy chưa có ý nghĩa thống kê (7,3% vs 6,6%, p = 0,18); fenofibrat còn làm giảm tiến triển của albumin niệu (p = 0,002), làm giảm nguy cơ bị bệnh võng mạc phải can thiệp bằng laser (p = 0,0003); về tác dụng phu, thấy có tăng nhẹ viêm tuỵ (0,8% vs 0,5%, p = 0,031) và nhồi máu phổi (1,1% vs 0,7%, p = 0,022); có 8% ở nhóm dùng thuốc phải chuyển sang dùng thuốc khác, chủ yếu là statin.

- *Gemfibrozil:* nghiên cứu HHS *(Helsinski Heart Study, 1987)* trên 4.081 nam, tuổi 40 - 55, có rối loạn lipid máu typ IIa, dùng gemfibrozil so sánh với placebo trong 5 năm, thấy thuốc làm giảm 11% cholesterol, 10% LDL-C, 43% triglycerid, tăng 10% HDL-C, đồng thời làm giảm 34% tiêu chí chung bao gồm nhồi máu cơ tim và tử vong do tim (27,3% vs 41,4%, p<0,02) riêng với nhồi máu cơ tim không tử vong làm giảm được 37% (21,9% vs 35%, p <0,02). Nếu HDL-C <0,9 mmol/l thì giảm được 62% tai biến mạch vành, nếu triglycerid >2,3 mmol/l và LDL-C/HDL-C >5 thì lại giảm được 71% tai biến.

Nghiên cứu VA-HIT *(Veterans Affairs HDL-Choles-terol Intervention Trial, 1999)* trên 2.531 bệnh nhân bệnh mạch vành có cholesterol trung bình 175 mg/dl, LDL-C 111 mg/ dl, triglycerid 160 mg/dl, chỉ có HDL-C thấp 32 mg/dl, các bệnh nhân được phân ra dùng gemfibrozil 1200 mg/ngày so sánh với placebo trong trung bình 5,1 năm; kết quả theo dõi cho thấy thuốc không làm thay đổi LDL-C, làm giảm 31% triglycerid và làm tăng được 6% HDL-C đồng thời làm giảm được 22% nguy cơ nhồi máu cơ tim và tử vong do mạch vành (17,3% vs 21,7%, p = 0,006), làm giảm 25% nguy cơ đột quỵ tuy chưa đủ ý nghĩa

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thống kê (4,6% vs 6%, p = 0,10), không làm thay đổi tỷ lệ tử vong chung và nhu cầu tái tưới máu cơ tim.

Chống chỉ định

- Suy gan, suy thận nặng, tiền sử bệnh túi mật.

- Không dùng cho trẻ em, phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng

- Liều các thuốc dùng được khuyến cáo như sau *(bảng 9.5)*:

Bảng 9.5. Liều dùng các fibrat

Loại	Biệt dược	Hàm lượng	Liều 24 giờ
Clofibrat	*Lipavlon*	500 mg	1,6 - 2 g
Bezafibrat	*Bezalip*	200-400 mg	600 mg
Ciprofibrat	*Modalim*	100 mg	100 mg
Fenofibrat	*Lipanthyl*	200 M (mg)	200 mg
Gemfibrozil	*Lopid*	300 mg	900-1200 mg

- Cho uống thuốc ngay sau bữa ăn, riêng với Lopid uống 30 phút trước bữa ăn, thuốc chia làm 2 lần, với loại Lipanthyl 200M dạng vi hạt thì chỉ uống 1 lần.

Khi triglycerid và cholesterol máu đã trở lại mức bình thường thì giảm liều và tùy trường hợp phải dùng liều duy trì.

- Định kỳ 2 - 3 tháng kiểm tra lại các thông số lipid., men gan và chức năng gan.

- Tạm ngừng thuốc khi thấy tăng men gan gấp 3 lần trị số bình thường.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chú ý :

- Vì sự liên kết giữa acid fibric với albumin huyết tương rất mạnh, tranh chấp vị trí với các chất kháng vitamin K nên trong trường hợp phải dùng 2 thuốc này đồng thời cần giảm liều các chất kháng vitamin K xuống 1/3 để tránh nguy cơ chảy máu.

- Phối hợp với statin có thể gây viêm cơ nặng, tiêu cơ ở một số trường hợp.

- Nếu bệnh nhân có albumin huyết tương thấp như trong bệnh thận hư, sẽ có tăng nồng độ acid fibric tự do dễ xảy ra tai biến nhất là tăng các men gan, vì vậy cần giảm liều thuốc dùng.

- Không dùng cùng perhexilin vì có thể gây viêm gan cấp tính.

STATIN

Các statin là các chất ức chế men hydroxy-methyl-glutaryl-coenzym A (HMGCoA) reductase cản trở quá trình sinh tổng hợp cholesterol trong tế bào. Chất statin đầu tiên là mevastatin tìm thấy ở Nhật năm 1976, được chiết xuất từ môi trường nuôi cấy penicillium citrinum nhưng không dùng được vì tác dụng phụ. Các chất được phát hiện sau đó là simvastatin, lovastatin, pravastatin cũng chiết xuất từ môi trường nuôi cấy nấm, fluvastatin, cerivastatin và atorvastatin được tổng hợp. Năm 2001, cerivastatin đã bị rút khỏi thị trường do có tác dụng phụ xấu, nhất là khi dùng phối hợp với fibrat.

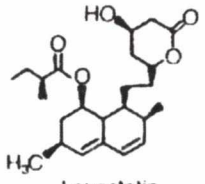
Biệt dược

- Atorvastatin: *Lipitor,* viên 10 - 20 mg.
- Fluvastatin: *Lescol,* viên 20 - 40 - XL 80 mg.
- Lovastatin: *Mevacor,* viên 20 mg.
- Pravastatin: *Pravachol, Elisor,* viên 10 - 20 mg.

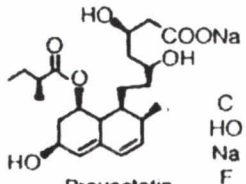
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Rosuvastatin: *Crestor,* viên 10 - 20 mg.

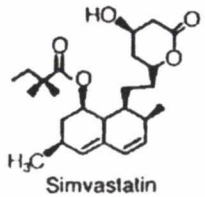
- Simvastatin: *Zocor,* viên 20 - 40 mg.



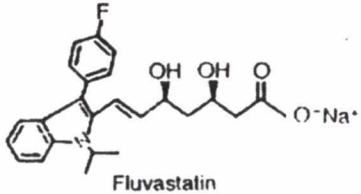
Lovastatin



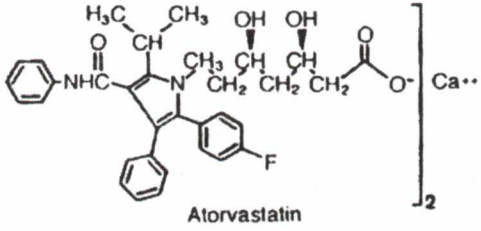
Pravastatin



Simvastatin



Fluvastatin



Atorvastatin

Dược động học

- Các thuốc được hấp thu nhanh và nhiều qua đường tiêu hóa. Thức ăn làm tăng hấp thu lovastatin, làm giảm hấp thu pravastatin, không có ảnh hưởng đối với các statin khác. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 - 4 giờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Mức liên kết với protein huyết tương thay đổi với từng thuốc: 50% với pravastatin, 94% với simvastatin, 98% với atorvastatin, fluvastatin. Khả dụng sinh học thấp, 4 - 24 % tùy loại thuốc.

- Các thuốc được gan chuyển hóa bởi hệ men cytochrom P-450: atorvastatin, lovastatin và simvastatin vơi P-450 3A4, fluvastatin và rosuvastatin với P-450 2C9, riêng pravastatin được gan chuyển hóa nhưng không do hệ men này.

- Đào thải chủ yếu qua mật vào phân, một phần nhỏ qua nước tiểu (<20%).

- Thời gian bán thải ngắn: 1 - 2 giờ, riêng atorvastatin 14 - 16 giờ, rosuvastain 18 - 20 giờ.

Cơ chế tác động

Statin ức chế đặc hiệu và cạnh tranh tác dụng của men HMGCoA reductase ở khâu HMGCoA chuyển thành acid mevalonic, cản trở quá trình sinh tổng hợp cholesterol trong tế bào. Do thiếu cholesterol nội sinh, các thụ thể cho LDL được tăng tổng hợp để tiếp nhận thêm LDL làm cho LDL được thoái giáng nhiều hơn trong tế bào theo con đường các thụ thể dẫn đến giảm LDL trong máu lưu hành; statin còn ức chế gan tổng hợp apoprotein B-100. Như vậy, statin làm giảm cholesterol và LDL là chính; statin cũng làm tăng nhẹ HDL, làm giảm nhẹ hay vừa phải triglycerid, VLDL tùy thuộc liều dùng. Statin còn làm giảm oxy-hóa LDL, ức chế tiểu cầu hoạt hóa và làm cân bằng hệ đông và chống đông máu. Statin chưa thấy có ảnh hưởng đến lipoprotein (a).

Do sinh tổng hợp cholesterol diễn ra nhiều nhất trong đêm, nên cho uống thuốc vào buổi tối hoặc buổi chiều.

Tác dụng phụ

Statin nói chung được dung nạp tốt, tuy nhiên có một số tác dụng phụ không mong muốn có thể xảy ra:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Rối loạn tiêu hóa, đau đầu, chóng mặt, ngứa, nổi mẩn, dị cảm.

- Tăng men transaminase ở một số bệnh nhân (tăng >3 lần ở khoảng 1% số bệnh nhân), trở về bình thường sau khi ngừng thuốc; tuy nhiên có 0,5% tăng dai dẳng được ghi nhận.

- Bệnh cơ, thể hiện bằng đau cơ, yếu cơ với men creatin-phosphokinase (CPK) tăng cao có thể xảy ra (CPK tăng gấp 10 lần ở 1‰ số bệnh nhân, thường liên quan đến liều dùng), khi đó phải ngừng thuốc ngay. Tình trạng hủy cơ vân (rhabdomyolyse) cùng suy thận cấp gây tử vong hiếm gặp nhưng có thể thấy khi dùng liều cao phối hợp với fibrat, cyclosporin, erythromycin, clarithromycin, nefazodon, thuốc chống nấm gốc azol, thuốc ức chế HIV-protease, mibefradil ...; cerivastatin phải rút khỏi thị trường năm 2001 cũng do nguyên nhân như vậy.

- Có thể có protein niệu, có lẽ do statin ức chế việc tái hấp thu protein ở ống lượn gần; đến nay chưa có bằng chứng cho rằng tác dụng phụ này sẽ dẫn đến tổn thương chức năng thận hay suy thận mạn tính (Grundy, 2005).

Chỉ định

- Rối loạn lipoprotein máu các typ IIa, IIb.

Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành với các statin khẳng định hiệu lực của các thuốc:

- *Atorvastatin:* nghiên cứu CURVES *(Comparative Study of HMG-CoA Reductase Inhibitor, Atorvastatin, versus Equivalent dose strengths of Statins, 1998)* trên 534 bệnh nhân dùng atorvastatin so sánh với các statin khác trong 8 tuần thấy loại statin này với liều 10 và 20 mg/ngày đã làm giảm lần lượt 28% và 35% cholesterol, 38% và 46% LDL-C, 13% và 20% triglycerid, làm tăng 5,5% và 5,1% HDL-C; các thay đổi đó còn thấy nhiều hơn với các liều cao hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nghiên cứu ASAP *(Aggressive Versus Conventional Lipid Lowering on Atherosclerosis Progression in Fami-lial Hypercholesterolaemia, 2001)* tiến hành trên 325 bệnh nhân mắc chứng tăng cholesterol máu gia đình được phân ra dùng atorvastatin với liều cao 80 mg/ngày so sánh với simvastatin với liều 40 mg/ngày trong 2 năm liền; kết quả nghiên cứu cho thấy cả 2 thuốc đều làm giảm cholesterol (lần lượt -41,8% và -33,6%, p = 0,0001), LDL-C (-50,5% và -41,2%, p = 0,0010), triglycerid (-29,2% và -17,7%, p = 0,0023), apoprotein B (-44,1% và -34,9%, p = 0,0001), lipoprotein (a) (-14,3% và -15,2%, p = 0,7705), làm tăng HDL-C (13,2% và 13,4%, p = 0,8541); về tiêu chí chính là bề dày nội-trung mạc ở động mạch cảnh đo trên siêu âm mà một số nghiên cứu đã chứng minh có mối tương quan với các bệnh tim mạch, các tác giả thấy bề dày đó giảm -0,031 mm (95% CI -0,055 đến -0,007, p = 0,0017) với liều cao atorvastatin và tăng 0,036 mm (95% CI 0,014 - 0,058, p = 0,0005) với liều 40 mg simvastatin, sự khác biệt giữa 2 nhóm là có ý nghĩa (p <0,0001).

Nghiên cứu GREACE *(The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation Study, 2002)* trên 1.600 bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc hẹp >70% của ít nhất 1 động mạch vành được phân ra dùng atorvastatin 10 - 80 mg/ngày để đưa LDL-C xuống tới mục tiêu của ATP III là <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) so sánh với cách điều trị thông thường, theo dõi trong 3 năm; kết quả cho thấy với liều dùng trung bình 24 mg/ngày, atorvastatin làm giảm 24% cholesterol (từ 257 mg/dl xuống 165 mg/dl), 46% LDL-C (từ 180 mg/dl xuống 97 mg/dl), 31% triglycerid (từ 184 mg/dl xuống 128 mg/dl), tăng 7% HDL-C (từ 39 mg/dl lên 42 mg/dl) trong khi với cách điều trị thông thường các thông số thay đổi rất ít; atorvastatin cũng đồng thời làm giảm 42% tử vong chung (RR 0,57, 95% IC 0,39 - 0,78, p = 0,002), 47% tử vong do mạch vành (RR 0,53, 95% IC 0,29 - 0,74, p = 0,0017), 59% nhồi máu cơ tim không tử vong (p = 0,0001), 51% nhu cầu can thiệp mạch vành (p = 0,001), 47% đột quỵ (p = 0,034) so với cách điều trị thông thường.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Fluvastatin:* nghiên cứu LCAS *(Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study, 1997)* trên 429 bệnh nhân bệnh mạch vành dùng fluvastatin 20 mg x 2 lần/ ngày so sánh với placebo, một số ít dùng thêm cholestyramin, các bệnh nhân được chụp động mạch vành trước và sau gần 3 năm, kết quả cho thấy fluvastatin đơn thuần làm giảm cholesterol (13,5% vs 0,3%), giảm LDL-C (22,5% vs 2,2%), tăng HDL-C (8,7% vs 3,9%), về triglycerid thấy giảm 0,1% so với tăng 9,5% của placebo; phối hợp với cholestyramin thì hiệu lực lại tăng hơn; các mảng vữa xơ giảm tiến triển (28,7% vs 39,1%), tăng thoái triển (14,6% vs 8,3%), các mảng vữa xơ mới giảm hình thành (13% vs 22%, p = 0,03), về lâm sàng ở nhóm dùng fluvastatin ít xảy ra tai biến tim mạch (14,5% vs 19,1%) và ít phải can thiệp tái thông mạch vành hơn (10,7% vs 13,5%) nhưng sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê.

- *Lovastatin:* nghiên cứu AFCAPS/TexCAPS *(The Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, 1998)* về dự phòng tiên phát trên 5.608 nam và 997 nữ chưa bị bệnh mạch vành, có cholesterol 180 - 264 mg/dl, LDL-C 130 - 190 mg/dl, HDL-C ≤45 mg/dl với nam và ≤47 mg/dl với nữ, triglycerid ≤400 mg/dl, các đối tượng nghiên cứu được dùng lovastatin 20 - 40 mg/ngày kết hợp với chế độ ăn so sánh với placebo, thời gian theo dõi trung bình 5,2 năm thấy thuốc làm giảm 25% LDL-C, 18% triglycerid, làm tăng 6% HDL-C (tất cả đều có p <0,001), đồng thời làm giảm 37% tai biến mạch vành cấp bao gồm nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, đột tử (6,8% vs 10,9%, p <0,001), 33% nhu cầu can thiệp tái tưới máu (6,2% vs 9,3%, p = 0,001), 41% nhồi máu cơ tim (5,6% vs 3,3%, p = 0,002) tuy tử vong chưa có khác biệt (4,6 vs 4,4/1000 người-năm).

Nghiên cứu CCAIT *(Canadian Coronary Athero-sclerosis Intervention, 1994)* trên 331 bệnh nhân có bệnh mạch vành dùng lovastatin 20 - 40 mg/ngày so sánh với placebo trong 2 năm cũng thấy thuốc làm giảm 21% cholesterol, 29% LDL-C,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

làm tăng 7,3% HDL-C (tất cả đều có p <0,001), đồng thời làm giảm tiến triển của mảng vữa xơ cũ (33% vs 50%, p = 0,003) và hạn chế phát triển mảng vữa xơ mới (16% vs 32%, p = 0,001).

- *Pravastatin:* nghiên cứu WOSCOPS *(the West Of Scotland Coronary Prevention Study, 1995)* là nghiên cứu đầu tiên về dự phòng tiên phát bệnh mạch vành tiến hành trên 6.595 nam không có tiền sử nhồi máu cơ tim, có cholesterol 270 ± 20 mg/dl (7 ± 0,6 mmol/l), LDL-C >252 mg/dl, được dùng pravastatin 40 mg/ngày so sánh với placebo, theo dõi trong 4,9 năm thấy thuốc làm giảm 20% cholesterol, 26% LDL-C, 12% triglycerid, làm tăng 5% HDL-C. đồng thời làm giảm 31% nguy cơ tai biến mạch vành (p <0,0001), 37% nhu cầu can thiệp tái tưới máu (p = 0,007) và 32% tử vong do tim mạch (p = 0,033), 22% tử vong chung (p <0,051).

Các nghiên cứu PLAC I và II *(Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries, 1993, 1995)* trên 408 bệnh nhân có ≥1 chỗ hẹp ≥50% ở động mạch vành và 151 bệnh nhân có bệnh mạch vành đồng thời có tổn thương vữa xơ ở động mạch cảnh, tất cả đều có cholesterol 130 - 189 mg/dl và triglycerid ≤350 mg/dl được dùng pravastatin 20 - 40 mg/ngày so sánh với placebo trong 3 năm cho thấy thuốc làm giảm 26 - 29% LDL-C, tần suất tai biến mạch vành là 1,8%/năm ở nhóm dùng thuốc và 4%/năm ở nhóm placebo (giảm 55%, p = 0,014), giảm 67% nguy cơ nhồi máu cơ tim không tử vong (p = 0,006), 40% nguy cơ tử vong chung (nhưng p = 0,31) đồng thời làm giảm rõ tiến triển của mảng vữa xơ ở động mạch cảnh.

Nghiên cứu PROSPER (*Prospective Study of Pravas-tatin in the Elderly at Risk, 2002)* trên 5.804 bệnh nhân bệnh mạch vành có tuổi trung bình 75 (trong đó 52% là nữ, 62% bị tăng huyết áp, 11% bị đái tháo đường) có cholesterol trung bình 2,21 g/l (5,7 mmol/l), LDL-C 1,47 g/l, triglycerid 1,33 g/l dùng pravastatin 40 mg/ngày, theo dõi 3,2 năm; kết quả của nghiên cứu cho thấy thuốc đã làm giảm tiêu chí chung bao gồm tử

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

vong do mạch vành, nhồi máu cơ tim không tử vong và đột quỵ có hay không tử vong so với placebo (14,1% vs 16,2%, p = 0,014) nhưng chưa thấy lợi ích với tần suất đột quỵ, suy tim, nhu cầu can thiệp vành, riêng ung thư lại thấy tăng (8,5% vs 6,8%, 95% IC 1,04-1,51).

- *Rosuvastatin*: nghiên cứu STELLAR *(Statin Thera-pies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin, 2003)* trên 2.431 bệnh nhân với LDL-C từ ≥160 đến <250 mg/dl, triglycerid <400 mg/dl được phân ra dùng rosuvastatin, hoặc atorvastatin, simvastatin với các liều 10, 20, 40 hay 80 mg/ngày, hoặc pravastatin 10, 20 hay 40 mg/ngày để so sánh hiệu lực của các thuốc; kết quả sau 6 tuần điều trị cho thấy riêng rosuvastatin với liều 10 - 40 mg/ngày đã làm giảm 46 - 55% LDL-C, lầm tăng 7,7 - 9,6% HDL-C; mục tiêu LDL-C <116 mg/dl (<3 mmol/l) đạt được ở 79 - 92% số bệnh nhân.

Nghiên cứu COMETS *(Comparative Study with Rosuvastatin in Subjects with Metabolic Syndrome, 2003)* trên 397 bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa, LDL-C ≥3,36 mmol/l (130 mg/dl) và có nguy cơ bệnh mạch vành >10% trong 10 năm được phân ra dùng rosuvastatin hoặc atorvastatin 10 mg/ngày trong 6 tuần đầu, 20 mg/ngày trong 6 tuần tiếp theo, có so sánh với placebo; kết quả cho thấy với LDL-C, riêng rosuvastatin đã làm giảm 41,7% ở tuần thứ 6 (p <0,001), và 48,7% ở tuần thứ 12 (p <0,001) so với placebo; rosuvastatin cũng làm tăng có ý nghĩa HDL-C, làm giảm triglycerid và protein C phản ứng (CRP).

Nghiên cứu ASTEROID *(A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound- Derived Coronary Atheroma Burden, 2004)* trên 349 bệnh nhân có tuổi trung bình 58,5, có ít nhất một chỗ hẹp >20% đến <50% đường kính lòng mạch vành đo bằng phương pháp siêu âm nội mạch; các bệnh nhân được dùng rosuvastatin liều cao 40 mg/ngày trong

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

24 tháng; kết quả cho thấy thuốc đã làm giảm 53,2% LDL-C (từ 130,4 ± 34,3 mg/dl xuống 60,8 ± 20 mg/dl), làm tăng 14,7% HDL-C và giảm 14,5% triglycerid; siêu âm nội mạch lại cho thấy thuốc làm giảm có ý nghĩa thể tích mảng vữa xơ có hiệu chỉnh ở động mạch vành (p <0,001), sự thoái triển này gặp ở 77,9% số bệnh nhân, không có sự khác biệt theo tuổi, giới, chỉ số khối lượng cơ thể, mức độ LDL-C và HDL-C ban đầu, bệnh nhân có đái tháo đường hay không.

- *Simvastatin:* nghiên cứu *4S (Scandinavian Simvas-tatin Survival Study, 1994)* trên 4.444 bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc cơn đau thắt ngực có cholesterol máu 5,5 - 8 mmol/l, LDL-C trung bình 4,9 mmol/l, HDL-C trung bình 1,2 mmol/l dùng simvastatin 20 - 40 mg/ `gày so sánh với placebo, theo dõi trung bình 5,4 năm thấy thuốc làm giảm 25% cholesterol, 35% LDL-C, tăng 8% HDL-C đồng thời làm giảm 34% tai biến mạch vành, 37% nhu cầu can thiệp mạch vành, 42% tử vong do tim (p = 0,0001) và 30% tử vong chung (p = 0,003). Các kết quả cũng cho thấy trên các bệnh nhân có bệnh đái tháo đường kèm theo, lợi ích càng nhiều hơn so với những bệnh nhân không có bệnh này. Sau khi kết thúc nghiên cứu, nhiều bệnh nhân vẫn được tiếp tục dùng thuốc, 2 năm sau, các tác giả thấy tử vong chung vẫn còn giảm được 30% (p = 0,0002).

Nghiên cứu MASS *(Multicentre Anti-Atheroma Study, 1994)* trên 381 bệnh nhân dùng simvastatin trong 4 năm so sánh với placebo, có chụp động mạch vành trước và sau đợt điều trị, cho thấy thuốc đã làm giảm 23% choles-terol, 31% LDL-C, 18% triglycerid, làm tăng 9% HDL-C, đồng thời cải thiện đường kính lòng động mạch vành ở chổ hẹp nhất (0,04 mm vs 0,13 mm), làm bớt hẹp đường kính trung bình động mạch vành (0,02 mm vs 0,08 mm), các mảng vữa xơ tiến triển chậm hơn (23% vs 32,3%) và thoái triển nhiều hơn (18,6% vs 12%, p = 0,02), chậm hình thành các mảng vữa xơ mới (2% vs 3,7%, p = 0,02).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

* Năm 2005, nhóm các nhà nghiên cứu về điều trị cholesterol (Cholesterol Treatment Trialist' Collabora-tors) đã phân tích kết quả của 14 nghiên cứu lâm sàng tiến hành trên 90.056 bệnh nhân trong thời gian qua đã đánh giá hiệu lực của statin, các tác giả nhận xét nếu làm giảm LDL-C được 1 mmol/l thì làm giảm được 12% tử vong chung, 19% tử vong do bệnh mạch vành, 23% nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do bệnh mạch vành, 17% đột quỵ và 21% tai biến mạch máu nặng nói chung.

Những lợi ích khác của statin

Statin hiện được dùng khá phổ biến ở các nước để điều trị khi có tăng cholesterol và LDL-C máu. Trong thập kỷ vừa qua, có nhiều ý kiến cho rằng thuốc còn có khả năng dự phòng tái phát và tử vong của các bệnh do vữa xơ động mạch như bệnh mạch vành, bệnh mạch não ... ngay trên những bệnh nhân không hoặc chỉ có rối loạn lipid nhẹ, như vậy không phải chỉ do tác dụng làm giảm cholesterol và LDL máu của thuốc. Một số tác giả cho rằng hiệu lực đó là do statin có khả năng làm phục hồi hoạt tính của men nitric oxyd synthase (NOS) đã bị suy giảm trong các bệnh trên, men NOS cần thiết để tế bào nội mạc thành mạch tiết NO có vai trò quan trọng trong việc làm giãn mạch và chống kết tập tiểu cầu; một số nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh statin làm tăng hoạt tính men NOS (Laufs và cs với simvastatin và atorvastatin, Kaesermayer và cs với pravastatin) và làm giảm kích thước ổ hoại tử ở não (Laufs và cs với simvastatin). Một số tác giả khác cho rằng tác dụng đó là do statin đã làm ổn định mảng vữa xơ, tránh bị nứt loét để tạo điều kiện hình thành huyết khối gây hẹp lòng mạch thông qua việc làm giảm phản ứng viêm (thể hiện qua giảm nồng độ protein C phản ứng (CRP) và cản trở việc hình thành huyết khối (thể hiện qua tác dụng làm giảm nồng độ fibrinogen máu, ức chế việc hoạt hóa tiểu cầu và các yếu tố V và XIII, tăng khả năng tiêu fibrin ...); statin còn được biết có

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

khả năng ức chế quá trình oxy-hóa LDL (Aviram và cs, Zhu và cs với atorvastatin), ức chế sự tăng sinh và di chuyển của các tế bào cơ trơn thành mạch, ức chế sự tăng sinh và hoạt hóa của đại thực bào, như vậy cũng có vai trò quan trọng trong hình thành và tiến triển của mảng vữa xơ ...

Nghiên cứu CARE *(Cholesterol and Recurrent Events, 1996)* ở Bắc Mỹ là nghiên cứu đầu tiên trên người đi theo hướng này và thấy có kết quả tốt: nghiên cứu được tiến hành trên 4.159 bệnh nhân đã có nhồi máu cơ tim từ 3 - 20 tháng, có cholesterol <240 mg/dl (trung bình 209 mg/dl), LDL-C trung bình 139 mg/dl, triglycerid <350 mg/dl dùng pravastatin 40 mg/ngày so sánh với placebo trong trung bình 5 năm, kết quả cho thấy thuốc đã làm giảm 20% cholesterol, 30% LDL-C, 14% triglycerid, làm tăng 5% HDL-C (p <0,001), đồng thời làm giảm 24% tai biến tim mạch chung (10,2% vs 13,2%, p = 0,003), 25% nhồi máu cơ tim (7,5% vs 10%, p = 0,006), 26% nhu cầu can thiệp tái tưới máu mạch vành (14,1% vs 18,8%, p <0,001), 31% đột quỵ (2,6% vs 3,8%, p <0,03), tuy nhiên tử vong do tim mạch giảm chưa đủ ý nghĩa thống kê (4,6% vs 5,7%) và tử vong chung không khác biệt (8,7% vs 9,4%), giảm nhiều nhất ở những người có LDL-C >150 mg/dl, giảm không đáng kể khi LDL-C <125 mg/dl, các tác giả kết luận dùng pravastatin cho 1.000 bệnh nhân trong 5 năm thì tránh được 26 nhồi máu cơ tim không tử vong, 11 tử vong do tim mạch và 13 đột quỵ.

Nghiên cứu AVERT *(Atorvastatin vs Revascu-larization Treatment, 1999)* trên 341 bệnh nhân có cơn đau thắt ngực ổn định, LDL-C ≥115 mg/dl, triglycerid ≤500 mg/dl, có ≥1 động mạch vành bị tổn thương hẹp ≥50% được phân ra dùng atorvastatin liều cao 80 mg/ ngày hoặc can thiệp nong động mạch vành qua da; kết quả sau 18 tháng thấy ở nhóm atorvastatin có giảm 31% cholesterol, 46% LDL-C, 11% triglycerid và có 13,4% bị tai biến tim, ở nhóm can thiệp mạch

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

vành thấy giảm 10% cholesterol, 18% LDL-C, tăng 10% triglycerid và có 20,9% bị tai biến tim; như vậy atorvastatin liều cao đã làm giảm được 36% tai biến tim so sánh với can thiệp động mạch vành qua da ở các bệnh nhân nghiên cứu.

Nghiên cứu MIRACL *(Myocardial Ischemia Reduction with Agressive Cholesterol Lowering Study, 2001)* trên 3.086 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp, LDL-C trung bình 3,2 mmol/l, triglycerid 2 mmol/l; các bệnh nhân được phân ra dùng ngay atorvastatin 80 mg/ngày so sánh với placebo trong 16 tuần; kết quả cho thấy atorvastatin đã làm giảm 34% cholesterol, 52% LDL-C (đưa xuống tới 1,9 mmol/l), 25% triglycerid, đồng thời làm giảm 16% tai biến tim kể cả tử vong (14,8% vs 17,4%, p = 0,048), đặc biệt làm giảm 26% các cơn đau ngực (6,2% vs 8,4%, p = 0,03) và làm giảm đột quỵ (0,8% vs 1,6%, p = 0,045).

Nghiên cứu HPS *(Heart Protection Study, 2001)* là một nghiên cứu lớn tiến hành tại Anh trên 20.536 bệnh nhân bao gồm 15.454 nam và 5.082 nữ được chọn theo các tiêu chuẩn sau: (1) chưa có bệnh mạch vành nhưng có nguy cơ cao (vì bị đái tháo đường, đã có tiền sử bệnh mạch não hoặc bệnh mạch chi), (2) đã có tiền sử bệnh mạch vành nhưng LDL-C thấp hoặc bình thường, (3) bệnh nhân nữ, (4) bệnh nhân già >70 tuổi; các bệnh nhân được phân ra dùng simvastatin 20 - 40 mg/ngày hoặc các chất chống oxy-hóa (bao gồm vitamin E, C, β caroten) so sánh với placebo trong 5 năm; trong nghiên cứu này có tới 6.793 bệnh nhân có LDL-C <3 mmol/l; kết quả nghiên cứu cho thấy simvastatin làm giảm được 12% tử vong chung (12,9% vs 14,7%, p <0,0003), 17% tử vong do tim mạch (7,6% vs 9,1%, p <0,001), 26% tai biến tim mạch (8,7% vs 11,8%, p <0,0001), 25% đột quỵ (4,3% vs 5,7%, p <0,0001) chủ yếu là đột quỵ do thiếu máu não; không có sự khác biệt liên quan đến giới tính, lứa tuổi, mức độ LDL-C ban đầu ...; nghiên cứu cũng chưa thấy rõ hiệu lực của các chất chống oxy-hóa trong việc làm giảm tai

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

biến tim mạch và tử vong. Các tác giả kết luận nghiên cứu này đã làm tránh được 70 - 100 tai biến tim mạch kể cả đột quỵ, nhu cầu can thiệp mạch vành và 20 - 30 tử vong cho 1.000 bệnh nhân dùng simvastatin trong 5 năm.

Nghiên cứu LIPS *(Lescol Intervention Prevention Study, 2002)* cũng khẳng định lợi ích của statin trong bệnh mạch vành: trong nghiên cứu này, fluvastatin *(Lescol)* 80 mg/ngày đã được dùng trong 4 năm so sánh với placebo cho khoảng 1.677 bệnh nhân bệnh mạch vành ngay sau can thiệp tái tưới máu, kết quả cho thấy fluvastatin đã làm giảm 22% sự xuất hiện tai biến tim mạch đầu tiên (p = 0,0127), kết quả tốt đã thấy ngay trong năm đầu; nếu loại các trường hợp tái hẹp trong 6 tháng thì tỷ lệ giảm lên tới 34% (p = 0,0002), lợi ích càng thấy rõ ở các bệnh nhân có tổn thương đa mạch (23% so với 34% ở các bệnh nhân chỉ có hẹp 1 mạch), ở các bệnh nhân đái tháo đường (21,7% so với 38% ở những người không có bệnh này); fluvastatin làm giảm LDL-C ở cả những người không có rối loạn lipid máu, có trường hợp đã đưa LDL-C xuống <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) *(Cardiol. Prat. 2002. 604: 4-5)*.

Nhánh nghiên cứu ASCOT - LLA *(The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm, 2003)* về điều trị rối loạn lipid máu tiến hành trên 10.305 bệnh nhân tăng huyết áp, có ít nhất 3 yếu tố nguy cơ tim mạch, mức trung bình về cholesterol 5,5 mmol/l, LDL-C 3,4 mmol/l, HDL-C 1,3 mmol/l, triglycerid 1,7 mmol/l, các bệnh nhân được phân ra dùng atorvastatin 10 mg/ngày so sánh với placebo, kết quả sau khoảng 3,3 năm cho thấy ở nhóm bệnh nhân dùng thuốc giảm 38% LDL-C đồng thời giảm được 36% nguy cơ nhồi máu cơ tim không tử vong và tử vong do bệnh mạch vành (p = 0,0005), 27% đột quỵ (p = 0,0236) so với nhóm placebo; tỷ lệ tử vong chung và tử vong do tim mạch có giảm song chưa đủ ý nghĩa thống kê.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

*** Statin với bệnh đái tháo đường**

Nghiên cứu CARDS *(Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, 2004)* ở Anh và Irlande trên 2.838 bệnh nhân tuổi 40 - 75 bị đái tháo đường typ 2 chưa có biểu hiện tim mạch, LDL-C ≤4,14 mmol/l, triglycerid ≤6,78 mmol/l nhưng có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ (84% có bệnh tăng huyết áp, 22% hút thuốc lá, 30% có tổn thương võng mạc, 15% có albumin niệu vi thể, 2% có albumin niệu đại thể);.các bệnh nhân được phân ra dùng atorvastatin 10 mg/ngày so sánh với placebo, nghiên cứu tiến hành được 3,9 năm đã phải ngừng trước thời gian dự kiến 2 năm vì kết quả tốt đạt được ở nhóm dùng thuốc; kết quả cho thấy ở nhóm này, LDL-C giảm 40%, triglycerid giảm 19% so với placebo; HDL-C tương đương như nhau; ator-vastatin còn làm giảm 37% tiêu chí chung là tử vong và tai biến tim mạch (5,8% so với 9%, p = 0,001), giảm 36% tai biến mạch vành cấp (3,6% vs 5,5%), 48% đột quỵ (1,5% vs 2,8%), 31% nhu cầu can thiệp tái tưới máu (1,7% vs 2,4%), 27% tử vong chung (p = 0,059).

Các nghiên cứu trên đã mở ra một hướng mới tích cực trong điều trị và dự phòng các bệnh mạch vành, mạch não ...

Chống chỉ định

- Suy gan, suy thận.

- Đang có bệnh về cơ: đau cơ, yếu cơ.

Không dùng cho phụ nữ có thai, đang cho con bú.

ACC/AHA/NHLBI (NHLBI là Viện quốc gia về tim, phổi và huyết học Hoa kỳ) năm 2005 đã nêu các tình trạng sau đây được coi là có nguy cơ cao bị bệnh cơ cần tránh dùng statin hoặc chỉ được dùng với liều thấp hơn: tuổi cao đặc biệt là >80 tuổi, thể trạng gầy yếu, có bệnh lý đa hệ thống như suy thận mạn tính, đái tháo đường, trước và sau khi phẫu thuật, khi dùng một số thuốc đặc biệt là gemfibrozil, cyclosporin, thuốc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chống nấm gốc azol như itraconazol, ketoconazol, các thuốc kháng sinh nhóm macrolid như erythromycin, clarithromycin, thuốc ức chế HIV-protease, thuốc chống trầm cảm nefazodon, vera-pamil, khi dùng lượng lớn nước ép bưởi (>1,14 lít/ ngày) và nghiện rượu.

Liều và cách dùng

- Liều thường dùng của các statin để điều trị chứng tăng cholesterol và LDL-C trong máu như sau:

Bảng 9.6. Liều dùng các statin

Loại	Biệt dược	Hàm lượng	Liều 24 giờ
Atorvastatin	*Lipitor*	10 - 20 mg	10 - 20 mg
Fluvastatin	*Lescol*	20 - 40 mg	20 - 40 mg
Lovastatin	*Mevacor*	20 mg	10 - 20 mg
Pravastatin	*Elisor*	20 mg	20 - 40 mg
Rosuvastatin	*Crestor*	10 mg	10 - 20 mg
Simvastatin	*Zocor*	5 - 10 mg	5 - 20 mg

- Bắt đầu bằng liều nhỏ rồi tăng dần sau vài tuần; liều trong bảng là liều trung bình, tùy trường hợp phải điều chỉnh liều để đưa các thông số lipid bệnh lý về giới hạn bình thường; khi đã đạt yêu cầu thì giảm xuống liều duy trì.

Liều rất cao (atorvastatin 80 mg/ngày ..) đã được sử dụng trong một số nghiên cứu với mục tiêu là làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch, tử vong.

- Uống 1 lần vào buổi tối (fluvastatin trước khi ngủ), riêng lovastatin nên uống sau bữa ăn chiều vì thuốc hấp thu tốt khi có thức ăn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Có thể dùng phối hợp với cholestyramin hoặc ezetimibe để tăng tác dụng và để giảm liều của mỗi thuốc.

- Khi phải dùng liều rất cao, thậm chí liều tối đa (40 - 80 mg/ngày tùy theo loại thuốc dùng) như trong một số nghiên cứu lớn để đưa trị số LDL-C trong máu xuống *càng thấp càng tốt* nhằm hạn chế tối đa các tai biến tim mạch, cần theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ trên lâm sàng, định kỳ kiểm tra men gan và men creatin-phosphokinase (CPK).

Chú ý:

- Thức ăn và một số thuốc ảnh hưởng đến hiệu lực của các statin:

Bảng 9.7. Ảnh hưởng của thức ăn và các thuốc đến các statin
(Physicians Desk Reference USA, 1997)

Thuốc	Thức ăn	Warfa-rin	Digo-xin	Cime-tidin	Kháng acid
Atorvastatin	Không	Không	Có	Không	Không
Fluvastatin	Không	Có	Có	Không	-
Lovastatin	Có	Có	Không	-	-
Pravastatin	Có	Có	Không	Không	Có
Simvastatin	Không	Có	Có	-	-

- Thận trọng khi dùng phối hợp với fibrat, sự phối hợp này có thể gây biến chứng tiêu cơ và suy thận cấp; nếu thật cần thiết phải dùng thì giảm liều mỗi thuốc và theo dõi chặt chẽ men CPK.

- Không dùng cùng acid nicotinic, erythromycin, clarithromycin, ketoconazol, itraconazol, delavirdin vì có thể làm tăng tác dụng phụ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Các thuốc kháng sinh nhóm macrolid, các thuốc chống nấm, các chất ức chế HIV-protease, cyclosporin ức chế cytochrom P-450 3A4 trong khâu chuyển hóa statin ở gan và làm tăng nồng độ statin huyết tương.

- Thận trọng khi dùng liều cao statin với amiodaron, verapamil, diltiazem, khi có nhược giáp.

CÁC ACID BÉO KHÔNG NO

Các acid béo không no thường thấy trong dầu thực vật. Từ lâu. người ta đã thấy các acid béo này làm giảm được cholesterol máu. Có một nhóm các acid béo không no lấy từ cá biển, đó là acid eicosapentaenoic, acid docosa-hexaenoic thuộc họ omega-3 cũng có tác dụng tương tự.

Tính chất dược lý

- Ahrens và Blankenhorn (1954) đã chứng minh các acid béo không no làm giảm cholesterol máu. Kinsell, Friskey và Machaels (1956) thấy chế độ ăn có nhiều dầu thực vật thay cho mỡ động vật làm giảm được cholesterol máu ở người bình thường và bệnh nhân vữa xơ động mạch.

- Các acid béo không no họ omega-3 đã được chứng minh làm giảm triglycerid và VLDL là chính, giảm nhẹ cholesterol, LDL, tăng HDL. Cơ chế tác động không liên quan tới hoạt động của men lipoprotein-lipase mà là ức chế tranh chấp làm giảm tổng hợp VLDL. Acid eicosa-penta-enoic còn làm tiểu cầu giảm kết tập in vitro và in vivo. Tác dụng duy trì nếu dùng thuốc lâu dài, hết tác dụng sau khi ngừng thuốc 1 đến 4 tuần.

Một số nghiên cứu khác cho thấy các acid béo không no omega-3 còn có tác dụng chống viêm: các acid béo không no này là dẫn xuất từ acid α-linolenic và là tiền chất của các eicosanoid như prostaglandin, leucotrien và yếu tố hoạt hoá

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tiểu cầu trong khi các eicosanoid sinh ra từ các acid béo không no omega-6 là dẫn xuất từ acid linoleic có tiềm năng gây viêm mạnh hơn loại sinh ra từ acid béo omega-3. Vì vậy dùng acid béo amega-3 có thể cạnh tranh với acid béo omega-6 và có tác dụng chống viêm.

Tác dụng phụ

Nói chung ít tác dụng phụ, có thể thấy đầy hơi, buồn nôn, rối loạn tiêu hoá nhẹ.

Chỉ định

- Rối loạn lipid máu thuộc các typ IIb, III, IV.

Đã có một số nghiên cứu với các acid béo không no:

- Nghiên cứu DART *(Diet And Reinfarction Trial, 1989)* trên 2.033 bệnh nhân đã bị nhồi máu cơ tim, có rối loạn lipid máu dùng chế độ ăn nhiều cá hoặc các acid béo không no họ omega-3 *(biệt dược Maxepa)* trong 2 năm có so sánh với placebo cho thấy tái phát nhồi máu cơ tim giảm được 16% và tử vong giảm được 29%.

- Nghiên cứu GISSI dự phòng *(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto - Prevention, 1999)* trên 11.324 bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng được phân ra dùng các acid béo không no họ omega-3 với liều 1 g/ngày, hoặc vitamin E 300 mg/ngày, hoặc phối hợp cả 2 thứ so sánh với placebo trong 3,5 năm; kết quả cho thấy các acid béo không no họ omega-3 không làm thay đổi các thông số về lipid nhưng đã làm giảm 20% tử vong chung (p = 0,008) và làm giảm các tai biến tim mạch (p = 0,024), đặc biệt là làm giảm 40% đột tử; các tác giả không thấy hiệu lực của vitamin E trong dự phòng tai biến tim mạch (p = 0,117) hoặc tử vong chung (p = 0,081) mặc dù thấy xu hướng có tiên lượng tốt hơn so với placebo, sự phối hợp các acid béo không no thuộc họ omega-3 và vitamin E không mang lại lợi ích hơn các acid béo không no dùng đơn thuần *(Cardiol. Prat. 1999. 486: 8)*.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng 9.8. Tác động của một số thuốc đối với các thành phần lipid máu

Thuốc	Choles.	LDL-C	HDL-C	Triglycerid
Lợi tiểu:				
Thiazid	14	10	2	14
Thiazid liều thấp	0	0	0	0
Indapamid	0	0	0	0
Spironolacton	5	?	?	31
Ức chế thụ thể β:	0	0	-8	22
Propranolol	0	-3	-11	16
Atenolol	0	-2	-7	15
Metoprolol	0	-1	-9	14
Acebutolol	-3	-4	-3	6
Pindolol	-1	-3	-2	7
Ức chế thụ thể α:	-4	-13	5	-8
Doxazosin	-4	-5	2	-8
Ức chế α và β:				
Labetalol	2	2	1	8
Carvedilol	-4	?	7	-20
Ức chế calci:	0	0	0	0
Amlodipin	-1	-1	1	-3
Ức men chuyển:	0	0	0	0
Enalapril	-1	-1	3	-7
Ức chế AT1:				
Losartan	0	0	0	0
Các thuốc khác:				
Methyldopa	0	0	0	0

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Nghiên cứu *Lyon Diet Heart Study* (1999) trên các bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim dùng chế độ ăn giàu acid α-linoleic, dự định theo dõi trong 5 năm đã phải kết thúc sớm vì chỉ sau 27 tháng, các tác giả đã thấy chế độ ăn này làm giảm tới 70% tử vong chung.

Xu hướng hiện nay ở các nước là giảm mỡ động vật chứa nhiều acid béo no và tăng dầu thực vật chứa nhiều acid béo không no trong chế độ ăn thường ngày để hạn chế các rối loạn lipid máu.

Tài liệu tham khảo chính

1. Braunwald E.
   Heart disease.
   WB Saunder Company 7th ed. Philadelphia ... 2005
2. Brown DL.
   Cardiac intensive care.
   WB Saunders Philadelphia 1998.
3. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al.
   Harrison's principles of internal medicine.
   Mc Graw-Hill New York 14th ed. 1998.
4. Haiat R, Leroy G.
   Thérapeutique cardiovasculaire.
   2e édition. Ed. Frison Roche 1999.
5. Libersa C, Caron J.
   Médicaments en pathologie cardio-vasculaire.
   Masson Paris 1992.
6. Messerli FH.
   Cardiovascular drug therapy.
   WB Saunder Company 2nd ed. Philadelphia ... 1996
7. Opie LH, Gersh BJ.
   Drugs for the heart.
   Elsevier Saunders 6th ed. 2005.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

8. Assman G.
Lipid metabolism disorders and coronary heart disease.
MMV Medizin Verlag. 1993.
9. Brown WV.
Cholesterol-lowering in atherosclerosis.
Am. J. Cardiol. 2000. 86: 29H-32H.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.
Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)..
JAMA 2001. 285: 2486-97.

11. Forrester JS, Bairey Merz CN, Sanjay Kaul S.
The aggressive low density lipoprotein lowering controversy.
JACC 2000. 36: 1419-25.
12. Gould AL et al.
Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data.
Circulation 1995. 91. 8: 2274-82.
13. Grundy SM.
Low-density lipoprotein, non high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy.
Circulation 2002. 106: 2526-29.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. for the Coordi-nating Committee of the NCEP.
Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program.Adult Treatment Panel III Guidelines.
J. Am. Coll. Cardiol. 2004. 44: 720-32.
15. Haffner SM
Dyslipidemia management in adults with diabetes.
Diabetes care 2004. 27 (Suppl. 1): S68-71.
16. Hội Tim mạch học Việt Nam
Khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị rối loạn lipid máu.
Khuyến cáo về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa giai đoạn 2006-2010. NXB Y học 2006: 365-87.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

17. Knopp RH
Drug treatment of lipid disorders.
N. Engl. J. Med. 1999. 341: 498-511.
18. Lindholm KH
Major benefits from cholesterol-lowerng in patients with diabetes.
Lancet 2003.361:2000.
19. Nissen SE et al.
Effect of intensive compared with moderate lipid-lowerng therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial.
JAMA 2004. 291: 1071-80.
20. Smith SC.
Review of recent clinical trials of lipid lowering in coronary artery disease.
Am. J. Cardiol. 1997. 80 (8B): 10H-13H.
21. Lipid Research Clinics (LRC) Program.
The Lipid Research Clinics Coronary Primary Preven-tion Trial results: I and II.
JAMA 1984. 251: 351- 64, 365-74.
22. Watts GF et al.
Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramin in the St Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS).
Lancet 1992. 339: 563-69.
23. Carlson LA, Rosenhamer G.
Reduction on mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid.
Acta med. Scand. 1988. 223: 405-18.
24. Grundy SM, Mok HYI, Zech L, Berman M.
Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglyceride in man.
J. Lipid Res. 1981. 22: 24-36.
25. Melani L et al.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterole-mia: a prospective, randomized, double blind trial.
Eur. Heart J. 2003. 24: 717-28.
26. Kerzner B. et al.
Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia.
Am. J. Cardiol. 2003. 91 : 416-24.

27. DAIS Investigators
Effect of fenofibrat on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS), a randomized study.
Lancet 2001. 357: 905-10.
28. Frick MH, Elo O, Haapa K. et al.
Helsinski Heart Study (HHS): primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia.
N. Engl. J. Med. 1987. 317: 1237-45.
29. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E et al.
Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease.
Am. J. Cardiol. 1998. 81: 912-17.
30. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al.
Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of HDL-C.
N. Engl. J. Med. 1999. 341 : 410-8.
31. Sirtori CR, Franceschini G.
Effects of fibrates on serum lipids and atherosclerosis.
Pharmacol. and Ther. 1988. 37: 167-91.
32. WHO Committee of Principal Investigators.
WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up.
Lancet 1980 2: 379-85.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

33. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis BR et al
Treatment with Atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program Goal Versus `Usual Care` in Secondary Coronary Heart Disease Prevention. The GREACE Study.
Curr. Med. Res. Opin. 2002. 18. 4: 220-8.
34. Cannon CP et al.
Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.
N. Engl. J. Med. 2004. 350: 1495-1504.
35. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al.
Primary prevention of cảdiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS).
Lancet 2004. 364: 685-96.
36. Grundy SM
Consensus statement: role of therapy with statíns in patients with hypertriglyceridemia.
Am. J. Cardiol. 1998. 81. 1B-6B.
37. Heart Protection Study Collaborative Group
MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20. 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial.
Lancet 2002. 360: 7-22.
38. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ et al.
The effect of fluvastatin on coronary atherosclerosis: the Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS).
Am. J. Cardiol. 1997. 3: 278-86.
39. Kent SM, Markwood TT, Coule LC.
Do different statins possess different antiinflammatory and antithrombogenic properties ?
J. Am. Coll. Cardiol. 2001. 37 (suppl. A): 267A.
40. Kolovou G.
The treament of coronary heart disease: statins beyong cholesterol lowering.
Curr. Med. Res. Opin. 2001. 17: 34-7.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

41. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA et al.
Comparison of the eficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results of theo STELLAR trial.
Curr. Med. Res. Opin. 2003. 19: 689-98..
42. Maron DJ, Fazio S, MRF Linton
Current perspectives on statins.
Circulation 2000. 101. 207-13.
43. Nicholls SI, Tuzcu EM, Sipahi I et al.
Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regres-sion of coronary atherosclerosis.
JAMA 2007. 297: 499-508.
44. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al for the MIRACL Study Investigators.
Effects of atorvastatin on esrly recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial.
JAMA 2001. 285: 1711-18.
45. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al
Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomeas Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT - LLA): a multicentre randomized controlled trial.
Lancet 2003. 361: 1149-58.
46. Staffa JA et al.
Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis.
N. Engl. J. Med. 2002: 539-40.
47. Stalenhoef AFH, Ballantyne CM, Tuomilehto J et al.
A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study.
Diabetologia 2004. 47: Suppl. A409.
48. Stenestrand U, Wallentin L.
Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival.
JAMA 2001. 285: 430-6.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

49. The MAAS Investigators.
Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS).
Lancet 1994. 344: 633-38.
50. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group.
Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels.
N. Engl. J. Med. 1998. 339: 1349-57.
51. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.
Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the 4S study.
Lancet 1994. 344: 1383-89.
52. Topol EJ.
Intensive statin therapy – a sea change in cardiovas-cular prevention.
N. Engl. J. Med. 2004. 350: 1562-4.
53. West of Scotland Coronary Prevention Study (WOS-COPS) Group.
Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.
N. Engl. J. Med. 1995. 333: 1301-7.
54. de Lorgeril M et al. .
Mediterranean diet: traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study.
Circulation 1999. 99: 779-85.
55. Vacheron A.
Les acides gras omega-3 ont-ils un réel intérêt dans la maladie coronaire.
Lettre du Cardiol. 1994. 231: 3-4.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

MỤC LỤC

Lời nói đầu 3

Chương I. **Các thuốc điều trị suy tim**

Cơ chế sinh bệnh 6

Nguyên tắc điều trị suy tim 13

Glucosid trợ tim 17

Dopamin 42

Dobutamin 45

Prenalterol 47

Pirbuterol 47

Ibopamin 48

Amrinon 49

Milrinon 51

Enoximon 53

Các thuốc lợi tiểu: 55

Furosemid 58

Acid ethacrynic 62

Bumetanid 64

Piretanid 66

Thiazid 68

Acid tienilic 71

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các chất ức chế anhydrase carbonic 73
Spironolacton 76
Triamteren 81
Amilorid 83
Các thuốc giãn mạch: 85
Nitrat 86
Hydralazin 92
Natri nitroprussiat 95
Các chất ức chế men chuyển 97
Các chất chẹn thụ thể angiotensin II 114
Các chất ức chế thụ thể β 123
Amiodaron 138
Các chất ức chế calci 142
Các thuốc đang được nghiên cứu 146
Phác đồ điều trị suy tim 156

Chương II. **Các thuốc điều trị rối loạn nhịp tim**

Cơ chế sinh bệnh 166
Cơ chế tác động và phân loại các thuốc 172
Quinidin 176
Procainamid 183
Ajmalin 187
Disopyramid 191
Lidocain 195

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phenytoin 201
Aprindin 206
Mexiletin 208
Flecainid 211
Propafenon 214
Các chất ức chế thụ thể β 218
Amiodaron 229
Bretylium 235
Dofetilid 239
Azimilid 243
Verapamil 245
Adenosin 248
Digitalis 251
Antazolin 256
Isoprenalin 257
Atropin 260

Chương III. **Các thuốc điều trị suy vành**

Cơ chế sinh bệnh 271
Nguyên tắc dùng thuốc 274
Nitrat 278
Molsidomin 287
Nicorandil 290
Các chất ức chế thụ thể β 293

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Carvedilol 302
Amiodaron 305
Ivabradin 308
Các chất ức chế calci: 312
Verapamil 317
Diltiazem 321
Nifedipin 324
Amlodipin 330
Felodipin 333
Isradipin 335
Mibefradil 337
Perhexilin 339
Các chất ức chế men chuyển 341
Các chất chẹn thụ thể AT1 353
Trimetazidin 356

Chương IV. **Các thuốc điều trị bệnh tăng huyết áp**

Cơ chế tác động của các thuốc 371
Reserpin 375
Guanethidin 378
Methyl-dopa 380
Clonidin 383
Rilmenidin 387
Các chất ức chế thụ thể 391

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các chất ức chế thụ thể α_1 399
Carvedilol 404
Hydralazin 407
Diazoxid 410
Minoxidil 412
Các chất ức chế calci 414
Thuốc lợi tiểu 423
Indapamid 430
Các chất ức chế men chuyển 435
Các chất chẹn thụ thể AT1 449
Sử dụng thuốc trong điều trị 460
Các thuốc điều trị cơn tăng huyết áp kịch phát 469

Chương V. **Các thuốc vận mạch trong điều trị sốc**

Các thuốc vận mạch trong điều trị sốc 479
Adrenalin 484
Noradrenalin 488
Metaraminol 490
Phenylephrin 492
Angiotensin 494
Isoprenalin 495
Dopamin 498
Dobutamin 500
Sử dụng các thuốc trong điều trị sốc 503

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương VI. **Các thuốc kích thích hệ tim mạch**

Long não 505

Nicethamid 507

Theophyllin 508

Cafein 511

Spartein 513

Heptaminol 514

Chương VII. **Các thuốc điều trị suy tĩnh mạch mạn tính**

Cơ chế sinh bệnh 516

Phân loại các thuốc 518

Daflon 520

Ginkor fort 522

Cyclo-3 fort 525

Chương VIII. **Các thuốc chống đông**

Phân loại các thuốc chống đông 529

Heparin 530

Heparin có trọng lượng phân tử thấp 537

Các chất kháng vitamin K 545

Chỉ định dùng các thuốc chống đông 551

Hirudin 562

Bivalirudin 565

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ximegalatran 566
Fondaparinux 567
Các chất chống kết tập tiểu cầu: 569
Aspirin 573
Dipyridamol 584
Trifusal 586
Cilostazol 590
Ticlopidin 592
Clopidogrel 596
Các chất ức chế GP IIb/IIIa tiểu cầu 600
Các chất tiêu huyết khối: 611
Streptokinase 613
Urokinase 616
Anistreplase (APSAC) 618
Pro-urokinase (scu-PA) 620
Alteplase (rt-PA) 622
Reteplase (r-PA) 625
Lanoplase (n-PA) 627
Tenecteplase (TNK-tPA) 627
Staphylokinase 629
Chỉ định dùng các chất tiêu huyết khối 630

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương IX. **Các thuốc điều trị chứng rối loạn lipid máu**

Phân loại các rối loạn lipid máu	348
Cơ chế các thuốc dùng trong điều trị	353
Nhựa trao đổi ion	354
Ezetimibe	357
Acid nicotinic	359
Fibrat	362
Statin	369
Các acid béo không no	385

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

THUỐC TIM MẠCH

Chịu trách nhiệm xuất bản
TỔNG GIÁM ĐỐC
CHU HÙNG CƯỜNG

Biên tập viên:	BS. NGUYỄN LAN
Sửa bản in:	NGUYỄN LAN
Trình bày bìa:	NGUYỆT THU
Kt vi tính:	BÙI THÚY DUNG

In 1.000 cuốn, khổ 14.5 x 20.5 cm tại Công ty CP in tổng hợp Cầu Giấy. Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 2639-2014/CXB/6-196/YH. Số xuất bản: 409/QĐ-YH ngày 16/12/2014. In xong và nộp lưu chiểu quý IV năm 2014.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ