

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ
CÂU LẠC BỘ SINH VIÊN DƯỢC LÂM SÀNG

NỘI DUNG

TỔNG QUAN VỀ ION CALCI VÀ KÊNH CALCI TRONG CƠ THỂ

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

1. Phân loại
2. Cơ chế tác dụng
3. Tác dụng dược lý
4. Dược động học
5. ADR
6. Chỉ định chính trên lâm sàng
7. Điều trị tăng huyết áp
8. Một số chế phẩm trên thị trường



TỔNG QUAN VỀ ION CALCI VÀ KÊNH CALCI TRONG CƠ THỂ

- ❑ Nồng độ Ca^{2+} tự do trong bào tương đóng vai trò quan trọng điều hòa chức năng tế bào
- ❑ Ion calci đi vào tế bào thông qua 4 con đường chính:

Các kênh calci cổng điện thế

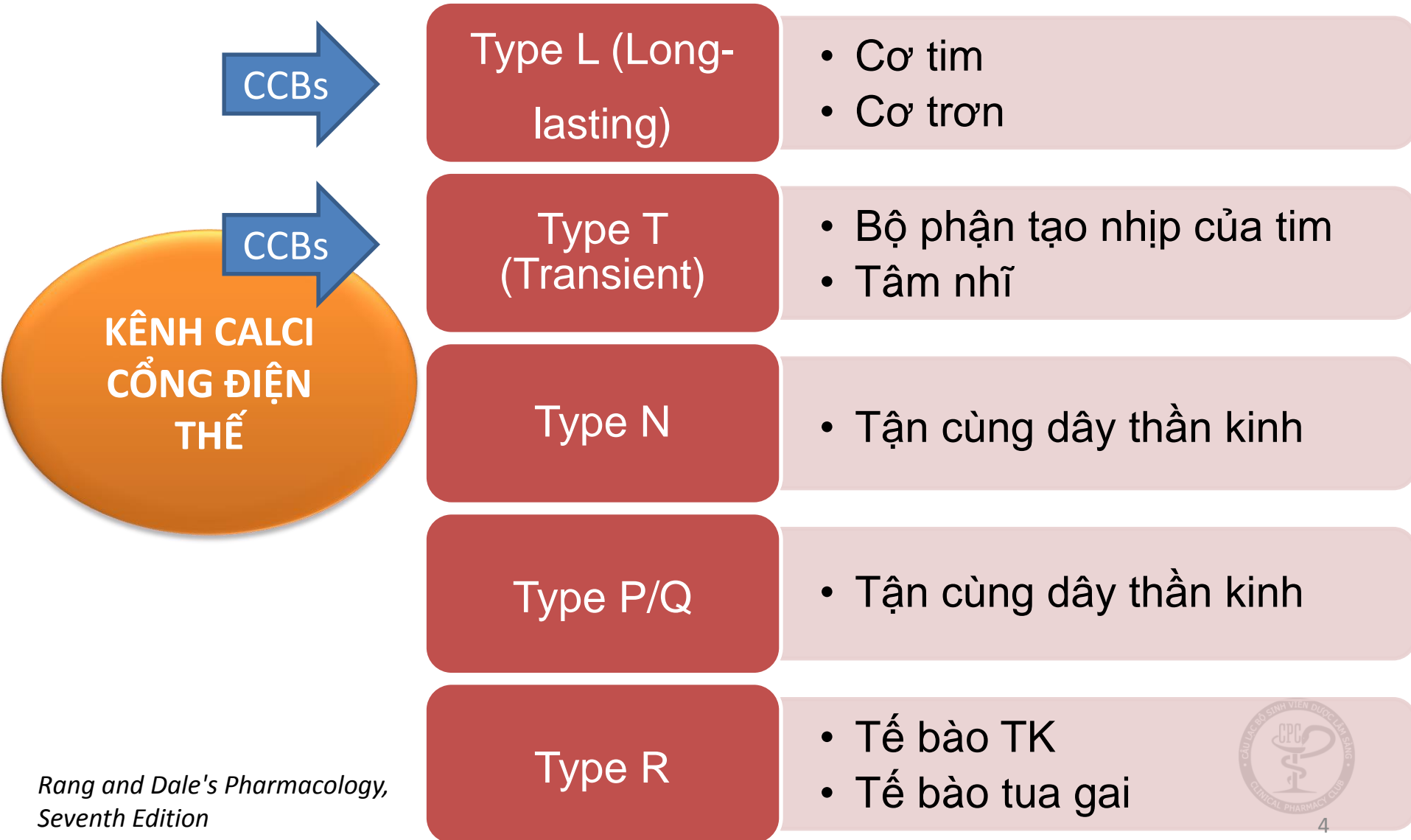
CCBs

Các kênh calci cổng ligand

Các kênh calci được vận hành bởi kho dự trữ (SOCs)

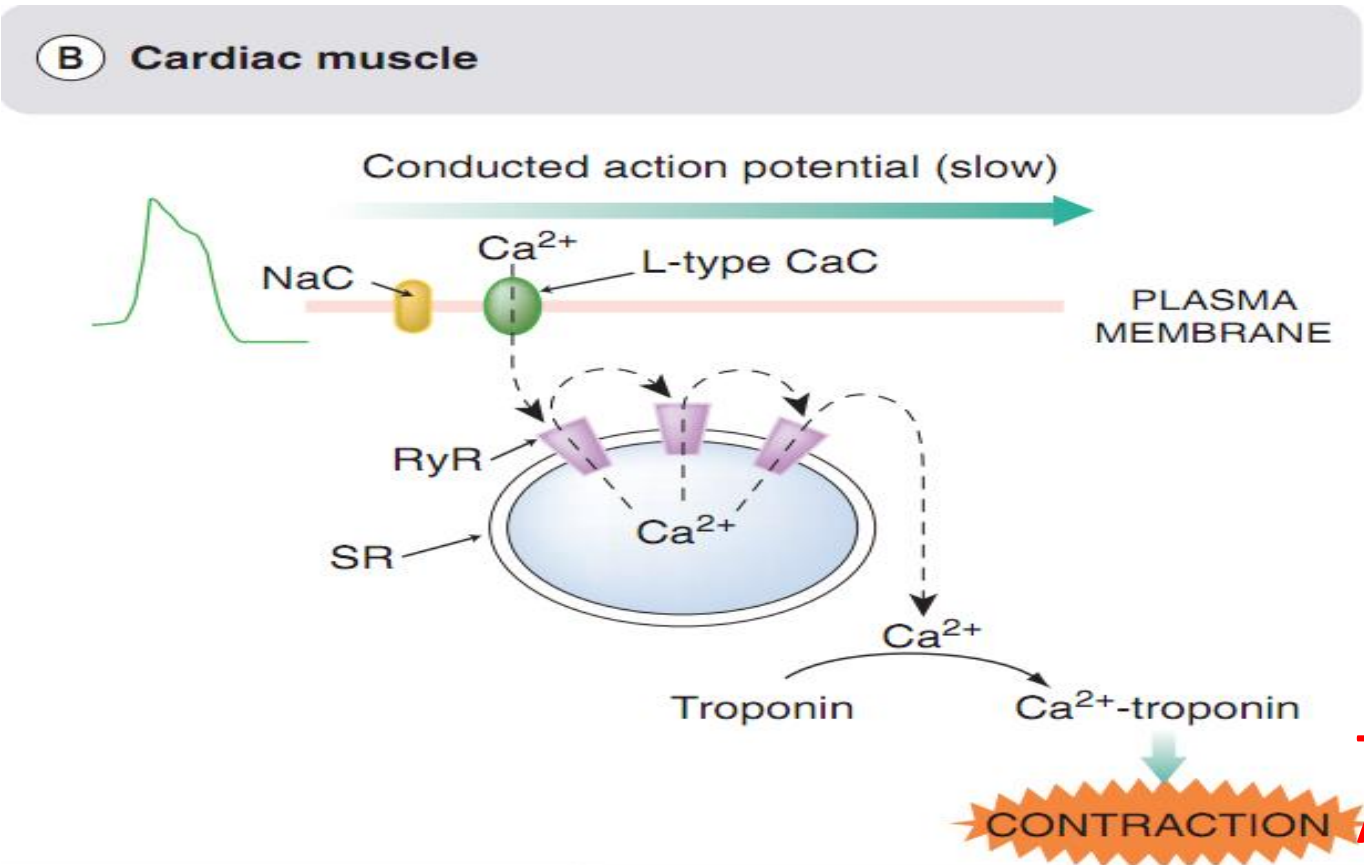
Trao đổi Na^+ - Ca^{2+}

TỔNG QUAN VỀ ION CALCI VÀ KÊNH CALCI TRONG CƠ THỂ



SỰ CƠ CƠ

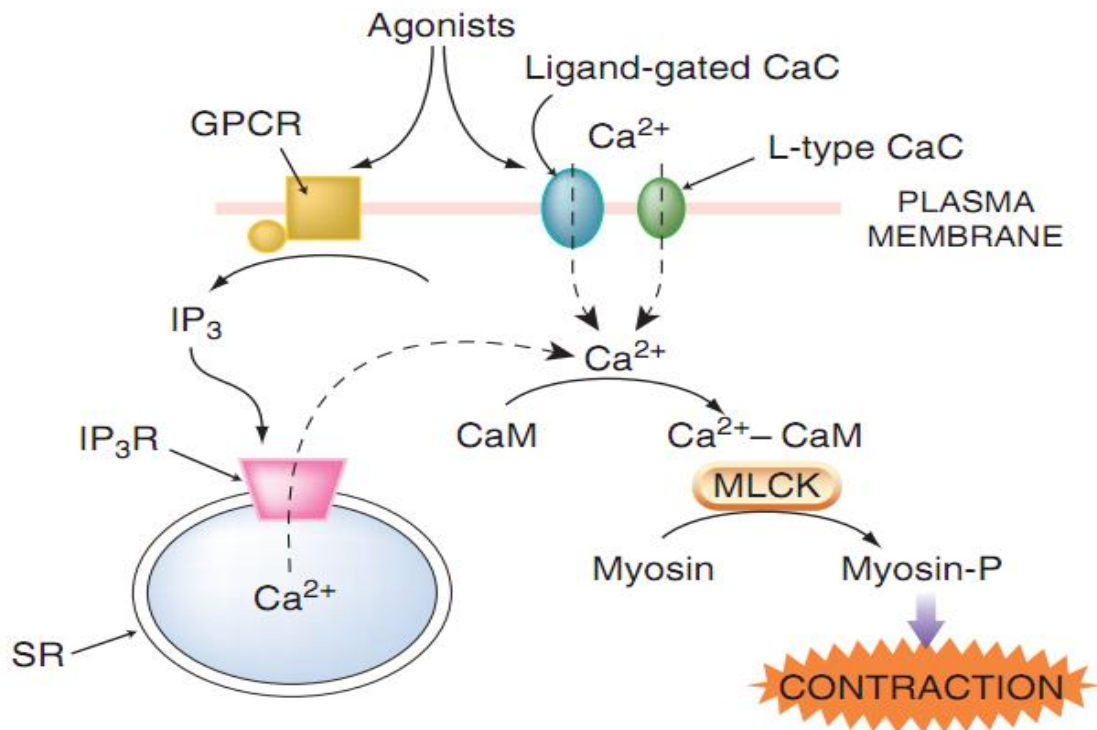
Cơ tim



SỰ CƠ CƠ

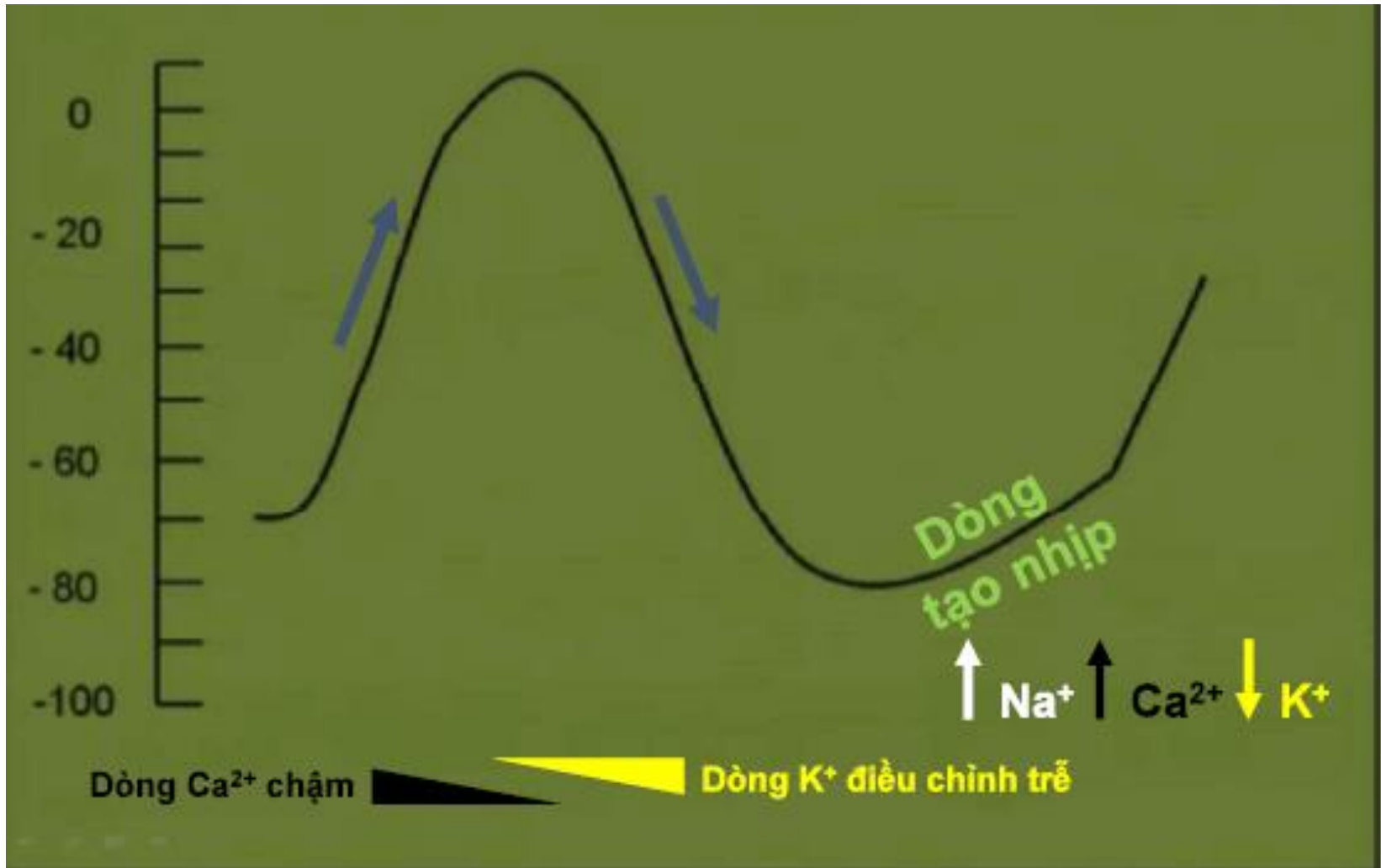
Cơ trơn

Ⓒ Smooth muscle



**Tương tác
Actin-Myosin P**

TẠO NHỊP Ở NÚT SA VÀ AV



THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

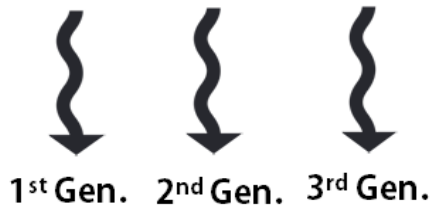
1. Phân loại

Theo cấu trúc hóa học

Calcium Channel Blockers

DHP

Dihydropyridines



Nifedipine

Amlodipine

Isradipine Nicardipine Felodipine

Non-DHP

Phenylalkylamines



Benzothiazepines



Cardiac Effects

Decrease Contractility
Decrease Heart Rate
Decrease Conduction Velocity

Vascular Effects

Smooth Muscle Relaxation

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

1. Phân loại

Theo vị trí tác động chính

Table 5-1
Clinical classification of calcium antagonists

<i>Group</i>	<i>Characteristics</i>
I	L channel blockers: no action on SA or AV nodes: no effect Dihydropyridines: amlodipine, felodipine, isradipine, nifedipine, nicardipine, niludipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, ryosidine
II	L channel blockers and probably some T channel blockade: additional action on SA and TV nodes: EP effects Phenylalkylamines: verapamil Benzothiazepines: diltiazem
III	Mainly T-type channel blocker: mibefradil (Posicor, withdrawn)

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

1. Phân loại

Theo thời gian tác động

<i>Duration of Action</i>			
<i>Long Acting</i>			
SHORT ACTING	SPECIAL PREPARATIONS	LONG HALF-LIFE	LIPOPHILIC COMPOUNDS
Verapamil	Verapamil SR	Amlodipine	Lacidipine
Diltiazem	Verapamil COER		Lercanidipine
Nifedipine	Diltiazem SR		Manidipine
Nicardipine	Nifedipine GITS		Barnidipine
Felodipine	Nicardipine SR		
Isradipine	Felodipine ER		

COER, controlled-onset, extended-release; ER, extended-release; GITS, gastrointestinal therapeutic system; SR, sustained release.

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

2. Cơ chế tác dụng

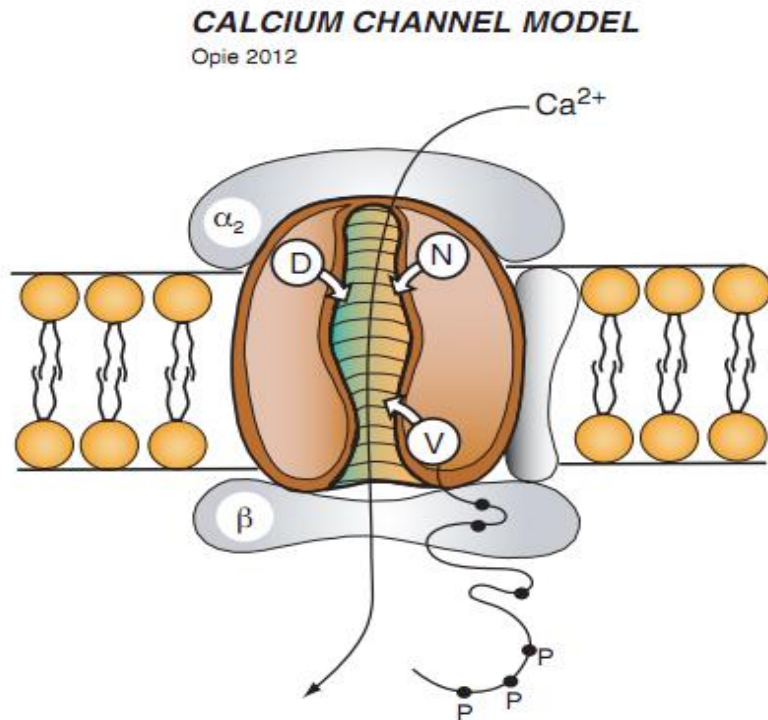


Figure 3-4 Proposed molecular model of calcium channel α_1 -subunit with binding sites for nifedipine (N), diltiazem (D), and verapamil (V). It is thought that all dihydropyridines bind to the same site as nifedipine. Amlodipine has additional subsidiary binding to the V and D sites. P indicates sites of phosphorylation in response to cyclic adenosine monophosphate (see Fig. 3-1), which acts to increase the opening probability of the calcium channel. (Figure © L.H. Opie, 2012.)

Tất cả các thuốc đều gắn vào tiểu phần α_1 của kênh type L

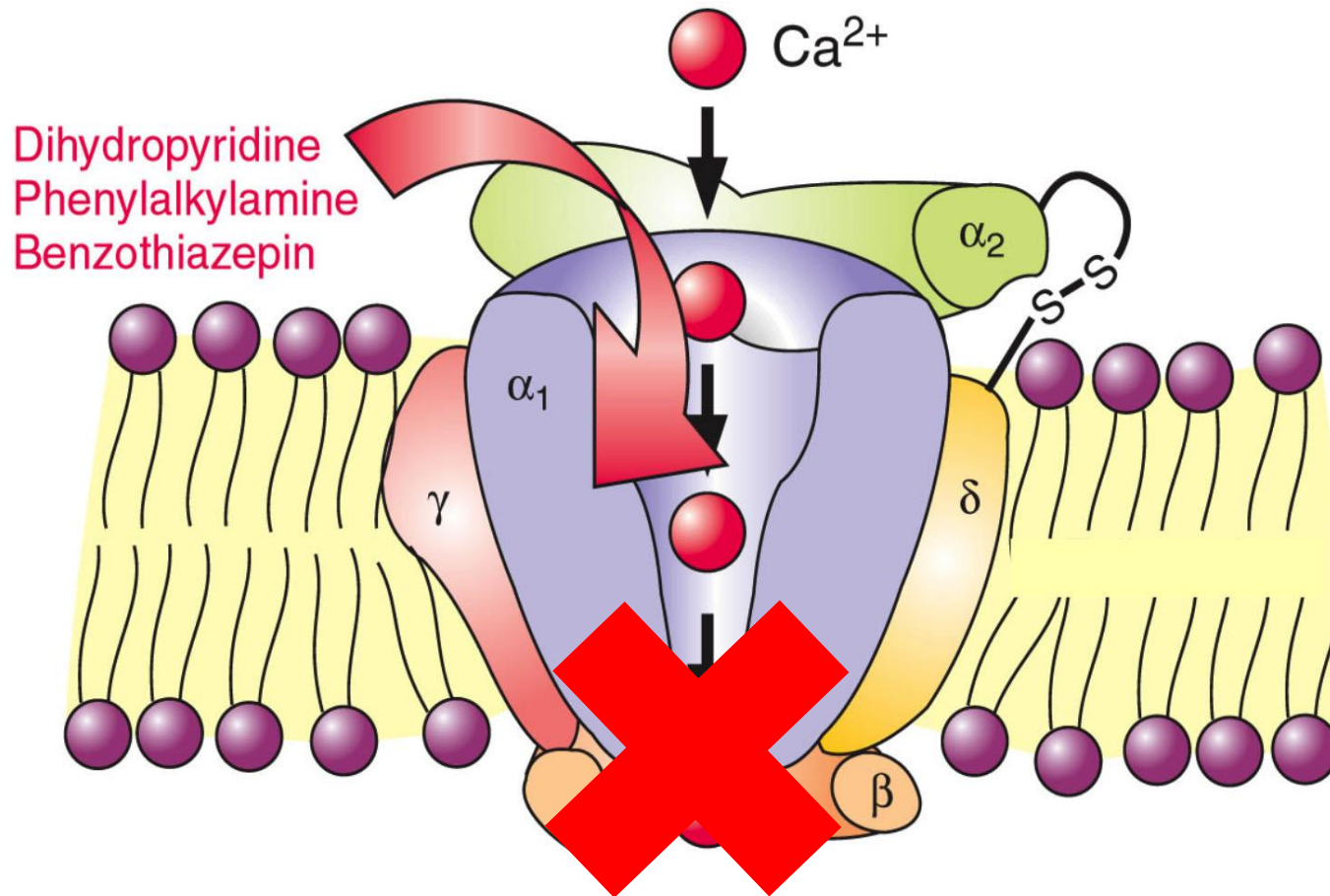
D: Vị trí gắn của Diltiazem

N: Vị trí gắn của Nifedipine và các DHP

V: Vị trí gắn kết của Verapamil

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

2. Cơ chế tác dụng



THUỐC CHẸN KÊNH CALCI



3. Tác dụng dược lý

3.1. Chọn lọc trên tim và mạch máu

Trên tim

Chẹn kênh calci **type L** (tại **cơ tim**): Giảm khả năng co của TB cơ tim → giảm công của cơ tim → **giảm nhu cầu oxy của cơ tim**.

- Verapamil > diltiazem > DHP
- **Verapamil** ức chế sự co cơ tim nhiều nhất => **chống chỉ định trong suy tim**

Verapamil, diltiazem có thể thay thế hoặc phối hợp với β -blocker để điều trị đau thắt ngực

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

3. Tác dụng dược lý

3.1. Chọn lọc trên tim và mạch máu

Trên tim

Chẹn kênh calci **type T** (tại các **nút SA, AV**):
tăng thời gian dẫn truyền → **chậm nhịp tim**.

- Verapamil > diltiazem > DHP = 0
- Ở liều được sử dụng trên lâm sàng, nifedipin không ảnh hưởng đến sự dẫn truyền qua nút nhĩ thất

➔ **Verapamil, diltiazem** được dùng để chống loạn nhịp (chủ yếu là nhịp nhanh nhĩ)

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

3. Tác dụng dược lý

3.1. Chọn lọc trên tim và mạch máu

Trên mạch

- ❖ Chẹn kênh calci **type L**
- ❖ Tác dụng chọn lọc trên động mạch: Giảm co cơ trơn thành mạch → giảm sức cản thành mạch → **giảm huyết áp.**
- ❖ Giảm co thắt động mạch vành → **điều trị cơn đau thắt ngực.**

DHP > Verapamil > Diltiazem

DHP được dùng trong điều trị tăng huyết áp, đau thắt ngực

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

3. Tác dụng dược lý

3.1. Chọn lọc trên tim và mạch máu

Giãn mạch

Đáp ứng hệ giao cảm

Tăng nhịp tim
phản xạ

- Nifedipine: gây tăng nhịp tim phản xạ và co cơ tim
- Amlodipine: ít làm tăng nhịp tim phản xạ (do $t_{1/2}$ dài)
- Verapamil: tăng nhịp tim phản xạ bị che lấp bởi tác dụng trực tiếp lên nhịp tim của thuốc
- Diltiazem: ban đầu tăng nhịp tim phản xạ và tăng cung lượng tim. Sau đó nhịp tim giảm do tác dụng làm giảm trực tiếp nhịp tim của thuốc

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

3. Tác dụng dược lý

3.2. Bảo vệ các mô thiếu máu cục bộ

CCBs được dùng để bảo vệ tế bào ở các mô thiếu máu cục bộ



Điều trị nhồi máu cơ tim và đột quỵ

Nimodipine chọn lọc một phần trên mạch máu não



Sử dụng để làm giảm co thắt mạch máu não sau xuất huyết dưới màng nhện

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI



3. Tác dụng dược lý

CCBs và
Beta
Blocker

CCBs VERSUS β -BLOCKADE, CV EFFECTS Opie 2012

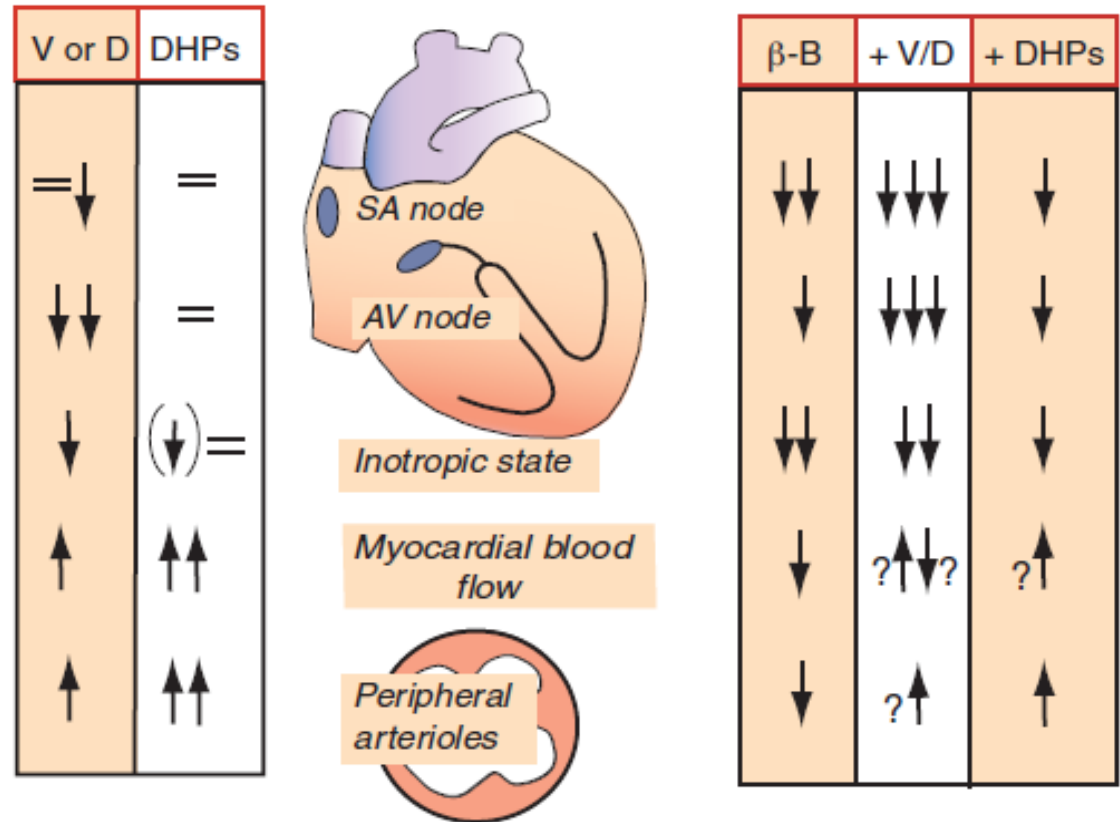


Figure 3-10 Proposed hemodynamic effects of calcium channel blockers (CCB), singly or in combination with β -blockade (β 2B). Note that some of these effects are based on animal data and extrapolation to humans needs to be made with caution. AV, Atrioventricular; D, diltiazem; DHP, dihydropyridines; SA, sinoatrial; V, verapamil. (Figure © L.H. Opie, 2012.)

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

4. Dược động học

4.1. Đặc điểm chung

- ❑ CCBs sử dụng trên lâm sàng **hấp thu tốt qua đường tiêu hóa**, thường sử dụng đường uống (PO), trừ những chỉ định đặc biệt (tiêm IV trong trường hợp xuất huyết dưới màng nhện)
- ❑ **Chuyển hóa mạnh qua gan lần đầu**, sinh khả dụng thấp

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI



4. Dược động học

4.1. Đặc điểm từng nhóm thuốc

Phân nhóm	Tên thuốc	Dược động học (dạng uống)			
		Hấp thu	Phân bố	Chuyển hóa	Thải trừ
Non-DHP	Verapamil	Có tác dụng sau 2h. Đạt đỉnh nồng độ trong huyết tương sau 1-2h. Ngưỡng điều trị: 80-400 ng/mL. Sinh khả dụng thấp (10%-20%).	Gắn 87%-93% với protein huyết tương. (chưa ghi nhận tương tác với wafarin)	Chuyển hóa mạnh qua gan lần đầu (ức chế CYP 3A4 => tăng nồng độ trong máu của 1 số statin như atorvastatin, simvastatin, and lovastatin, cũng như ketoconazole) Chất chuyển hóa còn hoạt tính (norverapamil).	Thận: 75% Gan: 25% $t_{1/2}$: 3-7h
	Diltiazem	Có tác dụng sau 15-30 phút. Đạt đỉnh nồng độ trong huyết tương sau 1-2h. Ngưỡng điều trị: 50-300 ng/mL. Sinh khả dụng thấp (45%).	Gắn 80%-86% với protein huyết tương.	Chuyển hóa mạnh qua gan lần đầu (ức chế CYP 3A4). Chất chuyển hóa (deacyldiltiazem) còn 40% hoạt tính.	Thận: 35% Gan: 65% $t_{1/2}$: 4-7h

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI



4. Dược động học

4.1. Đặc điểm từng nhóm thuốc

Phân nhóm	Tên thuốc	Dược động học (dạng uống)			
		Hấp thu	Phân bố	Chuyển hóa	Thải trừ
DHPs	Nifedipine dạng tác dụng kéo dài (Dạng tác dụng ngắn chỉ còn chỉ định trong trường hợp co thắt mạch vành hay hội chứng Raynaud)	Ngưỡng điều trị: 20-30 ng/mL, duy trì trong 24h (<i>Procardia XL, Adalat LA</i>) Ngưỡng điều trị duy trì trong 24h, peak dao động từ 41%-91%		Chuyển hóa mạnh qua gan lần đầu. Chất chuyển hóa <i>không còn hoạt tính</i> .	Thận: chủ yếu
	Amlodipin	Đạt đỉnh nồng độ trong huyết tương sau 6-12h.		Chuyển hóa mạnh qua gan lần đầu (ức chế CYP 3A4). Chất chuyển hóa <i>không còn hoạt tính</i> .	$t_{1/2}$: 35-48h

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI



5. ADR

	Verapamil Covera- HS(%)	Diltiazem Short- Acting (%)	Diltiazem XR or CD (%)	Nifedipine Viên nang (%)	Nifedipine XL (%)	Amlodipine 10mg (%)	Felodipine ER 10 mg (%)
Đỏ bừng mặt	<1	0-3	0-1	6-25	0-4	3	5
Đau đầu	< giả dược	4-9	< giả dược	3-34	6	< giả dược	4
Đánh trống ngực	0	0	0	Thấp-25	0	4	1
Chóng mặt	5	6-7	0	12	2-4	2	4
Táo bón	12	4	1-2	0	1	0	0
Phù mắt cá chân, Phù chi	0	6-10	2-3	6	10-30	10	14
Tăng đau thắt ngực	0	0	0	Thấp-14	0	0	0

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

5. ADR

Verapamil

❖ADR: đau đầu, bừng mặt và chóng mặt

❖Tác dụng phụ **táo bón** rất đặc trưng, gây ra nhiều phiền toái, đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi

❖Tác dụng phụ hiếm gặp: đau lợi, đau thượng vị, độc cho gan, rối loạn tâm thần thoáng qua

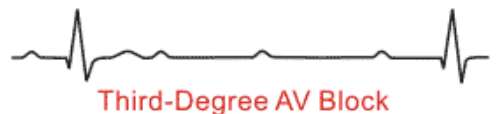
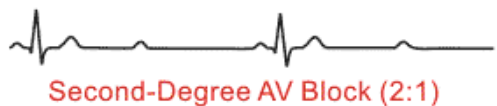
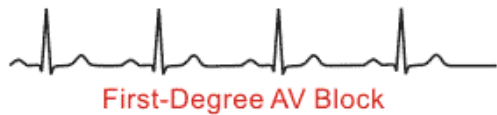
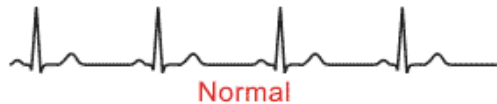
❖Ở **người lớn tuổi**, verapamil có thể gây ra **xuất huyết tiêu hóa**



THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

5. ADR

Diltiazem



❖ ADR: đau đầu, chóng mặt và phù mắt cá chân (6% -10% bệnh nhân)

❖ Ở liều cao (360 mg mỗi ngày), **táo bón** có thể xảy ra

❖ **Nhịp tim chậm và block nhĩ thất độ 1**

❖ Diltiazem tiêm IV: hạ huyết áp và nguy cơ **vô tâm thu** và block nhĩ thất độ cao khi có bệnh lý về nút trước đó (tương tự verapamil tiêm IV)

❖ Ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có suy giảm chức năng thất trái, tỉ lệ tử vong tăng khi dùng diltiazem

❖ Thỉnh thoảng, xuất hiện ban da nặng, **tróc da**



THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

5. ADR

Nifedipine
XR

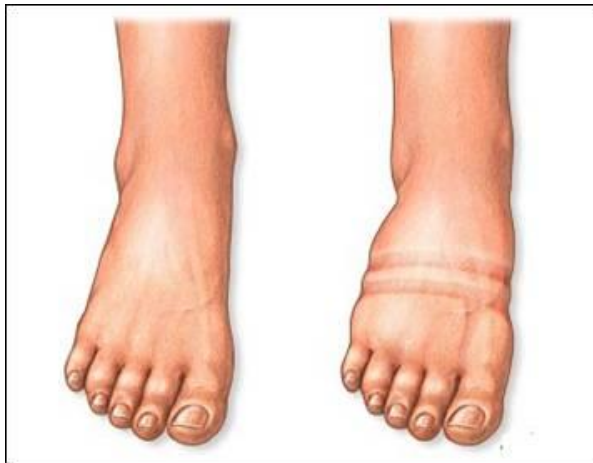
- ❖ Phù mắt cá chân 2 bên
- ❖ Tỷ lệ gặp các tác dụng phụ cấp tính do giãn mạch thấp do nồng độ thuốc trong máu tăng chậm
- ❖ Hiếm gặp: hạ huyết áp, suy giảm chức năng các cơ quan như thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc thậm chí nhồi máu cơ tim, thiếu máu não cục bộ và suy thận
- ❖ Các tác dụng phụ bất thường khác: chuột rút cơ, đau cơ, hạ Kali máu (thông qua tác dụng lợi tiểu) và sưng lợi



THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

5. ADR

Amlodipine



- ❖ **Phù ngoại biên** là tác dụng phụ gây phiền toái nhất (10% bệnh nhân dùng liều 10 mg mỗi ngày, nữ > nam)
- ❖ Ngoài ra, chóng mặt (3%-4%) và bừng mặt (2%-3%)
- ❖ Amlodipine mang lại chất lượng cuộc sống tốt hơn so với các thuốc khác (theo nghiên cứu TOMH)

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

6. Chỉ định chính trên lâm sàng

Chống loạn nhịp

Non-DHP

Đau thắt ngực

CCBs

Tăng huyết áp

DHP

THUỐC CHỌN KÊNH CALCI

JNC8

7. Điều trị tăng huyết áp

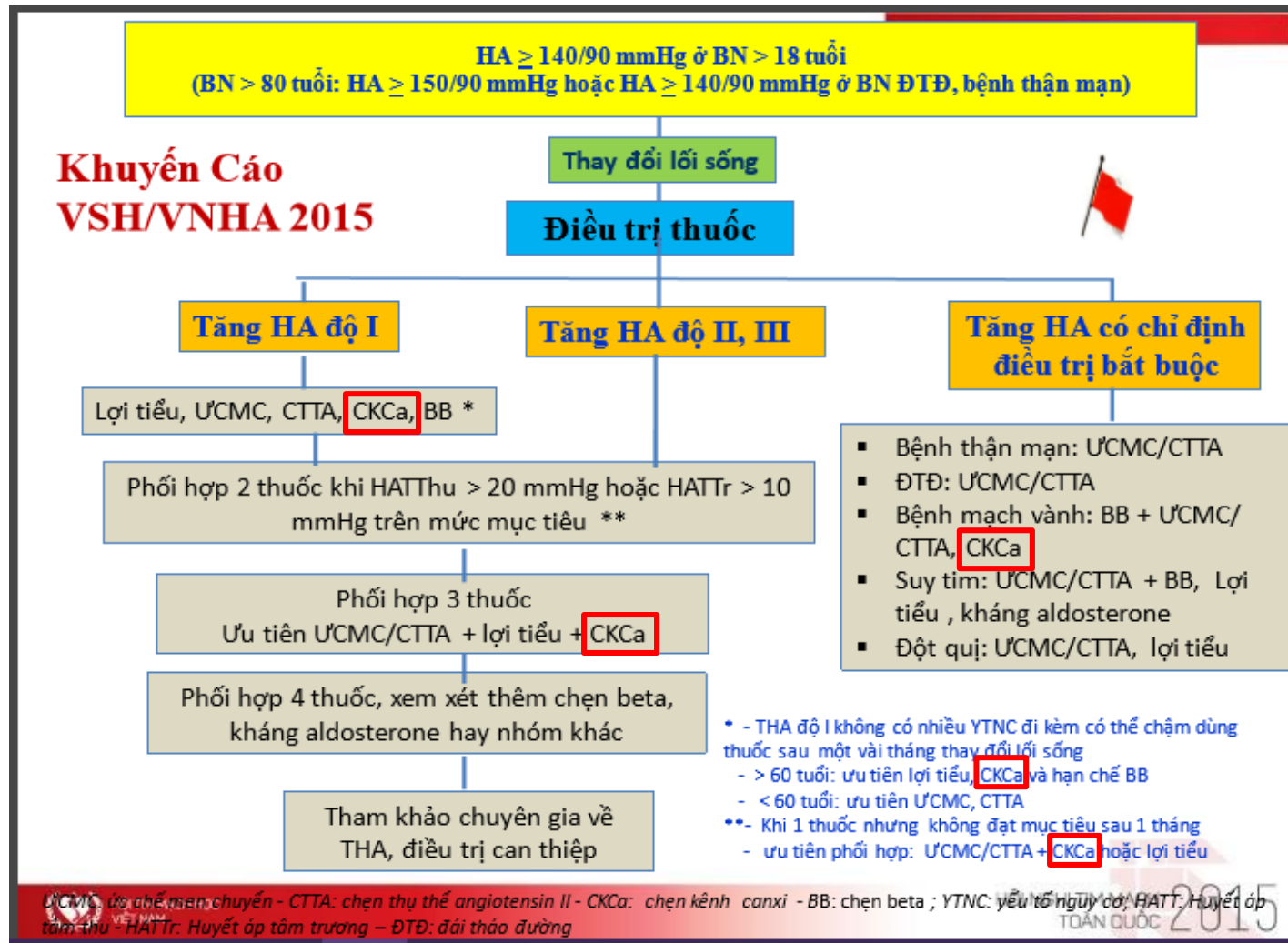
Table 6. Guideline Comparisons of Goal BP and Initial Drug Therapy for Adults With Hypertension

Guideline	Population	Goal BP, mm Hg	Initial Drug Treatment Options
2014 Hypertension guideline	General ≥60 y	<150/90	Nonblack: thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB
	General <60 y	<140/90	Black: thiazide-type diuretic or CCB
	Diabetes	<140/90	Thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB
	CKD	<140/90	ACEI or ARB
ESH/ESC 2013 ³⁷	General nonelderly	<140/90	β-Blocker, diuretic, CCB, ACEI, or ARB
	General elderly <80 y	<150/90	
	General ≥80 y	<150/90	
	Diabetes	<140/85	ACEI or ARB
	CKD no proteinuria	<140/90	ACEI or ARB
CHEP 2013 ³⁸	General <80 y	<140/90	Thiazide, β-blocker (age <60y), ACEI (nonblack), or ARB
	General ≥80 y	<150/90	
	Diabetes	<130/80	ACEI or ARB with additional CVD risk ACEI, ARB, thiazide, or DHPCCB without additional CVD risk
	CKD	<140/90	ACEI or ARB
ADA 2013 ³⁹	Diabetes	<140/80	ACEI or ARB
KDIGO 2012 ⁴⁰	CKD no proteinuria	≤140/90	ACEI or ARB
	CKD + proteinuria	≤130/80	
NICE 2011 ⁴¹	General <80 y	<140/90	<55 y: ACEI or ARB
	General ≥80 y	<150/90	≥55 y or black: CCB
ISHIB 2010 ⁴²	Black, lower risk	<135/85	Diuretic or CCB
	Target organ damage or CVD risk	<130/80	

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

VNHA2015

7. Điều trị tăng huyết áp



THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

7. Điều trị tăng huyết áp



- Được xem một trong những nhóm **thuốc khởi trị đầu tay** tăng huyết áp không có bệnh kèm theo
- Hiệu quả và an toàn **giảm BP** và **giảm nguy cơ CV** dài hạn ở nhiều nhóm bệnh nhân.
- Hạ huyết áp nhưng **không gây tăng lipid máu hoặc kháng insulin**
- Ít gây phản xạ bù giữ nước và ít làm tăng nhịp tim (verapamil, diltiazem)

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

7. Điều trị tăng huyết áp

Người lớn tuổi

- ❑ Một nghiên cứu ở châu Âu (Syst-Eur study) cho **thấy tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong do các biến cố tim mạch giảm đáng kể** ở người lớn tuổi bị tăng huyết áp tâm thu khi được điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide và dihydropyridine tác dụng kéo dài.
- ❑ **Phòng ngừa đột quy** khi sử dụng điều trị tăng huyết áp trên bệnh nhân lớn tuổi

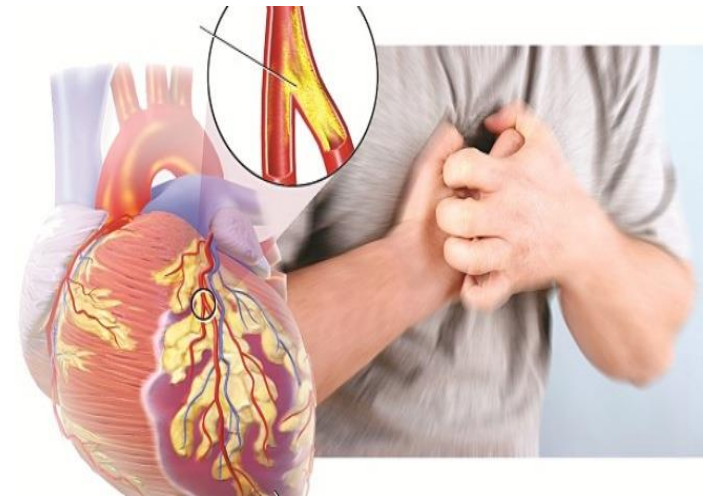


THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

7. Điều trị tăng huyết áp

Bệnh động mạch vành

- ❑ **β -blocker** là thuốc điều trị đầu tay trong đau thắt ngực ổn định và có khả năng làm **giảm huyết áp** cũng như **cải thiện triệu chứng thiếu máu cục bộ** bằng cách làm giảm nhu cầu và tiêu thụ oxy của cơ tim
- ❑ **CCBs** (Verapamil và Diltiazem tác dụng kéo dài) có thể thay thế hoặc sử dụng kèm với β -blocker ở những bệnh nhân này.



THUỐC CHẸN KÊNH CALCI



7. Điều trị tăng huyết áp

Đái tháo đường

- ❑ CCBs giúp kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường
- ❑ **Non-dihydropyridine** (diltiazem và verapamil) có tác dụng **bảo vệ thận tốt hơn** so với dihydropyridine
- ❑ **ACEi và ARBs** là những thuốc đầu tay trong kiểm soát tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường. CCBs và β -blocker là những thuốc có lợi, tuy nhiên vẫn cần được xem xét để thêm vào liệu trình điều trị



THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

7. Điều trị tăng huyết áp

Bệnh thận mạn

- ❑ Theo JNC 8: Trên dân số ≥ 18 tuổi có bệnh thận mạn, khởi trị (hay kết hợp) thuốc hạ áp nên bao gồm ACEi hay ARB để cải thiện kết cục về thận
- ❑ Không có bằng chứng ủng hộ ức chế hệ thống renin-angiotensin cho bệnh nhân trên 75 tuổi
- ❑ Sử dụng ACEi hay ARB có thể có lợi cho bệnh nhân > 75 tuổi nhưng lợi tiểu thiazide hay **CCB cũng có thể là lựa chọn tốt** cho bệnh thận mạn ở mức tuổi này
- ❑ Một số nghiên cứu cho thấy các **Non-DHP** có khả năng giảm hoạt giao cảm và giảm lượng protein niệu bài tiết ở bệnh nhân suy thận mạn.
- ❑ CCB dùng điều trị THA ở bệnh nhân suy thận có thể làm **chậm tiến triển** của suy thận cấp và suy thận mạn.

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

7. Điều trị tăng huyết áp

Tăng huyết áp cấp cứu

- ❑ **Nicardipine 5-15mg/h IV** dùng trong điều trị tăng huyết áp cấp cứu
- ❑ **Nifedipine ngậm dưới lưỡi** làm giảm huyết áp không kiểm soát, tăng nhịp tim phản xạ. Các tác dụng phụ nghiêm trọng được báo cáo bao gồm thiếu máu não cục bộ, nhồi máu cơ tim, block tim và tử vong. Do đó FDA đã cấm sử dụng nifedipine ngậm dưới lưỡi để điều trị tăng huyết áp cấp cứu.

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI



8. Một số chế phẩm sử dụng trên thị trường

Medicine name	Brand names
Amlodipine	Amlostine, Exforge, Istin
Diltiazem	Adizen-SR, Adizem-XL, Diltiazem, Dilzem SR, Dilzem XL, Slozem, Tildiem, Tildiem LA, Tildiem Retard, Viazem XL
Felodopine	Felotens XL, Plendil, Triapin, Triapin Mite, Vascalpha
Isradipine	Prescal
Lacidipine	Motens
Lercanidipine	Zanidip
Nicardipine	Cardene
Nifedipine	Nifedipine Adalat, Adalat LA, Adalat Retard, Beta-Adalat, Coracten SR, Coracten XL, Nifedipress, Tenif, Tensipine
Nisoldipine	Syscor
Verapamil	Securon SR, Tarka, Univer, Verapamil, Verapress

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

8. Một số chế phẩm sử dụng trên thị trường

NIFEDIPINE



Viên nang phóng thích nhanh
10mg

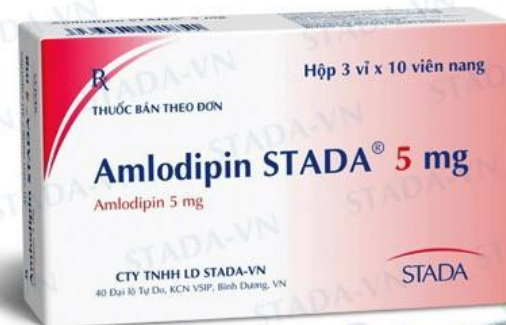


Dạng giải phóng kéo dài Adalat LA
10mg, 30mg, 60 mg, 90 mg

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

8. Một số chế phẩm sử dụng trên thị trường

AMLODIPINE



THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

8. Một số chế phẩm sử dụng trên thị trường

NICARDIPINE

NDC 41616-882-40
NICARDipine
Hydrochloride Injection

WARNING: MUST BE DILUTED
BEFORE INFUSION

Protect from light.
Store in carton until ready to use.


Manufactured at:
Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
Halol-Baroda Highway,
Halol-389 350, Gujarat, India.

25 mg/10 mL
(2.5 mg/mL)

For I.V. Infusion
10 mL ampul
Rx only

GUJ/DRUGS/28/396
Batch No.:
Exp.:

PJLB1436A
PJLB1436A
ISS. 09/2009



THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

8. Một số chế phẩm sử dụng trên thị trường

VERAPAMIL

NDC 0591-0404-01

40 mg

Verapamil Hydrochloride Tablets, USP

W
Actavis



100 Tablets
Rx Only

Each Film-Coated Tablet Contains:
Verapamil Hydrochloride,
USP 40 mg

Dispense in a tight, light-resistant container with child-resistant closure. Keep this and all medication out of the reach of children.

Usual Dosage: See insert for full prescribing information.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F) [See USP Controlled Room Temperature].

Manufactured by:
Watson Pharma Private Limited
Verna, Salcette Goa 403 722 INDIA

Distributed by:
Actavis Pharma, Inc.
Parsippany, NJ 07054 USA Rev. 11/14
Code No. GO/DRUGS/741 199453-1

LOT/EXP. BELOW



3 05910 40401 7

THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

8. Một số chế phẩm sử dụng trên thị trường

DILTIAZEM



TỔNG KẾT

Table 1. Various Effects of the Calcium Antagonists Subgroups

Effect	Class and Drug		
	Phenylalkylamines: Verapamil	Benzothiazepines: Diltiazem	Dihydropyridines: Nifedipine
Vasoselectivity	+	++	+++*
α -Antagonism	-	-	+
Natriuresis	+/-	+/-	++
Sympathetic activation	+	++	+++†
Insulin sensitivity	Neutral	Neutral	Decreased
Cardiac effects			
Negative inotropic effect	+++	++	+‡
Heart rate acceleration	-	-	++†
LVM reduction	+++	++	++
Conduction system	+++	++	+
Renal effects			
Albuminuria	Decreased	Decreased	Increased(?)
Combination with β -blocker	-	-	+

Abbreviation: LVM, left ventricular mass.

*Drugs of the second and third generations are more vasoselective.

†Drugs of the third generation (lacidipine and lercanidipine) have less sympathetic activation.

‡Drugs of the second and third generations have less negative inotropic effect.



CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1

Thuốc được dùng để chống loạn nhịp (chủ yếu là nhịp nhanh nhĩ):

A. Verapamil

B. Diltiazem

C. Nifedipine

D. A và B

E. A và C

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

2

Các thuốc dưới đây có tác dụng giãn mạch, thông qua đáp ứng thần kinh giao cảm biểu hiện trên lâm sàng có tăng nhịp tim phản xạ, **ngoại trừ:**

- A. Nifedipine
- B. Amlodipine
- C. Verapamil
- D. Diltiazem
- E. A và B

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

3

Verapamil có những đặc điểm dưới đây, ngoại trừ:

A. Táo bón là tác dụng phụ đặc trưng

B. Chống chỉ định trong suy tim

C. Verapamil chuyển hóa mạnh qua gan lần đầu

D. Verapamil làm giảm sự nhạy cảm của các mô với Insulin

E. Tác dụng chọn lọc trên tim

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

4

Khác với DHPs, nhóm Non-DHPs có những đặc điểm sau, **ngoại trừ**:

- A. Ngoài kênh calci type L, non-DHPs còn phong bế kênh calci type T trên tim
- B. Chống chỉ định trong trường hợp block nhĩ thất
- C. Non-DHPs bảo vệ thận tốt hơn DHPs
- D. Non-DHPs hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm nhiều hơn DHPs
- E. Non-DHPs tăng cường tác dụng của beta-blockers trên tim

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

5

Thuốc nào dưới đây được sử dụng để làm giảm co thắt mạch máu não sau xuất huyết dưới màng nhện:

A. Nifedipine

B. Amlodipine

C. Nimodipine

D. Verapamil

E. Diltiazem

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

6

Câu nào sau đây không đúng:

- A. CCBs có thể dùng để điều trị tăng huyết áp tâm thu đơn độc ở người lớn tuổi
- B. CCBs có khả năng phòng ngừa đột quỵ khi sử dụng điều trị tăng huyết áp trên bệnh nhân lớn tuổi
- C. Không cần giảm liều CCBs ở những bệnh nhân suy gan
- D. Non-DHP ít làm tăng phản xạ bù nước
- E. Bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp được khuyến cáo nên dùng CCBs và thiazide thay cho ACEi và ARB

PHÂN TÍCH CA LÂM SÀNG

PHỤ NGOẠI VI DO THUỐC





THÔNG TIN BỆNH NHÂN

- Họ và tên: Nguyễn Văn A
- Giới tính: Nam
- Tuổi: 68
- Nghề nghiệp: cán bộ đã về hưu, hiện đang sống với con cháu

Lí do khám bệnh:

Trong một đợt khám sức khỏe định kì vào tháng trước, kết quả đo HA của bệnh nhân là **150/90 mmHg**.

Hôm nay bệnh nhân đến khám theo lịch hẹn của bác sĩ.

THÔNG TIN BỆNH NHÂN

- ❑ **Tiền sử bệnh:** Bệnh nhân bị viêm khớp đã nhiều năm
- ❑ **Tiền sử gia đình:** Bố từng bị tăng huyết áp, đã mất
- ❑ **Tiền sử dị ứng:** Không rõ
- ❑ **Tiền sử dùng thuốc:** Ibuprofen 400mg×3 lần/ngày (khi đau khớp)
- ❑ **Lối sống:**
 - ✓ Nghiện thuốc lá: 10 điếu/ngày (hút thuốc đã 10 năm)
 - ✓ Rượu: thỉnh thoảng uống 1-2 ly nhỏ
 - ✓ Ít vận động thể chất
 - ✓ Thích ăn mặn

KHÁM XÉT

Nhiệt độ: 37°C

Mạch: đều, 70 l/p

HA: đo 2 lần, cách nhau 30 phút

- lần 1: **158/92 mmHg**
- lần 2: **157/92 mmHg**

Cân nặng: 80 kg

Chiều cao: 1.62 m

CẬN LÂM SÀNG

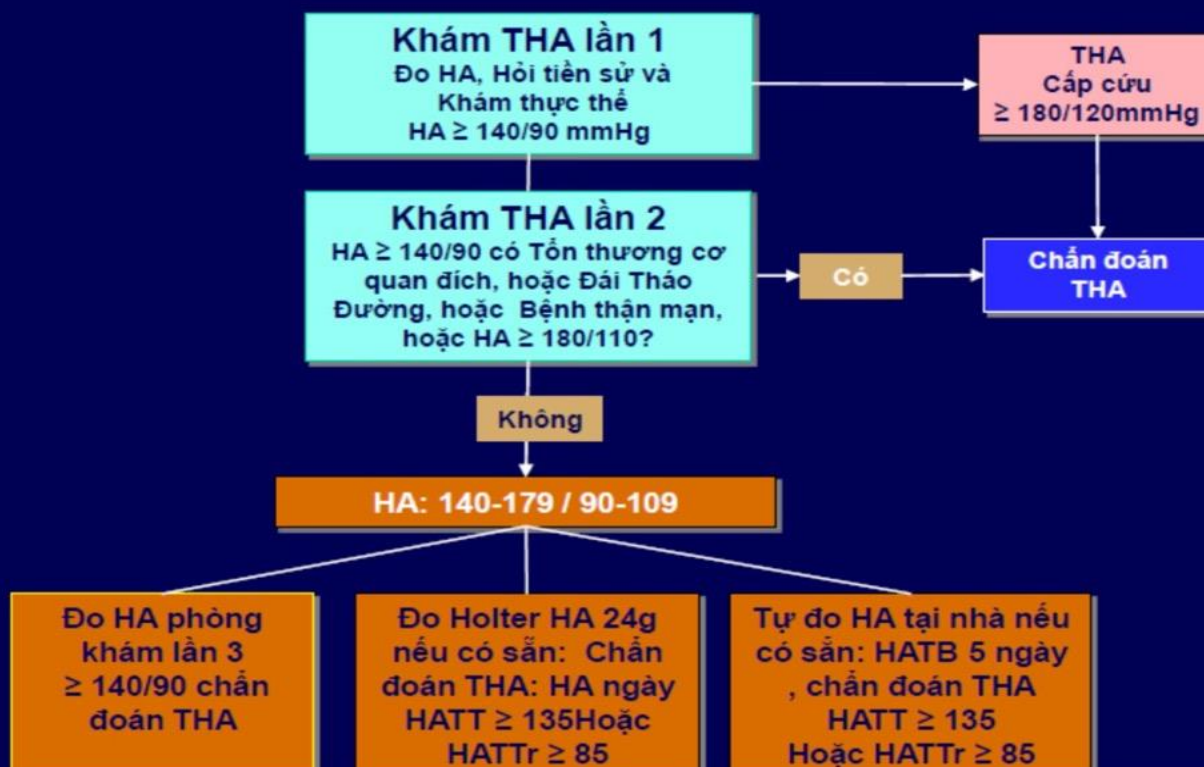
- HDL-C: **1.49** (Bt: ≥ 1.68 mmol/L)
- Triglycerid: **2.54** (Bt: 0.46 – 1.88 mmol/L)

Khám thực thể và các xét nghiệm khác: bình thường



Đã đủ cơ sở để chẩn đoán xác định bệnh nhân bị tăng huyết áp hay chưa?

Phác đồ chẩn đoán THA





Phân tầng nguy cơ tim mạch và
hướng điều trị cho bệnh nhân?

PHÂN ĐỘ TĂNG HUYẾT ÁP

Phân loại	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
HA tối ưu	<120	<80
HA bình thường	<130	<85
HA bình thường cao	130-139	85-89
THA độ 1 (nhẹ)	140-159	90-99
THA độ 2 (trung bình)	160-179	100-109
THA độ 3 (nặng)	≥180	≥110
THA tâm thu đơn độc	≥140	<90

Tiền tăng huyết áp: Kết hợp HA bình thường và bình thường cao, nghĩa là HATT từ 120 - 139 mmHg và HATTr từ 80 - 89 mmHg.

Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh

Yếu tố nguy cơ về BTM	Tổn thương cơ quan đích	Đái tháo đường	Bệnh tim thực thể hoặc bệnh thận
<p>Giới nam Tuổi (≥ 55 tuổi ở nam, ≥ 65 tuổi ở nữ). Hút thuốc. Rối loạn lipid máu: - CT > 4.9 mmol/l (190 mg/dl) và/hoặc - LDL-C > 3.0 mmol/l (115mg/dl) và/hoặc - HDL-C < 1.0 mmol/l (40 mg/dl) ở nam , < 1.2 mmol/l (46 mg/dl) ở nữ, và/hoặc - TG > 1.7 mmol/l (150 mg/dl). Đường máu khi đói bất thường. Béo phì Béo bụng. Tiền sử gia đình có người bị bệnh tim mạch sớm (< 55 tuổi với nam và < 65 với nữ)</p>	<p>Yếu tố nguy cơ về bệnh tim mạch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Giới nam ▪ 68 tuổi ▪ Rối loạn lipid máu ▪ Béo phì độ 1 ▪ Bối cảnh bị tăng huyết áp 	<p>Tổn thương cơ quan đích không có triệu chứng</p> <p>Hiệu áp: > 60mmHg</p>	<p>não: nhồi máu yết não, TBMN vành: đau thắt T; tái tưới máu vành hoặc cầu ao gồm suy tim ít trái bào tồn. hi dưới có triệu</p> <p>- CKD giai đoạn 4 (MLCT < 30 ml/ph/1.73 m²) Protein niệu > 300 mg/24 giờ. - Bệnh võng mạc tiến triển: xuất huyết hoặc tiết, phù gai thị</p>

Phân Tầng Nguy Cơ Tim mạch

Những yếu tố nguy cơ, tổn thương cơ quan và bệnh cảnh lâm sàng	Bình thường cao HATT :130-139 hoặc HATTr: 85-89 mmHg	THA ĐỘ 1 HATT: 140-159 hoặc HATTr: 90-99 mmHg	THA ĐỘ 2. HATT: 160-179 hoặc HATTr :100-109 mmHg	THA ĐỘ 3. HA \geq 180 /110 mmHg
Không có yếu tố nguy cơ		Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
Có 1-2 yếu tố nguy cơ	Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ trung bình đến cao	Nguy cơ cao
Có \geq 3 yếu tố nguy cơ, 	Nguy cơ thấp đến trung bình	Nguy cơ trung bình đến cao	Nguy cơ cao	Nguy cơ cao
Tổn thương cơ quan đích, Bệnh thận mạn đđ 3 hoặc Đái tháo đường	Nguy cơ trung bình đến cao	Nguy cơ cao	Nguy cơ cao	Nguy cơ cao đến rất cao
Bệnh Tim Mạch có triệu chứng, Bệnh Thận Mạn đđ \geq 4 đi kèm hoặc ĐTDĐ có TTCQ đích/ nhiều YTNC	Nguy cơ rất cao	Nguy cơ rất cao	Nguy cơ rất cao	Nguy cơ rất cao

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF	• No BP Intervention	• Lifestyle changes for several months • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
1–2 RF	• Lifestyle changes • No BP Intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
≥3 RF	• Lifestyle changes • No BP Intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
OD, CKD stage 3 or diabetes	• Lifestyle changes • No BP Intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
Symptomatic CVD, CKD stage ≥4 or diabetes with OD/RFs	• Lifestyle changes • No BP Intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

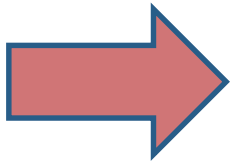
FIGURE 2 Initiation of lifestyle changes and antihypertensive drug treatment. Targets of treatment are also indicated. Colours are as in Figure 1. Consult Section 6.6 for evidence that, in patients with diabetes, the optimal DBP target is between 80 and 85 mmHg. In the high normal BP range, drug treatment should be considered in the presence of a raised out-of-office BP (masked hypertension). Consult section 4.2.4 for lack of evidence in favour of drug treatment in young individuals with isolated systolic hypertension.



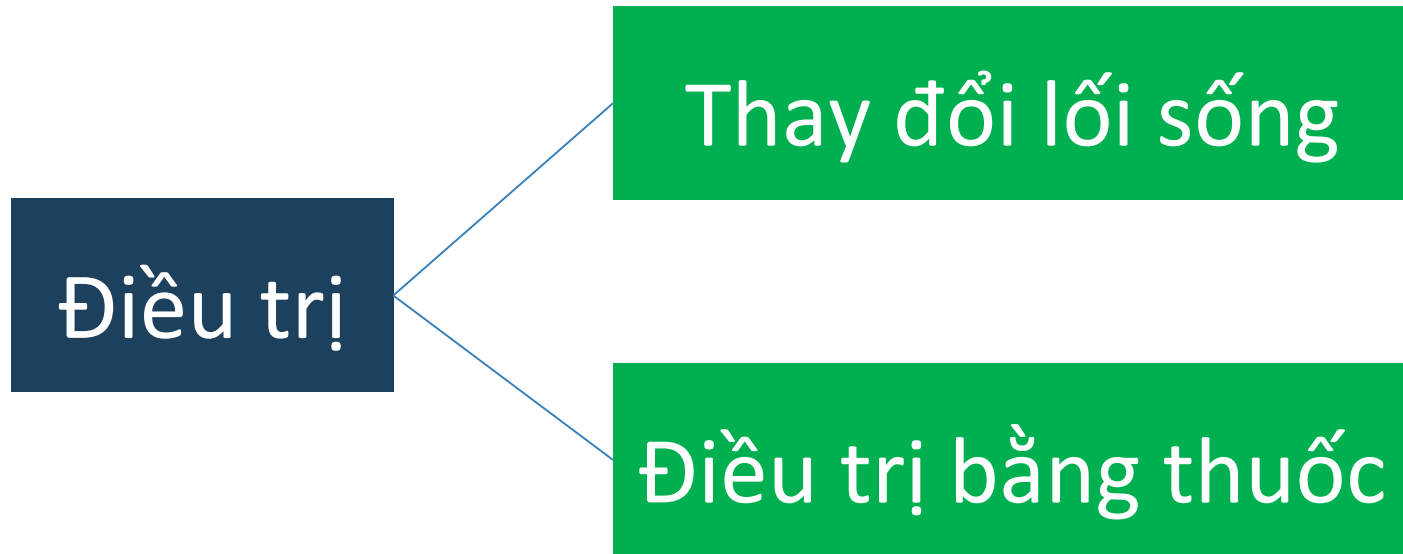
Lựa chọn huyết áp mục tiêu cho bệnh nhân?

Blood pressure target levels cited by each guideline across general and special populations [3–11]

Population	Target BP (SBP/DBP mmHg)	Guidelines
General	<140/90	All ^a
Elderly		
≥60 years	<150/90	JNC 8
≥65 years	<150/90	China
≥80 years	<150/90	ASH/ISH, ESH/ESC, France, NICE, CHEP
Diabetes		
	<130/80	CHEP, China, Taiwan
	<140/85	ESH/ESC
CKD	<130/80	China, Taiwan, ESH/ESC ^b
Other high-risk patients e.g., with coronary disease, history of stroke	<130/80	Taiwan, China ^c



Huyết áp mục tiêu: < 150/90 mmHg





Hãy đưa ra lời khuyên cho bệnh nhân để làm giảm các yếu tố nguy cơ tim mạch?



Khởi trị bằng thuốc nào?

VSH/VNHA 2015

HA \geq 140/90 mmHg ở BN $>$ 18 tuổi
(BN $>$ 80 tuổi: HA \geq 150/90 mmHg hoặc HA \geq 140/90 mmHg ở BN ĐTĐ, bệnh thận mạn)

Khuyến Cáo VSH/VNHA 2015

Thay đổi lối sống

Điều trị thuốc

Tăng HA độ I

Tăng HA độ II, III

Lợi tiểu, ƯCMC, CTTA, CKCa, BB *

Phối hợp 2 thuốc khi HATThu $>$ 20 mmHg hoặc HATTr $>$ 10 mmHg trên mức mục tiêu **

Phối hợp 3 thuốc
Ưu tiên ƯCMC/CTTA + Lợi tiểu + CKCa

Phối hợp 4 thuốc, xem xét thêm chọn beta, kháng aldosterone hay nhóm khác

Tham khảo chuyên gia về THA, điều trị can thiệp

- Bệnh th
- ĐTĐ: Ư
- Bệnh m
- Suy tim
- tiểu, kh
- Đột qu

* - THA độ I không có nhiều Y thuốc sau một vài tháng thay
- $>$ 60 tuổi: ưu tiên lợi tiểu,
- $<$ 60 tuổi: ưu tiên ƯCMC

Chọn Lựa Thuốc THA

THA đơn thuần, không có tình huống lâm sàng đi kèm

Loại bệnh nhân	Thuốc đầu tiên* nhưng xem xét ưu tiên	Thêm thuốc thứ 2 nếu cần đạt HA $<$ 140/90 mmHg	Thêm thuốc thứ 3 cần đạt HA $<$ 140/90 mmHg**
THA $<$ 60 tuổi	CTTA/ ƯCMC	CKCa hoặc thiazide	CKCa + ƯCMC/CTTA + lợi tiểu thiazide
THA $>$ 60 tuổi	CKCa hoặc thiazide (mặc dù ƯCMC/CTTA cũng thường hiệu quả)	CTTA/ƯCMC (hoặc CKCa hoặc thiazide, nếu ƯCMC/CTTA đã sử dụng đầu tiên)	CKCa + ƯCMC/CTTA + lợi tiểu thiazide

*Chọn 1 trong 5 nhóm: ƯCMC, CTTA, CKCa, BB, Lợi tiểu thiazide
** Không đạt mục tiêu phối hợp 4 thuốc: xem xét thêm chọn beta, kháng aldosterone hay nhóm khác (giãn mạch, chọn alpha, kháng alpha trung ương...)
CKCa: chặn kênh Canxi; ƯCMC: ức chế men chuyển; CTTA: chặn thụ thể angiotensin II; BB: chặn beta

Khởi trị: Amlodipine 5mg, 1 lần vào buổi sáng

ƯCMC: ức chế men chuyển - CTTA: chặn thụ thể angiotensin II - CKCa: chặn kênh Canxi - BB: chặn thụ thể beta - Lợi tiểu thiazide - HATTr: Huyết áp tâm trương - ĐTĐ: đái tháo đường

MỘT THÁNG SAU BỆNH NHÂN ĐI TÁI KHÁM

- HA: **150/90 mmHg**
- Bệnh nhân than phiền dạo gần đây cảm thấy chân của mình trở nên nặng nề hơn. Đến hôm nay thì phần cổ chân có vẻ bị phù to hơn. Phù mềm, ấn lõm.



Nguyên nhân gây phù?

Cơ chế gây phù?

Yếu tố nguy cơ?

Hướng xử lý?

Nguyên nhân gây phù?

Phù ngoại vi liên quan đến sử dụng CCB thường xảy ra ở nhóm **Dihydropyridin (DHP)**, điển hình là **amlodipin** hơn là nhóm Non- Dihydropyridin (Non-DHP) – Verapamil và Diltiazem.^[1]

Cơ chế gây phù?

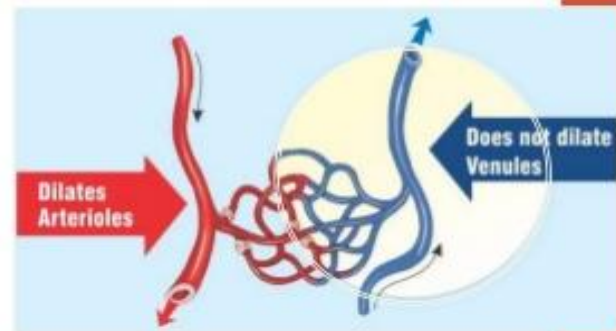
CCB induced pedal edema : Mechanism

Amlodipine dilates only arterioles
(and not the venules)

Increased capillary pressure
and capillary permeability

Expulsion of fluid into
the surrounding tissue

Pedal edema



Yếu tố nguy cơ?

YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY PHÙ^[1]

- Tư thế đứng thẳng quá lâu
- Nữ giới
- Tuổi cao
- Béo phì



Hướng xử lý?

A. Giảm liều amlodipine

B. Ngưng dùng amlodipine, đổi sang thuốc khác

C. Phối hợp amlodipine với một thuốc khác

D. Các biện pháp không dùng thuốc

Giải pháp A. Giảm liều amlodipine

Phù gây ra do amlodipine phụ thuộc vào liều dùng

- Giảm liều sẽ giảm phù.^[1]

Giải pháp B. Ngưng dùng amlodipine, đổi thuốc khác

Chuyển sang dùng một loại CCB khác:

- Non-DHP CCB: Verapamil, diltiazem.
- Cilnidipin (DHP thế hệ 4) làm giãn cả động mạch và tĩnh mạch, ít gây phù hơn.^[1]

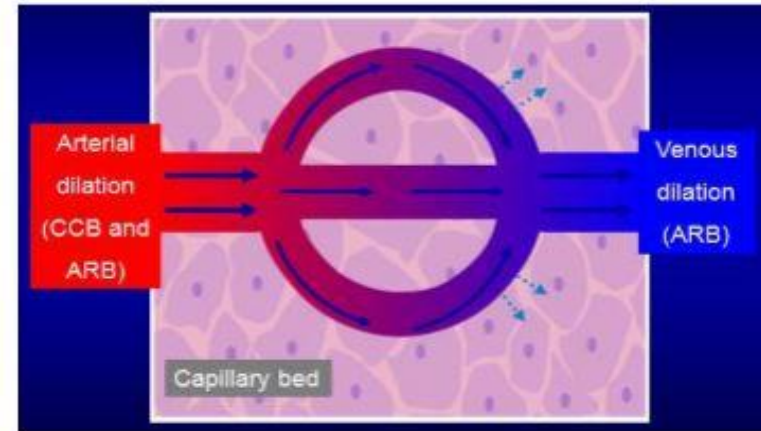
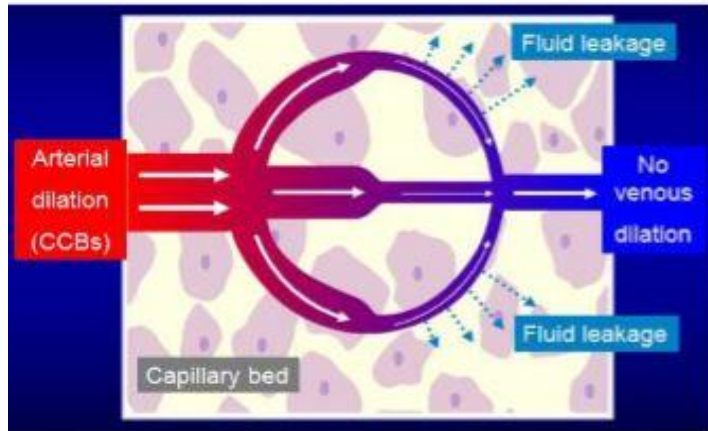
Chuyển sang dùng một thuốc khác trong nhóm thuốc đầu tay theo khuyến cáo: ACEI/ARB, Thiazide

Giải pháp C. Phối hợp amlodipine với một thuốc khác

Amlodipin + Lợi tiểu: phù chân gây ra do CCB không liên quan đến tình trạng giữ muối nước. Do đó không nên phối hợp với thuốc lợi tiểu để giảm phù.^[1]

Amlodipine + Thuốc giãn mạch (Nitrat, ACEI/ARB). Tuy nhiên, ACEI/ARB được ưu tiên lựa chọn hơn.^[2]

Phối hợp ARB/CCB làm giảm tác dụng phù ngoại vi của CCB



White et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;39:43–48; Gustaffson. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10:S121–S131; Messerli et al. *Am J Cardiol.* 2000;86:1182–1187.

D. Các biện pháp không dùng thuốc

Kê c

Thư

ngồ

Sử c

hế,

WIDE ANTI SLIP BAND
COMFORT & SUPPORT

GRADUATED COMPRESSION
REFRESHES YOUR LEGS

TEAR RESISTANT
DURABLE, LONG LASTING

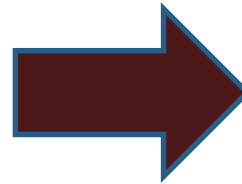
OPEN TOE STYLE
SUITS ALL FOOTWEAR



Trong trường hợp của bệnh nhân,
lựa chọn giải pháp nào?

HA trong lần tái khám (sau 1 tháng điều trị): 150/90 mmHg

➤ HA chưa được kiểm soát tốt

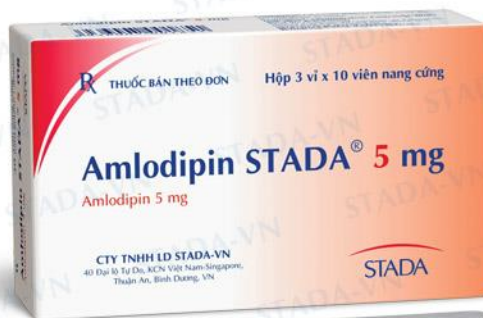


**PHỐI HỢP
CCB +
ACEI/ARB**

Phù ngoại vi do Amlodipin

Dùng các viên thuốc riêng lẻ

Dùng viên thuốc phối hợp cố định liều





THANK YOU!