

**Những đối tượng bệnh nhân
mắc bệnh mạch vành
được hưởng lợi nhiều nhất từ chẹn beta.**

TS. BS. TRẦN HÒA

ĐHYD TP. HCM

Tổng thư ký Phân hội XVĐM Việt Nam

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023

CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN & ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ NGƯỜI CAO TUỔI

14 - 15 - 16.04.2023 | KHÁCH SẠN NALOD - ĐÀ NẴNG



VN_GM_CV_316

VN_GM_CV_316

Disclaimer

The information included in this webinar/CME/symposium/patient education is solely for educational purposes and is not intended to promote the use of any products.

The content of this presentation has been developed by the speakers.

Merck Healthcare Vietnam has had no influence and not responsible for the content of the presentation.

Miễn trừ trách nhiệm

Thông tin trong chương trình hội thảo trực tuyến/đào tạo liên tục/hội thảo chuyên đề/giáo dục bệnh nhân này chỉ dành cho mục đích giáo dục và không nhằm mục đích thúc đẩy việc sử dụng bất kỳ sản phẩm nào.

Nội dung của bài thuyết trình này đã được phát triển bởi các diễn giả.

Merck Healthcare Việt Nam không có ảnh hưởng và không chịu trách nhiệm về nội dung bài thuyết trình.

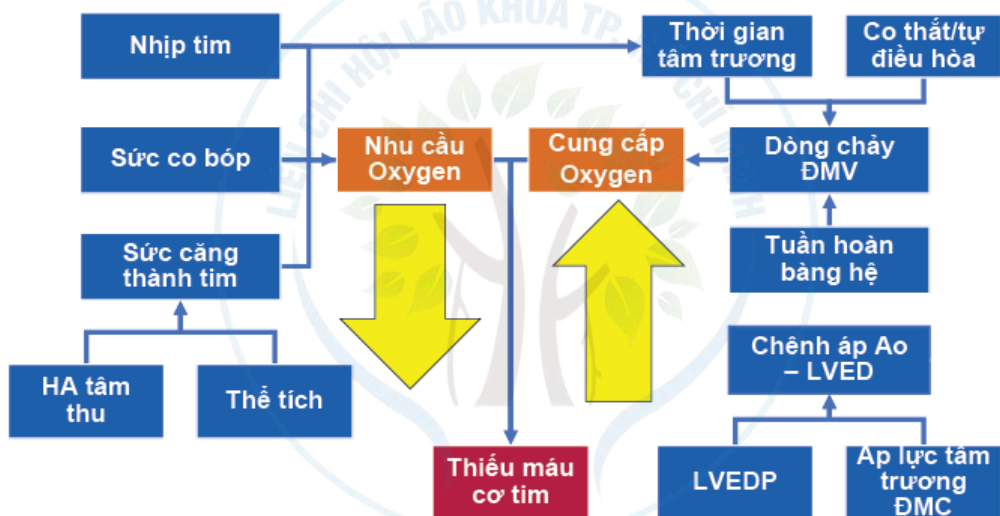
Bệnh mạch vành – “**quá trình động**”



VN_GM_CV_316



Sự thiếu máu cơ tim liên quan đến “**cung**” & “**cầu**” O₂



VN_GM_CV_316

Điều trị bệnh mạch vành # Tái lập cân bằng cung - cầu O₂

Adapted from Morrow DA et al. In: Braunwald's Heart Disease. 7th ed.

Mục tiêu trong điều trị BMV mạn

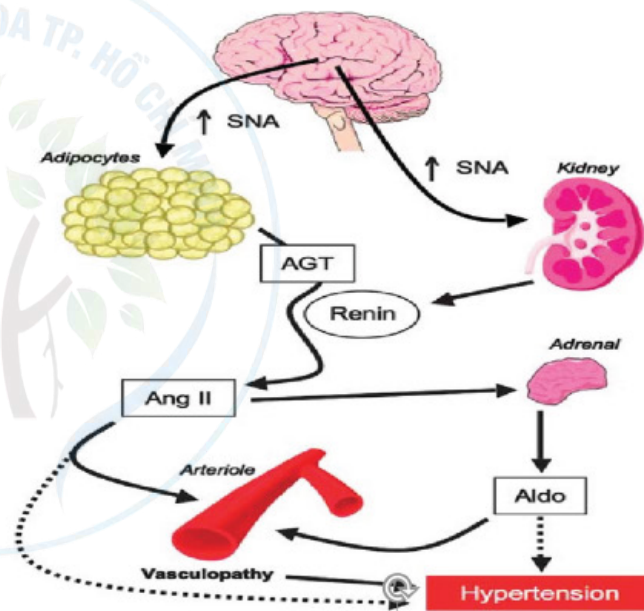
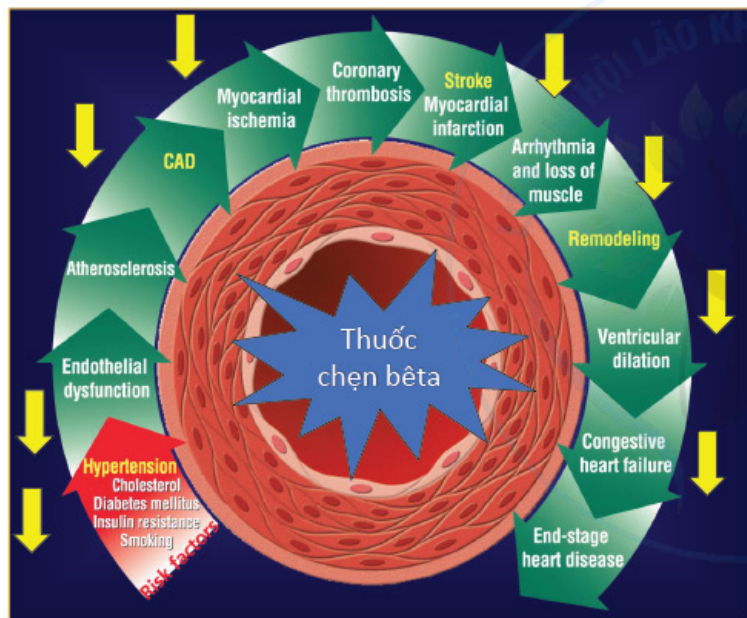


VN_GM_CV_316

Chẹn beta có khả năng chống đau thắt ngực tốt và cải thiện triệu chứng bệnh mạch vành mạn tính

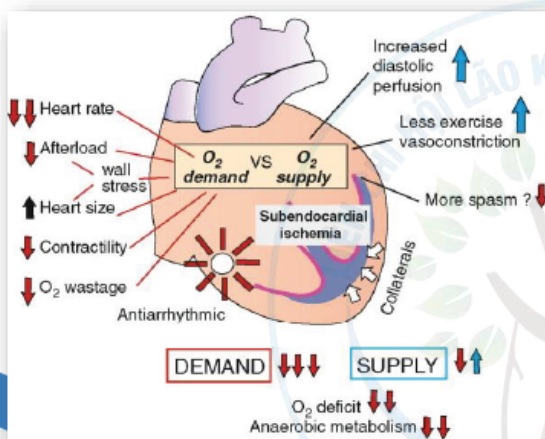
VN_GM_CV_316

Thuốc chẹn beta có lợi ích trong toàn bộ chuỗi tiến triển bệnh lý tim mạch



VN_GM_CV_316

Cơ chế bảo vệ cơ tim của chẹn beta giao cảm trong bệnh mạch vành



Giảm nhu cầu oxy cơ tim

Chậm nhịp tim làm tăng thời gian tưới máu tâm trương mạch vành

Tái phân bố lưu lượng máu mạch vành đến vùng dưới nội mạc để bị tổn thương

Tăng ngưỡng đến rung thất

Giảm kích thích vùng nhồi máu và giảm nguy cơ vỡ tim

Giảm tỷ lệ tái nhồi máu

Thoái triển quá trình xơ vữa động mạch

HỘI CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN & ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ NGƯỜI CAO TUỔI

Opie LH. Drug for the Heart. Elsevier Saunders 2009, 7th ed p.6

14 - 15 - 16.04.2023 | KHÁCH SAN NALOD - ĐÀ NẴNG



VN_GM_CV_316

Chẹn beta có khả năng chống đau thắt ngực tốt Nghiên cứu TIBBS (1995)

JACC Vol. 25, No. 1
January 1995:231-8

231

MYOCARDIAL ISCHEMIA

Medical Treatment to Reduce Total Ischemic Burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a Multicenter Trial Comparing Bisoprolol and Nifedipine

THOMAS VON ARNIM, MD, FOR THE TIBBS INVESTIGATORS

Munich, Germany

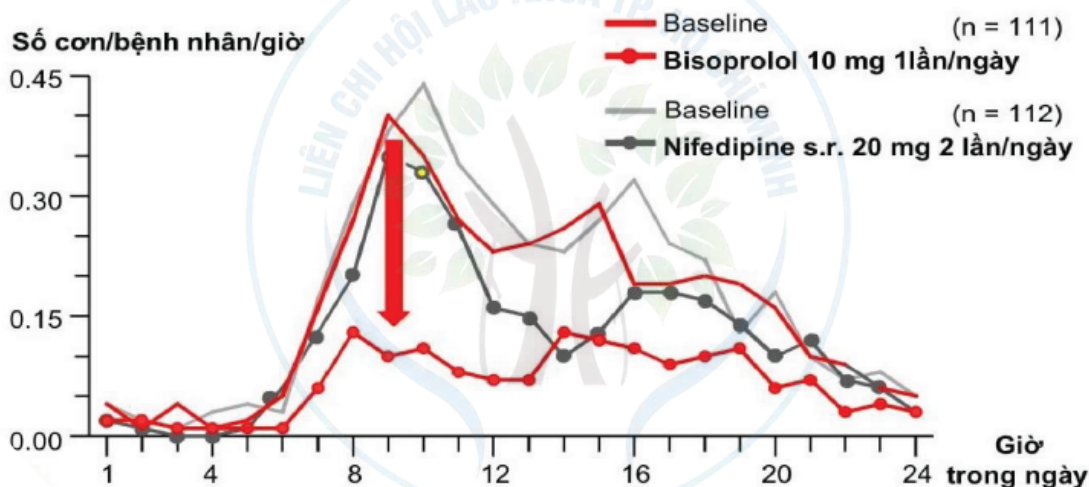
Objectives. We compared the effects of bisoprolol on transient myocardial ischemia with those of nifedipine in patients with chronic stable angina.

Background. Both beta-adrenergic blocking agents and calcium antagonists reduce transient ischemic episodes, but comparisons of these agents have been made in only a few larger studies.

ischemic episodes from 8.1 ± 0.6 to $3.2 \pm 0.4/48$ h. Nifedipine (2×20 mg) reduced transient ischemic episodes from 8.3 ± 0.5 to $5.9 \pm 0.4/48$ h. Total duration of ischemia was reduced from 99.3 ± 10.1 to 31.9 ± 5.5 min/48 h with bisoprolol and from 101 ± 9.1 to 72.6 ± 8.1 min/48 h with nifedipine. Reductions were statistically significant for both drugs; the difference between bisoprolol and

VN_GM_CV_316

Bisoprolol giảm đau thắt ngực tốt hơn nifedipine SR và giảm đỉnh thiếu máu cơ tim buổi sáng (68%)



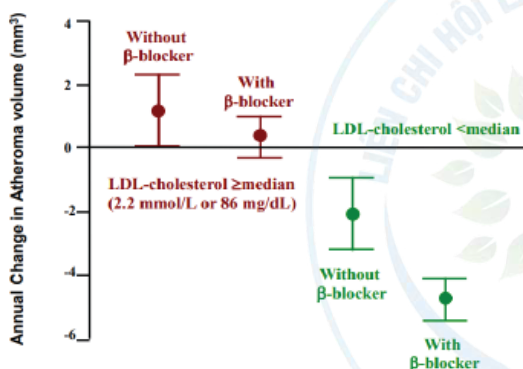
Von Arnim Th. at al. JACC 1995;1:231-238

VN_GM_CV_316

Liệu chẹn beta có khả năng cải thiện tiên lượng trên bệnh động mạch vành mạn tính?

Chẹn beta và tiến triển xơ vữa động mạch vành: IVUS

Phân tích dữ liệu từ 4 thử nghiệm siêu âm nội mạch vành (IVUS): REVERSAL, CAMELOT, ACTIVATE, ASTEROID tại Mỹ, Châu Âu, và Úc.

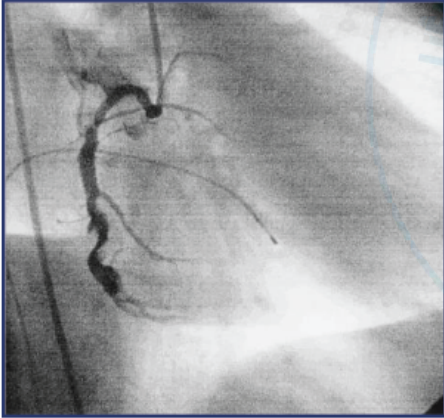


Kết quả cho thấy sự gia tăng thể tích mảng xơ vữa (mm³) mỗi năm ở nhóm dùng chẹn beta ít hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không dùng.

Sự tiến triển mảng xơ vữa ĐMV có thể chậm lại khi LDL-C ≤ 70 mg/dL

Chẹn beta giảm nguy cơ nứt vỡ mảng xơ vữa

- 106 BN (53 vỡ mảng xơ vữa, 53 kiểm soát); 2 lần chụp mạch vành; 6 tháng theo dõi; 24-giờ ECG
- Nhóm vỡ mảng xơ vữa yêu cầu thỏa 5 tiêu chí: (1) hẹp tiến triển rõ rệt (2) tổn thương lệch tâm, đường viền không đều/vỏ sò (3) huyết khối lấp đầy vùng khuyết (4) bờ không rõ (5) loét



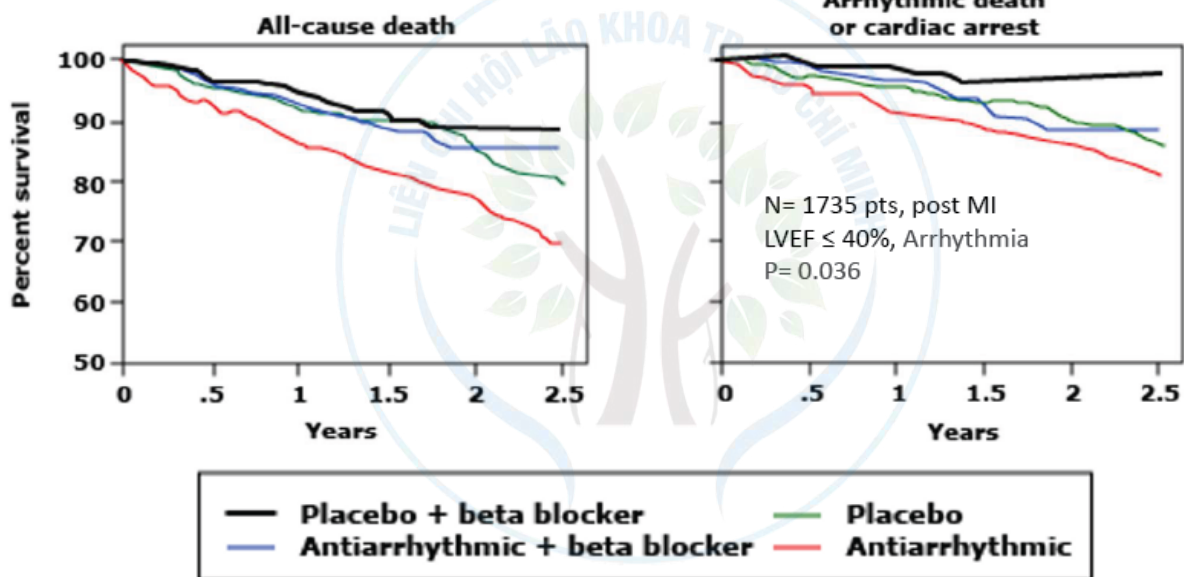
Các biến độc lập	Multivariate OR (95% CI) for Plaque Disruption	P
Khối lượng cơ thất trái > 270 g	4.92 (1.83–13.25)	0.02
Tần số tim trung bình > 80	3.19 (1.15–8.85)	0.02
β -blocker	0.32 (0.13–0.88)	0.02
Độ dày vách ngăn	1.68 (0.57–9.91)	0.06
Áp lực mạch	1.81 (0.67–4.90)	0.07
ACE Inhibitor	0.51 (0.19–1.34)	0.06

Heidland UE, Strauer BE. *Circulation*. 2001;104:1477–1482.

VN_GM_CV_316

CAST (1994): Chẹn beta cải thiện tiên lượng BN sau NMCT nguy cơ cao

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)



Kennedy HL Am J Cardiol.1994; 74:674-80

VN_GM_CV_316

Lợi ích của chẹn beta ở bệnh nhân bệnh mạch vành ổn định
có hoặc không có tiền sử nhồi máu cơ tim
Phân tích lại nghiên cứu CHARISMA (2014)

Original Article

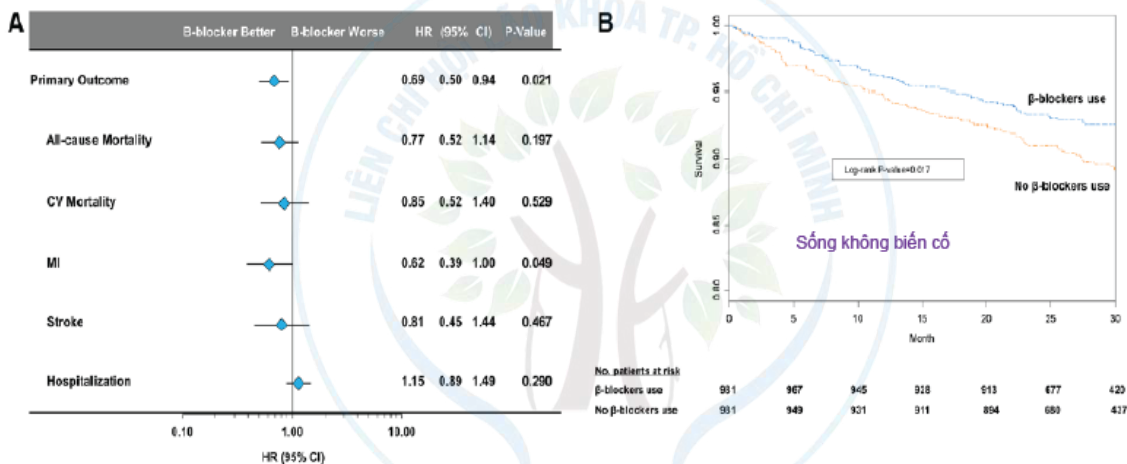
**β -Blockers and Cardiovascular Events in Patients
With and Without Myocardial Infarction**
Post Hoc Analysis From the CHARISMA Trial

Sripal Bangalore, MD, MHA; Deepak L. Bhatt, MD, MPH; Ph. Gabriel Steg, MD;
Michael A. Weber, MD; William E. Boden, MD; Christian W. Hamm, MD;
Gilles Montalescot, MD, PhD; Amy Hsu, MS; Keith A.A. Fox, MBChB; A. Michael Lincoff, MD

Bangalore S et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*
2014;7:872-81

Lợi ích của chẹn beta ở BN bệnh mạch vành ổn định
Có tiền sử nhồi máu cơ tim (n = 4772)

Biến cố tim mạch chính: NMCT không tử vong, đột quỵ, tử vong do tim mạch

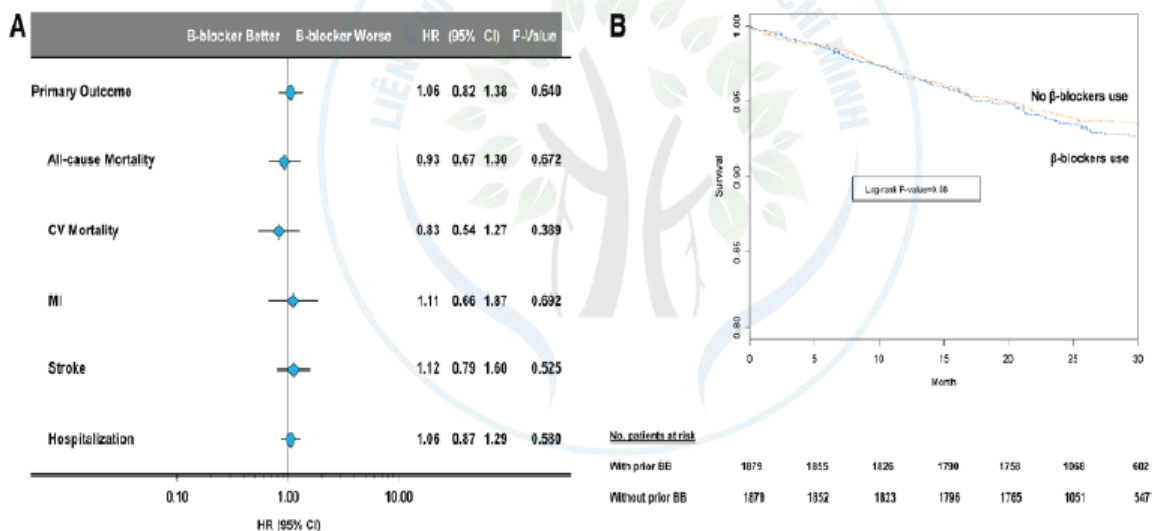


→ Sử dụng chẹn beta giúp giảm 31% nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch chính

Bangalore S et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:872-81

Lợi ích của chẹn beta ở BN bệnh mạch vành ổn định Không tiền sử nhồi máu cơ tim (n = 7804)

Biến cố tim mạch chính: NMCT không từ vong, đột quỵ, tử vong do tim mạch



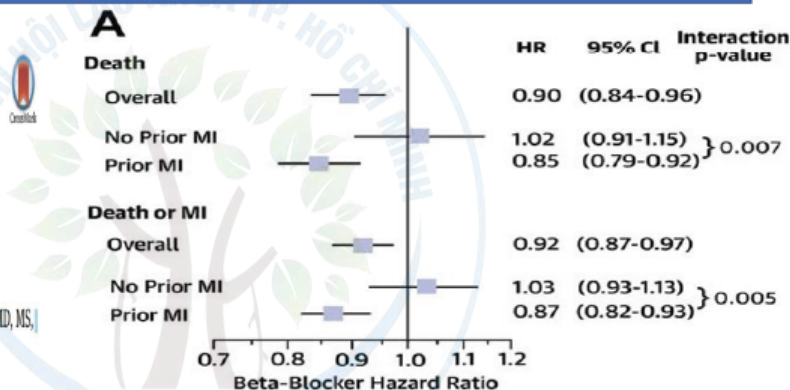
Bangalore S et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:872-81

Hiệu quả ngăn ngừa biến cố tim mạch của chẹn beta ở BN bệnh mạch vành mạn tính

N= 26793 BN bệnh mạch vành mạn tính mới chẩn đoán
Thời gian theo dõi trung bình : 3.7 năm (2000 -2008) Kaiser Permanente

Beta-Blocker Therapy and Cardiac Events Among Patients With Newly Diagnosed Coronary Heart Disease

(Charlotte Andersson, MD, PhD; David Shilane, PhD; Alan S. Go, MD; Tara L. Chang, MD, MS; Dhruv Kazi, MD, MS,
Matthew D. Solomon, MD, PhD; Derek B. Boothroyd, PhD; Mark A. Hlatky, MD)



**Chẹn beta dùng sớm trong vòng 1 tuần giúp cải thiện tiên lượng
nếu BN có tiền sử NMCT**

Andersson C. et al. *JACC*, 2014 Jul 22;64(3):247-52.

Observational Study > Circulation. 2015 Jun 23;131(25):2194-201.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014209. Epub 2015 Apr 23.

**CIRCULATION
2015**

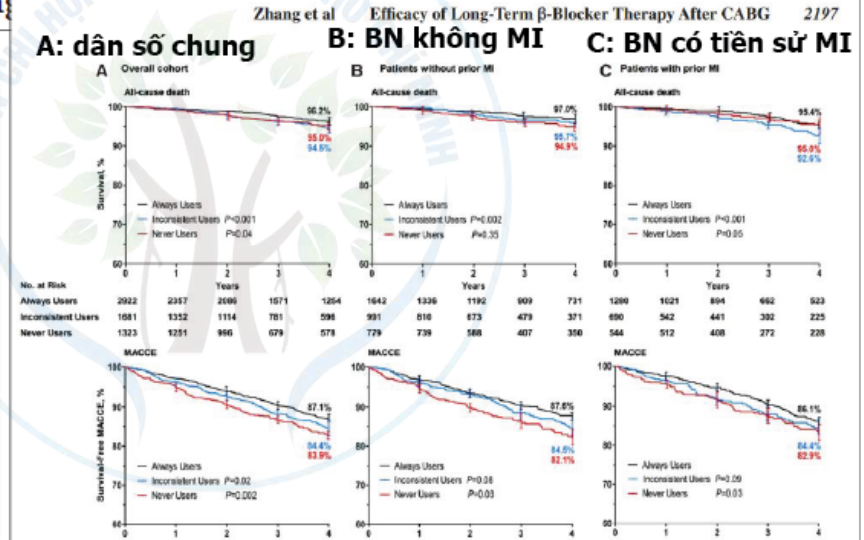
Efficacy of Long-Term β -Blocker Therapy for Secondary Prevention of Long-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting

Zhang et al Efficacy of Long-Term β -Blocker Therapy After CABG 2197

Trên 5926 BN được mổ cầu chủ-vành có hay không nhồi máu cơ tim:

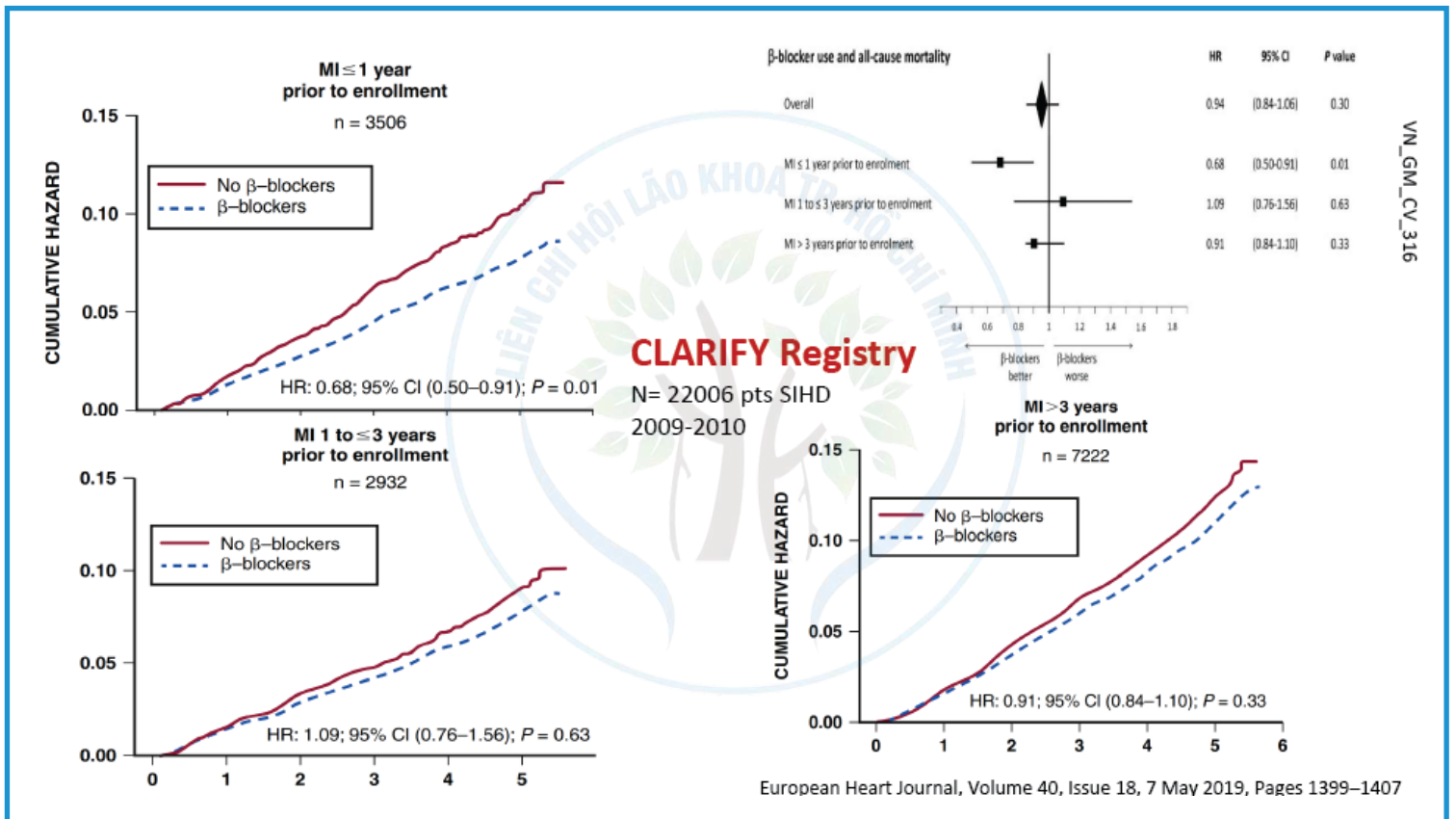
Đánh giá lợi ích dài hạn của chẹn beta sau CABG

- Tử vong do mọi nguyên nhân
- Biến cố tim mạch (MACE)



Conclusions: In patients with or without previous MI undergoing CABG, the consistent use of β -blockers was associated with a lower risk of long-term mortality and adverse cardiovascular events. Strategies should be developed to understand and improve discharge prescription of β -blockers and long-term patient adherence.

**Trên 5926 BN được mổ cầu chủ-vành có hay không nhồi máu cơ tim:
Chẹn beta chỉ định khi xuất viện
giúp giảm tử vong và biến cố tim mạch**



VN_GM_CV_316

Eur J Clin Pharmacol. 2020 August ; 76(8): 1161–1168. doi:10.1007/s00228-020-02886-0.

Effectiveness of Beta Blockers in Patients with and without a History of Myocardial Infarction

- Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu (1/1/1997 – 30/6/2011)
- Hai cohort:
 - 6220 bệnh nhân có tiền sử MI
 - 21,285 bệnh nhân CAD không có tiền sử MI
- Mục tiêu nghiên cứu: đánh giá lợi ích cải thiện tử vong của chẹn beta trên bệnh nhân bệnh mạch vành có hay không có tiền sử nhồi máu cơ tim

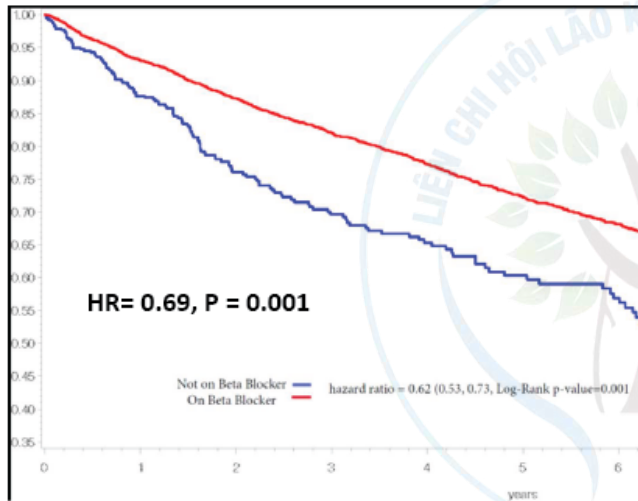
Eur J Clin Pharmacol. 2020 August

Verma S. et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 August ; 76(8): 1161–1168

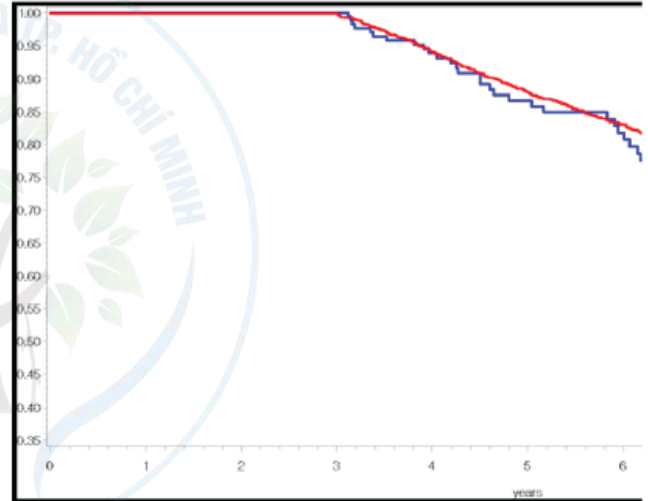
VN_GM_CV_316

Hiệu quả giảm nguy cơ tử vong của chẹn beta trên BN bệnh mạch vành mạn tính sau 3 năm, có hay không sau NMCT

Nguy cơ tử vong BN Sau NMCT **trong** 3 năm



Nguy cơ tử vong BN Sau NMCT **sau** 3 năm



VN_GM_CV_316

Cả hai nhóm bệnh nhân đều thu được lợi ích cải thiện tử vong khi dùng chẹn beta, lợi ích rõ rệt hơn trên nhóm có tiền sử nhồi máu cơ tim

Verma S. et al. Eur J Clin Pharmacol. 2020 August ; 76(8): 1161–1168

Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A real-world evidence study



M. Sabidó^{a,*}, Thilo Hohenberger^a, Guido Grassi^{b,c}

Nghiên cứu hiệu quả dài hạn bisoprolol ở bn đau thắt ngực lần đầu (NC thế giới thực)

- Nghiên cứu thuần tập dựa trên dữ liệu của Hệ thống Chia sẻ dữ liệu Thực hành lâm sàng phục vụ nghiên cứu của Vương quốc Anh (UK Clinical Practice Research Datalink – CPRD).
- Hệ thống CPRD:
 - thu thập dữ liệu khám chữa bệnh của 800 phòng khám tuyến cơ sở
 - 22 triệu bệnh nhân
 - 5 triệu bệnh nhân đang còn sống và đang được theo dõi (8,5% dân số Vương quốc Anh).
- 7607 BN ≥ 18 tuổi lần đầu tiên được chẩn đoán đau thắt ngực và trong vòng 6 tháng từ khi chẩn đoán được điều trị đơn trị liệu Bisoprolol, hoặc 1 loại chẹn beta khác hoặc 1 thuốc khác không phải chẹn beta.
- Thời gian theo dõi 14 năm: 2000 – 2014.

VN_GM_CV_316

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

VN_GM_CV_316

Tỉ số nguy cơ hiệu chỉnh (adjusted HR) mắc biến cố tim mạch theo thời gian của nhóm Bisoprolol so với nhóm dùng thuốc khác không phải chẹn beta (KTC 95%)

Thời gian theo dõi	< 1 năm	< 2 năm	< 5 năm	< 10 năm
Rối loạn nhịp	0,55 (0,32 – 0,94)	0,61 (0,37 – 0,99)	0,61 (0,40 – 0,93)	0,78 (0,52 – 1,160)
Huyết khối tắc mạch	0,18 (0,02 – 1,38)	0,33 (0,08 – 1,39)	0,23 (0,05 – 0,94)	0,37 (0,12 – 1,19)
Đột quỵ	0,50 (0,17 – 1,45)	0,41 (0,16 – 1,04)	0,38 (0,17 – 0,82)	0,45 (0,21 – 0,97)
Đau thắt ngực	0,71 (0,61 – 0,88)	0,65 (0,56 – 0,74)	0,61 (0,54 – 0,70)	0,70 (0,62 – 0,80)
NMCT	0,19 (0,12 – 0,31)	0,20 (0,12 – 0,31)	0,22 (0,15 – 0,35)	0,30 (0,19 – 0,45)



Pharmacological Research 139 (2019) 106–112

Tỉ số nguy cơ hiệu chỉnh (adjusted HR) mắc biến cố tim mạch theo thời gian của nhóm Bisoprolol so với nhóm dùng chẹn beta khác (KTC 95%)

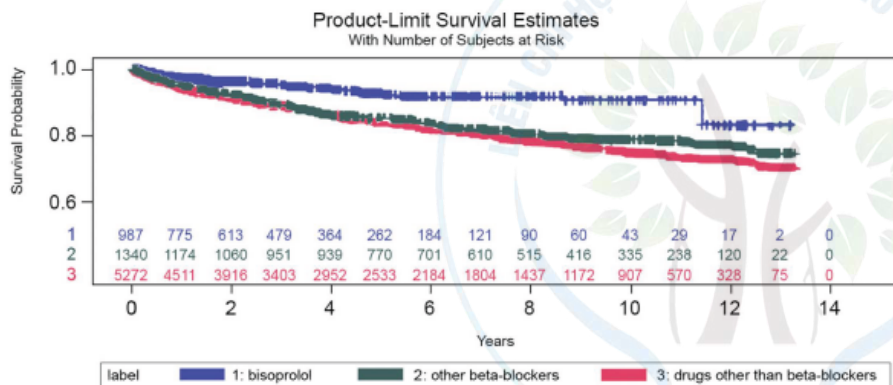
VN_GM_CV_316

Thời gian theo dõi	< 1 năm	< 2 năm	< 5 năm	< 10 năm
Rối loạn nhịp	0,67 (0,34 – 1,32)	0,57 (0,32 – 1,030)	0,60 (0,36 – 1,00)	0,85 (0,52 – 1,38)
Huyết khối tắc mạch	0,16 (0,02 – 1,36)	0,20 (0,04 – 0,98)	0,23 (0,04 – 1,11)	0,46 (0,12 – 1,74)
Đột quỵ	0,68 (0,18 – 2,55)	0,62 (0,19 – 2,04)	0,72 (0,26 – 1,98)	0,92 (0,35 – 2,44)
Đau thắt ngực	0,58 (0,49 – 0,68)	0,48 (0,41 – 0,56)	0,43 (0,37 – 0,50)	0,50 (0,43 – 0,58)
NMCT	0,44 (0,25 – 0,78)	0,39 (0,23 – 0,69)	0,45 (0,27 – 0,75)	0,66 (0,40 – 1,11)



Pharmacological Research 139 (2019) 106–112

Chẹn beta giảm nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân so với các thuốc ngoài chẹn beta



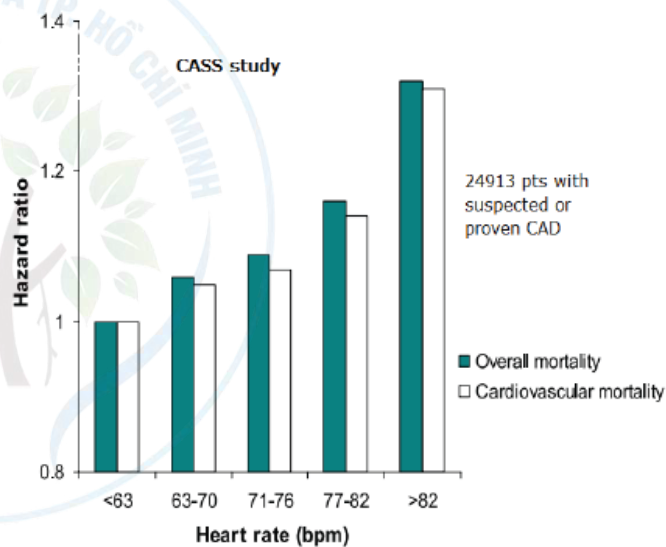
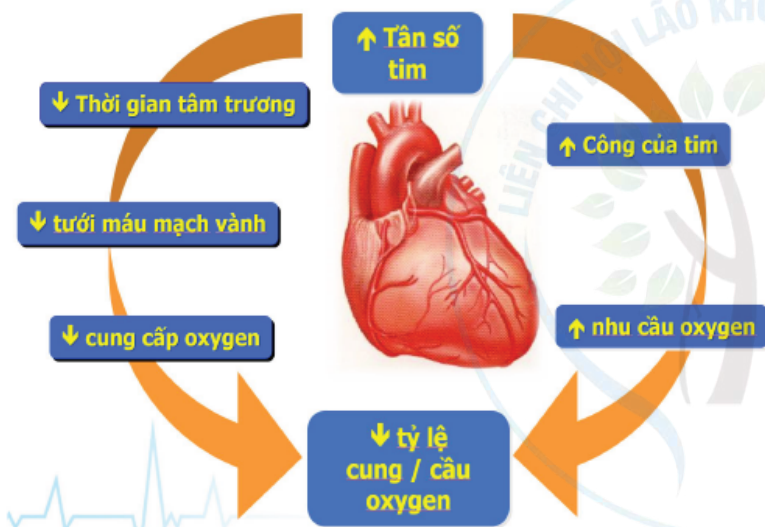
Nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân		
	HR	95% CI
Bisoprolol vs. chẹn beta khác	0.45	0.38-0.66
Bisoprolol vs. thuốc khác chẹn beta	0.50	0.34-0.61

Fig. 2. Kaplan—Meier survival curves for 14-year mortality.

Pharmacological Research 139 (2019) 106–112

Nhịp tim là yếu tố kích hoạt thiếu máu cục bộ ở bệnh ĐMV mạn
Mối liên quan Tăng tần số tim với tỉ lệ tử vong trong bệnh ĐMV mạn

↑ 5 nhịp → ↑ 1.14 tỷ lệ mắc các biến cố mạch vành



Diaz A, Eur Heart J 2005;26:967–74.
Aronow WS. et al. Am J Cardiol. 1996;78:1175–1176.

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

“Cần điều chỉnh liều chẹn beta để duy trì tần số tim lúc nghỉ từ 55-60 ck/ph”

3.3.1.2.2 Beta-blockers. The dose of beta-blockers should be adjusted to limit the heart rate to 55–60 b.p.m. (beats per minute) at rest.^{203,204} Discontinuation should be tapered and not abrupt. Beta-



ORIGINAL ARTICLE

VN_GM_CV_316



Heart rate control is associated with reduced cardiovascular events in Asian patients with coronary artery disease treated with bisoprolol (BISO-CAD): results from a multi-national, real-world experience

Yundai Chen^a, Xinchun Yang^b, Vinh Nguyen Pham^c, Shian Huang^d, Guosheng Fu^e, Xiaoping Chen^f, Binh Quang Truong^g, Yu Yang^h, Shaowen Liuⁱ, Xuan Chen^j, Tianrong Ma^j, Dong-Soo Kim^k and Tae-hoon Kim^{l,m}

^aDepartment of Cardiology, China PLA General Hospital, Beijing, China; ^bDepartment of Cardiology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital

Kiểm soát tần số tim giúp giảm biến cố tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành tại Châu Á được điều trị với bisoprolol (nghiên cứu BISO-CAD)

Department of Cardiology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai, China; ^dDepartment of Medical Affairs, Merck Serono Co. Ltd., Beijing, China; ^hDepartment of Cardiology, Inje University Busan Paik Hospital, Busan, Korea; ⁱDepartment of Cardiology, Sejong Hospital, Gyeonggi-do, Korea; ^mDepartment of Cardiology, New Korea Hospital, Gyeonggi-do, Korea

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between decrease in resting heart rate (RHR) and occurrence of composite cardiac clinical outcomes in coronary artery disease (CAD) patients after bisoprolol treatment.

Methods: This phase IV, multi-national, single-arm, open-label, non-randomized, observational trial was conducted between October 2011 and July 2015 across 42 hospitals from China, South Korea and Vietnam.

Results: Analysis of 866 patients (mean age 63.85 ± 10.35; mean RHR at baseline 75.71 ± 6.87 bpm in intent-to-treat [ITT]; 75.56 ± 6.73 in efficacy analysis [EA] sets) was performed. Patients with lower mean RHR had fewer composite cardiac events and patients with RHR of 69–74 bpm reported significantly

ARTICLE HISTORY

Received 21 March 2017
Accepted 3 July 2017
Published online 1 September 2017

KEYWORDS

Bisoprolol; coronary artery disease; phase IV

CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION, 2018 VOL. 34, NO. 2, 217–225

**Bisoprolol giảm ý nghĩa tần số tim lúc nghỉ ở thời điểm 6-12-18 tháng
Liên quan tần số tim với biến cố tim mạch chính**

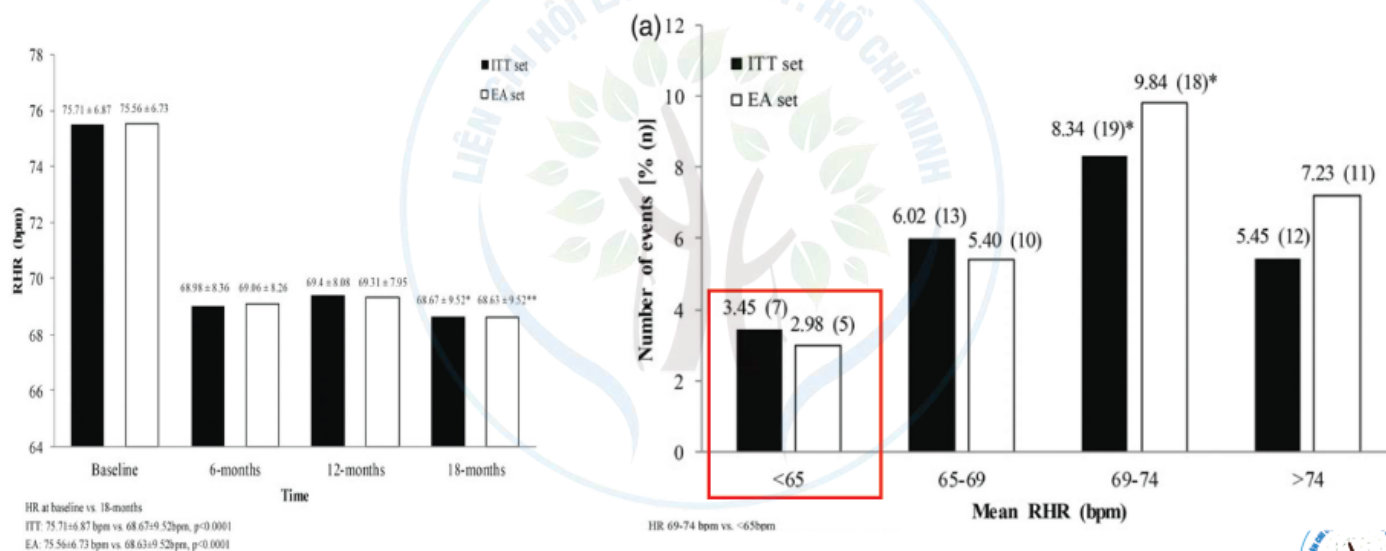


Figure 3. Change in RHR at 6, 12 and 18 month follow-up. ***p<.0001 for both ITT and EA – from baseline to 18 months.

Curr Med Res Opin. 2017 Sep 1:1-9. doi: 10.1080/03007995.2017.1363729



European Society of Cardiology

European Heart Journal (2019) 00, 1–71
doi:10.1093/eurheartj/ehz425

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

**Chọn beta trong khuyến cáo xử trí
“các hội chứng mạch vành mạn” hiện nay**



VN_GM_CV_310



Patients with angina and/or dyspnoea and coronary artery disease - Anti-ischaemic drugs (2)

Recommendations	Class	Level
Angina relief		
Short-acting nitrates are recommended for immediate relief of effort angina.	I	B
First-line treatment is indicated with beta-blockers and/or CCBs to control heart rate and symptoms.	I	A
If angina symptoms are not successfully controlled on a beta-blocker or a CCB, the combination of a beta-blocker with a DHP-CCB should be considered.	IIa	C
Initial first-line treatment with the combination of a beta-blocker and a DHP-CCB should	IIa	C
or inadequate to control angina symptoms.	IIa	C
When long-acting nitrates are prescribed, a nitrate-free or low-nitrate interval should be considered to reduce tolerance.	IIa	B

▪ **Chọn beta là "first-line" cùng với chọn calci, có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp để kiểm soát tần số tim và cải thiện triệu chứng**

www.escardio.org/guidelines

ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes (European Heart Journal 2019; 10.1093/eurheartj/ehz425)

39

VN_GM_CV_316



Patients with angina and/or dyspnoea and coronary artery disease - Event prevention (13)

Recommendations	Class	Level
Other drugs		
Beta-blockers are recommended in patients with LV dysfunction or systolic HF.	I	A
In patients with a previous STEMI, long-term oral treatment with a beta-blocker should be considered.	IIa	B

▪ **Chọn beta giúp cải thiện tiên lượng ở bệnh nhân HCMV mạn tính kèm suy tim có giảm chức năng thất trái.**

▪ **Ở bệnh nhân có tiền sử STEMI, có thể cân nhắc chọn beta đường uống kéo dài.**

www.escardio.org/guidelines

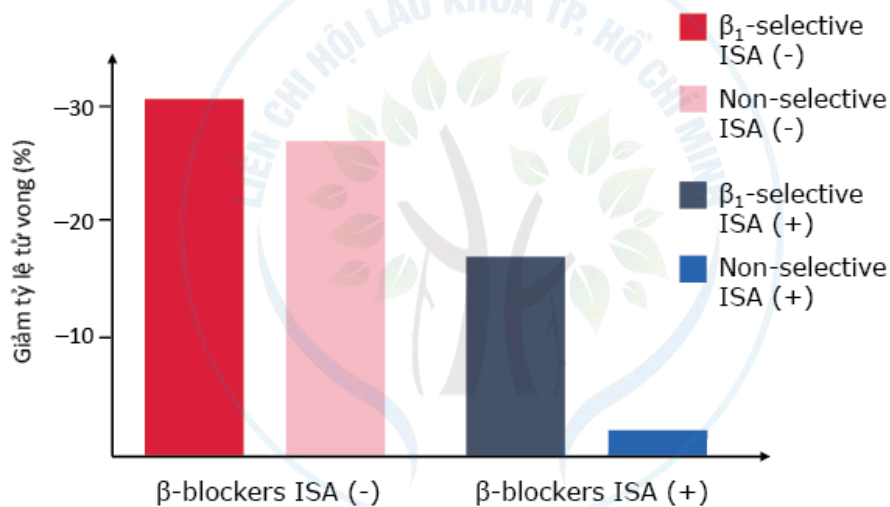
ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes (European Heart Journal 2019; 10.1093/eurheartj/ehz425)

54

Vậy lựa chọn chẹn beta nào?

Hiệu quả phòng ngừa thứ phát NMCT và tử vong của các chẹn beta

Giảm hiệu quả với các chẹn beta có ISA (+) (tỷ lệ tử vong, NMCT tái phát)



Hoạt tính giao cảm nội tại ISA

ISA (hoạt tính giao cảm nội tại \equiv hoạt tính đồng vận một phần-PAA)

Chẹn β có ISA là chất đồng vận một phần trên thụ thể β

- Ở tình trạng trương lực **giao cảm thấp** (lúc nghỉ ngơi hoặc trong khi ngủ): **hoạt động như chất đồng vận**
- Ở tình trạng trương lực **giao cảm cao** (lúc vận động): **hoạt động chẹn β (chất đối vận)**

→ không giảm nhịp tim lúc nghỉ (thậm chí tăng) → không lợi có ích trong điều trị đau thắt ngực...

Ưu điểm trên lý thuyết:

- ít ảnh hưởng lên chuyển hoá (glucose, lipids)
- không gây chậm nhịp tim → thích hợp cho BN có nhịp tim thấp lúc nghỉ

Tuy nhiên:

- Thường có **hiệu quả thấp** (hạ áp, phòng ngừa thứ phát NMCT); ISA của bucindolol được cho là nguyên nhân gây mất hiệu quả trên BN suy tim mạn)
- Hiệu ứng thúc đẩy loạn nhịp ở BN có RLCN thất trái (tăng tử vong với xamoterol)

37

Hoạt tính giao cảm nội tại (ISA) của các chẹn beta

Tính chọn lọc β_1 tương đối:	Không chọn lọc	Chọn lọc β_1
Không có hoạt tính giao cảm nội tại (-ISA)	<ul style="list-style-type: none"> • Bupranolol • Propranolol • Timolol • Carvedilol 	<ul style="list-style-type: none"> • Atenolol • Bisoprolol • Betaxolol • Esmolol • Metoprolol • Nebivolol*
Hoạt tính giao cảm nội tại (ISA)	<ul style="list-style-type: none"> • Alprenolol • Pindolol • Oxprenolol • Carteolol • Bucindolol 	<ul style="list-style-type: none"> • Acebutolol • Celiprolol • Nebivolol*

***Nebivolol** thường có đặc tính như 1 chẹn beta ISA âm tính. Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng cho thấy nebivolol thể hiện 1 số đặc tính của ISA. Sự giải phóng NO dẫn đến tác dụng dẫn mạch có được từ ISA thông qua thụ thể β_3 . Tại tim, tín hiệu truyền bởi thụ thể β_3 có lẽ tạo ra tác dụng inotropic âm tính thông qua tăng sản xuất NO.

Ref in slide note

Tại sao tính chọn lọc β_1 quan trọng trong điều trị bệnh tim mạch¹⁻³ (liên quan cường giao cảm)

Noradrenaline chọn lọc trên thụ thể β_1 → phần lớn tổn thương trong bệnh tim mạch (đặc biệt là cơ tim) **đều qua trung gian thụ thể β_1** ⁴

Phân bố chính của các thụ thể β và ảnh hưởng của kích thích^{1,5}

	Thụ thể β_1	Thụ thể β_2
Cơ tim	↑ Co cơ và nhịp tim ↑ Hoại tử cơ tim/chết theo chương trình	↓ Hoại tử cơ tim/chết theo chương trình
Cơ trơn phế quản		↑ Dẫn phế quản
Cơ trơn mạch máu		↑ Dẫn mạch
Thận	↑ Phóng thích renin	

➔ Lợi ích của chặn β trong bệnh TM (THA, BMV, Suy tim) là qua trung gian chặn β_1 ^{1,3}



Ưu điểm của chọn lọc cao β_1

Về Hiệu quả

- Ức chế hoạt tính giao cảm ở tim và thận
- Giảm hoại tử cơ tim/chết theo chương trình

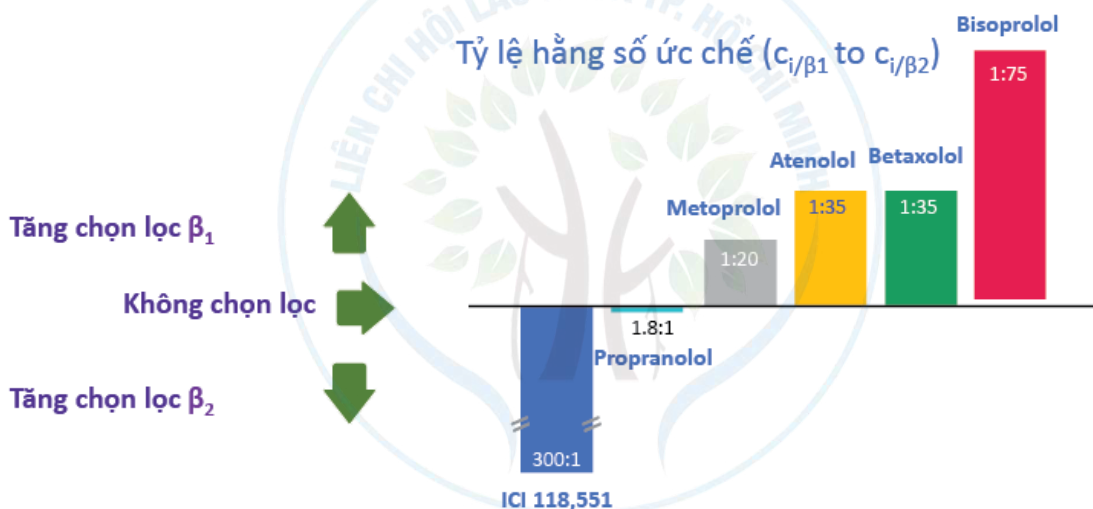
Về an toàn

Với tính **chọn lọc cao β_1** , các **tác dụng phụ** qua trung gian chặn β_2 ít xảy ra

- Nguy cơ co thắt phế quản ↓ (**quan trọng trên COPD**)
- Tính dẫn mạch qua trung gian β_2 không bị ảnh hưởng (quan trọng trên bệnh mạch máu ngoại biên)
- Ít ảnh hưởng lên chuyển hoá lipid và glucose
- Không ảnh hưởng lên độ nhạy insulin



Tính chọn lọc β_1 của các thuốc chẹn beta khác nhau:
Bisoprolol chọn lọc β_1 cao 1A,2A,3A,4A,5A



1. 1522 Cruickshank JM. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA;2011, Fig. 1-5; 2. 134 Wellstein A, Palm D, Belz G. Affinity and selectivity of the β -adrenoceptor antagonists in vitro. *Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8 [Suppl. 11]: 36-40; 3. 1634 Wellstein A, Palm D, Betz GG et al. Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J* 1987; 8 [Suppl. 1]: 3-8; 4. 733 Maack C, Tyroller S, Schnabel P et al. Characterization of beta1-selectivity, adrenoceptor-Gs-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001;132:1817-26.; 5. 748 Brixius K, Bunkirkirch A, Böllig A, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001;133:1330-6.



Men CYP2D6 có tính đa dạng gen có thể ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong huyết tương

Tính đa dạng gen^{1,2,3} của CYP2D6 dẫn đến biến thiên về nồng độ trong huyết tương của các chẹn bê-ta chuyển hóa tại gan qua men này dẫn đến các tình trạng:

- Thiếu liều điều trị nếu men CYP2D6 ở dạng chuyển hóa nhanh (nồng độ thuốc trong huyết tương quá thấp)¹
- Quá liều điều trị nếu men CYP2D6 ở dạng chuyển hóa kém (nồng độ thuốc trong huyết tương quá cao)¹

Chẹn bê-ta chuyển hóa chính qua CYP2D6	Chẹn bê-ta ít chuyển hóa qua CYP2D6
Metoprolol *	Bisoprolol (**)
Nebivolol	Atenolol
Carvedilol	Acebutolol
Propranolol

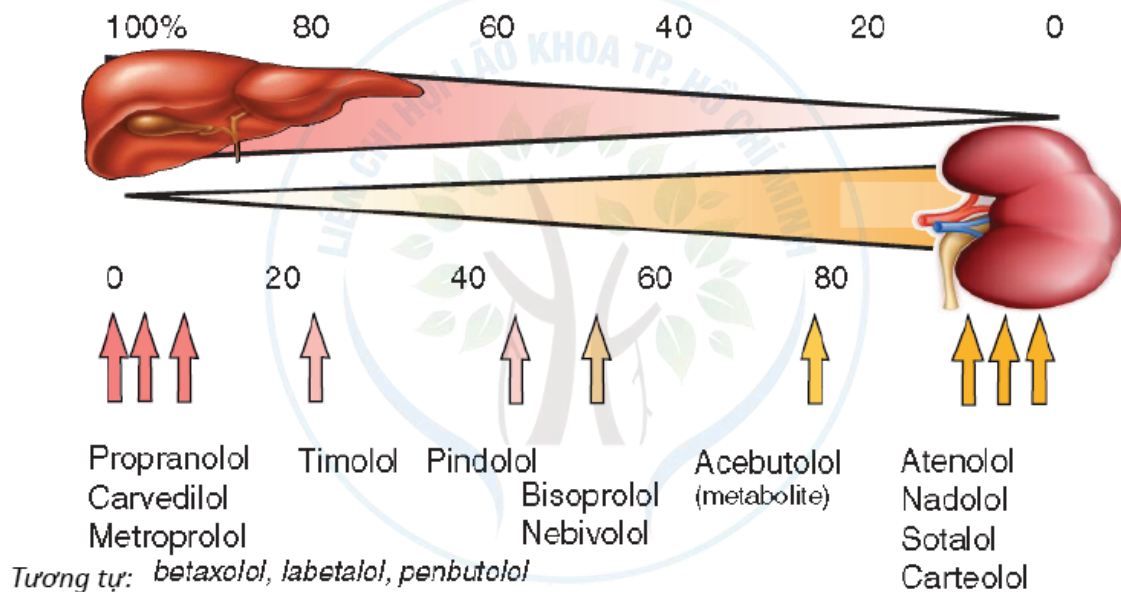
(*) **Metoprolol** là 1 điển hình về sự biến thiên nồng độ trong huyết tương do chuyển hóa chính qua CYP2D6 (70-80%) có thể dẫn đến tình trạng tác dụng phụ hạ huyết áp hoặc bị chậm nhịp tim quá mức trên các bệnh nhân có kiểu gen CYP2D6 *4/*4. ⁴

(**) **Bisoprolol** chuyển hóa chủ yếu qua CYP3P4 (khoảng 95%), chỉ kết hợp tối thiểu với men CYP2D6 (do đó chuyển hóa không phụ thuộc tính đa dạng gen CYP2D6)

1. S-F Zhou. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance. Part I. *Clin Pharmacokinetics* 2009;48:689-723
 2. Wuttke H, Rau T, Eschenhagen T. Genpolymorphismen in Arzneimittel-abbauenden Enzymen. Bedeutung für die Therapie mit β -Blockern. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:831-5
 3. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:429-37
 4. Clinical pharmacology & Therapeutics | VOLUME 85 NUMBER 1 | JANUARY 2009



Lựa chọn chẹn beta có đào thải cân bằng



Liều hàng ngày tối đa ở 10 mg nếu suy gan hay suy thận nặng

Drugs for the heart, L.H. Opie 20012



VN_GM_CV_316

KẾT LUẬN

1. Chẹn beta giúp cải thiện tiên lượng ở bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc kèm suy giảm chức năng tâm thu thất trái.
2. Một số số bộ đời thực gần đây tiếp tục củng cố bằng chứng về lợi ích dài hạn của chẹn beta ở 1 số các thể bệnh nhân bệnh mạch vành.
3. Các hướng dẫn thực hành cập nhật khẳng định chẹn beta là lựa chọn đầu tiên, đơn trị liệu hoặc kết hợp, để cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân bệnh mạch vành mạn tính. Cần tối ưu liều thuốc để đạt được tần số tim mục tiêu khi nghỉ: 55 – 60 lần/ph
4. Cần lựa chọn chẹn beta phù hợp để có được kết quả mong muốn



VN_GM_CV_316