

Chọn Beta trong điều trị suy tim: Liều tối đa hay liều tối ưu?



PGS. Đỗ Quang Huân
Giám đốc Viện Tim Tp HCM



Được sự hỗ trợ của AstraZeneca cho mục đích giáo dục Y khoa

Hình ảnh chỉ mang tính chất minh họa cho mục đích giáo dục Y khoa AstraZeneca không chịu trách nhiệm về mặt bản quyền

Nếu dùng liều chẹn beta thấp hơn so với liều mục tiêu được khuyến cáo trong suy tim thì liệu có đạt được hiệu quả điều trị ?



Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction

19

Patient with symptomatic HFrEF

Class I

Therapy with ACE-I and beta-blocker
(Up-titrate to maximum tolerated evidence-based doses)

Tăng liều đến liều tối đa có thể dung nạp được theo liều khuyến cáo

Diuretics to relieve symptoms

If LVEF \leq 35% des or a history of symptomatic

Able to tolerate ACEI (or ARB)

ARNI to tolerate ACE-I

Sinus rhythm, QRS duration \geq 130 msec

Evaluate need for CRT

Sinus rhythm, HR \geq 70 bpm

Ivabradine

These above treatments may be combined if indicated

Resistant symptoms

Yes

Consider digoxin or H-ISDN or LVAD, or heart transplantation

No

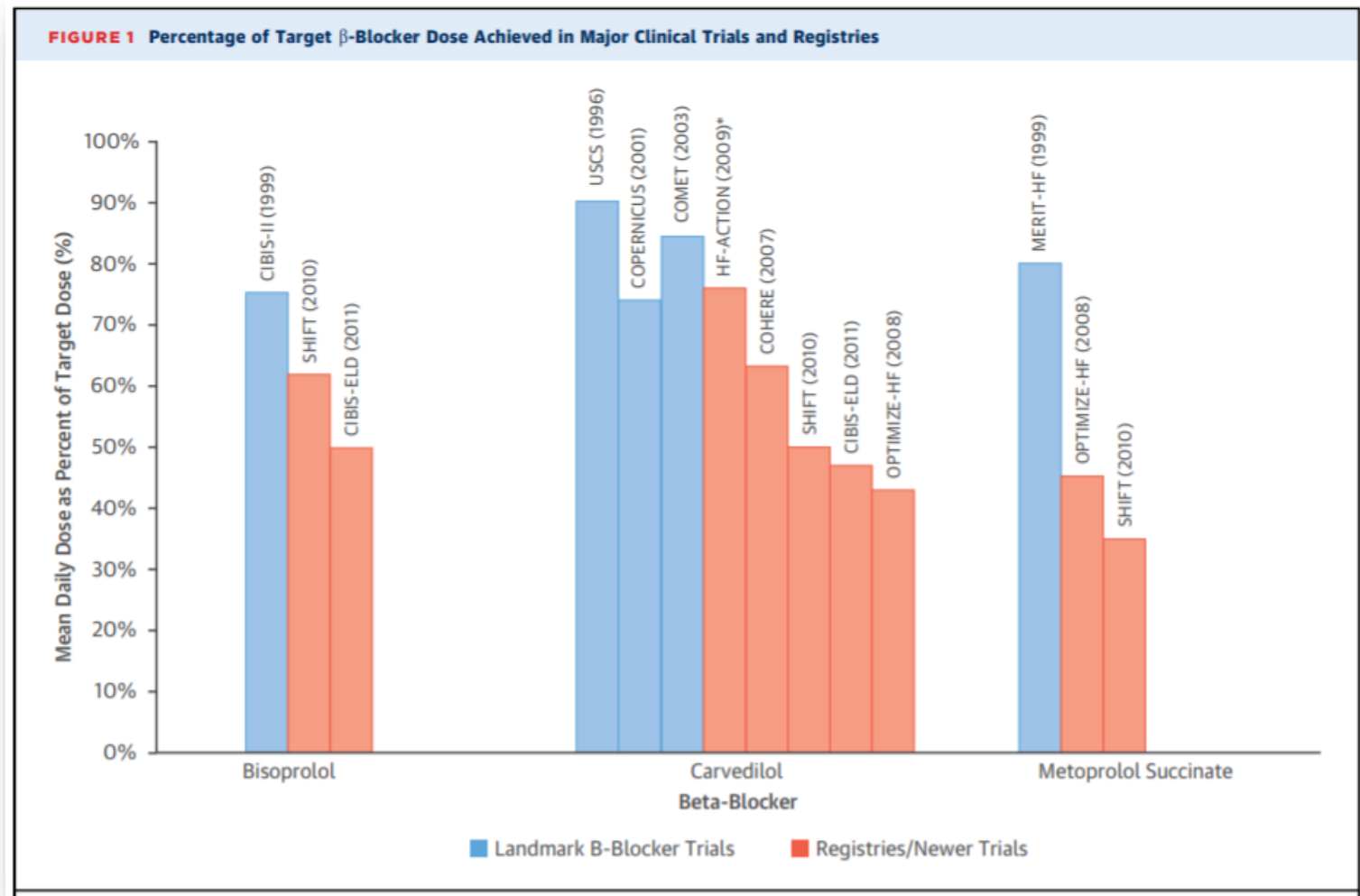
No further action required
Consider reducing diuretic dose

Evidence-based doses of disease-modifying drugs in key randomized trials in HF with reduced ejection fraction (or after myocardial infarction)

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I		
Captopril	6.25 <i>t.i.d.</i>	50 <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 <i>b.i.d.</i>	10–20 <i>b.i.d.</i>
Lisinopril	2.5–5.0 <i>o.d.</i>	20–35 <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Trandolapril	0.5 <i>o.d.</i>	4 <i>o.d.</i>
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 <i>b.i.d.</i>	25 <i>b.i.d.</i>
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 <i>o.d.</i>	200 <i>o.d.</i>
Nebivolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
ARBs		
Candesartan	4–8 <i>o.d.</i>	32 <i>o.d.</i>
Valsartan	40 <i>b.i.d.</i>	160 <i>b.i.d.</i>
Losartan	50 <i>o.d.</i>	150 <i>o.d.</i>
MRAs		
Eplerenone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
Spironolactone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 <i>b.i.d.</i>	97/103 <i>b.i.d.</i>
If -channel blocker		
Ivabradine	5 <i>b.i.d.</i>	7.5 <i>b.i.d.</i>

Vui lòng tham khảo thông tin kê toa đầy đủ của các thuốc được phê duyệt tại Việt Nam khi sử dụng

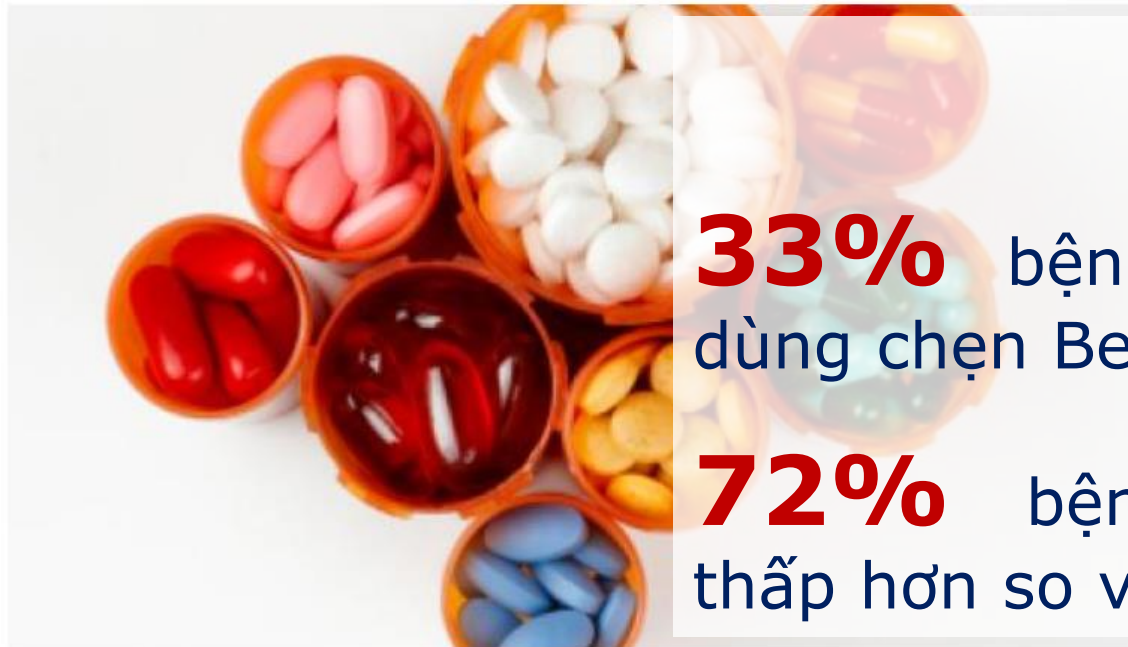
Trong các nghiên cứu của chẹn Beta tỉ lệ bệnh nhân đạt liều mục tiêu cao



Trên thực tế liều chẹn Beta được dùng thấp hơn nhiều so với liều khuyến cáo

Less than 25% of HFrEF patients receive recommended drug doses

July 17, 2018 | [Daniel Allar](#) | [Heart Failure](#)



33% bệnh nhân không được dùng chẹn Beta

72% bệnh nhân dùng liều thấp hơn so với liều khuyến cáo





**Dùng đúng và đủ chẹn Beta
trên thực hành lâm sàng
Khó hay rất khó?**



Chẹn Beta giao cảm & suy tim Từ chống chỉ định tới chỉ định được khuyến cáo

Beta-blockade in CHF: from contraindication to indication

Christian Funck-Brentano¹

Q J Med 1999; **92**:673–678

Chẹn Beta cho suy tim - Đã tới lúc nghĩ đến điều không thể

Beta-blockers for heart failure—time to think the unthinkable?

C.H. DAVIES and Y. BASHIR

From the Departments of Cardiovascular Medicine and Cardiology, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

European Heart Journal (2000) **21**, 354–364

Article No. euhj.1999.1717, available online at <http://www.idealibrary.com> on **IDEAL**®

Review Article

Chẹn Beta tiếp tục làm y giới ngạc nhiên

Beta-blockers continue to surprise us

J. M. Cruickshank



Cơ chế bảo vệ của chẹn Beta trên bệnh nhân suy tim

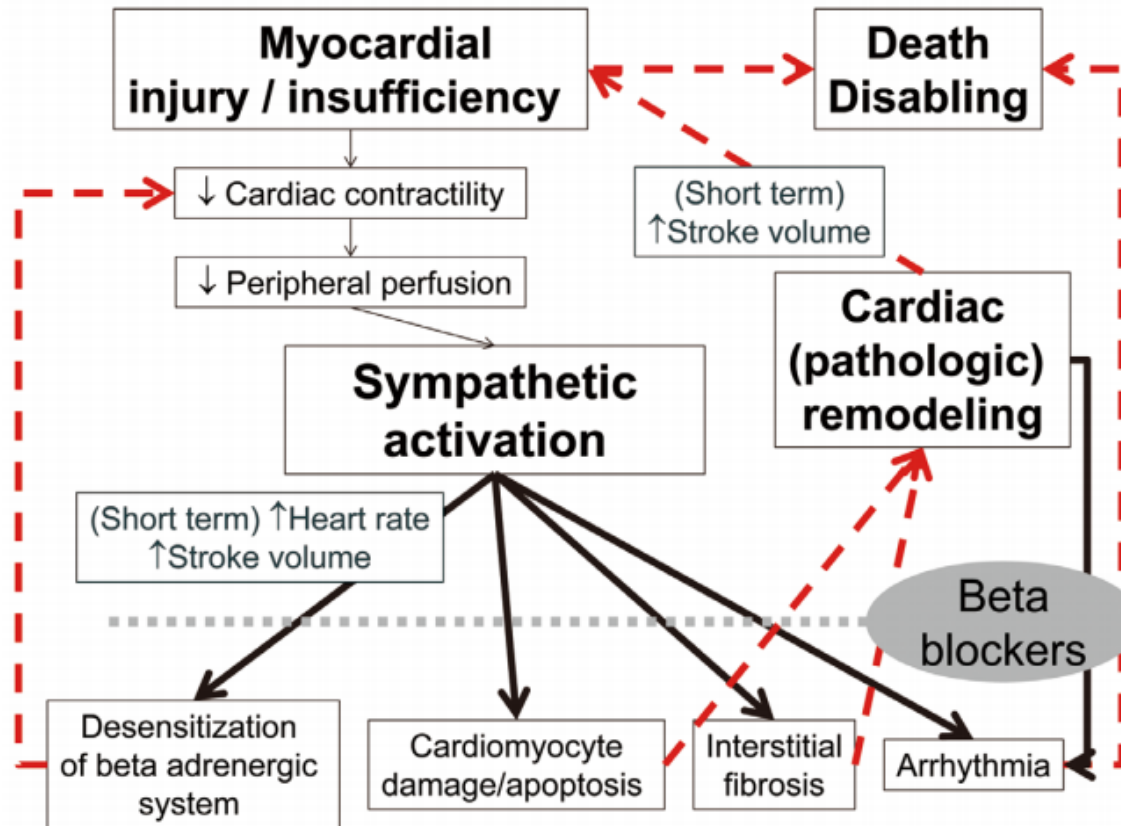
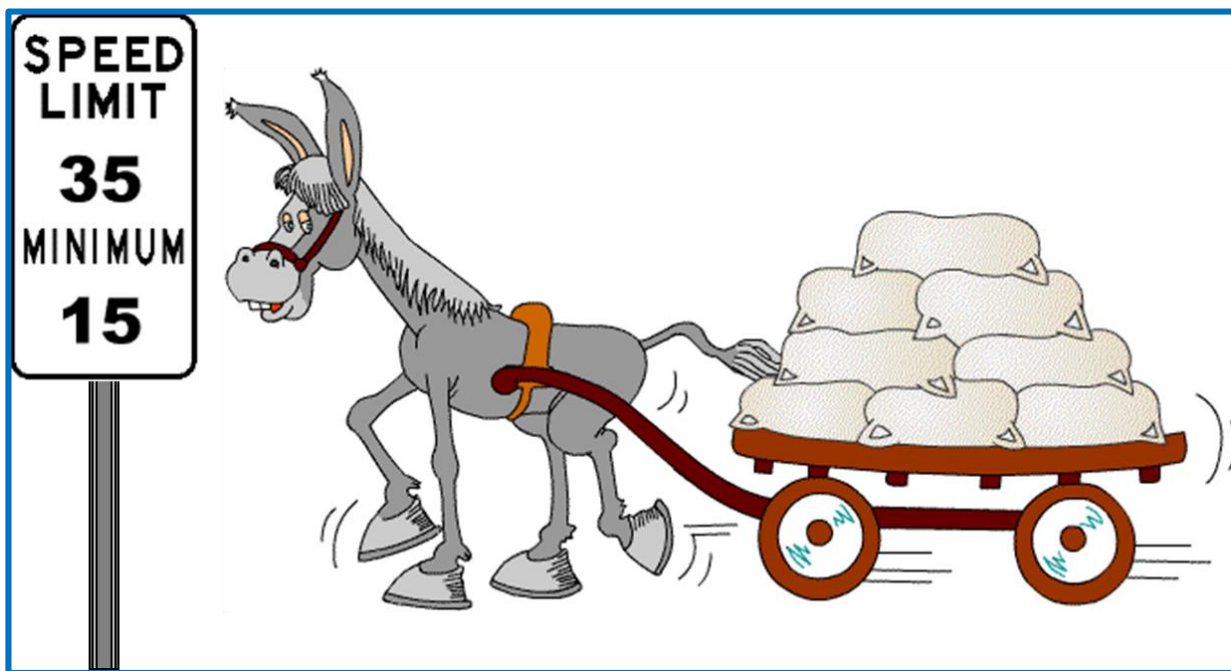
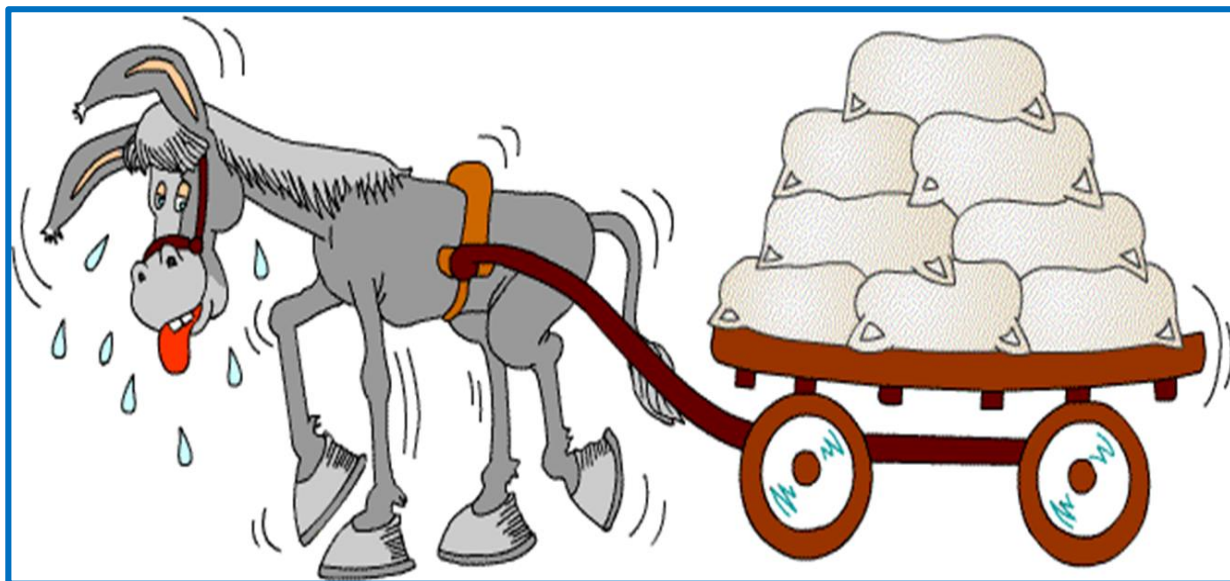


Figure 1. Mechanism of β -blockers in heart failure.





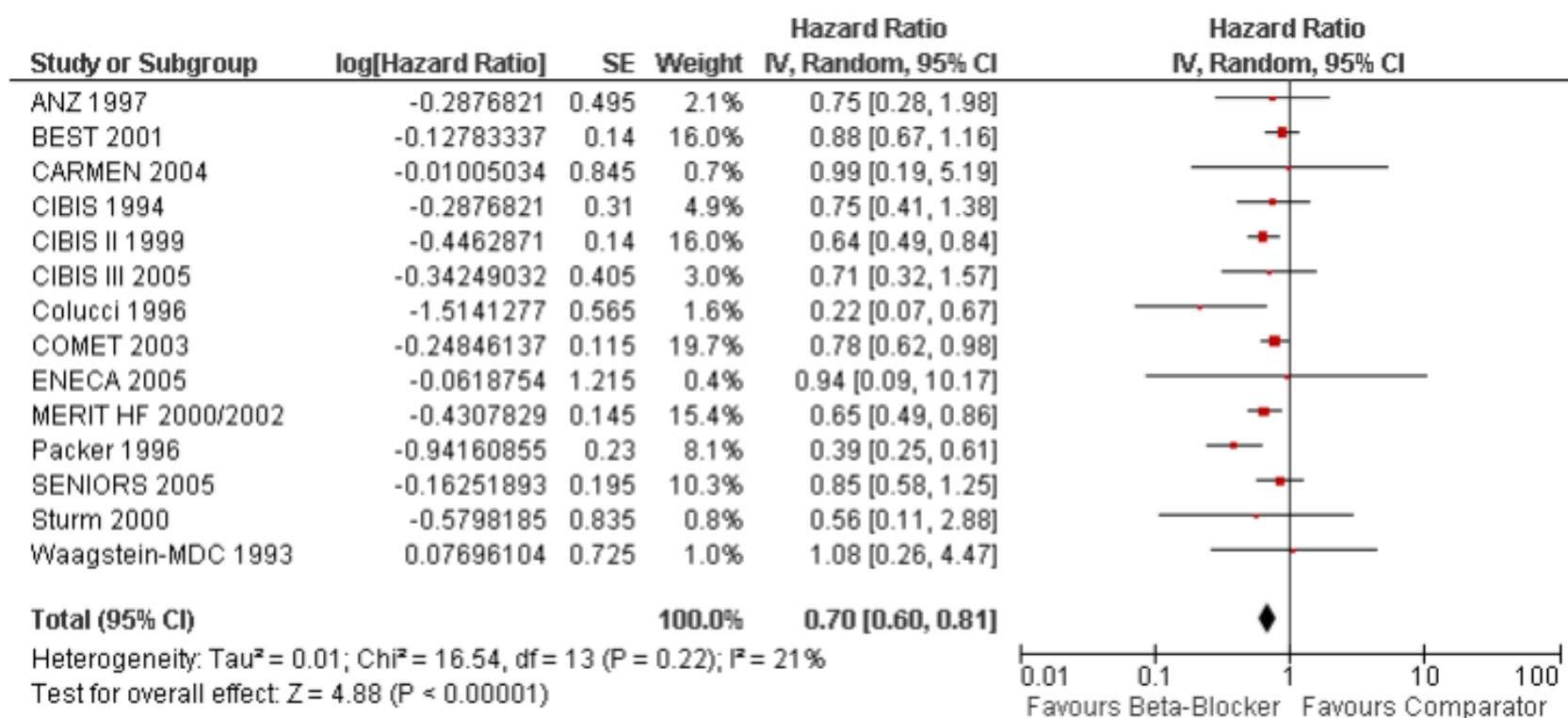
Bảng chứng về hiệu quả của các biện pháp điều trị suy tim

	RR Reduction in Mortality	NNT for Mortality Reduction (Standardized to 36 month)	RR Reduction in HF Hospitalizations
ACE inhibitor or ARB	17%	26	31%
Beta blocker	34%	9	41%
Aldosterone antagonist	30%	6	35%
Hydralazine/nitrate	43%	7	33%



Chẹn Beta giúp giảm tử vong tim mạch ở BN suy tim mạn tốt hơn các thuốc khác

Figure B. Meta-analysis of trials with >12 months of follow-up



Lợi ích của chẹn Beta cho bệnh nhân suy tim

1. Giảm tử vong

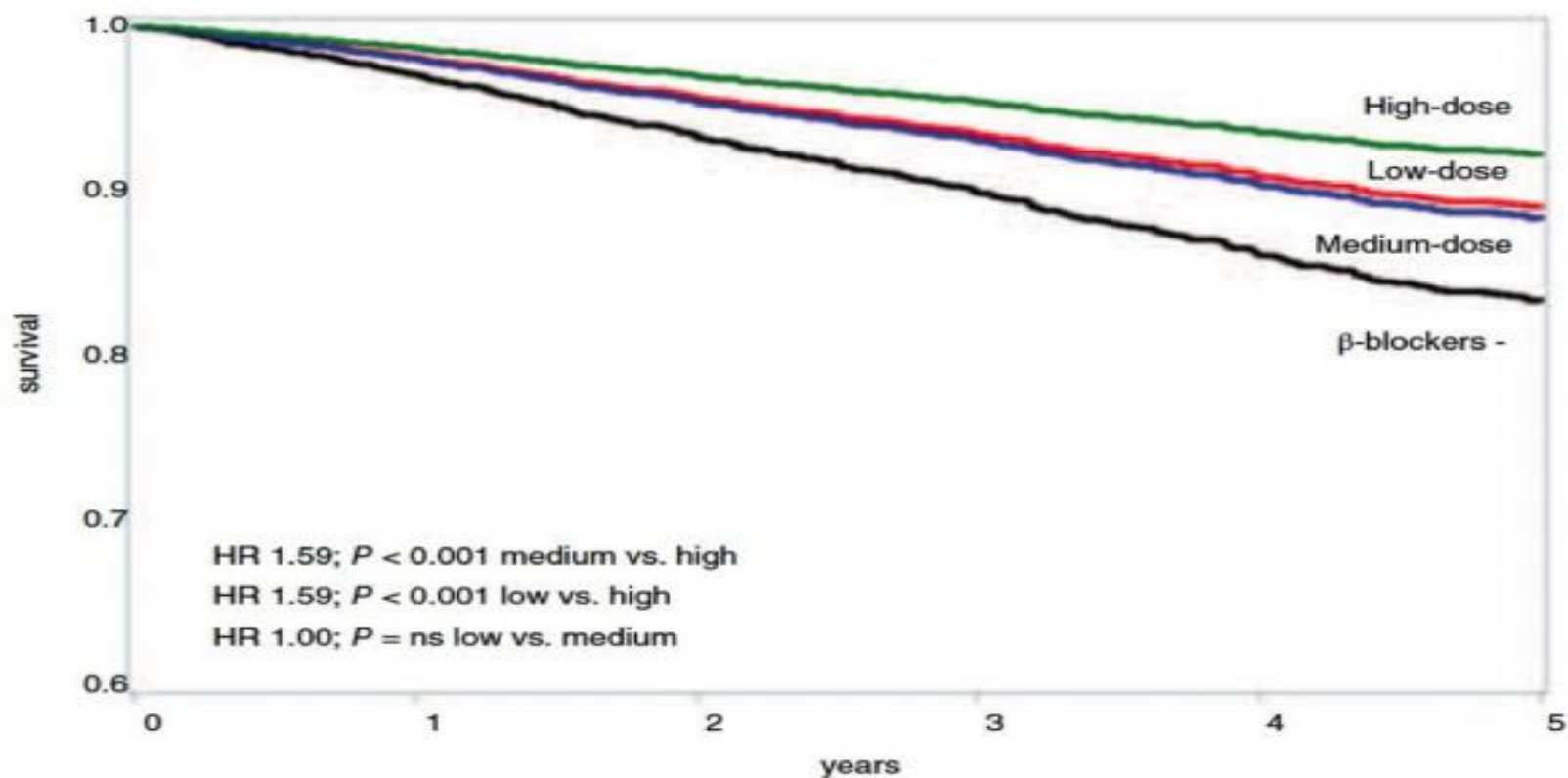
2. Giảm số lần nhập viện

3. Cải thiện triệu chứng, chất lượng cuộc sống, tăng khả năng gắng sức



Tăng liều chẹn Beta cải thiện tỉ lệ sống còn

Nghiên cứu trên 5242 BN suy tim EF giảm, theo dõi 5 năm



Liều cao chẹn Beta có lợi hơn liều thấp trên bệnh nhân suy tim có EF giảm

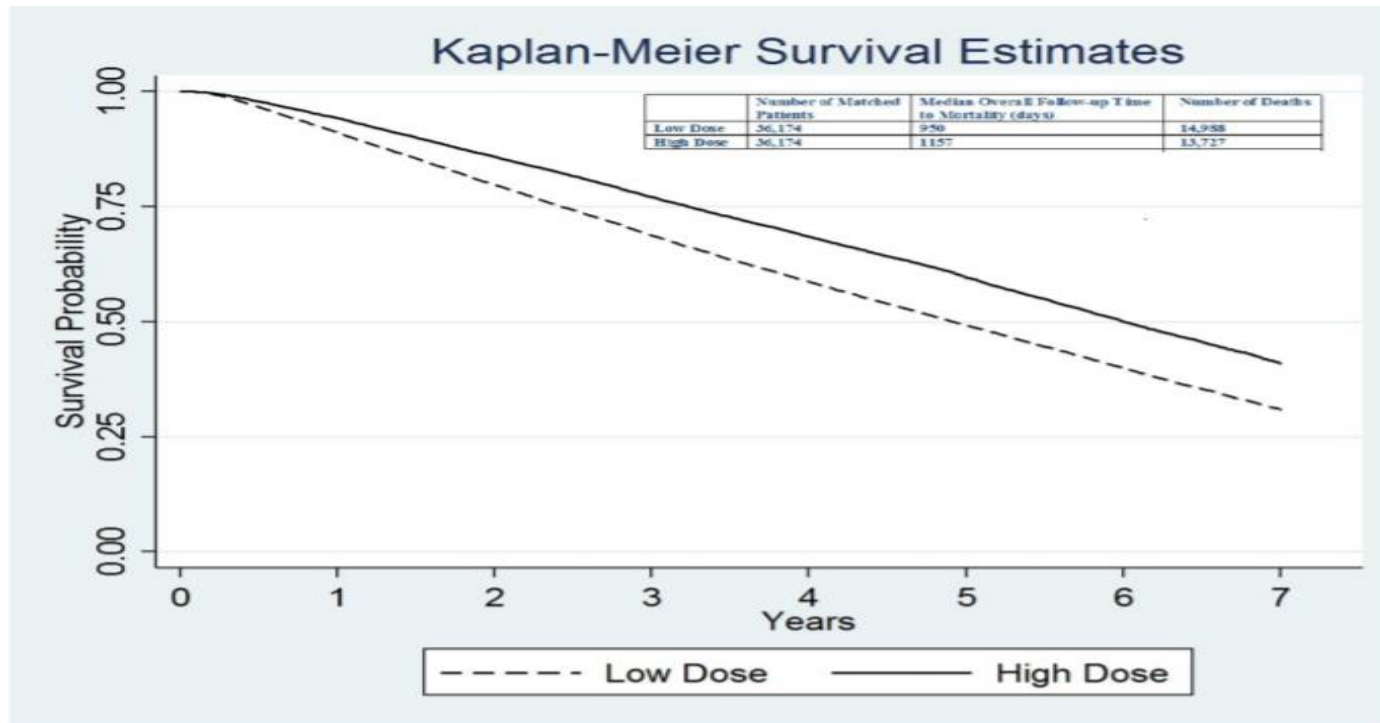


ACC.17™



Heart Failure and Cardiomyopathies

HIGHER BETA-BLOCKER DOSE VERSUS LOWER HEART RATE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE DUE TO SYSTOLIC DYSFUNCTION



Results: Beta blocker dose was related to mortality. After dividing average heart rate into separate quartiles and adjusting for it and patient characteristics, we found that the high dose of beta blocker was associated with lower overall mortality as compared to low dose of beta blocker (HR: 0.7429, 95% CI: 0.7250-0.7612, $p < 0.0001$) independent of the heart rate achieved. The results held for all four quartiles of average heart rate.

Liều cao có lợi trên cả bệnh nhân suy tim phân suất tống máu bảo tồn và nhịp nhanh



ACC.18™

864
JACC March 20, 2018
Volume 71, Issue 11



Heart Failure and Cardiomyopathies

HIGH-DOSE BETA-BLOCKERS (BB) AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION (HFPEF) AND HEART RATE ≥ 70 BEATS PER MINUTE (BPM)

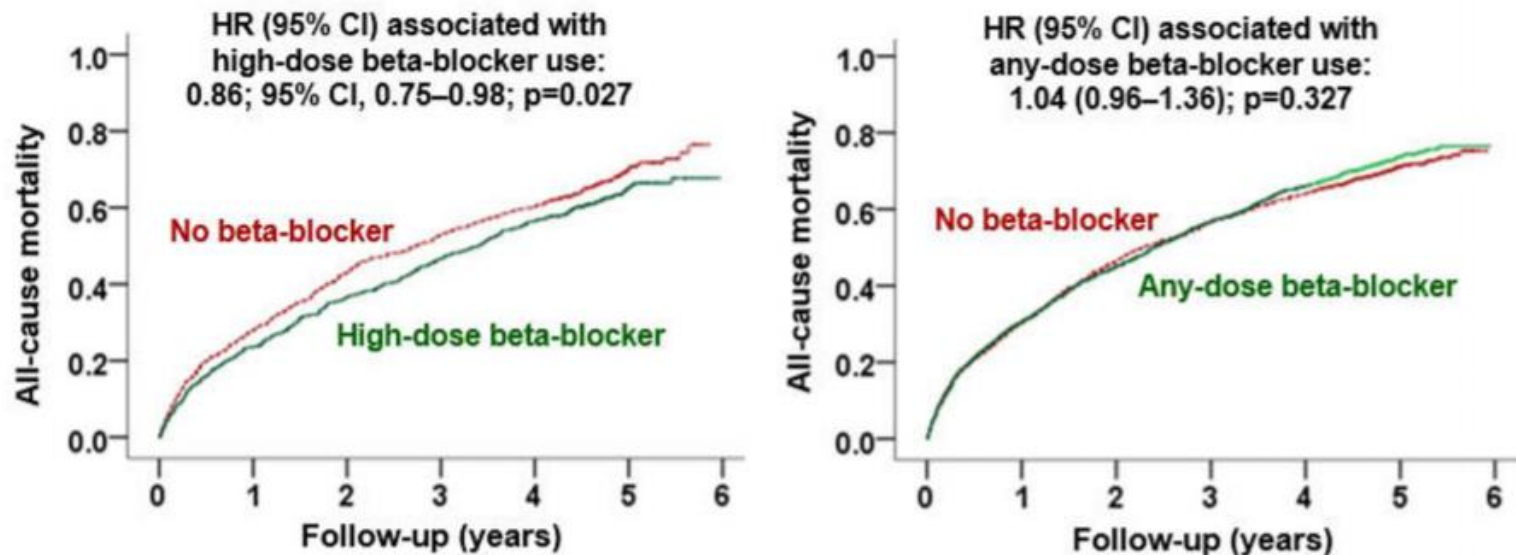


Figure. Kaplan Meier plots for all-cause mortality in two propensity score-matched patients with heart failure and preserved ejection fraction ($\geq 50\%$) and heart rate ≥ 70 beats/minute, receiving and not receiving high-dose beta-blocker (left panel; n=1280) and any-dose beta-blocker (right panel; n=3046)



Liều cao lợi ích tốt hơn nhưng làm sao để tăng liều?

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2017 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 69, NO. 20, 2017
ISSN 0735-1097/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.563>

THE PRESENT AND FUTURE

REVIEW TOPIC OF THE WEEK

Achieving a Maximally Tolerated β -Blocker Dose in Heart Failure Patients Is There Room for Improvement?



Sử dụng chẹn beta trên BN suy tim trên lâm sàng

- 1. Đúng chỉ định – đúng thuốc**
- 2. Đúng thời điểm**
- 3. Đúng liều lượng**



Sử dụng chẹn beta trên BN suy tim trên lâm sàng?

- 1. Đúng chỉ định – đúng thuốc**
2. Đúng thời điểm
3. Đúng liều lượng



Chỉ định của các chẹn Beta phổ biến tại Việt Nam

	METOPROLOL Succinate	BISOPROLOL	NEBIVOLOL
Tăng huyết áp	✓	✓	✓
Đau thắt ngực	✓	✓	
Dự phòng sau nhồi máu cơ tim	✓		
Suy tim nhẹ - trung bình	✓	✓	✓
Suy tim nặng (EF < 25%)	✓	✓	
Loạn nhịp nhanh	✓		

- Tại Hoa Kỳ, bisoprolol và nebivolol chỉ được phê duyệt cho chỉ định điều trị tăng huyết áp
- Sử dụng nebivolol cho Suy tim vẫn là đề tài đang được tranh cãi giữa khuyến cáo ACC và ESC

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/019982s014lbl.pdf

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021742s013lbl.pdf

Vui lòng tham khảo thông tin kê toa đầy đủ của các thuốc được phê duyệt tại Việt Nam khi sử dụng



Thiết kế nghiên cứu của các chẹn Beta trên suy tim

CIBIS II

2647 BN, 16 tháng

LVEF $\leq 35\%$
NYHA III-IV

MERIT-HF

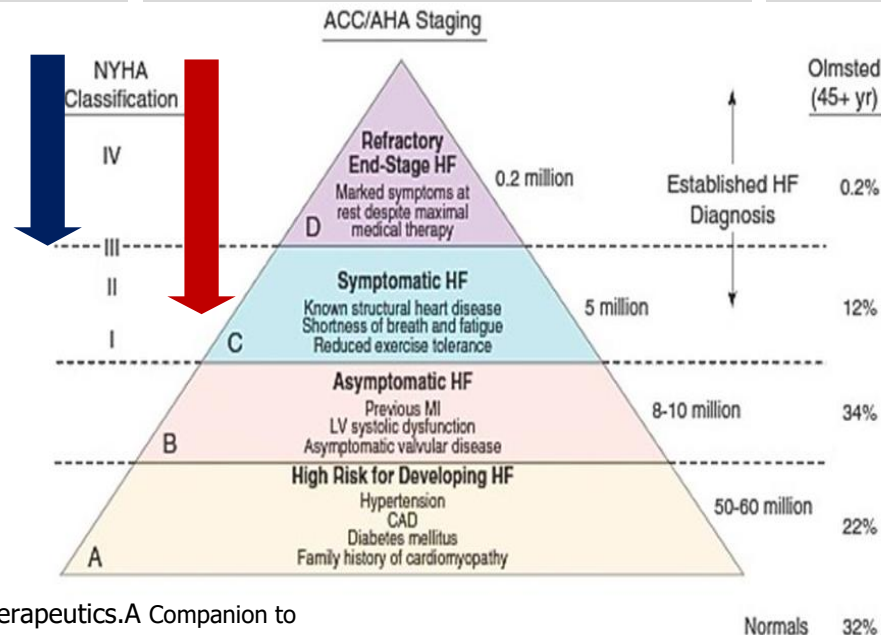
3991 BN, 12 tháng

LVEF $\leq 40\%$
NYHA II-IV

SENIOR

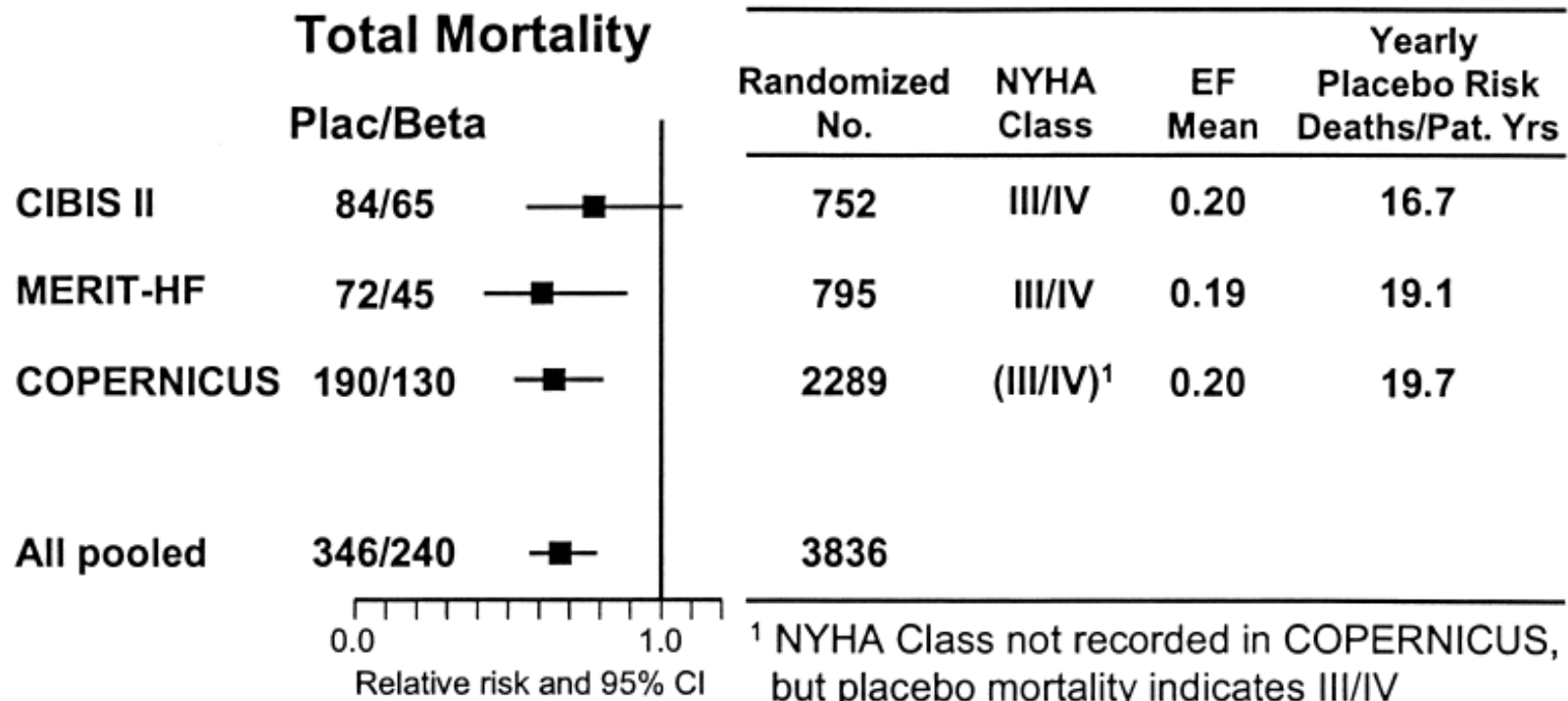
2128 BN, 21 tháng

Tuổi >70 &
LVEF $\leq 35\%$ hoặc nhập viện vì
suy tim trong 1 năm trước

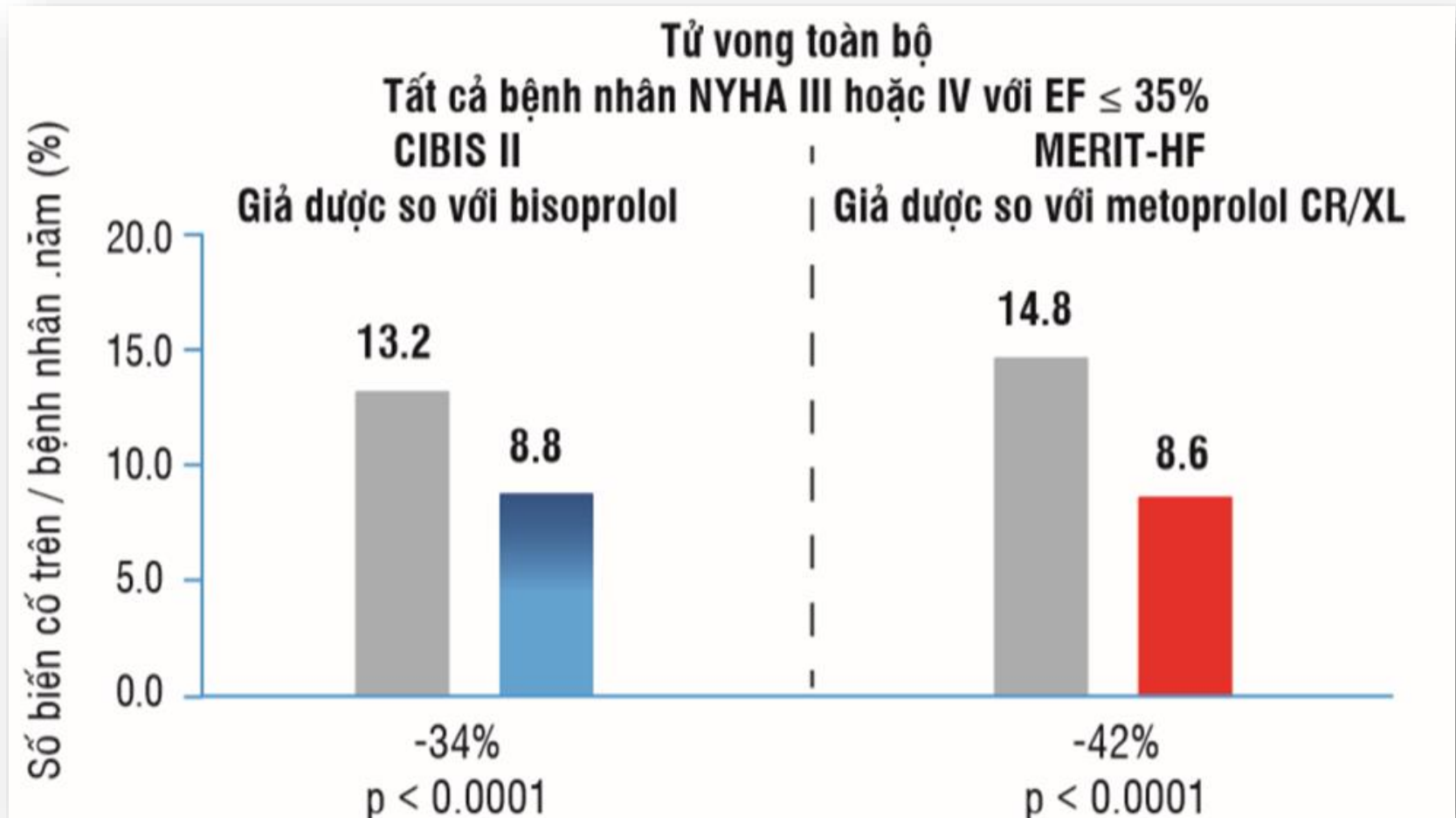


Trên các bệnh nhân suy tim nặng

Pooling of Patients with Severe Heart Failure NYHA functional class III/IV and EF <0.25



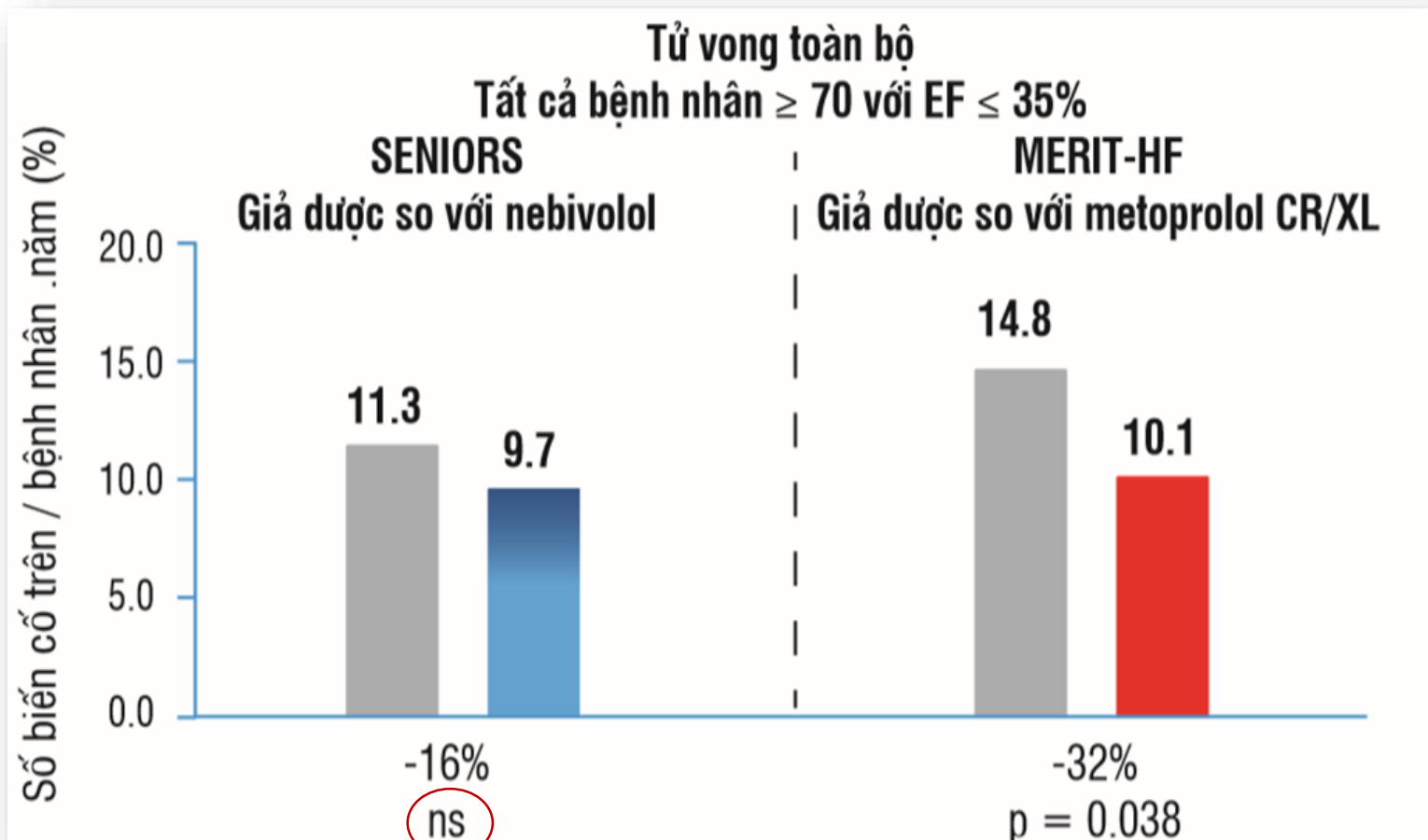
Metoprolol vs bisoprolol trong điều trị suy tim ở phân nhóm NYHA III/IV và EF<35%



Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa các thuốc được phê duyệt tại Việt Nam khi sử dụng



Metoprolol vs nebivolol trong điều trị suy tim ở người cao tuổi



Vui lòng tham khảo Thông tin kê toa các thuốc được phê duyệt tại Việt Nam khi sử dụng



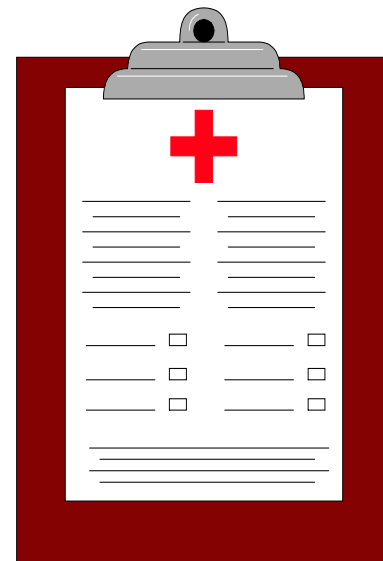
Sử dụng chẹn beta trên BN suy tim trên lâm sàng?

1. Đúng chỉ định – đúng thuốc?
2. Đúng thời điểm
3. Đúng liều lượng



Đánh giá bệnh nhân trước khi dùng

- ☐ Phân nhóm NYHA II - IV
- ☐ Đang ổn định với điều trị lợi tiểu + ACEi:
 - ☐ Không có các chống chỉ định
 - ☐ Không có bệnh cấp tính
 - ☐ Không ứ đọng dịch trên lâm sàng



Đã được điều trị ổn định với thuốc lợi tiểu & ACEi



Khởi đầu liều THẤP – Tăng liều từ từ



Tiêu chuẩn về độ ổn định trên lâm sàng

- **Cân bằng dịch ổn định:** không cần tăng liều lợi tiểu quá một lần/tuần
- **Không có triệu chứng sung huyết** (khó thở khi nằm, phù, ascites, JVP >8)
- **Huyết áp tâm thu > 80 mmHg và ổn định:**
 - Không hạ HA tư thế
 - Tỷ lệ với áp suất mạch > 20%
- Không có cơn đau ngực
- Không có loạn nhịp nghiêm trọng và có triệu chứng
- Có thể tự mặc quần áo
- Có thể đi bộ trên một dãy phố



Sử dụng chẹn beta trên BN suy tim trên lâm sàng?

1. Đúng chỉ định – đúng thuốc?
2. Đúng thời điểm
3. Đúng liều lượng



Liều lượng chọn beta sử dụng trong điều trị suy tim suy giảm CN thất trái

Drug	Initial Daily Dose(s)	Maximum Doses(s)	Mean Doses Achieved in Clinical Trials
<i>Beta Blockers</i>			
Bisoprolol	1.25 mg once	10 mg once	8.6 mg/d (118)
Carvedilol	3.125 mg twice	50 mg twice	37 mg/d (446)
Carvedilol CR	10 mg once	80 mg once	-----
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12.5 to 25 mg once	200 mg once	159 mg/d (447)



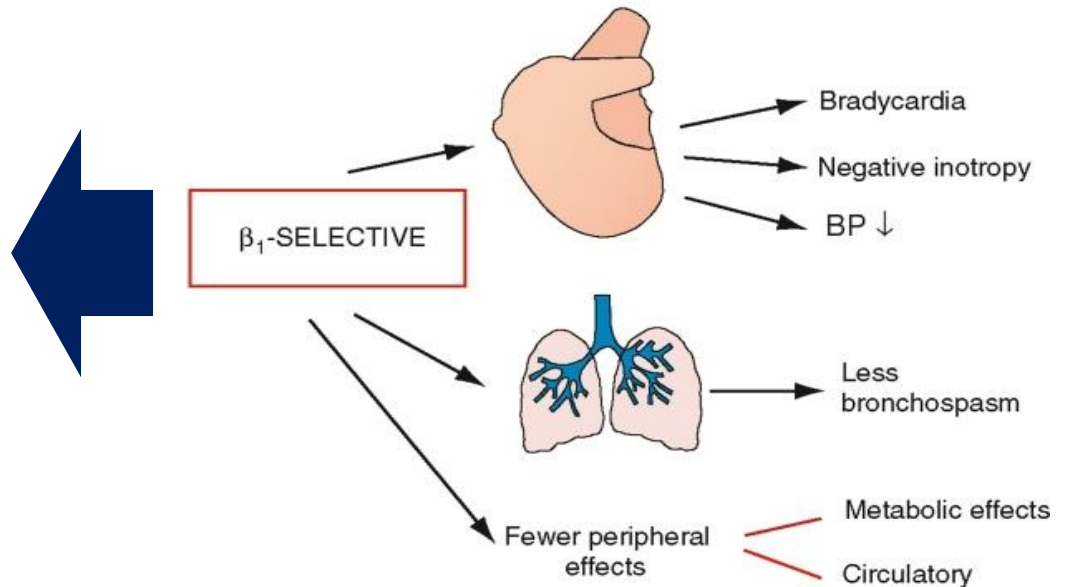


Liều cao – nhiều tác dụng ngoại ý???



Chọn beta chọn lọc β_1 giúp hạn chế tác dụng không mong muốn

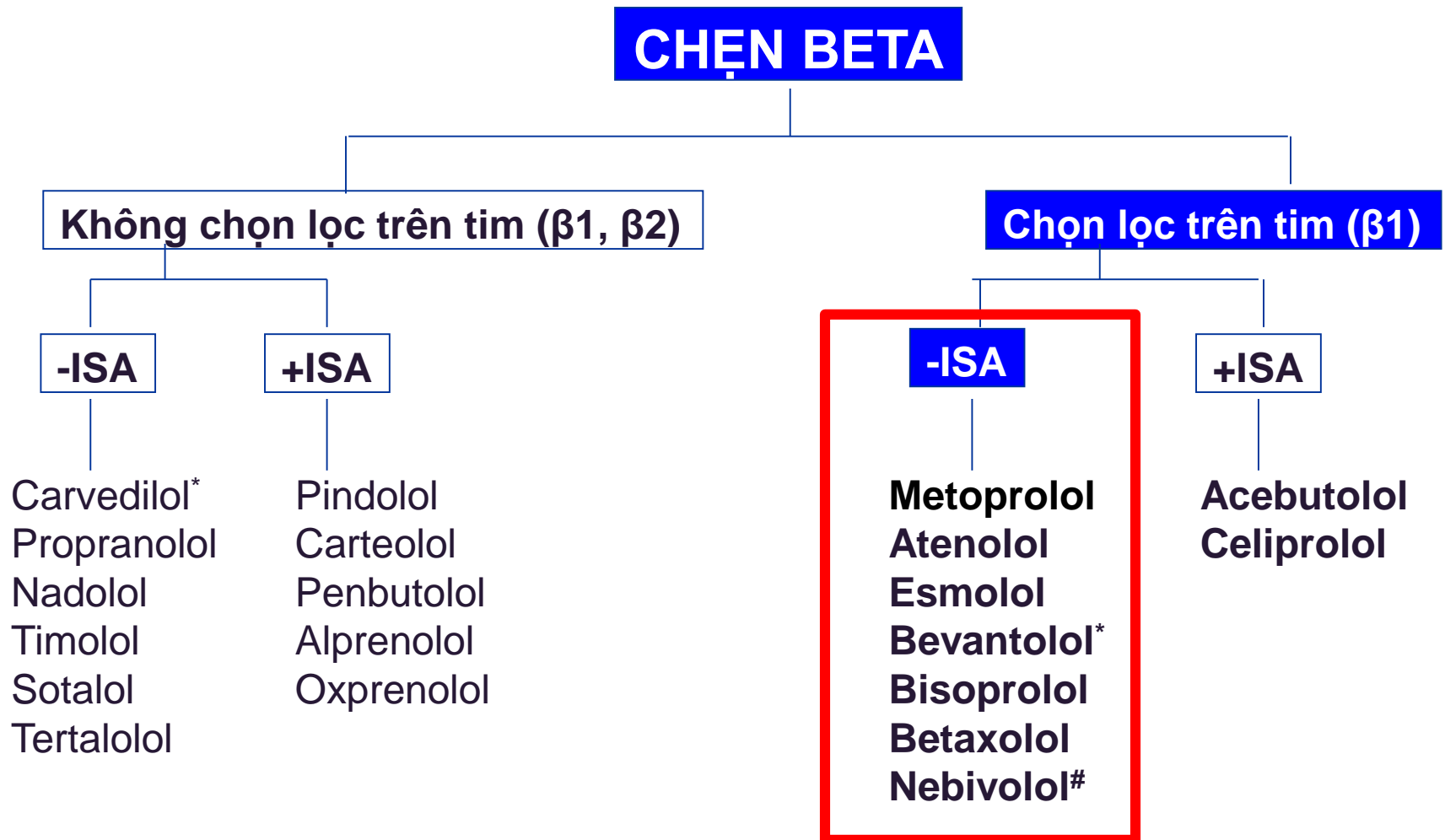
- Ít gây co thắt khí quản
- Ít tác dụng phụ ngoại biên (trên tuần hoàn, chuyển hóa)



- Hiệu quả tương đương
- Nhiều tác dụng phụ ngoại biên và trên hô hấp



Các chẹn beta chọn lọc trên Beta 1



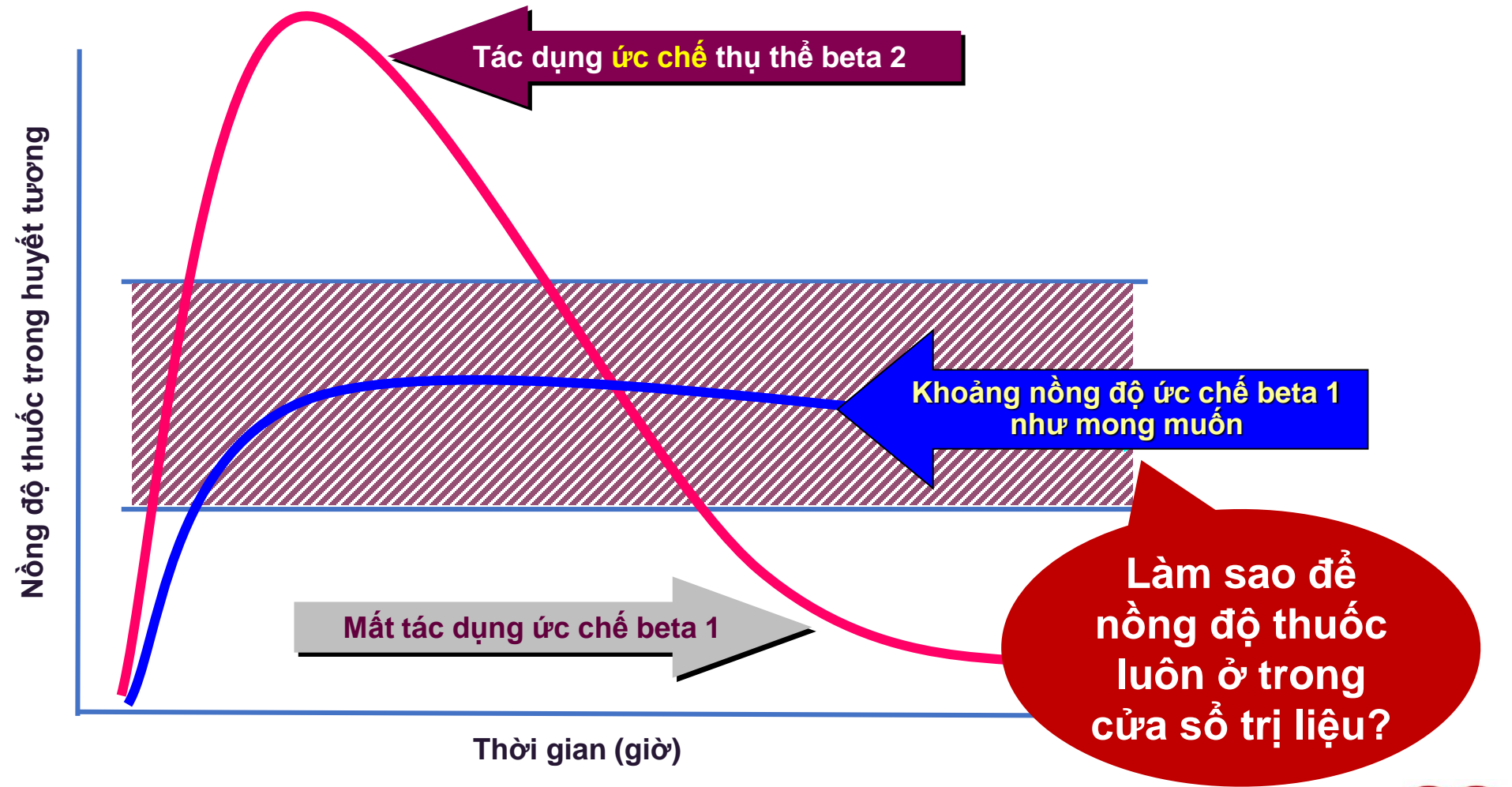
ISA: Intrinsic sympathomimetic activity (Hoạt tính giống giao cảm nội tại)

* : Có thêm đặc tính chẹn alpha yếu

#: có tính giãn mạch



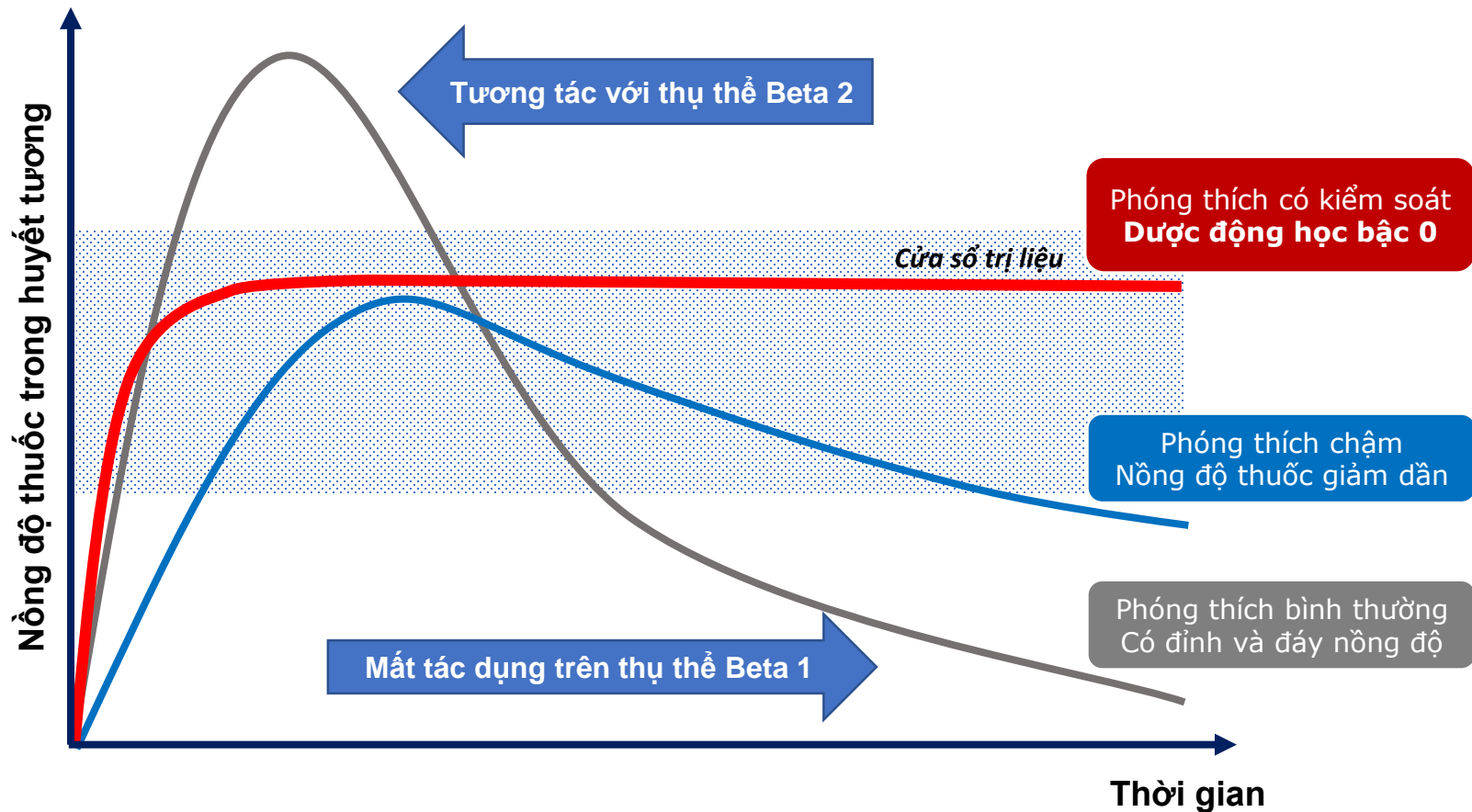
Dạng bào chế góp phần hạn chế tác dụng trên Beta 2 và tối ưu hiệu quả ức chế Beta 1



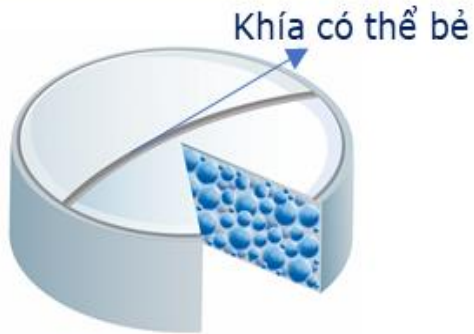
Dạng bào chế phóng thích có kiểm soát

Zero Order Kinetic – Phóng thích có kiểm soát – Dược động học bậc 0

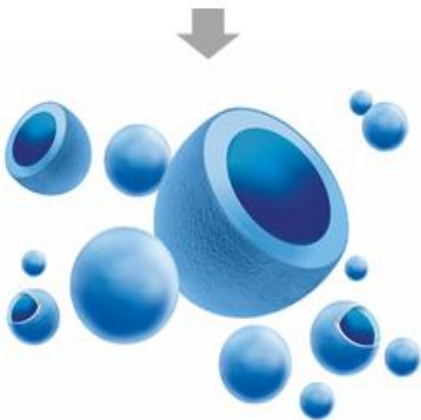
Giúp hiệu quả ức chế Beta 1 nằm trong của sổ trị liệu



Tại sao dạng ZOK có thể giúp nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định suốt 24h?



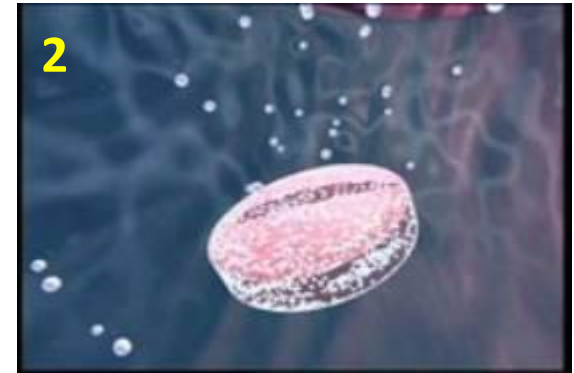
Mỗi viên thuốc có
1600-2000 vi hạt



Mỗi vi hạt phóng thích
có kiểm soát gồm:
Vỏ Polyme ưa nước & nhân
Metoprolol Succinate



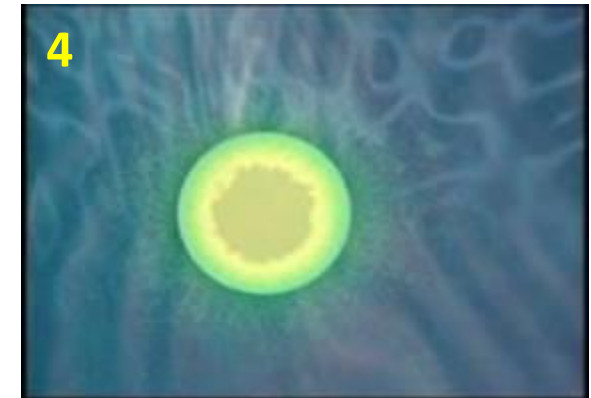
Sau khi uống, bao film bao phủ viên thuốc sẽ hoà tan, phân rã dần dần...



...giải phóng các vi hạt và phân tán chúng trong đường tiêu hóa



ở mỗi vi hạt, nước thấm qua màng polymer, hình thành dung dịch bão hòa. Dung dịch này sau này sẽ được phóng thích ngược qua màng polymer ...

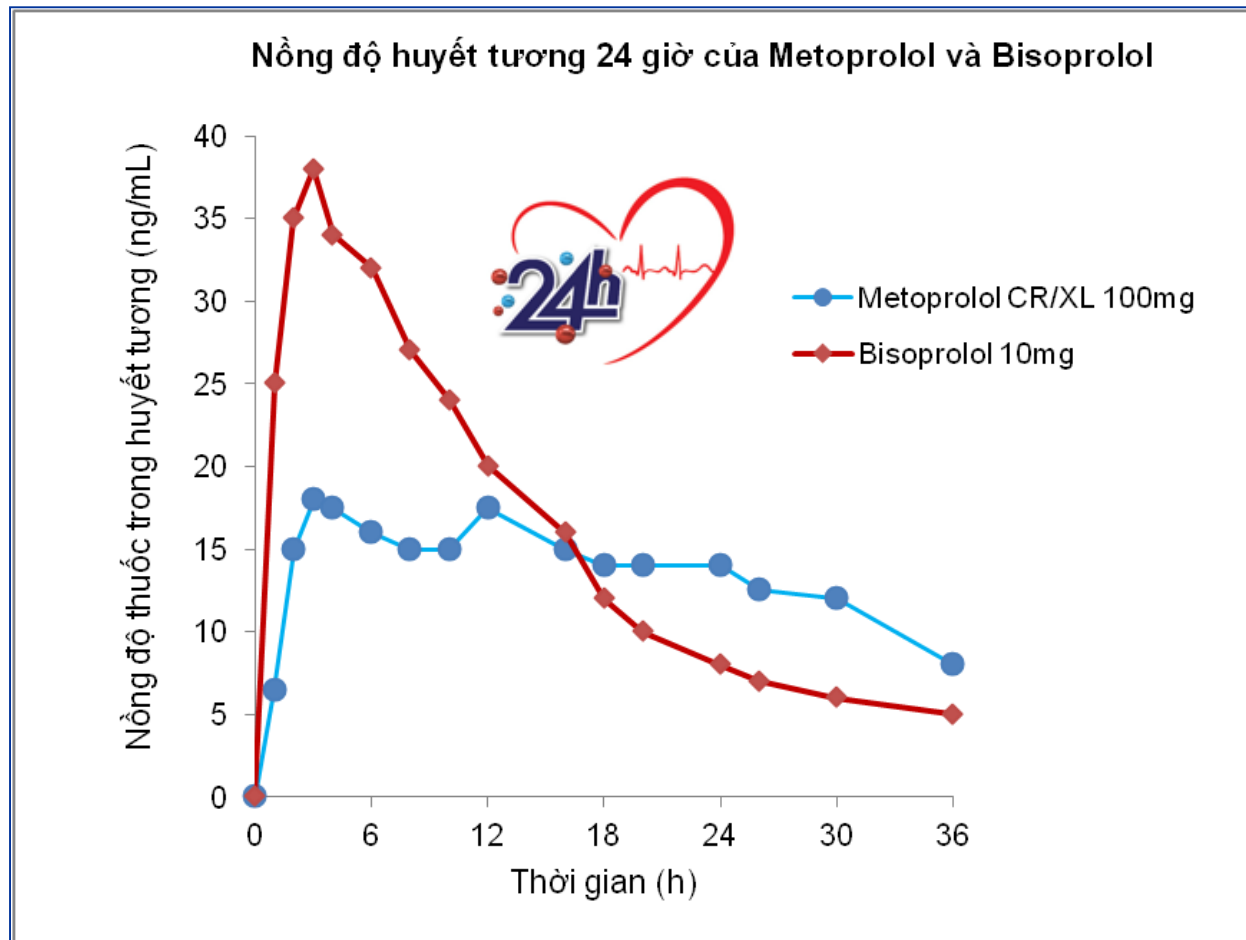


... với **tốc độ hằng định**
trong suốt 24 giờ



Chugh Isha et al. IRJP 2012, 3 (5)

Dạng bào chế ZOK giúp nồng độ thuốc ổn định suốt 24h – ở trong cửa sổ trị liệu



Vui lòng tham khảo thông tin kê toa đầy đủ của các thuốc được phê duyệt tại Việt Nam khi sử dụng
Drugs R D (2014) 14:325-332



Tỉ lệ rút khỏi nghiên cứu MERIT HF của nhóm chứng cao hơn nhóm dùng Metoprolol CR

Table 1 Cause-specific adverse events leading to the withdrawal of study drug according to the absolute value for net difference between randomization groups in MERIT-HF

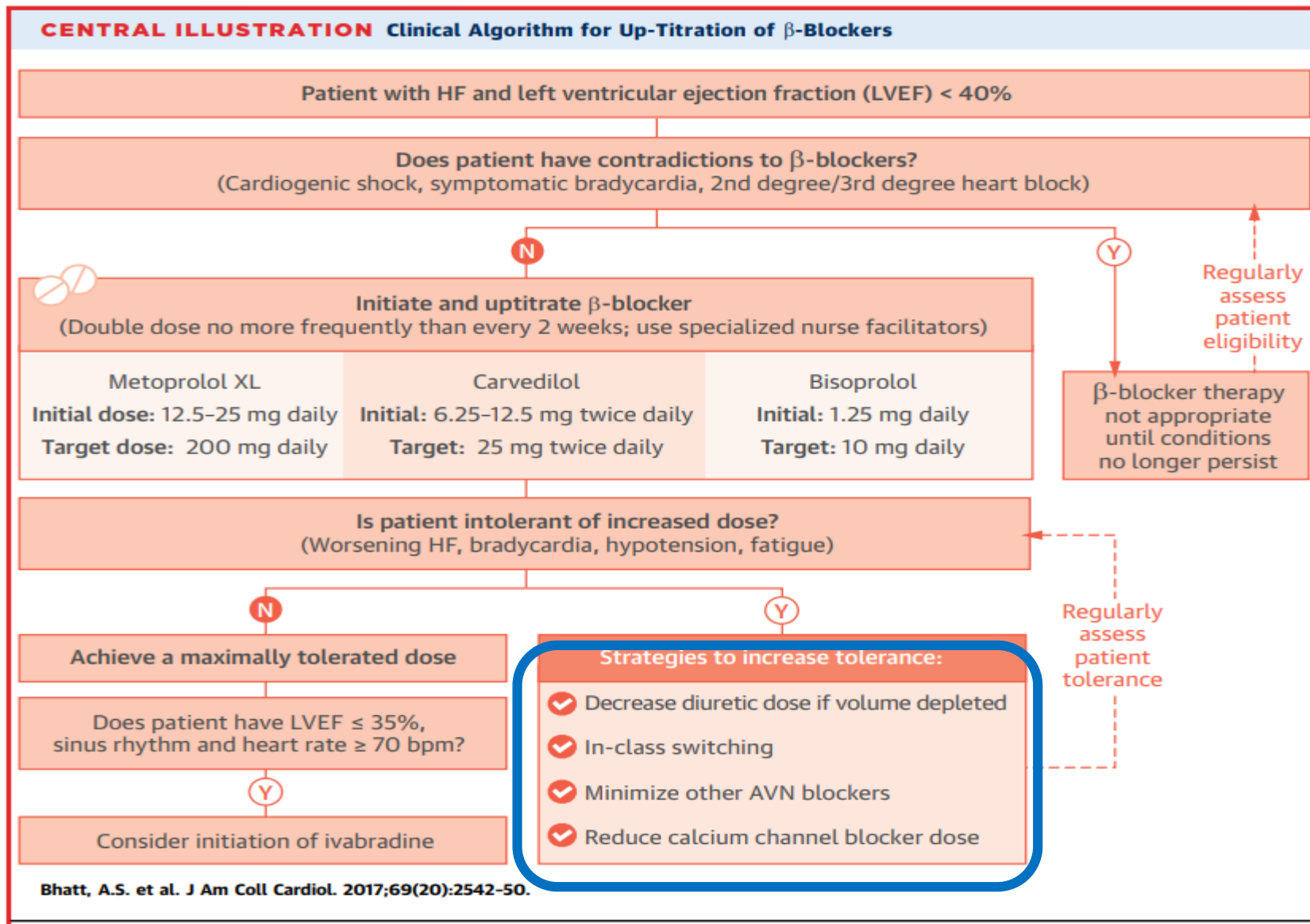
Adverse event	Metoprolol CR/XL n (%)	Placebo n (%)	Net difference per first year (%)
Heart failure	78 (3.9)	117 (5.8)	−2.2
Atrial fibrillation	20 (0.1)	17 (0.8)	−0.8
Angina pectoris	9 (0.5)	20 (1.0)	−0.6
Bradycardia	16 (0.8)	5 (0.2)	0.6
Hypotension	12 (0.6)	5 (0.2)	0.4
Dizziness	12 (0.6)	6 (0.3)	0.3
Fatigue	14 (0.7)	9 (0.4)	0.3
Dyspnoea	15 (0.8)	12 (0.6)	0.2
MI	11 (0.6)	15 (0.7)	−0.2
All patients with any adverse event	196 (9.8)	234 (11.7)	−2.2

Some patients may have been withdrawn due to more than one adverse event.⁴⁴

- Lý do rút khỏi nghiên cứu của nhóm chứng đa số do suy tim nặng hơn, rung nhĩ, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim
- Trên thực tế khi mới khởi đầu chẹn beta trên bệnh nhân suy tim có thể làm nặng hơn tình trạng suy tim của bệnh nhân, tuy nhiên nếu khởi đầu với liều thấp thì không ảnh hưởng nhiều.
- Cần nhắc cân bằng lợi ích và nguy cơ



Chiến lược tăng liều Chẹn Beta trong suy tim



Một số lưu ý khi sử dụng chẹn beta trong điều trị suy tim

- BN ngưng thuốc và cần dùng lại:
 - **< 72h và không có dấu hiệu suy tim:** dùng lại với liều như trước khi ngưng
 - **>72h và < 7 ngày và không có dấu hiệu suy tim:** dùng lại nửa liều trước khi ngưng
 - **> 7 ngày và không có dấu hiệu suy tim:** dùng lại bắt đầu từ liều thấp nhất



Nếu dùng liều chẹn beta thấp hơn so với liều mục tiêu được khuyến cáo trong suy tim thì liệu có đạt được hiệu quả điều trị ?

Câu trả lời là có, tuy nhiên:

- Bằng chứng mạnh mẽ ủng hộ liều cao chẹn Beta sẽ có lợi cho bệnh nhân suy tim
- **Nên khởi đầu liều thấp và tăng liều từ từ đến liều tối ưu bệnh nhân có thể dung nạp được để bệnh nhân được hưởng lợi từ chẹn Beta**
- **Đưa liều tối ưu lại gần liều tối đa hơn**



**Dùng đúng và đủ chẹn Beta
trên thực hành lâm sàng
Khó nhưng không khó!**

