

Bài 23: THUỐC ĐIỀU TRỊ CƠN ĐAU THẮT NGỰC

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Nêu được các yêu cầu một thuốc chữa cơn đau thắt ngực*
2. *Phân biệt được thuốc loại nitrit và thuốc chẹn kênh calci về mặt cơ chế và áp dụng điều trị*

Nguyên nhân của cơn đau thắt ngực là do cơ tim bị thiếu oxy đột ngột vì mất thăng bằng giữa sự tăng nhu cầu oxy của cơ tim và sự cung cấp không đủ oxy của mạch vành.

Cơ tim chỉ chiếm 0,5% trọng lượng cơ thể, nhưng khi nghỉ ngơi cũng lưu giữ 5% lưu lượng tim. Cơ tim lấy 80- 90% oxy của dòng máu qua cơ tim. Khi cố gắng, khi xúc động hoặc dùng catecholamin, tim phải làm việc tăng, nhu cầu oxy chỉ được thoả mãn bằng tăng lượng máu cung cấp cho tim.

Từ lâu, để chống cơn đau thắt ngực, vẫn dùng thuốc làm giãn mạch vành. Tuy nhiên, nhiều thuốc ngoài tác dụng làm giãn mạch vành, lại đồng thời làm giãn mạch toàn thân, vì vậy một khối lượng máu đáng kể cần cung cấp cho tim thì lại chảy ra các vùng khác. Mặt khác, áp lực tĩnh mạch giảm, đòi hỏi tim phải làm việc nhiều hơn, và vì vậy lại càng tăng sử dụng oxy của tim. Khi một phần mạch vành bị tắc, vùng dưới chỗ tắc bị thiếu máu, chuyển hoá lâm vào tình trạng kỵ khí, làm tăng tạo thành acid lactic, adenosin, kali là những chất gây giãn mạch mạnh tại chỗ. Nếu cho thuốc giãn mạch, sự cung cấp máu sẽ tăng lên ở vùng lành, không có lợi gì cho vùng bị thiếu máu, trái lại, sự tưới máu cho vùng bị thiếu máu lại còn bị giảm đi. Hiện tượng này được gọi là “lấy trộm của mạch vành” (“vol coronarien”).

Trong cơn đau thắt ngực mà nguyên nhân là do thiếu máu đột ngột của cơ tim thì việc cần trước hết là làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim, và hơn nữa là loại trừ tất cả những tác động đòi hỏi tim phải làm việc nhiều lên và chuyển hoá tăng lên.

Vì vậy, các thuốc chống cơn đau thắt ngực tốt cần đạt được những yêu cầu sau:

- Tăng cung cấp oxy, tưới máu cho cơ tim.
- Giảm sử dụng oxy bằng cách giảm công năng tim (tình trạng co bóp của cơ tim, nhịp tim).
- Làm giảm cơn đau. Tuy nhiên cần thấy rằng vị trí của vùng thiếu máu ở cơ tim không hoàn toàn có liên quan đến sự có mặt hoặc mức độ của cảm giác đau, nghĩa là có thể thiếu máu ở cơ tim mà không có đau.

Các thuốc điều trị được chia thành hai loại:

- Loại chống cơn: các nitrat và nitrit

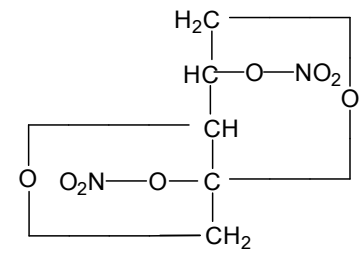
- Loại điều trị củng cố làm giảm công năng tim và giảm sử dụng oxy: thuốc phong toả receptor β adrenergic, thuốc chặn kênh calci (có cả tác dụng giãn mạch)

1. LOẠI CHỐNG CƠN: NITRAT VÀ NITRIT

Các nitrat hữu cơ là các este polyol của acid nitric, còn các nitrit hữu cơ là các este của acid nitơ. Este nitrat (C–O–NO₂) và este nitrit (C–O–NO) được đặc trưng bởi chuỗi C–O–N, trong khi các hợp chất nitro là C–NO₂. Như vậy, nitroglycerin là tên gọi không đúng của glyceryl trinitrat và không phải là hợp chất nitro, nhưng do dùng quen và quá phổ biến nên không sửa được!

Các thuốc nhóm này hoặc là dung dịch bay hơi (amylnitrit), hoặc là dung dịch bay hơi nhẹ (nitroglycerin), hoặc là thể rắn (isosorbid dinitrat). Tất cả các hoạt chất trong nhóm này đều giải phóng nitric oxid (NO) tại mô đích ở cơ trơn thành mạch

Các loại thường dùng ở lâm sàng là:

Tên chung và biệt dược	Cấu trúc hóa học	Liều lượng và đường dùng
Amyl nitrit	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	Hít: 0,18- 0,3 ml
Nitroglycerin (glyceryl trinitrat Nitrostat, Nitro- bid	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{O} - \text{NO}_2 \\ \\ \text{HC} - \text{O} - \text{NO}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{O} - \text{NO}_2 \end{array}$	Viên: 0,15- 0,16 mg, ngậm Phun: 0,14 mg/ nhát bóp Viên giải phóng chậm: 2,5- 9 mg Dán: 2,5- 15 mg/ ngày
Isosorbid dinitrat (Isorrdil, sorbitrat)		Viên ngậm: 2,5- 10 mg Viên nhai: 5- 10 mg Viên uống: 10- 40 mg Viên giải phóng chậm: 40- 80 mg
Erythryl tetranitrat (cardilat)	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{O} - \text{NO}_2 \\ \text{HC} - \text{O} - \text{NO}_2 \\ \text{HC} - \text{O} - \text{NO}_2 \\ \text{H}_2\text{C} - \text{O} - \text{NO}_2 \end{array}$	Viên ngậm: 5- 10 mg Viên uống: 10 mg

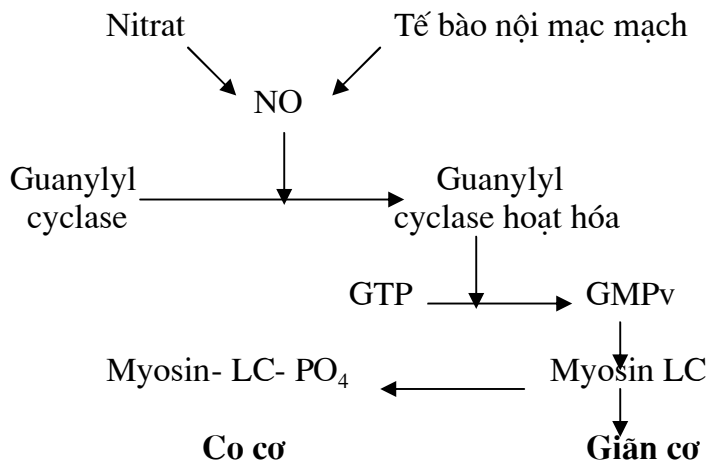
1.1. Tác dụng dược lý và cơ chế

Nitrat làm giãn mọi loại cơ trơn do bất kỳ nguyên nhân gây tăng trương lực nào. Không tác dụng trực tiếp trên cơ tim và cơ vân.

Trên mạch, nitrat làm giãn mạch da và mặt (gây đỏ mặt) làm giãn mạch toàn thân. Tĩnh mạch giãn, làm giảm dòng máu chảy về tim (giảm tiền gánh). Động mạch giãn, làm giảm sức cản ngoại biên (giảm hậu gánh). Mặc dù nhịp tim có thể nhanh một chút do phản xạ giãn mạch, nhưng thể tích tâm thu giảm, công năng tim giảm nên vẫn giảm sử dụng oxy của cơ tim. Mặt khác, sự phân bố máu cho cơ tim cũng thay đổi, có lợi cho vùng dưới nội tâm mạc.

Trên cơ trơn khác, nitrat làm giãn phế quản, ống tiêu hoá, đường mật, đường tiết niệu sinh dục.

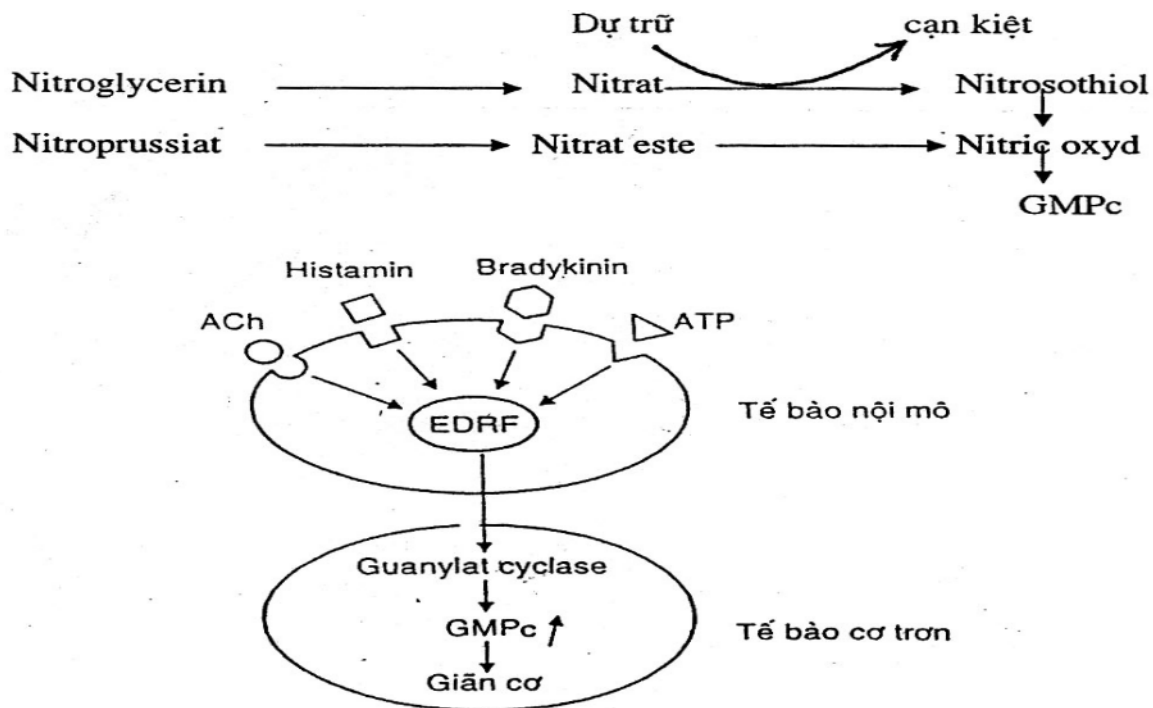
Cơ chế làm giãn cơ trơn: Các nitrit, nitrat và hợp chất nitroso giải phóng nitric oxyd (NO) trong tế bào cơ trơn dưới tác dụng của hệ enzym chưa hoàn toàn biết rõ. NO được giải phóng ra sẽ hoạt hóa guanylyl cyclase và làm tăng tổng hợp GMPv, dẫn đến khử phosphoryl chuỗi nhẹ của myosin, gây giãn cơ trơn (hình 23.1). Myosin chuỗi nhẹ (myosin light chain) phosphoryl hóa (Myosin - LC - PO₄) thì gây co cơ.



Hình 23.1: cơ chế gây giãn cơ trơn của nitrat

Tác dụng giãn cơ của nitrat giống tác dụng của yếu tố giãn cơ của tế bào nội mô (EDRF: Endothelium-derived relaxing factor). Tế bào nội mô mạch máu tiết EDRF, chính nó là NO hoặc là tiền chất của NO (nitrosothiol). EDRF thẩm từ nội mô mạch vào tế bào cơ trơn thành mạch và hoạt hóa guanylyl cyclase tại đó.

Các chất nội sinh gây giãn mạch có thể cũng do thông qua cơ chế giải phóng EDRF (hình 23.2) như con đường chung cuối cùng.



Hình 23.2. Tác dụng giãn cơ thông qua EDRF

Vùng giãn mạch phụ thuộc vào sinh khả dụng và chuyển hoá khác nhau của thuốc. Nitroglycerin cần có cystein mới chuyển thành nitrosothiol. Vì vậy, dùng lâu tác dụng sẽ giảm (quen thuốc), cần dùng ngắt quãng để hồi phục cystein. Nitroprussiat trong quá trình chuyển hóa không cần cystein nên không có hiện tượng quen thuốc.

1.2. Dược động học

Các nitrat hữu cơ chịu ảnh hưởng rất mạnh của enzym gan glutathion - organic nitrat reductase, thuốc bị khử nitrat từng bước và mất hoạt tính.

Nitroglycerin đặt dưới lưỡi, đạt nồng độ tối đa sau 4 phút, $t/2 = 1 - 3$ phút. Chất chuyển hoá dinitrat có hoạt tính giãn mạch kém 10 lần và $t/2$ khoảng 40 phút.

Isosorbid dinitrat đặt dưới lưỡi có pic huyết tương sau 6 phút và $t/2 = 45$ phút. Các chất chuyển hoá ban đầu là isosorbid - 2 - mononitrat và isosorbid - 5 - mononitrat vẫn còn tác dụng và có $t/2$ là từ 2 — 5 giờ.

1.3. Độc tính

Độc tính cấp tính liên quan đến tác dụng giãn mạch: tụt huyết áp thể đứng, nhịp tim nhanh, đau nhói đầu. Các chế phẩm nitrat vẫn có thể dùng cho người có tăng nhãn áp, tuy nhiên không dùng được cho người có tăng áp lực nội sọ.

1.4. Các chế phẩm và liều lượng

Bảng dưới đây ghi các chế phẩm của nitrat và nitrit dùng trong điều trị cơn đau thắt ngực.

Thuốc	Liều lượng	Thời gian tác dụng
Loại " t, c đông ng ^{3/4} n"		
Nitroglycerin, đặt dưới lưỡi	0,15- 1,2 mg	10- 30 phút
Isosorbid dinitrat, dưới lưỡi	2,5- 5,0 mg	10- 60 phút
Amyl nitrit, ngửi	0,18- 0,3 mL	3- 5 phút
Loại " t, c đông dụi"		
Nitroglycerin, uống tác dụng chậm	6,5- 13 mg mỗi 6- 8 giờ	6- 8 giờ
Nitroglycerin, thuốc mỡ 2%	2,5- 5 mg mỗi 4- 8 giờ	3- 6 giờ
Nitroglycerin, giải phóng chậm, uống	2 mg mỗi 4 giờ	3- 6 giờ
Nitroglycerin, giải phóng chậm qua da.	10- 25 mg(1 miếng cao)/24 giờ	8- 10 giờ
Isosorbid dinitrat, uống	10- 60 mg mỗi 4- 6 giờ	4- 6 giờ
Isosorbid dinitrat, nhai	5- 10 mg mỗi 2- 4 giờ	3 giờ
Isosorbid dinitrat, uống	20 mg mỗi 12 giờ	6- 10 giờ

2. LOẠI ĐIỀU TRỊ CỨNG CỐ

2.1. Thuốc phong toả β adrenergic

Làm giảm công năng tim do làm chậm nhịp tim. Đối kháng với tăng nhịp tim do gắng sức. Làm tăng thể tích tâm thất và kéo dài thời kỳ tâm thu. Tuy vậy, tác dụng chính vẫn là tiết kiệm sử dụng oxy cho cơ tim. Mặt khác, thuốc làm hạ huyết áp trên người tăng huyết áp.

Không dùng cho người có suy thất trái, vì có thể gây trụy tim mạch đột ngột. Không nên ngừng thuốc đột ngột và có thể gây hiện tượng "bật lại" làm nhồi máu cơ tim, đột tử.

- Chế phẩm: các thuốc thường dùng là timolol, me toprolol atenolol và propranolol. Xin xem mục này trong bài "thuốc tác dụng trên hệ thần kinh thực vật".

2.2. Thuốc chẹn kênh calci

Trong hiệu thế hoạt động của tim, Ca^{2+} có vai trò trong giai đoạn 2 (giai đoạn cao nguyên) và đặc biệt là trong khử cực của nút dẫn nhịp (pacemaker), nút xoang và nút nhĩ thất. Calci vào tế bào theo kênh chậm. Trong cơ tim, Ca^{2+} gắn vào troponin, làm mất hiệu quả ức chế của troponin trên bộ cơ thất, do đó actin và myosin có thể tương tác với nhau để gây ra co cơ tim. Vì thế, các thuốc chẹn kênh calci làm giảm lực co bóp của cơ tim (xin xem thêm mục này trong bài "Thuốc chữa tăng huyết áp"), làm chậm nhịp tim và giảm dẫn truyền nhĩ thất.

2.2.1. Cơ chế tác dụng chống cơn đau thắt ngực

- Các thuốc chẹn kênh calci do làm giảm lực co bóp của cơ tim nên làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim (cơ chế chính).
- Trên thành mạch, các thuốc làm giãn mao động mạch, làm giảm sức cản ngoại biên, giảm huyết áp và giảm áp lực trong tâm thất, giảm nhu cầu oxy.
- Đối kháng với co thắt mạch vành. Tác dụng tốt trong điều trị các cơn đau thắt ngực chưa ổn định. Tác dụng phân phối lại máu trong cơ tim, có lợi cho vùng dưới nội mạc, là vùng rất nhạy cảm với thiếu máu.

2.2.2. Chỉ định

- Dự phòng các cơn co thắt mạch vành
- Cơn đau thắt ngực do co thắt mạch vành (Prinzmetal) là chỉ định tốt nhất.
- Cơn đau thắt ngực do co thắt ngực không ổn định: tác dụng tương tự với thuốc chẹn β .

Có thể dùng phối hợp với các dẫn xuất nitro

2.2.3. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn thường liên quan đến tác dụng giãn mạch như nhức đầu, cơn bốc hỏa, tụt huyết áp thể đứng, thối. Nặng hơn là các dấu hiệu ức chế trên tim: tim nhịp chậm, nhĩ thất phân ly, suy tim sung huyết, ngừng tim.

2.2.4. Các thuốc

Bảng 23.1: So sánh tác dụng trên tim của một số thuốc

Tên thuốc	Giãn mạch vành	Ức chế co bóp tim	Ức chế tính tự động (nút xoang)	Ức chế sự dẫn truyền nhĩ thất
Nifedipin	5	1	1	0
Nicardipin	5	0	1	0
Nimodipin	5	1	1	0
Diltiazem	3	2	5	4
Verapamil	4	4	5	5

Ghi chú: Thang 0-5 cho từ 0 (không tác dụng) đến 5 (tác dụng mạnh nhất).

Qua bảng trên cho thấy nifedipin và các thuốc cùng nhóm (xem “Thuốc chữa tăng huyết áp”) làm giãn mạch vành mạnh, ít ảnh hưởng đến hoạt động của cơ tim. Verapamil ức chế hoạt động của cơ tim mạnh nhất, dùng tốt cho điều trị loạn nhịp tim.

Bảng 23.2: Dược động học và liều lượng một số thuốc thường dùng

<i>Tên thuốc</i>	<i>Sinh khả dụng (%)</i>	<i>Khởi phát tác dụng</i>	<i>t/2 (h)</i>	<i>Liều lượng (uống)</i>
Nifedipin	45- 70	5- 20 phút (ngậm, uống)	4	20- 40 mg, cách 8giờ/ lần
Nicardipin	35	20 phút uống	2- 3	20- 40mg, cách 8giờ/ lần
Amlodipin	65- 90	-	30- 50	5- 10 mg/ lần/ ngày
Diltiazem	40- 65	> 30 phút	3- 4	30- 80 mg, cách 6giờ/ lần
Verapamil	20- 35	30 phút (uống)	6	80-160 mg, cách 8giờ/ lần

3. THUỠC KHÁC

Các hướng nghiên cứu thuốc mới đang phát triển và cò n đang trong bước thử nghiệm:

- Yếu tố phát triển nội mạc mạch (VEGF: vascular endothelial growth factor) nhằm phát triển các mạch bàng hệ cho vùng thiếu máu.
- Tremetazidin (Vastarel): duy trì chuyển hoá năng lượng ở các tế bào bị thiếu oxy hoặc thiếu máu do trimetazidin ngăn ngừa sự giảm sút mức ATP trong tế bào, vì vậy đảm bảo được chức phận của các bơm ion qua màng tế bào, duy trì được tính hằng định nội môi.

Dùng điều trị dài ngày.

Vastarel viên nén 20mg. Mỗi lần uống 1 viên vào bữa ăn, mỗi ngày uống 2 -3 lần.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Tr×nh bựy c- chổ bởnh sinh cĩa c-n ®au th¼t ngùc vµ nh÷ng yªu cÇu cĩa 1 thuèc ch÷a c-n ®au th¼t ngùc tèt.
2. Tr×nh bựy c- chổ t, c dồng cĩa thuèc lo¹i nitrit.
3. Ph©n tÝch d-îc ®éng hác vµ c, ch dĩ ng cĩa lo¹i nitrit t, c dồng ng¼n vµ n itrit t, c dồng dụi. Cho thÝ dô tống lo¹i.

Ph©n tÝch c- chổ thuèc chỈn kªnh calci ®Ó lùa chæn thuèc cho tim m¹ch