

Thuốc Điều Trị Bệnh Alzheimer (Medications for Alzheimer's Disease)

Giang N. Trinh, D.Ph., R.Ph.

Bệnh Alzheimer (AD) giữ một tầm quan trọng cao trong vấn đề y tế công cộng khi mà lớp dân chúng tới tuổi già càng ngày càng gia tăng. Vì vậy những can thiệp để làm trì hoãn tiến trình của các triệu chứng bệnh sẽ có ảnh hưởng đáng kể về sức khỏe cộng đồng. Tài liệu cho ước lượng rằng tới năm 2025 sẽ có 14 triệu người mắc bệnh Alzheimer và trong số đó phần lớn sẽ cần sự giúp đỡ trong đời sống thường ngày.

Sa sút trí tuệ (dementia) là một bệnh não hữu cơ do rối loạn tiến trình trí tuệ. Bệnh AD là hình thức sa sút trí tuệ ở người lớn tuổi, bệnh này có đặc điểm làm rối loạn trí nhớ, thay đổi nhân cách, hư hỏng trong chăm sóc cá nhân, khả năng lý luận bị hư hại và mất định hướng do phần não kiểm soát suy nghĩ, trí nhớ và ngôn ngữ bị thoái hóa. Nguyên nhân vẫn chưa được biết đến.

Khoa học gia phỏng đoán có cỡ 4 triệu người Mỹ mắc bệnh này, bệnh bắt đầu từ tuổi 60 trở lên. Khoảng 3 % đàn ông và đàn bà trong cỡ tuổi 65 đến 74 bị AD, và một nửa những người cỡ tuổi 85 trở lên mắc bệnh này, tuy nhiên AD không phải là bệnh bình thường của người già.

Bệnh Alzheimer mang tên Bác sĩ người Đức Alois Alzheimer sau khi vị Bác sĩ này khám phá ra sự thay đổi mô não của một người đàn bà chết vì bệnh thần kinh rất bất thường. BS Alzheimer thấy những mảng amyloid (amyloid plaques) bất thường và những nhóm mô xơ sợi nguyên thần kinh cuộn rối (neurofibrillary tangles) trong não. Những mảng và những xơ cuộn rối này trong não hiện nay được coi là điểm chính của bệnh AD. Ngoài ra sự mất mát một số thần kinh trong não quan trọng cho trí nhớ và khả năng tinh thần cùng mực độ chất hóa học chuyên biệt cũng suy giảm.

Bệnh AD tiến triển chậm chạp hay nhanh chóng tùy thuộc từng cá nhân, trung bình bệnh nhân bị AD sống từ 8 đến 10 năm sau khi bệnh phát hiện ra. Đôi khi bệnh có thể kéo dài đến 20 năm.

Dược phẩm chỉ có thể giúp ngăn ngừa triệu chứng cho bệnh khỏi trở nên nặng hơn nhưng không thể chữa được bệnh. Ngoài ra một số những thuốc có thể kiểm soát được những triệu chứng tập tính như mất ngủ, phiền động, đi lang thang, lo lắng, và trầm cảm. Trị liệu những triệu chứng này làm bệnh nhân được thoải mái hơn và dễ dàng cho những người chăm sóc họ hơn.

Hiện nay có rất nhiều loại nghiên cứu thử nghiệm khác nhau với mục đích để tìm ra thuốc chữa trị thêm được AD từ NSAIDs đến vitamin E và dược thảo.

Như trên đã đề cập, hiện nay bệnh Alzheimer chưa có thể chữa trị được có hiệu quả, do đó sự điều trị chú trọng vào cách làm trì hoãn sự tiến triển của triệu chứng bệnh. Bài viết này chú trọng đến những dược phẩm có mặt trên thị trường Mỹ dùng điều trị bệnh Alzheimer.

Sự thiếu hụt choline thường xảy ra sớm trong bệnh trình và những thuốc làm tăng năng chức choline sẽ gia tăng cơ năng nhận thức hoặc làm chậm sự suy giảm của bệnh. Một vài thuốc ức chế cholinesterase đã được chứng tỏ qua thử nghiệm là duy trì được hoặc làm khả quan hơn những hoạt động hàng ngày khi bệnh nhẹ hoặc trung bình và có tác dụng có lợi cho những triệu chứng và làm trì hoãn sự nhập viện dưỡng lão.

Bốn loại thuốc tacrine (Cognex), donepezil (Aricept), rivastigmine (Exelon), và galantamine (Reminyl) đã được Cơ Quan Quản Trị Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) công nhận và có mặt trên thị trường. Tác dụng của những thuốc này là làm chậm sự tiến triển triệu chứng của bệnh AD, ví dụ như cơ năng nhận thức sẽ được khả quan hơn hay được quân bình và sự suy giảm sẽ chậm lại trong một thời gian trước khi các triệu chứng tiến triển thêm.

Một loại thuốc mới hơn thuộc loại đối kháng thụ thể NMDA có tên là memantine (Namenda) đã có mặt trên thị trường Mỹ từ tháng 10 năm 2003, chỉ định dùng trị sa sút trí tuệ từ trung bình tới trầm trọng gây nên bởi bệnh Alzheimer.

Lý do kinh tế của điều trị

Bệnh AD là một bệnh tốn tiền nhiều đứng hàng thứ ba sau bệnh tim và bệnh ung thư. Để có thể ước lượng được những giảm thiểu tổn kém của sự điều trị, cần phải có một căn bản để so sánh, như sự kéo dài của bệnh, sự tiến triển và những chi phí. Nhiều cuộc nghiên cứu thử nghiệm đã xác định những điểm quan trọng như ước lượng thời gian nhập viện dưỡng lão tới khi mệnh chung. Những điều ước đoán mạnh nhất của sự nhập viện dưỡng lão là độ nặng của cơn điên loạn, thái độ phá phách (disruptive behavior) và chúng không kèm được tiêu tiện có ảnh hưởng nhiều đến sự tùy thuộc/trông cậy vào người săn sóc sức khỏe trong những hoạt động hàng ngày.

Thuốc điều trị bệnh Alzheimer

Thuốc áp chế cholinesterase

Tacrine (Cognex, Park-Davis)

Tacrine là thuốc áp chế cholinesterase đầu tiên được công nhận để chữa bệnh Alzheimer (1993) và là thuốc mà phần lớn các cuộc nghiên cứu về lợi ích kinh tế của việc chữa trị được căn cứ trên. Khoảng 5% tới 10% bệnh nhân dùng liều cao tacrine được hưởng lợi trong 6 tháng hay hơn nữa. Tuy nhiên có nhiều bất lợi khi dùng liều cao.

Phản ứng phụ đáng kể nhất là độc tính đối với gan (trong 2,000 bệnh nhân, 49% có thử nghiệm transaminases cao và trong số đó có 25% có mức độ cao 3 lần hơn mức độ bình

thường). Trong cuộc nghiên cứu kéo dài 30 tuần, chỉ có 27% bệnh nhân dùng liều cao (180mg mỗi ngày) hoàn tất cuộc nghiên cứu, số bệnh nhân bỏ cuộc do sự tăng transaminases không gây triệu chứng và những khó chịu về tiêu hóa.

Tacrine thường có tương tác thuốc với theophylline và cimetidine vì nó được chuyển hóa bằng enzyme P 450. Khi dùng tacrine phải uống ngày 4 lần ít nhất một giờ trước khi ăn vì thức ăn làm giảm hoạt tính từ 30% tới 40%.

Liều bình thường 10 mg ngày bốn lần, có thể tăng liều dần dần cứ bốn tuần cho đến khi đạt mức tối đa là 40 mg ngày 4 lần. Khi uống thuốc này cần phải theo dõi chức năng của gan. Nếu ALT/SGPT cao bằng hay hơn gấp ba lần thông số chỉ định bình thường thì phải ngưng thuốc. Nếu bệnh vàng da phát hiện hay với bệnh nhân có bilirubin > 3 mg/dL thì bệnh nhân không thể dùng thuốc này.

Donepezil (Aricept, Elsa/Pfizer)

Donepezil là thuốc ức chế cholinesterase thứ 2 được công nhận để chữa trị bệnh Alzheimer tại Hoa Kỳ (1996). Nó có một số lợi ích trên phương diện lý thuyết và thực hành hơn tacrine. Thời gian bán thải của donepezil dài từ 70 tới 80 giờ nên thuốc này có lợi điểm chỉ cần dùng một liều mỗi ngày, ngoài ra nó có ít phản ứng phụ. Khác hơn tacrine, nó không có độc tính với gan và không đòi hỏi thử nghiệm gan. Hơn nữa những tương tác đáng kể với thuốc khác ít xảy ra. Tuy nhiên nó có thể có tương tác với những thuốc xử dụng có cùng một lối chuyển hóa như phenytoin, carbamazepine, dexamethasone, rifampin và phenobarbital, ketoconazole và quinidine đã được chứng minh là ngăn chặn sự chuyển hóa của donepezil trong phòng thí nghiệm. Donepezil không có tương tác thuốc với theophylline, cimetidine, warfarin và digoxin. Nó có thể làm chậm nhịp tim, đặc biệt đối với những bệnh nhân có những xáo trộn về sự truyền dẫn trong tim. Đôi khi bệnh nhân có thể ngất xỉu khi dùng thuốc này.

Liều bình thường ban đầu là 5 mg ngày một lần, có thể tăng lên 10mg sau 4 đến 6 tuần lễ. Nên tránh gia tăng liều một cách mau chóng vì sẽ làm tăng phản ứng phụ gồm có buồn nôn, ói mửa, mất ngủ, mệt mỏi, chóng mặt, ăn mất ngon, v.v... Ngưng thuốc bất thần không gây nên phản ứng ngoài ý muốn nhưng kết quả giảm dần đi trong 6 tuần.

Rivastigmine (Exelon, Novartis)

Thuốc Exelon có mặt trên thị trường từ tháng 4 năm 2000 (4/21/2000).

Rivastigmine không những ức chế acetyl cholinesterase (AChE) mà còn ức chế butyryl cholinesterase (BuChE). Cơ chế chưa rõ rệt, có thử nghiệm cho biết hoạt động của AChE giảm bớt trong một vài vùng ở não và hoạt động của BuChE gia tăng ở những vùng đó. Sự gia tăng của BuChE cao hơn ở những vùng của não liên quan đến tìm hiểu, trí nhớ, tập tính (behavior), và phản ứng xúc cảm.

Liều bình thường của rivastigmine lúc ban đầu là 1.5 mg ngày hai lần, sau đó liều có thể tăng dần mỗi hai tuần đến mức tối đa là 12 mg một ngày.

Những phản ứng phụ thông thường nhất của thuốc theo dữ kiện thâu thập được trên 3,000 bệnh nhân. Trong giai đoạn duy trì dùng liều caorivastigmine (6-12mg) phản ứng phụ là buồn nôn (20%), ói mửa (16%), chóng mặt (14%). Rivastigmine có tác dụng kéo dài (khoảng 10 giờ) nhưng thời gian bán thải trong huyết thanh ngắn (độ 2 giờ).

Liều công hiệu nhất là ngày 2 lần (từ 6 tới 12 mg). Một điều quan trọng đã được nêu lên: những người lớn tuổi đôi khi cần giải phẫu khẩn cấp và sự ức chế lâu dài acetylcholinesterase (như đối với donepezil) có thể gây trở ngại khi dùng phẫu thuật cấp cứu. Tuy nhiên cơ chế của rivastigmine có thể đảo ngược lại được và ngưng thuốc sẽ giúp phục hồi cơ năng AchE trong vòng 24 giờ. Không có sự tương tác giữa các thứ thuốc mà người lớn tuổi hay dùng: thuốc trị ói mửa, thuốc kháng acid, thuốc kháng beta, thuốc ngăn chặn calcium, thuốc trị bệnh tiểu đường, thuốc trị cao huyết áp, thuốc trợ tim, thuốc trị cơn đau tim, thuốc kháng viêm, kích thích tố nữ, thuốc trị đau nhức và thuốc kháng histamine.

Khác với tacrine và donepezil, rivastigmine không bị chuyển hóa bởi điều tố cytochrome P 450; vì vậy những tác dụng tương tác lâm sàng đáng kể không xảy ra. Nó không có độc tính với gan và không đòi hỏi phải theo dõi phản ứng gan vừa tồn kém vừa bất tiện như đối với tacrine.

Galantamine (Reminyl, Janssen)

Thuốc được FDA công nhận ngày 28 February 2001. Cơ chế tác dụng cũng không được biết rõ. Galantamine một sản phẩm của củ daffodil, *Narcissus pseudonarcissus*, là một alkaloid hạng ba, được coi như có tác dụng tranh đua và áp chế đảo ngược được acetylcholinesterase, và từ đó gia tăng chức năng choline.

Galantamine cũng có những phản ứng phụ thông thường như nôn mửa, tiêu chảy, chán ăn, sút cân, mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ hay bị trầm cảm.

Liều bình thường là 4 mg ngày hai lần uống lúc ăn sáng và bữa ăn chiều, liều có thể tăng dần lên cứ bốn tuần đến mức tối đa là 12 mg ngày hai lần. Nên tránh dùng thuốc này nếu bệnh nhân bị suy thận nặng ($CrCl < 9\text{mL}/\text{min}$) hay suy gan nặng. Phải cẩn thận nếu bệnh nhân bị suyễn hay bệnh tắc nghẹt đường phổi kinh niên (COPD).

Memantine (Namenda, Forest)

Namenda (memantine) là thuốc mới nhất gộp mặt trên thị trường Mỹ từ tháng 10 năm 2003. Đây là thuốc duy nhất thuộc loại chống thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA) dùng để điều trị bệnh Alzheimer. Cơ chế giả định rằng sự kích thích quá độ thụ thể NMDA bởi hoạt động bất bình thường của glutamate có thể giữ một vai trò quan trọng trong bệnh Alzheimer. Namenda cũng được giả định là giúp hoạt tính của thụ thể NMDA cần thiết cho học hỏi và tri thức. Namenda không có chứng cứ là làm giảm được sự thoái hóa thần kinh của bệnh Alzheimer.

Liều ban đầu là 5 mg một ngày, và có thể tăng dần dần lên 5 mg ngày hai lần ít nhất là dùng thuốc sau một tuần, và sau đó có thể tăng lên đến tối đa là 10 mg ngày hai lần. Thuốc có thể uống lúc đói hay no bụng. Với bệnh nhân bị suy thận trung bình, liều nên giảm. Với những bệnh nhân bị suy thận nặng, thuốc chưa được thử nghiệm nên không nên cho dùng. Phản ứng phụ gồm chóng mặt, lảo đảo, nhức đầu, táo bón, ho, làm tăng huyết áp, đau nhức, ớn lạnh, buồn ngủ và ảo giác.

Cập nhật: June 12, 2004.

2- Bệnh Suy Tim Tâm Trương (Diastolic Heart Failure)

Tìm Hiểu Bệnh Suy Tim Tâm Trương

Suy Tim Tâm Trương là triệu chứng suy tim ở bệnh nhân có chức năng tâm thất trái bảo trì (preserved). Nó biểu hiện bởi với tâm thất trái cứng nhắc đáp ứng kém và suy giảm thư giãn, và từ đó gây nên tăng áp lực trong cuối thời kỳ tâm trương. Triệu chứng, định bệnh, và trị liệu với những thuốc thuộc các loại khác nhau được mang lên trong bài viết này.

Suy Tim có ảnh hưởng đến cỡ 4.8 triệu người trong nước Mỹ với chừng 500,000 trường hợp mới khám phá ra hàng năm (1). Đây là bệnh cần nhập viện cao nhất cho bệnh nhân lớn hơn 65 tuổi. Mặc dù việc điều trị đã tiến bộ rất nhiều, tỷ lệ tử vong vẫn rất cao, cỡ 30% đến 40% với bệnh nhân bị bệnh nặng và 5-10% bệnh nhân bị nhẹ có thể chết trong vòng từ 5 đến 10 năm (2).

Nguyên do

Bệnh suy tim có nhiều nguyên do khác nhau như do sự co bóp của tim (suy tim tâm thu/systolic heart failure), hay can thiệp vào khả năng giãn nở của thời kỳ tâm trương (suy tim thời kỳ tâm trương/diastolic heart failure). Những tường trình thu thập qua nhà thương và trong cộng đồng cho thấy từ 1/4 đến 1/2 trong những trường hợp mắc bệnh tim, bệnh nhân vẫn có chức năng tâm thất trái bình thường khi tim co bóp (normal left ventricular systolic function) (3). Suy tim tâm trương với triệu chứng suy yếu chức năng tâm thất trái dẫn đến gia tăng áp lực trong giai đoạn cuối của tâm trương.

Sinh Lý Bệnh (Pathophysiology)

Tâm thu và tâm trương là hai chức năng chính của tim.

Tâm trương là thời gian tim trở lại giai đoạn thư giãn, và cũng là thời gian cho tim truyền dịch (perfusion). Trong thời kỳ tâm trương, sự thay đổi áp lực-thể tích tim xảy ra. Tiến triển thư giãn gồm bốn giai đoạn (phases) nhận định như sau:

Thư giãn đẳng/đồng thể tích (isovolumetric relaxation) từ khi van động mạch chủ (aortic valve) đóng lại đến lúc van hai lá (mitral valve) mở ra. Máu đổ sớm vào tim khi van hai lá mitral mở (early rapid filling).

Diastasis: (thời cuối chu kỳ tim) thời kỳ máu đổ chậm vào tâm thất thời điểm giữa lúc tâm trương (mid-diastole). Máu đổ trễ vào tâm thất từ co bóp tâm nhĩ (late filling of the ventricles from atrial contraction).

Với bệnh nhân bị suy tim do tâm trương biệt cách (isolated diastolic heart failure), tim vẫn có thể đáp ứng được đòi hỏi của biên dưỡng của cơ thể nhưng với một áp suất tâm trương cao hơn. Tâm thất trái cứng nhắc ít đáp ứng và kém đàn hồi. Sự truyền dẫn áp lực cao hơn ở tâm thất trái vào giai đoạn cuối của tâm trương trong tâm thất có thể dẫn đến tụ huyết trong phổi (pulmonary congestion), khó thở, và những triệu chứng khác của suy tim. (4)

Tìm hiểu lý do gây suy tim tâm trương

Suy tim tâm trương là một tiến trình phức tạp ảnh hưởng bởi một số yếu tố gồm cao huyết áp, do thiếu máu cục bộ (ischemia), nhịp tim đập, vận tốc của thư giãn (velocity of relaxation), sự đáp ứng của tim (thí dụ như đàn hồi và cứng nhắc của cơ tim), tim trương lớn, sự phối hợp của mô thành cơ tim.

Cao huyết áp

Cao huyết áp kinh niên là một lý do thường thấy nhất trong bệnh bất bình thường chức năng và suy tim tâm trương. Tình trạng này dẫn đến phì tâm thất trái và tăng số lượng mô liên kết. Cả hai điều kiện này gây nên chức năng cơ tim suy giảm (5). Phì tâm thất có một liên hệ sâu hơn trong áp suất-thể tích tâm trương và sự gia tăng thể tích ở cuối thời kỳ tâm thất trái thư giãn dù nhỏ cũng có thể làm tăng áp suất vào thời kỳ cuối của giai đoạn tâm trương.

Thiếu máu cục bộ (ischemia)

Thư giãn tâm thất liên hệ đến hoạt tính chuyên chở ion calcium vào trong lưới cơ tương (sarcoplasmic reticulum), cho phép phân ly (dissociation) cầu chuyên myosin-actin. Thiếu dưỡng khí làm ngăn cản phân ly do biến đổi sự quân bình tỷ lệ giữa adenosine-triphosphate và adenosine diphosphate. Sự kiện này có thể góp phần vào việc làm chức năng của tâm thất trở nên bất bình thường (6).

Nhịp tim đập

Nhịp tim cho biết thời gian cần thiết cho máu tràn vào tâm thất, luồng máu mạch vành, và thư giãn tâm thất. Tim đập nhanh có ảnh hưởng đến chức năng tâm thất bởi nhiều cơ chế như làm giảm lượng máu tràn vào tâm thất, làm giảm thời gian luồng máu di chuyển, làm tăng lượng oxygen tiêu thụ, và gây nên tâm thất không thư giãn hoàn toàn bởi vì thành tim cứng nhắc không tăng vận tốc thư giãn khi nhịp tim tăng nhanh. Bệnh nhân bị suy tim do tâm thất thường không chịu đựng nổi tim đập nhanh hay thể thao.

Rung tâm nhĩ nhanh (atrial fibrillation)

Bệnh nhân bị suy tim tâm trương có nhiều nguy cơ bị rung tâm nhĩ (7). Khi tâm thất cứng dần, áp suất trong giai đoạn cuối thời kỳ thư giãn tâm thất trở nên cao hơn, tâm nhĩ bị áp chế và gây nên tình trạng rung tâm nhĩ. Sự co rút tâm nhĩ làm triệu chứng suy tim trở nên tệ hại hơn bởi vì bệnh nhân kém chức năng tâm thất thường phải tùy thuộc vào tâm nhĩ đổ máu vào đầy tâm thất trái. Rung tâm nhĩ nhanh cũng có thể làm triệu chứng thêm tệ hại nếu nhịp tâm thất không kiểm soát được.

Máu tải lượng tâm thất (ventricular load)

Vào lúc cuối của tâm thu bình thường, một số máu nhỏ còn lưu lại trong tâm thất trái. Nếu thể tích máu lưu lại này tăng lên, nó sẽ ảnh hưởng đến sự đàn hồi dội trở lại (recoil) bình thường của tim, thư giãn của tim, và phát triển dần dần một áp suất âm giữa tâm thất và tâm nhĩ. Kết quả là máu tràn vào tâm thất lúc ban đầu bị suy giảm.

Tuổi (aging)

Người lớn tuổi thường hay bị bất bình thường thư giãn tâm thất (tâm trương) một phần do tăng lớp tạo keo (collagen), tăng lượng cơ tim, mất bớt sự đàn hồi của cơ sợi. Những điều kiện này làm cho người có chức năng tâm trương bất thường dễ bị ảnh hưởng với cao huyết áp, tim đập nhanh, và rung tâm nhĩ nhanh (8).

Chẩn định bệnh

Những dấu hiệu và triệu chứng của cơ thể trong bệnh suy tim thì không chuyên biệt cho suy tim tâm thu hay tâm trương thí dụ như khó thở, không chịu được khi thể thao, mệt mỏi, yếu và thường là những triệu chứng có thể do từ nhiều điều kiện khác nhau gây nên như bệnh huyết áp, bệnh đường phổi, thiếu máu, tim đập nhanh, nhược tuyến giáp, trầm cảm (depression), tiểu đường và mập phì.

Vì những lý do đó mà sự phân biệt suy tim khi tâm thu (systolic heart failure) với tâm trương rất khó. Suy tim khi tâm thu được định nghĩa như khi phân số tổng xuất tâm thất trái (ejection fraction) thấp hơn 45%; suy tim tâm trương có phân số tổng xuất lớn hơn 45%, nhưng tiêu chuẩn tim bệnh vẫn chưa rõ rệt (9,10).

Căn bản chẩn định tiên khởi là xác định chức năng tim theo bảng sắp loại suy tim của Hội Tim New York, đếm máu toàn phần, lượng glucose và những chất điện ly trong máu, chức năng thận, gan, tuyến giáp, thử nước tiểu, điện đồ tim 12 lead, phim quang tuyến ngực. Sau đó sẽ gửi bệnh nhân đến chuyên môn để chụp vang siêu âm tim (echocardiography).

Hai phương pháp chẩn định và xác định bệnh thông dụng nhất là đặt ống dò vào tim hay thông tim (cardiac catheterization) và đo vang siêu âm tim (echocardiography).

Phương pháp đo vang siêu âm tim (Doppler echocardiography)

Vang siêu âm là phương pháp không xâm nhập được dùng để đo chức năng tâm trương và xác định lại cho đúng là suy tim khi tâm trương mà không phải là suy tâm khi tâm thu với phân số tổng suất (EF) thấp (11). Vang siêu âm tim được coi như tiêu chuẩn vàng để tìm thiếu hụt đàn hồi và máu trào vào tim. Nó cho trực tiếp đo lường áp suất tâm trương.

Vang siêu âm tim dùng để đánh giá đặc tính của luồng máu qua van hai lá (mitral valve) vào tâm thất khi tâm trương. Cao điểm của vận tốc luồng máu trong giai đoạn nhồi máu vào tâm thất sớm (Early wave) và tâm thu (Atrial wave) được đo lường, và tỷ số được tính toán. Trong điều kiện và cơ thể bình thường, vận tốc đẩy máu lúc đầu E wave (Early) thì lớn hơn A wave (Atrial) và tỷ số E cho A là 1.5. Trong giai đoạn mới bị suy giảm chức năng tâm trương vì tim không còn đàn hồi như bình thường nên tỷ số này giảm xuống dưới 1.0 (<1). Khi chức năng tâm trương càng lúc càng tệ hơn, và áp suất trong tâm thất trái trong thời kỳ tâm trương tăng lên, lượng máu đẩy vào tâm thất trái tiến hành trong thời kỳ sớm, bởi vì áp suất trong tâm thất trái vào cuối thời kỳ tâm trương quá cao nên tâm thu co bóp đóng góp ít hơn đến tâm thất trái. Tới lúc này thì tỷ số E wave cho A wave thường lớn hơn 2.0. Vang siêu âm tim cung cấp những thông tin về cơ thể, chức năng tim, kích thước phòng tim, phì trương, chức năng van, thành tim bất bình thường, và áp suất trong phòng tim.

Ngoài ra, một thử nghiệm máu tìm mức loại B natriuretic peptide (BNP) lớn hơn bình thường (> 100 pg/mL) cho biết bệnh nhân bị suy tim nhưng không cho biết suy tim tâm thu hay tâm trương (12).

Điều trị

Hiện tại vẫn chưa có biện pháp điều trị bệnh suy tim do tâm trương một cách đồng nhất hay rõ rệt như trị liệu suy tim do tâm thu. Những đề nghị chữa trị hiện nay căn cứ vào chứng cứ bệnh như sinh bệnh lý, những điều kiện phụ thuộc như bệnh tim tăng huyết áp, bệnh động mạch vành, và bằng hướng dẫn dựa trên những dữ kiện có chứng cứ do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) đưa ra. (13)

Những can thiệp đầu tiên là những biện pháp không dùng thuốc (nonpharmacologic interventions):

Thay đổi lối sống, hạn chế ăn mặn, giảm cân ở người mập béo, ngưng hút thuốc, giảm rượu, sinh hoạt thể thao, nghỉ ngơi.

Dược lý học trị liệu

Dược lý học trị liệu nhằm vào việc làm bình thường hóa huyết áp, làm giảm bớt phì đại tâm thất trái, ngăn ngừa tim đập nhanh, trị những triệu chứng tụ huyết, và duy trì co bóp tâm nhĩ.

Bác sĩ cho dùng một thuốc lợi tiểu và thuốc giãn mạch là lối trị liệu thông thường cần thiết để giảm tụ huyết trong phổi (pulmonary congestion) (14).

Thuốc lợi tiểu

Khi bệnh nhân than phiền khó thở với thể thao nhẹ, hay thức giấc giữa đêm khuya vì khó thở, hay phải ngủ cao đầu lên thường là triệu chứng bệnh nhân bị có quá tải nước trong phổi. Loop diuretic và thiazide diuretic là loại thường dùng, tuy nhiên cần thận trọng vì nếu loại nhiều nước tiểu quá thì có thể làm giảm tiền gánh (preload) và cung lượng tim (stroke volume).

Thuốc làm giảm nhịp tim

Nhịp tim nhanh sẽ làm lượng máu tràn vào tâm thất trái giảm. Thuốc thuộc nhóm ngăn cản beta (beta blockers) với khả năng làm giảm nhịp tim, và như thế tăng được lượng máu vào tâm thất, giảm lượng oxygen tiêu thụ, giảm huyết áp, và làm giảm trương phi tâm thất trái.

Thuốc làm thư giãn tâm thất trái

Thuốc áp chế men chuyển angiotensin (angiotensin-converting enzyme /ACE inhibitors) có nhiều công hiệu trong việc làm giảm phi tâm thất trái, giảm huyết áp, tuy nhiên số nghiên cứu thử nghiệm việc dùng ACE I cho bệnh nhân bị suy tim tâm trương bên trái còn rất ít.

Nghiên cứu "*Perindopril cho người lớn tuổi với bệnh suy tim kinh niên*" là nghiên cứu đang tiếp diễn lớn nhất để tìm hiểu lợi ích của perindopril, một ACE I với bệnh nhân suy tim tâm trương (15). Một thử nghiệm lớn khác "*Irbesartan in Heart Failure with preserved systolic dysfunction*" hiện nay đang nghiên cứu việc dùng ARBs cho bệnh nhân bị suy tim tâm trương.

Một nhánh của một nghiên cứu thử nghiệm khác đang tìm hiểu về thuốc Candesartan trong mức tử vong và tỷ lệ bệnh suy tim ở những bệnh nhân bị suy tim có chức năng tâm thu bảo trì (16).

Thuốc ngăn chặn kênh Calcium (calcium channel blockers)

Thuốc thuộc nhóm này có thể có lợi ích khi cho dùng, bởi vì thuốc thuộc nhóm này làm giảm huyết áp, giảm lượng oxygen tiêu thụ, và làm nở động mạch vành. Tuy nhiên dữ kiện của những kết quả nghiên cứu vẫn chưa cho biết chi tiết liên quan đến tỷ lệ bệnh và tử vong. Thuốc này nên dùng cẩn thận với bệnh nhân bị cả suy giảm chức năng tâm thu và tâm trương. Thuốc có tác dụng lâu dài thuốc nhóm dihydropyridine được biết là an toàn cho dùng với bệnh nhân bị suy tim do tâm thu (systolic heart failure), nhưng loại nondihydropyridine thì không nên dùng.

Điều trị chức năng bất thường trong thời kỳ tâm trương hay tâm thu

Sau khi đã có chứng cứ bệnh qua bệnh sử, khám bệnh, và những thử nghiệm chẩn định phân biệt suy tim khi tâm trương hay suy tim khi tâm thu. Điều trị có thể dùng theo bảng hướng dẫn sau đây.

Với chức năng bất bình thường khi tâm trương (diastolic dysfunction)

Trị liệu những lý do tiềm ẩn như bệnh động mạch vành tim, bệnh cao huyết áp, tiểu đường v.v....) với beta blockers, calcium channel blockers, ACE inhibitors, và với thuốc lợi tiểu nếu cần thiết.

Với chức năng bất bình thường khi tâm thu (systolic dysfunction)

1. Thuốc lợi tiểu (diuretic) dành cho bệnh nhân bị nước quá tải trong cơ thể.
2. Digoxin: dùng trong bệnh nhân có triệu chứng suy tim.
3. Thuốc digoxin cho dùng chung với spironolactone cho bệnh nhân bị suy tim class III hay IV của bảng sắp loại NYHA.
4. Beta blockers dùng cho bệnh nhân suy tim class II hay III theo NYHA.
5. Ace inhibitors, và nếu bệnh nhân không chịu được thuốc thuộc nhóm này vì bị phản ứng phụ của thuốc là ho, thì chuyển sang dùng angiotensin II receptor blockers. Nếu bệnh nhân ngoài suy tim còn bị suy thận nặng và bị sưng phù mạch (angioedema) vì phản ứng phụ của ACE inhibitors thì cho bệnh nhân dùng hydralazine và nitrate.

Nếu tất cả những loại thuốc trên (1, 2, 3, 4, 5) không có hiệu quả thì bệnh nhân nên được cho dùng thêm Dobutamine IV, hay Primacor (milrinone) IV, hay Natreacor IV, và thuốc lợi tiểu IV.

Kết luận

Chẩn đoán bệnh suy tim tâm trương rất khó được chính xác. Nói chung khi áp suất mang máu vào tâm thất trái tăng ở một bệnh nhân có khối lượng và co bóp tâm thất trái bình thường, và phân số tổng xuất (EF) tâm thất trái bình thường, và không có hiện diện của bệnh van bất bình thường trên biểu đồ và hình siêu âm thì có thể kết luận là bệnh nhân bị suy tim trong thời kỳ tâm trương.

Bệnh nhân được cho chữa trị bằng nhiều loại thuốc khác nhau dù tường trình thử nghiệm chưa có kết quả xác định rõ rệt, với lý do bệnh nhân thường mang những bệnh khác cùng một lúc như rung tâm nhĩ nhanh, cao huyết áp, tiểu đường, và động mạch vành.

22 June 2004

3- B-type Natriuretic Peptide

Nội Tiết Tố Thần Kinh Natriuretic Peptide Loại B (BNP) Trong Bệnh Suy Tim

Tóm Tắt

Tại những phòng săn sóc y tế khẩn cấp, khi có trường hợp người bệnh than phiền khó thở, sự chân định và xác nhận đúng bệnh thường gặp nhiều khó khăn vì sự phân biệt giữa khó thở do bệnh đường phổi hay do bệnh tim thường cho nhiều nghi ngờ. Những nghiên cứu gần đây cho thấy đo lường mức nội tiết tố thần kinh (neurohormone), đặc biệt nhất là B-type natriuretic peptide, có thể mang lại nhiều chính xác hơn cho chẩn định bệnh. Những thử nghiệm lâm sàng đã chứng tỏ có một sự liên quan giữa mức BNP, bệnh suy tim kinh niên và tỷ lệ mắc bệnh cùng tử vong với bệnh này. Vì lý do đó, sự đo lường mức BNP đã được coi như một chuẩn giúp y sĩ chẩn định đúng và điều trị bệnh suy tim một cách nhanh chóng và hữu hiệu hơn.

Suy Tim

Suy tim là lý do chính gây tử vong và tàn phế cùng phí tổn điều trị rất cao trên toàn quốc Mỹ ⁽¹⁾. Số người mắc bệnh suy tim vào cỡ 4.9 triệu, với cỡ 550,000 trường hợp mới hàng năm và gần 1 triệu trường hợp xuất viện hàng năm (một gia tăng 165% kể từ năm 1979). Tại nhà thương, số tử vong và tái nhập viện rất cao ^(2,3). Trong một bản câu hỏi gửi đến bệnh nhân, kết quả cho biết trong số 17,000 bệnh nhân sống sót sau khi xuất viện, gần như 50% lại tái nhập viện trong vòng 6 tháng.

Suy tim là một sự quân bình phức tạp giữa hệ thống giãn nở và co bóp mạch. Sự tổn thương ban đầu mô cơ tim thường do nhồi máu cơ tim (myocardial infarction), thiếu máu cục bộ (ischemia), hay cao huyết áp, mặc dầu có thể có nhiều nguyên do khác ⁽²⁾.

Sự bù trừ trong cơ chế sinh hoạt gồm tác hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), hệ thống natriuretic peptide, hệ thống thần kinh giao cảm (SNS), nội mô endothelin-1, và yếu tố thần kinh nội tiết tố (neurohormone); bởi vậy những yếu tố liên quan đến tim thận, huyết động lực học (hemodynamic), và thần kinh nội tiết tố (neurohormone) tất cả đều giữ vai trò quan trọng gây nên bệnh suy tim.

Hoạt năng của những cơ chế bù trừ này tiến tới việc tiếp tục tăng sửa mô hình, gây tim làm việc quá độ và dẫn đến bất bình thường chức năng tâm thất trái.

Những cơ chế khác của cơ thể như natri-niệu (natriuresis), bài niệu (diuresis), và làm giãn mạch để giải thoát áp chế trên tim nhưng bị những hệ thống RAAS, SNS, endothelin-1 chế ngự, dẫn tới co mạch ngoại biên và biến đổi huyết động lực học (hemodynamic). Kết quả là tim bị suy kiệt với những triệu chứng như khó thở, phù thũng ngoại biên, tim đập nhanh, và thể tích quá tải ⁽²⁾.

Bởi vì triệu chứng suy tim không chuyên biệt, xác nhận tình trạng suy tim trong hoàn cảnh cấp thời có thể gặp nhiều khó khăn. Hơn nữa, mặc dầu bệnh nhân nhập viện vì suy

tim thường khá hơn sau khi điều trị, nhưng không có cách thiết thực nào để đặt giá trị tác dụng hiệu nghiệm lâu dài của những trị liệu này ⁽⁴⁾.

Những thử nghiệm chức năng tim cổ truyền thường mất nhiều thì giờ và khó điều hợp với những điều kiện thay đổi của bệnh nhân. Vì lý do đó hầu hết bệnh nhân được cho xuất viện căn cứ trên tình trạng triệu chứng đã giảm bớt, sự thực hành này có thể được khả quan hơn khi điều chỉnh cách trị liệu bằng thuốc, và đưa đến cách chữa trị tối hậu tốt hơn.

Thay đổi Nội tiết tố Thần kinh trong Suy Tim

Suy tim là một biến đổi phức tạp của nội tiết tố thần kinh ^(5,6). Mục độ những chất nội tiết tố co mạch như norepinephrine, renin, và endothelin-1 tìm thấy cao hơn bình thường ở trong máu đã được chứng nghiệm rằng chúng có một giá trị để chẩn định bệnh suy tim. Điều này đã mang đến một đề nghị rằng chất co mạch giữ một vai trò quan trọng trong điều kiện gây suy tim. Một trong những yếu tố nội tiết tố thần kinh, chất natriuretic-peptide loại B (BNP) mang một vai trò điều hòa chức năng tim mạch. Sự khám phá và công nhận rằng BNP là một ghi dấu đối tượng (objective marker) trong việc chẩn bệnh, xác định độ nguy kịch, và tiên liệu cho bệnh suy tim là một phá rào đáng kể.

Nội tiết tố thần kinh peptide, được Henry và Pearce ⁽⁷⁾ miêu tả lần đầu tiên vào năm 1956 như là một sự đáp ứng của giãn nở như trái bóng trong tâm nhĩ trái của một con chó. Hai mươi lăm năm sau, de Bold ⁽⁸⁾ và cộng sự viên đã trích mô tâm nhĩ đã ngấm chất hormone này vào chuột và nhận thấy có một phản ứng bài niệu sodium (natriuretic) mạnh. Sau đó, vào năm 1984, Kangawa ⁽⁹⁾ và cộng tác gia tìm nhận được một cấu trúc của peptide natriuretic tâm nhĩ (atrial natriuretic peptide, ANP). Vào năm 1988, nhóm Sudoh ⁽¹⁰⁾ tách rời được một hợp chất từ não heo gây phản ứng tương tự như ANP, và đặt tên brain natriuretic peptide-BNP. Mặc dù mang tên BNP, nhưng sau đó khoa học gia đã tìm thấy nơi tổng hợp chính của chất này không phải tại não mà là tại mô tâm thất ⁽¹¹⁾. Năm 1990, nhóm Sudoh ⁽¹²⁾ phân tích được một chất khác cũng trích ra được từ trong não heo, và đặt tên là natriuretic peptide loại C (C-type natriuretic peptide, CNP). Chất CNP thì thấy hiện diện nhiều hơn trong hệ thống thần kinh trung ương và trong mô mạch nhiều hơn là ở trong tim.

Cả ba loại natriuretic peptide ANP, BNP, và CNP đều có chung một cấu trúc vòng 17 amino-acid. ANP và BNP xuất xứ từ mô tim, CNP xuất xứ từ nội mô. Để phản ứng với áp trạng (stress) của thành mô, tim tiết ra chất natriuretic peptide như BNP, chất này làm tăng thư giãn mô tim, chống lại sự co thắt, giữ nước, và hiệu quả chống lợi tiểu gây nên bởi mất quân bình chất nội tiết tố thần kinh do hoạt tính của hệ thống RAAS, SNS, endothelin-1, cùng những yếu tố neurohormone khác. Không như ANP là chất được chứa ở trong tâm nhĩ và tâm thất ⁽¹¹⁾. BNP được tổng hợp, dự trữ, và được tiết ra bởi mô tâm thất để đáp ứng lại sự bành trướng thể tích và áp lực quá tải ⁽¹³⁾. BNP được tổng hợp rất nhanh ở mức gene và được chuyển từ preproBNP qua một tiến trình để chuyển sang thành BNP. Vì BNP tiết ra từ tâm thất, nó nhạy cảm với chức năng bất thường của tâm thất trái. BNP đã được giả định là giữ một vai trò quan trọng trong việc đáp ứng quá tải của tâm thất hay thay đổi thể tích cấp tính ⁽¹⁴⁾.

Nồng độ của BNP liên hệ với áp suất tăng cao cuối thời kỳ áp suất tâm nhĩ (elevated end-diastolic pressure) ⁽¹³⁾, một thời kỳ song song với khó thở trong chứng suy tim, cho thấy chất peptide này là chất duy nhất cung cấp chính xác trục diện nội tiết tố thần kinh trong bệnh suy tim (mức BNP tăng cao khi bệnh tim càng suy tệ hơn). BNP cũng liên hệ chặt chẽ với bảng sắp hạng của Hội Tim New York (NYHA). Có thể nói BNP là một chỉ số chẩn đoán và tiên lượng cho rối loạn chức năng của tâm thất trái và suy tim.

B-Natriuretic Peptide và Tiên Lượng

Mức BNP là một tiên lượng rất cao cho biến cố về tim trong vòng 6 tháng. Trong một nghiên cứu với 325 bệnh nhân nhập phòng cấp cứu than phiền khó thở, bệnh nhân với mức BNP > 480 pg/mL có tổng hợp 51% số bệnh nhân có thể chết về bệnh tim và bệnh không thuộc tim, nhập viện vì bệnh tim, hay trở lại phòng cấp cứu trong vòng 6 tháng. Trái lại, chỉ có 2.5% bệnh nhân với BNP < 230 pg/dL có thể gặp những điều kiện nêu lên ở trên ⁽¹⁵⁾.

Một nghiên cứu với 452 bệnh nhân ngoại chẩn với phân số tổng xuất tâm thất trái (ejection fraction) < 35% cho thấy bệnh nhân bị bệnh tim nhẹ đến trung bình class I và II theo NYHA, mức BNP tự nó có thể tiên lượng được cái chết đột ngột. Dùng con số 130 pg/dL để phân biệt bệnh nhân với tỷ số chết đột ngột, thì chỉ có 1% (1 trong 110 bệnh nhân) với BNP < 130 pg/dL chết bất thành linh, so với 19% (43 trong con số 227 người) với bệnh nhân có BNP > 130 pg/dL ⁽¹⁶⁾.

Trị liệu Hướng dẫn với Nội tiết tố Thần kinh (neurohormone)

BNP là chất ghi dấu sinh học (biomarker) đầu tiên chứng tỏ giá trị tiên liệu để theo dõi bệnh nhân, quản trị bệnh, chuẩn độ trị liệu, cung cấp mục tiêu cho ước lượng xuất viện, tiêu chuẩn nhập viện, cùng ước lượng và giảm thiểu biến cố tim cùng tái nhập viện cho bệnh nhân bị bệnh suy tim.

Một bản tường trình cho biết bệnh nhân cho trị liệu với nesiritide (một human BNP) đã làm cho những điều kiện lâm sàng, khó thở, mệt mỏi được khá hơn, tương tự như trị liệu bằng các loại thuốc IV khác như dobutamin, milrinone, và nitroglycerin ⁽¹⁷⁾. Không giống như những chất có lực cơ cơ (inotropes) khác, hiệu nghiệm huyết động lực học của nesiritide không liên hệ đến tăng gia nhu cầu tiêu thụ oxygen trong cơ tim. Nesiritide cũng không ảnh hưởng đến sự co bóp cơ tim cho nên nesiritide không gây nên loạn nhịp ⁽¹⁸⁾.

Kết Luận

Peptide ANP, BNP, và CNP với chẩn định, tiên lượng, trị liệu, và khả năng ngăn ngừa trong bệnh suy tim đã là một phá rào (breakthrough) chính trong ngành tim. Trong ba peptide này, BNP có giá trị tiên lượng cao nhất. Thử nghiệm đo lường mức BNP trong máu là một phương pháp rẻ tiền, nhanh chóng và đơn giản có thể thực hiện được trong nhiều địa điểm y tế lâm sàng khác nhau; nó giúp giới chức y tế chăm sóc bệnh nhân bị

suy tim có hiệu quả hơn. Những nghiên cứu thử nghiệm thêm trong tương lai có thể sẽ giúp công dụng của BNP được biết rõ hơn nữa.

Giang N.Trinh R.Ph, D.Ph.