

THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM SUNG HUYẾT

ThS.BS Lê Bảo Trân

BM Dược lý-khoa Y

ĐHYD TPHCM

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Liệt kê và phân loại thuốc dùng để điều trị suy tim
2. Giải thích cơ chế tác dụng của các nhóm thuốc điều trị suy tim
3. Liên hệ tác dụng của ACEIs, ARBs, thuốc ức chế β để điều trị suy tim và cơ chế tác dụng của thuốc
4. Liên hệ tác dụng của các thuốc lợi tiểu, kháng aldosterone, thuốc dẫn mạch để điều trị suy tim và cơ chế tác dụng của thuốc
5. Mô tả cơ chế và tác dụng bất lợi của thuốc inotropic (+): glycosides tim, đồng vận adrenergic và dopaminergic, thuốc ức chế phosphodiesterase

NỘI DUNG

➤ Nhập đề

➤ Bệnh sinh suy tim

➤ Thuốc trong điều trị suy tim

- Thuốc lợi tiểu
 - THUỐC KHÁNG ALDOSTERONE
- Thuốc dẫn mạch
 - NITROVASODILATORS
 - HYDRALAZINE
 - THUỐC ĐỐI VẬN TRỰC RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE
 - THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ β
- Thuốc tăng sức co bóp cơ tim
 - GLYCOSIDES TIM
 - ĐỒNG VẬN ADRENERGIC VÀ DOPAMINERGIC
 - THUỐC ỨC CHẾ PHOSPHODIESTERASE

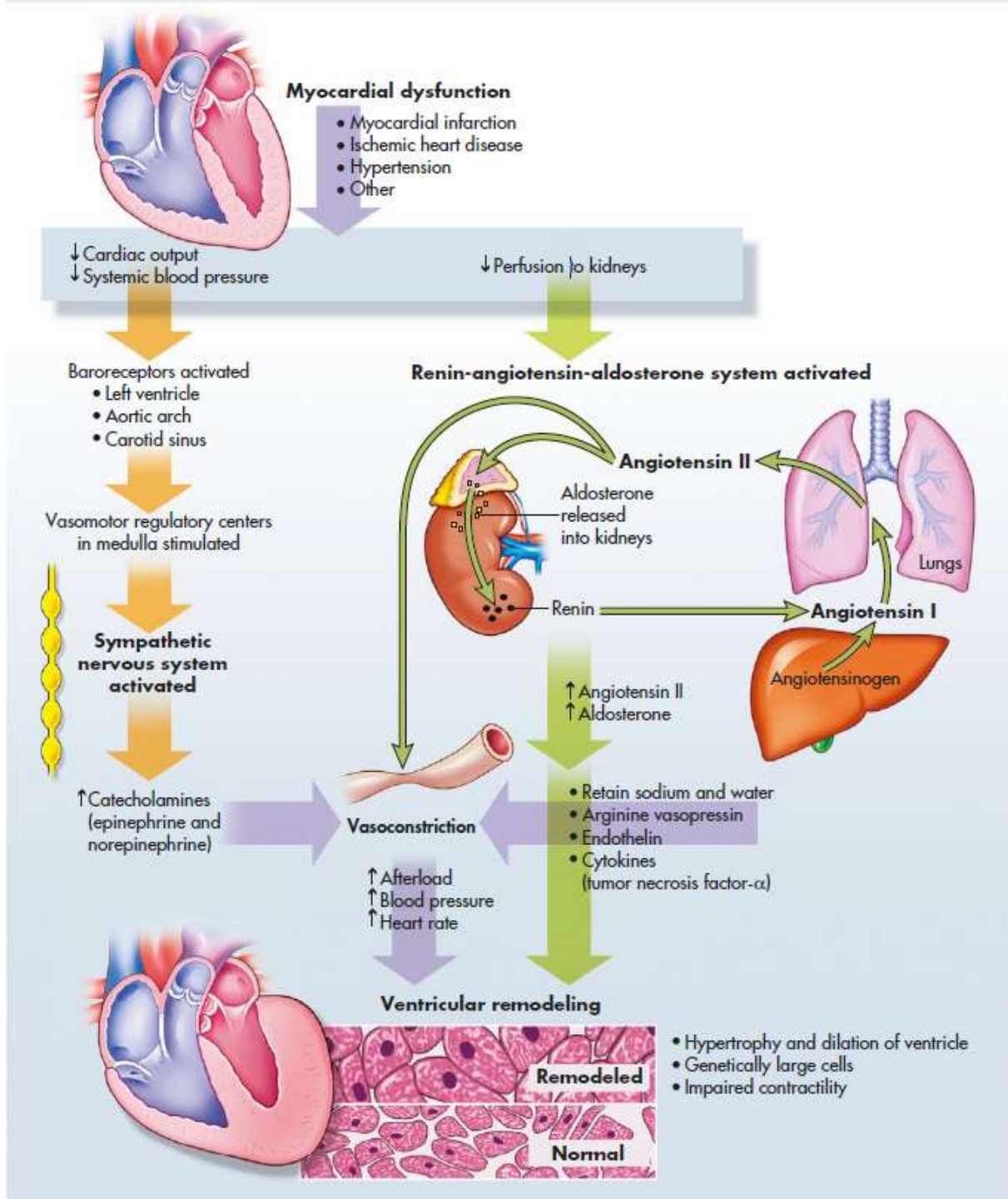
➤ Kết luận

NHẬP ĐỀ

- Gánh nặng xã hội sức khỏe kinh tế
- Quan điểm điều trị đã thay đổi:

	Trước đây	Hiện nay
Tiêu điểm	Điểm cuối của hội chứng: -Sung huyết -Suy bơm	-Rối loạn huyết động -Tái cấu trúc tim -Tăng tính sinh loạn nhịp
Thuốc	-TLT -Glycoside tim	-ACEIs - β^-
Hiệu quả	Không cải thiện tỉ lệ sống còn	Giảm tỉ lệ bệnh và tử vong

Giảm triệu chứng → Điều chỉnh tiến triển bệnh

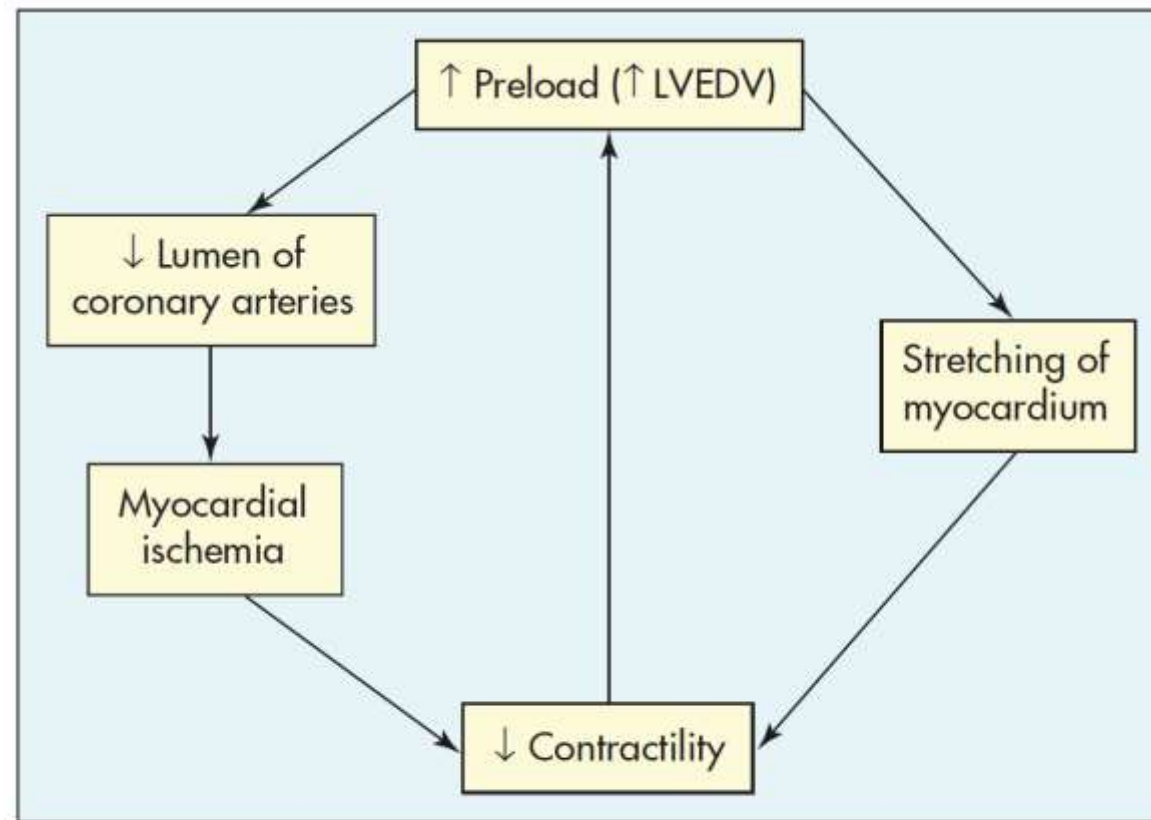


BỆNH SINH SUY TIM

TÁI CẤU TRÚC THẤT

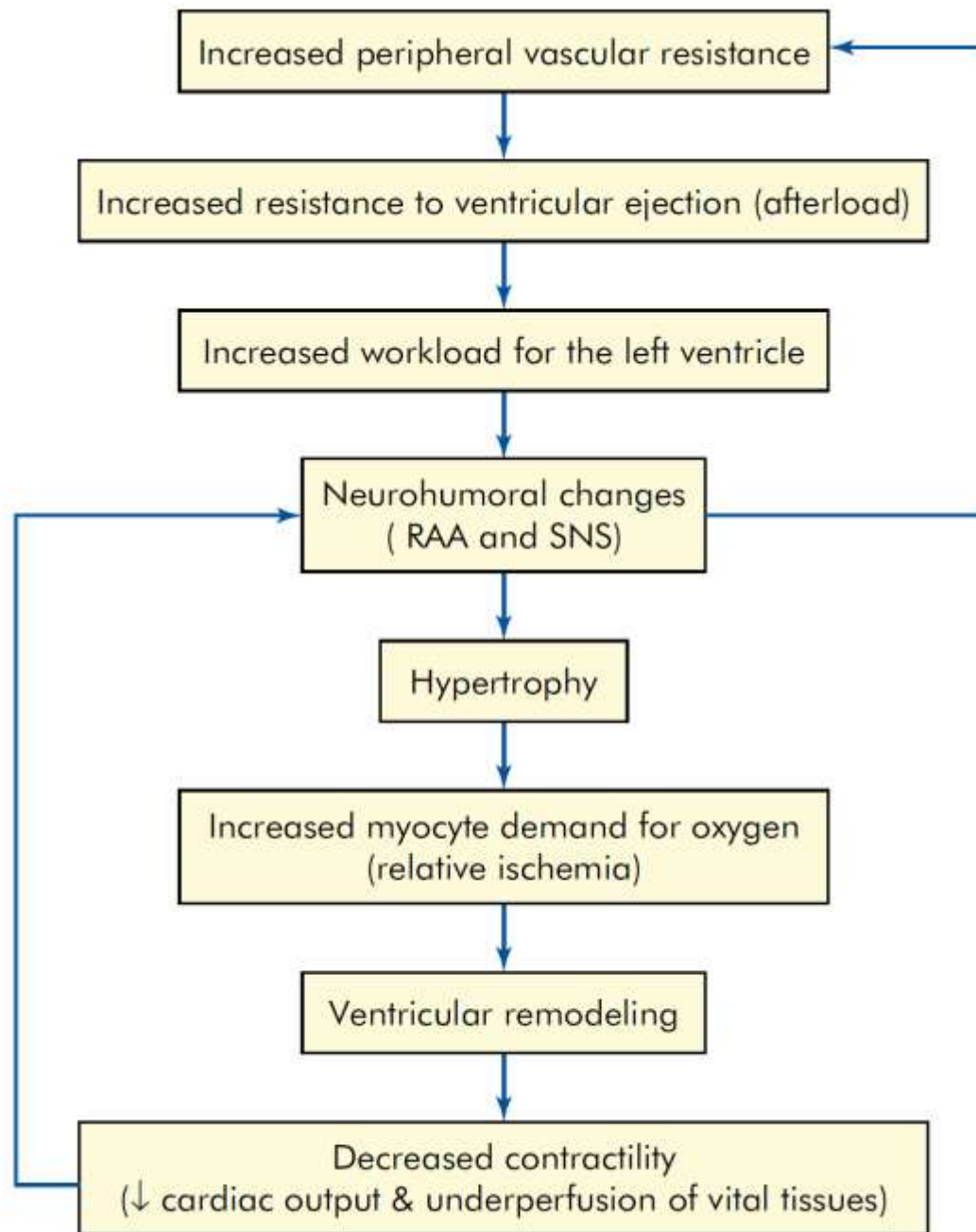


BỆNH SINH SUY TIM



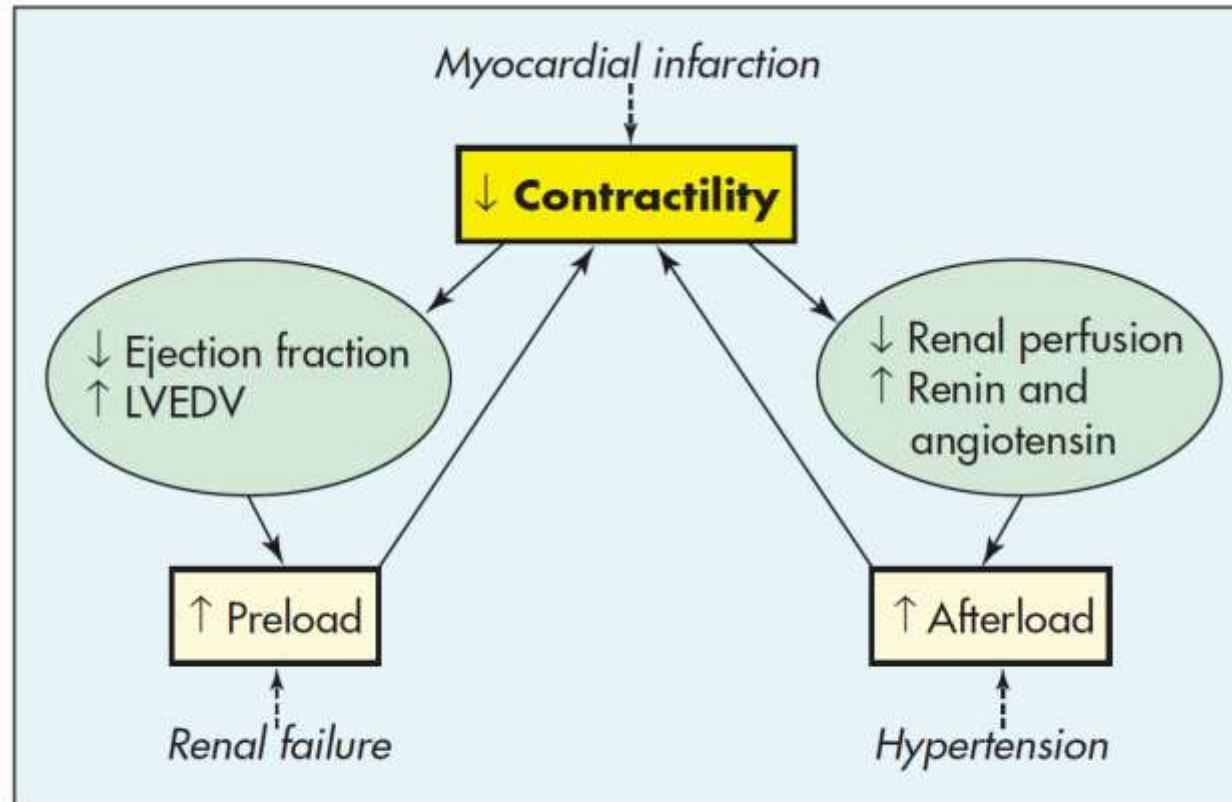
The effect of elevated preload on myocardial oxygen supply and demand.

BỆNH SINH SUY TIM



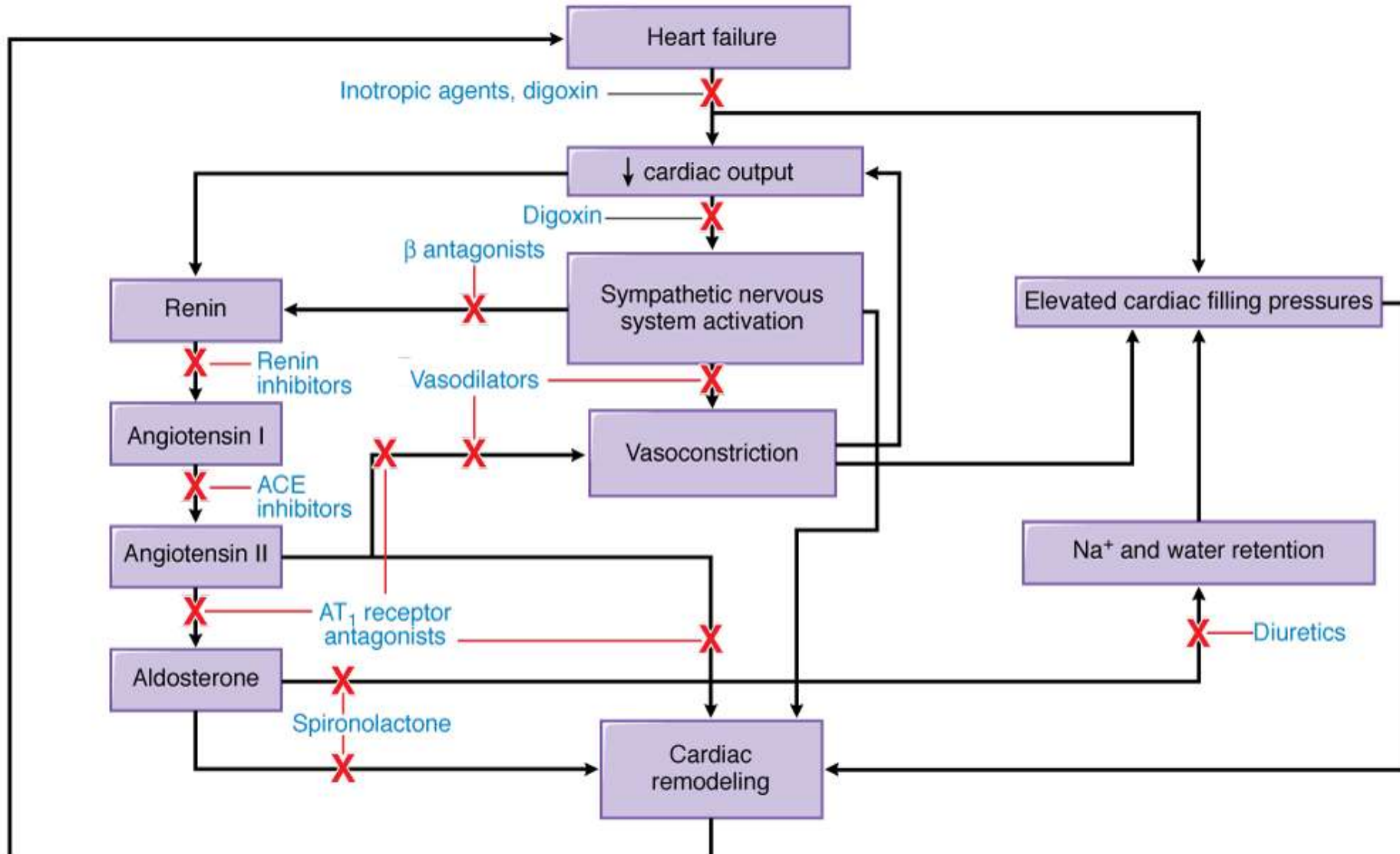
The role of increased afterload in the pathogenesis of heart failure.

BỆNH SINH SUY TIM



The vicious cycle of systolic heart failure.

THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM



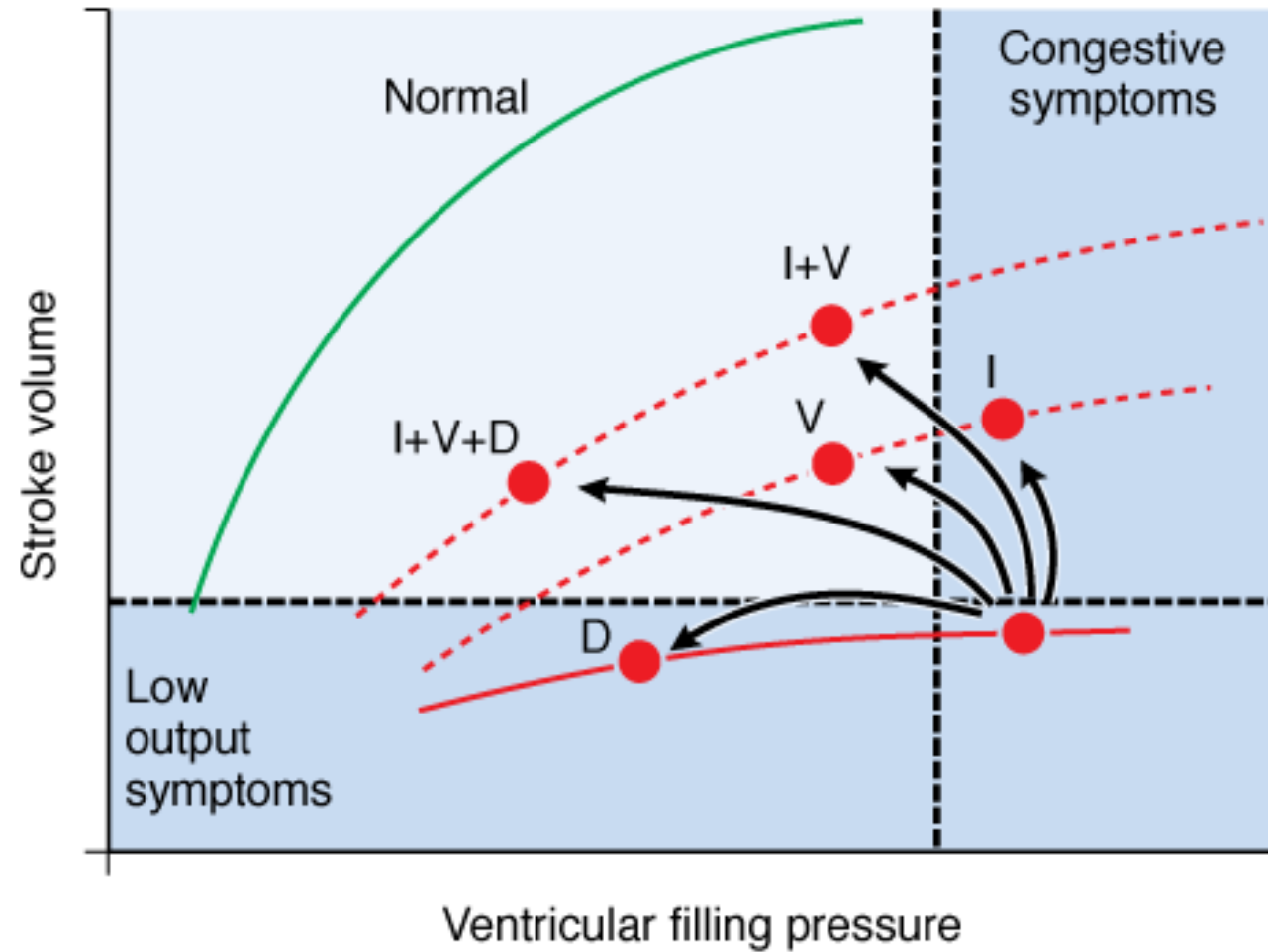
Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM

ACE INHIBITORS	DIRECT VASODILATORS
<i>Captopril</i> CAPOTEN	<i>Hydralazine</i> APRESOLINE
<i>Enalapril</i> VASOTEC	<i>Isosorbide dinitrate</i> DILATRATE-SR, ISORDIL
<i>Fosinopril</i> MONOPRIL	<i>Isosorbide mononitrate</i> ISMO
<i>Lisinopril</i> PRINIVIL, ZESTRIL	<i>Sodium nitroprusside</i> NITROPRESS
<i>Quinapril</i> ACCUPRIL	
<i>Ramipril</i> ALTACE	
ANGIOTENSIN-RECEPTOR BLOCKERS	INOTROPIC AGENTS
<i>Candesartan</i> ATACAND	<i>Digoxin</i> LANOXIN
<i>Losartan</i> COZAAR	<i>Dobutamine</i> DOBUTREX
<i>Telmisartan</i> MICARDIS	<i>Inamrinone (formerly amrinone)</i> INOCOR
<i>Valsartan</i> DIOVAN	<i>Milrinone</i> PRIMACOR
β -ADRENORECEPTOR BLOCKERS	ALDOSTERONE ANTAGONISTS
<i>Atenolol</i> TENORMIN	<i>Eplerenone</i> INSPRA
<i>Carvedilol</i> COREG, COREG CR	<i>Spironolactone</i> ALDACTONE
<i>Metoprolol</i> LOPRESSOR, TOPROL-XL	
DIURETICS	
<i>Bumetanide</i> BUMEX	
<i>Furosemide</i> LASIX	
<i>Hydrochlorothiazide (HCTZ)</i> MICROZIDE	
<i>Metolazone</i> ZAROXOLYN	

ĐÁP ỨNG HUYẾT ĐỘNG VỚI THUỐC TRONG SUY TIM



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*:
www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



THUỐC LỢI TIỂU


DIURETICS (D)



THUỐC LỢI TIỂU

➤ Giữ vai trò trung tâm/xử trí triệu chứng sung huyết

➤ CO:

- Không đổi/giảm tiền tải dư
- Giảm: lợi niệu kéo dài/nhanh 

➤ Chỉ dùng liều tối thiểu cần thiết để cân bằng thể tích/tăng thể tích

- Không dùng/RL chức năng LV không triệu chứng
- Lợi niệu quá mức: phản tác dụng

➤ Không làm giảm tỉ lệ tử vong

THUỐC LỢI TIỂU

- Hạn chế muối 2-3g/d
- TLT quai > Thiazide
- TLT đối kháng aldosterone
- Hậu quả:
 - hạ Na^+ /máu
 - Hạ K^+ /máu
 - Kiềm chuyển hóa hạ Cl^-

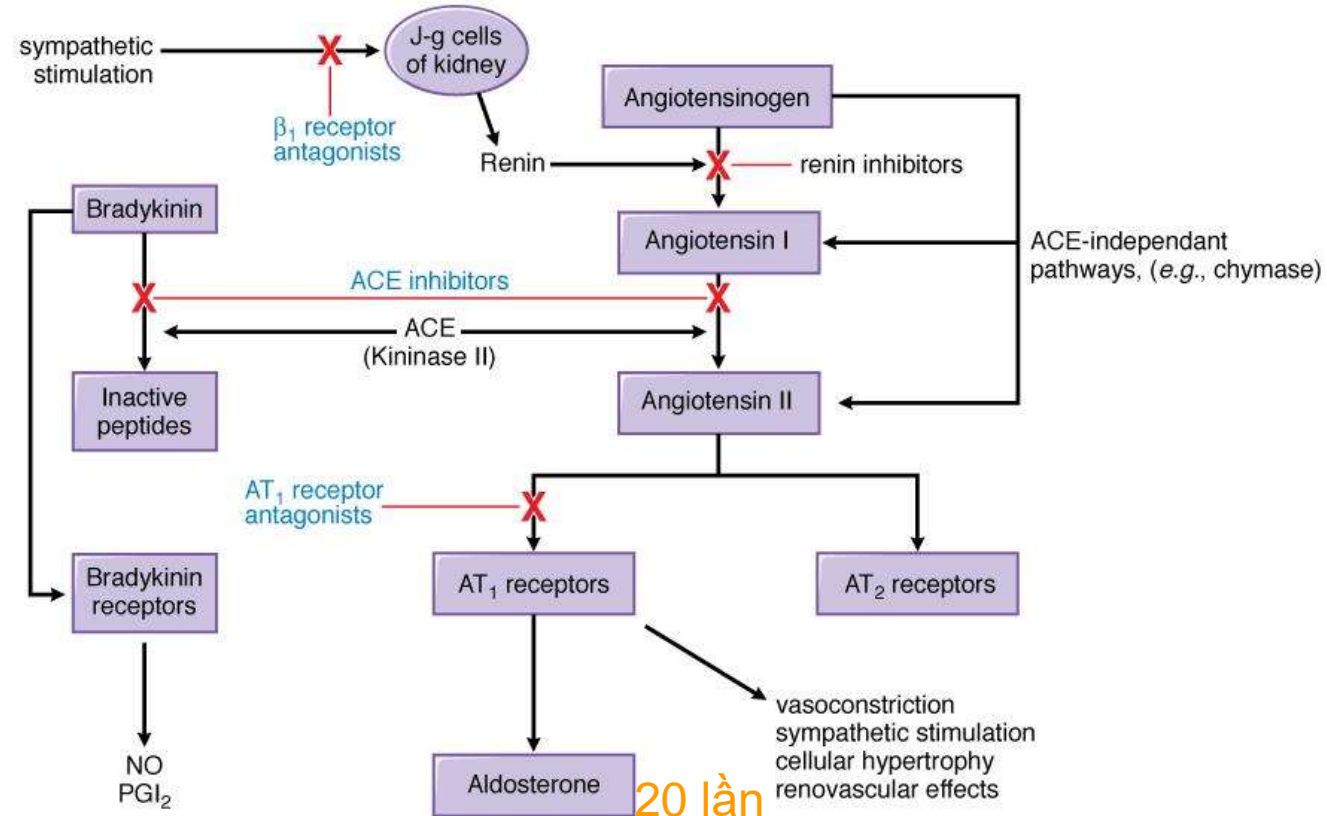
ĐỀ KHÁNG THUỐC LỢI TIỂU

➤ Làm giảm khoảng cách giữa các liều

➤ Nguyên nhân:

- Không tuân thủ thuốc, ăn mặn
- Giảm tưới máu thận
 - Hạ HA, giảm Vmáu do lợi tiểu nhiều, thuốc dẫn mạch
 - Giảm CO nặng hơn
 - Giảm áp lực tưới máu thận sau dùng liều đầu ACEI
- NSAIDs
- Bệnh thận tiên phát
- Giảm hấp thu TLT: phù thành ruột, giảm máu tới tạng

THUỐC KHÁNG ALDOSTERONE



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

THUỐC KHÁNG ALDOSTERONE

➤ Cường Aldosterone

- Tăng giữ Na^+ , nước \rightarrow phù, tăng áp lực đổ đầy tim
- Mất K^+ , Mg^{2+} \rightarrow loạn nhịp, đột tử
- Thay đổi biểu hiện kênh Na^+ \rightarrow tăng kích thích cơ tim
- Giảm tính nhạy của baroreceptor \rightarrow giảm hoạt đối gc
- Giảm thu nhận NE ở cơ tim \rightarrow tái cấu trúc cơ tim, loạn nhịp
- Xơ cơ tim, tăng sản nguyên bào sợi \rightarrow tái cấu trúc cơ tim

THUỐC KHÁNG ALDOSTERONE

➤ EF thấp:

- Cải thiện tử vong, nhập viện
- Mức Aldosterone vẫn quan trọng/dù đã ức chế ACE tối đa
→ kết hợp ACEI + kháng Ald: K^+

➤ RLCN LV không/ít triệu chứng: ?

THUỐC DẪN MẠCH

VASODILATORS (V)



CÁC THUỐC DẪN MẠCH

Nhóm thuốc	Ví dụ	Cơ chế dẫn mạch	Giảm tiền tải	Giảm hậu tải
Nitrates hữu cơ	Nitroglycerin, isosorbide dinitrate	Dẫn mạch thông qua NO	+++	+
Nhóm cho NO	Nitroprusside	Dẫn mạch thông qua NO	+++	+++
ACEIs	Captopril, enalapril, lisinopril	Ức chế tạo thành AngII, giảm thoái giáng Bradykinin	++	++
ARBs	Losartan, candesartan	Khoá thụ thể AT_1	++	++
Ức chế PDE	Milrinone, inamrinone	Ức chế thoái giáng cAMP	++	++
Đồng vận kênh K^+	Hydralazine	Chưa rõ	+	+++
	Minoxidil	Quá phân cực tế bào cơ trơn mạch máu	+	+++
Đồng vận α_1	Doxazosin, prazosin	Khoá chọn lọc thụ thể α_1	+++	++
Đồng vận α không chọn lọc	Phentolamine	Khoá thụ thể α không chọn lọc	+++	+++
Đồng vận β/α_1	Carvedilol, labetalol	Khoá chọn lọc thụ thể α_1	++	++
CCBs	Amlodipine, nifedipine, felodipine	Ức chế kênh Ca^{2+} type L	+	+++
Đồng vận β	Isoproterenol	Kích thích thụ thể β_2 ở mạch máu	+	++

NITROVASODILATORS

- Là chất cho NO → dẫn mạch
- Nitrate hữu cơ
- Sodium nitroprusside

NITRATE HỮU CƠ

➤ Nitrate hữu cơ:

- Nitroglycerine
- ISDN
- ISMN
- Nhiều dạng: viên, xịt dưới lưỡi; viên uống; dùng tại chỗ: dán da, thuốc mỡ; tiêm mạch

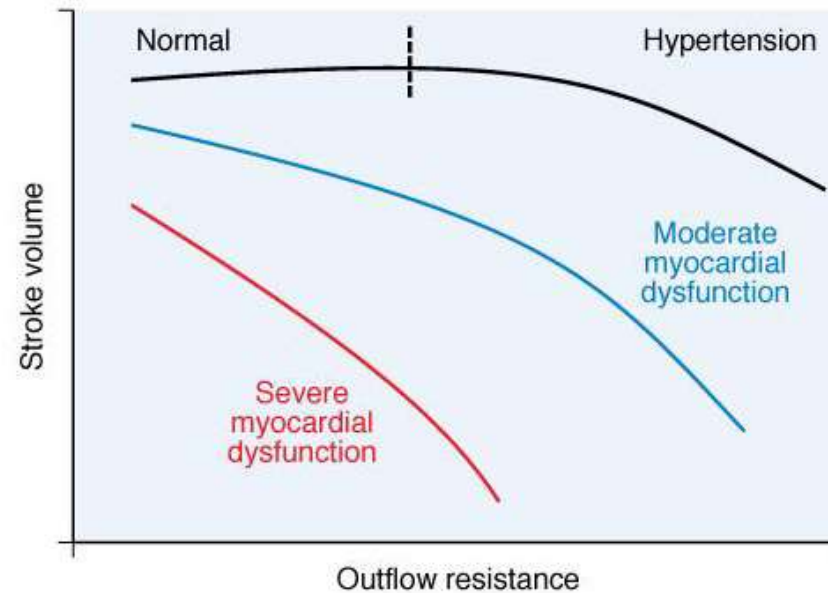
➤ Dẫn tĩnh mạch → giảm áp lực đổ đầy LV

➤ Không giảm kháng lực mạch hệ thống

➤ Dung nạp nitrate

NITROPRUSSIDE

- Tiêm truyền
- Làm giảm áp lực đổ đầy thất
- Làm giảm kháng lực mạch hệ thống



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

NITROPRUSSIDE

➤ CHF nặng

- Có tăng SVR
- Hở van 2 lá, shunt T-P

➤ T/d phụ:

- Hạ áp
- Nitroprusside → Cyanide → Thiocyanate: ngộ độc/suy thận, suy gan
- MetHb

HYDRALAZINE

➤ Giảm kháng lực mạch phổi và mạch hệ thống

→ ↓ hậu tải RV, LV → ↑ SV

➤ Giảm kháng lực mạch máu thận:

- > các thuốc khác
- < ACEIs

→ Dùng khi có rối loạn chức năng thận
+ không dung nạp ACEIs

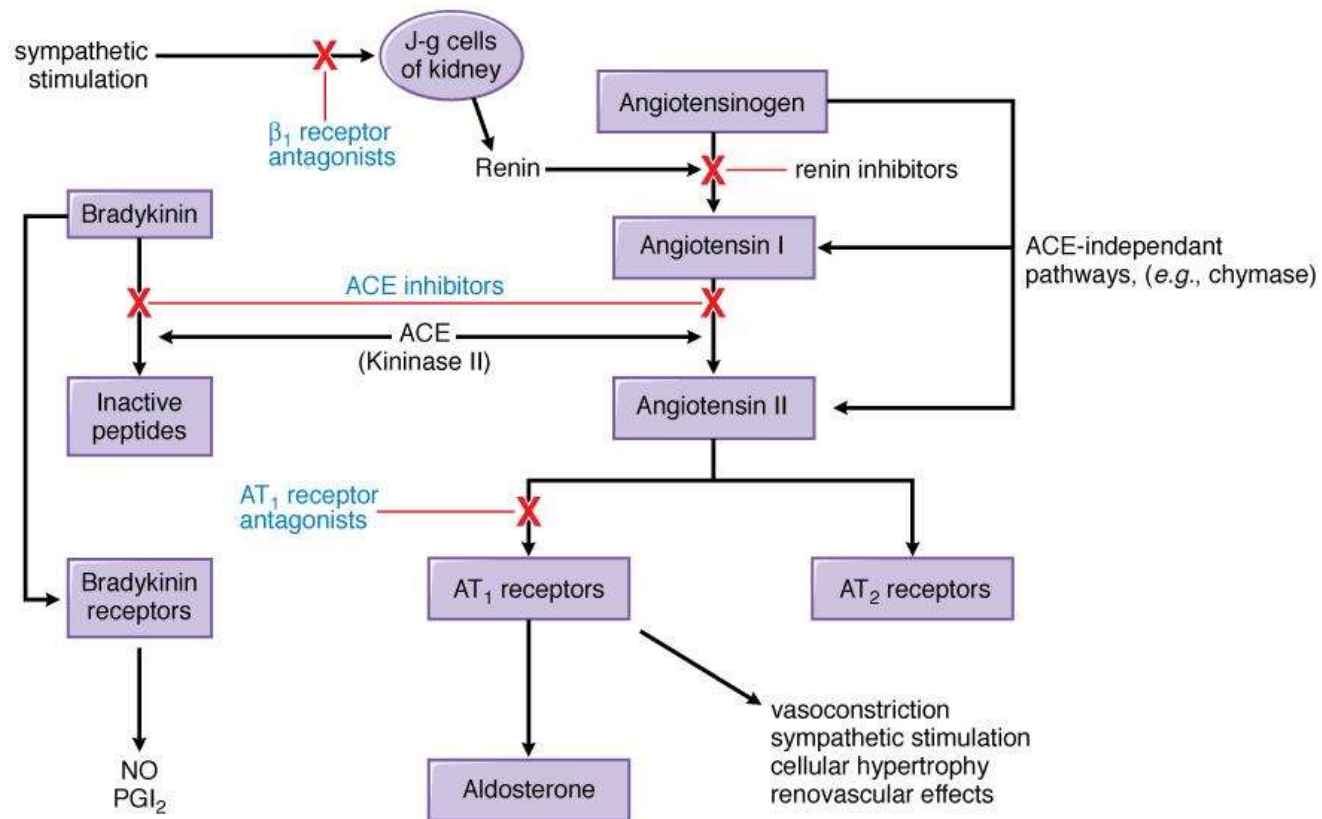
HYDRALAZINE

➤ Hydralazine+ISDN → giảm tử vong

➤ So với ACEIs:

- Giảm tử vong ít hơn
- Tác dụng phụ nhiều hơn
- Dùng nhiều lần

THUỐC ĐỐI VẬN TRỰC RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

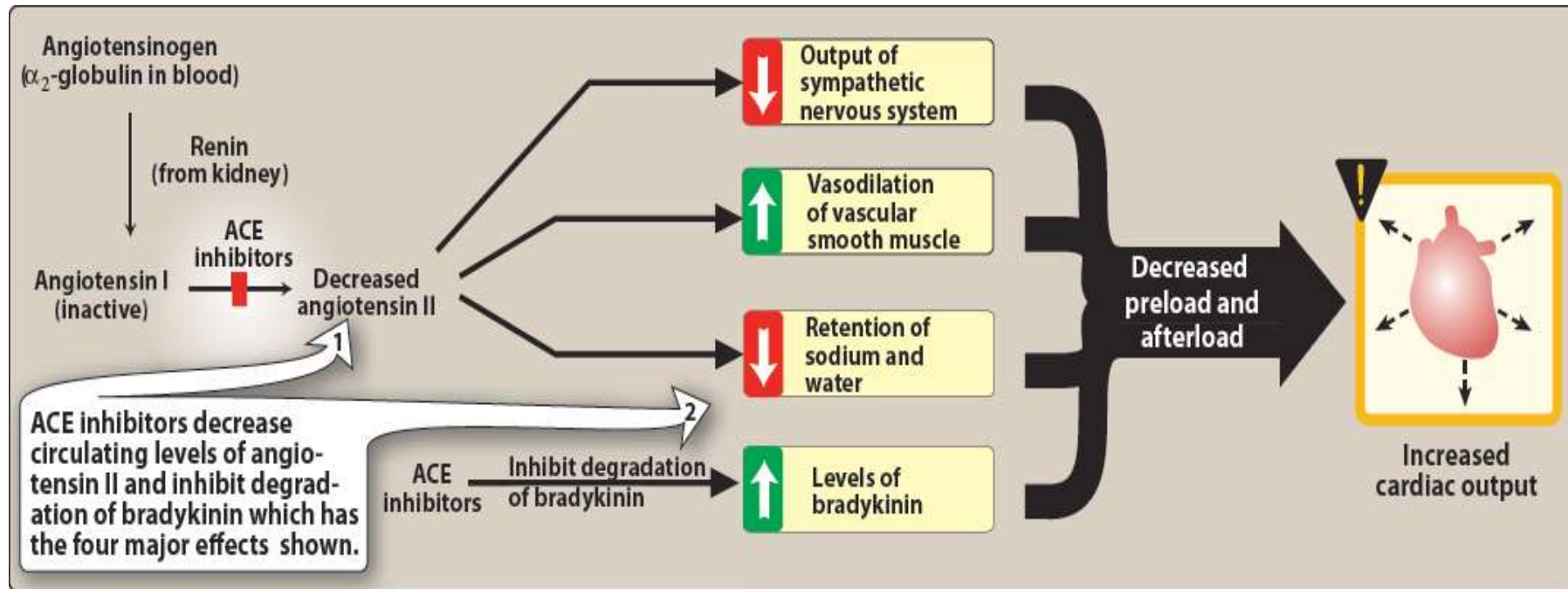
THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN ACEIs

- Captopril
1977

- Enalapril
- Ramipril
- Lisinopril



- Quinapril
- Trandolapril
- Fosinopril



THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN ACEIs

➤ Khởi đầu liều thấp

- 6,25 mg captopril, 5 mg lisinopril → tránh hạ HA

➤ Tăng dần liều

- nhiều ngày
- nhiều tuần

➤ Nhắm tới liều đạt hiệu quả lâm sàng tối đa

- captopril 50 mg x 3; enalapril 10 mg x 2; lisinopril 10 mg x 1; ramipril 5 mg x 2

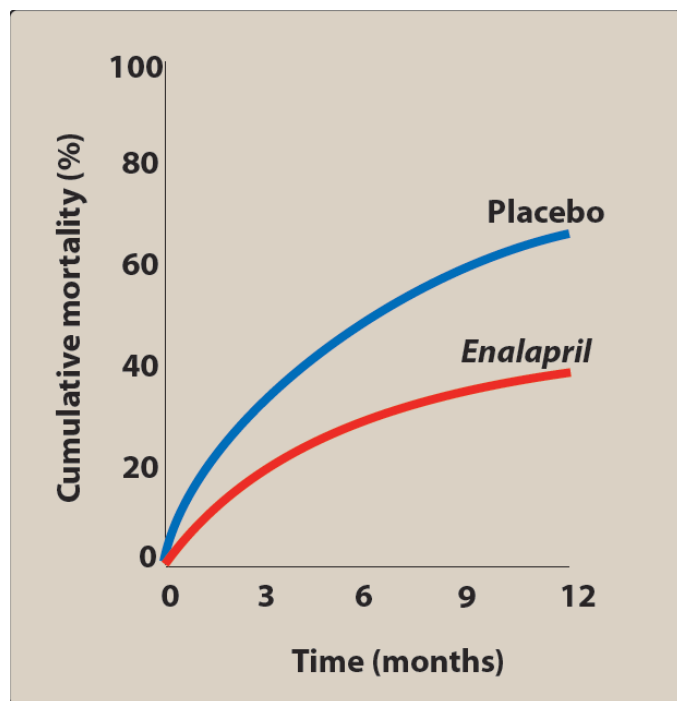
➤ Xuất hiện suy thận cấp hoặc giảm GFR >20% → giảm liều/ngưng

THUỐC ỨNG CHẾ MEN CHUYỂN ACEIs

- Theo dõi HA, ion đồ, creatinine/máu
- Tác dụng bất lợi:
 - Phù mạch → ngưng thuốc, vĩnh viễn
 - Ho khan → ARBs
 - Tăng nhẹ K^+ /máu

THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN ACEIs

- RL chức năng tâm thu, do mọi nguyên nhân
 - Cải thiện khả năng sống còn
- RL chức năng LV không triệu chứng
 - Làm chậm tiến tới CHF có triệu chứng



CONSENSUS: CHF nặng
Tử vong ↓ 40% / 6m

THUỐC KHÁNG THỤ THỂ AT_1

➤ Kháng AT_1 :

- Ngăn ngừa AngII “escape”
- Giảm t/d phụ của bradykinin
 - Phù mạch: hiếm
 - Thận trọng: tiền sử phù mạch với ACEIs

➤ Cải thiện tử vong

- như ACEIs
- lựa chọn thay thế tốt /không dung nạp ACEIs

THUỐC KHÁNG THỤ THỂ AT₁

➤ ARBs + ACEIs:

- Tốt: huyết động, tái cấu trúc LV
- Tử vong: chưa thấy có lợi dù có giảm nhập viện

➤ ARBs + kháng Aldosterone:

- Tăng EF và chất lượng cuộc sống
- Cải thiện tử vong: ?
- Tăng nguy cơ tăng K⁺ máu, hạ HA, và tăng tỷ lệ ngưng thuốc

THUỐC ỨC CHẾ RENIN

➤ Ức chế ACE tối đa cũng không giảm RL chức năng tim mạch do AngII tối ưu

- Tạo AngII không phụ thuộc ACE
- Hoạt hóa đồng phân của ACE không nhạy với ACEIs
- Ức chế feedback âm của AngI lên tiết renin ở thận

→ Ức chế renin → tăng Ức chế tổng hợp AngII

THUỐC ỨC CHẾ RENIN

➤ Aliskiren

- Hiệu quả trong THA, tái cấu trúc cơ tim
- Giảm hoạt tính renin, mức AngI, AngII, không phản xạ tim nhanh
- An toàn

→ nghiên cứu/CHF: chưa đủ mạnh

THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ β

➤ Hoạt hóa giao cảm/CHF:

- Hỗ trợ chức năng tuần hoàn → giảm triệu chứng
- Tăng tỷ lệ tử vong /lâu dài

➤ Thuốc ức chế β :

- Giảm chức năng tâm thu ngay sau khi dùng
- Hồi phục và cải thiện sau 2-4 tháng
- Cải thiện sống còn

THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ β

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

- Chưa hiểu hết [↻](#)
 - Ngừa TMCT
 - Giảm nhịp nhanh không ổn định
 - Ức chế tăng sản cơ tim, giảm apoptosis
 - Giảm stress oxy hóa cơ tim → tái cấu trúc **dương LV**
-
- giảm kích thước buồng LV, tăng EF
 - cải thiện tử vong

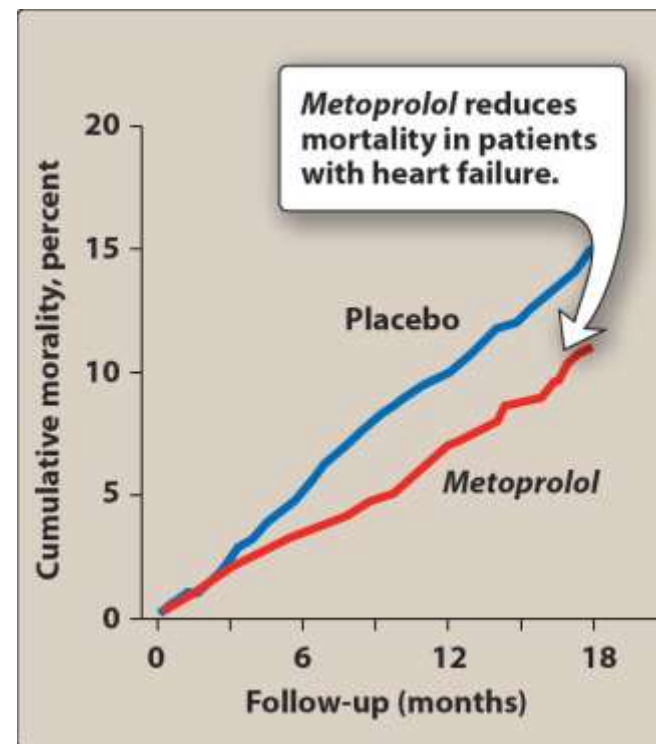
THUỐC ỨNG CHẾ THỤ THỂ β

➤ Metoprolol:

- β_1^-
- 3-4 lần/ngày; 1 lần
- Giảm 34% tử vong chung (MERIT-HF)

➤ Carvedilol:

- $\beta^- \alpha_1^-$
- 2 lần/ngày
- Giảm 65% tử vong chung



THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ β

ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

➤ Cải thiện triệu chứng, nhập viện, tử vong

- EF < 35%, NYHA II / III
- β^- + ACEIs / ARBs \pm TLT
- Khởi đầu liều rất thấp, < 1/10 liều đích
- Tăng liều rất cẩn thận

➤ Vai trò chưa rõ trong:

- CHF nặng NYHA III/IV, mất bù cấp
- RL chức năng LV không triệu chứng

THUỐC TĂNG SỨC CO BÓP CƠ TIM

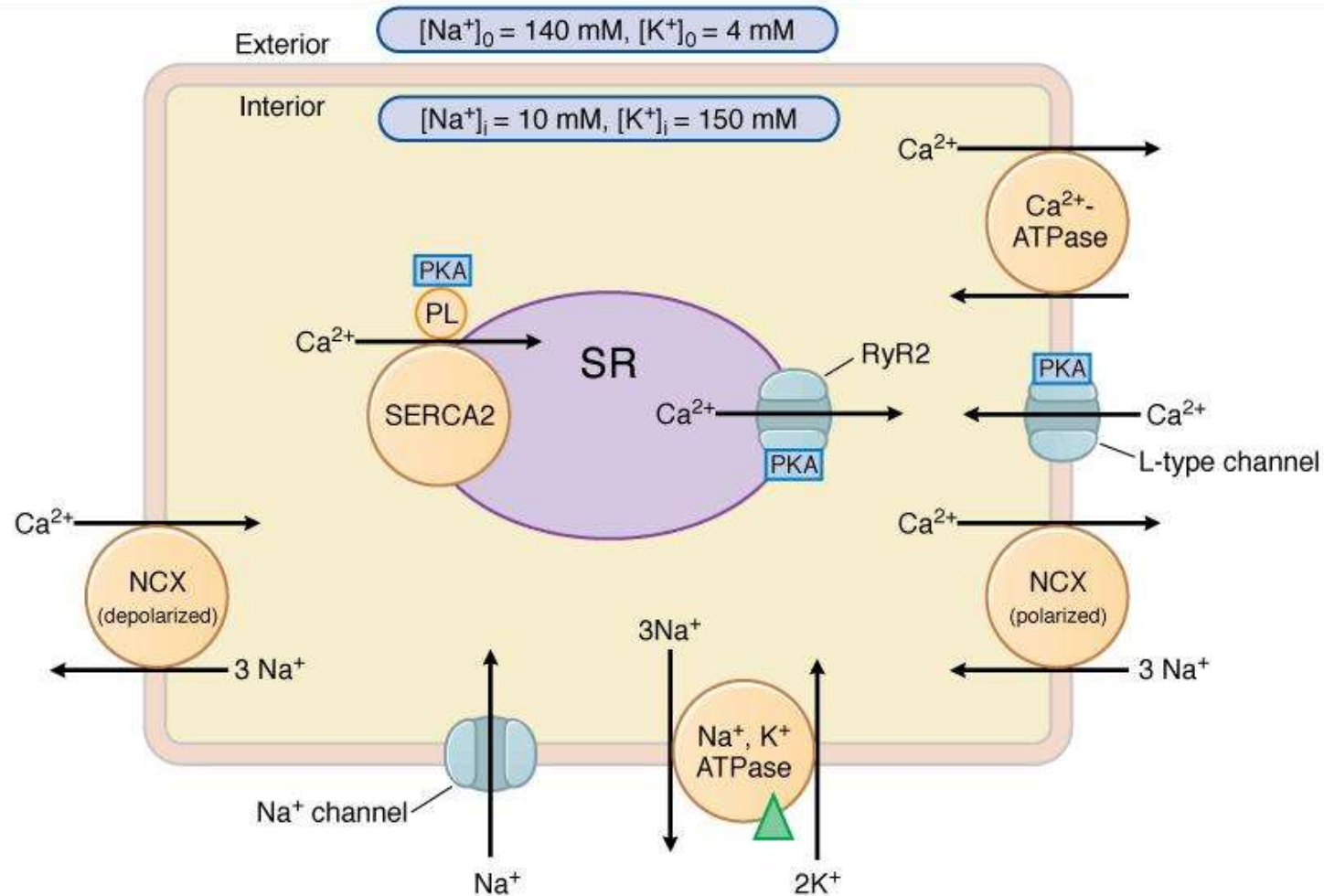
POSITIVE INOTROPIC AGENTS (I)

CÁC THUỐC TĂNG SỨC CO BÓP CƠ TIM

- Glycosides tim
- Đồng vận Adrenergic và Dopaminergic
- Thuốc ức chế phosphodiesterase

GLYCOSIDES TIM

1785, Sir William Withering *digitalis purpurea*



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

GLYCOSIDES TIM

ĐIỀU HÒA TK-THỂ DỊCH

- Tăng trương lực đối giao cảm
- Giảm trương lực giao cảm

GLYCOSIDES TIM

HOẠT ĐỘNG ĐIỆN SINH LÝ

➤ Nồng độ điều trị (1 – 2 ng/mL huyết tương):

- Giảm tự động tính, tăng điện thế màng lúc nghỉ
- Kéo dài thời kỳ trơ hiệu quả, giảm tốc độ dẫn truyền qua nút AV
 - chậm xoang, ngưng xoang, block AV

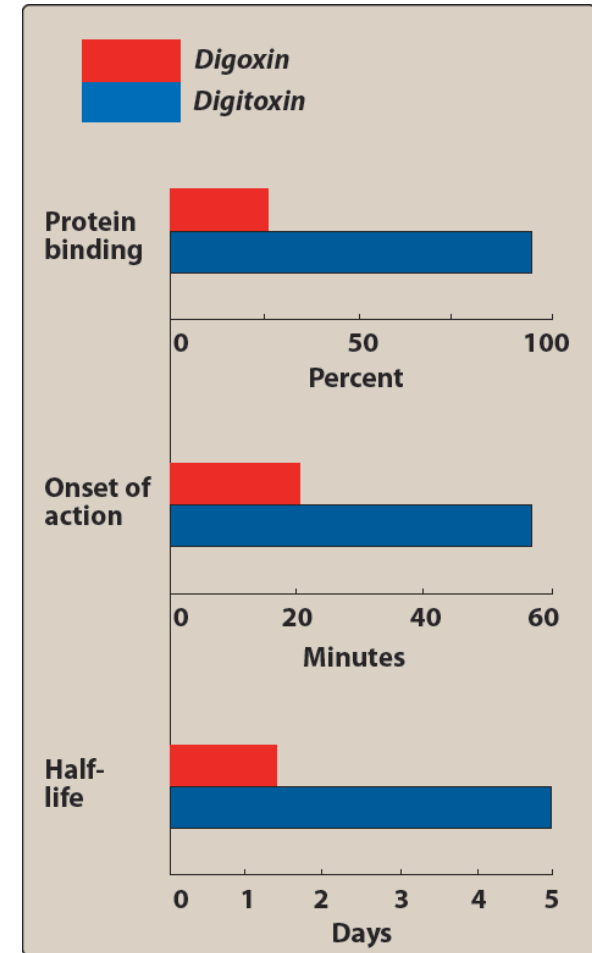
➤ Nồng độ cao hơn:

- Tăng hoạt tính giao cảm
- Tăng Ca^{2+} nội bào
- Tăng tốc độ khử cực tâm trương (phase 4)
- Thúc đẩy hậu khử cực muộn
 - Giảm ngưỡng lan truyền điện thế động
 - Loạn nhịp thất ác tính

GLYCOSIDES TIM

DƯỢC ĐỘNG HỌC

- $t_{1/2}$ = 36-48 giờ, thải tiết ở thận
 - Sinh khả dụng 70-80%, dạng viên nang nước cao hơn
 - $V_D \sim 4-7$ L/kg
 - Nồng độ đạt mức ổn định 7 ngày sau khi điều trị duy trì
 - Tăng co bóp LV tối đa ~ 1.4 ng/mL
 - Hiệu quả tk-thể dịch $0.5-1$ ng/mL
- duy trì mức digoxin <1 ng/mL



GLYCOSIDES TIM

ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

- Trước kia là thuốc hàng đầu
- Hiện nay dùng giới hạn trong CHF có RL chức năng tâm thu LV
 - + rung nhĩ
 - +nhịp xoang + *đã* dùng liều tối đa ACEIs và β^-
- Làm giảm nhập viện do CHF nhưng không làm giảm tử vong chung

GLYCOSIDES TIM

ĐỘC TÍNH

- Tần suất và độ nặng giảm dần trong 20 năm qua, do:
 - Dùng thuốc khác chống loạn nhịp trên thất thay vì digoxin
 - Tăng hiểu biết về digoxin, cải thiện theo dõi digoxin máu
- Cần phân biệt với loạn nhịp, triệu chứng thần kinh, tiêu hóa
- Rối loạn nhịp thường gặp:
 - Nhịp lạc chỗ từ bộ nối AV, thất; block AV độ 1, đáp ứng thất chậm bất thường với rung nhĩ, tăng chủ nhịp bộ nối
- Antidote: digoxin immune Fab

ĐỒNG VẬN ADRENERGIC VÀ DOPAMINERGIC

- CHF mất bù nặng: trọng tâm của điều trị khởi đầu là làm tăng sức co bóp cơ tim
- Dopamine: D_1^+
- Dobutamine: β^+
- $G_s \rightarrow \uparrow \text{cAMP}$
 - co cơ
 - tăng nguy cơ nhập viện và tử vong/NYHA IV
 - kèm apoptosis

DOPAMINE

➤ Liều thấp $\leq 2 \mu\text{g/kg/phút}$:

- cAMP, D_2^+
- Dẫn cơ trơn mạch máu, đặc biệt **mạch máu thận** → CHF
nằm viện có suy chức năng thận trợ với TLT

➤ Liều trung bình 2-5 $\mu\text{g/kg/phút}$:

- α^+ /tim, neurone giao cảm mạch máu
- **Tăng sức** Co cơ tim, phóng thích NE

➤ Liều cao 5-15 $\mu\text{g/kg/phút}$:

- α -adrenergic⁺
- Co mạch ngoại biên

➤ Suy tuần hoàn do tim

DOBUTAMINE

➤ β_1^+ β_2^+

- enantiomer (-) là α -adrenergic agonist
- enantiomer (+) là agonist yếu

➤ Truyền với tốc độ gây hiệu quả inotropic (+)

- β_1 -adrenergic /tim

➤ Tăng SV, giảm HA trung bình

DOBUTAMINE

- Truyền khởi đầu 2-3 $\mu\text{g/kg/phút}$, chỉnh liều tăng dần đến khi đạt hiệu quả
- Dung nạp thuốc
 - giới hạn hiệu quả trong 4 ngày
 - thêm/thay bằng thuốc ức chế PDE III
- Mới sử dụng β^- → làm kém đáp ứng với thuốc
- T/d bất lợi: nhịp nhanh, loạn nhịp thất, trên thất
 - giảm liều

THUỐC ỨC CHẾ PHOSPHODIESTERASE

➤ Ức chế cyclic AMP-PDE → ↑ cAMP

- tăng co bóp cơ tim
- dẫn mạch

➤ Thuốc:

- Inamrinone
- Milrinone
- Sildenafil

INAMRINONE

MILRINONE

- Ức chế PDE3
- Hỗ trợ tuần hoàn g/đ ngắn cho CHF tiến triển

	bolus	Duy trì	t_{1/2}
Inamrinone	0.75 mg/kg 2-3phút	2-20 µg/kg/phút	2-3 h
Milrinone	50 µg/kg	0.25-1 µg/kg/phút	0.5-1 h

- Milrinone: tăng tính chọn lọc PDE3, t_{1/2} ngắn, tác dụng phụ phù hợp hơn
 - Được chọn lựa / các thuốc ức chế PDE3
 - Giảm huyết áp động mạch trung bình

SILDENAFIL

- Ức chế PDE5, thường ở phổi
- Suy tâm thu RV đơn độc do tăng áp động mạch phổi

TRỊ LIỆU INOTROPIC (+) LÂU DÀI

- Cải thiện triệu chứng, huyết động học
- Dùng lâu dài → **tăng tử vong**
- Digoxin là thuốc uống inotropic (+) duy nhất
- Bơm truyền Dobutamine hoặc Milrinone → dùng cho CHF giai đoạn cuối trợ với điều trị tối ưu

KẾT LUẬN

➤ Điều trị suy tim nhằm vào 2 mục tiêu:

- Giảm triệu chứng và làm chậm tiến triển bệnh nhiều nhất có thể trong giai đoạn tương đối ổn định. Điều trị nguyên nhân nếu được.
- Xử trí giai đoạn mất bù cấp

➤ Chọn lựa thuốc thích hợp, phối hợp với chế độ ăn uống, nghỉ ngơi, thể dục hợp lý cho từng giai đoạn

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, 2011.
- Katzung' Basic & Clinical Pharmacology, 12th edition, 2012.
- Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review, 10th edition, 2013.
- JNC 7.
- JNC 8.
- Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology, 6th Edition, 2015.

Sinh viên làm phản hồi cho nội dung bài giảng và phương pháp giảng dạy
bsbaotran@yahoo.com