



SỬ DỤNG CÁC THUỐC VẬN MẠCH - TRỢ TIM

Ts.Bs. Phan Thắng

Bộ môn Gây mê Hồi sức và Cấp cứu
Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

NỘI DUNG TRÌNH BÀY

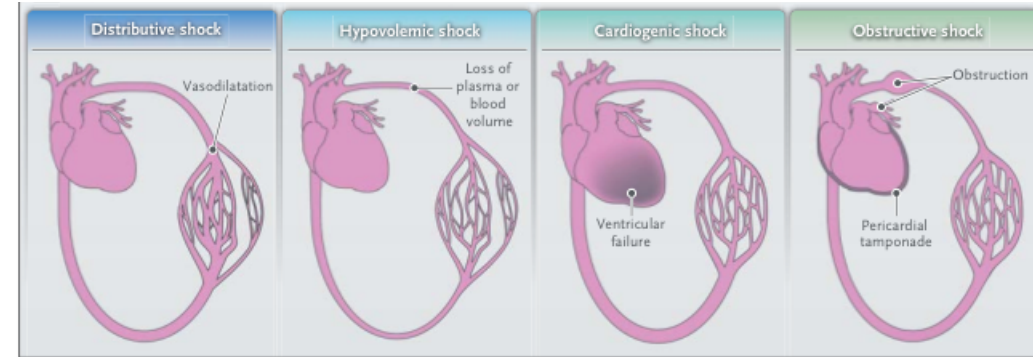
- 1. Sinh lý về sốc và các thuốc vận mạch, trợ tim.*
- 2. Dược lực học của các thuốc vận mạch, trợ tim.*
- 3. Chiến lược sử dụng vận mạch và trợ tim phù hợp các loại sốc.*

ĐẠI CƯƠNG SỐC

❖ Sốc là tình trạng thiếu oxy tế bào và mô do giảm cung cấp oxy, tăng tiêu thụ oxy, bất thường trong tiêu thụ oxy hoặc kết hợp cả ba

❖ Triệu chứng

- ❖ Huyết áp tụt
- ❖ Thay đổi ý thức
- ❖ Thở nhanh
- ❖ Nước tiểu giảm
- ❖ Lactat tăng
- ❖ Toan chuyển hóa
- ❖ Rối loạn đông máu
- ❖ Men gan tăng
- ❖ Dấu hiệu đỏ đầy mao mạch giảm

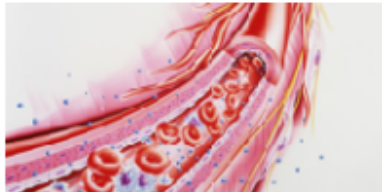


Type of shock	MAP	CO	DO ₂	CVP	MPAP	PCWP	SVR	Common clinical examples	Treatment ^b
Hypovolemic	↓→	↓	↓	↓	↓	↓	↑	Hemorrhage Capillary leak	Volume resuscitation
Obstructive	↓	↓	↓	↑	↑	↑→	↑→	Pulmonary embolus Tension pneumothorax	Inotropes
Cardiogenic	↓→	↓	↓	↑	↑	↑	↑	Myocardial infarction Arrhythmia	Inotropes
Distributive	↓	↑	↑	↓	↓	↓	↓	Systemic inflammatory response syndrome ^a Anaphylaxis	Vasopressors

ĐẠI CƯƠNG

- + Chiều dài, rộng
- + Trương lực
- + Độ quán tính

Low SVR
(arteriolar tone)



$$BP = CO \times SVR$$

$$CO = HR \times SV$$

$$DO_2 = CaO_2 \times CO$$

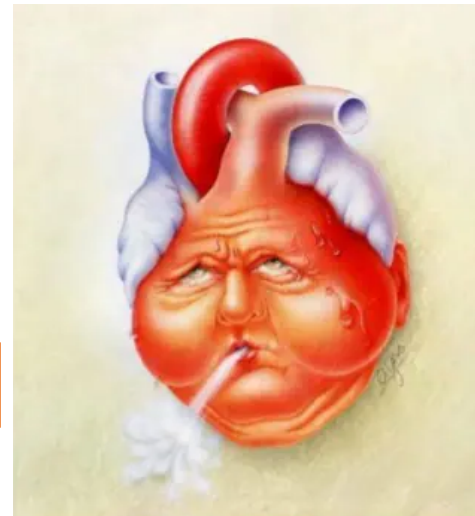
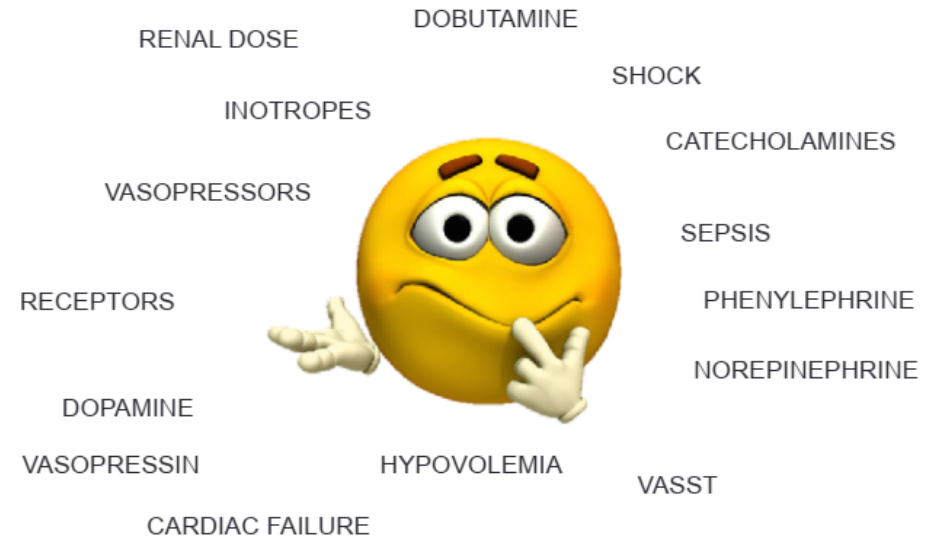
- + Tiền gánh
- + Sức cơ cơ tim
- + Hậu gánh

Low CO



Hypotension

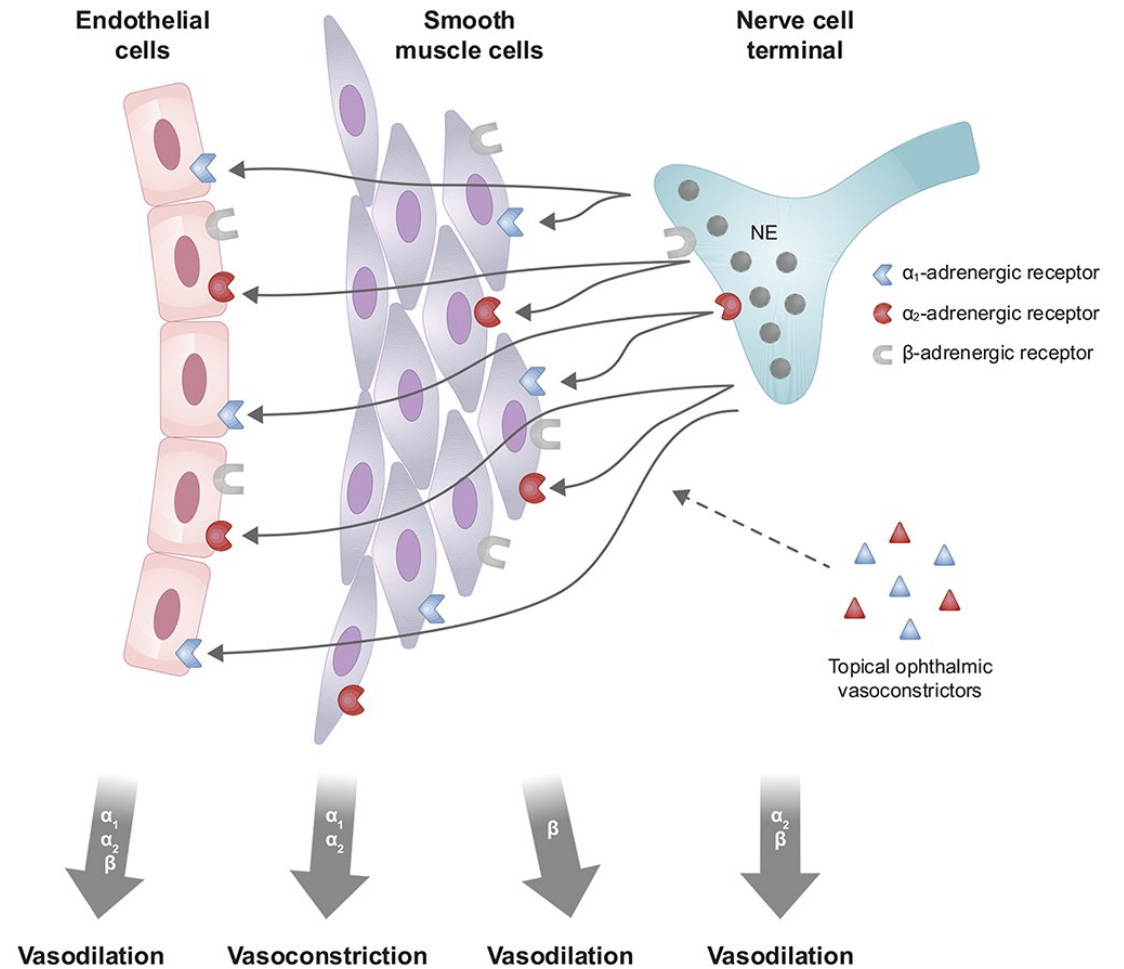
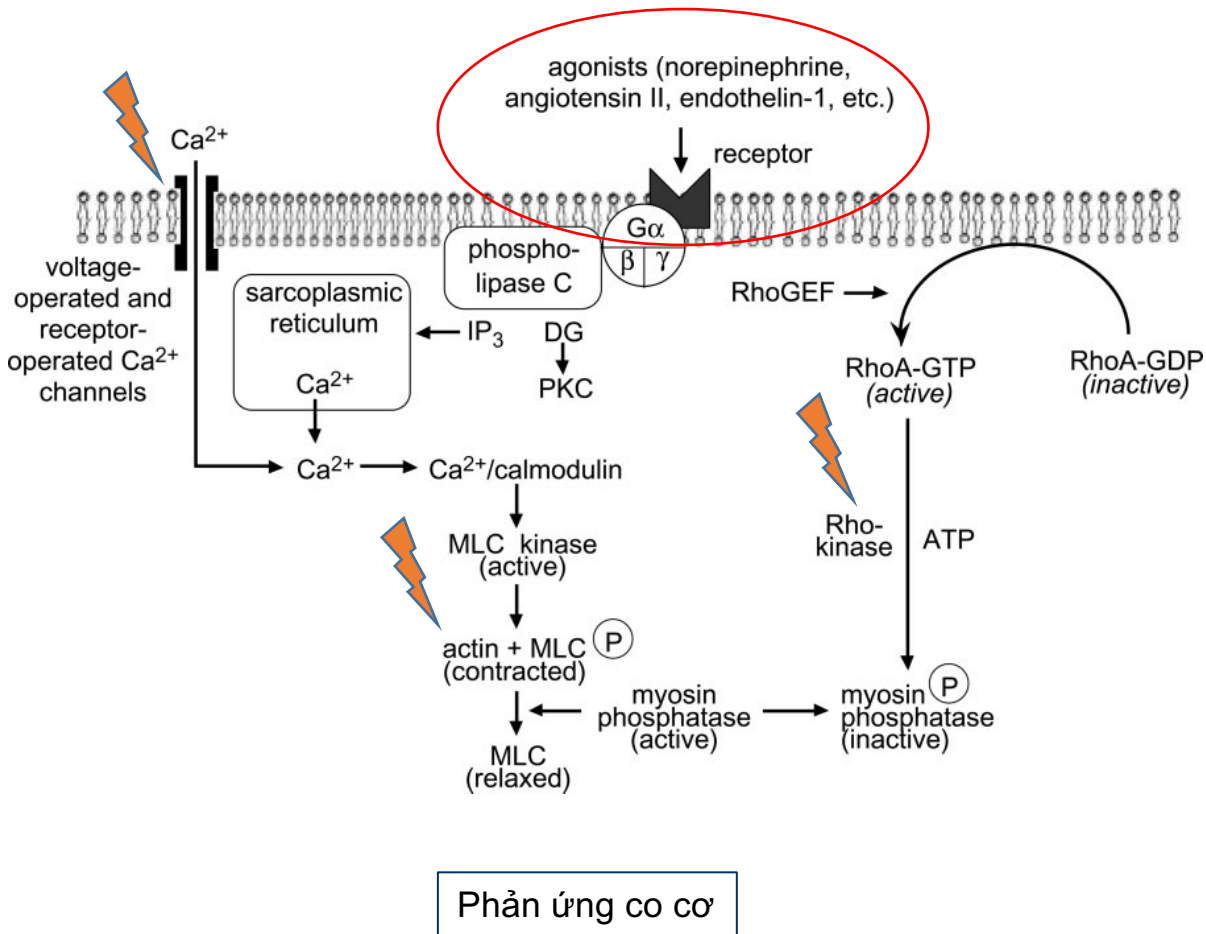
Dòng máu đến tạng = $MAP / \text{Sức cản mạch tạng}$



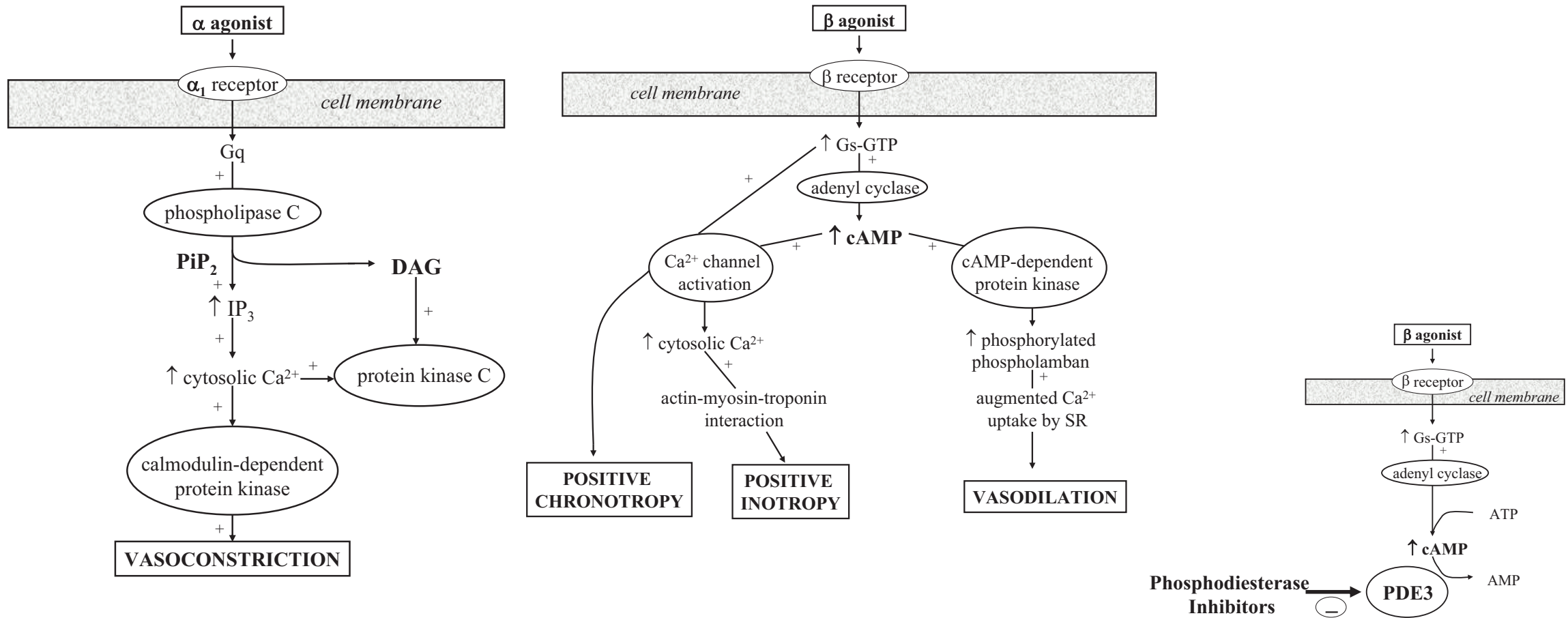
LEVOSIMENDAN



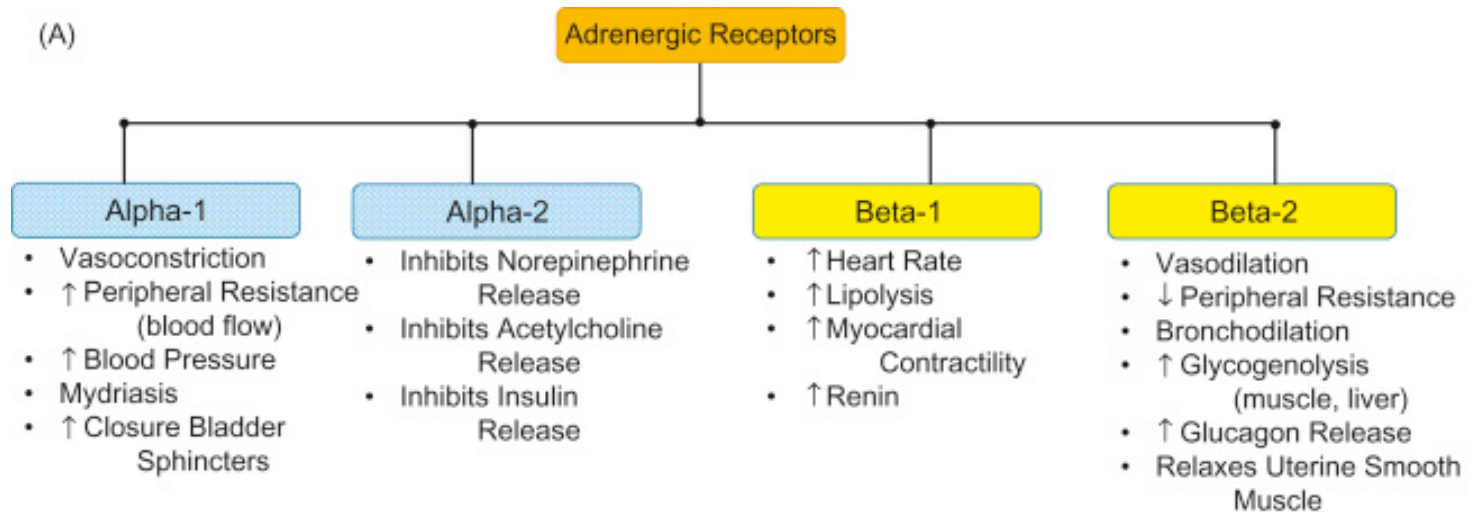
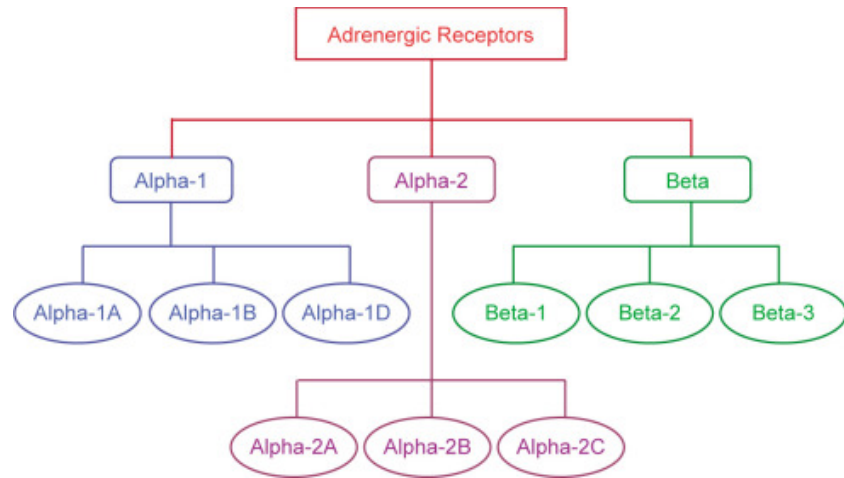
SỰ CO VÀ GIÃN CỦA CƠ TIM- MẠCH MÁU



CƠ CHẾ CO VÀ GIÃN CƠ TIM - MẠCH MÁU



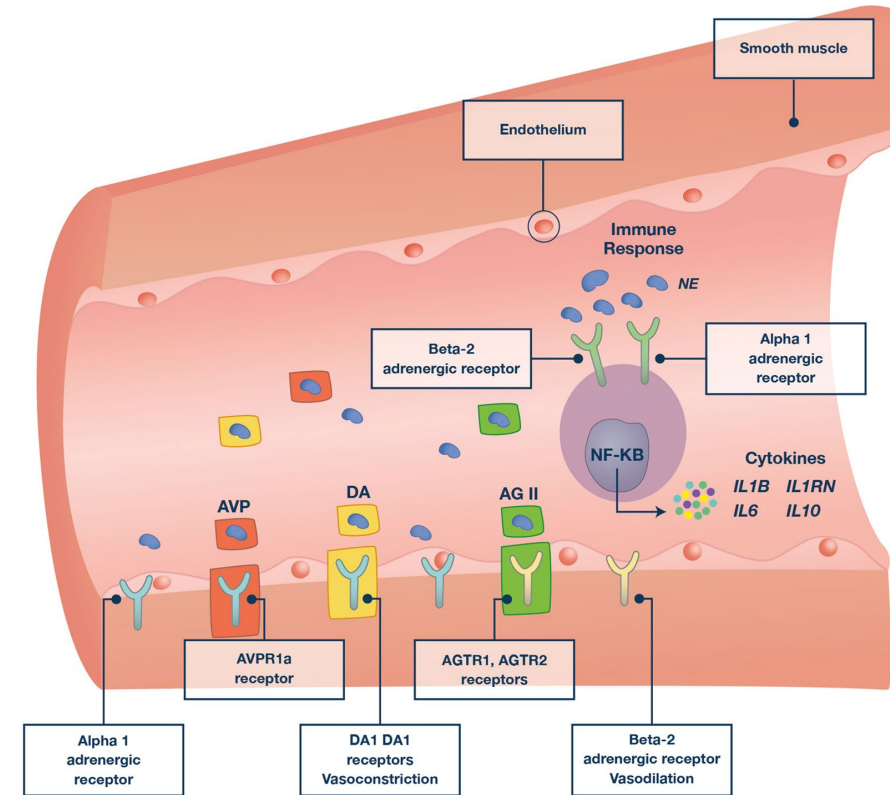
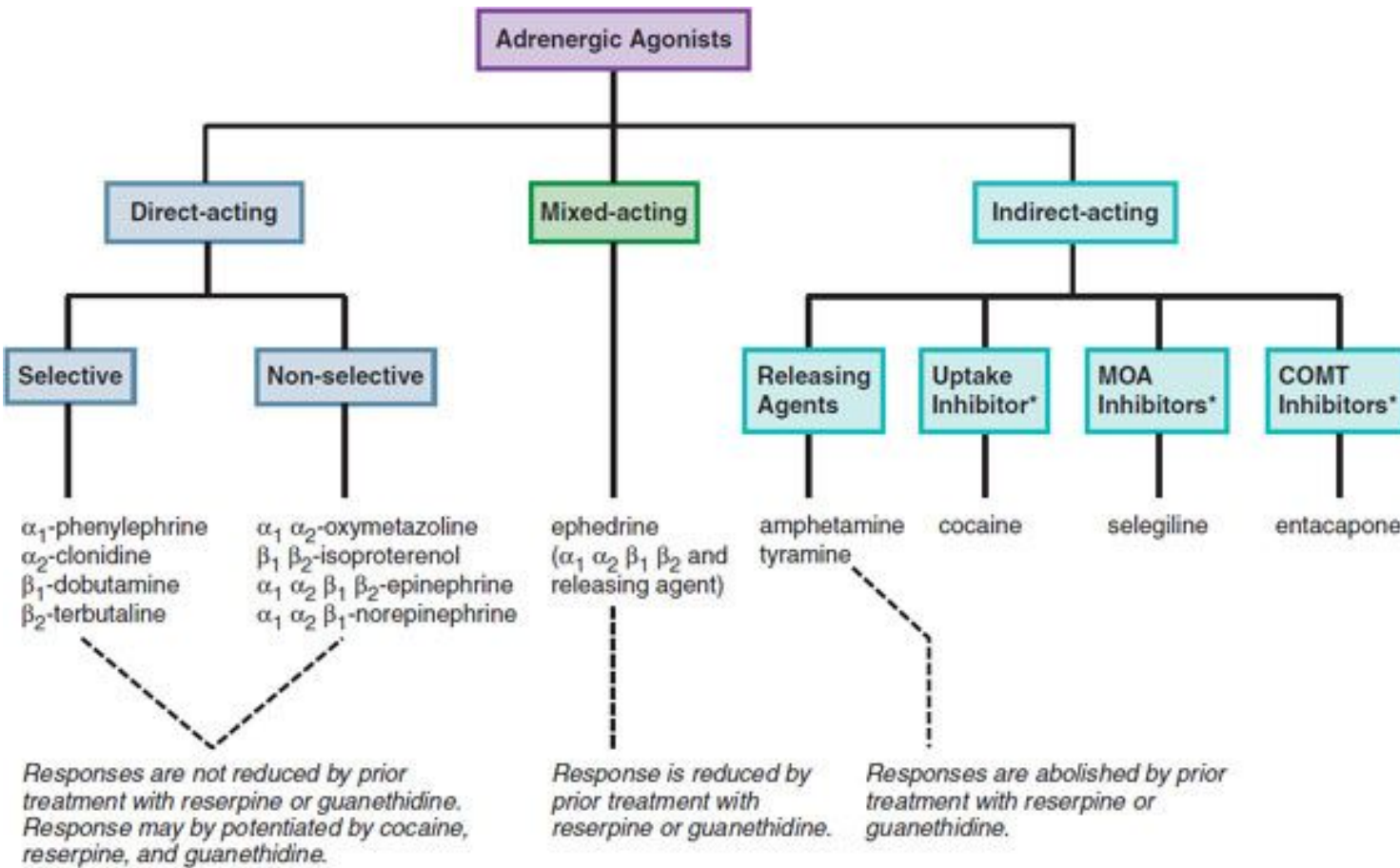
CÁC THỤ THỂ ADRENERGIC



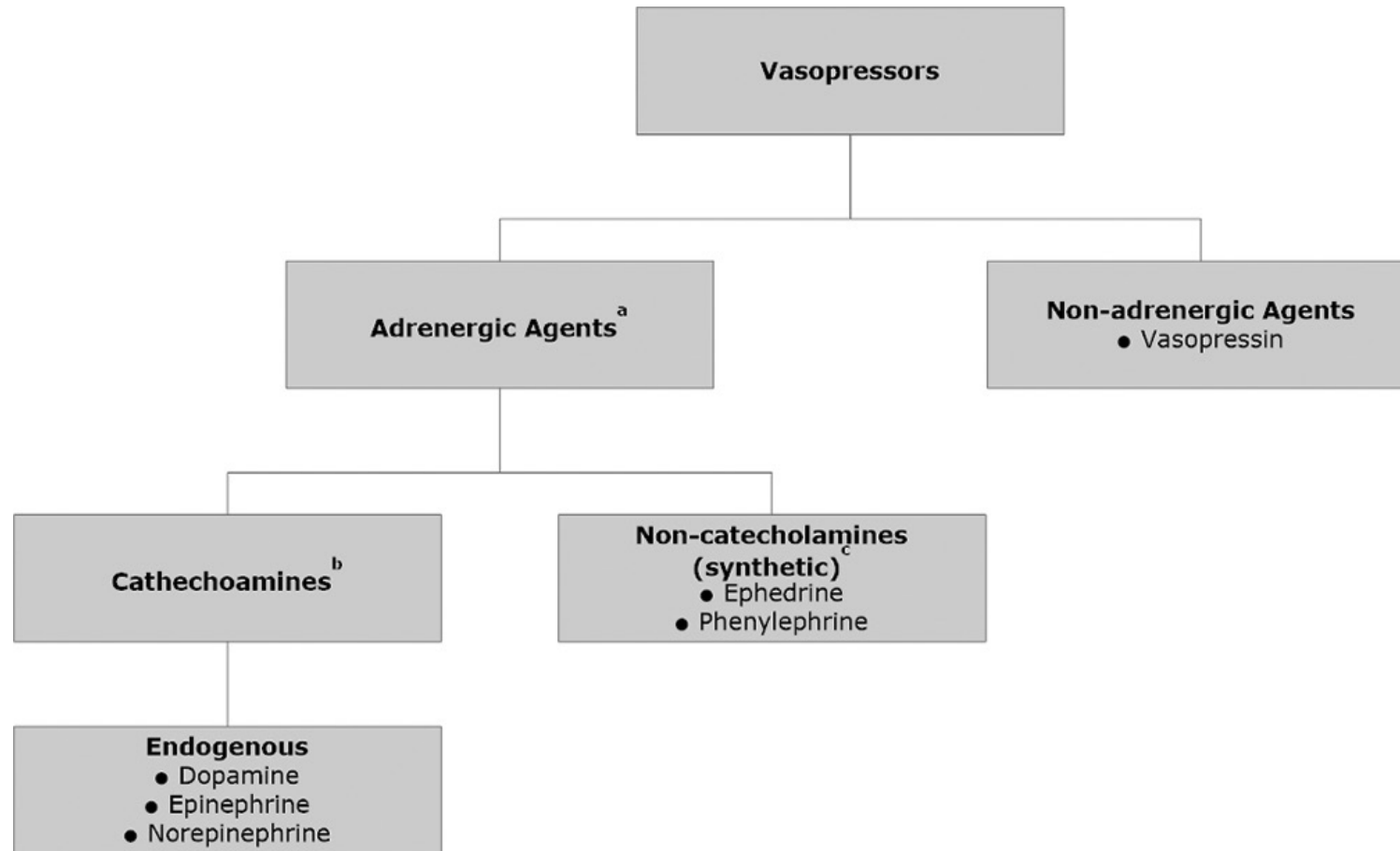
(B)

Alpha-1	Alpha-2	Beta-1	Beta-2
NE > E	E > NE	E = NE	E >> NE
NE = Norepinephrine; E = Epinephrine			

CÁC THỤ THỂ ADRENERGIC



PHÂN LOẠI THUỐC VẬN MẠCH VÀ TRỢ TIM



PHÂN LOẠI THUỐC VẬN MẠCH VÀ TRỢ TIM

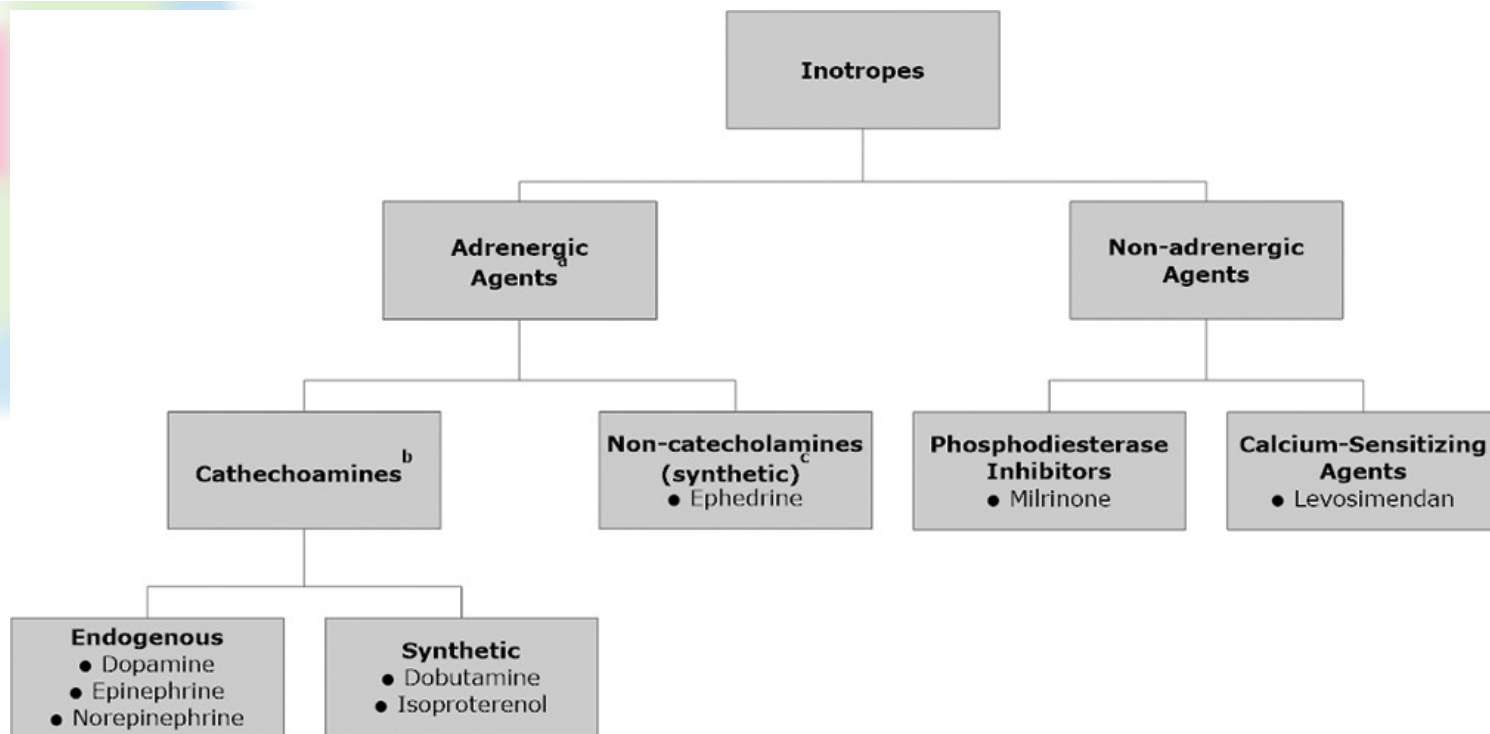


Table 3: Adrenergic receptors with cardiovascular effects

Adrenergic receptor	Location	Cardiovascular effects
Beta-1	Myocardium	Inotropy (increased contractility) Chronotropy (increased heart rate) Dromotropy (increased conduction)
Beta-2	Systemic arterioles Pulmonary arterioles Veins	Vasodilation
Alpha-1	Systemic arterioles (receptor density)* Skin (high) Skeletal muscle (high) Abdominal viscera/ splanchnic (moderate) Kidney (moderate) Myocardium (minimal) Brain (minimal) Pulmonary arterioles Veins	Vasoconstriction

Steven T. Morozowich (2015), "Pharmacologic agents for acute hemodynamic instability: Recent advances in the management of perioperative shock- A systematic review, *Annals of Cardiac Anaesthesia*, vol18

CẤU TRÚC HOÁ HỌC

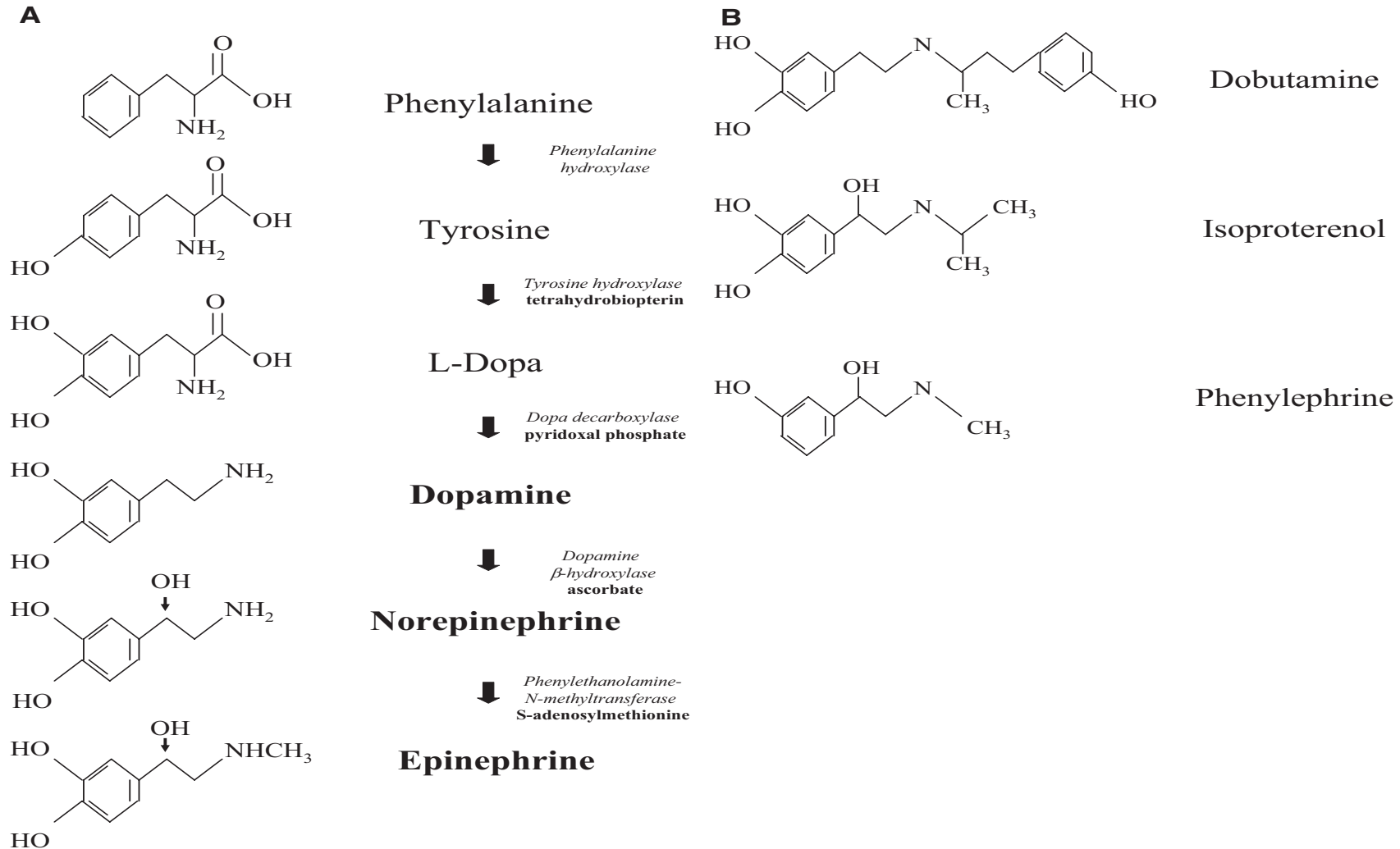
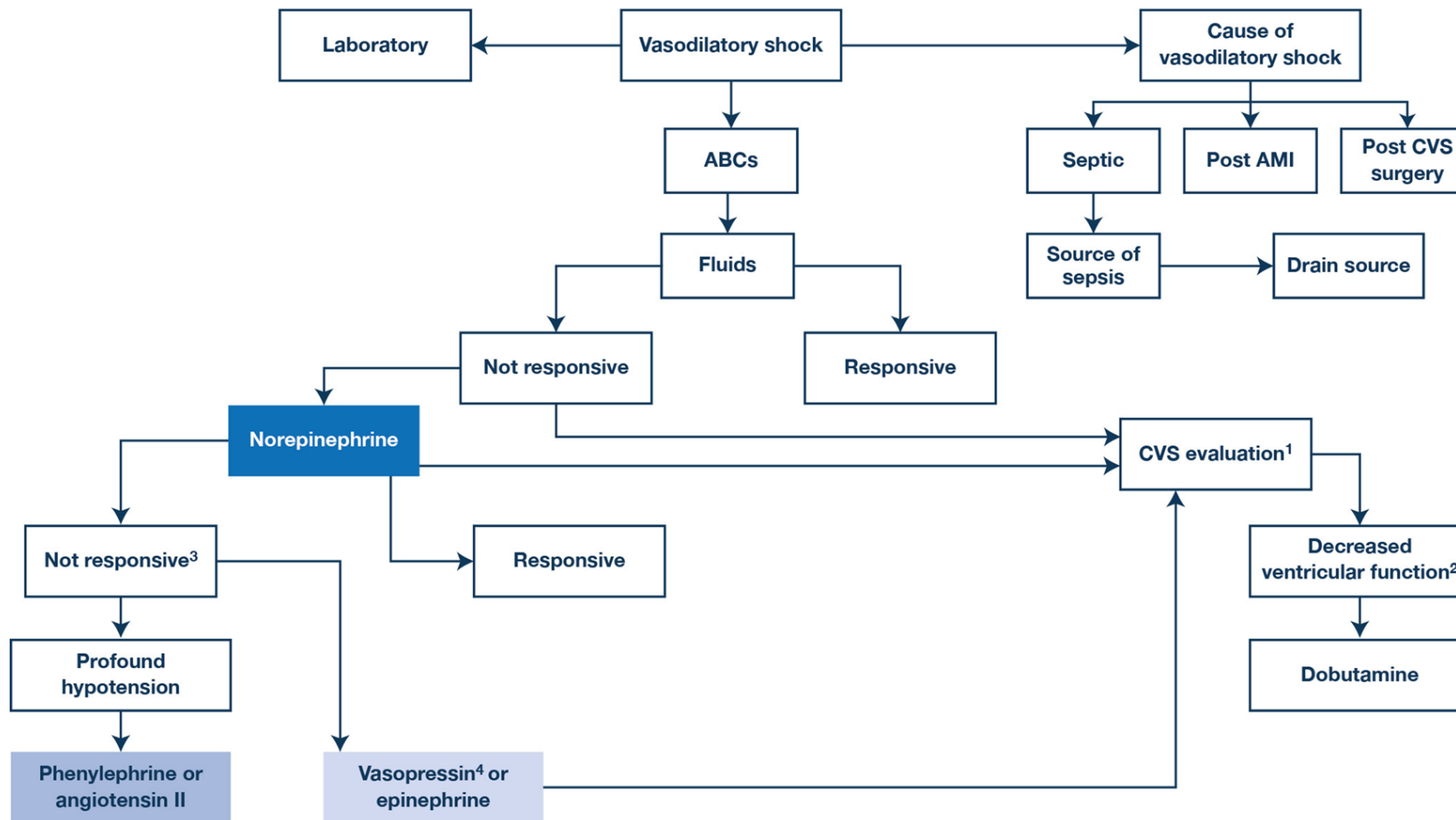


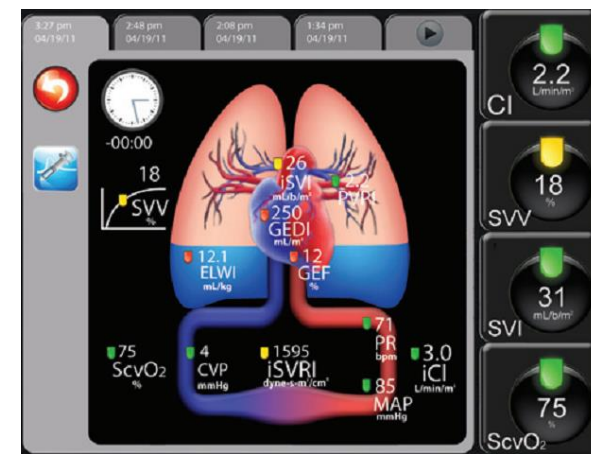
Figure 3. A, Endogenous catecholamine synthesis pathway. Left, chemical structures; Right, names of compounds with conversion enzymes (*italics*) and cofactors (**bold**). B, Chemical structures and names of common synthesized catecholamines.

TIẾP CẬN SỐC



ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG DỊCH TRUYỀN

- ❖ Đáp ứng về thể tích: cung lượng tim sẽ tăng khi truyền dịch, nhưng truyền bao nhiêu là đủ, dấu hiệu truyền dịch gây nguy hiểm, biến chứng? → Đánh giá đáp ứng là rất quan trọng → CD thuốc vận mạch
- ❖ Các thông số tĩnh: CVP, IVC, PCWP
- ❖ Các thông số động
 - ❖ Nghiệm pháp nâng chân: 45-60 độ, sau 1 phút, tương đương 300-500 ml đổ về thất → Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng siêu âm tim mạch
 - ❖ IVCindex
 - ❖ Độ biến thiên áp lực mạch
 - ❖ Độ biến thiên của nhát bóp SVV
 - ❖ Siêu âm tim, Uscom
 - ❖ PICCO...



MỤC ĐÍCH SỬ DỤNG THUỐC VẬN MẠCH VÀ TĂNG CO BÓP CƠ TIM

- ❖ Phục hồi tưới máu mô + tăng cường phân bố oxy mô (DO_2)
- ❖ Duy trì mạch, HA ổn định → bảo tồn cung lượng tim và tăng cường tưới máu đến tạng
- ❖ Duy trì MAP, giúp tăng chỉ số tim, thể tích tổng máu mà không ảnh hưởng tới sự tiêu thụ O_2 và mức độ toan chuyển hóa

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG THUỐC VẬN MẠCH VÀ TĂNG CƠ BÓP CƠ TIM

- ❖ Đảm bảo bù đủ khối lượng tuần hoàn
- ❖ Đánh giá tình trạng rối loạn huyết động nào → quyết định lựa chọn thuốc: Giảm SVR, giảm CO, ...
- ❖ Chỉ định sử dụng thuốc vận mạch
 - ❖ Huyết áp tâm thu giảm > 30 mmHg hoặc $> 20\%$, MAP < 60 mmHg
 - ❖ Có bằng chứng của tổn thương cơ quan đích do giảm tưới máu
- ❖ Khởi đầu bằng liều thấp theo khuyến cáo, chỉnh liều để đạt đích HATT > 90 mmHg hay MAP 60 - 65 mmHg
- ❖ Phải luôn theo dõi sát đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân trong quá trình dùng → chỉnh liều hoặc phối hợp thuốc
- ❖ Giảm liều từ từ, không được dừng một cách đột ngột.

LIỀU DÙNG VÀ CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG

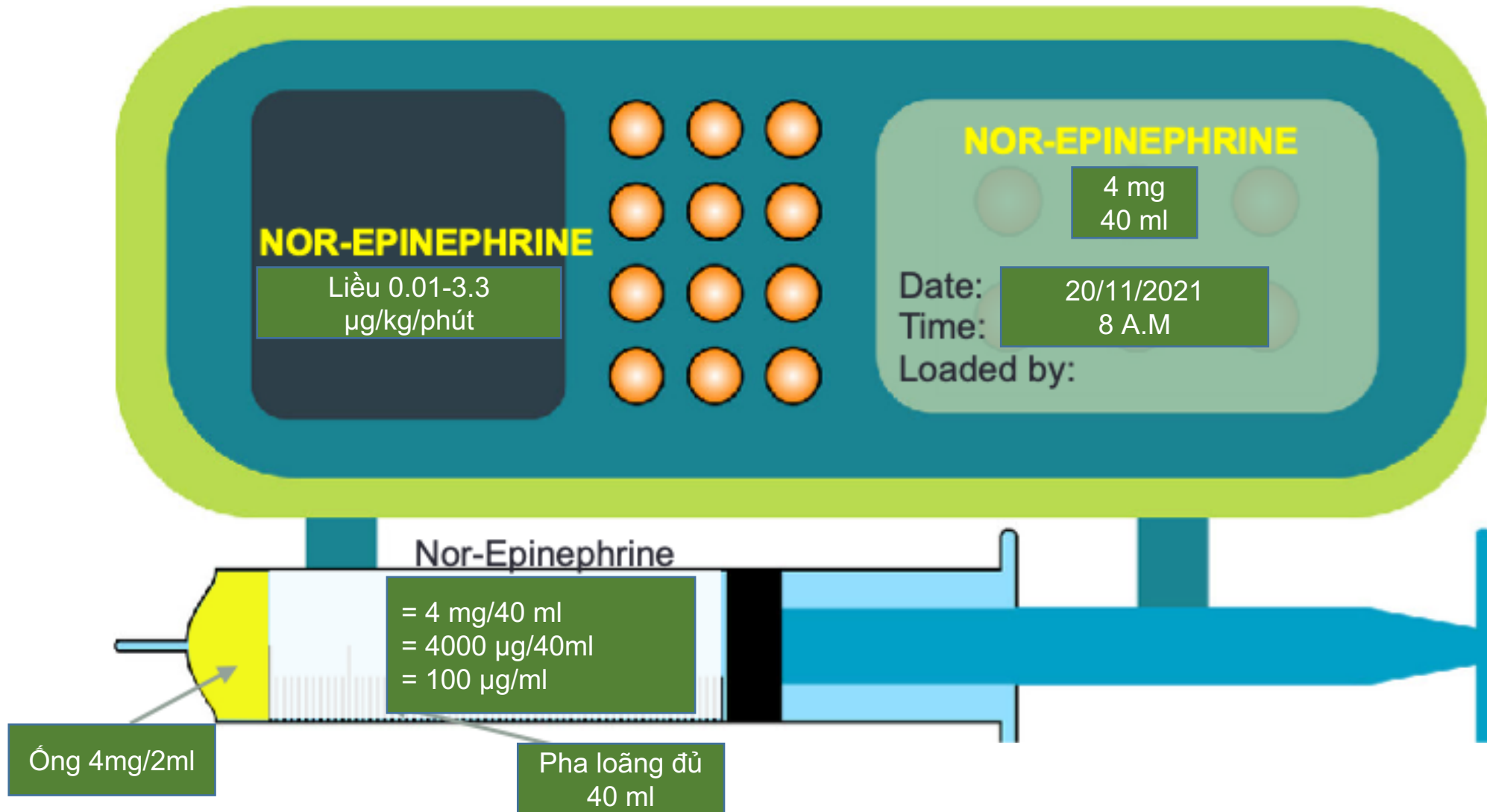
Vasopressor	Receptor activity	Additional actions	Dose (all intravenous)	Possible predictive biomarkers
Norepinephrine	$\alpha_1 > \beta_1, \beta_2$	Immune activity [36]	5–100 $\mu\text{g}/\text{min}$	β_2 receptor SNP [24]
Epinephrine	$\alpha_1 > \beta_1, \beta_2$ More β_1 than NE	Immune activity [36]	5–60 $\mu\text{g}/\text{kg min}$ [37]	β_2 receptor SNP [24]
Phenylephrine	α_1	Immune activity [36]	50–100 μg bolus 0.1–1.5 $\mu\text{g}/\text{kg min}$	
Dopamine	DA1, DA2	Immune activity [38, 39]	1–5 $\mu\text{g}/\text{kg min}$ “low dose” 5–15 $\mu\text{g}/\text{kg min}$ moderate dose 20–50 $\mu\text{g}/\text{kg min}$ high dose	
Vasopressin	AVPR1a, AVPR1b, AVPR2	Immune activity [40]	0.01–0.04 U/min [12, 41]	LNPEP SNP [26] Angiotensin $\frac{1}{2}$ [42] Vasopressin/copeptin
Terlipressin	AVPR1a (AVPR1b) > AVPR2	? Immune activity	1.3 $\mu\text{g}/\text{kg hr}$ [43] 20–160 $\mu\text{g}/\text{hour}$ [44] bolus: 1 mg	LNPEP [26] Vasopressin/copeptin
Selepressin	AVPR1a	↓ Angiotensin-2 ↓ Vascular leak	1.25–2.5 ng/kg min in phase 2 [21] 1.25–5.0 ng/kg min in phase 3 [45]	LNPEP SNP [26] Angiotensin 1/2 [42] Vasopressin/copeptin
Angiotensin-II	Angiotensin II receptors (AGTR1, AGTR2)	↑ Vasopressin ↑ Erythropoietin	5–200 ng/kg min (first 3 h; 1.25–40 ng/kg min up to 7 days [16])	AGTRAP SNP [25]
Methylene blue [46]	Inhibits GABAA receptors	↓ Vascular leak	Bolus (2 mg/kg) then infusion—step-wise increasing rates 0.25, 0.5, 1, 2 mg/kg/hr	

SNP single nucleotide polymorphism, LNPEP leucyl and cystinyl aminopeptidase, AGTRAP angiotensin II receptor associated protein, AGTR1, AGTR2 angiotensin II receptors 1 and 2, GABAA gamma-aminobutyric acid

NORADRENALIN

- ❖ Kích thích mạnh receptor α_1 , kích thích yếu receptor $\beta \rightarrow$ tác dụng co mạch mạnh, ít gây tăng co bóp cơ tim.
- ❖ Gây tăng trực tiếp HA tâm thu, tâm trương, áp lực mạch, ít tác động vào cung lượng tim, ít gây tăng nhịp tim
- ❖ Tăng lưu lượng vành do làm tăng HA tâm trương và kích thích trực tiếp cơ tim giải phóng chất gây giãn mạch tại chỗ
- ❖ Tác dụng phụ: Loạn nhịp, thiếu máu ngoại vi, tăng HA phản ứng
- ❖ Truyền kéo dài có tác dụng phụ
 - ❖ Gây nhiễm độc trên cơ tim do tăng hiện tượng cơ tim chết theo chương trình
 - ❖ Giảm độ nhạy cảm của thuốc với các receptor α_1 , $\beta_2 \rightarrow$ tăng liều thuốc

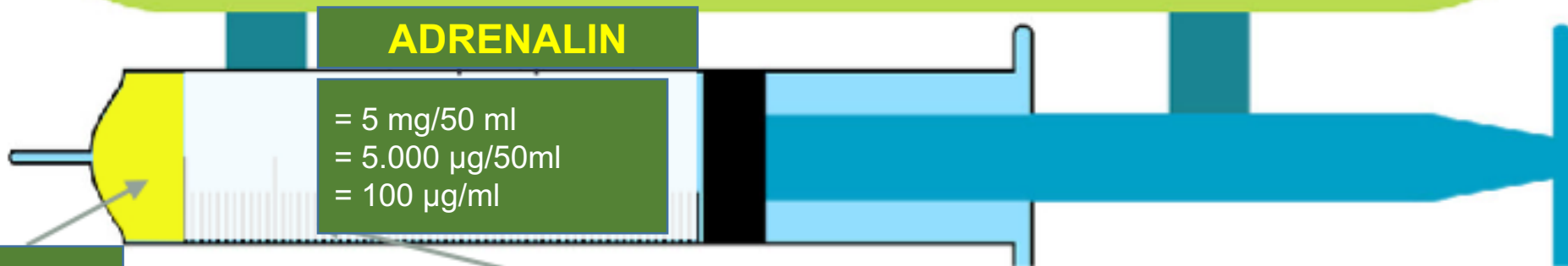
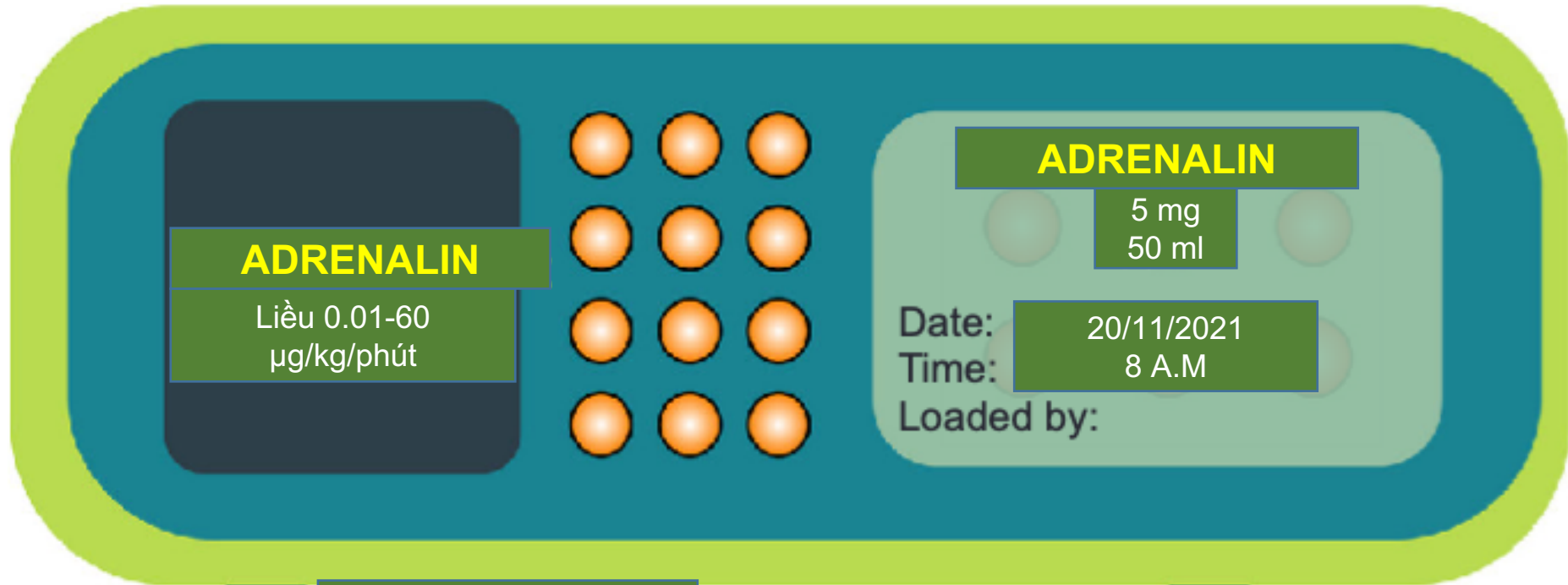
NORADRENALIN



ADRENALIN

- ❖ Kích thích mạnh với receptor α_1 , β_1 , β_2 ở trên tim và cơ trơn mạch máu
- ❖ Kích thích receptor β gặp ở liều thấp, kích thích receptor α gặp ở liều cao hơn
- ❖ Tăng tuần hoàn vành do tăng nhẹ thời gian tâm trương khi tần số tim ở mức độ cao và kích thích cơ tim giải phóng chất giãn mạch tại chỗ.
- ❖ Tăng co mạch phổi và tăng dòng máu chảy trong mạch phổi → Áp lực động mạch và tĩnh mạch phổi tăng
- ❖ Chỉ định: Ngừng tim, phản vệ, sốc tim, co thắt phế quản nguy kịch, nhịp chậm
- ❖ Liều tùy theo chỉ định (TM, TB, Truyền liên tục, khí dung), liều cao kéo dài gây nhiễm độc cơ tim do hủy hoại thành động mạch, tăng hiện tượng cơ tim chết theo chương trình, hoại tử cơ tim thành dải
- ❖ Tác dụng phụ: Rối loạn nhịp thất, thiếu máu cơ tim, tăng huyết áp, đột tử.

ADRENALIN



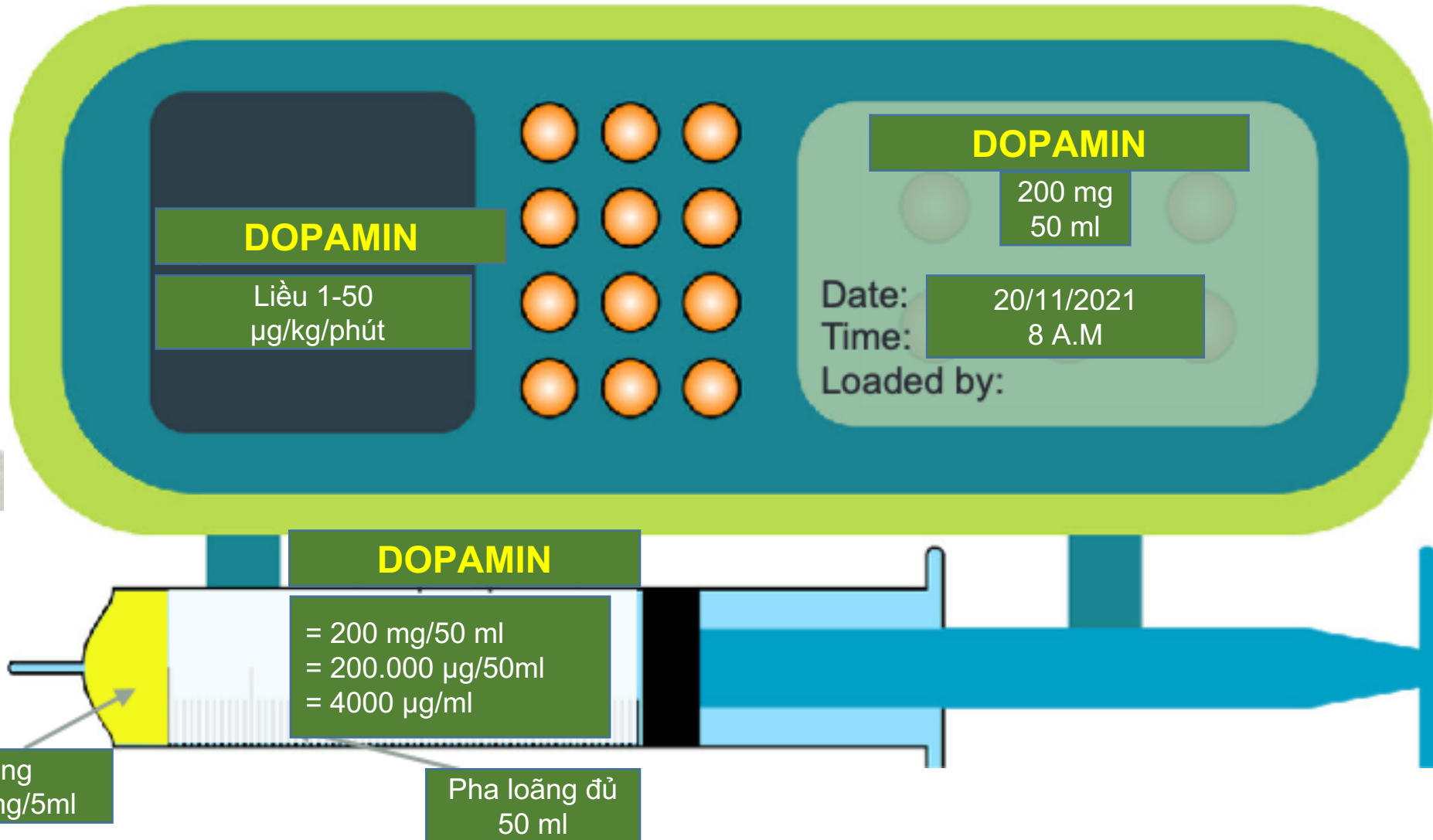
Ống 1 mg/ml

Pha loãng đủ 50 ml

DOPAMIN

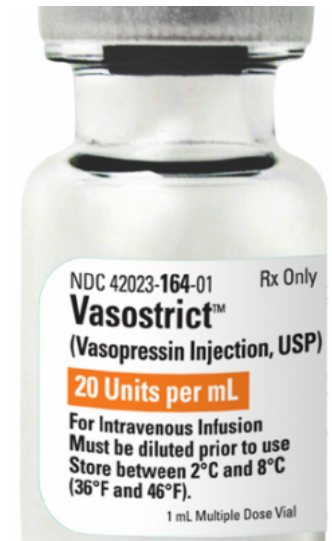
- ❖ Tác dụng lên receptors dopaminergic và adrenergic → tác động lên cả tim, mạch máu ngoại vi, mạch thận, mạch nội tạng tùy theo liều dùng
- ❖ Chỉ định: Sốc tim, suy tim, nhịp chậm kém đáp ứng atropin
- ❖ Liều thấp (0,5 - 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$) kích thích receptor D1, D2 → giãn mạch thận, mạch vành, mạc treo, mạch não. Có tác dụng lợi tiểu do tác dụng vào ống thận tăng thải natri. Không làm \uparrow MLCT và chưa được chứng minh có tác dụng bảo vệ thận.
- ❖ Liều trung bình 3 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$: Kích thích receptor β 1 gây tăng co bóp cơ tim, tăng tần số tim, tăng nhẹ sức cản mạch hệ thống
- ❖ Liều cao 10 - 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$: Kích thích α 1 gây co mạch mạnh
- ❖ Tác dụng phụ: Rối loạn nhịp thất, thiếu máu cơ tim, tụt huyết áp.

DOPAMIN



VASOPRESSIN

- ❖ Vasopressin kích thích thụ thể AVPR1a (co mạch), AVPR1b (tăng bài tiết ACTH), và AVPR2 (chống bài niệu). Thuốc chuyển hoá tại gan, thận
- ❖ Vasopressin được khuyến cáo lựa chọn thứ 2 sau noradrenalin trong sốc nhiễm khuẩn. Truyền vasopressin có thể giảm nhu cầu sử dụng noradrenalin, duy trì huyết áp trung bình, tăng tưới máu thận
- ❖ Liều dùng: 0,01 – 0,07 IU/phút
 - ❖ Liều ban đầu: 0,03 IU/phút
 - ❖ Liều duy trì: 0,03 - 0,04 IU/phút
- ❖ Tác dụng phụ: Giảm cung lượng tim, thể tích tổng máu, hạ natri máu, liều cao có thể gây tắc mạch.



LƯU Ý KHI SỬ DỤNG VẬN MẠCH

- ❖ Theo dõi sát bệnh nhân khi dùng: Loạn nhịp, tăng huyết áp, thiếu máu cơ tim
- ❖ Thuốc tránh tiếp xúc ánh sáng trực tiếp
- ❖ Không dùng chung với các thuốc kiềm (NaHCO_3 ...)
- ❖ Dùng ở các đường truyền lớn, riêng, tránh nhằm
- ❖ Duy trì hằng định tốc độ truyền
- ❖ Lưu ý khi xả dịch, đo CVP
- ❖ Cần xây dựng protocol: Pha thuốc, chỉnh liều thuốc tại khoa phòng.



SỬ DỤNG THUỐC TRỢ TIM

❖ Có thực sự cần dùng không ?

Cung lượng tim thấp:

- CI < 2.2 ml/phút/m²
- HATT < 90 mmHg >30 phút
- Thiếu niệu
- Da lạnh ẩm, vân tím
- Thay đổi tri giác
- Lactat tăng, men gan tăng
- ScvO₂ giảm < 60%

Thể tích lòng mạch đủ:

- CVP bình thường hoặc tăng
- Không thấy đàn hồi IVC
- Test nâng chân âm tính
- Nghiệm pháp truyền dịch âm tính
- SVV/PPV < 12%

Không phải do các nguyên nhân cần phải can thiệp thủ thuật trước:

- NMCT
- PE cấp
- Cơ nhịp nhanh
- Chèn ép tim cấp
- Sa van tim

Không có các biện pháp thay thế khác:

- PCI, CABG
- IABP, ECMO



CHỌN LỰA THUỐC TRỢ TIM

- ❖ Sốc tim: Noradrenalin kết hợp dobutamin hoặc levosimendan
- ❖ Nhiễm khuẩn huyết: Noradrenalin kết hợp dobutamin hoặc levosimendan
- ❖ Dừng chẹn beta kéo dài: Levosimendan hoặc milrinon
- ❖ Suy thất phải hoặc tăng áp lực động mạch phổi: Levosimendan hoặc milrinon
- ❖ Hội chứng tim thận: Levosimendan
- ❖ Bệnh tim thiếu máu cục bộ: Levosimendan hoặc milrinon
- ❖ Bệnh suy tim giai đoạn cuối kém đáp ứng: Levosimendan

NGỪNG SỬ DỤNG THUỐC TRỢ TIM

- ❖ Cải thiện triệu chứng lâm sàng
- ❖ Cải thiện HA, nhịp tim, ScvO₂, SpO₂
- ❖ Cải thiện chỉ số tim, áp lực mao mạch phổi
- ❖ Lactat giảm
- ❖ Tăng lượng nước tiểu
- ❖ Chức năng tim cải thiện trên siêu âm.

SỬ DỤNG THUỐC TRỢ TIM

Inotropic agents in current use for the treatment of heart failure (modified from Bistola V & Chioncel O [31]).

Agents	Adrenergic receptors agonists				Calcium sensitizer	PDE III inhibitor
	Dopamine	Dobutamine	Nor-epinephrine	Epinephrine	Levosimendan	Milrinone
Mechanism of action	D > β; HD, α	β1 > β2 > α	α > β1 > β2	β1 = β2 > α	Calcium sensitization; HD, PDE III inhibition	PDE III inhibition
Inotropic effect	↑↑	↑↑	(↑)	↑↑	↑	↑
Arterial vasodilatation	↑↑ (renal, LD)	↑	0	↑	↑↑	↑↑↑
Vasoconstriction	↑↑ (HD)	↑ (HD)	↑↑	↑ (HD)	0	0
Pulmonary vasodilatation		↑ or 0	↓ or 0 (at high PVR)	↓ or 0 (at high PVR)	↑↑	↑↑
Elimination t _{1/2}	2 min	2.4 min	3 min	2 min	1,3 h (active metabolite, 80 h)	2,5 h
Infusion dose	<3 μg/kg/min: renal vasodilation; 3–5 μg/kg/min: inotropic; >5 μg/kg/min vasoconstrictor	1–20 μg/kg/min	0.02–10 μg/kg/min	0.05–0.5 μg/kg/min	0.05–0.2 μg/kg/min	0.375–0.75 μg/kg/min
Bolus dose	No	No	No	1 mg during resuscitation every 3–5 min	6–12 μg/kg over 10 min (optional, only in euvolemic and eukalemic state)	25–75 μg/kg over 10–20 min

PDE: phosphodiesterase; D: dopaminergic receptors; HD: high dose; LD: low dose; PVR: pulmonary vascular resistances; CS: cardiogenic shock.

Dimitrios Farmakis (2019), "A pragmatic approach to the use of inotropes for the management of acute and advanced heart failure: An expert panel consensus", *International Journal of Cardiology*, 297: 83–90

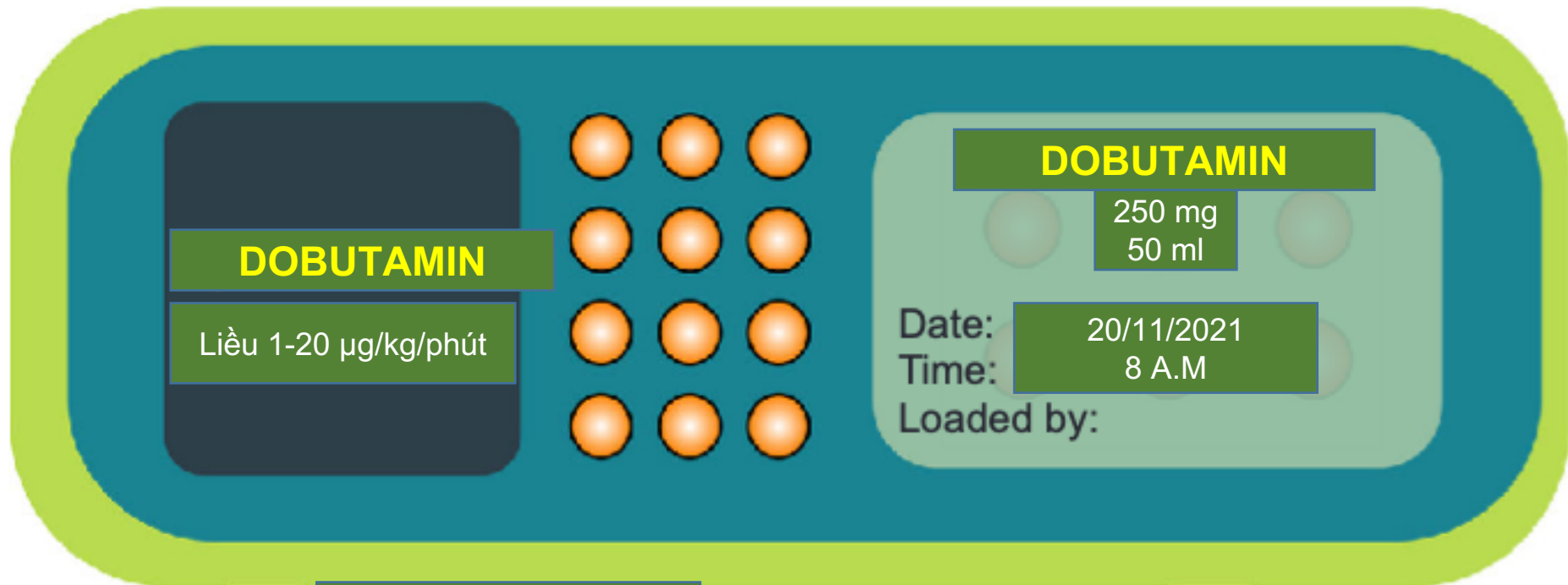
DOBUTAMIN

- ❖ Kích thích mạnh với receptor β_1 và β_2 theo tỷ lệ 3:1, yếu lên α
- ❖ Tăng co bóp cơ tim, tăng cung lượng tim, tác dụng tăng nhịp tim yếu.
Dobutamin làm tăng tiêu thụ oxy cơ tim → Test chẩn đoán thiếu máu cơ tim
- ❖ Chỉ định: Giảm cung lượng tim (sốc tim, SNK có rối loạn chức năng tim) , nhịp chậm kém đáp ứng với atropin
- ❖ Liều $\leq 5 \mu\text{g/kg/phút}$ gây giãn mạch nhẹ. Liều $>15 \mu\text{g/kg/phút}$ tăng co bóp cơ tim mà không ảnh hưởng tới sức cản mạch hệ thống. Liều cao gây co mạch
- ❖ Tác dụng phụ: Tăng tần số thất ở BN rung nhĩ, rối loạn nhịp thất, thiếu máu cơ tim, THA (ở những BN ức chế không chọn lọc β)

❖ James A. Russell (2019), “Vasopressor therapy in critically ill patients with shock”, *Intensive Care Med* (2019) 45:1503–1517

❖ Uptodate 2021, “Vasopressors and inotropes in treatment of acute hypotensive states and shock: Adult dose and selected characteristics”

DOBUTAMIN



Ống
250mg/5ml

Pha loãng đủ
50 ml

LEVOSIMENDAN

- ❖ Levosimendan tăng cảm nhận của troponin C với canxi nội bào → tăng khả năng co bóp cơ tim
- ❖ Levosimendan gây giãn mạch hệ thống bằng cách mở ra các kênh kali trên bề mặt tế bào cơ trơn
- ❖ Levosimendan cũng có một số tính chất tương tự thuốc ức chế PDE3
- ❖ Thuốc được sử dụng nhiều ở Châu Âu, tuy nhiên chưa được FDA chấp thuận tại Mỹ
- ❖ Liều dùng: 12 - 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sau đó duy trì 0,05 - 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$. Hiệu quả cải thiện huyết động phụ thuộc vào liều sử dụng
- ❖ Tác dụng phụ: Hạ huyết áp.



TÁC DỤNG TRÊN HUYẾT ĐỘNG

Drug	CO	dP/dt	HR	SVR	PVR	PCWP	MvO ₂
Dobutamine 2–20 µg/kg per min ^a	↑↑↑	↑	↑↑	↓	↓	↓ or ↔	↑
Dopamine 0–3 µg/kg per min	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑
3–10 µg/kg per min	↑↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑
>10 µg/kg per min	↑↑	↑	↑↑	↑	(↑)	↑ or ↔	↑↑
Isoproterenol 0.5–10 µg/min	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓	↓	↓	↑↑
Epinephrine 0.01–0.4 µg/kg per min	↑↑	↑	↑	↑ (↓)	(↑)	↑ or ↔	↑↑
Norepinephrine 0.01–0.3 µg/kg per min	↑	↑	↔ (↑↓)	↑↑	↔	↔	↑
Phosphodiesterase Inhibitors^b	↑↑	↑	↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓
Levosimendan^c	↑↑↑	↑↑	↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓ or ↔

❖ CO: Cung lượng tim

❖ dP/dT: Sức co bóp cơ tim HR: Nhịp tim

❖ SVR: Sức cản mạch HT

❖ PVR: Sức cản mạch phổi

❖ PCWP: AL đổ đầy mao mạch phổi bất

❖ MvO₂: Tiêu thụ O₂ cơ tim

TÁC DỤNG PHỤ THUỐC VẬN MẠCH-TRỢ TIM

- ❖ Nhịp tim nhanh
- ❖ Rối loạn nhịp nhanh
- ❖ Co mạch quá mức
- ❖ Thiếu máu cục bộ
- ❖ Tăng đường huyết
- ❖ Tăng lactate máu
- ❖ Tổn thương thận cấp
- ❖ Giảm CO
- ❖ Tác động hệ miễn dịch

Adverse effect	Mechanisms	Vasopressors causing this adverse effect	Disease interactions
Ischemia: cardiac, cerebral, splanchnic, renal, digital	α 1 AVPR1a AGTR1, AGTR2	Norepinephrine, epinephrine, dopamine vasopressin, terlipressin, selepressin ^a Angiotensin II ^b	DIC
Tachycardia, tachyarrhythmias	β 1 β 1, DA1, DA2 β 1	Epinephrine > norepinephrine > vasopressin Dopamine > norepinephrine Dobutamine ^c	CHF, IHD
Atrial fibrillation	? β 1	? Epinephrine > norepinephrine	CHF, IHD
Hyperglycemia	β 1	Epinephrine > norepinephrine	DM, corticosteroids
Hyperlactatemia	β 1	Epinephrine > norepinephrine	
Decreased cardiac output	α 1 AVPR1a	Phenylephrine > norepinephrine, epinephrine, vasopressin, terlipressin, selepressin ^a	CHF, IHD
Acute kidney injury	α 1 AVPR1a	Phenylephrine > norepinephrine, epinephrine, vasopressin, terlipressin, selepressin ^a	CKD, DM, hypertension, ACE
Immune effects ^d	α 1, α 2, β 1, β 2 AVPR1a	Phenylephrine norepinephrine, epinephrine Vasopressin, terlipressin, selepressin	Corticosteroids, immunosuppressants

Vasopressin may decrease pooled adverse event rates and specific adverse events (vasodilatory shock and new onset atrial fibrillation) [56]

DIC disseminated intravascular coagulation, CHF congestive heart failure, IHD ischemic heart disease, DM diabetes mellitus, CRD chronic kidney disease, ACE angiotensin converting enzyme inhibitors

^a Indicates that adverse event rates are similar in RCTs and observational studies between vasopressors mentioned

^b Angiotensin II RCT [16] used placebo as control so it is difficult to compare adverse event rates between various comparable vasopressors

^c Dobutamine is an inotropic agent, but it is included because it is often administered with vasopressors

^d Immune effects are complex [36, 40] and of uncertain clinical significance to date



Chỉ định đúng, sử dụng liều thấp, phối hợp thuốc để đạt đích điều trị và hạn chế các tác dụng phụ

CHỌN LỰA SỬ DỤNG THUỐC VẬN MẠCH

Agents	Mechanism	Effect	Indications	Considerations
Phenylephrine	A1 agonist	Vasoconstriction	Various forms of shock	Caution in cardiac dysfunction as it increases afterload
Norepinephrine	A<B agonist	Inotropy, chronotropy, dromotropy, and vasoconstriction	Most common first line agent in shock	Most benefits demonstrated in septic shock
Epinephrine	A<<B agonist	Inotropy, chronotropy, dromotropy, and vasoconstriction	Commonly used as second line agent or first line in anaphylactic shock	Surviving Sepsis Guidelines has most data for epinephrine as second line agent
Dopamine	Dose dependent A, B, and D agonism	Inotropy, dromotropy, chronotropy, and vasoconstriction (at highest doses)	Second line agent in most forms of shock	SOAP II trial demonstrated more incidence of tachy-arrhythmias and increased mortality in CS patients when dopamine was used as first line
Vasopressin	V1 agonist	Vasoconstriction	Second line agent in most forms of shock	On or Off dosing, can cause hyponatremia
Dobutamine	B agonist	Inotropy and mild vasodilation	Commonly used in cardiogenic shock	May contribute to hypotension
Levosimendan	Myofilament Ca ²⁺ sensitizer and K ⁺ channel modifier	Inotropy and inodilator	Used in acutely decompensated chronic heart failure	Minimal effect on myocardial oxygen consumption

CS indicates cardiogenic shock; SOAP, Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients.

VẬN MẠCH VÀ TRỢ TIM - SNK

RESEARCH Open Access

Current use of vasopressors in septic shock

Thomas W. L. Scheeren^{1*}, Jan Bakker^{2,3,4,5}, Daniel De Backer⁶, Djillali Annane⁷, Pierre Asfar⁸

Tỉ lệ tử vong trong vòng 28 ngày không có sự khác biệt



Trial (reference number)	Vasopressor intervention (n)	Control (n)	Total n	Intervention mortality (%)	Control mortality (%)	ARR (95% CI) p	Secondary outcomes p
SEPSIS-ACT [45]	Selepressin (562)	Placebo (266)	828	40.6%	39.4%	NA	RRT-free days, ICU-free days
VASST [12]	Norepinephrine (382)	Vasopressin (396)	778	35.4% ^a	39.3%	3.9 (– 2.9 to 10.7) 0.26	DAF vasopressors, ventilation and renal replacement therapy p NS
VANISH [15]	Norepinephrine (204)	Vasopressin (205)	409	30.9% ^a	27.5%	3.4 (– 5.4 to 12.3)	RRT rates, duration, organ failure-free days, ICU/hospital duration p NS
SOAP II [48]	Norepinephrine (821)	Dopamine (858)	1679	48.5% ^b	52.5%	1.17 (0.97 to 1.42) 0.10	DAF vasopressors, ventilation and renal replacement therapy; ICU/hospital duration
ATHOS-3 [16]	ANG II (163)	Placebo (158)	479	46% ^a	54%	HR: 0.78 ^c (0.57 to 1.07) 0.12	Change in CVS and total SOFA; change in norepinephrine dose
CAT [37]	Epinephrine (139)	Norepinephrine (138)	277	23% ^a	27%	HR ^c : 0.87 (0.48 to 1.58) 0.65	Primary outcome: DAF vasopressors (time to achieve target MAP for 24 h)

VẬN MẠCH VÀ TRỢ TIM - SNK

Intensive Care Med (2017) 43:299–303
DOI 10.1007/s00134-017-4681-8

FOREWORD

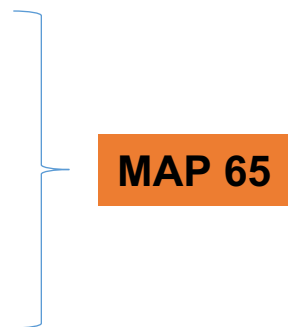
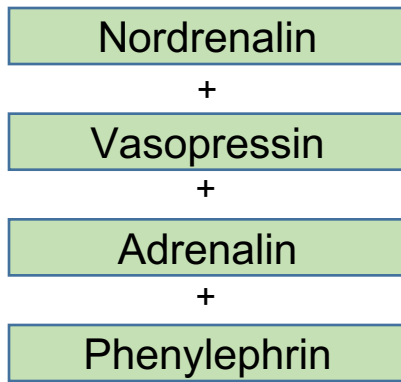
A users' guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines

R. Phillip Dellinger^{1*}, Christa A. Schorr¹ and Mitchell M. Levy²

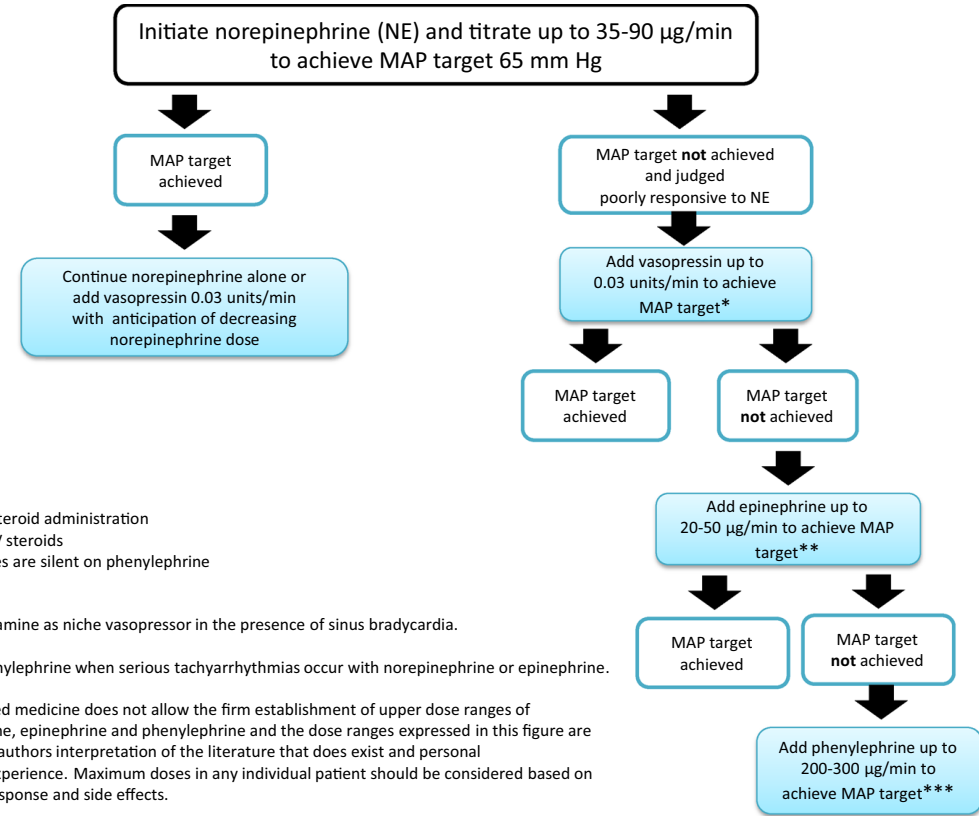
© 2017 SCCM and ESICM



Sốc nhiễm khuẩn
1. Giảm SVR
2. Giảm CO thứ phát



Vasopressor Use for Adult Septic Shock (with guidance for steroid administration)



* Consider IV steroid administration
** Administer IV steroids
*** SSC guidelines are silent on phenylephrine

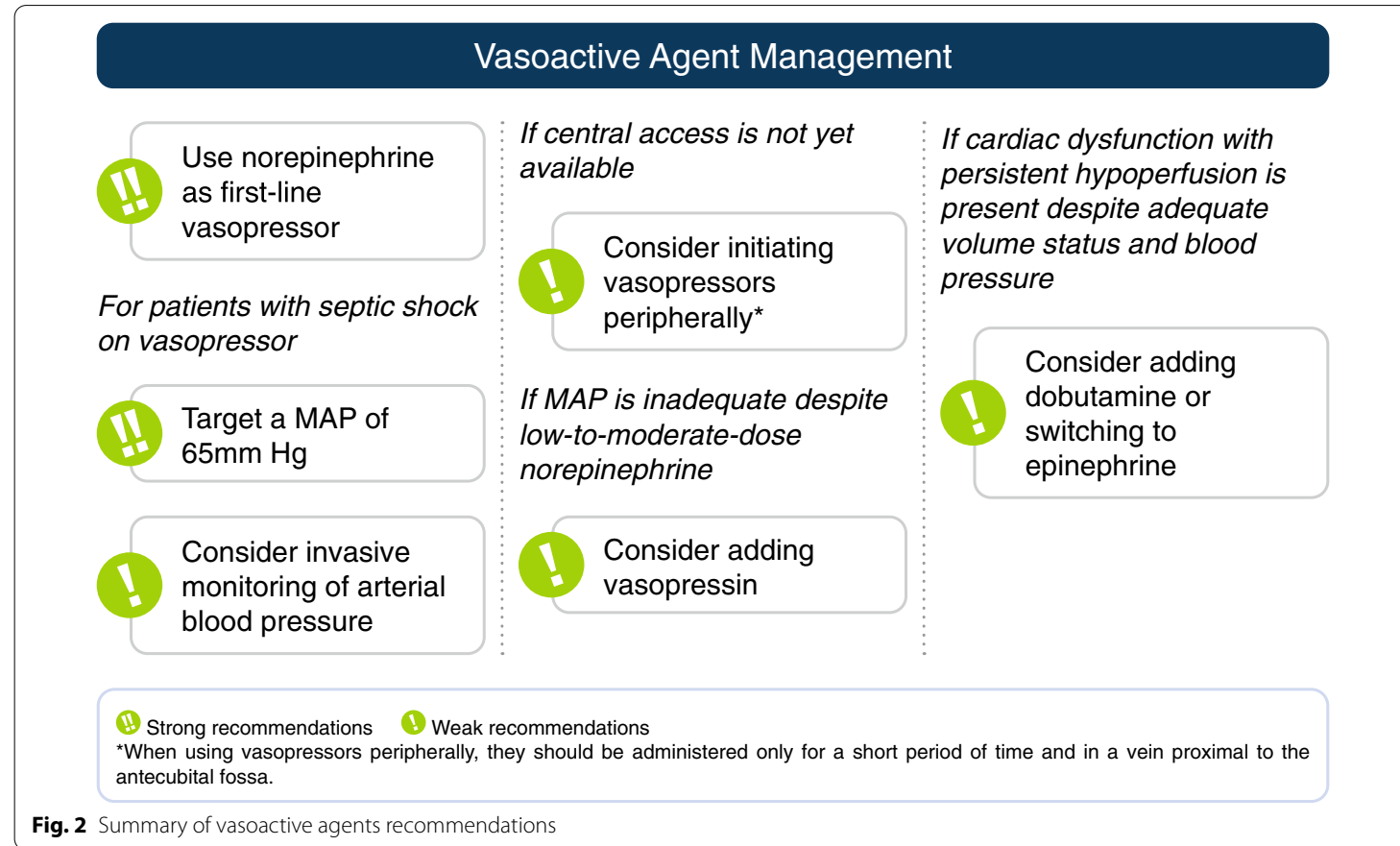
Notes:

- Consider dopamine as niche vasopressor in the presence of sinus bradycardia.
- Consider phenylephrine when serious tachyarrhythmias occur with norepinephrine or epinephrine.
- Evidence based medicine does not allow the firm establishment of upper dose ranges of norepinephrine, epinephrine and phenylephrine and the dose ranges expressed in this figure are based on the authors interpretation of the literature that does exist and personal preference/experience. Maximum doses in any individual patient should be considered based on physiologic response and side effects.

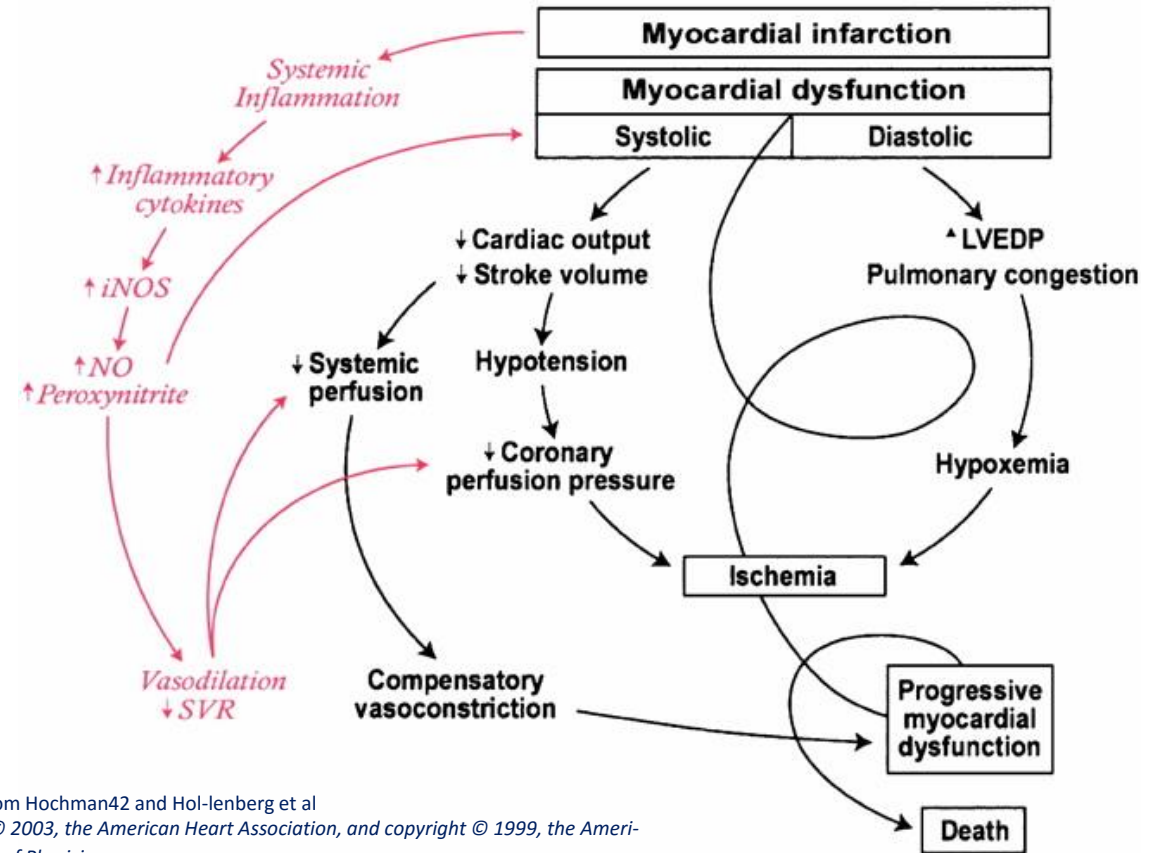
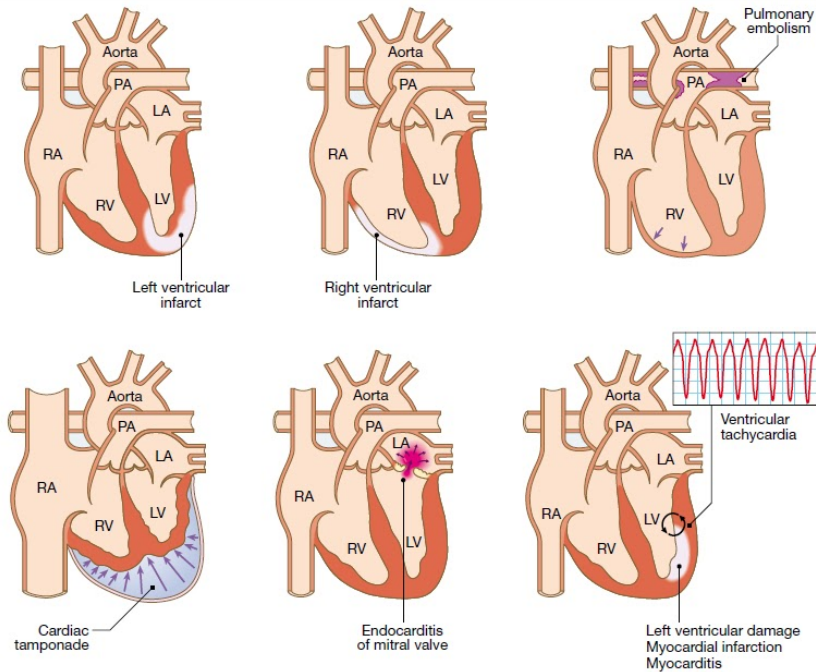
Fig. 3 This figure demonstrates how the guideline recommendations on vasopressor and steroid use can be molded into a flow diagram approach to the management of septic shock

VẬN MẠCH VÀ TRỢ TIM - SNK

- ❖ Noradrenalin +/- vasopressin
- ❖ Phối hợp thêm dobutamin đối với SNK có rối loạn chức năng tim khi đã đủ dịch kèm vận mạch mà huyết áp không cải thiện +/- adrenalin
- ❖ Sử dụng hydrocortison 200 mg/ngày đối với sốc nhiễm khuẩn đang phụ thuộc vận mạch tiến triển
- ❖ Sử dụng terlipressin trong SNK kém đáp ứng với vận mạch



SỐC TIM



Adapted from Hochman⁴² and Hol-lenberg et al
 Copyright © 2003, the American Heart Association, and copyright © 1999, the American College of Physicians.

- ❖ Giảm chức năng cơ tim
- ❖ Sức cản (+/-)

VẬN MẠCH VÀ TRỢ TIM - SỐC TIM

- ❖ Mục đích: Duy trì ổn định các dấu hiệu sinh tồn, đảm bảo tưới máu tạng MAP > 65
- ❖ Nguy cơ: Các thuốc vận mạch, trợ tim đều làm tăng tiêu thụ oxy cơ tim và có thể gây rối loạn nhịp thất, hoại tử thành dải cơ tim và làm tăng diện tích ổ nhồi máu
- ❖ Cân nhắc sử dụng khi bệnh nhân rối loạn vận động vùng nặng, tâm thất giãn nhiều
- ❖ Cần cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng thuốc vận mạch. Nên sử dụng liều thuốc vận mạch thấp nhất có thể để duy trì tưới máu mô và hạn chế được biến chứng có hại
- ❖ Dùng càng sớm càng tốt khi có chỉ định và dùng càng sớm càng tốt khi cải thiện về tưới máu tạng.

1. Cyrus Vahdatpour (2019), "Cardiogenic Shock", *Journal of the American Heart Association*, 2019;8:e011991
2. Dimitrios Farmakis (2019), "A pragmatic approach to the use of inotropes for the management of acute and advanced heart failure: An expert panel consensus", *International Journal of Cardiology* 297: 83–90

VẬN MẠCH VÀ TRỢ TIM - SỐC TIM

- ❖ Không có bằng chứng xác thực nào là tốt nhất cho sự lựa chọn thuốc ban đầu
- ❖ Phụ thuộc vào tổn thương ở từng bệnh nhân cụ thể, đáp ứng với điều trị phải được theo dõi sát: Lâm sàng, SA tim, catheter ĐM phổi, SvO₂, HAĐM xâm nhập
- ❖ Vasopressin ít gây co mạch phổi hơn noradrenalin nên có thể là lựa chọn đầu đối với bệnh nhân sốc tim có suy tim phải. Các trường hợp khác noradrenalin vẫn là lựa chọn đầu tay vì ít gây loạn nhịp hơn.
- ❖ Điều trị co mạch phổi: Milrinon, prostacyclin, dobutamin, NO, thuốc ức chế PDE III
- ❖ AHA khuyến cáo cân nhắc sử dụng sớm các thiết bị hỗ trợ thất, ECMO

1. Cyrus Vahdatpour (2019), "Cardiogenic Shock", *Journal of the American Heart Association*, 2019;8:e011991
2. Dimitrios Farmakis (2019), "A pragmatic approach to the use of inotropes for the management of acute and advanced heart failure: An expert panel consensus", *International Journal of Cardiology* 297: 83–90

VẬN MẠCH VÀ TRỢ TIM - SỐC TIM

Table 10 – Drugs used to treat acute heart failure that are positive inotropes or vasopressors or both.

	Bolus	Infusion rate
Dobutamine	No	2–20 µg/kg/min (β+)
Dopamine	No	<3 µg/kg/min: renal effect (δ+) 3–5 µg/kg/min; inotropic (β+) >5 µg/kg/min: (β+), vasopressor (α+)
Milrinone	25–75 µg/kg over 10–20 min	0.375–0.75 µg/kg/min
Enoximone	0.5–1.0 mg/kg over 5–10 min	5–20 µg/kg/min
Levosimendan ^a	12 µg/kg over 10 min (optional) ^b	0.1 µg/kg/min, which can be decreased to 0.05 or increased to 0.2 µg/kg/min
Norepinephrine	No	0.2–1.0 µg/kg/min
Epinephrine	Bolus: 1 mg can be given i.v. during resuscitation, repeated every 3–5 min	0.05–0.5 µg/kg/min

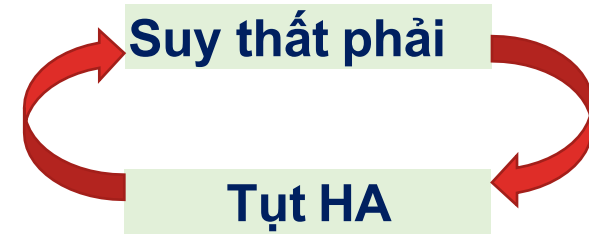
α=Alpha adrenoceptor; β=beta adrenoceptor; δ=dopamine receptor.

^a Also a vasodilator.

^b Bolus not recommended in hypotensive patients (systolic blood pressure <90 mm Hg).

VẬN MẠCH VÀ TRỢ TIM - SỐC TẮC NGHẼN

❖ Nếu sốc tắc nghẽn do TKMP áp lực hoặc chèn ép tim cấp do tràn máu thì phải giải phóng tắc nghẽn bằng dẫn lưu, không cần thiết phải dùng thuốc vận mạch.



❖ PE cấp

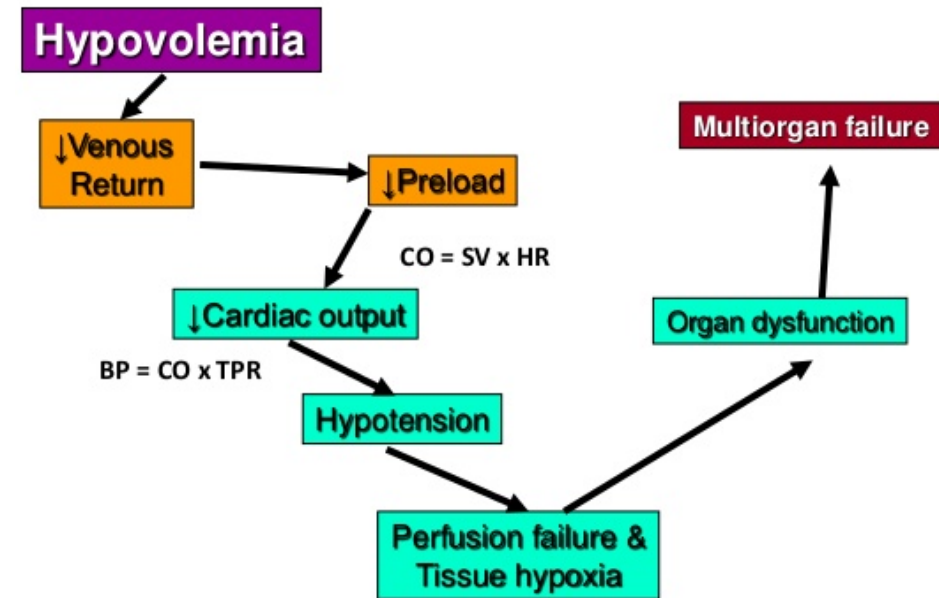
❖ Tăng HA trung bình để duy trì tưới máu thất phải

❖ Thuốc vận mạch ưu tiên dùng là noradrenalin: Các nghiên cứu cho thấy chức năng thất phải được cải thiện khi sử dụng noradrenalin

Agent	Receptor Binding					Notes
	α_1	β_1	β_2	D	V1	
Norepinephrine	++	+				Improves PA/RV coupling in animals (73–75)
Phenylephrine	++					Increases PVR (71, 74, 77); may induce reflex bradycardia
Epinephrine	++	++	+			(79)
Vasopressin					+	Dose dependent pulmonary vasodilatation (0.01–0.03 U/min) and vasoconstriction (24, 82, 83)
Dopamine						Risk of arrhythmias
Low (<5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)		+		++		
Medium (>10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	+	++		++		
High (>10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	++	++		++		
Dobutamine		++	+			β_2 -mediated drop in SVR (31); risk of arrhythmias
Milrinone						Phosphodiesterase-3 inhibitor; inotropy and pulmonary vasodilatation; drop in LVEDP and SVR (72, 84, 89); risk of arrhythmias

VẬN MẠCH VÀ TRỢ TIM - SỐC GIẢM THỂ TÍCH

- ❖ Giải quyết nguyên nhân và bù hoàn thể tích là ưu tiên một
- ❖ Sử dụng vận mạch duy trì HATT đạt 80 – 90 mmHg hay MAP 50 - 60 mmHg , tránh tụt HA đe dọa đến tính mạng (1C)
- ❖ Trường hợp có rối loạn chức năng cơ tim → phối hợp thêm dobutamin (1C)
- ❖ Sử dụng vận mạch và trợ tim sớm giúp hạn chế tình trạng quá tải dịch, phù não và ARDS trong sốc máu
- ❖ Noradrenalin là thường là lựa chọn đầu tiên, có thể thay thế/phối hợp với vasopressin. Khi có rối loạn chức năng tim nặng phối hợp dobutamin/adrenalin



1. Donat R. Spahn et al (2016), "The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition" *Spahn et al. Critical Care*, 23:98
2. American College of Surgeons (2018), "Advanced Trauma Life Support Tenth Edition"

CHỈ SỐ VẬN MẠCH

ORIGINAL ARTICLE

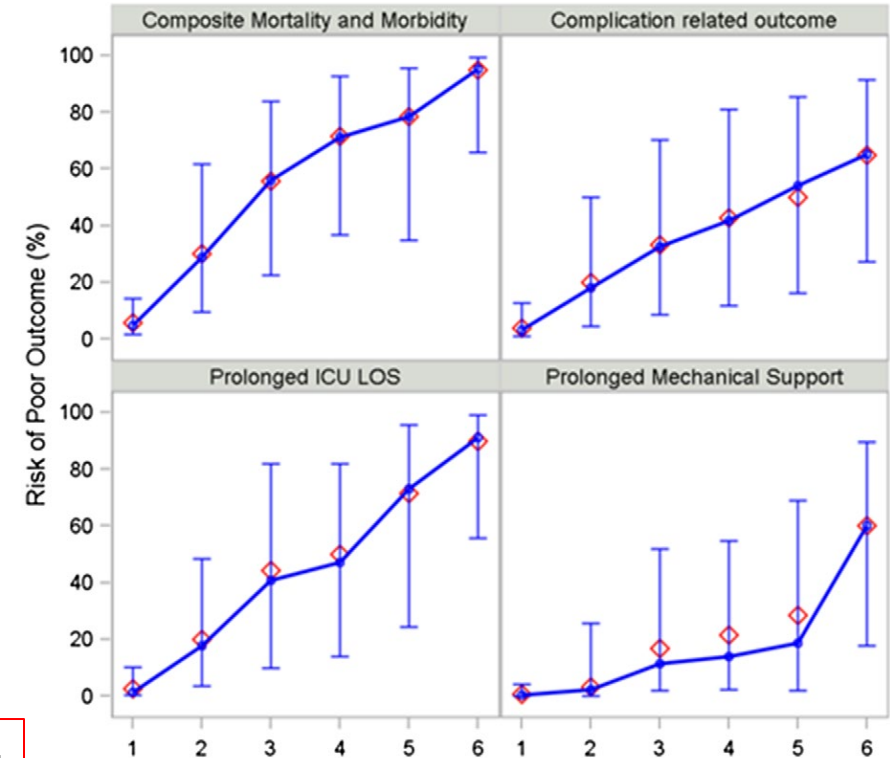
WILEY  Congenital Heart Disease

Vasopressor magnitude predicts poor outcome in adults with congenital heart disease after cardiac surgery

Joseph T. Poterucha DO¹ | Saraschandra Vallabhajosyula MBBS² |

VIS = Dopamin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + Dobutamin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
+ 100 x Epinephrin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
+ 10 x Milrinon ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
+ 10 x Phenylephrin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
+ 10,000 x Vasopressin (U/kg/min)
+ 100 x Norepinephrin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

NC tại Mayo clinic 11 năm trên 243 bệnh nhân phẫu thuật tim bẩm sinh có sốc \rightarrow MaxVIS là yếu tố tiên lượng diễn tiến bệnh và có thể sử dụng để đánh giá tình trạng bệnh sau phẫu thuật tim.



VIS index	Risk of Poor Outcome (%)	95% CI (%)
1	6	3 – 11
2	30	16 – 48
3	56	33 – 76
4	60	30 – 84
5	75	45 – 92
6	95	72 – 99

CHỈ SỐ VẬN MẠCH



Vasoactive Inotropic Score as a Predictor of Mortality in Adult Patients With Cardiogenic Shock: Medical Therapy Versus ECMO

Soo Jin Na,^a Chi Ryang Chung,^a Yang Hyun Cho,^b Kyeongman Jeon,^{a,c} Gee Young Suh,^{a,c} Joong Hyun Ahn,^d Keumhee C. Carriere,^{d,e} Taek Kyu Park,^f Ga Yeon Lee,^f Joo Myung Lee,^f Young Bin Song,^f Joo-Yong Hahn,^f Jin-Ho Choi,^f Seung-Hyuk Choi,^f Hyeon-Cheol Gwon,^f and Jeong Hoon Yang^{a,f,*}

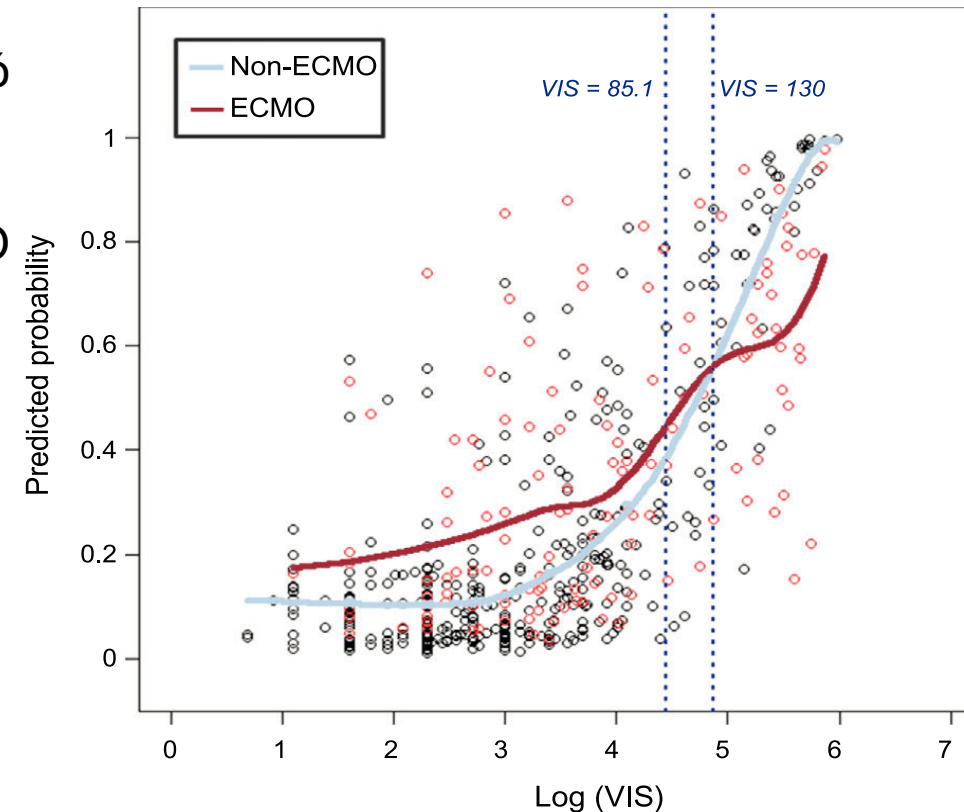
^aDepartment of Critical Care Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Nghiên cứu trên 439 BN sốc chia làm 5 nhóm dựa vào VIS có hoặc không hỗ trợ ECMO

- ❖ Điểm VIS cao liên quan đến tiên lượng xấu
- ❖ VIS <85 nhóm ECMO tử vong cao hơn, VIS >130 nhóm ECMO tử vong thấp hơn có ý nghĩa

Predictors of In-hospital Mortality

	Univariable		
	OR	95%CI	P
<i>VIS</i> ^a			
VIS 1-10	—	—	—
VIS 11-20	1.84	0.78-4.36	.16
VIS 21-38	2.99	1.28-6.99	.01
VIS 39-85	5.26	2.42-11.42	<.001
VIS > 85	21.41	9.93-46.17	<.001



Soo Jin Na et al (2019), "Vasoactive Inotropic Score as a Predictor of Mortality in Adult Patients With Cardiogenic Shock: Medical Therapy Versus ECMO", *Rev Esp Cardiol*; 72(1):40-47

THIẾT BỊ HỖ TRỢ THẮT

- ❖ IABP, Impella , venoarterial ECLS, Tandem Heart, iVAC 2L: Sốc tim sau PT tim, viêm cơ tim cấp...
- ❖ ECMO: Viêm cơ tim cấp, sốc tim, hỗ trợ tuần hoàn trước các can thiệp sâu trên tim - mạch máu...



CÁC VẤN ĐỀ KHÁC

- ❖ Các thuốc mới tác động vào nhiều cơ chế khác, đặc hiệu và ít tác dụng phụ hơn
 - ❖ Thuốc trợ tim: Omecamtiv mecarbil, Istaroxim...
 - ❖ Thuốc vận mạch: Chế phẩm phối hợp noradrenalin + vasopressin, thuốc tác động AGTR1 (Giapreza, LJPC-501), tác động lên AVPR ...
- ❖ Các marker đánh giá hiệu quả của sử dụng thuốc vận mạch
- ❖ NC trên động vật + ứng dụng trí tuệ nhân tạo, tổng hợp các nghiên cứu → lựa chọn thuốc tối ưu.

KẾT LUẬN

- ❖ Noradrenalin là thuốc vận mạch lựa chọn đầu tiên, vasopressin là thuốc lựa chọn thứ hai thêm vào
- ❖ Dobutamin hoặc Levosimendan dùng khi có rối loạn chức năng cơ tim
- ❖ Các thuốc vận mạch, trợ tim đều làm tăng tiêu thụ oxy cơ tim và có thể gây rối loạn nhịp thất, hoại tử thành dải cơ tim và làm tăng diện tích ổ nhồi máu
- ❖ Không có khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày khi lựa chọn thuốc vận mạch - trợ tim trong sốc
- ❖ Cần cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng thuốc vận mạch. Liều nhỏ phối hợp giữa vận mạch và trợ tim được khuyến cáo hơn so với liều cao một thuốc
- ❖ Phụ thuộc vào tổn thương ở từng bệnh nhân cụ thể → chiến lược chọn lựa thuốc phù hợp + các thiết bị hỗ trợ thất.

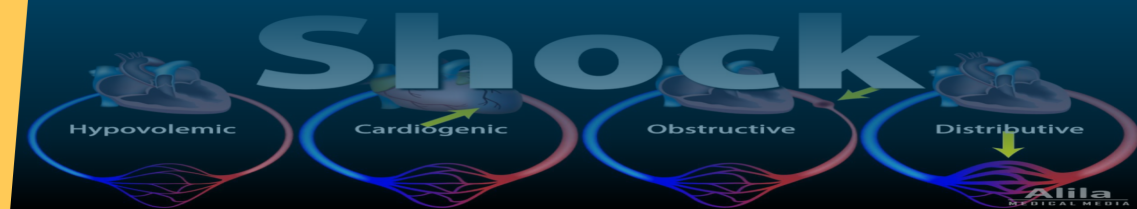


CẢM ƠN QUÝ ĐỒNG NGHIỆP ĐÃ THEO DÕI!

TS. BS. Phan Thắng

BM Gây mê Hồi sức và Cấp cứu

Email: pthang@huemed-univ.edu.vn



HỘI THẢO KHOA HỌC CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ SỐC



Phương Đông

Ngày 27 tháng 11 năm 2021