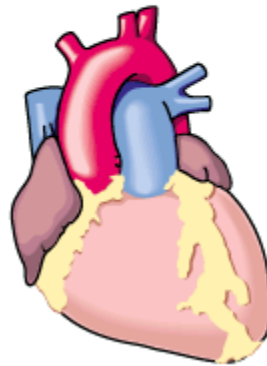


CÁC THUỐC KHÁNG LOẠN NHỊP



Mở đầu

- Nhắc lại: để hoạt động hiệu quả, tim cần co bóp đúng trình tự (nhĩ, rồi thất) và với sự đồng bộ
- Phải có sự thư giãn giữa các lần co bóp (không có ở các loại cơ khác, gây co cứng = co thắt và giữ sự co thắt đó trong một thời gian nào đó)
- Sự phối hợp của các nhát bóp tim là kết quả của những thay đổi phức tạp được sắp xếp có trình tự trong điện thế màng và các xung động điện ở các tổ chức tim khác nhau

Rối loạn nhịp tim

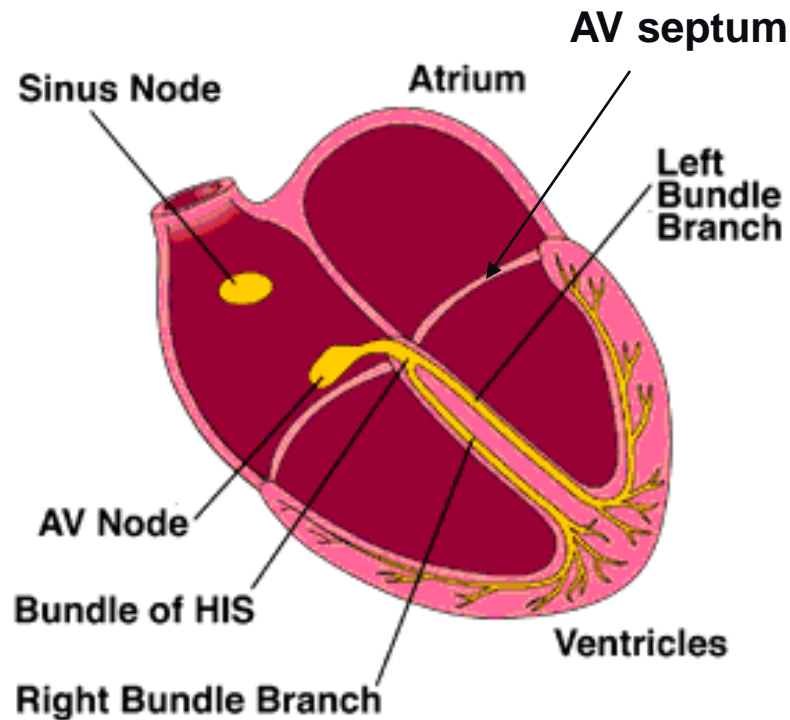
- Khi có rối loạn trong
 - Sự hình thành xung động
 - Sự dẫn truyền xung động
 - Hoặc cả hai

Gây ra tần số và/hoặc thời điểm của sự co bóp cơ tim không đủ duy trì cung lượng tim bình thường

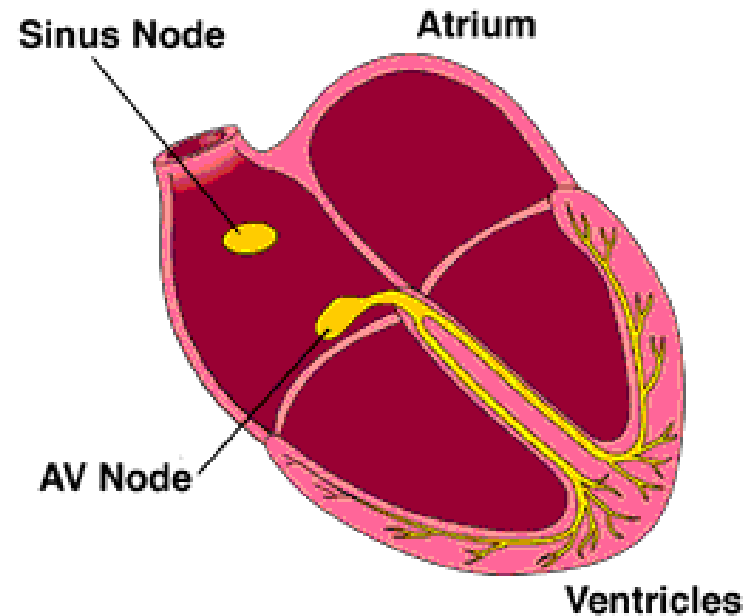
Để hiểu các thuốc KLN hoạt động thế nào, cần hiểu cơ chế điện sinh lý của sự co bóp tim

Nhất bóp tim bình thường và RLN nhĩ

Nhịp tim bình thường

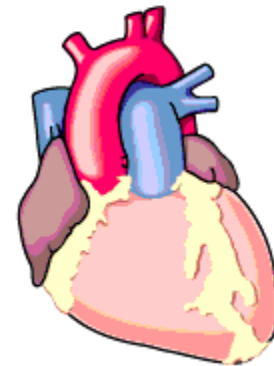


RLN nhĩ



RLN thất

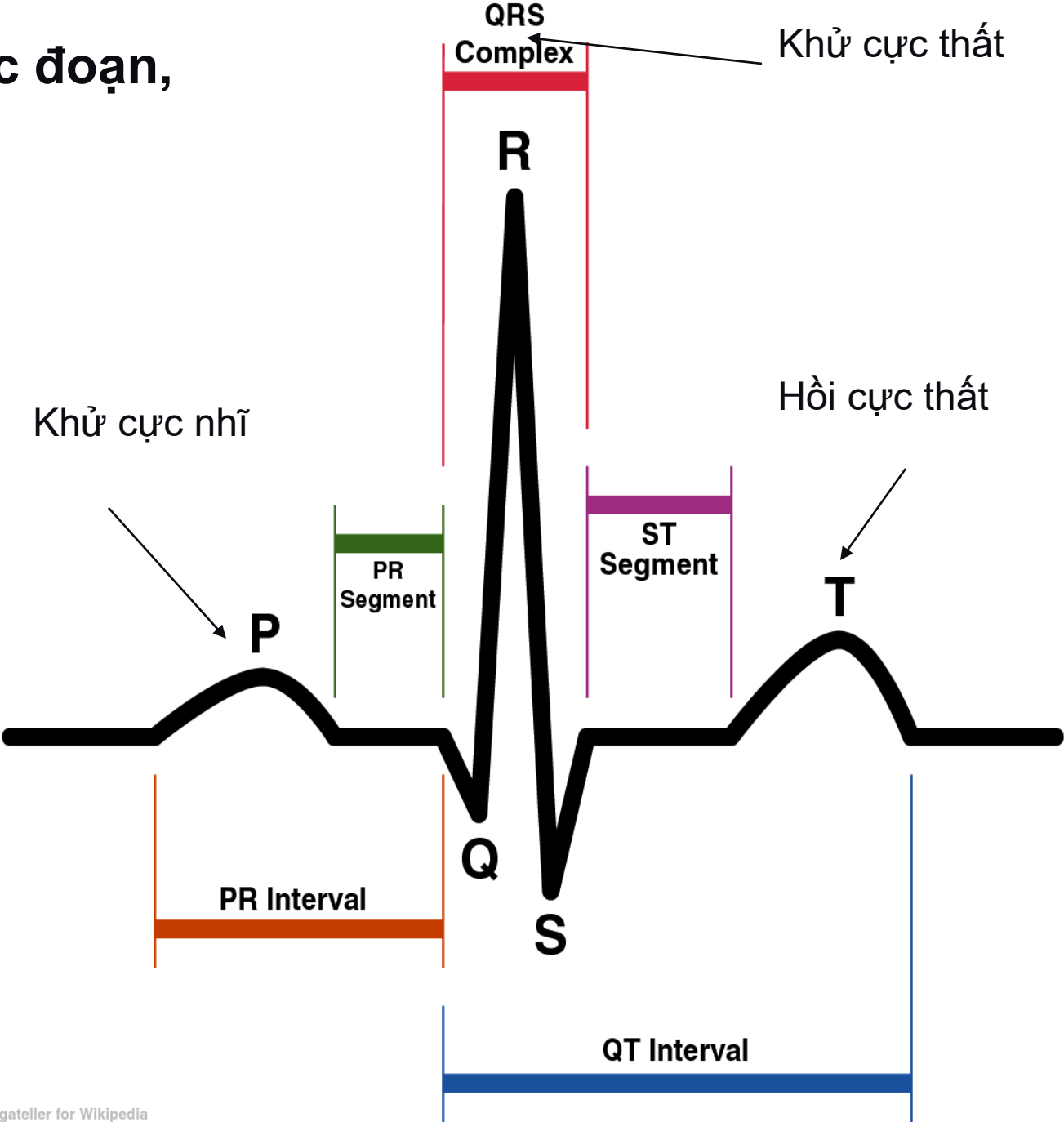
- RLN thất thường có ở hầu hết người và thường không là vấn đề gì, nhưng...
- RLN thất là nguyên nhân thường gặp nhất gây đột tử
- Phần lớn đột tử xảy ra ở những người không biết có bệnh tim trước đó cũng như không có tiền sử RLN thất
- Các loại thuốc làm giảm tỷ lệ RLN thất lại không làm giảm (và có thể làm tăng) nguy cơ đột tử → điều trị có thể làm tệ hơn tình trạng!



Điện sinh lý – Điện thế động

- Có một sự chênh lệch điện thế qua màng được duy trì, với nội bào âm tính so với ngoại bào
- Tạo ra bởi sự phân bố không đều của các ion nội và ngoại bào
 - Na^+ ngoại bào cao hơn nội bào
 - Ca^+ ngoại bào cao hơn nhiều so với nội bào
 - K^+ nội bào cao hơn ngoại bào
- Được duy trì bởi các kênh chọn lọc ion, các bơm chủ động và các trao đổi ion

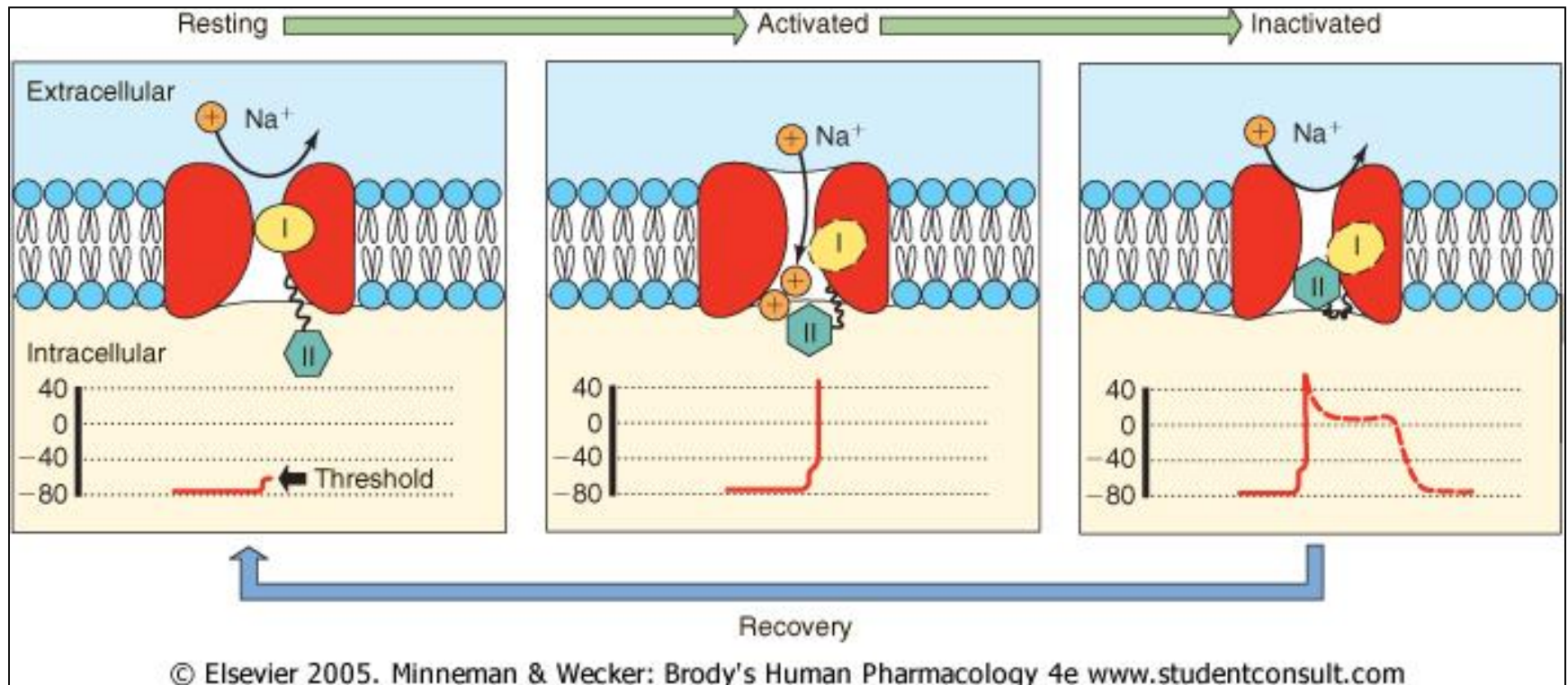
ECG cho thấy các đoạn, khoảng, sóng



Điện thế động của tim

- Chia làm 5 giai đoạn (0,1,2,3,4)
 - GĐ 4 – GĐ nghỉ (ĐT màng lúc nghỉ)
 - GĐ các TB tim còn nghỉ cho đến khi bị kích thích
 - Đi kèm với gđ tâm trương của chu trình tim
- Sự cộng thêm các dòng ion vào TB tim (sự kích thích) gây ra
 - GĐ 0 – mở các kênh Na nhanh và sự khử cực nhanh
 - Đưa Na^+ vào trong TB (dòng vào/inward current), làm thay đổi ĐT màng
 - Dòng ra thoát qua do sự di chuyển của Cl^- và K^+
 - GĐ 1 – sự hồi cực nhanh khởi đầu
 - Đóng các kênh Na^+ nhanh
 - GĐ 0 và 1 tương ứng với sóng R và S trên ECG

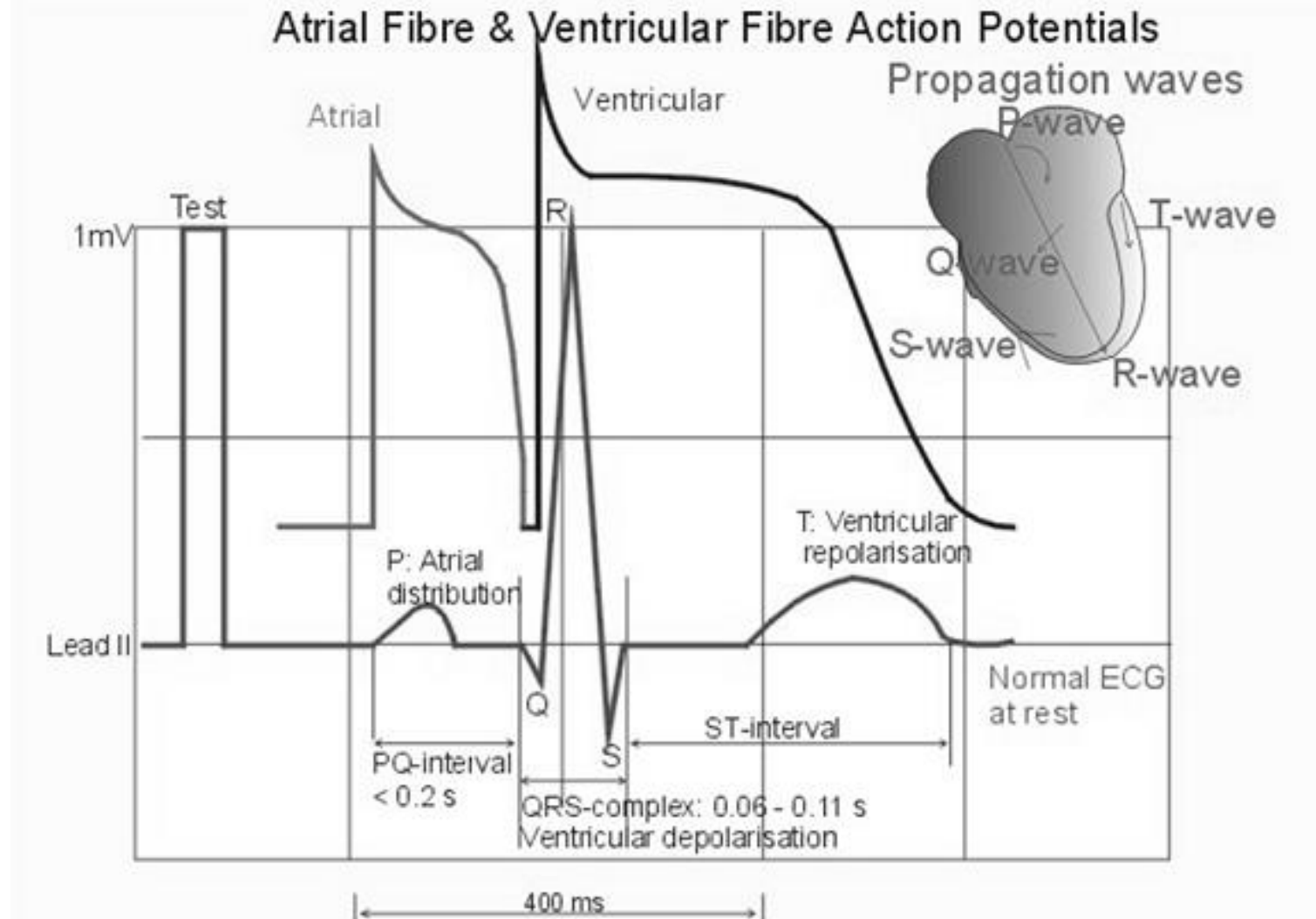
Kênh Na^+



Điện thế động của tim

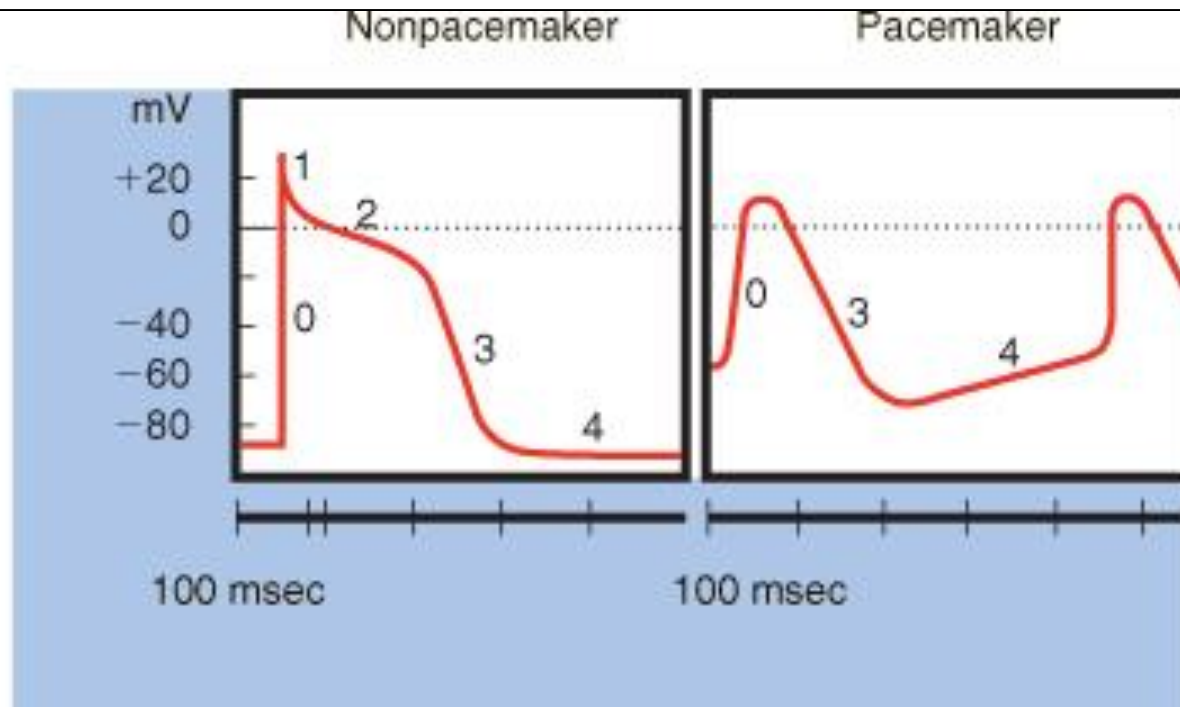
- GĐ 2 – gđ plateau
 - Được duy trì bởi sự cân bằng giữa sự đi vào của Ca^{+} và đi ra của K^{+}
 - Thời gian lâu hơn so với tổ chức TK và cơ khác
 - Gây block một cách bình thường bất kỳ kích thích đến sớm nào (tổ chức cơ khác thì chấp nhận và tăng sự kích thích theo tác dụng cộng thêm)
 - Tương ứng với đoạn ST trên ECG
- GĐ 3 – sự hồi cực
 - Các kênh K^{+} vẫn còn mở,
 - Cho phép K^{+} tăng cường chạy ra ngoài, làm cho TB hồi cực
 - Các kênh K^{+} cuối cùng cũng đóng lại khi ĐT màng đạt tới một mức nhất định
 - Tương ứng với sóng T trên ECG

Điện thế động của tim



Khác biệt về ĐTĐ giữa TB chủ nhịp và TB không phải chủ nhịp

- TB chủ nhịp – khử cực liên tục trong thời tâm trương
- Có sự gia tăng ĐT liên tục cho đến ngưỡng để tạo ra một ĐTĐ mới (sự khử cực GĐ 4)



Cơ chế các rối loạn nhịp tim

- Do RL sự hình thành, dẫn truyền xung động, hay cả hai
- Các nguyên nhân thường gặp
 - Thiếu máu cơ tim
 - RL hay đáp ứng bất thường của hệ TKTT
 - Độc chất
 - Vô căn

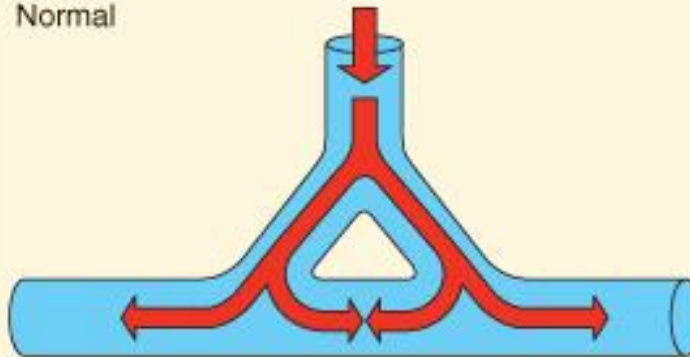
Rối loạn sự hình thành xung động

- Không có tín hiệu từ chủ nhịp
- Xuất hiện một chủ nhịp ngoại lai
 - Có thể từ các TB chủ nhịp thứ cấp nếu nút xoang quá chậm
 - Có thể từ những ổ tự động ngoại lai bất thường
 - Thường do thiếu máu cục bộ, thiếu oxy
- Xuất hiện các hậu khử cực
 - Có thể gây ra sự khử cực tự nhiên ở các TB ko phải chủ nhịp
 - Có thể gây ra do thuốc (digitalis, norepinephrine)

Rối loạn sự dẫn truyền xung động

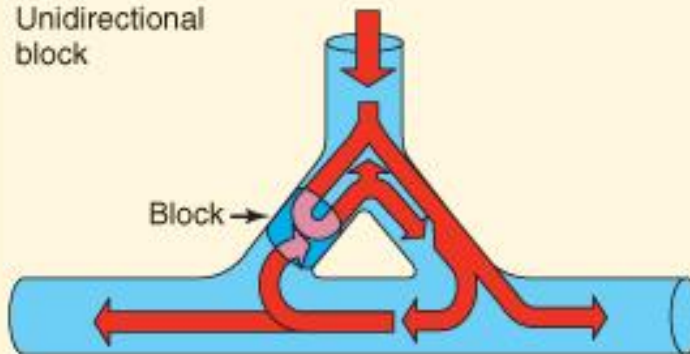
- Có thể gây ra
 - Nhịp tim chậm (nếu có block tim)
 - Nhịp tim nhanh (nếu có sự vào lại)

Normal



A

Unidirectional
block



B

Các thuốc kháng loạn nhịp

- Vấn đề lớn nhất là các thuốc KLN có thể gây loạn nhịp!
 - VD: điều trị một nhịp nhanh không nguy hiểm có thể gây ra RLN thất chết người
 - Phải cân nhắc về liều lượng, định lượng nồng độ thuốc và theo dõi sát khi cho các thuốc KLN

Các thuốc kháng loạn nhịp theo Vaughan-Williams

- Nhóm I – Chẹn kênh Na^+ : IA, IB, IC
- Nhóm II – Chẹn thụ thể β
- Nhóm III – Chẹn kênh K^+
- Nhóm IV – Chẹn kênh Ca^{2+}

- Adenosine
- Digitalis glycosides
- Magnesium sulfate

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm I

- Chẹn kênh Na^+ nhanh: làm giảm sự khử cực nhanh (GĐ 0) và làm giảm vận tốc DT
 - Chỉ ở các sợi Purkinje
 - $\text{IC} > \text{IA} > \text{IB}$

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm I

- Một số thuốc có thêm tác dụng chẹn kênh K^+ (GD 3): ảnh hưởng trên thời gian ĐTĐ và GD trở hữu hiệu
 - Có lợi trong các nhịp nhanh do vào lại
 - Có thể làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh
 - IA (tăng GD trở) > IC (không tác dụng) > IB (giảm GD trở)

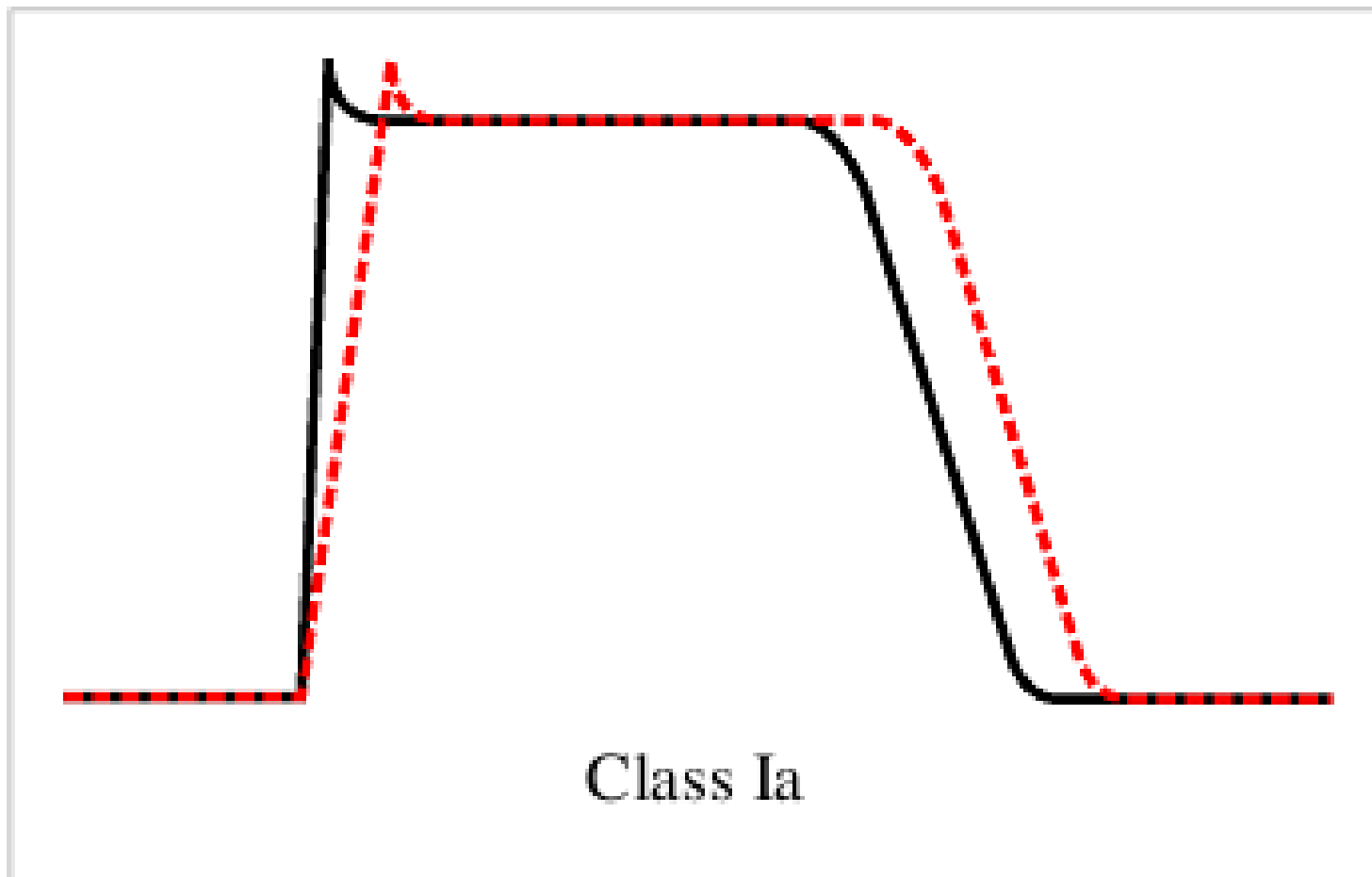
Tác dụng của các thuốc KLN nhóm I

- Các tác dụng khác
 - Làm giảm tính tự động không liên quan tới kênh Na^+ : có thể chế ngự tính tự động bất thường
 - Kháng cholinergic: ức chế mạnh hoạt tính phó giao cảm, có thể làm tăng đáp ứng thất trong RN, có thể làm tăng TS xoang và DT qua nút AV

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm IA

- Trên ĐTĐ
 - Ức chế GĐ 0 do ức chế dòng Na^+ vào/kênh nhanh
 - Ức chế GĐ 3 do ức chế dòng K^+ ra
- Trên lâm sàng
 - Giảm vận tốc DT (kể cả đường phụ)
 - Kéo dài sự hồi cực, kéo dài GĐ trơ hữu hiệu, kéo dài QT nhẹ (nhiều nhất trong nhóm I)
 - Có thể có td kháng cholinergic
 - Làm giảm tính tự động, tính phấn kích
 - Có thể làm giảm co bóp tim

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm IA



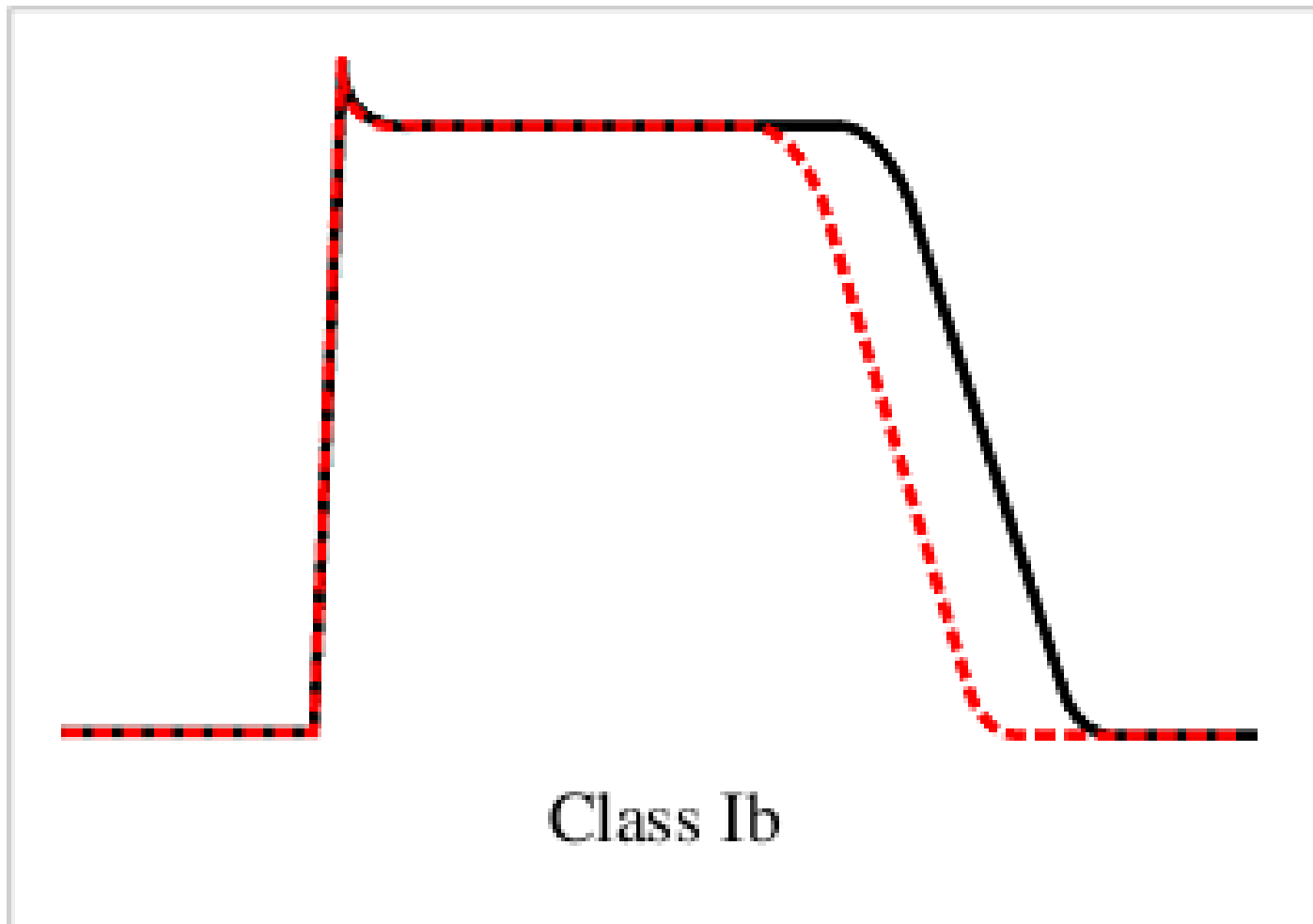
Tác dụng của các thuốc KLN nhóm IA

- Chỉ định: rung nhĩ, cuồng nhĩ, nhịp nhanh thất
- Các thuốc: quinidine, disopyramide, procainamide

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm IB

- Trên ĐTĐ
 - Ức chế GĐ 0 do ức chế dòng Na^+ vào (yếu nhất)
 - Không ức chế GĐ 3
- Trên lâm sàng
 - Giảm vận tốc DT (yếu nhất trong nhóm I)
 - Giảm GĐ trơ
 - Chế ngự tính tự động bất thường (không/nút SA)
 - Chế ngự sự khử cực tự nhiên của thất
 - Tác động mạnh trên tổ chức thiếu máu
 - Không có td kháng cholinergic

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm IB



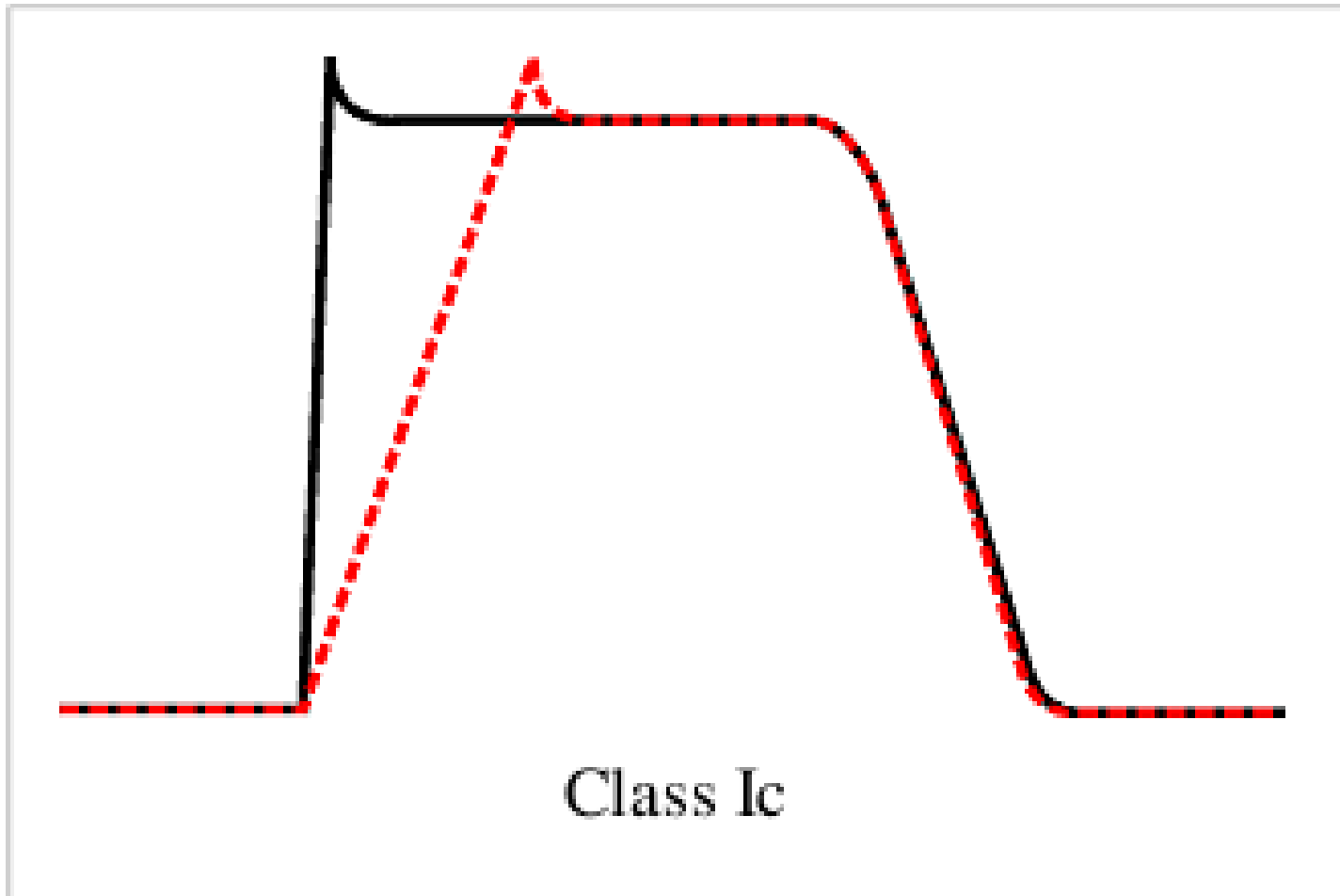
Tác dụng của các thuốc KLN nhóm IB

- Chỉ định:
 - Có thể chấp nhận trong NNT đơn dạng hoặc đa dạng HĐH ổn định (có thể trong CNTT giảm)
 - Không được chấp nhận trong dự phòng RLN sau NMCT
- Các thuốc: lidocaine (tiêu biểu), mexiletine, tocainide

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm IC

- Trên ĐTĐ
 - Ức chế mạnh kênh Na^+ nhanh nên làm tối đa sự khử cực GĐ 0
- Trên lâm sàng
 - Giảm sự DT của hệ HP và làm QRS dẫn rộng
 - Khoảng QT cũng thường kéo dài
 - Không td trên GĐ trơ
 - Có tác dụng gây loạn nhịp

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm IC



Tác dụng của các thuốc KLN nhóm IC

- Chỉ định:
 - Các RLN thất đe dọa tính mạng
 - Chuyển nhịp về nhịp xoang/RN (flecainide)
- Các thuốc: flecainide, Moricizine, propafenol

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm II

- Tác dụng: 2 td chính: Chẹn Beta và tác dụng ổn định màng TB trực tiếp có liên quan tới sự ức chế kênh Na^+
 - Ức chế tính tự động nút xoang
 - Làm chậm sự DT và làm tăng GĐ trơ nút AV
 - Làm giảm sự khử cực tự nhiên của các chủ nhịp ngoại lai
 - Ức chế hoạt tính giao cảm

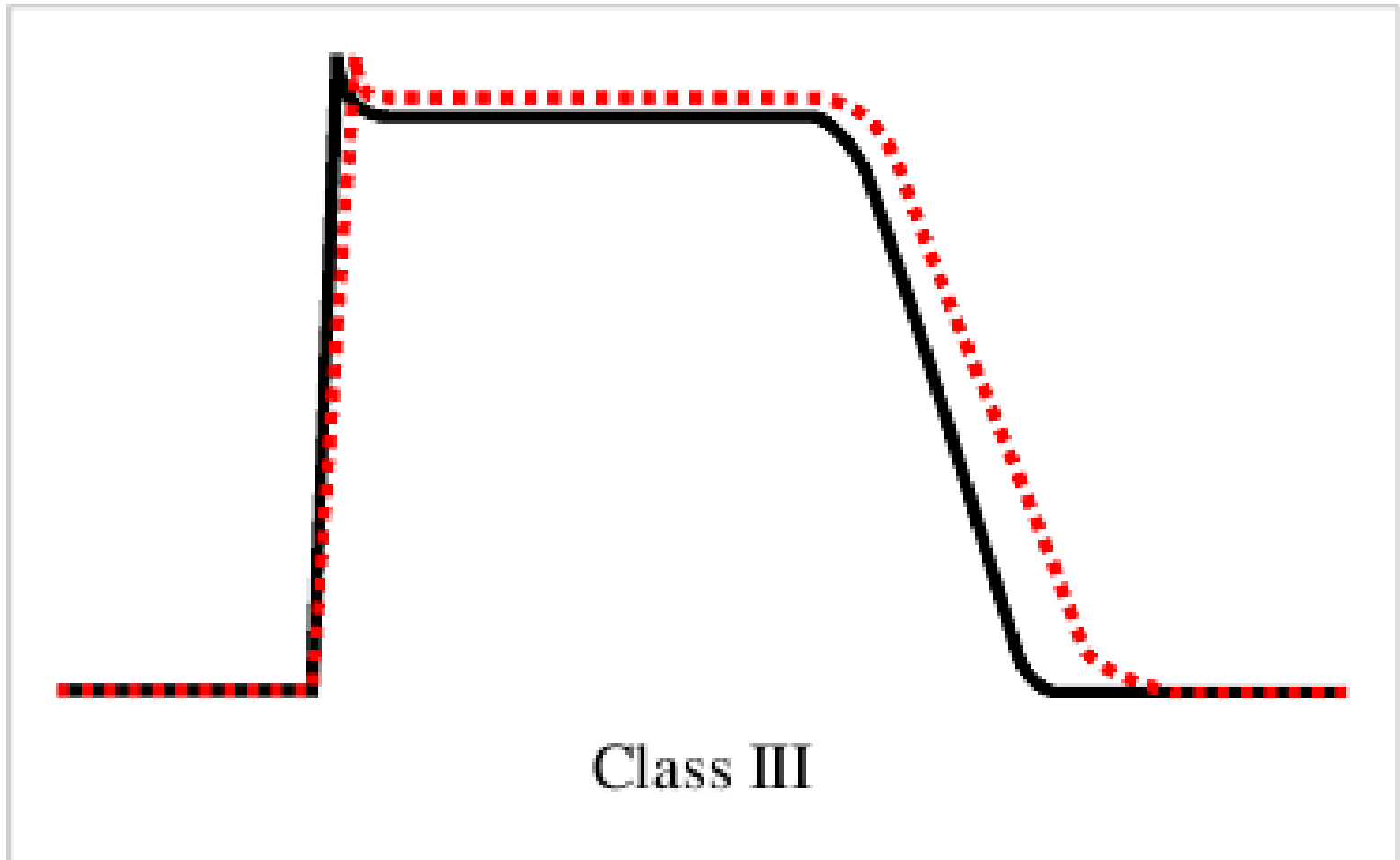
Tác dụng của các thuốc KLN nhóm II

- Chỉ định trong RLN
 - Các RLN trên thất
 - Các RLN thất
 - HC QT kéo dài
 - Các RLN thất do digitalis
- Các thuốc tiêu biểu: propranolol, metoprolol, atenolol, timolol, esmolol...

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm III

- Trên ĐTĐ: ức chế dòng K^+ ra trong GĐ II và III
- Trên lâm sàng
 - Làm chậm sự hồi cực trực tiếp trên cơ tim (kéo dài thời gian ĐTĐ/kéo dài khoảng QT)
 - Kéo dài GĐ trơ hữu hiệu ở mọi tổ chức tim
 - Vận tốc DT không giảm (vì không tác động trên kênh Na^+)
 - 3 td trên giúp ngăn chặn các RLN do vào lại

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm III



Tác dụng của các thuốc KLN nhóm III

- Các thuốc: amiodarone, ibutilide, dofetilide, sotalol, dronedarone (tiêu biểu amiodarone)
- Chỉ định (amiodarone/ARREST Trial)
 - Các RLN thất nguy hiểm. Đặt ra trước lidocaine trong NNT ko mạch/rung thất;
 - NNT HĐH ổn với CNTT giảm
 - Các RLN nhĩ và thất
 - Chuyển nhịp và duy trì nhịp xoang trong rung nhĩ

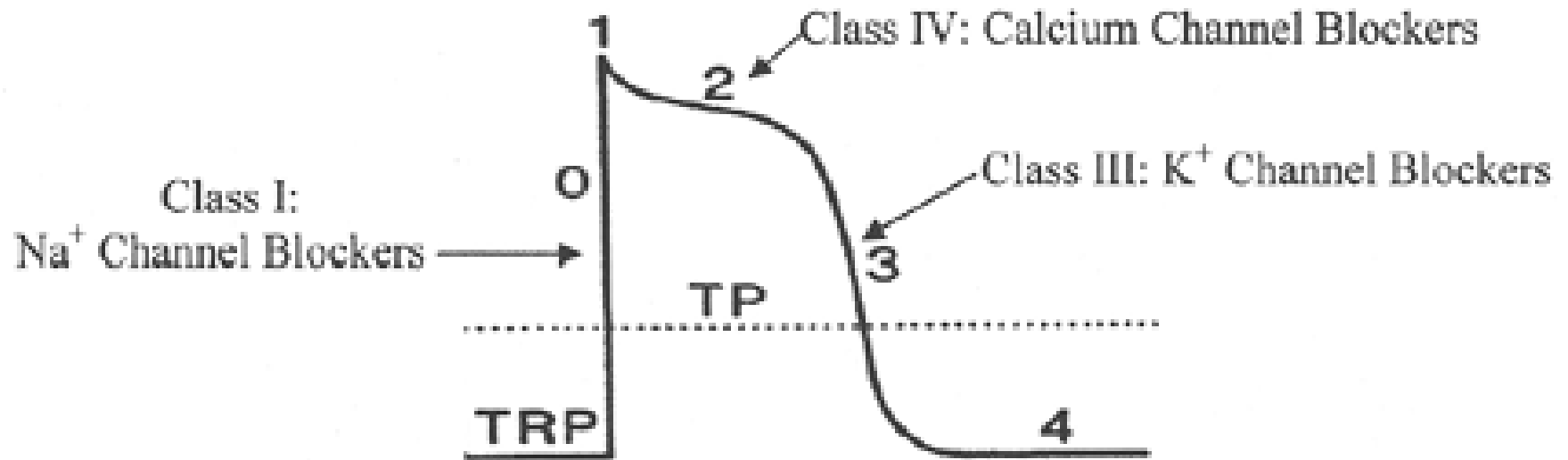
Tác dụng của các thuốc KLN nhóm III

- Làm chậm sự DT qua đường phụ
- Chống đau thắt ngực (chỉ định nguyên thủy do td giãn mạch mạnh)
- Làm giãn cơ trơn và cơ tim, làm giảm tiền tải và hậu tải (tốt cho suy tim và bệnh cơ tim)
- Tác dụng gây loạn nhịp ít do
 - Ưc chế kênh Na^+ yếu
 - Có những td như nhóm II và IV
 - Có tính chất kháng cholinergic

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm IV

- Tác dụng
 - Chẹn kênh Ca^+
 - Rút ngắn GĐ II (ở các tổ chức nút)
 - Làm giảm tính tự động của nút xoang và bộ nối AV
 - Làm tăng GĐ trơ bộ nối AV
 - Làm giảm co bóp tim
 - Duy trì được sự kiểm soát giao cảm về TS và tính co bóp
- Chỉ định: rung nhĩ/cuồng nhĩ, nhịp nhanh kịch phát trên thất (diltiazem, verapamil)

Tác dụng của các thuốc KLN nhóm IV



Các thuốc không được xếp loại

- Digoxin:
 - Làm giảm sự DT qua nút AV
 - Làm tăng vận tốc DT trong tâm nhĩ
 - Làm tăng hoạt tính phó giao cảm qua td trên TKTW
 - Làm tăng tính tự động trong tâm nhĩ, nút AV và các sợi Purkinje và tâm thất
 - Làm giảm trương lực giao cảm và làm giảm sản xuất renin (tốt trong suy tim)

Các thuốc không được xếp loại

- Chỉ định trong rung nhĩ
- Chống chỉ định: NMCT cấp, RLN thất, block tim, suy nút xoang, RLĐG: hạ K^+ , Mg^{++}

Các thuốc không được xếp loại

- Magnesium

- Magnesium là một chất làm ổn định màng TB mạnh
- Magnesium là một trợ yếu tố (cofactor) của men Na /K ATPase ở màng TB
- Sự toàn vẹn của men này là thiết yếu cho sự duy trì thích hợp nồng độ K^+ nội bào
- Tình trạng hạ K^+ máu có thể không được điều chỉnh đầy đủ chỉ với bù K^+

Các thuốc không được xếp loại

- Bổ sung đồng thời magnesium làm tăng K^+ nội bào và làm quá cực (hyperpolarize) TB và làm chúng ít bị phần kích hơn
- Magnesium còn cạnh tranh với Ca^{++} để vào trong tế bào và vì thế nó là một chất chẹn canxi tự nhiên. Tính chất này cũng giúp kiểm soát các RLN phụ thuộc canxi kháng trị

Các thuốc không được xếp loại

- Chỉ định
 - Xoắn đỉnh: *Magnesium không rút ngắn khoảng QT đáng kể nhưng vẫn hiệu quả trong xoắn đỉnh*
 - Mọi NNT kháng trị nhất là sau nhồi máu
 - MAT, các nhịp nhanh nhĩ do hạ K máu, do digoxin

Các thuốc không được xếp loại

- Adenosine
 - Làm chậm DT qua nút AV
 - Dẫn mạch
 - Cắt đường vào lại qua nút AV
 - Chỉ định trong NNTTKP, NNVLNAV, thuốc dùng trong stress testing