

## Bài 24: THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

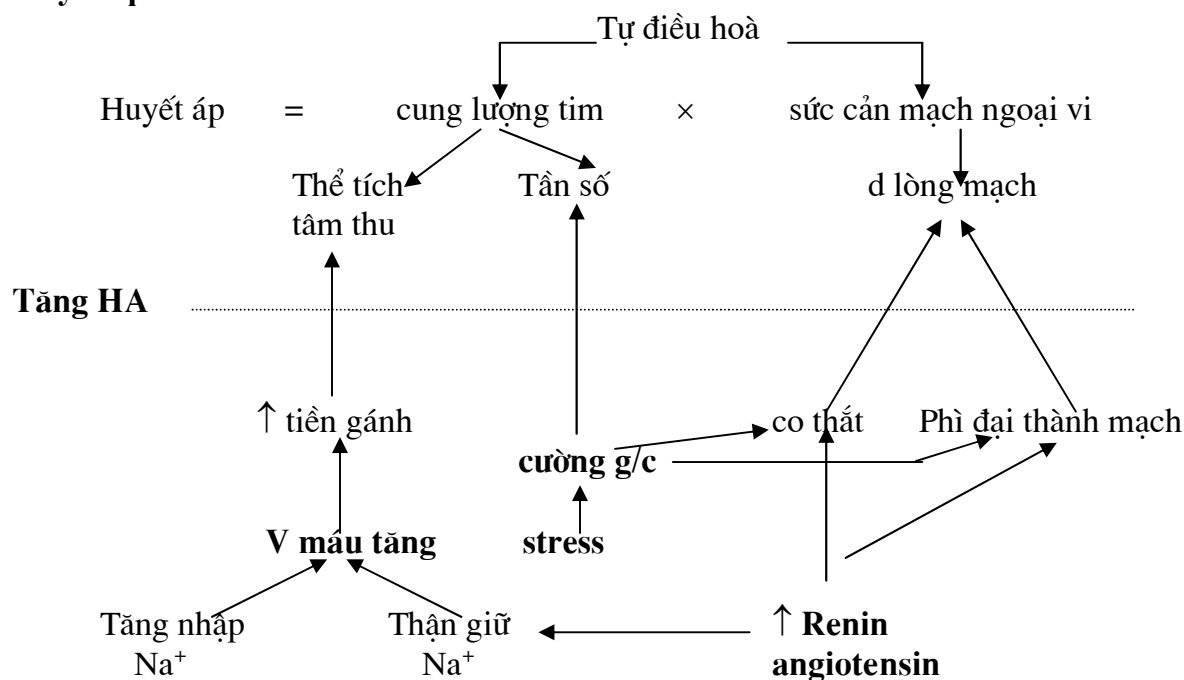
**MỤC TIÊU HỌC TẬP:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Phân loại được các thuốc hạ huyết áp
2. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của các thuốc chặn kênh calci: nifedipin và verapamil.
1. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của nhóm thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.

### 1. HUYẾT ÁP VÀ BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP

#### 1.1. Huyết áp

**Huyết áp**



Vai trò của thận trong kiểm tra thể tích tuần hoàn:

Khi áp lực tưới máu cho thận bị giảm, sẽ có sự phân phối lại máu trong thận, kèm theo làm giảm áp lực mao mạch thận và hoạt tính giao cảm (thông qua receptor  $\beta$ ) dẫn đến sản xuất renin từ đó tăng sản xuất angiotensin, gây ra:

- Co mạch

- *Kích thích sản xuất aldosteron làm giữ  $Na^+$  và nước*

Tăng huyết áp thường được chia thành hai loại:

- Tăng huyết áp thứ phát: khi huyết áp tăng chỉ là một triệu chứng của những tổn thương ở một cơ quan như: thận, nội tiết, tim mạch, não... Điều trị nguyên nhân, huyết áp sẽ trở lại bình thường.
- Tăng huyết áp nguyên phát: khi nguyên nhân chưa rõ, lúc đó được gọi là bệnh tăng huyết áp.

Cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp rất phức tạp. Huyết áp phụ thuộc vào lưu lượng của tim và sức cản ngoại vi. Hai yếu tố này lại phụ thuộc vào hàng loạt các yếu tố khác, như hoạt động của hệ thần kinh trung ương và thần kinh thực vật, của vỏ và tuỷ thượng thận, của hormon chống bài niệu (ADH), của hệ renin - angiotensin - aldosteron, của tình trạng cơ tim, tình trạng thành mao mạch, khối lượng máu, thăng bằng muối và thể dịch v.v...

Một yếu tố quan trọng trong tăng huyết áp là lòng các động mạch nhỏ và mao mạch thu hẹp lại. Phần lớn không tìm được nguyên nhân tiên phát của tăng huyết áp, vì vậy phải dùng thuốc tác động lên tất cả các khâu của cơ chế điều hòa huyết áp để làm giãn mạch, giảm lưu lượng tim dẫn đến hạ huyết áp (xem hình). Tất cả đều là thuốc chữa triệu chứng và nhiều thuốc đã được trình bày trong các phần có liên quan (xem bảng b).

**Bảng 24.1: Phân loại các thuốc hạ huyết áp theo vị trí hoặc cơ chế tác dụng**

1. Thuốc lợi niệu: làm giảm thể tích tuần hoàn
  - Nhóm thiazid
  - Thuốc lợi niệu quai
2. Thuốc huỷ giao cảm
  - Tác dụng trung ương: methyldopa, clonidin
  - Thuốc liệt hạch: trimethaphan
  - Thuốc phong toả noron: guanethidin, reserpin
  - Thuốc chẹn  $\beta$ : propranolol, metoprolol
  - Thuốc huỷ  $\alpha$ : prazosin, phenoxybenzamin
3. Thuốc giãn mạch trực tiếp
  - Giãn động mạch hydralazin, minoxidil, diazoxid
  - Giãn động mạch và tĩnh mạch: nitroprussid
4. Thuốc chẹn kênh calci
  - Nifedipin, felodipin, nicardipin, amlodipin.
5. Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

Captopril, enalapril, ramipril.

6. Thuốc đối kháng tại receptor angiotensin II

Losartan, Irbesartan

## 2. THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

### 2.1. Khái niệm về kênh calci

Nồng độ Ca ngoài tế bào 10.000 lần hơn trong tế bào ( $10^{-3}$  M so với  $10^{-7}$  M) vì khi nghỉ màng tế bào hầu như không thấm với Ca, đồng thời có bơm Ca cùng với sự trao đổi  $\text{Na}^+$  -  $\text{Ca}^{++}$  đẩy  $\text{Ca}^{++}$  ra khỏi tế bào.

Ca vào tế bào bằng 3 đường (kênh):

**2.1.1. Kênh hoạt động theo điện áp** (voltage operated channel-VOC hoặc còn gọi là POC: potential operated channel): hoạt động theo cơ chế “tất cả hoặc không có gì” (hoặc hoàn toàn mở hoặc hoàn toàn khép kín) gây ra do sự khử cực màng (từ -90mV lên -40mV). Thuộc họ kênh loại này còn có cả kênh  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ . Tùy vào sự dẫn (conductance) và sự cảm thụ (sensitive) với điện thế, kênh VOC còn được chia thành 4 loại kênh:

- Kênh L (long acting): có nhiều trong cơ tim và cơ trơn thành mạch
- Kênh T (transient): có trong các tuyến tiết
- Kênh N (neuron): có trong các nơron
- Kênh P (purkinje): có trong purkinje tiểu não và nơron.

Kênh T, N và P ít cảm thụ với thuốc chặn kênh Ca.

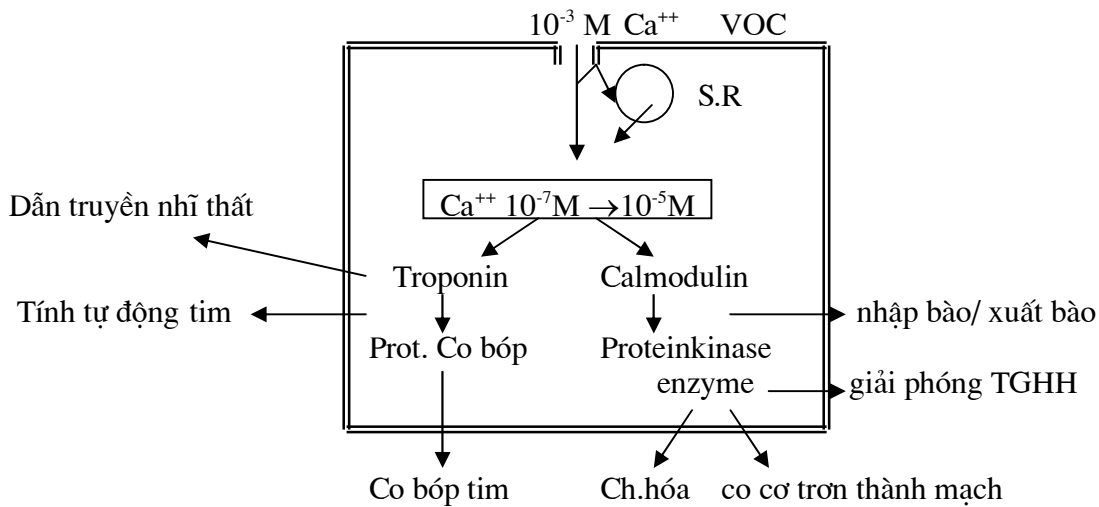
**2.1.2. Kênh hoạt động theo receptor** (receptor operated channel-ROC): đáp ứng với các chất chủ vận.

### 2.1.3. Kênh dò :

Trái với 2 kênh trên, kênh này luôn được mở cho qua luồng Ca nhỏ, nhưng liên tục.

Ca tế bào hoặc vào lưới bào tương và từ lưới bào tương ra, làm cho nồng độ Ca trong bào tương từ  $10^{-7}$  M (nồng độ giãn cơ) tăng lên  $10^{-5}$  M (nồng độ co cơ), sẽ kết hợp được với calci protein (troponin/calmodulin-CaM) và gây ra nhiều tác dụng sinh lý.

## 2.2. Vai trò sinh lý của Ca trên tim mạch



VOC: kênh hoạt động theo điện áp  
SR: lưới bào tương

**Hình 24.1: Vai trò của  $Ca^{2+}$  sau khi qua kênh**

Trên cơ tim,  $Ca^{2+}$  gắn vào troponin, làm mất tác dụng ức chế của troponin trên chức năng co bóp, do đó các sợi actin có thể tương tác với myosin, gây co cơ tim. Trên cơ trơn thành mạch, khi calci nội bào tăng sẽ tạo phức với *calmodulin*, phức hợp này sẽ hoạt hóa các protein-kinase (phosphoryl hóa myosin kinase chuỗi nhẹ), thúc đẩy sự tương tác giữa actin và myosin, gây co cơ trơn thành mạch (Hình 24.1)

Sau khi tác động, nồng độ  $Ca^{2+}$  nội bào sẽ giảm do  $Ca^{2+}$  được bơm lại vào túi lưới nội bào hoặc đẩy ra khỏi tế bào do bơm và do trao đổi với  $Na^+$ .

Sự trao đổi  $Na^+/Ca^{2+}$  có thể thực hiện cả hai chiều:  $Na^+$  vào  $Ca^{2+}$  ra, hoặc  $Na^+$  ra  $Ca^{2+}$  vào. Trong điều kiện sinh lý bình thường  $Na^+$  vào và  $Ca^{2+}$  ra, nghĩa là sự trao đổi này có vai trò chính trong việc giữ nồng độ  $Ca^{2+}$  thấp trong tế bào. Khi có ứ trệ  $Na^+$  trong tế bào (thí dụ digitalis phong tỏa bơm  $Na^+$ ) thì hoạt động theo chiều ngược lại:  $Ca^{2+}$  vào tế bào để trao đổi với  $Na^+$  đi ra, gây tác dụng tăng co bóp tim.

Khác với kênh  $Na^+$ , kênh calci chịu ảnh hưởng rất mạnh của các yếu tố ngoại lai (trung gian hóa học, hormon) và các yếu tố nội tại (pH, ATP). Nói chung, các kênh Ca chỉ hoạt động khi trước đó có phosphoryl hóa. Sự phosphoryl hóa phụ thuộc vào hoạt tính của adenylcyclase.

## 2.2. Các thuốc chặn kênh calci

Fleckenstein (1964) lần đầu tiên đưa ra khái niệm chặn kênh calci khi mô tả tác dụng của verapamil trên tế bào cơ tim, là thuốc được tổng hợp phỏng theo công thức cấu tạo của papaverin. Các thuốc thuộc nhóm này gắn đặc hiệu trên kênh và phong tỏa kênh, tuy cấu trúc hóa học rất khác nhau.

### 2.2.1. Phân loại

Theo cấu trúc hóa học và đặc điểm điều trị, có 3 nhóm thông thường.

Sau đó lại chia thành thế hệ: thế hệ 1 là thuốc chặn kênh Ca ở màng tế bào và màng túi lưới nội bào; thế hệ 2 tác dụng như thế hệ 1 nhưng chọn lọc trên tế bào cơ trơn thành mạch hoặc tim hơn. Tác dụng kéo dài.

**Bảng 24.2: Các thuốc chặn kênh calci**

<i>Nhóm hóa học</i>	<i>Tác dụng đặc hiệu</i>	<i>Thế hệ 1</i>	<i>Thế hệ 2</i>
Dihydropyridin	Động mạch > tim	Nifedipin	Felodipin Nicardipin Nimodipin Amlodipin
Benzothiazepin	Động mạch = tim	Diltiazem	Clentiazem
Phenyl alkyl amin	Tim > Động mạch	Verapamil	Gallopamid Anipamil

Thuốc có tác dụng trên động mạch mạnh hơn trên tim do làm giãn mạch nhanh và mạnh, dễ gây hạ huyết áp nhanh, dẫn đến phản xạ làm tăng nhịp tim, không lợi, nhất là trên cơ tim đã bị thiếu máu. Verapamil do có tác dụng ức chế trên tim mạch hơn trên động mạch nên thường được chỉ định trong loạn nhịp tim (xin xem thêm bài “Thuốc chữa loạn nhịp tim”).

### 2.2.2. Dược động học

Các thuốc chặn kênh calci tác dụng theo đường uống và chịu sự chuyển hóa qua gan lần thứ 1, vì vậy người ta đã nghiên cứu thay đổi các nhóm chức trong công thức cấu tạo, làm cho thuốc chậm bị chuyển hóa, chậm bị thải trừ hoặc ổn định hơn, có tính chọn lọc hơn. Do đó đã tạo ra các thuốc thế hệ 2, 3.

**Bảng 24.3: Dược động học một số thuốc chặn kênh calci**

<i>Thuốc</i>	<i>Hấp thu (uống)</i>	<i>Khởi phát tác dụng</i>	<i>t/2 (giờ)</i>	<i>Phân phối</i>
Nifedipin	45- 70%	- tm: < 1 phút - Ngậm, uống 5- 20 phút	4	- Gắn protein huyết tương 90% - Bị chuyển hóa, thải qua thận
Nicardipin	35%	uống: 20 phút	2- 4	- Gắn protein huyết tương 95% - Bị chuyển hóa, thải qua gan
Felodipin	15- 20%	uống: 2- 5 h	11- 16	- Gắn protein huyết tương > 99% - Bị chuyển hóa nhanh ở gan

Nimodipin	13%	chưa có tài liệu	1- 2	- Bị chuyển hóa nhiều - Làm giãn mạch não mạnh
Nisoldipin	< 10%	-	2- 6	- Bị chuyển hóa nhiều - Làm giãn mạch vành mạnh
Amlodipin	65- 90%	-	30- 50	- Gắn protein huyết tương >90% - Bị chuyển hóa nhiều
Bepridil	60%	Uống: 1 h	24- 40	- Gắn protein huyết tương > 99% - Bị chuyển hóa nhiều
Diltiazem	40- 65%	- Tiêm tĩnh mạch < 3 phút - Uống:>30 phút	3- 4	- Gắn protein huyết tương 70-80% - Bị chuyển hóa, thải qua phân
Verapamil	20- 35%	- Tiêm tĩnh mạch: < 1,5phút - Uống: 30 phút	6	- Gắn protein huyết tương 90% - Thải qua thận 70% - Thải qua ruột 15%

### 2.2.3. Cơ chế tác dụng

Các thuốc chẹn kênh Ca gắn chủ yếu vào kênh L, là kênh có nhiều ở tế bào cơ tim và cơ trơn thành mạch. Nifedipin và các thuốc nhóm dihydropyridin (DHP) gắn vào một vị trí ở mặt trong kênh, trong khi verapamil và diltiazem gắn vào vị trí khác. Kênh L có nhiều dưới đơn vị  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  và  $\delta$ . DHP gắn chủ yếu vào  $\alpha$ . Ngoài ra, DHP có thể còn ức chế nucleotid phosphodiesterase vòng nên làm tăng nucleotid vòng, gây giãn cơ trơn: thuốc cũng phong tỏa kênh hoạt động theo receptor, nhưng ở mức độ kém hơn.

Kênh T và N rất kém nhạy cảm với thuốc nên noron và các tuyến tiết ít chịu ảnh hưởng của các thuốc này.

### 2.2.4. Các tác dụng trên cơ quan

#### 2.2.4.1. Trên cơ trơn

Làm giãn các loại cơ trơn: khí- phế quản, tiêu hóa, tử cung, nhưng đặc biệt là thành mạch (mao động mạch nhạy cảm hơn mao tĩnh mạch).

#### 2.2.4.2. Trên cơ tim

Hoạt động của tim phụ thuộc nhiều vào dòng Ca (xem điện sinh lý của tim). Thuốc chẹn kênh Ca làm giảm tạo xung tác, giảm dẫn truyền và giảm co bóp cơ tim, vì thế làm giảm nhu cầu oxy trên bệnh nhân có co thắt mạch vành. Mức độ tác dụng giữa các thuốc có khác nhau.

#### 2.2.4.3. Mạch não

Nimodipin có ái lực cao với mạch não, vì vậy được dùng cho bệnh nhân có tai biến mạch não (chảy máu dưới màng nhện gây co mạch do chèn ép; đột quy có viêm tắc mạch).

Nhưng còn chưa rõ kết quả điều trị là do giãn mạch não hay là do làm giảm nhu cầu oxy của neuron.

### **2.2.5. Tác dụng không mong muốn và độc tính**

- Tác dụng nhẹ, không cần ngừng điều trị: cơn nóng bừng, nhức đầu, chóng mặt (do phản xạ giãn mạch, tăng nhịp tim nên dùng cùng với thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm), buồn nôn, táo.
- Tác dụng nặng hơn, liên quan đến tác dụng điều trị do ức chế quá mạnh kênh Ca: tim đập chậm, ngênh nhĩ thất, suy tim xung huyết, ngừng tim. Hiếm gặp.

### **2.2.6. Áp dụng lâm sàng trong điều trị THA**

- Do làm giảm lực co bóp cơ tim, giảm nhu cầu oxy của cơ tim, giảm trương lực và sức cản mạch ngoại biên nên các thuốc này được dùng để điều trị THA. Cho tới nay, các thuốc chẹn kênh calci được coi là thuốc điều trị THA an toàn và có hiệu quả. Verpamil, nifedipin, nicardipin và diltiazem đều có hiệu quả hạ áp như nhau. Tuy nhiên, do có sự khác nhau về hiệu quả huyết động học nên việc chọn lựa điều trị có khác nhau:

Nifedipin có tác dụng chọn lọc nhất trên mạch và tác dụng ức chế tim lại yếu nhất. Phản xạ giao cảm hơi làm tăng nhịp tim và làm tăng hiệu suất tim.

Verapamin có tác dụng trên tim mạnh nhất, làm giảm nhịp tim và giảm hiệu suất tim.

Diltiazem có tác dụng trung gian

- Ngăn cản co thắt mạch vành khu trú, cơ chế chính của cơn đau thắt ngực
- Verapamil, diltiazem làm giảm dẫn truyền nhĩ thất, được chỉ định trong nhịp tim nhanh trên thất do tái nhập (xin xem bài “Thuốc chống loạn nhịp tim”).

### **2.2.7. Chế phẩm**

- Amlodipin: viên nén 2,5- 5- 10 mg
- Diltiazem: viên nén 30- 60- 90- 120 mg  
Viên nang giải phóng chậm: 60- 90- 120- 180 mg  
Thuốc tiêm 5 mg/ mL
- Felodipin (Plendil): viên giải phóng chậm 2,5 - 5- 10 mg
- Nifedipin (Adalat): viên nang 10- 20 mg  
Viên giải phóng chậm 30- 60- 90 mg
- Nimodipin (Nimotop): viên nang 30 mg
- Verapamil: viên nén 40- 80- 120 mg  
Viên giải phóng chậm 120- 180- 200 mg  
Thuốc tiêm 5 mg/ 2mL

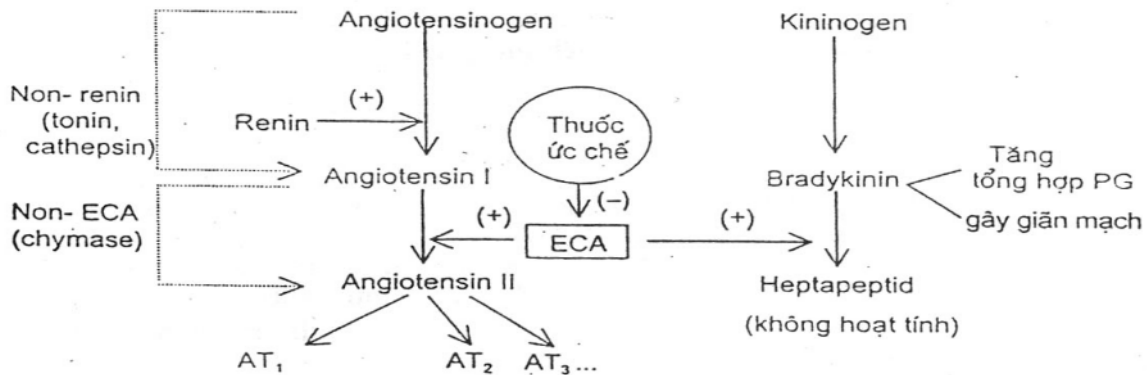
## **3. THUỐC ỨC CHẾ ENZYM CHUYỂN ANGIOTENSIN (ECA)**

Enzym chuyển angiotensin (ECA) hay bradykinase II là một peptidase có tác dụng:

- Chuyển angiotensin I (decapeptid không có hoạt tính) thành angiotensin II (octapeptid có hoạt tính) là chất có tác dụng co mạch và chống thải trừ  $\text{Na}^+$  qua thận.

- Làm mất hoạt tính của bradykinin, là chất gây giãn mạch và tăng thải  $\text{Na}^+$  qua thận.

Sau khi được hình thành, angiotensin II sẽ tác động trên các receptor riêng, hiện được biết là  $\text{AT}_1$ ,  $\text{AT}_2$ ,  $\text{AT}_3$ ,  $\text{AT}_4$ , trong đó chỉ có  $\text{AT}_1$  là được biết rõ nhất (sơ đồ).



Hình 24.2: Tác dụng của ECA và thuốc ức chế ECA

Các receptor  $\text{AT}_1$  có nhiều ở mạch máu, não, tim, thận, tuyến thượng thận. Vai trò sinh lý : co mạch, tăng giữ  $\text{Na}^+$ , ức chế tiết renin, tăng giải phóng aldosteron, kích thích giao cảm, tăng co bóp cơ tim và phì đại thất trái.

Các receptor  $\text{AT}_2$  có nhiều ở tuyến thượng thận, tim, não, cơ tử cung, mô bào thai. Vai trò sinh lý: ức chế sự tăng trưởng tế bào, biệt hóa tế bào, sửa chữa mô, kích hoạt prostaglandin, bradykinin và NO ở thận.

### 3.1. Cơ chế và đặc điểm tác dụng

Các thuốc do ức chế ECA nên làm angiotensin I không chuyển thành angiotensin II có hoạt tính và ngăn cản giáng hóa bradykinin, kết quả là làm *giãn mạch, tăng thải  $\text{Na}^+$  và hạ huyết áp*.

Trong điều trị tăng huyết áp, các thuốc này có các đặc điểm sau:

- Làm giảm sức cản ngoại biên nhưng không làm tăng nhịp tim do ức chế tương tác giao cảm và tăng tương tác phó giao cảm.
- Không gây tụt huyết áp thể đứng, dùng được cho mọi lứa tuổi.
- Tác dụng hạ huyết áp từ từ, êm dịu, kéo dài.
- Làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương.
- Làm giảm thiếu máu cơ tim do tăng cung cấp máu cho mạch vành.
- Làm chậm dây thất trái, giảm hậu quả của tăng huyết áp.



- Trên thân kinh trung ương: không gây trầm cảm, không gây rối loạn giấc ngủ và không gây suy giảm tình dục.

### **3.2. Chỉ định**

- Thuốc có tác dụng điều trị tốt cho mọi loại tăng huyết áp:

. Trên người có tuổi, hạ huyết áp không ảnh hưởng đến tuần hoàn não và không ảnh hưởng đến phản xạ áp lực.

. Trên người có đái tháo đường: không ảnh hưởng đến chuyển hóa glucid, lipid. Mặt khác, insulin làm  $K^+$  vào tế bào, gây hạ  $K^+$  máu; thuốc ức chế ECA làm giảm aldosteron nên giữ lại  $K^+$ .

. Trên người có bệnh thận, do angiotensin II giảm, làm lưu lượng máu qua thận tăng nên làm giảm bài tiết

- Suy tim sung huyết sau nhồi máu cơ tim.

### **3.3. Tác dụng không mong muốn**

- Hạ huyết áp mạnh có thể xảy ra khi dùng liều đầu trên những bệnh nhân có thể tích máu thấp do đang sử dụng thuốc lợi niệu, chế độ ăn giảm muối hoặc mất nước qua tiêu hóa.

- Suy thận cấp nhất là trên bệnh nhân có hẹp mạch thận.

- Tăng Kali máu khi có suy thận hoặc đái tháo đường.

- Ho khan và phù mạch là do bradykinin không bị giáng hóa, prostaglandin tích lũy ở phổi gây ho (nhiều khi làm bệnh nhân phải bỏ thuốc).

- Không dùng cho phụ nữ có thai ở 3 - 6 tháng cuối vì thuốc có thể gây hạ huyết áp, vô niệu, suy thận cho thai, hoặc gây quái thai, thai chết.

### **3.4. Phân loại và dược động học**

#### **3.4.1. Thuốc ức chế ECA**

Thuốc	Captopril	Enalapril	Perindopril	Benezepril	Lisinopril
Các thông số					
Sinh khả dụng %	70	40	70	17	25
Gắn protein huyết tương %	30	50	9- 18	95	3- 10
t/2 (h)	2	11	9	11	12
Khởi phát tác dụng (h)	0,25	2- 4	1- 2	0,5	1- 2
Thời gian tác dụng (h)	4- 8	24	24	24	24
Liều uống 24h (mg)	75- 300	5- 20	2- 8	5- 20	5- 20

Enalapril, perindopril, benezepril đều là “tiền thuốc”, vào cơ thể phải được gan chuyển hóa mới có tác dụng.

### 3.4.2. Thuốc ức chế tại receptor của angiotensin II

Do việc chuyển angiotensin I thành II còn có sự tham gia của các enzym khác (như chymase) không chịu tác động của thuốc ức chế ECA nên sự tạo thành angiotensin II vẫn còn. Mặt khác, do thuốc ức chế ECA ngăn cản sự giáng hóa của bradykinin nên bradykinin ở phổi tăng, kích ứng gây cơn ho khan rất khó trị. Vì vậy đã kích thích việc nghiên cứu các thuốc ức chế angiotensin II ngay tại receptor của nó: thuốc ức chế AT<sub>1</sub>. Các thuốc này còn đang được nghiên cứu, đánh giá trên các thử nghiệm lâm sàng. Về nguyên tắc, do có tác dụng chọn lọc trên AT<sub>1</sub> nên tránh được tác dụng phụ của bradykinin (ho, phù mạch).

**Bảng 24.4: Một số đặc điểm dược động học của các thuốc ức chế AT<sub>1</sub>**

Thuốc	Losartan	Valsartan	Irbesartan	Telmisartan
Các thông số				
Ái lực gắn vào AT <sub>1</sub>	+	+++	++++	+++
Sinh khả dụng	33	25	70	43
t/2 (h)	2 (6- 9)*	9	11- 15	24
Thải trừ	Thận và gan	Gan 70%; thận 30%	Gan 80%, thận 20%	Gan
Liều uống (mg/ 24 h)	50- 100	80- 320	150- 300	40- 80

\* t/2 của losartan là 2 giờ, nhưng của chất chuyển hóa còn hoạt tính là 6-9 giờ.

## 4. CÁC THUỐC HẠ HUYẾT ÁP KHÁC

#### **4.1. Clonidin (2,6 diclorophenyl - amino - 2 imidazolin - catapres)**

Là thuốc kích thích receptor  $\alpha_2$  của hệ giao cảm trung ương nên làm giảm trương lực giao cảm ngoại biên.

##### **4.1.1. Tác dụng**

- Làm hạ huyết áp do:

- . Làm giảm công năng tim, giảm nhịp tim
- . Làm giảm sức cản ngoại biên, nhất là khi trương lực giao cảm tăng.
- . Làm giảm sức cản mạch thận, duy trì dòng máu tới thận.
- . Như methyl dopa, clonidin rất ít khi gây tụt huyết áp thể đứng.

- Các tác dụng không liên quan đến hạ huyết áp:

- . An thần (do huỷ giao cảm trung ương?) khoảng 50% trường hợp.
- . Khô miệng do cơ chế trung ương: khoảng 50% trường hợp.
- . Giảm đau do giảm hoạt tính noron sừng sau tuỷ sống.

Những tác dụng này là do thuốc gắn vào receptor imidazolin có trong thần kinh trung ương.

##### **4.1.2. Dược động học**

Thuốc tan nhiều trong mỡ, vào thần kinh trung ương nhanh. Uống hấp thu tốt, sinh khả dụng tới 100%, đạt được pic huyết tương sau 1 -3giờ, t/2 khoảng 12giờ. Thải trừ qua thận 50% dưới dạng nguyên chất.

##### **4.1.3. Chỉ định**

- Tăng huyết áp
- Tiền mê: do có tác dụng an thần, giảm đau nên làm giảm được lượng thuốc mê và tăng ổn định huyết động.
- Cai nghiện: ma tuý, rượu, thuốc lá.

##### **4.1.4. Độc tính**

- Khô miệng, an thần: là tác dụng trung ương, liên quan đến liều dùng.
- Ngừng thuốc sau dùng lâu và liều cao (>1mg/ngày) có thể gặp cơn tăng huyết áp kịch phát do tăng trương lực giao cảm: buồn nôn, tim nhịp nhanh, nhức đầu, vã mồ hôi.

Cần giảm liều dần và dùng thuốc thay thế. Điều trị nôn tăng huyết áp này bằng dùng lại clonidin và dùng các thuốc chẹn  $\alpha$ , chẹn  $\beta$  giao cảm.

##### **4.1.5. Chế phẩm và liều lượng**

Clonidin (Catapres)

Viên nén: 0,1 - 0,2 - 0,3mg

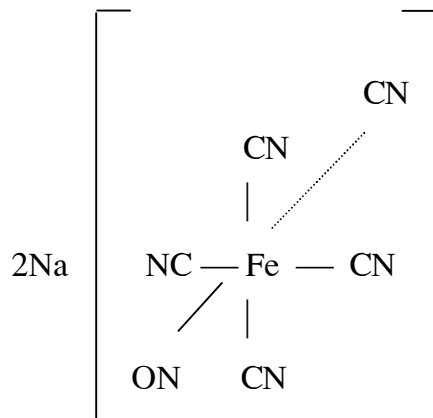
Uống 0,2 - 1,2 mg/ngày, chia làm 2 lần

Cao dán: Giải phóng 0,1 - 0,2 - 0,3mg/24giờ. Có tác dụng 7 ngày cho 1 lần dán. Có thể có phản ứng tại chỗ dán.

#### 4.2. Natri nitroprussid

Là thuốc giãn mạch mạnh dùng theo đường tiêm để điều trị cấp cứu cơn tăng huyết áp và suy tim nặng. Làm giãn cả động mạch và tĩnh mạch. Cơ chế: hoạt hoá guanyl cyclase do tác dụng kích thích trực tiếp hoặc thông qua giải phóng NO, dẫn đến làm tăng GMPv, gây giãn cơ trơn.

Nitroprussid là một phức hợp của sắt, các nhóm cyanid và phần nitroso. Độc tính nặng nhất liên quan đến sự tích lũy cyanid; ngoài ra còn gặp nhiễm acid, loạn nhịp, tụt huyết áp. Hydroxocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) kết hợp với cyanid để tạo cyanocobalamin không độc, do đó được dùng để giải độc nitroprussid.



Natrinotroprussid được chỉ định trong cơn tăng huyết áp, suy tim sung huyết (do làm giảm cả tiền gánh và hậu gánh) và làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim sau nhồi máu cơ tim. Trong ngoại khoa còn dùng làm hạ huyết áp có kiểm tra khi gây mê để làm giảm chảy máu do phẫu thuật.

Nitroprussid (Nipride): lọ 50mg. Khi dùng pha trong dextrose 5% - 250 - 1000 ml, truyền tĩnh mạch 0,5 µg/kg/phút, có thể tăng tới 10 µg/kg/phút. Chai thuốc phải bọc trong giấy màu, tránh ánh sáng. Kiểm tra huyết áp thường xuyên.

### 5. CHIẾN THUẬT ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP VÔ CĂN

Vì THA vô căn mang tính chất rất đa dạng nên việc điều trị cũng cần “cá thể hóa” để vừa có hiệu quả, vừa có thể dung nạp được.

#### 5.1. Ai cần được điều trị

- Mọi người khi có HA 140- 90 mmHg
- Khi có tổn thương cơ quan đích hoặc có đái tháo đường, mặc dầu HA còn ở giới hạn trên (130-139/85-89 mmHg).

Mục tiêu điều trị là đưa HA về chuẩn < 140/99mmHg, nhưng không đơn giản, ở Mỹ chỉ 27% bệnh nhân THA đạt được chỉ tiêu này.

## 5.2. Cách điều trị

### 5.2.1. Phương pháp không dùng thuốc

- Ăn giảm muối, giảm rượu, giảm cân (béo)...
- Thể dục đều, nhẹ nhàng

### 5.2.2. Thuốc

Cần cá thể hóa, vì thế cần điều trị thử

- Lúc đầu dùng lợi niệu, chẹn  $\beta$ , chẹn kênh calci và thậm chí cả các thuốc khác (chẹn  $\alpha_1$  ức chế ECA).

Điều đó còn tùy thuộc vào bệnh kèm theo: thuốc ức chế ECA khi có đái tháo đường; chẹn  $\beta$  khi có bệnh mạch vành; chẹn kênh Ca (loại dihydropyridin) khi có THA tâm thu riêng biệt ở người cao tuổi. Lúc đầu nên chọn một loại thuốc.

- Khi một thuốc không cho kết quả mong muốn:

Không nên tăng liều vì sẽ có tác dụng phụ: thuốc lợi niệu (rối loạn chuyển hóa), chẹn  $\beta$  (tác dụng trung ương, chậm nhịp tim), chẹn kênh Ca (phù, đánh trống ngực, nhức đầu, nóng mặt), chẹn  $\alpha_1$  (hạ HA thế đứng).

Thay thuốc khác

Phối hợp thuốc có cơ chế khác nhau

Một thuốc hạ HA có thể gây phản ứng bù trừ, làm giảm tác dụng của chính nó. Dùng thuốc phối hợp để ngăn chặn phản ứng bù trừ. Thí dụ thuốc lợi niệu làm thải Na, gây tăng renin (dùng thêm thuốc ức chế ECA); thuốc chẹn kênh Ca gây tăng nhịp tim phản xạ (dùng chẹn  $\beta$ ).

Hiện có viên thuốc phối hợp sẵn. Tiện dụng nhưng không hay vì không “cá thể hóa” được.

Trong những năm gần đây, việc điều trị THA đã trở nên đơn giản hơn trước rất nhiều nhờ có nhiều loại thuốc hiệu quả. Vấn đề là phải cá thể hóa trong điều trị để mỗi bệnh nhân có thể tìm được cho mình một thuốc thích hợp vừa có hiệu quả, vừa dung nạp tốt.

## 5.3. Tiêu chuẩn thuốc hạ huyết áp lý tưởng

- Có tác dụng hạ huyết áp tốt
  - . Hạ HA từ từ, êm dịu, kéo dài
  - . Giảm cả số tối đa và số tối thiểu
  - . Giảm cả ở người trẻ và người cao tuổi
  - . Làm mất đỉnh tăng huyết áp trong ngày
- Không làm mạch nhanh do đó không làm tăng công cơ tim và tăng nhu cầu oxy.
- Không làm mạch chậm, tránh được ngẽn nhĩ - thất

- Không làm giảm sức co bóp của cơ tim, nhất là thất trái
- Dùng được cho nhiều đối tượng: suy thận, tiểu đường, tăng lipid máu
- Khi ngừng thuốc, không có nguy cơ "phản hồi".

### **CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

1. *Phân loại các thuốc điều trị tăng huyết áp theo cơ chế tác dụng của thuốc*
2. *Trình bày cơ chế tác dụng và phân loại các thuốc chẹn kênh calci.*
3. *Trình bày các tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn của thuốc chẹn kênh calci.*
4. *Trình bày cơ chế tác dụng của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ECA).*
5. *Nêu đặc điểm tác dụng và chỉ định điều trị của ECA.*
6. *So sánh ưu- nhược điểm của thuốc chẹn kênh calci và ECA trong điều trị tăng huyết áp.*