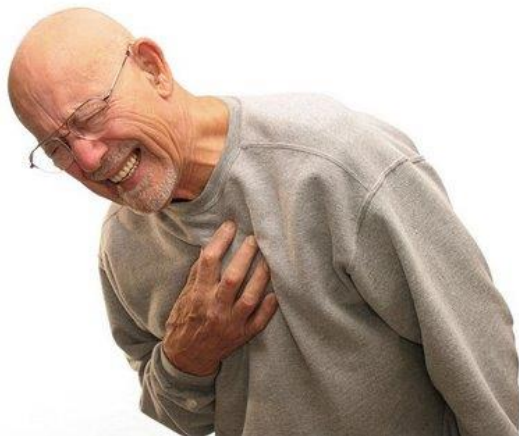




THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐAU THẮT NGỰC



TS. BS. Đinh Hiếu Nhân
Bộ môn Dược lý học

Mục tiêu học tập

- 1. Giải thích được cơ chế bệnh sinh gây ra cơn đau thắt ngực.
- 2. Xác định được mục tiêu điều trị cơn đau thắt ngực.
- 3. Liệt kê được tên và giải thích cơ chế tác động của các nhóm thuốc trong điều trị cơn đau thắt ngực.

NỘI DUNG

- I. Tổng quan.
 - Định nghĩa bệnh động mạch vành.
 - Giải phẫu học động mạch vành.
- II. Thuốc điều trị đau thắt ngực.
- III. Các thuốc điều trị đau thắt ngực khác



I. TỔNG QUAN

1. Định nghĩa bệnh động mạch vành

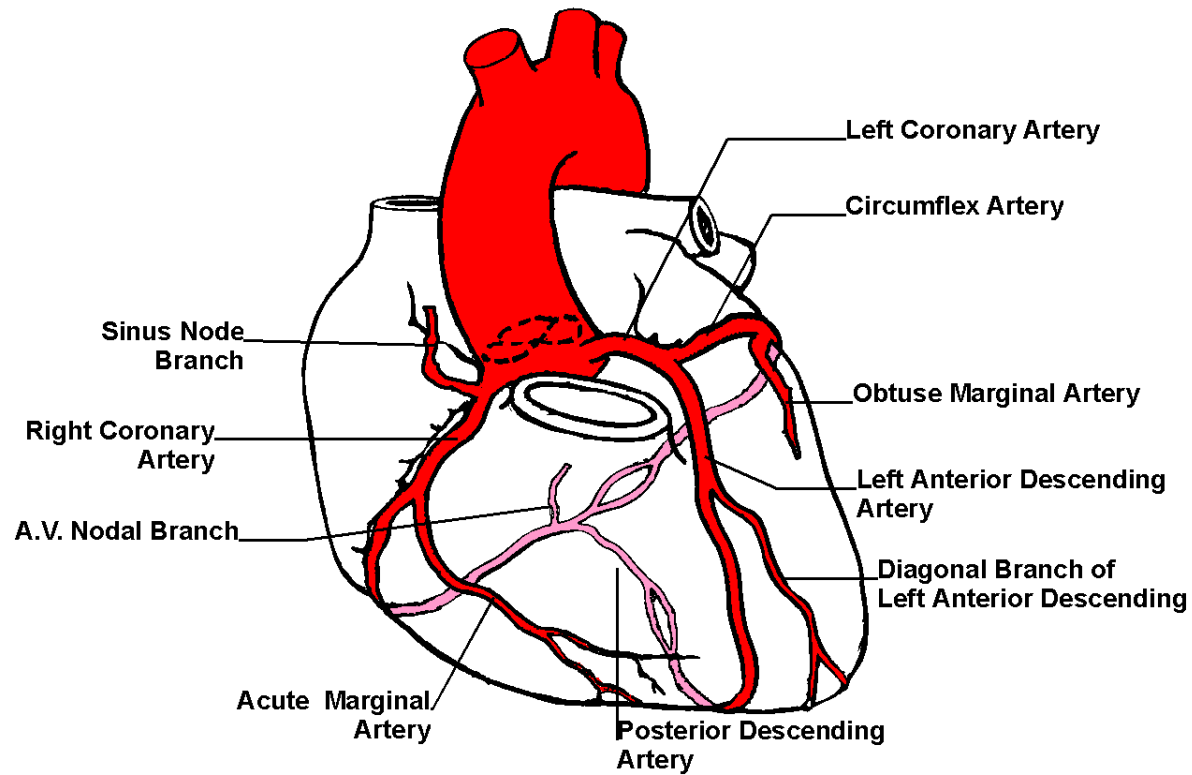


Bệnh lý động mạch vành là một bệnh lý do hẹp hay tắc các động mạch cung cấp oxy và chất dinh dưỡng cho tim.

Biểu hiện lâm sàng thường gặp là ***cơn đau thắt ngực***

2. Giải phẫu động mạch vành

Coronary Arteries





3. Đau thắt ngực

- Cơn đau thắt ngực (**angina pectoris**) được dùng để mô tả cơn đau ngực xảy ra đột ngột, cấp tính với các tính chất:
 - (1) **Vị trí:** ngực trái hay sau xương ức.
 - (2) **Hướng lan:** sau lưng, lên cổ, vai trái, dọc theo bờ trong cánh tay trái.
 - (3) **Hoàn cảnh xuất hiện:** sau gắng sức.
 - (4) **Thời gian:** vài phút đến hàng giờ.
 - (5) **Kiểu đau:** bóp chặt, đè nặng.
 - (6) **Cường độ:** thay đổi từ nhẹ đến dữ dội.
 - (7) **Yếu tố giảm đau:** nghỉ ngơi hay ngậm nitroglycerin



Cơn đau thắt ngực: chủ yếu do sự mất cân bằng giữa ***cung cấp*** oxy qua động mạch vành và ***nhu cầu*** tiêu thụ oxy cơ tim.

- ***Tuyệt đối:*** - Tắt động mạch vành.
- ***Tương đối:*** - Tăng nhu cầu oxy, động mạch vành không bị tắt.
 - Giảm cung cấp oxy: do hẹp động mạch vành, giảm áp lực tưới máu động mạch vành (không tăng nhu cầu oxy)



4. Nguyên nhân

Bệnh gây giảm cung cấp oxy

Xơ vữa động mạch
Co thắt mạch vành
Bệnh lý động mạch toàn thân
- Bệnh lý mạch máu do
đái tháo đường

Các bệnh lý ĐMV khác

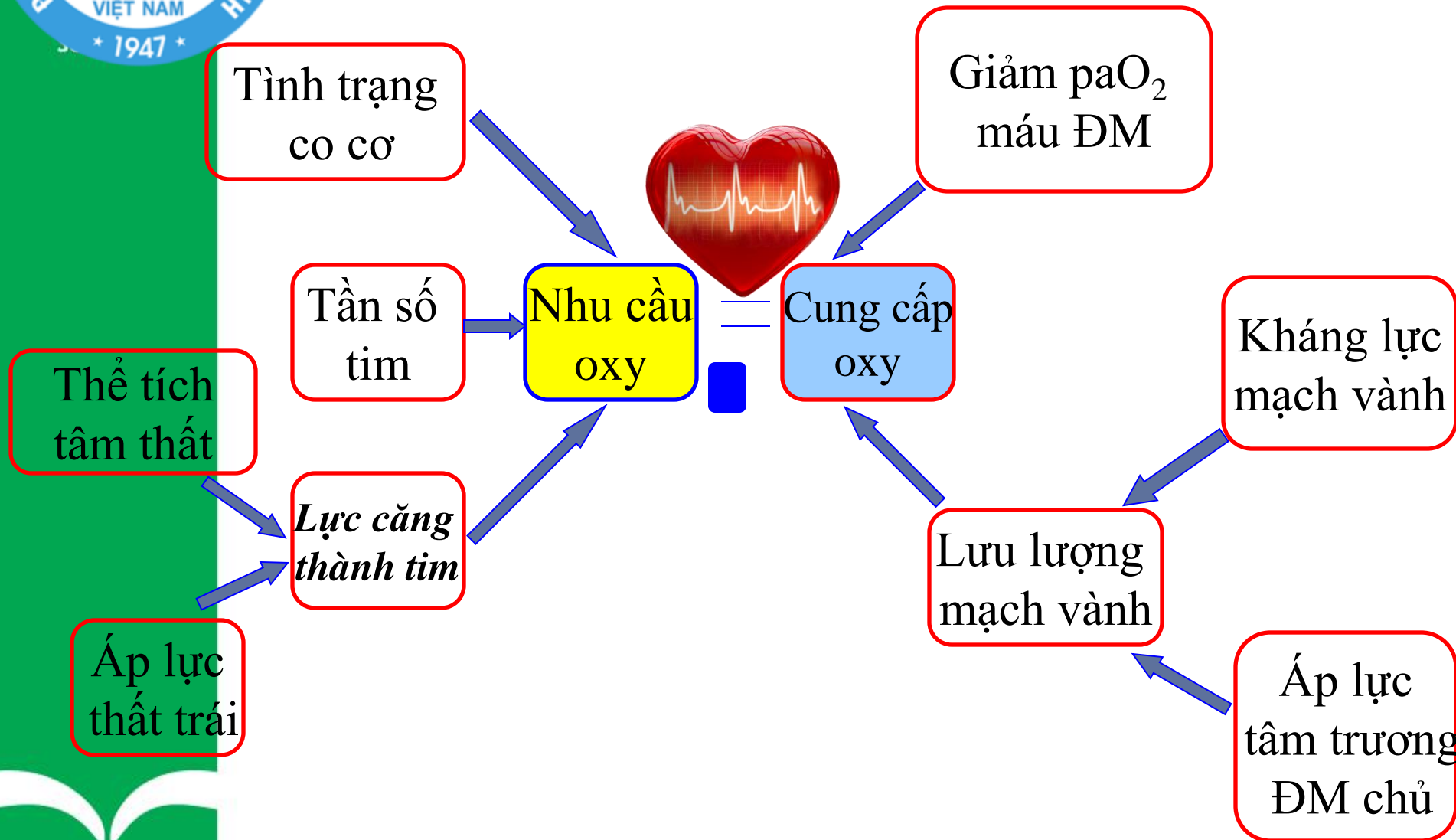
- Bất thường bẩm sinh
- Thông nối ĐM – TM vành
- Chấn thương
- Thuyên tắc
- Shock, tụt huyết áp

Bệnh gây tăng nhu cầu oxy

Hẹp / Hở van động mạch chủ
Tăng huyết áp
Bệnh cơ tim phì đại
Tăng áp động mạch phổi

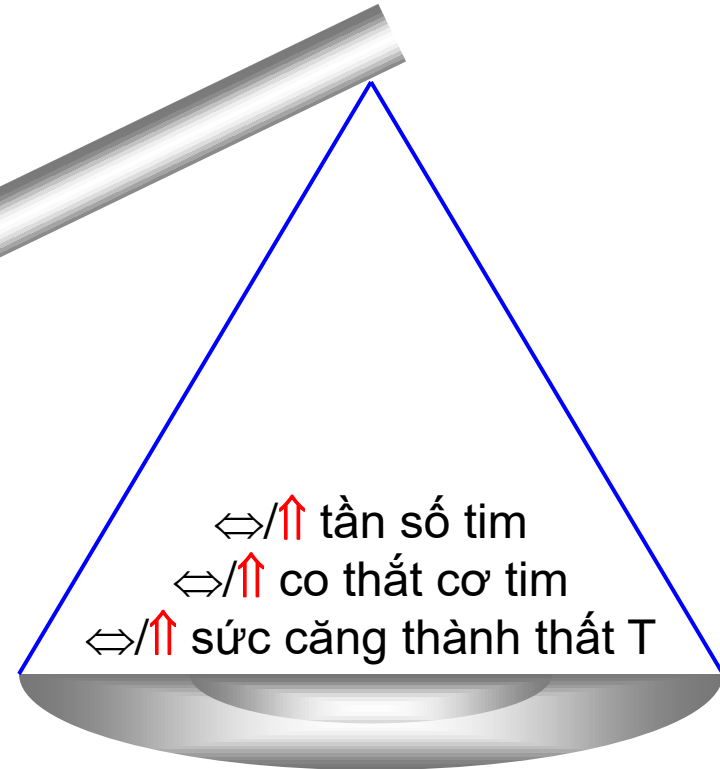
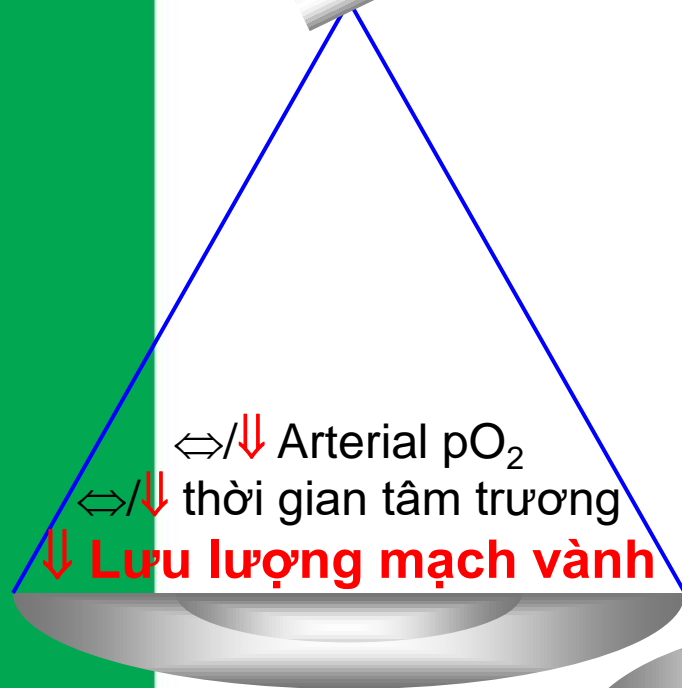


Những yếu tố ảnh hưởng đến cung cấp và nhu cầu tiêu thụ oxy tại tim





Cơ đau thắt ngực



\downarrow **Cung cấp oxy**

\neq

\Leftrightarrow/\uparrow **Nhu cầu oxy**

Câu hỏi 1.

- Để kiểm soát được cơn đau thắt ngực, các thuốc sử dụng trong điều trị phải nhắm đến mục tiêu:
 1. Giảm đau thắt ngực.
 2. Tăng cung cấp oxy cho tim
 3. Giảm nhu cầu oxy cho tim
 4. Tái lập sự cân bằng giữa nhu cầu oxy và cung cấp oxy cho tim.



II. Thuốc điều trị đau thắt ngực

- **Mục tiêu điều trị:**

Tái lập sự cân bằng giữa nhu cầu và cung cấp oxy cho tim.

→ **bằng 2 cách:**

- (1) **Tăng cung cấp oxy và/hay**
- (2) **Giảm nhu cầu oxy.**

→ **Kiểm soát triệu chứng**





Mục đích điều trị

- Giảm đau, kiểm soát triệu chứng
- Chậm diễn tiến xơ vữa động mạch
- Cải thiện tiên lượng



III. Thuốc điều trị đau thắt ngực

• *Kiểm soát triệu chứng*

- Thuốc chẹn beta
- Thuốc chẹn kênh can xi (Calcium antagonists)
- Nitrates
- Thuốc mở kênh kali (Potassium channel openers) (nicorandil)
- Thuốc ức chế kênh I_f (channel inhibition (ivabradine))
- Thuốc nhóm Ranolazine
- Trimetazidine

Phòng ngừa thứ phát

Kháng tiểu cầu

Statins

Thuốc chẹn beta

Thuốc ức chế men chuyển
(ACE inhibitors)

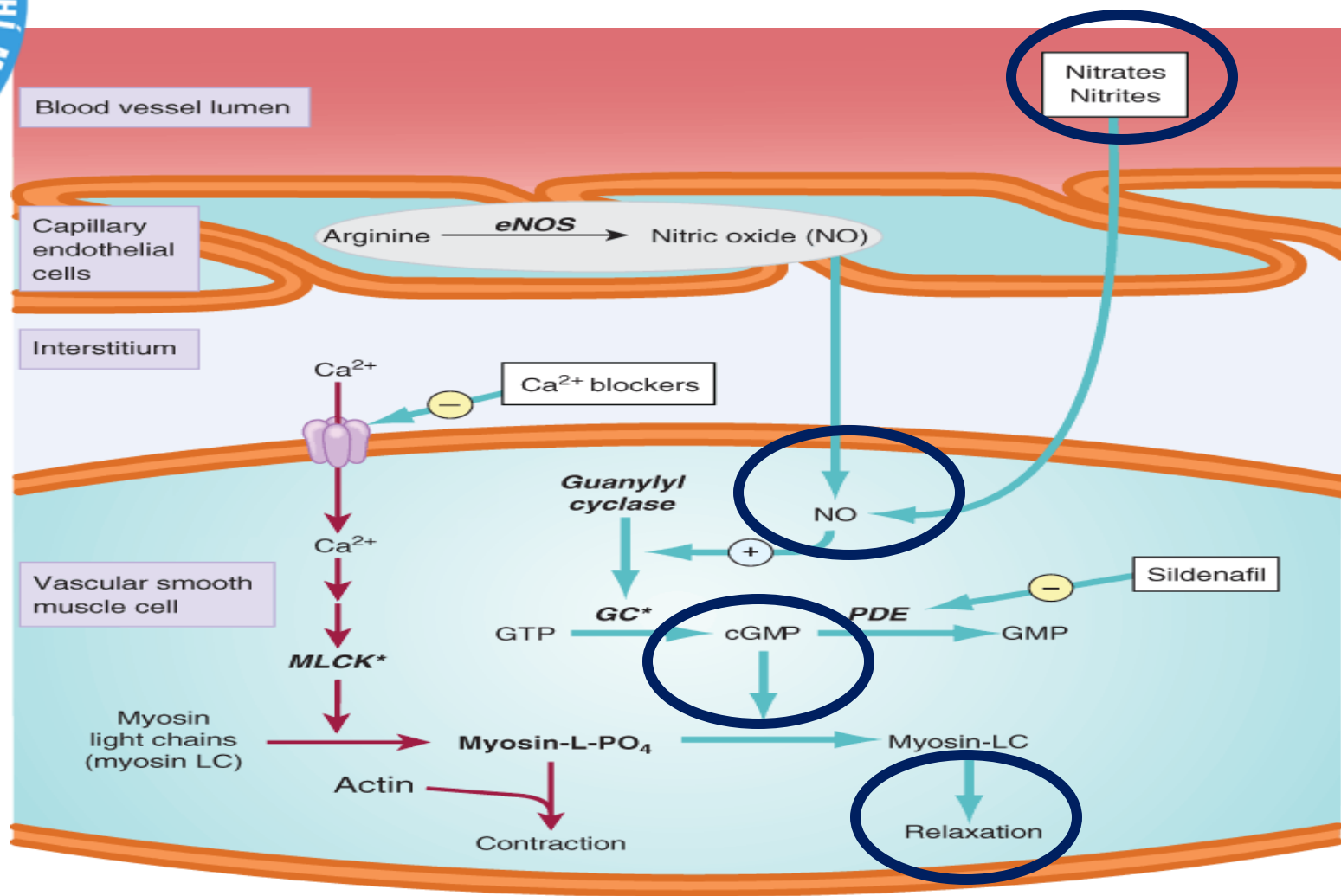


NITRATE





Nitrate: Cơ chế tác dụng



Source: Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB: *Pharmacology Examination & Board Review*, 9th Edition: www.accesspharmacy.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. Chapter 12. Drugs Used in the Treatment of Angina Pectoris. In: Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB, eds. *Pharmacology: Examination & Board Review*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.

<http://www.accesspharmacy.com/content.aspx?aID=6543820>.

Nitrate: Cơ chế tác dụng

Nitroglycerin action in patients with chest pain

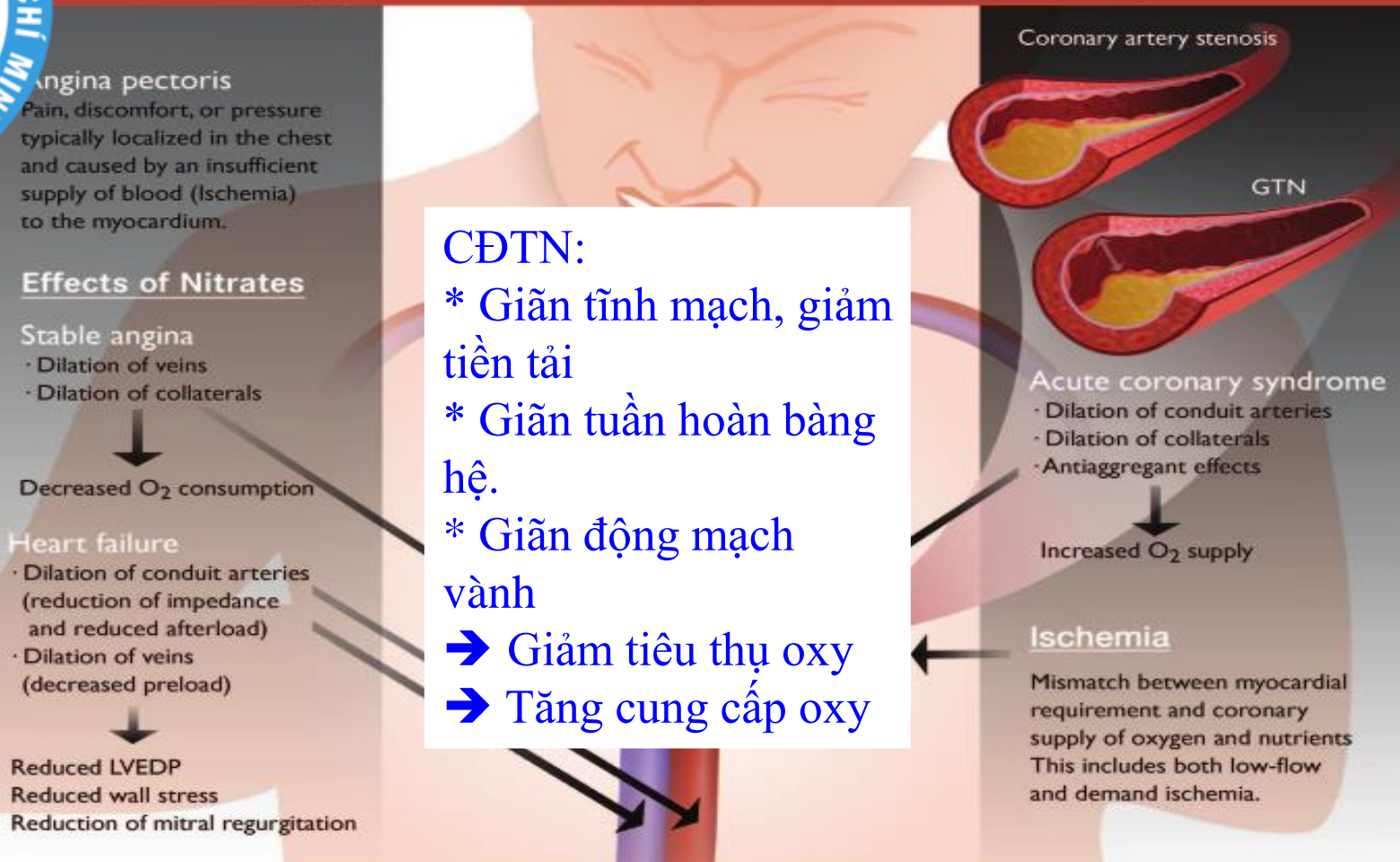


Figure 2. Antianginal effects of acutely administered glyceryl trinitrate (GTN).

Câu hỏi 2

- Hãy kể tên các thụ thể beta giao cảm và phân bố của các thụ thể ?
 - 1.
 - 2
 - 3.

Câu hỏi 3

- Chọn nhiều câu đúng, khi kích thích thụ thể beta-1 giao cảm, sẽ gây hiệu quả:
 1. Tăng tần số tim
 2. Tăng co bóp cơ tim.
 3. Tăng dẫn truyền nhĩ – thất.
 4. Tăng tiết renin
 5. Giãn mạch vành
 6. Tăng lưu lượng máu đến mạch vành
 7. Giãn cơ trơn phế quản



Thuốc chẹn beta

Carvedilol





Sự phân bố của các thụ thể beta giao cảm

- * Thụ thể β_1 giao cảm: chủ yếu phân bố ở tim.
- * Thụ thể β_2 giao cảm: phân bố ở mạch máu, phế quản và tử cung.
- Những nghiên cứu gần đây cho thấy khái niệm này chỉ là tương đối vì:
 - ở tim: có cả thụ thể β_2 , tuy rằng ít hơn β_1 .
 - ở phế quản có cả thụ thể β_1 , tuy rằng ít hơn β_2 .
- Ở tâm nhĩ: có cả thụ thể β_1, β_2 giao cảm.
- Ở tâm thất: chủ yếu là các thụ thể β_1 (chiếm 85%).



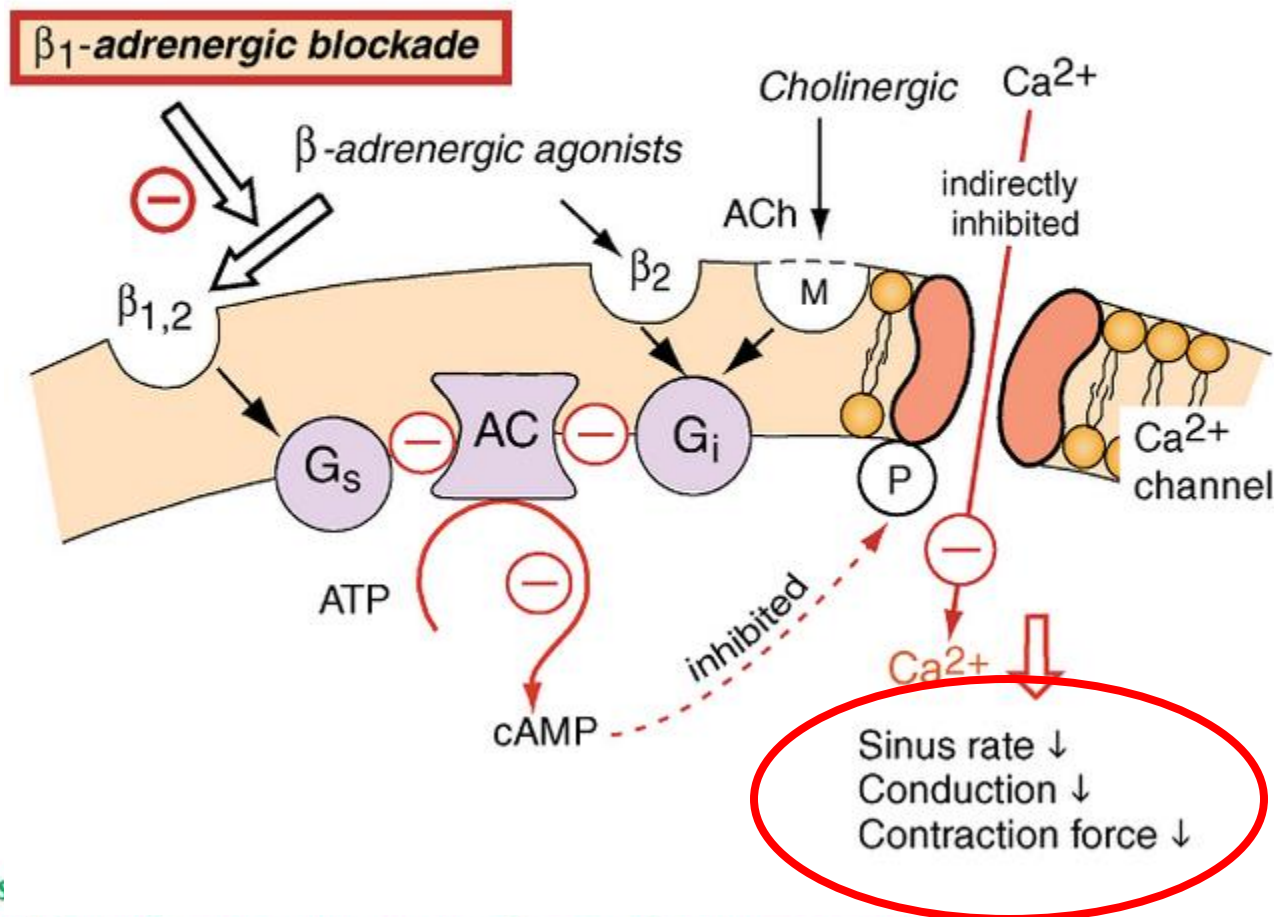
Khi kích thích:

- ❖ Receptor α_1 :
 - \uparrow tần số tim, \uparrow co bóp cơ tim.
 - \uparrow co thắt cơ trơn mạch máu, cơ trơn phế quản
 - \uparrow phân huỷ Glycogene
- ❖ Receptor α_2 :
 - Co cơ trơn thành mạch
 - \downarrow tiết Noradrenalin
- ❖ Receptor β_1 :
 - \uparrow Tần số tim
 - \uparrow co bóp cơ tim
 - \uparrow dẫn truyền nhĩ - thất
 - \uparrow tiết renin
- ❖ Receptor β_2 :
 - Giãn cơ trơn phế quản
 - \uparrow phân huỷ Glycogène

Chẹn beta: Cơ chế tác động

BETA-RECEPTOR BLOCKADE

Opie 2012



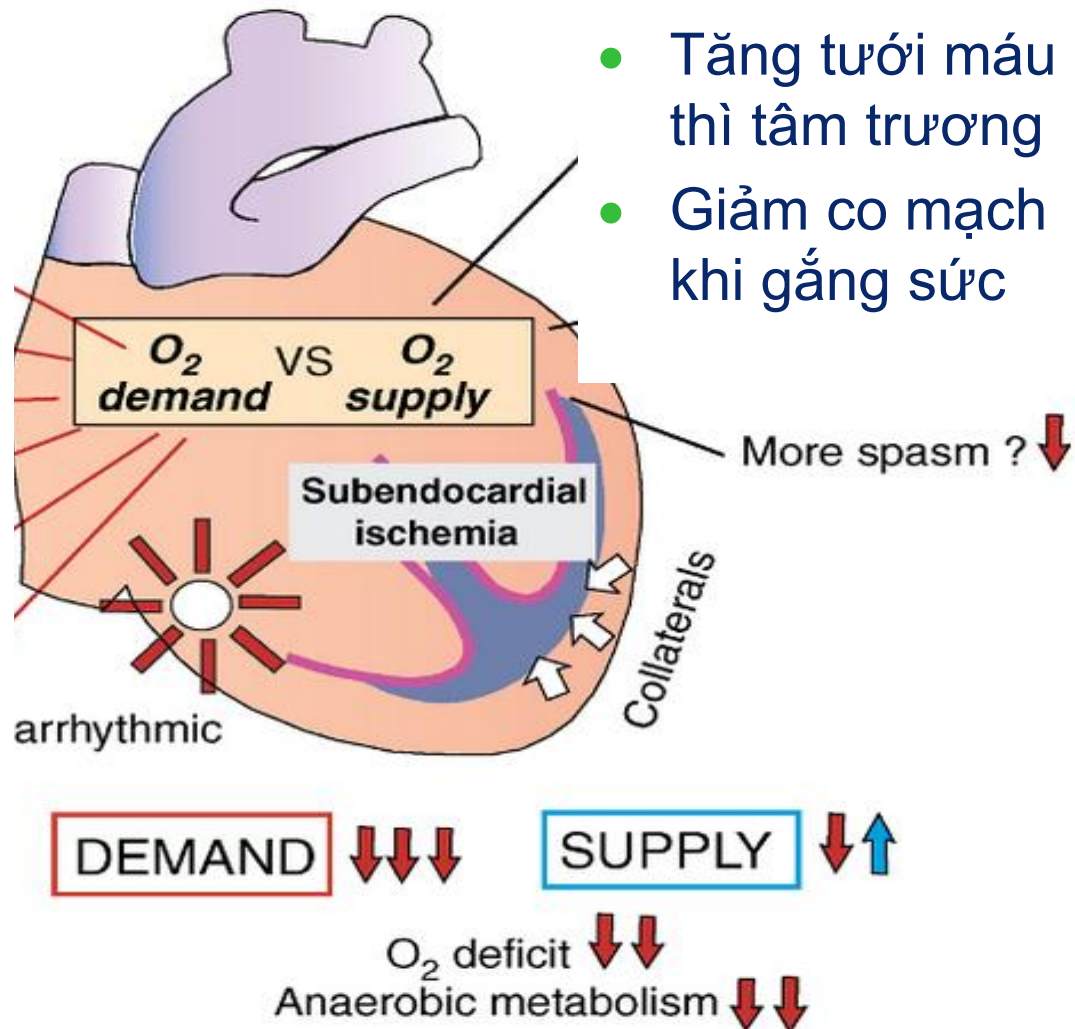


CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Opie 2012

Heart rate

- Giảm nhịp tim
- Giảm hậu tải
- Giảm co bóp cơ tim
- Giảm lãng phí oxy máu
- Chống loạn nhịp





CÁC THỂ HỆ THUỐC CHẸN BETA

THỂ HỆ THỨ NHẤT:

Không chọn lọc trên tim

Chẹn cả thụ thể beta 1 & beta 2

Propranolol

Nadolol, Sotalol

THỂ HỆ THỨ HAI:

chọn lọc trên tim

Chẹn chủ yếu thụ thể beta 1

Atenolol, Metoprolol

Acebutolol, Bisoprolol

THỂ HỆ THỨ BA: Có tính giãn mạch

- qua phóng thích nitric oxid (NO).
- qua tác dụng chẹn alpha.

Nebivolol, Carvedilol

Labetalol, Carvedilol



Thuốc chẹn kênh canxi

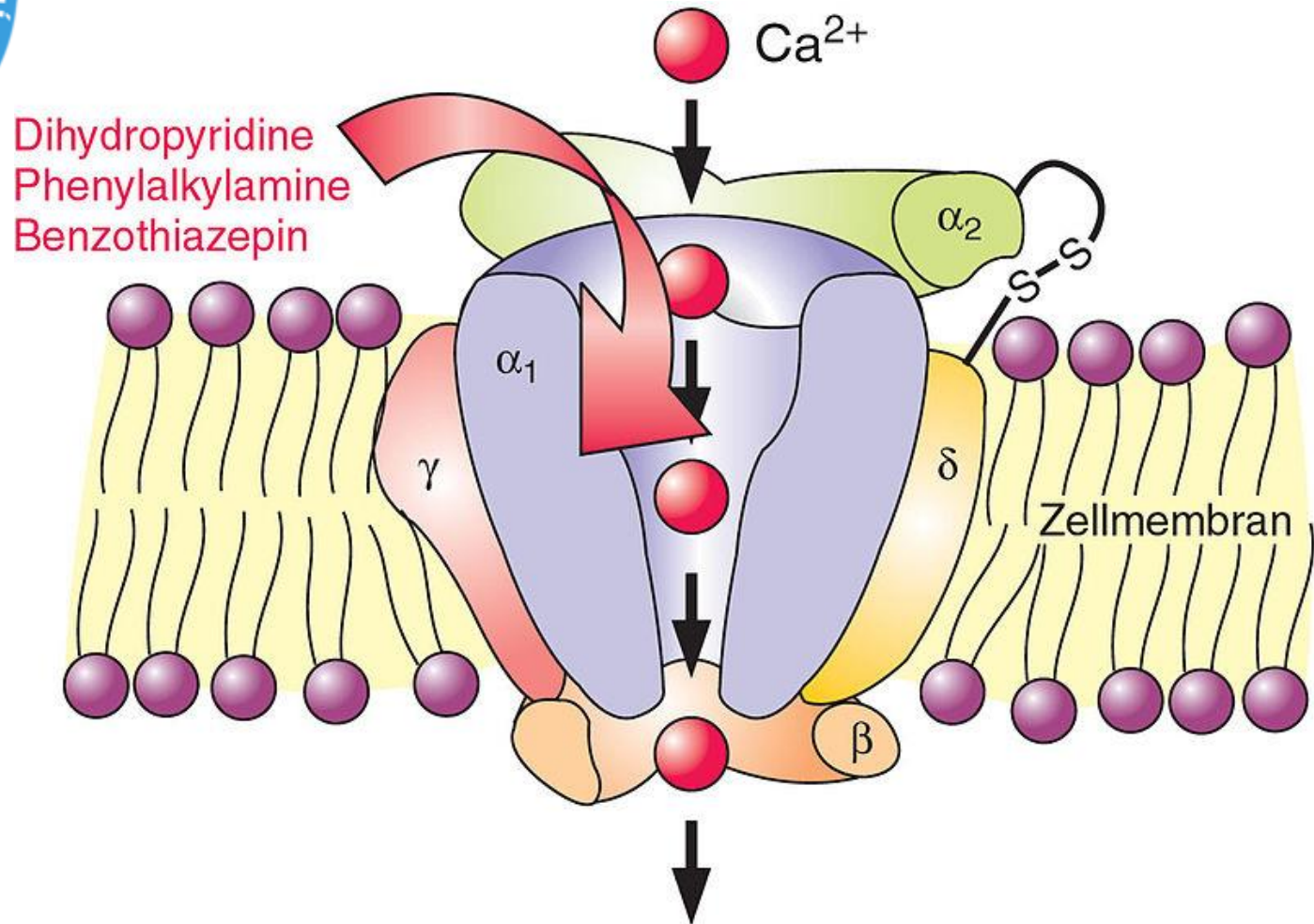




Thuốc chẹn kênh canxi: phân loại

| Gốc hoá học | Tên gốc | Tên thuốc |
|----------------------|---|---|
| Phenylalkylamines | verapamil | Calan, Calna SR, Isoptin SR, Verelan |
| Benzothiazepines | diltiazem | Cardizem CD, Dilacor XR |
| 1,4-Dihydropyridines | Nifedipine nicardipine isradipine felodipine amlodipine | Adalat CC, Procardia XL Cardene DynaCirc Plendil Norvasc |

Kênh Canxi





CCBs – Cơ chế tác động

- **Kéo dài thời gian đóng của kênh Canxi**
- **Gây dẫn cơ trơn của động mạch**, không ảnh hưởng trên cơ trơn tĩnh mạch
- **Giảm quan trọng hậu tải**, không ảnh hưởng lên tiền tải

Tiền tải và hậu tải

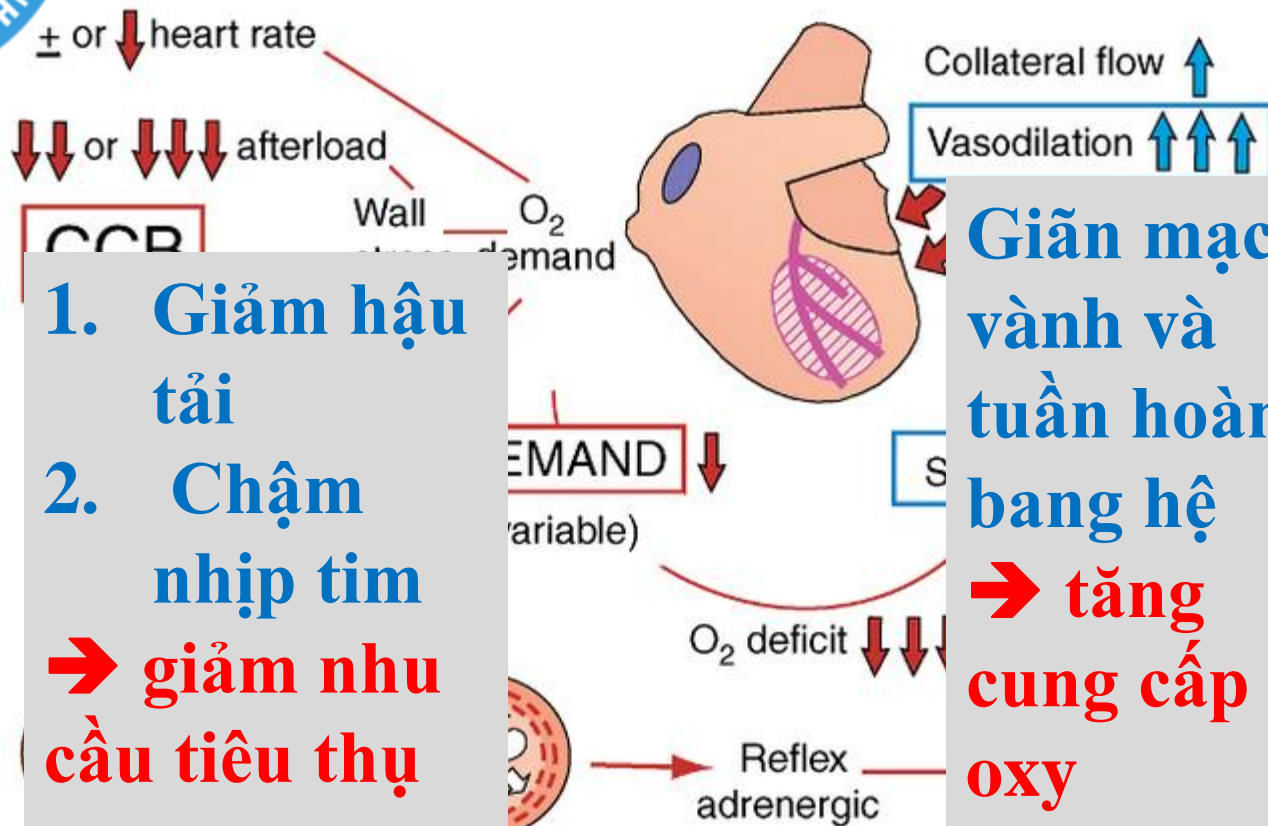
Tiền tải:
Thể tích máu
đổ về tâm
thất cuối thì
tâm trương



Hậu tải:
Kháng lực
tâm thất (T)
phải vượt
qua để bơm
máu

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Opie 2012



1. Giảm hậu tải
2. Chậm nhịp tim
→ giảm nhu cầu tiêu thụ oxy.

Giãn mạch vành và tuần hoàn bàng hệ
 → tăng cung cấp oxy

Câu hỏi 4.

- Hãy kể lại tên các nhóm thuốc điều trị đau thắt ngực đã được hướng dẫn?
 - 1.
 - 2.
 - 3.



III. Các thuốc khác trong điều trị đau thắt ngực

- **Nicorandi**: tác động trên kênh K + nhạy với ATP
- **Ivabradine** (Procoralan ®): Ức chế kênh If tại nút xoang làm chậm nhịp tim
- **Ranolazine**: Ức chế dòng Natri chậm đi vào tế bào (FDA chứng nhận vào 2006).
- **Trimetazidine** (Vastarel ®): ức chế acid béo tự do ở ty thể

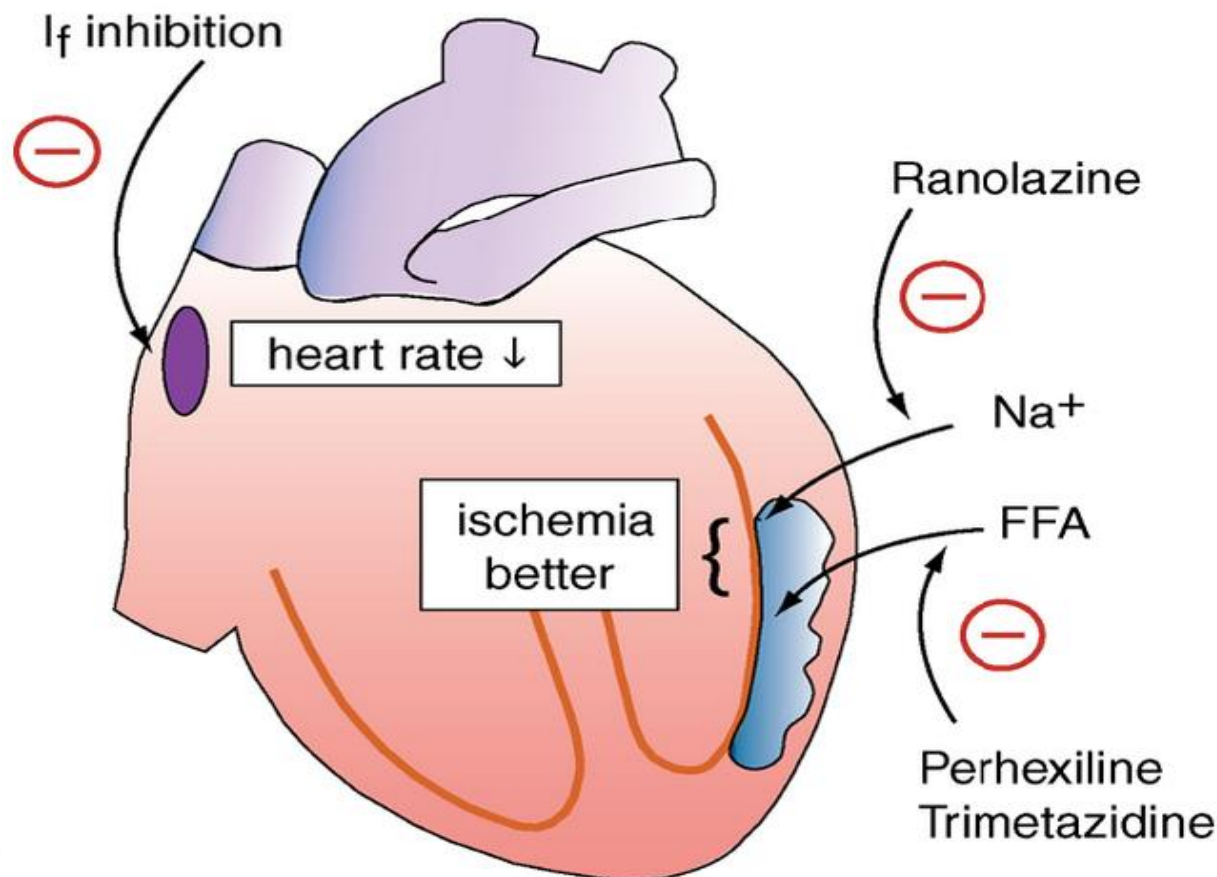


Các thuốc khác trong điều trị đau thắt ngực

NOVEL ANTIANGINALS

Opie 2012

Ivabradine





TRIMETAZIDINE: Cơ chế tác dụng

- Trimetazidine (Vastarel ®): ức chế tiến trình beta oxy hoá acid béo tự do và tăng oxy hoá glucose tại tế bào . Tại tế bào cơ tim thiếu máu, tiến trình oxy hoá glucose ít tiêu thụ oxy hơn so với beta oxy hoá acid béo → tối ưu hoá năng lượng tại tế bào → duy trì hoạt động các bơm ion ngang qua màng tế bào → ổn định nội môi tại tế bào

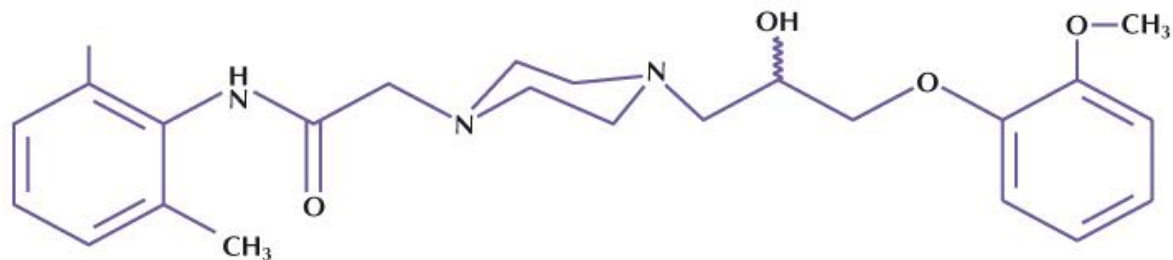


Ranolazine

Ranexa[®] (ranolazine)

NEW CLASS

“Late Cardiac Sodium Current Inhibitor”



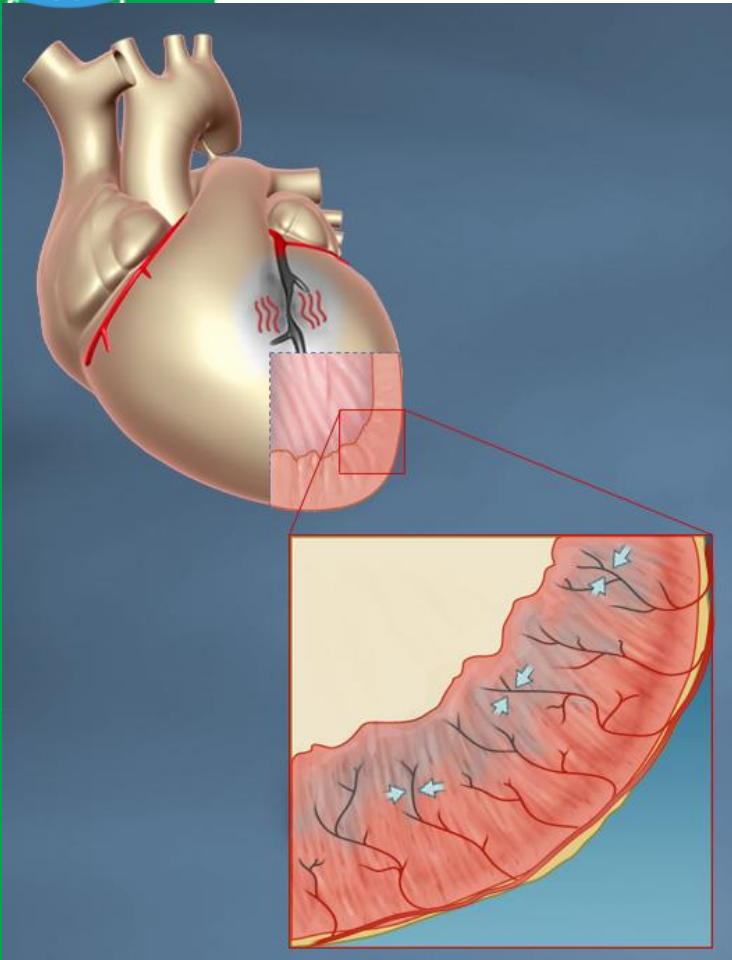
Film-coated prolonged-release tablets containing 375 mg, 500 mg or 750 mg of ranolazine



Suy chức năng tâm trương → tăng tiêu thụ oxy và giảm cung cấp oxy

Tăng lực căng thành cơ tim thì tâm trương:

- Tăng tiêu thụ oxy cơ tim
- Chèn ép mạch máu trong cơ
 - Giảm tưới máu cơ tim
- ***Làm nặng thêm tình trạng TMCT và đau thắt ngực***





Ranolazine: Cơ chế tác dụng

Thiếu máu cơ tim

↑ **Nhu cầu O_2**

- Nhịp tim
- Huyết áp
- Tiền tải
- Cơ cơ

↓ **Giảm cung cấp O_2**

Thuốc điều trị TMCT

- ✓ β blockers
- ✓ Nitrates
- ✓ Ca^{++} blockers

TMCT
(Quá tải Ca^{2+})

Ranolazine

Hậu quả thiếu máu cơ tim

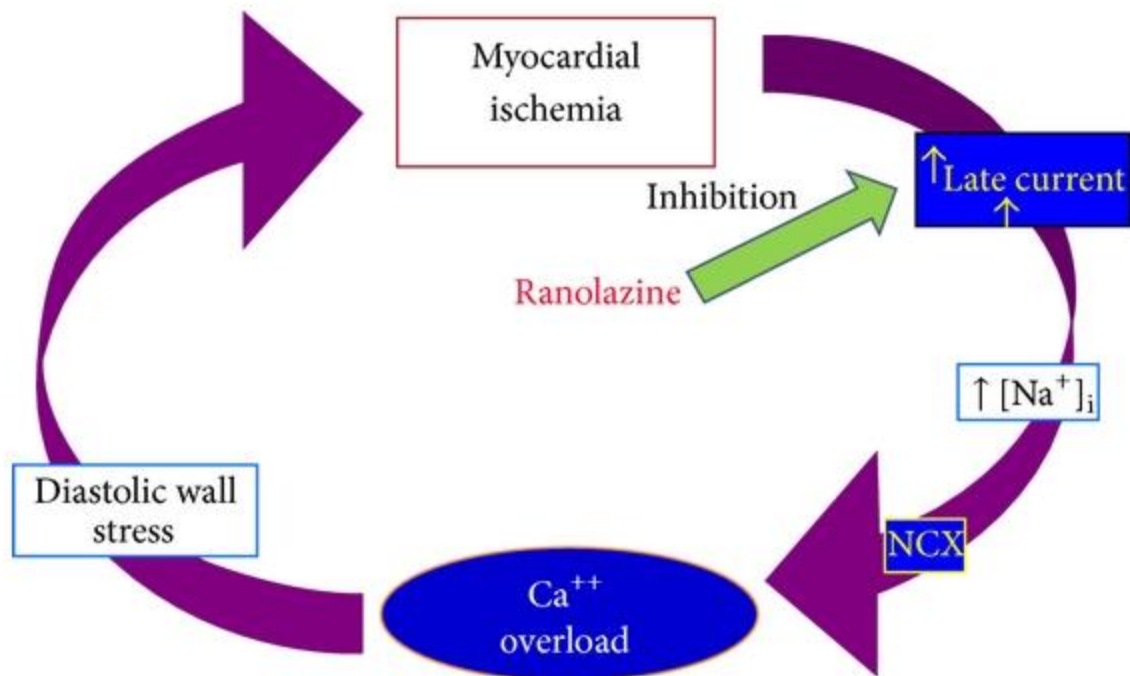
Không ổn định về điện học

- RL chức năng cơ tim
(↓ chức năng tâm thu/
↑ độ cứng thì tâm trương)

Gây chèn ép các mạch máu dinh dưỡng



Ranolazine: Cơ chế tác dụng



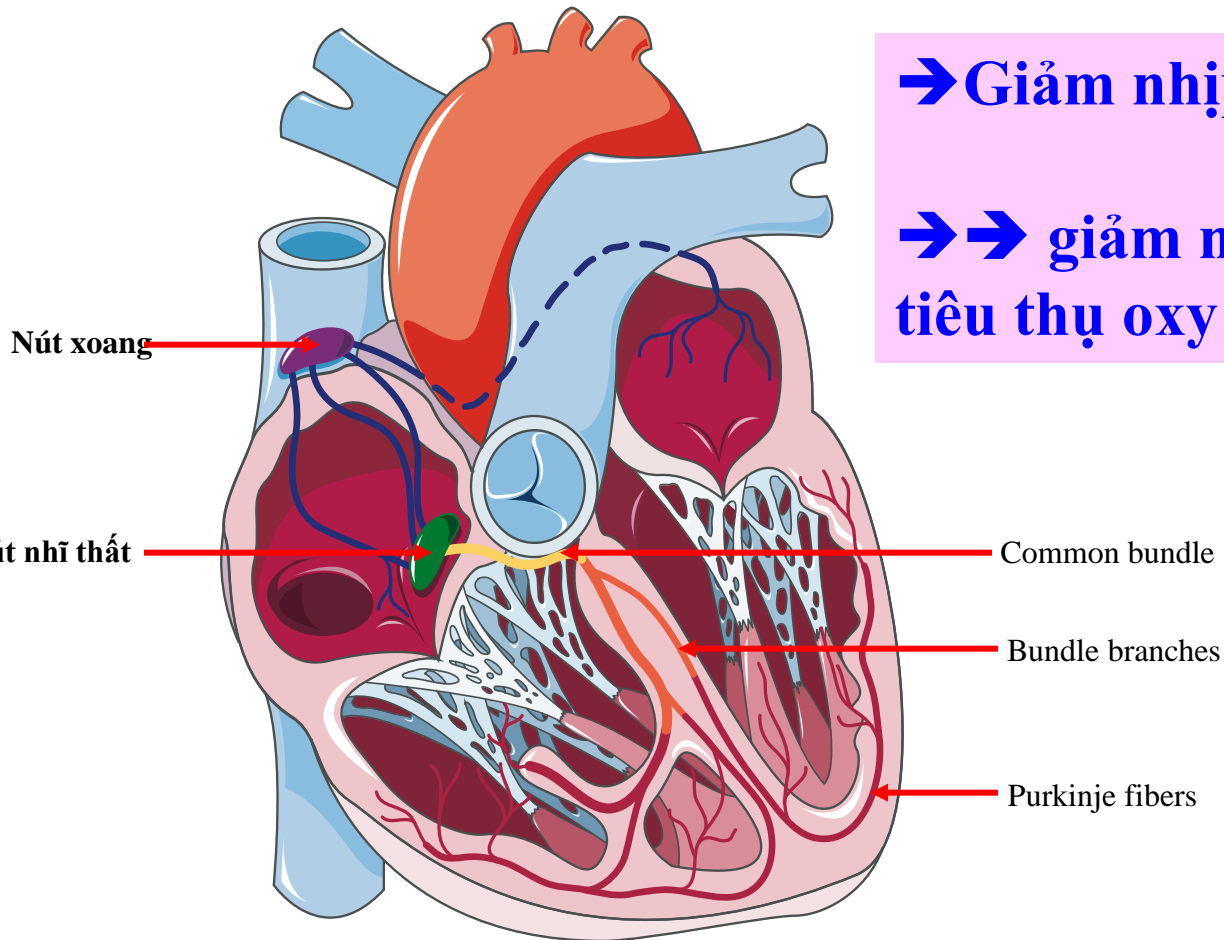


Ivabradine (Procoralan ®)

- Thuốc có thể sử dụng thay thế cho thuốc chẹn beta khi có chống chỉ định nhằm kiểm soát nhịp tim.

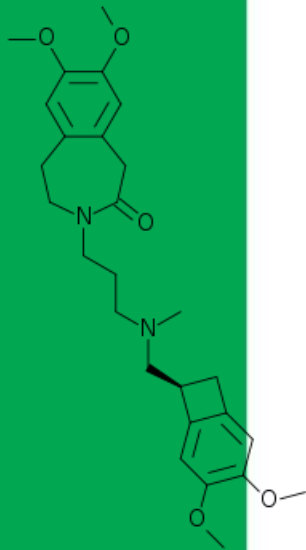


Ivabradine: Cơ chế tác dụng Ức chế kênh I_f tại nút xoang



→ Giảm nhịp tim

→ → giảm nhu cầu
tiêu thụ oxy



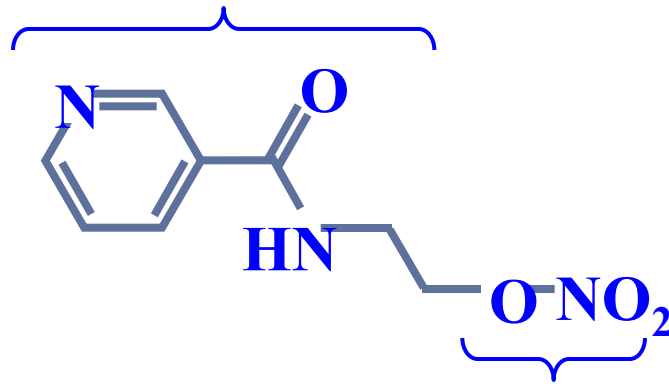
IVABRADINE



Nicorandil

Hoạt hoá kênh K^+ phụ thuộc ATP

- Dẫn tiểu động mạch vành



Hiệu quả kèm với gốc nitrate

- Dẫn động mạch vành ở thượng tâm mạc





Nicorandil: Cơ chế tác dụng

- Nicorandil là thuốc điều trị đau thắt ngực với 2 tính chất:
- Hiệu quả như nhóm thuốc nitrate.
- Hoạt hoá mở kênh K phụ thuộc ATP.

Ở người, hoạt tính nitrate của nicorandil gây giãn động mạch vành ở nồng độ thuốc trong huyết tương thấp, khi ở nồng độ cao thuốc gây giảm kháng lực động mạch vành qua hoạt tính mở kênh K phụ thuộc ATP



Câu hỏi 5

- Hãy kể lại tên 4 loại thuốc khác trong điều trị đau thắt ngực đã được hướng dẫn?
 - 1.
 - 2.
 - 3.
 - 4.



THÔNG TIN CẦN NHỚ

1. Cơ chế bệnh sinh cơn đau thắt ngực do sự mất cân bằng cung cấp và nhu cầu oxy cơ tim.
2. Thuốc điều trị nhằm mục tiêu cân bằng cung cấp và nhu cầu oxy cơ tim
3. 7 nhóm thuốc cần thiết trong điều trị kiểm soát triệu chứng đau thắt ngực.

Thông tin liên hệ

1. Ts. Đinh Hiếu Nhân
ĐT: 0903649222
Email: drhieunhan@gmail.com