

SỬ DỤNG THUỐC VẬN MẠCH TRÊN BỆNH NHÂN HỒI SỨC TÍCH CỰC

Tóm tắt: Bệnh nhân có thể nhập khoa cấp cứu trong tình trạng sốc do nhiều nguyên nhân như nhồi máu cơ tim ST chênh lên, nhiễm khuẩn huyết, sốc phản vệ, v.v. Sốc là một tình trạng cấp cứu với mục tiêu hàng đầu là phục hồi tưới máu đầy đủ cho các cơ quan nhằm hạn chế tối đa nguy cơ rối loạn chức năng các tạng. Để điều trị sốc hiệu quả, bác sĩ cần nắm rõ các thông số huyết động, đặc tính của các thuốc vận mạch và vận dụng các kiến thức y học dựa trên bằng chứng.

Thuốc vận mạch thường được sử dụng tại khoa Hồi sức tích cực (ICU) do tình trạng sốc. Sốc xảy ra khi hệ tim mạch không đủ khả năng tưới máu mô do mất cân bằng cung cầu oxy, dẫn đến thiếu oxy để duy trì hoạt động sinh lý và chuyển hóa bình thường của cơ thể. Có bốn loại sốc: sốc giảm thể tích, sốc phân bố, sốc tim và sốc tắc nghẽn. Mặc dù cơ chế bệnh sinh khác nhau, mục tiêu chung trong xử trí sốc là phục hồi huyết động để duy trì tưới máu mô. Bài viết này sẽ tập trung vào cơ chế và bằng chứng lâm sàng về các thuốc vận mạch, bắt đầu từ việc tìm hiểu các thông số huyết động cũng như sinh lý bệnh của từng trạng thái sốc (xem bảng 1 và bảng 2).

Các thông số huyết động

Bảng 1	Thông số huyết động	Công thức tính
	Huyết áp	Cung lượng tim x sức cản ngoại vi
	Cung lượng tim	Thể tích nhát bóp x nhịp tim
	Chỉ số cung lượng tim	Cung lượng tim/diện tích bề mặt cơ thể
	Thể tích nhát bóp	Thể tích cuối tâm trương – thể tích cuối tâm thu
	Huyết áp trung bình	$(\text{Huyết áp tâm thu} + 2 \times \text{Huyết áp tâm trương})/3$

Các loại sốc và đặc điểm sinh lý

Bảng 2		Tiền gánh	Cung lượng tim	Sức cản ngoại vi
	Sốc giảm thể tích	↓	↓	↑
	Sốc tim	↑	↓	↑

Sốc tắc nghẽn	↑	↓	↑
Sốc phân bố	↓	↑	↓

Tóm lại, sốc giảm thể tích xảy ra khi bệnh nhân mất đáng kể thể tích nội mạch, dẫn đến giảm tiền gánh, thể tích nhát bóp và cung lượng tim, từ đó tăng sức cản ngoại vi nhằm duy trì tưới máu mô. Nguyên nhân có thể do mất máu nhiều hoặc mất dịch

kéo dài như nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Sốc phân bố dẫn đến giảm sức cản ngoại vi, với cung lượng tim có thể bình thường hoặc tăng. Sốc nhiễm khuẩn là dạng phổ biến nhất của sốc phân bố, bên cạnh sốc phản vệ và sốc thần kinh. Sốc tim là hậu quả của giảm cung lượng tim do suy giảm chức năng cơ tim, thường gặp trong nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên hoặc không ST chênh lên. Sốc tắc nghẽn làm giảm cung lượng tim bởi các nguyên nhân ngoài tim, điển hình là thuyên tắc phổi, tràn khí màng phổi áp lực hoặc chèn ép màng ngoài tim.

Cơ sở lý thuyết để sử dụng các thuốc vận mạch

Các catecholamin chủ yếu phát huy tác dụng thông qua hoạt hóa các thụ thể α_1 , β_1 , β_2 và dopaminergic. Cả thụ thể α - và β -adrenergic đều liên kết với các protein điều hòa G.

Chủ vận thụ thể α_1 -adrenergic kích hoạt protein điều hòa G_q , hoạt động thông qua phospholipase C để sản xuất 1,2-diacylglycerol và inositol 1,4,5-triphosphat (IP3) từ phosphatidyl-inositol-4,5-biphosphat. IP3 kích thích giải phóng canxi từ lưới cơ tương, gây co cơ trơn động mạch và làm tăng sức cản ngoại vi.

Ngược lại, các thụ thể β liên kết với đơn vị G_s -guanosin triphosphat, khi được kích thích, sẽ kích hoạt hệ thống adenyl cyclase, làm tăng nồng độ adenosin monophosphat vòng (cAMP). Trong cơ tim, nồng độ cAMP còn được điều hòa bởi enzym phosphodiesterase III; do đó, các thuốc ức chế phosphodiesterase làm tăng cAMP và tiếp tục làm tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào. Kích thích thụ thể β_1 làm tăng nhịp tim và sức co bóp cơ tim. Cơ chế là do Ca^{2+} đi vào tế bào cơ tim, sau đó gắn với troponin C, tạo điều kiện cho actin và myosin gắn kết và trượt lên nhau, làm tim co bóp mạnh và nhanh hơn. Trong khi đó, kích thích thụ thể β_2 -adrenergic trên cơ trơn mạch máu làm tăng cAMP, hoạt hóa protein kinase phụ thuộc cAMP và phosphoryl hóa phospholamban, dẫn đến tăng hấp thu Ca^{2+} bởi lưới cơ tương, và gây giãn mạch.

Đối với thụ thể dopaminergic, khi D1 và D2 tại thận và hệ mạch tạng được kích thích, các đường truyền tin thứ hai được hoạt hóa, dẫn đến giãn mạch thận và mạc treo.

Tổng quan về thuốc vận mạch

Dobutamin có ái lực cao với cả thụ thể β_1 và β_2 theo tỷ lệ 3:1 (xem Bảng 3). Nhờ ái lực với β_1 cao, dobutamin là thuốc tăng co bóp cơ tim mạnh. Ngoài ra, thuốc còn tác động trên cơ trơn mạch máu, gây giãn mạch nhẹ do tác dụng kết hợp giữa chủ vận và đối kháng α_1 , cũng như kích thích β_2 . Tuy nhiên, dobutamin làm tăng đáng kể nhu cầu oxy của cơ tim và có thể gây loạn nhịp thất.

Dopamin là tiền chất trực tiếp của norepinephrin và tác động lên các thụ thể dopaminergic và adrenergic phụ thuộc vào liều dùng. Ở liều thấp (0,5-3mcg/kg/phút), dopamin kích thích thụ thể dopaminergic, gây giãn mạch thận và mạch mạc treo. Ở liều trung bình (3-10mcg/kg/phút), dopamin gắn với thụ thể β_1 , thúc đẩy giải phóng norepinephrin và ức chế tái hấp thu ở các đầu tận cùng thần kinh giao cảm trước synap, làm tăng co bóp cơ tim, nhịp tim kèm theo tăng nhẹ sức cản ngoại vi. Ở liều cao (10-20 mcg/kg/phút), tác dụng chủ vận α_1 trở nên ưu thế, dẫn đến co mạch.

Norepinephrin là chất chủ vận α_1 mạnh, đồng thời có hoạt tính β ở mức trung bình, gây co mạch rõ rệt nhưng ít gây co tim bóp cơ tim. Epinephrin có ái lực mạnh với β_1 , β_2 và α_1 , làm tăng lưu lượng máu mạch vành, tăng áp lực động mạch và tĩnh mạch phổi thông qua co trực tiếp mạch phổi và tăng lưu lượng máu phổi. Tuy nhiên, truyền kéo dài và liều cao epinephrin có thể gây độc tính trực tiếp cho tim thông qua việc kích thích trực tiếp quá trình chết theo chương trình (apoptosis) của tế bào cơ tim và hoại tử dải cơ thất cơ tim. Phenylephrin có hoạt tính mạnh trên α_1 -adrenergic và không có ái lực với thụ thể β , chủ yếu được sử dụng để tiêm bolus trong trường hợp hạ huyết áp do thủ thuật.

Vasopressin được dự trữ chủ yếu ở tuyến yên và được giải phóng sau khi tăng áp lực thẩm thấu huyết tương hoặc hạ huyết áp. Ngoài ra, thuốc cũng được giải phóng do áp lực lên thành tim (cardiac wall stress) và từ tuyến thượng thận để đáp ứng với sự tăng tiết catecholamin. Vasopressin tác động lên tuần hoàn thông qua thụ thể V_1 và V_2 . Thụ thể V_1 kích thích co mạch, trong khi thụ thể V_2 làm tăng tái hấp thu nước bằng cách tăng tính thấm của ống góp thận. So với catecholamin, vasopressin ít gây co mạch vành và mạch não trực tiếp hơn, đồng thời có tác động trung tính hoặc ức chế đối với cung lượng tim. Một ưu điểm quan trọng của vasopressin là vẫn duy trì hiệu quả trong điều kiện thiếu oxy và toan máu.

Bảng 3. Đặc tính thụ thể và tác dụng phụ của các thuốc vận mạch

Thuốc	α_1	β_1	β_2	DA	Vasopressin	Tác dụng phụ nghiêm trọng
Dopamin (tác dụng phụ thuộc liều)	+++	++++	++	+++++	N/A	Loạn nhịp thất, thiếu máu cơ tim, thiếu máu mô/ hoại tử (do liều cao hoặc thoát mạch), tăng huyết áp nặng
Dobutamin	+	+++++	+++	N/A	N/A	Nhịp nhanh, loạn nhịp thất, thiếu máu cơ tim, tăng huyết áp, tụt huyết áp, tăng đáp ứng thất ở bệnh nhân rung nhĩ
Norepinephrin	+++++	+++	++	N/A	N/A	Loạn nhịp, thiếu máu đầu chi, tăng huyết áp, thiếu máu ngoại vi
Epinephrin	+++++	++++	+++	N/A	N/A	Toan lactic, loạn nhịp, thiếu máu cơ tim, tăng huyết áp nặng gây xuất huyết não, đột tử do tim
Phenylephrin	+++++	0	0	N/A	N/A	Nhịp chậm phản xạ, tăng huyết áp, co mạnh mạch tạng và mạch ngoại biên, hoại tử mô khi thoát mạch
Vasopressin	N/A	N/A	N/A	N/A	Thụ thể V_1 (cơ trơn mạch máu), V_2 (ống góp thận)	Giảm cung lượng tim khi dùng liều cao (>0,4 đơn vị/phút), thiếu máu cơ tim, co mạnh mạch tạng và ngoại biên, tăng huyết áp, loạn nhịp

Chú thích:

Thuốc	α_1	β_1	β_2	DA	Vasopressin	Tác dụng phụ nghiêm trọng
+ đến +++++: mức độ ái lực thụ thể từ thấp đến cao nhất; 0: không có ái lực đáng kể; DA: thụ thể dopamin; N/A = không áp dụng						

Dữ liệu về việc sử dụng thuốc vận mạch trong điều trị

Mục tiêu huyết động

Thuốc vận mạch được sử dụng để duy trì tưới máu cơ quan đích trong cả sốc phân bố và sốc tim. Hướng dẫn của Chiến dịch sinh tồn trong nhiễm trùng huyết năm 2021 khuyến cáo mạnh mẽ mục tiêu huyết áp trung bình (MAP) ban đầu là 65 mmHg thay vì đặt mục tiêu cao hơn. Theo Hiệp hội chụp và can thiệp tim mạch (Society for Cardiovascular Angiography & Interventions), sốc tim điển hình (giai đoạn C) là tình trạng phải sử dụng thuốc hoặc thiết bị hỗ trợ để duy trì huyết áp khi huyết áp tâm thu < 90 mmHg hoặc MAP < 60mmHg hoặc MAP tụt > 30mmHg so với giá trị nền. Thử nghiệm 65, công bố sau thời gian các hướng dẫn trên ra đời, không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiêu chí chính là tử vong do mọi nguyên nhân sau 90 ngày ở những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên có tụt huyết áp do giãn mạch khi so sánh mục tiêu MAP là 60-65mmHg so với chăm sóc thông thường (41% so với 43,8%; CI 95%, -6,75 đến 1,05; $P = 0,15$). Ngoài ra yếu tố thời gian để đạt được mục tiêu huyết động đóng vai trò quan trọng, khởi trị thuốc vận mạch sau 6 giờ kể từ khi chẩn đoán sốc có liên quan đến tỷ lệ tử vong sau 30 ngày cao hơn đáng kể (51,1% so với 25%, $P < 0.01$).

Y văn then chốt

Trong hai thập kỷ qua, nhiều thử nghiệm then chốt đã được tiến hành nhằm lựa chọn thuốc vận mạch để duy trì huyết động. Thử nghiệm VASST phân ngẫu nhiên những bệnh nhân trưởng thành có chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn đã được truyền norepinephrin với liều ≥ 5 mcg/phút, và bổ sung vasopressin liều thấp (0,01-0,03 đơn vị/phút) so với norepinephrin (5-15 mcg/phút) kèm các thuốc vận mạch khác. Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiêu chí chính là tỷ lệ tử vong sau 28 ngày giữa các nhóm (35,4% so với 39,3%, $P = 0,26$). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy vasopressin có lợi hơn ở những bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn mức độ nhẹ hơn (được định nghĩa là bệnh nhân cần dùng liều norepinephrin < 15 mcg/phút) (26,5% so với 35,7%, $P = 0,05$).

Thử nghiệm SOAP II phân ngẫu nhiên những bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn được điều trị bằng thuốc vận mạch đầu tay là dopamin hoặc norepinephrin, bổ sung norepinephrin, epinephrin hoặc vasopressin nhằm mở nếu các thông số huyết áp chưa đạt mục tiêu với liều dopamin 20 mcg/kg/phút hoặc liều norepinephrin

0,19 mcg/kg/phút. Mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về tiêu chí chính là tử vong sau 28 ngày giữa các nhóm (52,5% so với 48,5%; OR 1,17; CI 95%, 0,97-1,42; $P = 0,10$), nhưng nhóm dopamin ghi nhận tỷ lệ loạn nhịp cao hơn (24,1% so với 12,4%, $P < 0,001$). Phân tích phân nhóm bệnh nhân sốc tim, mặc dù cỡ mẫu hạn chế nhưng kết quả đã cho thấy tỷ lệ tử vong tăng lên sau 28 ngày đối với những bệnh nhân được điều trị bằng dopamin so với norepinephrin ($P = 0,03$, trong phân tích Kaplan-Meier).

Đối với sốc tim, phác đồ norepinephrin kết hợp dobutamin, được chỉnh liều để duy trì MAP từ 65-70mmHg với chỉ số cung lượng tim ổn định hoặc tăng, cho thấy hiệu quả tương tự epinephrin trong việc tăng chỉ số cung lượng tim và các thông số huyết động dựa trên oxy. Tuy nhiên, bệnh nhân được điều trị bằng epinephrin có tỷ lệ loạn nhịp tim mới cao hơn, mức lactat tăng nhiều hơn ($P < 0,01$) và giảm bài niệu ($P < 0,05$) cao hơn so với nhóm norepinephrin-dobutamin.

Thử nghiệm VANCS đã so sánh vasopressin (0,01-0,06 đơn vị/phút) với norepinephrin (10-60mcg/phút) ở những bệnh nhân sốc do liệt mạch (vasoplegic shock) (MAP < 65 mmHg dù đã truyền dịch ≥ 1 L và chỉ số cung lượng tim $> 2,2$ L/phút/m²) sau phẫu thuật tim. Tiêu chí chính gộp về tỷ lệ tử vong hoặc các biến chứng nặng (đột quỵ, thở máy kéo dài hơn 48 giờ, nhiễm trùng vết mổ xương ức sâu, phẫu thuật lại hoặc suy thận cấp) trong vòng 30 ngày xảy ra ít hơn ở nhóm dùng vasopressin (HR chưa hiệu chỉnh là 0,55; CI 95% 0,38-0,80; $P = 0,0014$). Tỷ lệ rung nhĩ giảm (63,8% so với 82,1%; $P = 0,0004$), trong khi tỷ lệ thiếu máu cục bộ chi, thiếu máu mạc treo và nhồi máu cơ tim tương đương giữa hai nhóm. Kết quả nghiên cứu này cho thấy vasopressin có thể là thuốc điều trị ban đầu hợp lý cho bệnh nhân bị sốc liệt mạch sau phẫu thuật tim.

Hướng dẫn/Khuyến cáo đồng thuận

Sau khi hồi sức dịch bằng dịch tinh thể, norepinephrin được khuyến cáo là thuốc vận mạch hàng đầu ở người lớn sốc nhiễm khuẩn. Đối với những bệnh nhân này, vasopressin được khuyến cáo là lựa chọn hàng hai, tiếp theo là epinephrin. Với những bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn kèm rối loạn chức năng tim và tụt huyết áp dai dẳng dù đã bù đủ dịch, khuyến cáo bổ sung dobutamin vào norepinephrin hoặc sử dụng epinephrin đơn độc.

Tài liệu tham khảo.

1. Cox, J. F. & Mefford, B. M. (2025). Vasopressor Use in the ICU. U.S. Pharmacist, 50(2), HS9-HS12.