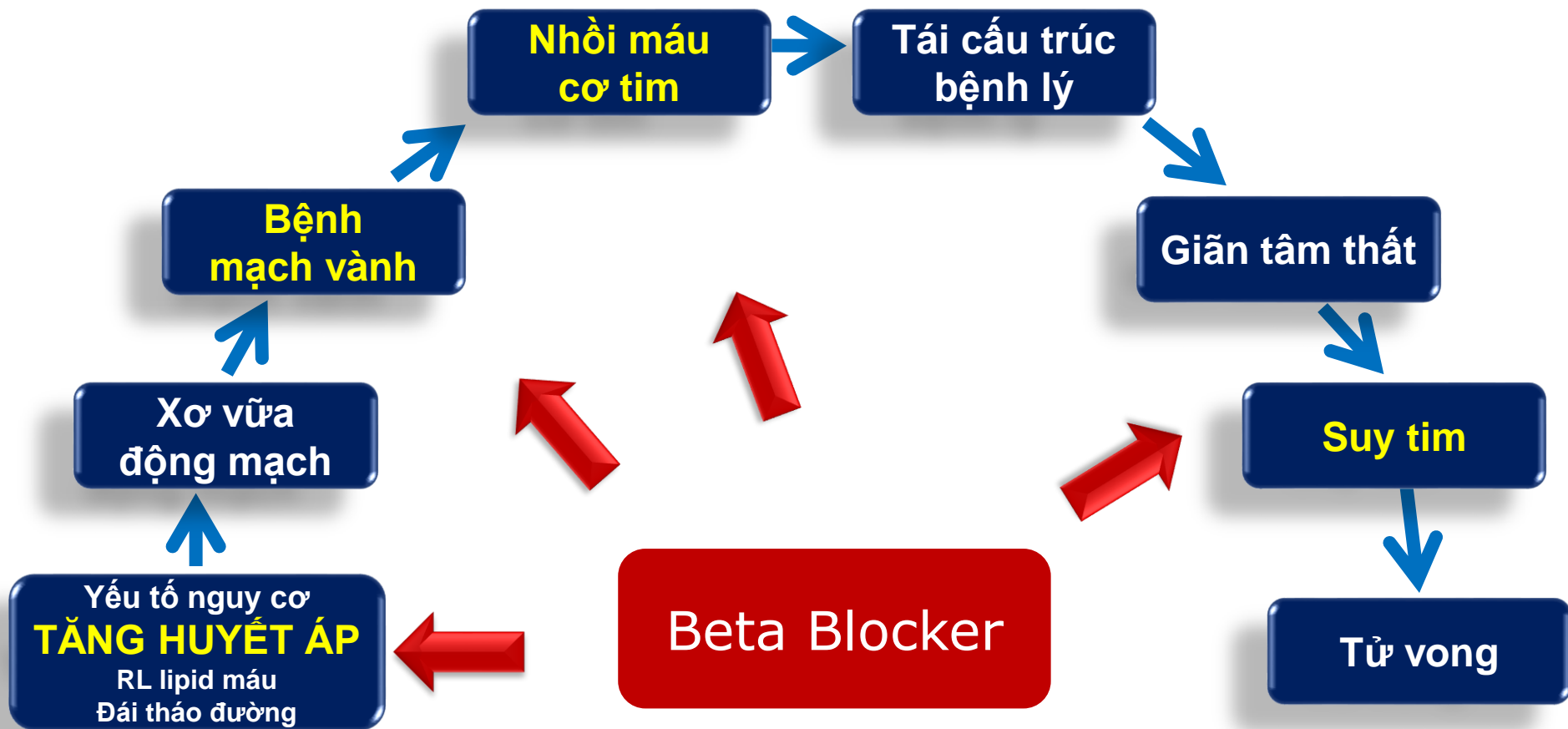


Vai trò nền tảng của chẹn Beta trong chuỗi bệnh lý tim mạch

GS.TS.BS. Đặng Văn Phước
Chủ tịch Hội Tim mạch Việt Nam

Chẹn beta đóng vai trò nền tảng xuyên suốt chuỗi bệnh lý tim mạch



Mặc dù chẹn beta là thuốc điều trị nền tảng nhưng tỷ lệ BN được chỉ định sử dụng vẫn thấp



European Heart Journal (2013) 34, 1262–1269
doi:10.1093/eurheartj/ehs481

REVIEW

Controversies in cardiovascular medicine

Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease?

Robby Nieuwlaat^{1,2*}, Jon-David Schwalms^{2,3}, Rasha Khatib², and Salim Yusuf^{2,3}

Table 1 Examples of under-use and over-use gaps per step in the cardiovascular disease care process

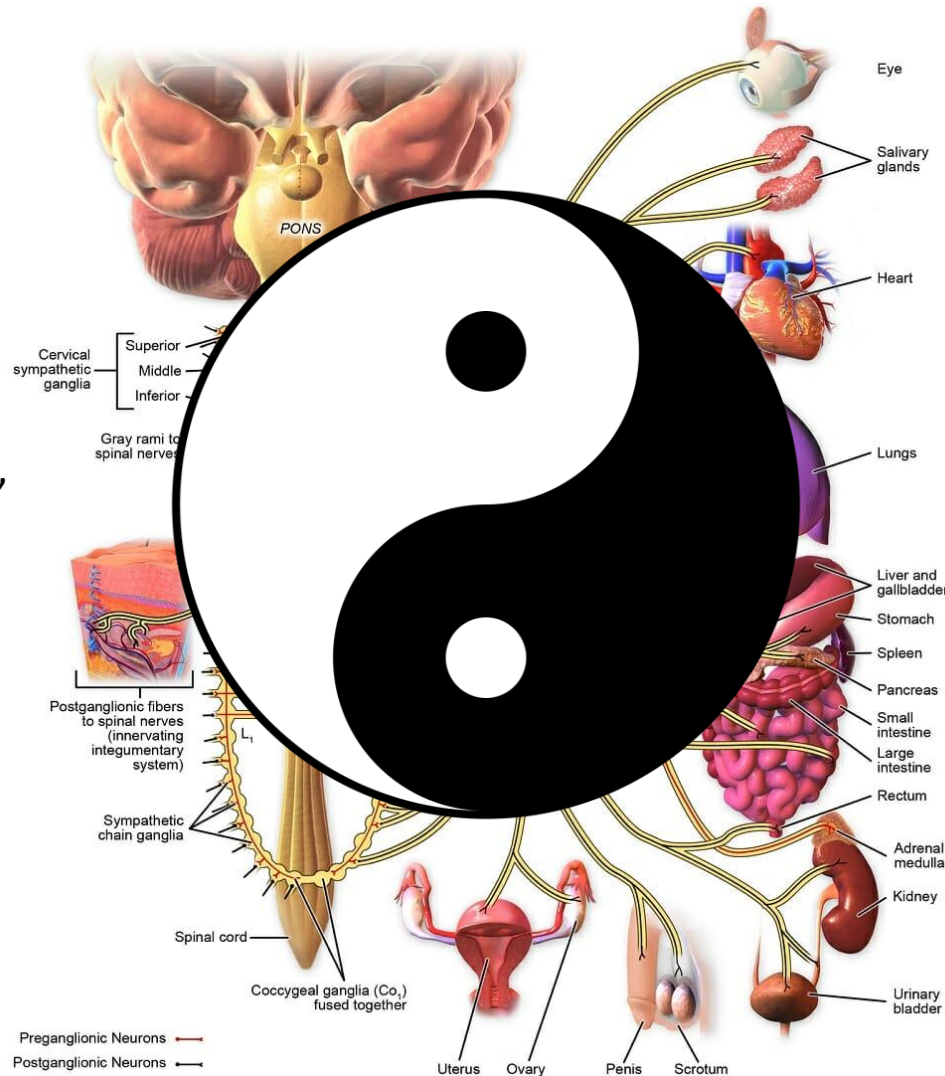
	Under-use	Over-use
Screening	Simple global CVD risk scoring ¹⁶	Exercise stress testing in low-risk patients ¹⁷
Diagnosis	Pre-hospital ECG in emergency transport for patients with ST-elevation acute myocardial infarction ¹⁸	Left ventriculography despite availability of a non-invasive assessment of left ventricular function ¹⁹
Primary prevention	Oral anticoagulation for stroke prevention in high-risk AF patients ²⁰	Hormone replacement therapy in healthy post-menopausal women for CVD prevention ²¹
Secondary prevention	Low sustained use of aspirin, beta-blockers, ACE inhibitors/AT2 receptor blockers and statins following a myocardial infarction ²²	Percutaneous coronary intervention for stable/non-acute coronary artery disease ²³



Beta blocker liệu đã “hết thời”?

Từ xưa tới nay hệ thần kinh giao cảm vẫn “lặng lẽ” điều hòa mọi hoạt động của cơ thể

Hệ phó giao cảm:
“Nghỉ ngơi & tiêu hóa”



Hệ giao cảm:
“Hoạt động”

Cường giao cảm & Tăng nhịp tim đóng vai trò xuyên suốt trong chuỗi bệnh lý Tim mạch

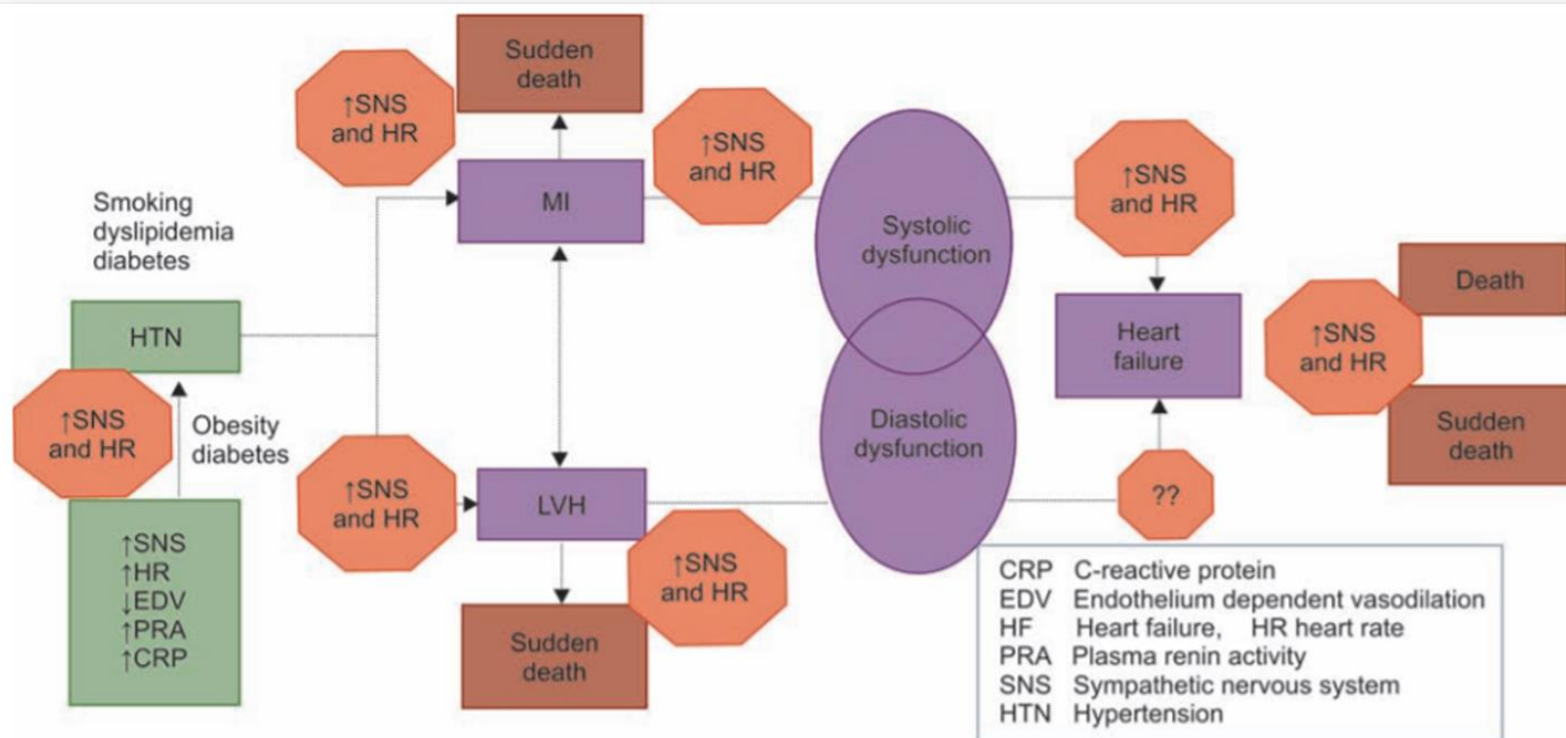
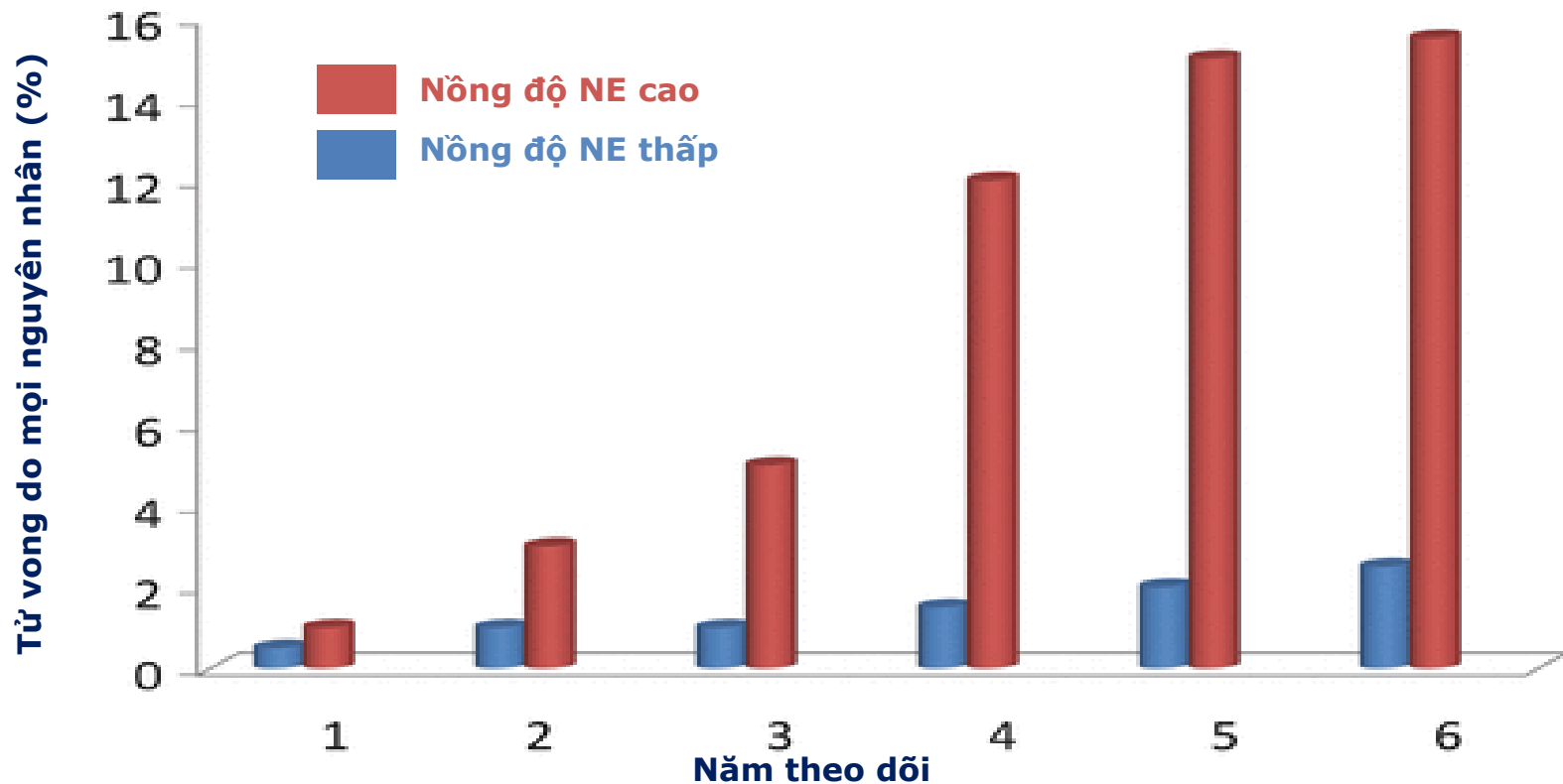


Fig. 1: The cardiovascular continuum viewed from a neurogenic perspective.¹ Increased SNS activity and faster HR are associated with endothelial dysfunction, inflammation, incident hypertension and diabetes, LVH, vascular remodeling, and MI; LVH and MI are linked with sudden death. Increased SNS activity and faster HR participate in the systolic dysfunction that often follows an MI including progression to HF; HF, in turn, substantially increases mortality including sudden death, which are associated with increased SNS drive and faster HR. While not shown, β -blockers can interrupt this continuum with stronger evidence for secondary than primary prevention of cardiovascular disease. LVH: Left ventricular hypertrophy; MI: Myocardial infarction

Hoạt động giao cảm tăng liên quan tới tăng tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân

Nghiên cứu trên 601 bệnh nhân THA trung niên, theo dõi 6-7 năm



Ở đâu cần ức chế giao cảm, kiểm soát nhịp tim Ở đó cần ức chế Beta

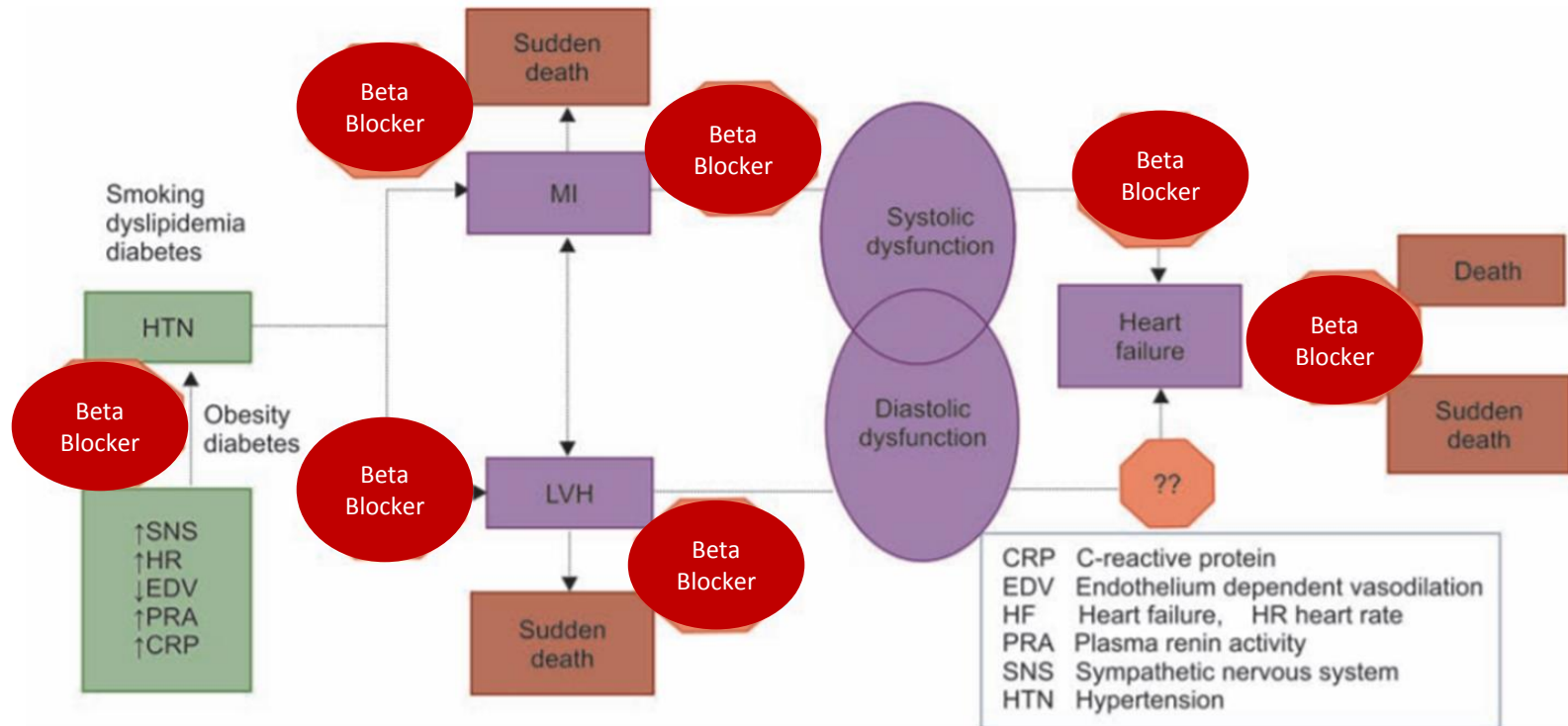


Fig. 1: The cardiovascular continuum viewed from a neurogenic perspective.¹ Increased SNS activity and faster HR are associated with endothelial dysfunction, inflammation, incident hypertension and diabetes, LVH, vascular remodeling, and MI; LVH and MI are linked with sudden death. Increased SNS activity and faster HR participate in the systolic dysfunction that often follows an MI including progression to HF; HF, in turn, substantially increases mortality including sudden death, which are associated with increased SNS drive and faster HR. While not shown, β -blockers can interrupt this continuum with stronger evidence for secondary than primary prevention of cardiovascular disease. LVH: Left ventricular hypertrophy; MI: Myocardial infarction

**Chen beta có còn là lựa chọn
đầu tay trong điều trị THA?**

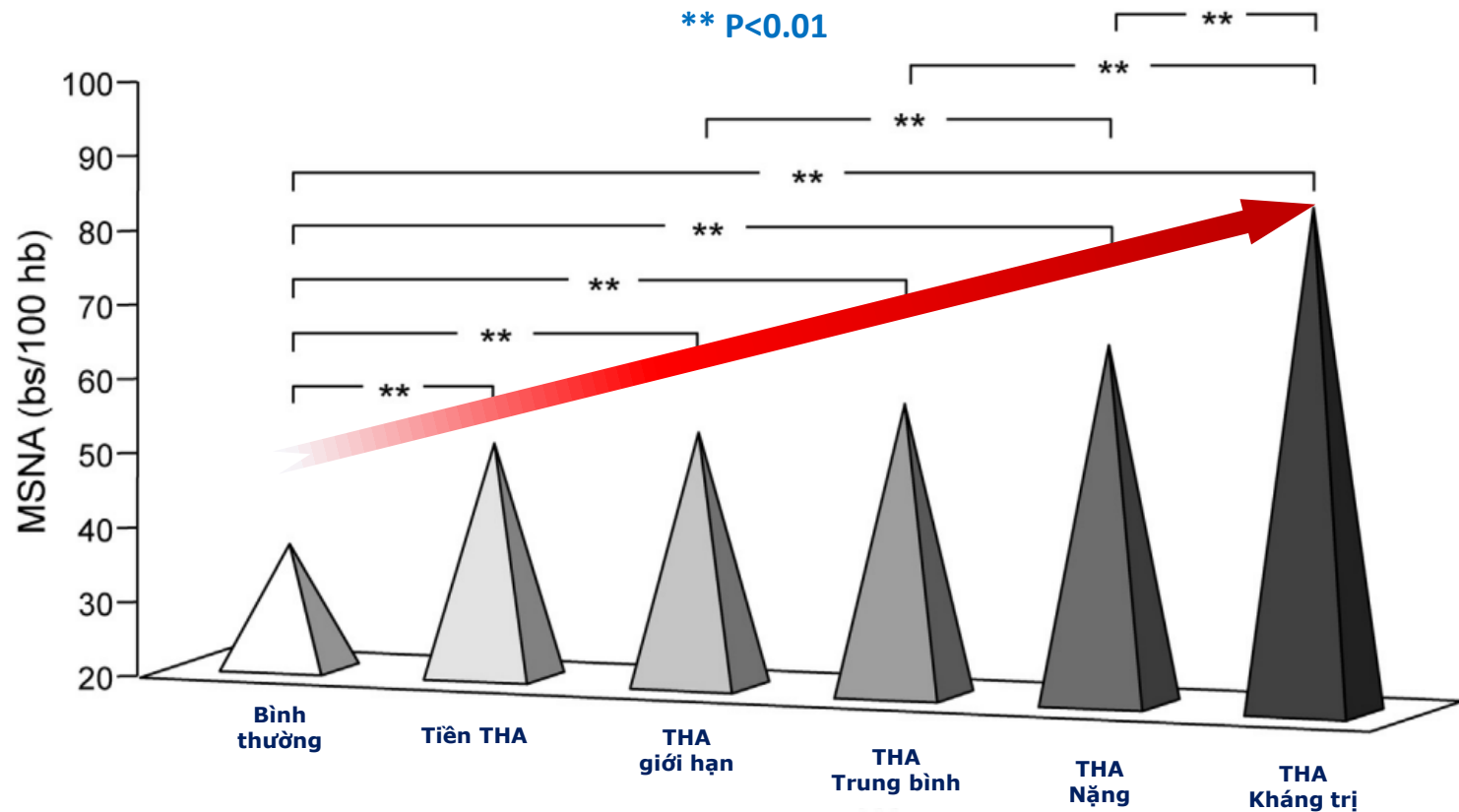
Hướng dẫn điều trị THA của ESC 2018



Drug treatment strategy for hypertension - 1

Recommendations	Class	Level
5 nhóm thuốc tăng huyết áp: UCMC, UCTT, chẹn Beta , chẹn kênh Canxi và lợi tiểu đều giúp giảm huyết áp & các biến cố tim mạch trong các nghiên cứu RCT, lựa chọn dựa trên nhu cầu trong chiến lược điều trị tăng huyết áp	I	A
Combination treatment is recommended for most hypertensive patients, as initial therapy. Preferred combinations should comprise a RAS blocker (either an ACE inhibitor or an ARB) with a CCB or diuretic. Other combinations of the five major classes can be used.	I	A
Ưu tiên thuốc ức chế beta phối hợp với các nhóm khác trên các bệnh nhân có đau thắt ngực, sau nhồi máu cơ tim, suy tim hoặc cần kiểm soát nhịp	I	A

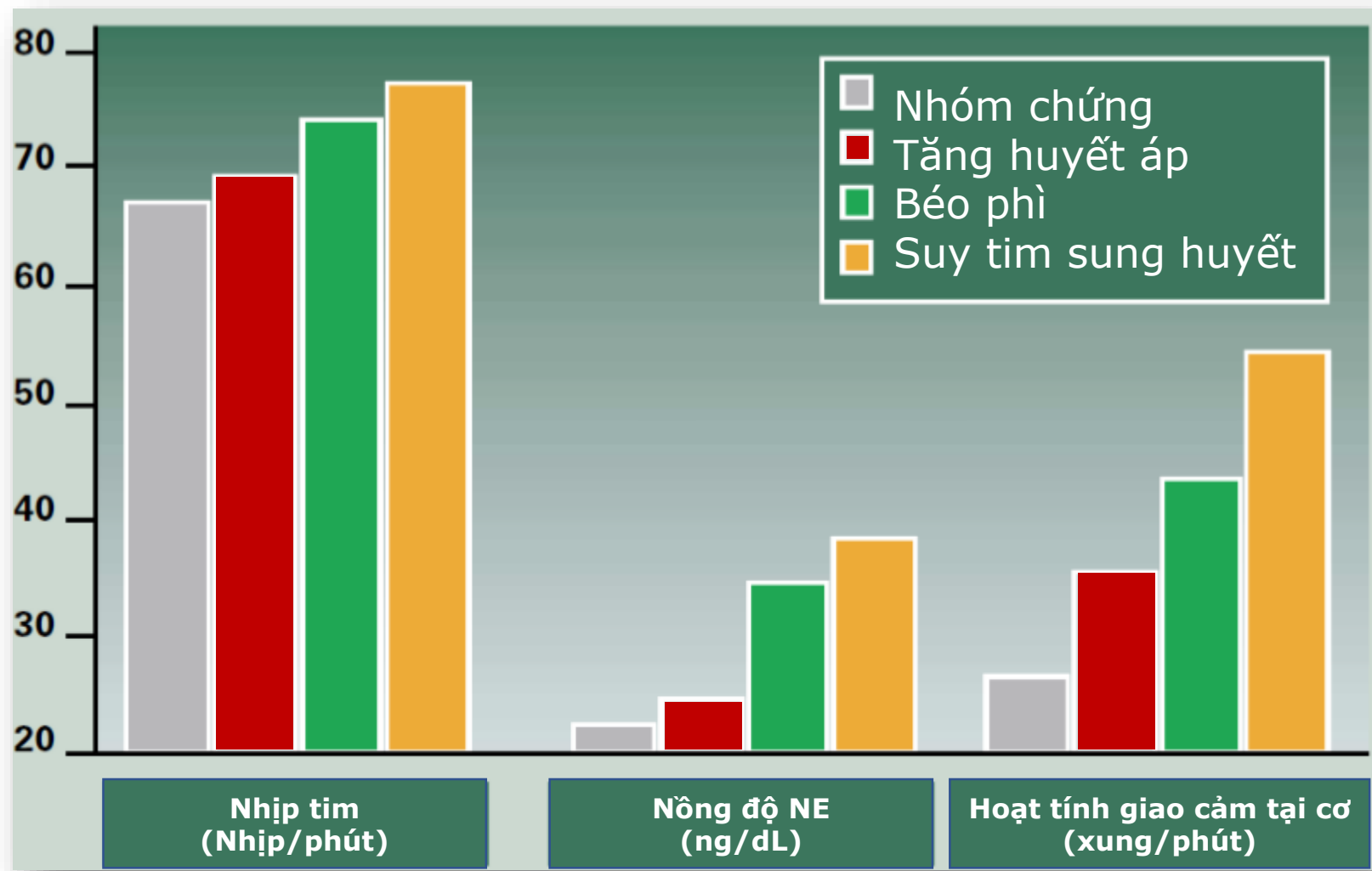
Hoạt động thần kinh giao cảm tăng theo mức độ tăng huyết áp



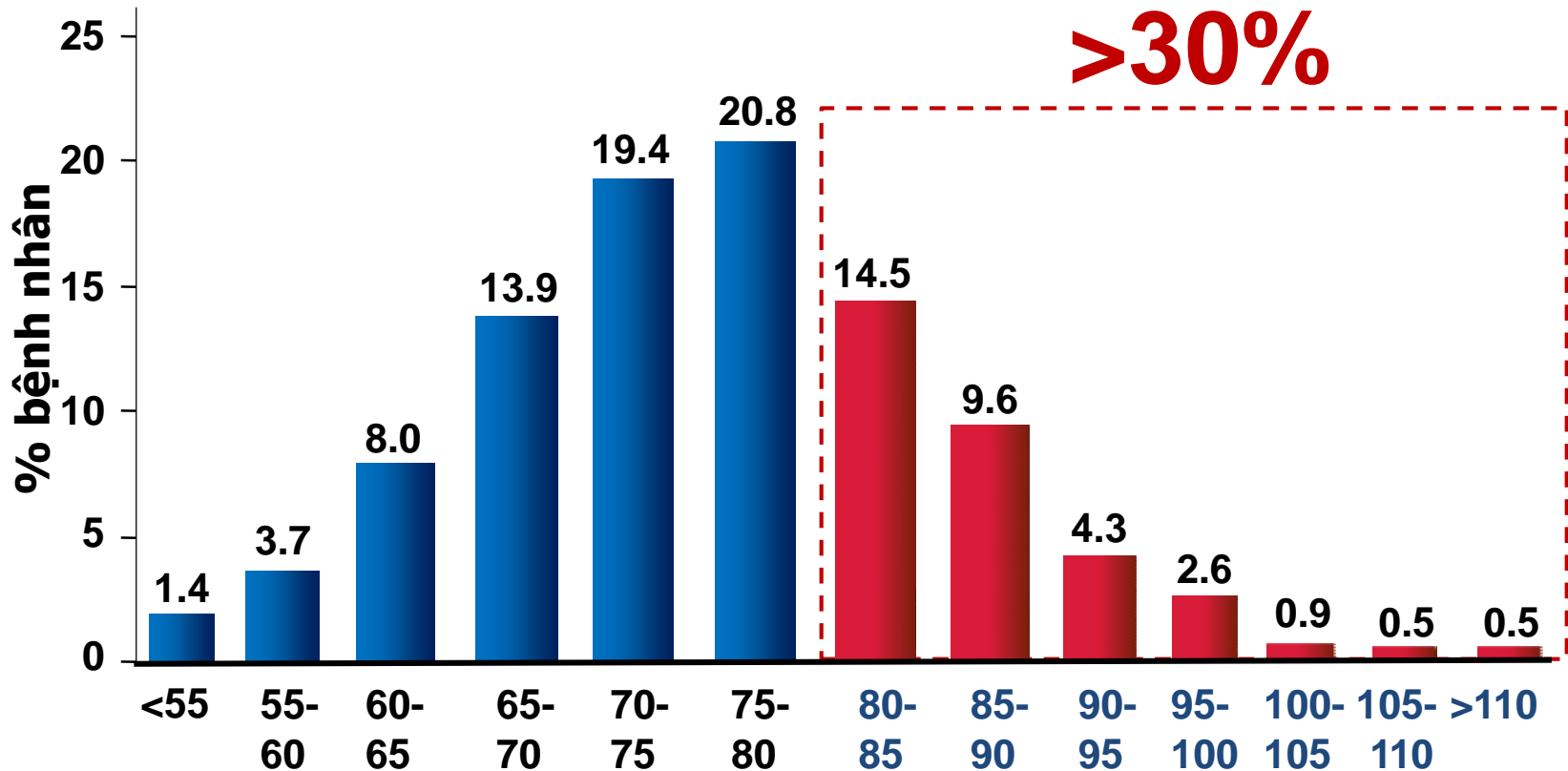
(MSNA: Muscle sympathetic nerve activity - Hoạt động giao cảm tại cơ.

Đo bằng cách gắn điện cực vào bó dây thần kinh giao cảm ở dây thần kinh của xương mác, gần đầu xương mác)

Tăng nhịp tim là dấu chỉ của cường giao cảm trong THA, béo phì và suy tim sung huyết



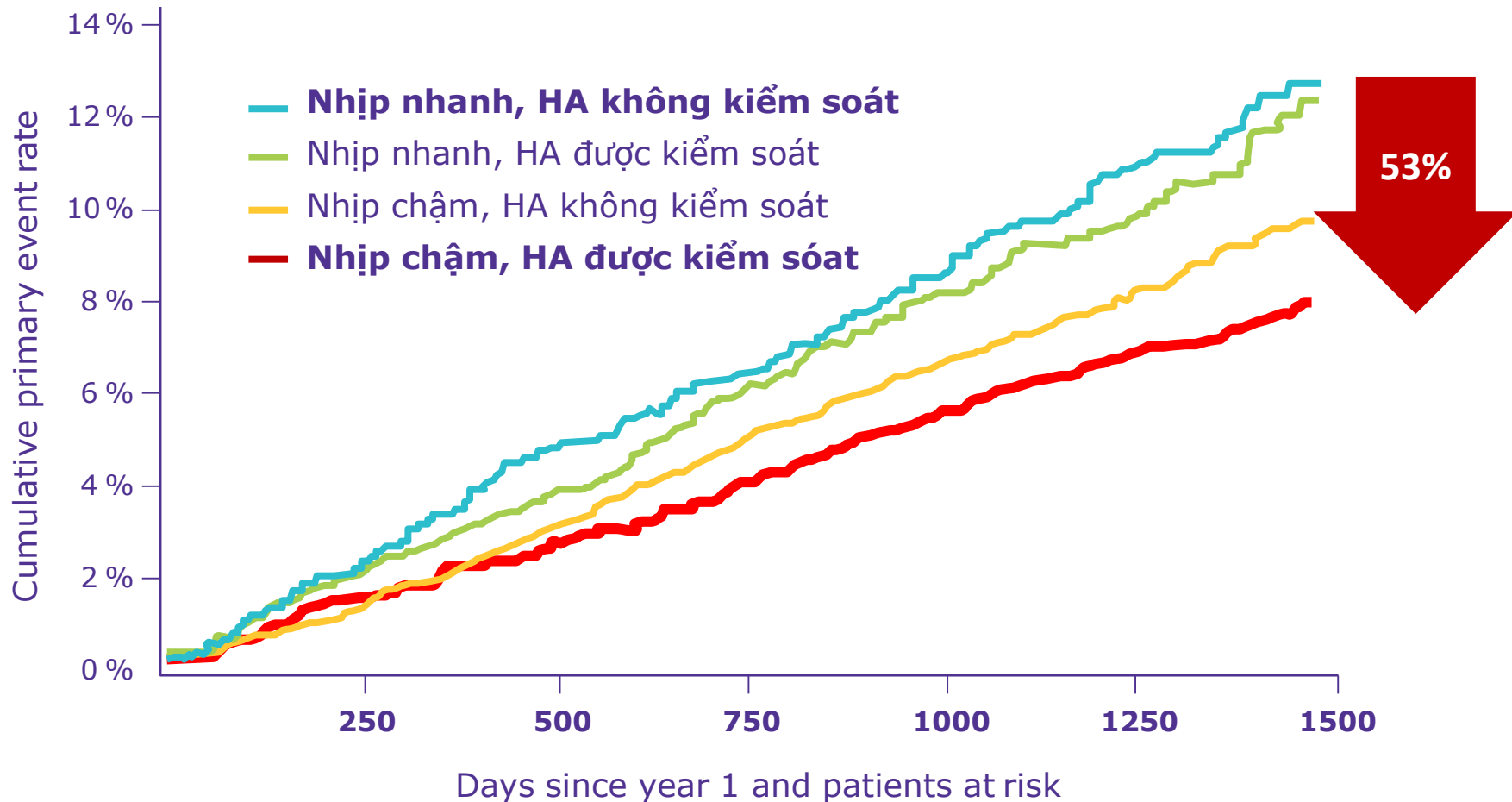
Hơn 30% bệnh nhân tăng huyết áp có nhịp nhanh trên 80 nhịp/phút



Phân bố nhịp tim trên **38.145** bệnh nhân Tăng huyết áp

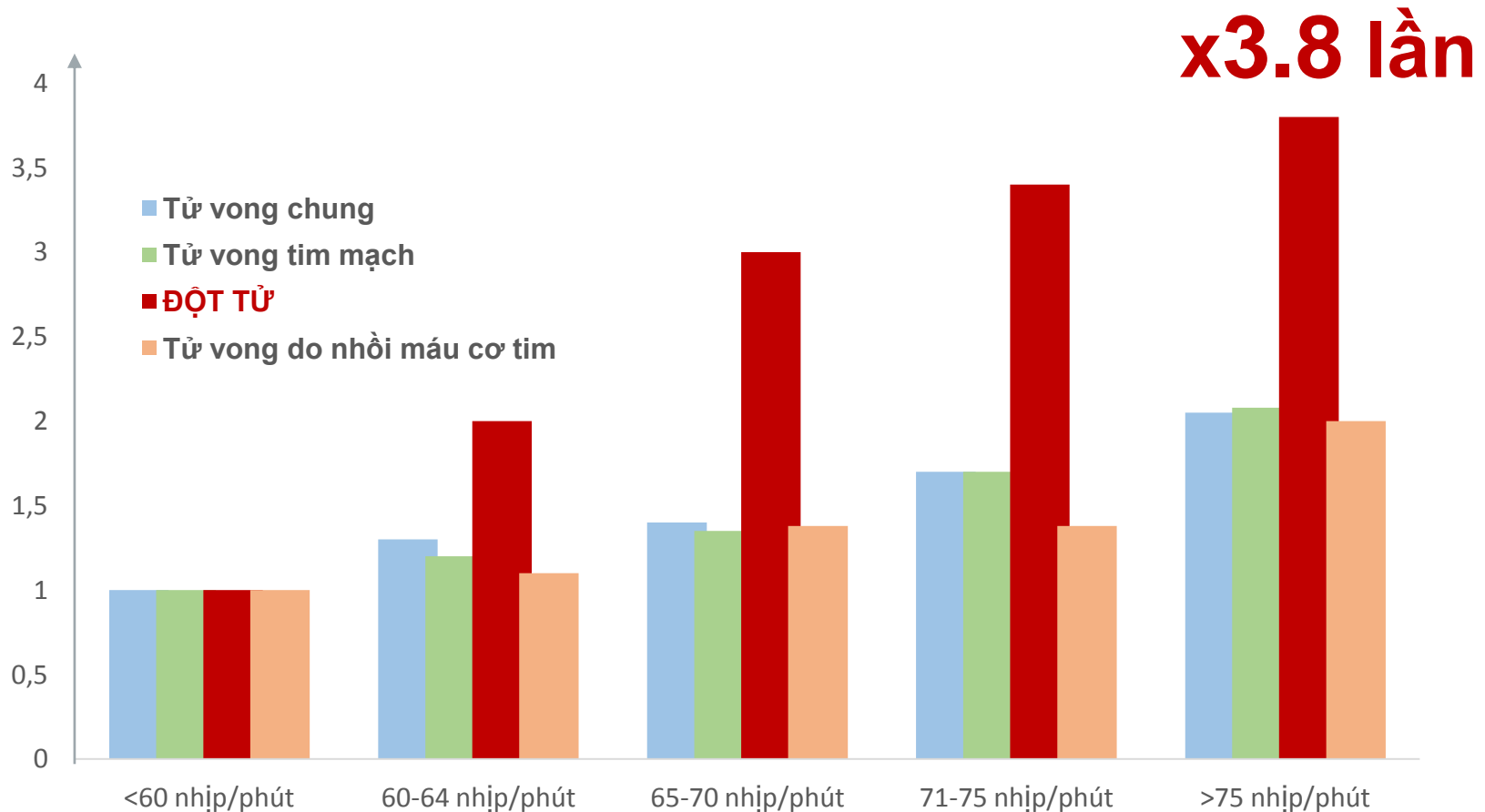
Nhịp nhanh là yếu tố tiên lượng độc lập của biến cố Tim mạch ở bệnh nhân THA

- Nghiên cứu VALUE trên 15,245 bệnh nhân theo dõi trong 5 năm



Tăng nhịp tim làm tăng 3.8 lần tỉ lệ đột tử ở nam giới

- Nghiên cứu trên 7079 bệnh nhân nam, 42-53 tuổi, theo dõi trong 23 năm

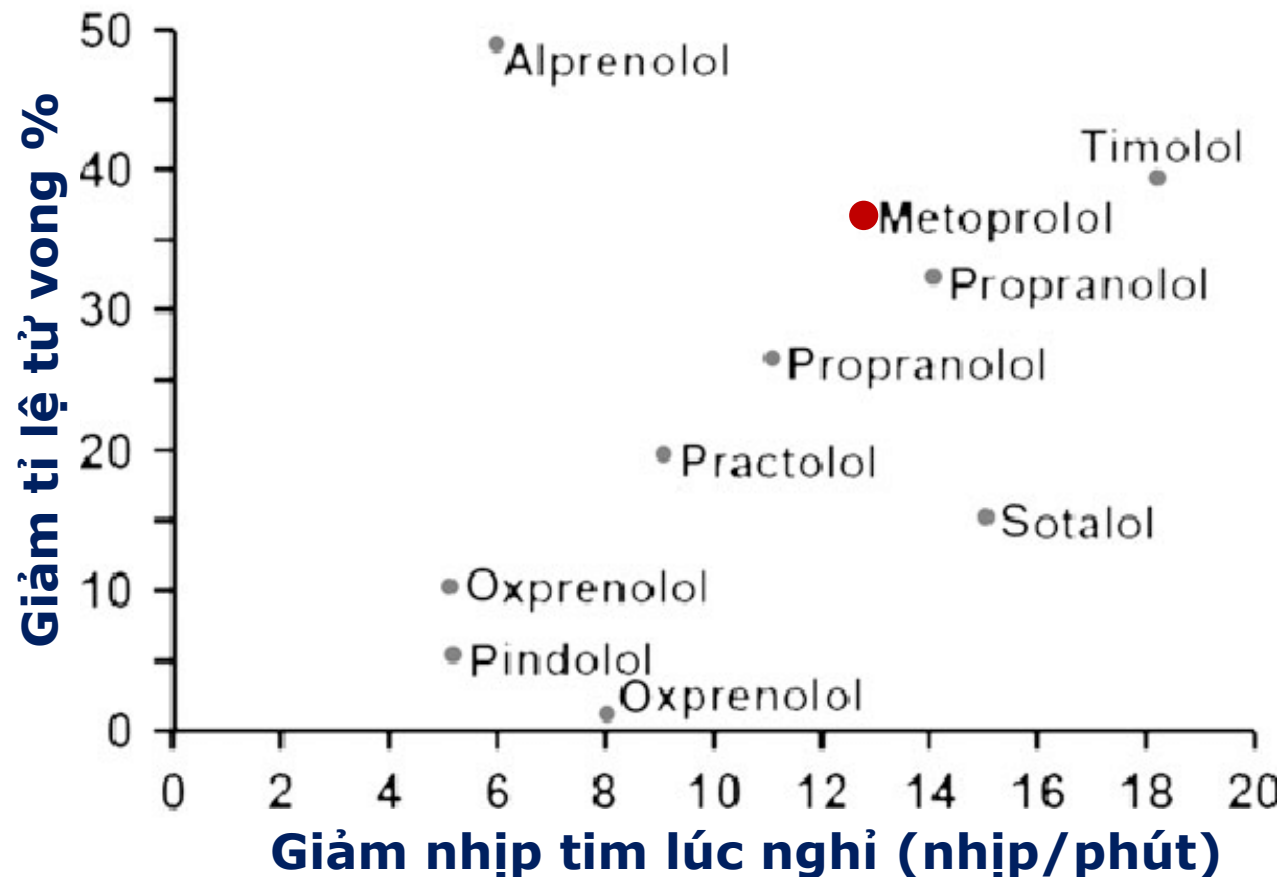


Đặt nhịp tim là mục tiêu điều trị ở bệnh nhân THA & Cường giao cảm?

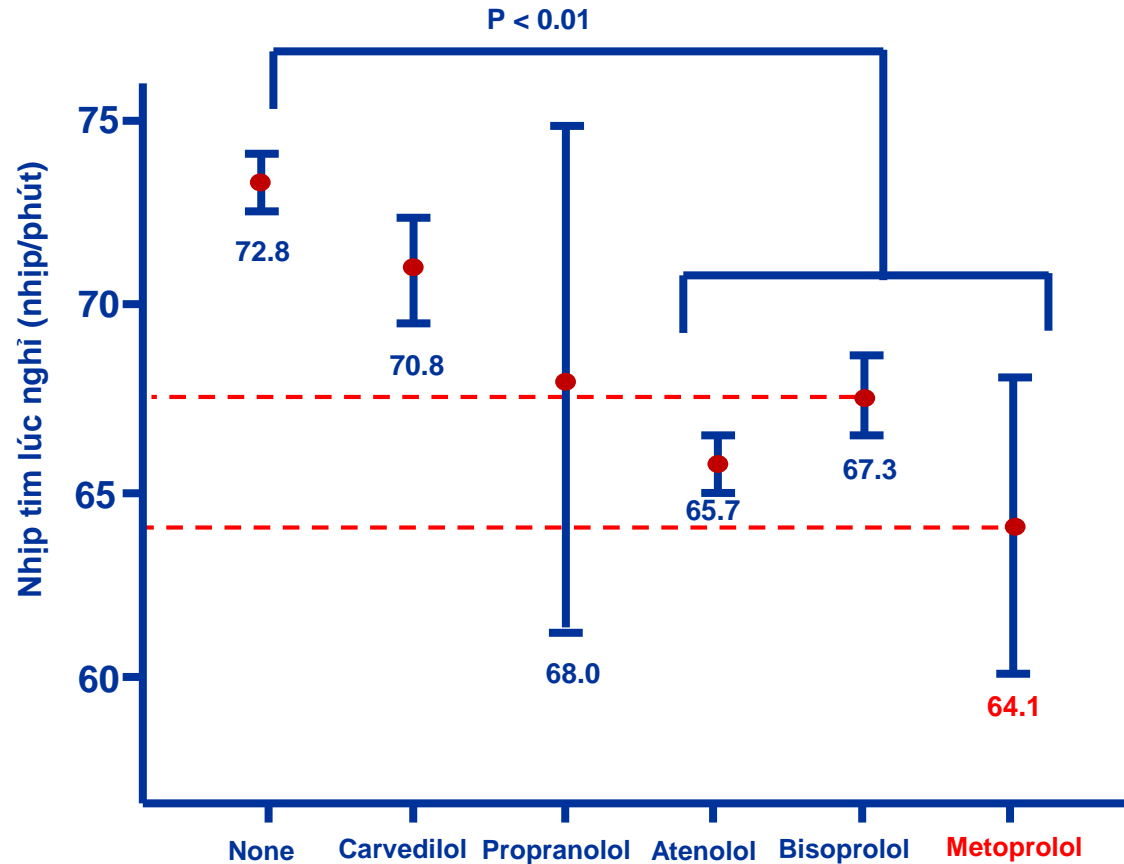


Giảm nhịp tim lúc nghỉ giúp cải thiện tiên lượng tử vong

Tổng hợp từ các thử nghiệm của chẹn Beta

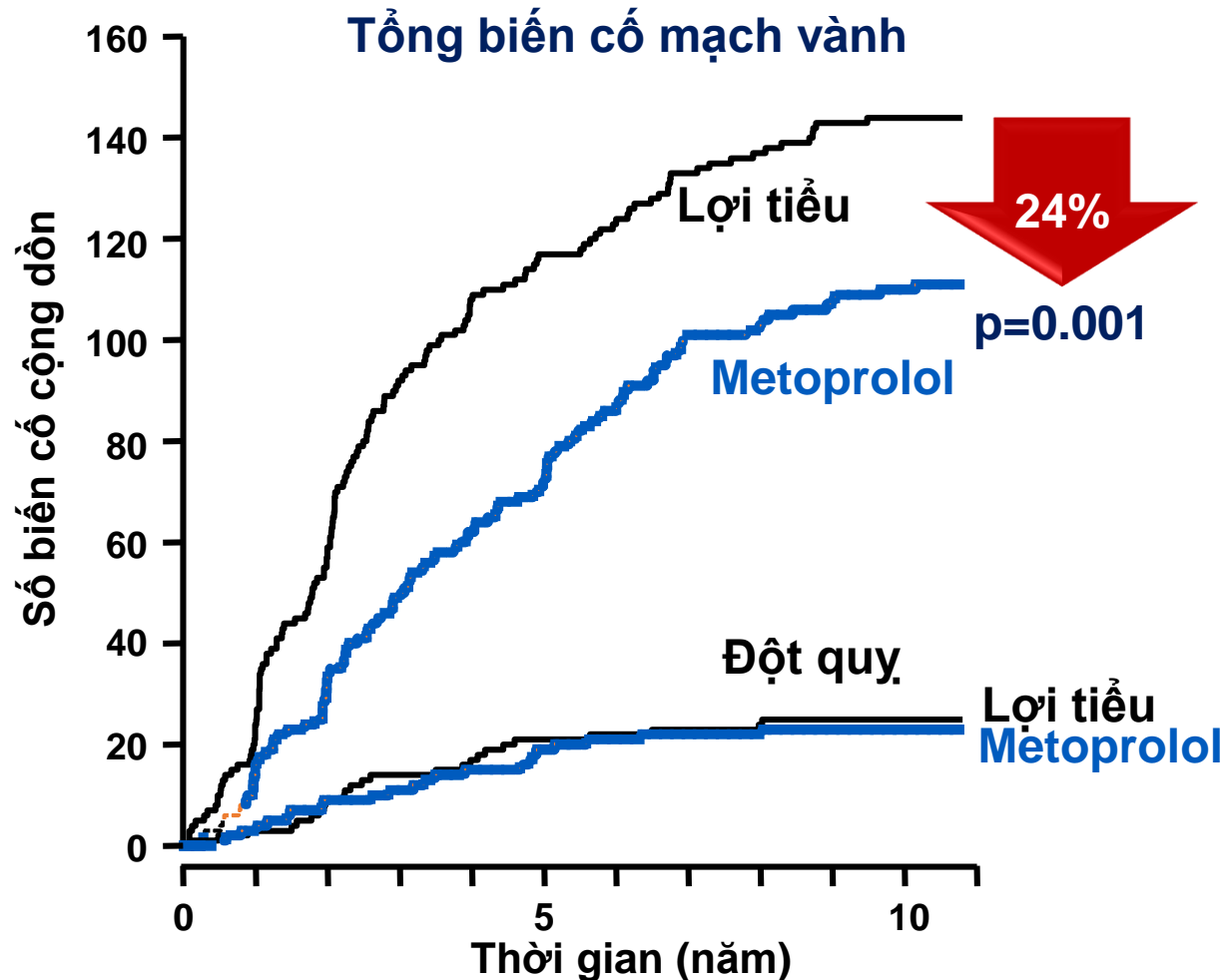


Hiệu quả kiểm soát nhịp tim lúc nghỉ của các chẹn Beta



Metoprolol

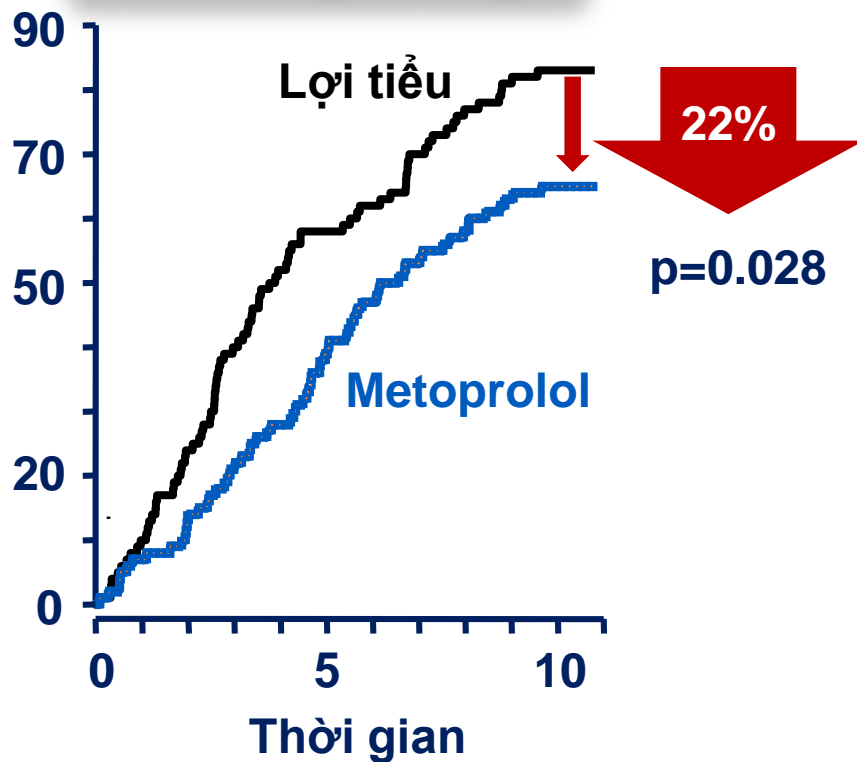
giảm 24% biến cố mạch vành trên BN THA



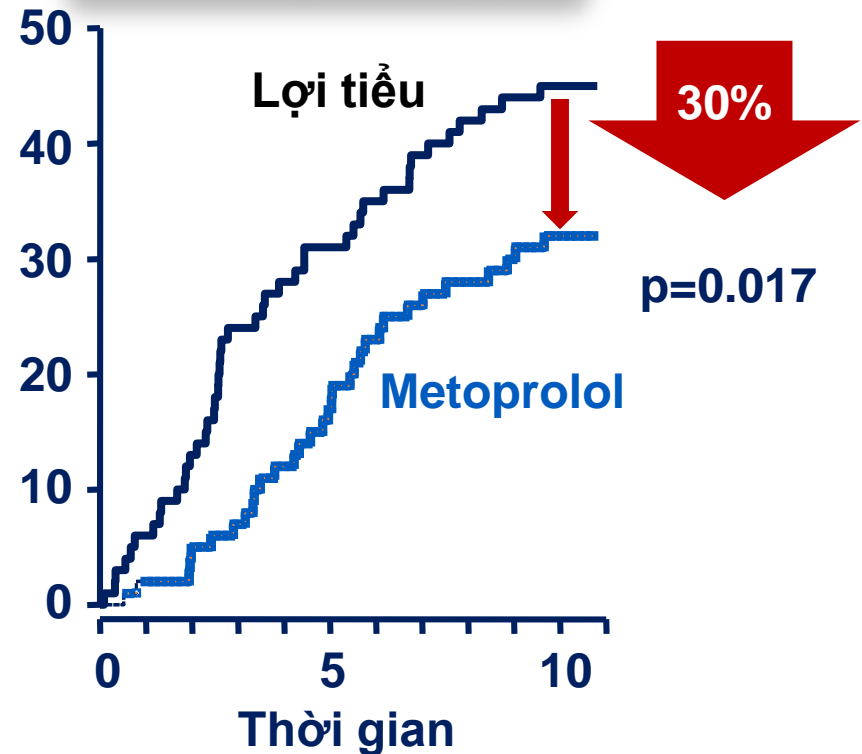
Metoprolol

giảm 30% tỉ lệ đột tử trên bệnh nhân THA

Tử vong chung





















Đột tử



Vị trí của chẹn Beta trong điều trị tăng huyết áp

- Trong các trường hợp THA có các bệnh lý mắc kèm (Chiếm tỉ lệ không nhỏ) trong toa thuốc nên có chẹn Beta:
 - Loạn nhịp:
 - Nhịp nhanh trên thất (**nhịp nhanh, rung nhĩ** và cuồng động nhĩ, nhịp nhanh bộ nối)
 - Nhịp nhanh thất (nhịp nhanh thất, nhịp nhanh thất kịch phát)
 - Có bệnh động mạch vành mạn tính
 - Sau nhồi máu cơ tim
 - Suy tim
 - Phình và tách động mạch chủ
 - Phụ nữ có thai

Chỉ định của các Chẹn beta hiện nay

	Metoprolol succinate	Bisoprolol	Nebivolol
Tăng huyết áp			
Bệnh mạch vành (đau thắt ngực)			
Sau Nhồi máu cơ tim			
Suy tim nhẹ - trung bình			
Suy tim nặng (EF < 25%)			
Loạn nhịp tim	 Điều trị một số rối loạn nhịp tim nhanh: nhịp nhanh trên thất (nhịp nhanh , rung nhĩ và cuồng động nhĩ, nhịp nhanh bộ nối) hoặc nhịp nhanh thất (nhịp nhanh thất, nhịp nhanh thất kịch phát)		

**Chẹn Beta trong bệnh mạch vành
Cải thiện
chất lượng hay tiên lượng sống?**

Chẹn beta có nhiều bằng chứng lâm sàng mạnh mẽ xuyên suốt phổ bệnh mạch vành

Đau thắt ngực
Ổn định

Hội chứng
mạch vành cấp

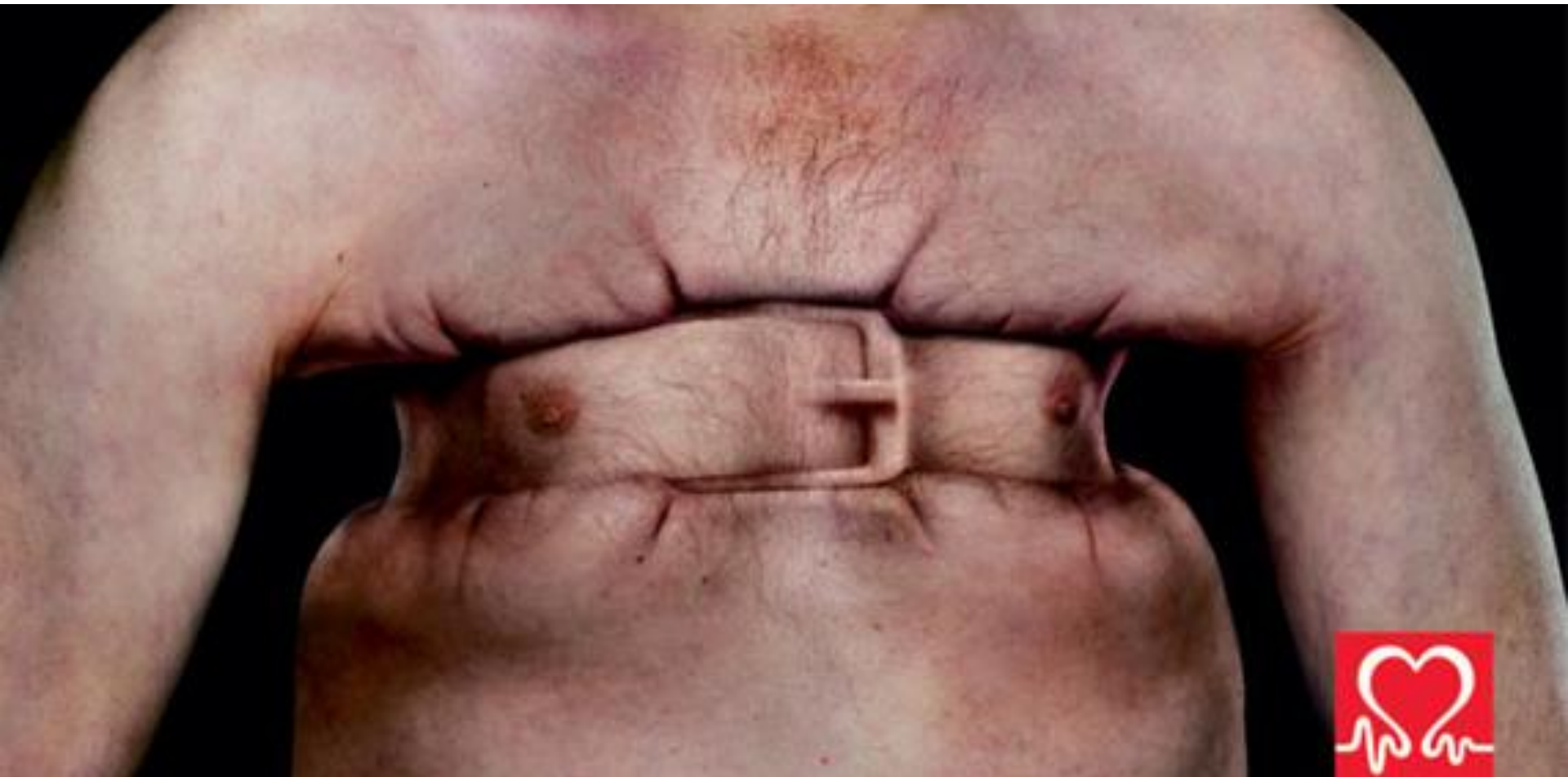
Sau nhồi máu
cơ tim

TIBET (Atenolol)
ASIST (**Metoprolol**)
V. Bongers et al.
(**Metoprolol**)
TIBBS (Bisoprolol)
REACH registry
...

ISIS-1 (Atenolol)
MIAMI (**Metoprolol**)
TIMI IIB (**Metoprolol**)
GUSTO-I (Atenolol)
Goteborg (**Metoprolol**)
COMMIT (**Metoprolol**)
CADILLAC (**Metoprolol**)
...

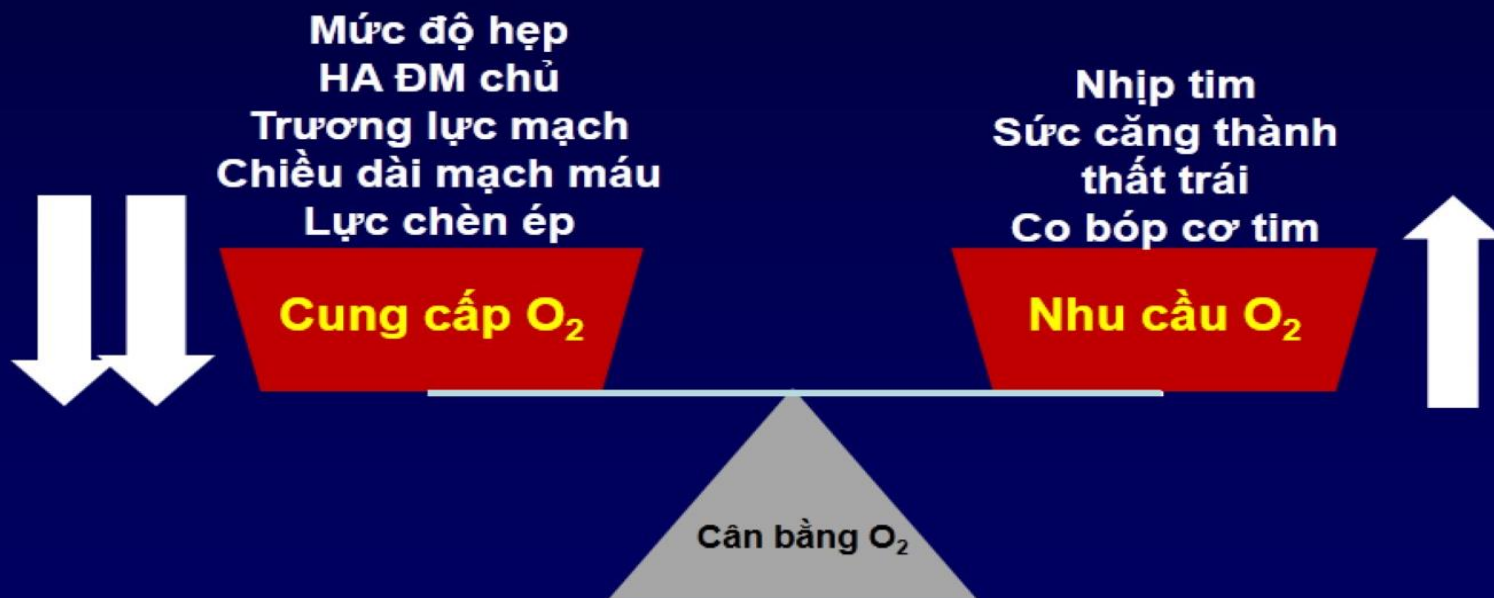
CARPIORN (Carvedilol)
BHAT (Propranolol)
APSI (Acebutolol)
NNT (Timolol)
LIT (**Metoprolol**)
...
...

Đau thắt ngực ổn định – Bệnh mạch vành mạn



Sinh lý bệnh Đau thắt ngực ổn định

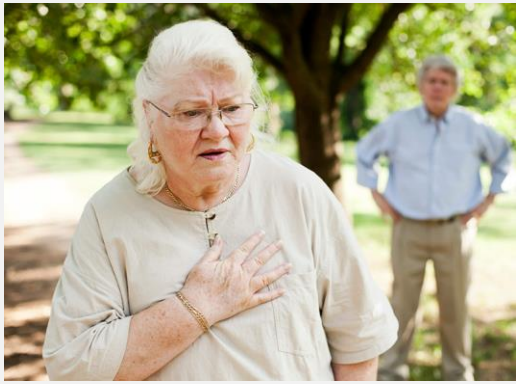
Do mất cân bằng cung cầu oxy



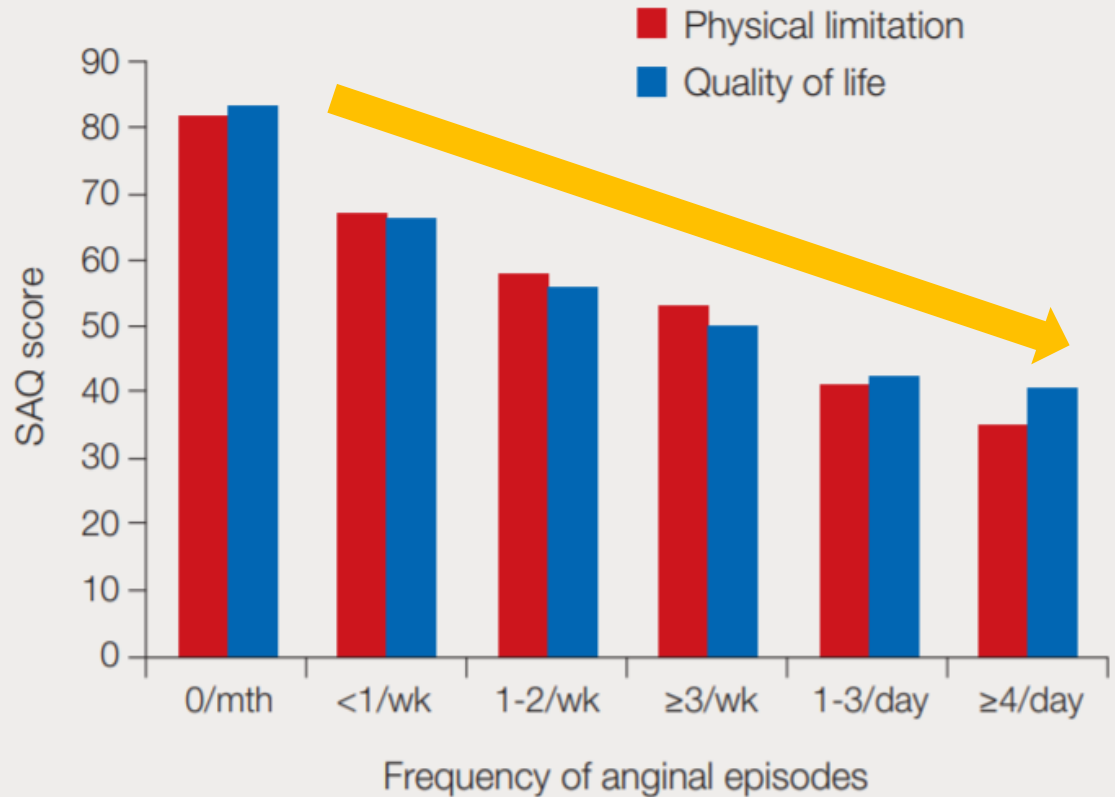
Tế bào cơ tim:

- Chuyển hóa hiếu khí sang yếm khí
- ATP chuyển thành adenosine
- Adenosine gây dẫn tiểu động mạch và gây đau ngực

Đau thắt ngực dẫn đến Giới hạn vận động & Giảm chất lượng cuộc sống



- Bệnh nhân **không thể** gắng sức
- **Giới hạn** các hoạt động nặng trong sinh hoạt hàng ngày
- **Giảm** chất lượng cuộc sống

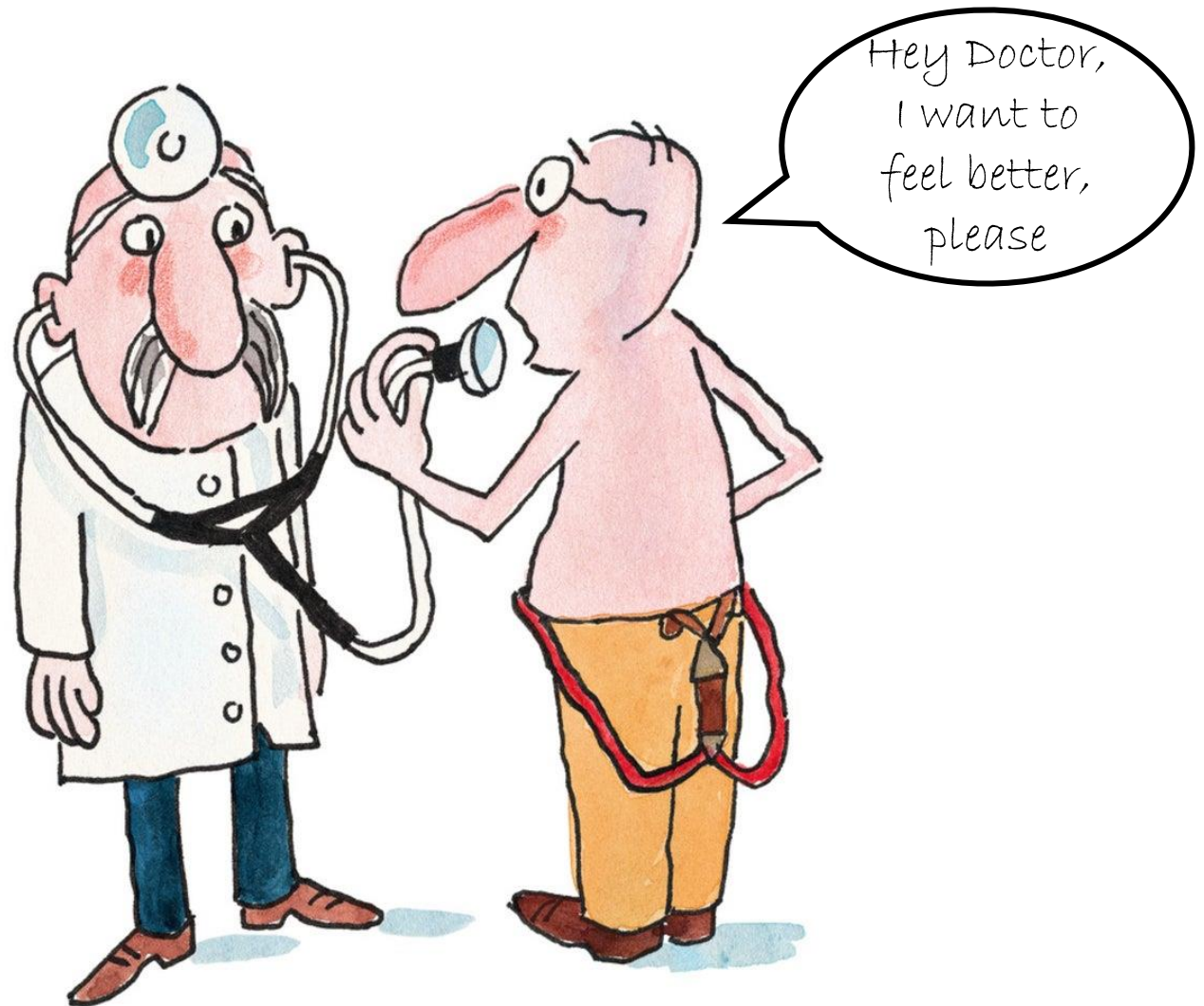


Abbreviations: mth, month; SAQ, Seattle Angina Questionnaire; wk, week.

Based on data from reference 35: Beltrame et al. Arch Intern Med. 2009;169:1491-1499.

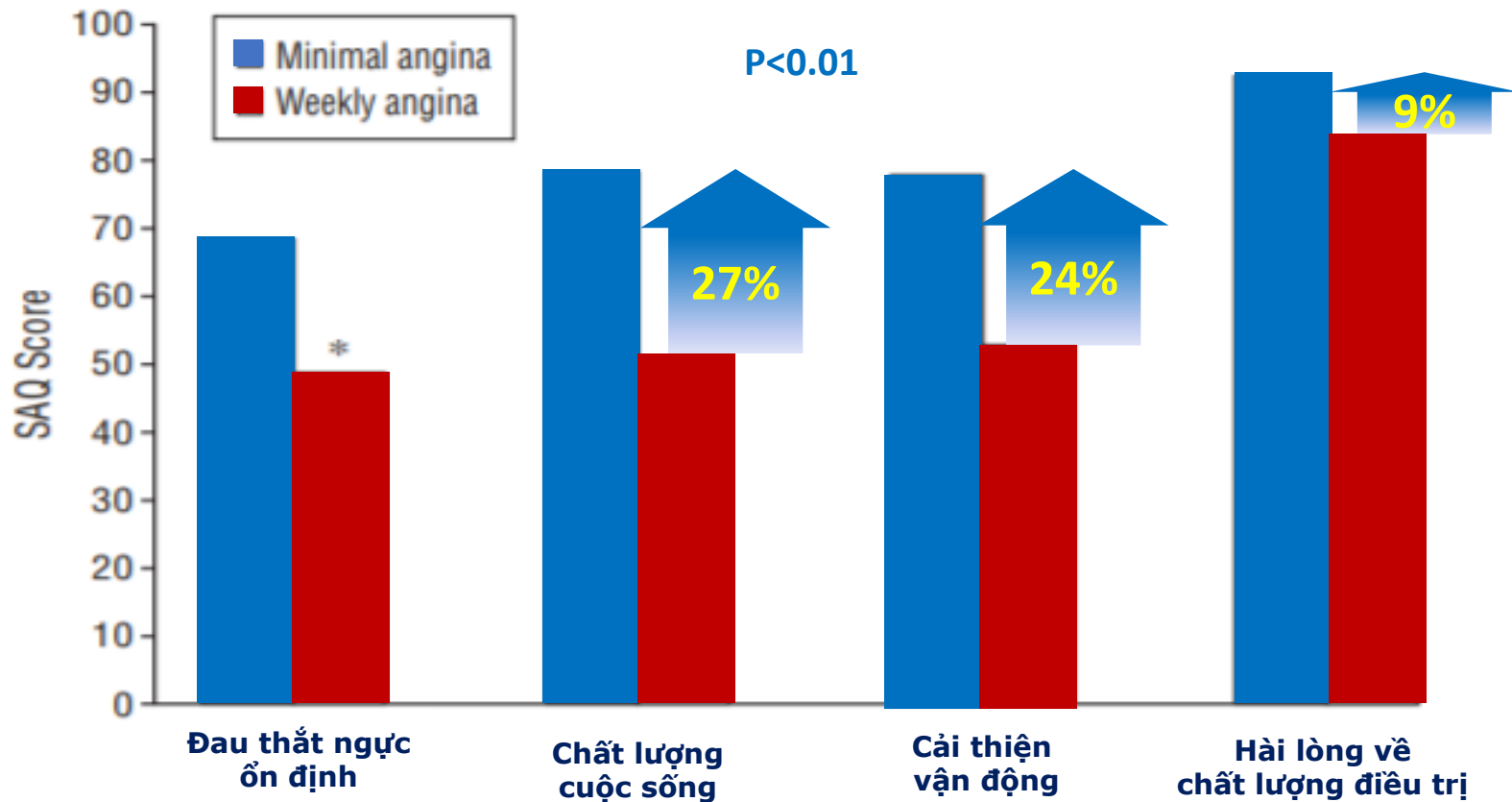
Hình ảnh phục vụ cho mục đích cập nhật và giáo dục y khoa. Astrazeneca không chịu trách nhiệm về bản quyền

Bệnh nhân đến gặp BS với mong muốn “Cảm thấy KHỎE hơn”



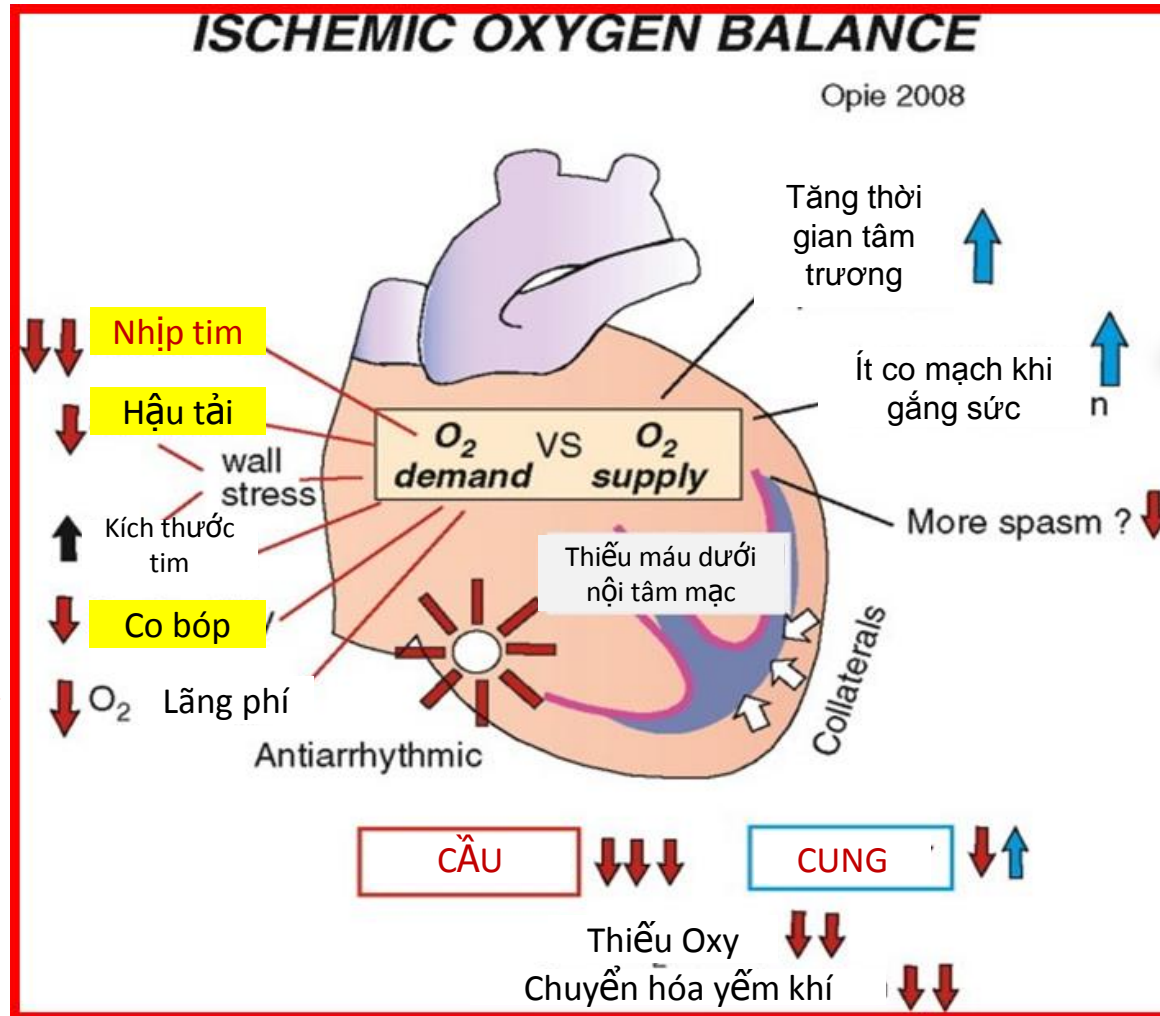
Giảm cơn đau thắt ngực giúp nâng cao chất lượng cuộc sống & tăng sự hài lòng về điều trị

Nghiên cứu trên 207 BS Nội khoa & 2031 bệnh nhân được chẩn đoán đau thắt ngực

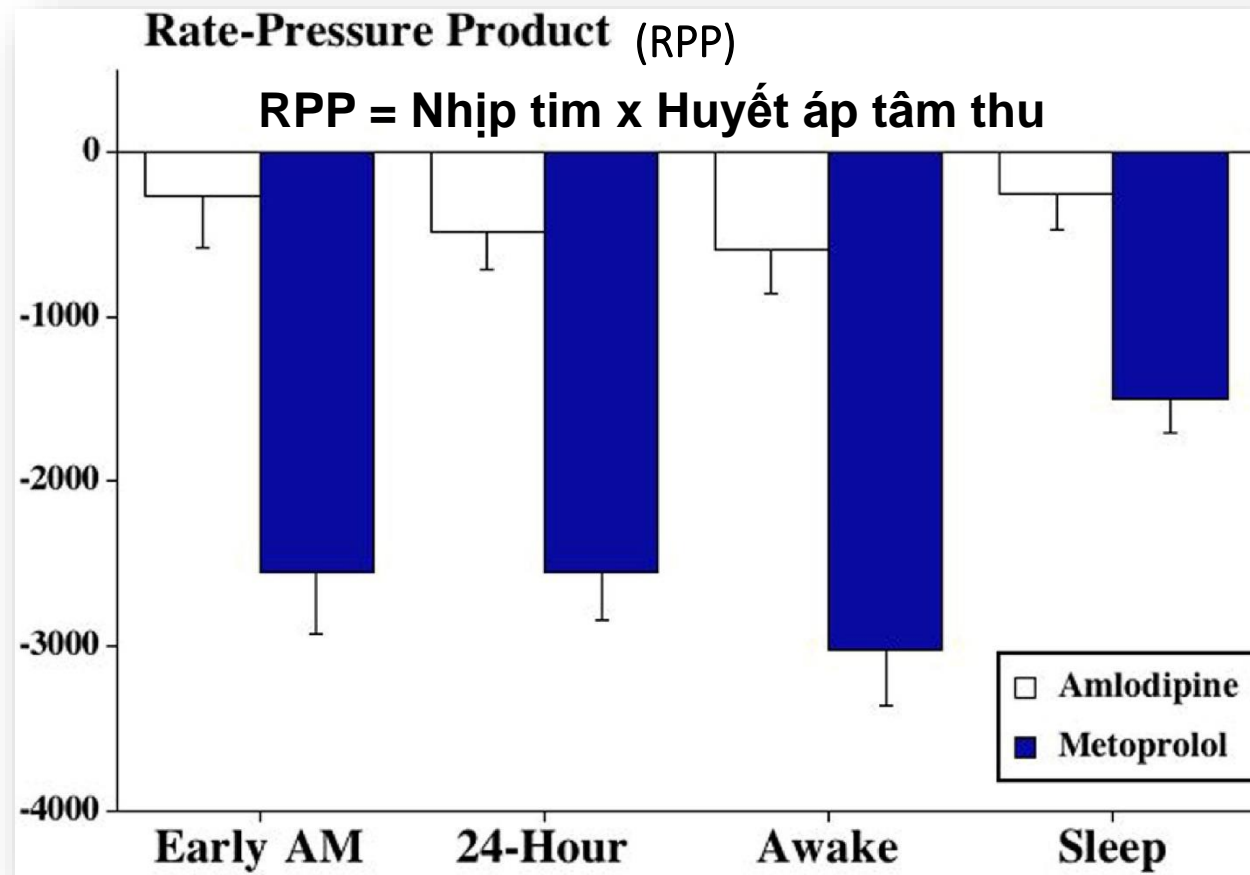


Chẹn Beta giúp tái lập cân bằng cung cầu Oxy

Chẹn Beta giúp tái lập cân bằng cung cầu oxy
giải quyết trực tiếp nguyên nhân gây Đau thắt ngực



Metoprolol succinate giúp giảm nhu cầu oxy của cơ tim tốt hơn Amlodipine



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

Journal of the American Society of Hypertension 2(5) (2008) 378–384

Metoprolol succinate

Giảm 9/10 cơn thiếu máu trong 1 ngày

Tổng thời gian
thiếu máu/24h



93%

Số cơn thiếu máu
/24h



89%

Thời gian tối đa
của 1 cơn



87%

Tổng lượng Nitrate
phải dùng/1 tháng

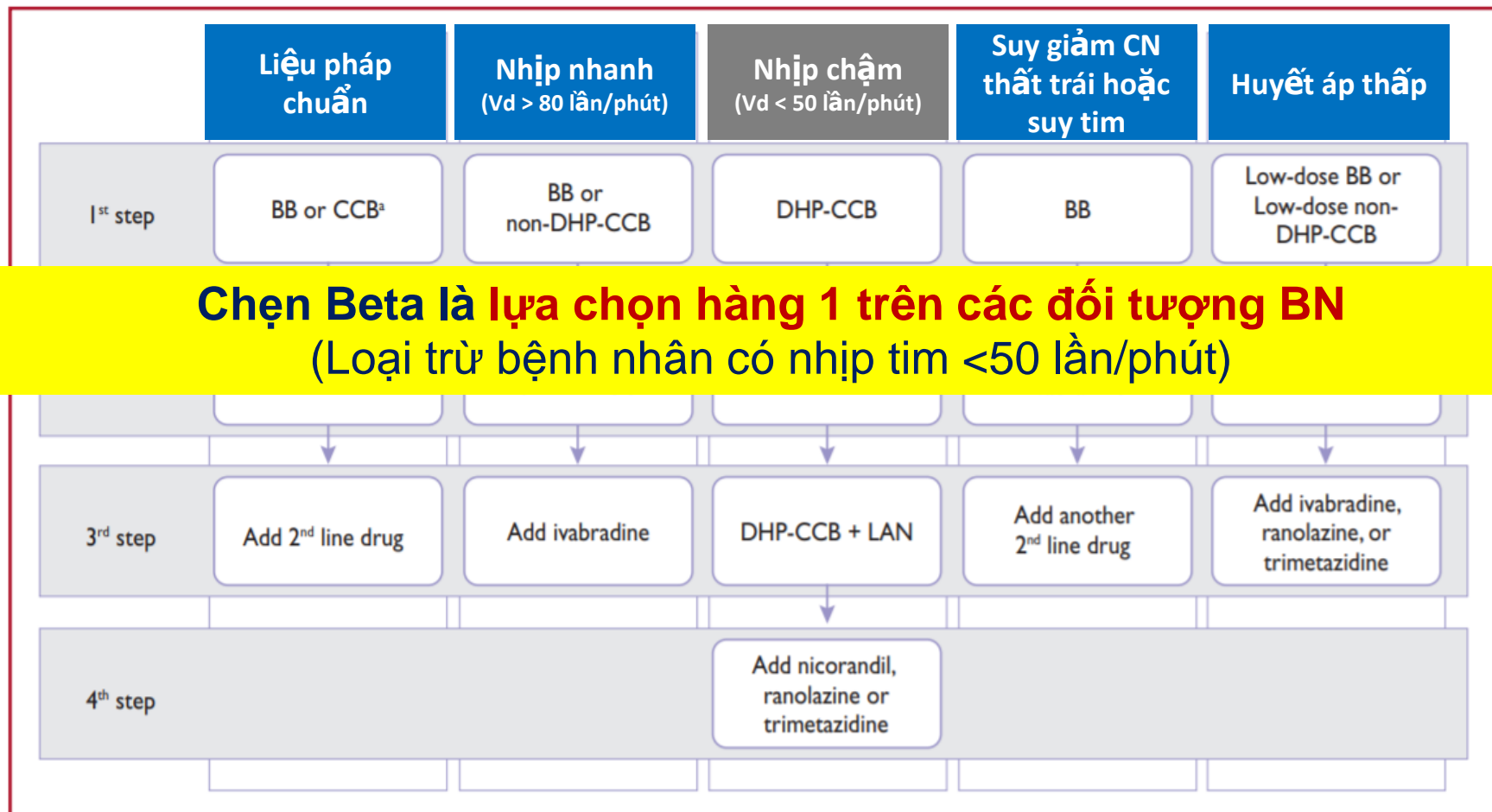


68%

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

V. Bongers and G.V. Sabin Comparison of the Effect of Two Metoprolol Formulations on Total Ischaemic Burden

ESC 2019- Khuyến cáo điều trị Hội chứng vạnh mạn trên từng đối tượng bệnh nhân



©ESC 2019

A photograph of a person's torso and arms. The person is wearing a grey t-shirt. They are holding their chest with both hands, fingers spread, suggesting chest pain or discomfort. The background is a gradient of light yellow on the left and dark blue on the right.

Điều trị Dự phòng sau nhồi máu cơ tim

Các chẹn beta được khuyến cáo bởi ACC/AHA 2013 trong điều trị NMCT có ST chênh lên



American
Heart
Association®

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction :
A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
Task Force on Practice Guidelines

Table 12. Selected Routine Medical Therapies

Therapy	Indications	Dose/Administration	Avoid/Caution
Beta-Receptor Antagonists	<ul style="list-style-type: none"> ● Oral: All patients without contraindication ● IV: Patients with refractory hypertension or ongoing ischemia without contraindication 	<p>Individualize:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Metoprolol tartrate 25 to 50 mg every 6 to 12 h</u> orally, then transition over next 2 to 3 d to twice-daily dosing of metoprolol tartrate or to <u>daily metoprolol succinate</u>; titrate to <u>daily dose of 200 mg</u> as tolerated ● <u>Carvedilol 6.25 mg twice daily</u>, titrate to 25 mg twice daily as tolerated ● Metoprolol tartrate IV 5 mg every 5 min as tolerated up to 3 doses; titrate to heart rate and BP 	<ul style="list-style-type: none"> ● Signs of HF ● Low output state ● Increased risk of cardiogenic shock ● Prolonged first-degree or high-grade AV block ● Reactive airways disease

Chẹn beta được khuyến cáo bởi ACC/AHA 2014 trong điều trị NMCT ST không chênh

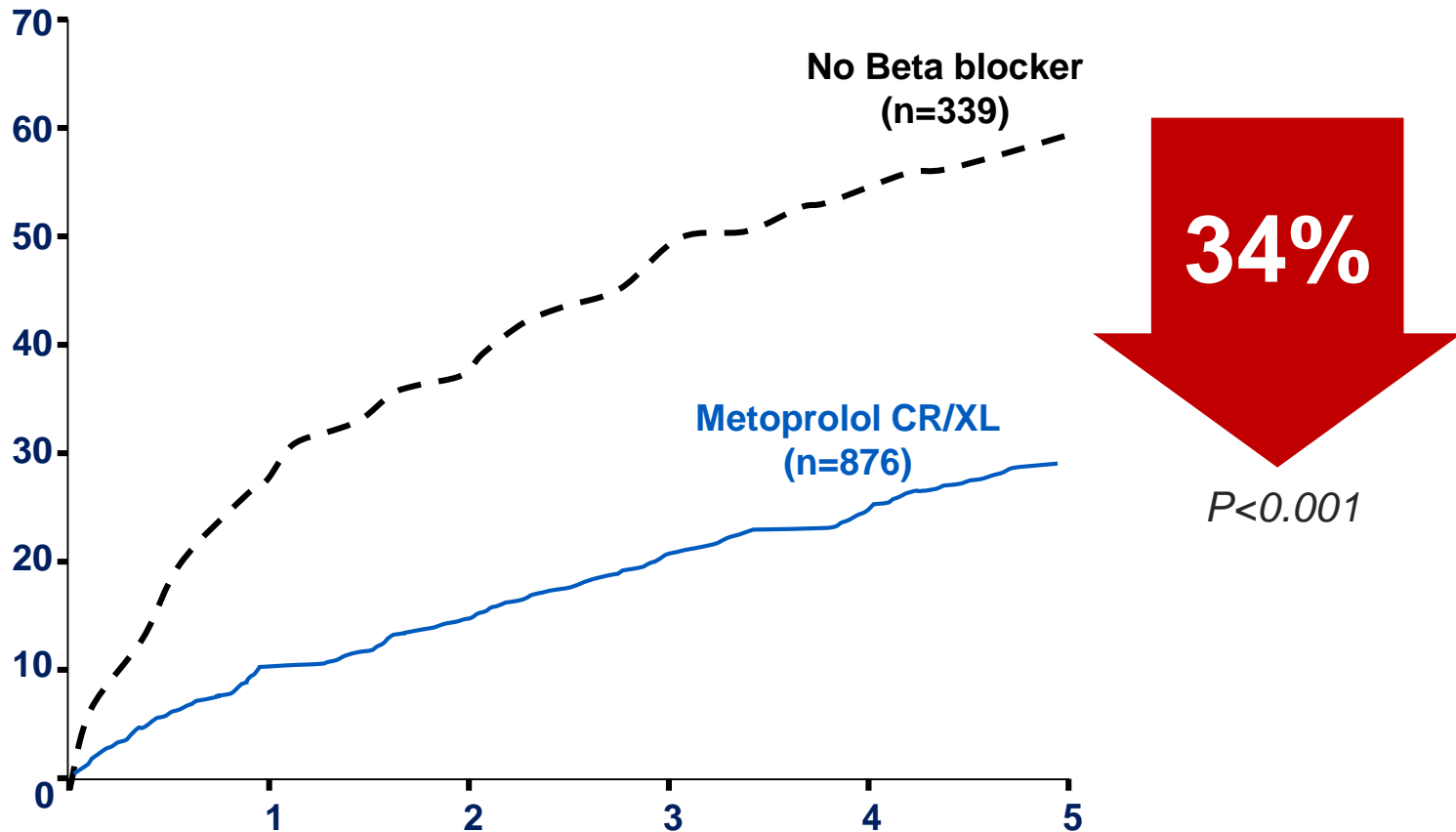
2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes

Khuyến cáo	Nhóm khuyến cáo	Mức chứng cứ
Bắt đầu cho chẹn beta uống trong 24g đầu nếu không có: 1) Dấu suy tim, 2) Biểu hiện tình trạng cung lượng tim thấp, 3) Nguy cơ choáng tim cao, hoặc 4) Chống chỉ định tương đối khác (PR > 0.24s, bloc nhĩ-thất độ 2-3, hen tiến triển, bệnh đường thở tiến triển).	I	A
Sử dụng metoprolol succinate phóng thích chậm, carvedilol hay bisoprolol được khuyến cáo khi suy tim ổn định và chức năng tâm thu thất trái giảm	I	C
Có lý do điều trị chẹn beta kéo dài ở BN chức năng thất trái bình thường	IIa	C
Chẹn beta TM có nguy cơ nguy hiểm khi có yếu tố nguy cơ bị sốc	III	B

• Yếu tố nguy cơ choáng tim: Tuổi > 70 , HA tâm thu < 120 mmHg, nhịp nhanh xoang > 110 hoặc < 60, thời gian kéo dài từ khi khởi bệnh UA/NSTEMI.

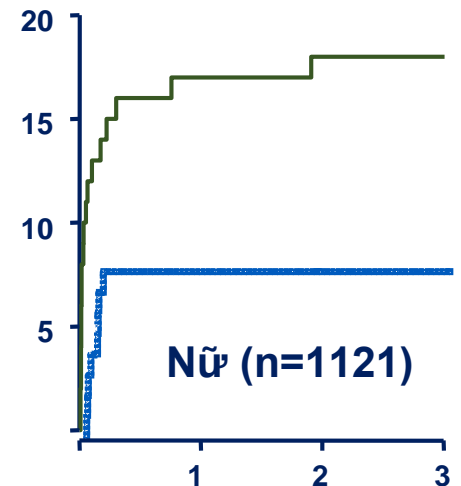
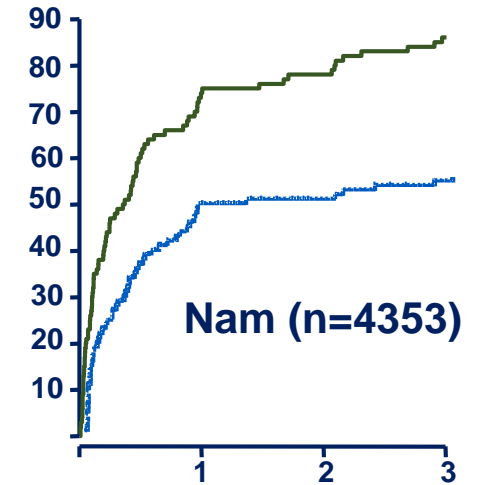
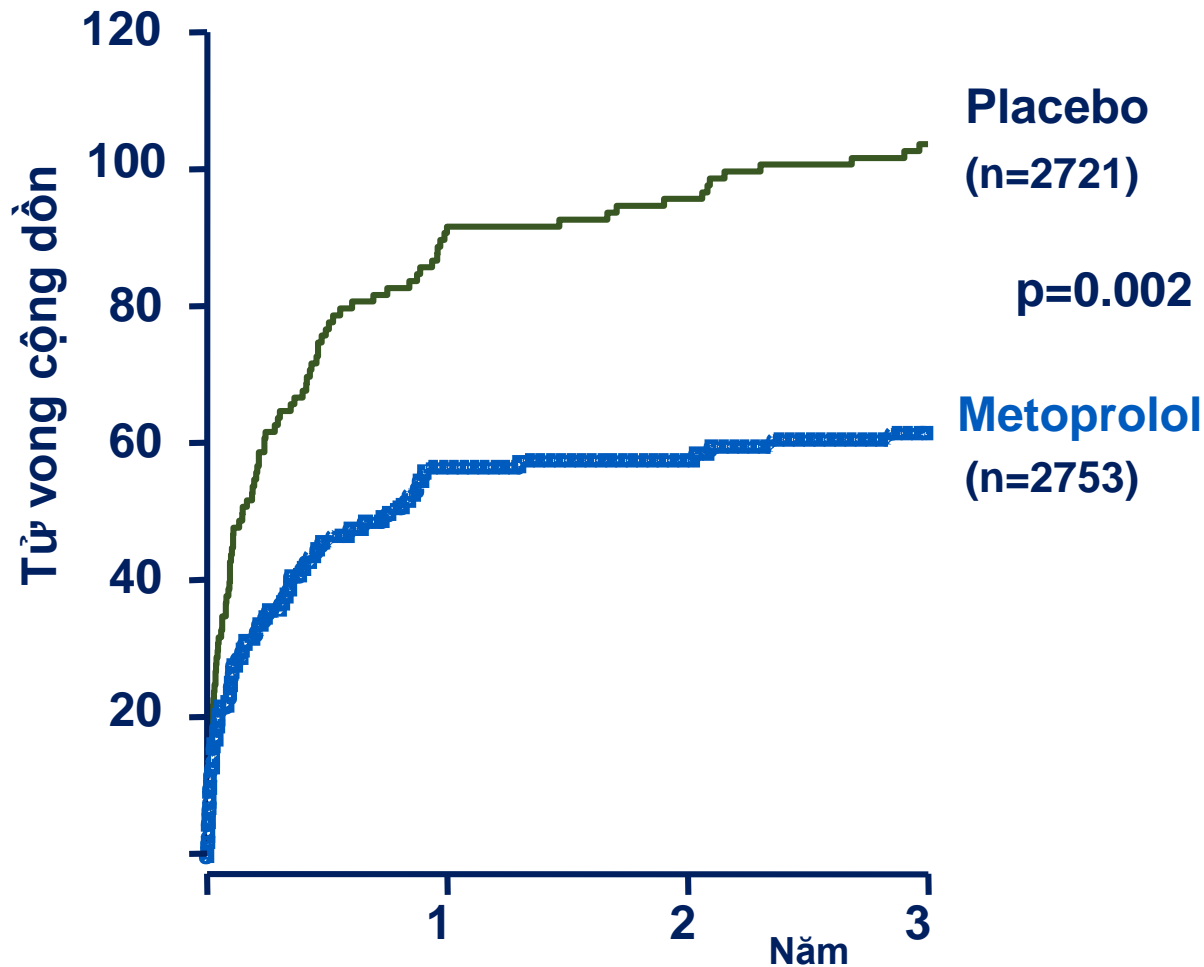
Chen ZM, et al. *Lancet* 2005;366:1622–32.

Giảm 34% nguy cơ tử vong sau HCMVC



Giảm nguy cơ đột tử sau nhồi máu cơ tim cấp

[Tổng hợp từ 5 nghiên cứu Amsterdam, Belfast, Gothenburg, Stockholm and LIT (n=5474)]



Khuyến cáo chẹn Beta trong phòng ngừa thứ phát và giảm nguy cơ

AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular disease: 2011 Update

Khuyến cáo	Nhóm khuyến cáo	Mức chứng cứ
Điều trị chẹn beta nên bắt đầu và liên tục trong 3 năm trong tất cả bệnh nhân có NMCT hay hội chứng mạch vành cấp có chức năng thất trái bình thường	I	B
Có lý do để tiếp tục chẹn beta quá 3 năm trong tất cả bệnh nhân có NMCT hay hội chứng mạch vành cấp có chức năng thất trái bình thường	Ila	B

Lựa chọn chẹn beta theo dữ liệu lâm sàng

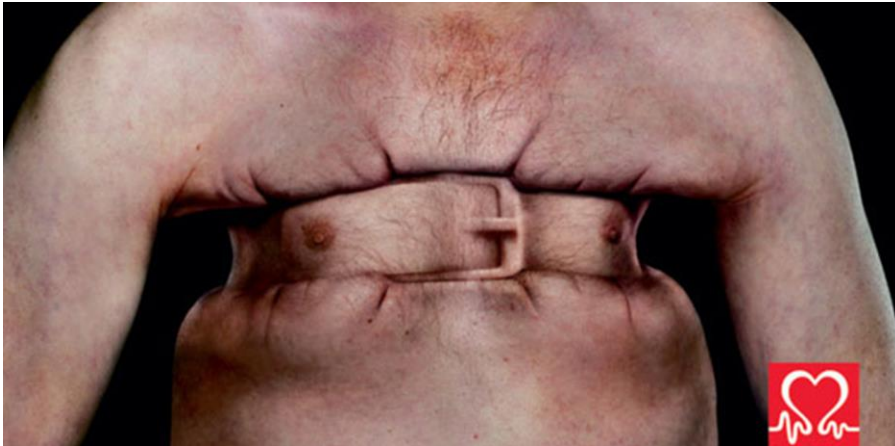
<i>Feature</i>	<i>Bisoprolol</i>	<i>Carvedilol</i>	<i>Metoprolol succinate</i>	<i>Atenolol</i>
Beta ₁ selectivity ^a	++++	0 (β ₁ β ₂)	+	++
Lipophilic	++	++	+++	0 (lipophilic)
Mortality ↓ Post MI	Not tried	Yes (CAPRICORN)	Yes	Modest effect
Mortality ↓ HF	Yes (CIBBIS II)	Yes (COPERNICUS)	Yes (MERIT-HF)	Not tried
Mortality ↓ Hypertensives	No large RCT	No large RCT	Yes	Yes ^b
Mortality ↓ Diabetics	No RCT	No RCT <i>See GEMINI</i>	No RCT	Yes (UKPDS)
Perioperative mortality ↓	Yes		No RCT	↓ Morbidity
Adverse effects	Low	Postural hypotension	Low	Low
Dosing	Once/24 h	Twice/24 h	Once	Once or twice ^d
Overall rating	++++ for hypertension	++++ (not in diabetics) ^d for HF and post MI	+++	

Chỉ định của các chẹn beta hiện nay trên bệnh mạch vành

	Metoprolol Succinate	Bisoprolol	Nebivolol
Tăng huyết áp	✓	✓	✓
Đau thắt ngực	✓	✓	Không có chỉ định
Dự phòng sau nhồi máu cơ tim	✓	Không có chỉ định	Không có chỉ định
Suy tim nhẹ - trung bình	✓	✓	✓
Suy tim nặng (EF < 25%)	✓	✓	Không có chỉ định
Loạn nhịp nhanh	✓	Không có chỉ định	Không có chỉ định

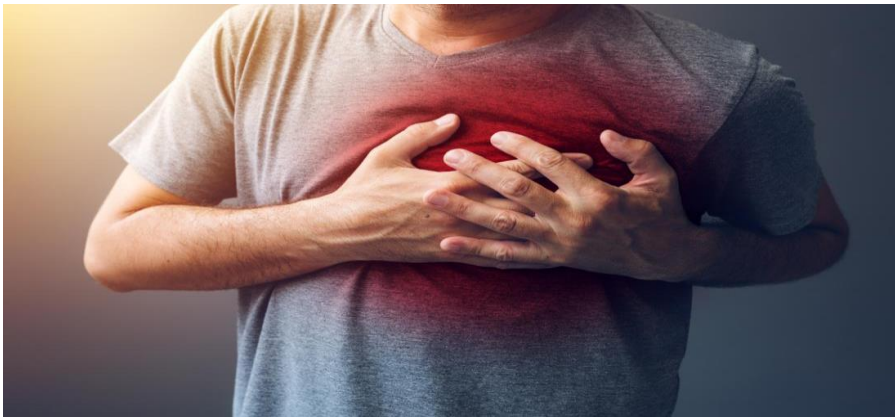
- Tại Hoa Kỳ, bisoprolol và nebivolol chỉ được phê duyệt cho chỉ định điều trị tăng huyết áp
- Sử dụng nebivolol cho Suy tim vẫn là đề tài đang được tranh cãi giữa khuyến cáo ACC và ESC

Chẹn beta cải thiện chất lượng & tiên lượng sống



Cải thiện chất lượng sống:

- Giảm số cơn đau.
- Giảm thời gian của 1 cơn đau, Giảm số lượng Nitrate phải dùng



Cải thiện tiên lượng cho BN sau nhồi máu cơ tim:

- Giảm tỉ lệ tử vong, tái nhồi máu & đột tử

Thời gian dùng chẹn beta giao cảm kéo dài bao lâu sau NMCT

- Nên dùng kéo dài trong 3 năm
- Các trường hợp nguy cơ cao như: có tiền sử sốc tim, BN có suy tim hay suy thận mạn → cần kéo dài hơn thời gian dùng chẹn beta giao cảm




Bệnh nhân tim mạch thường suy giảm chức năng GAN & THẬN

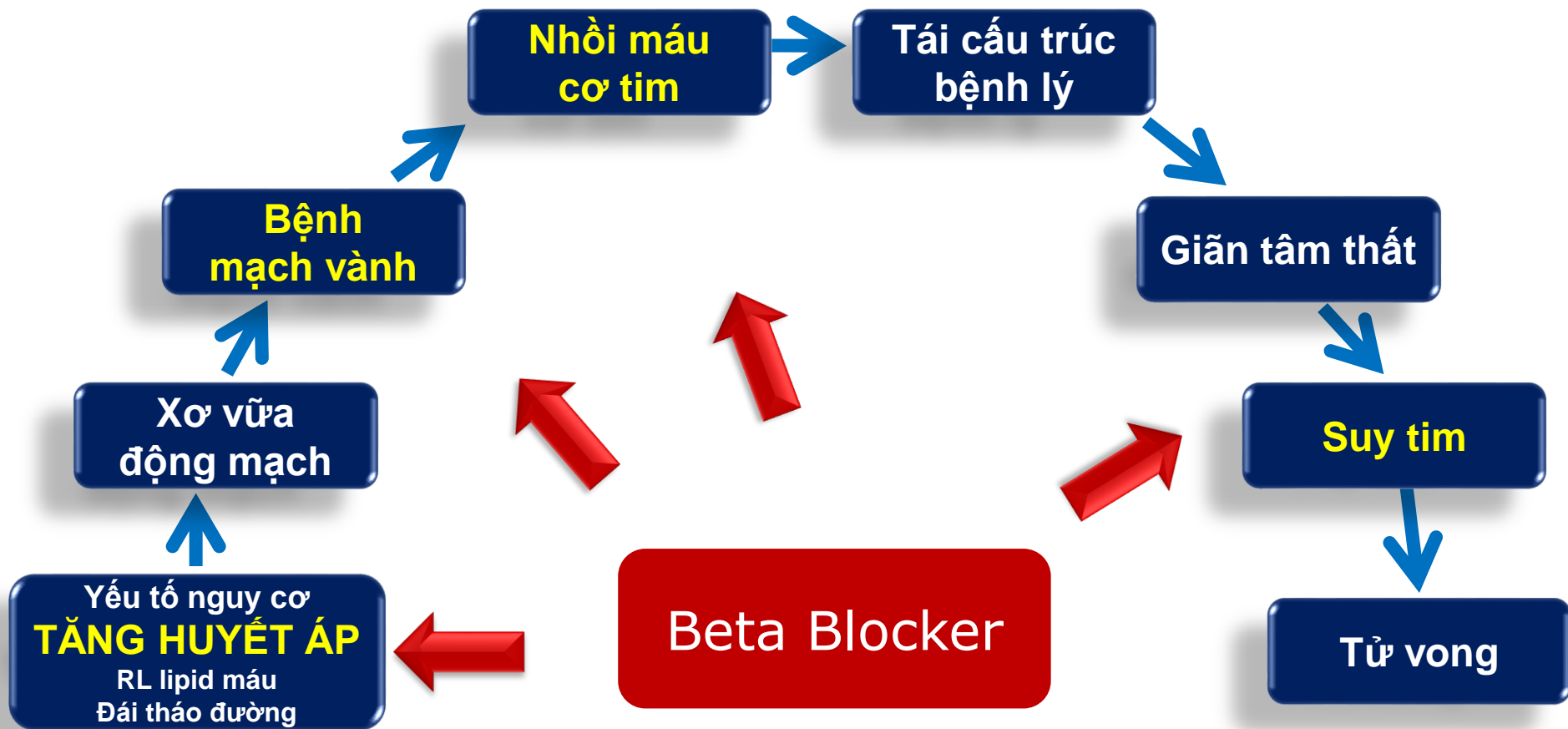
1. Van Deursen VM et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Europ J Heart Fail*. 2014;16:103-111.
2. <https://doi.org/10.1586/17474124.3.1.51>

Hình ảnh chỉ mang tính chất minh họa. AstraZeneca không chịu trách nhiệm về mặt bản quyền

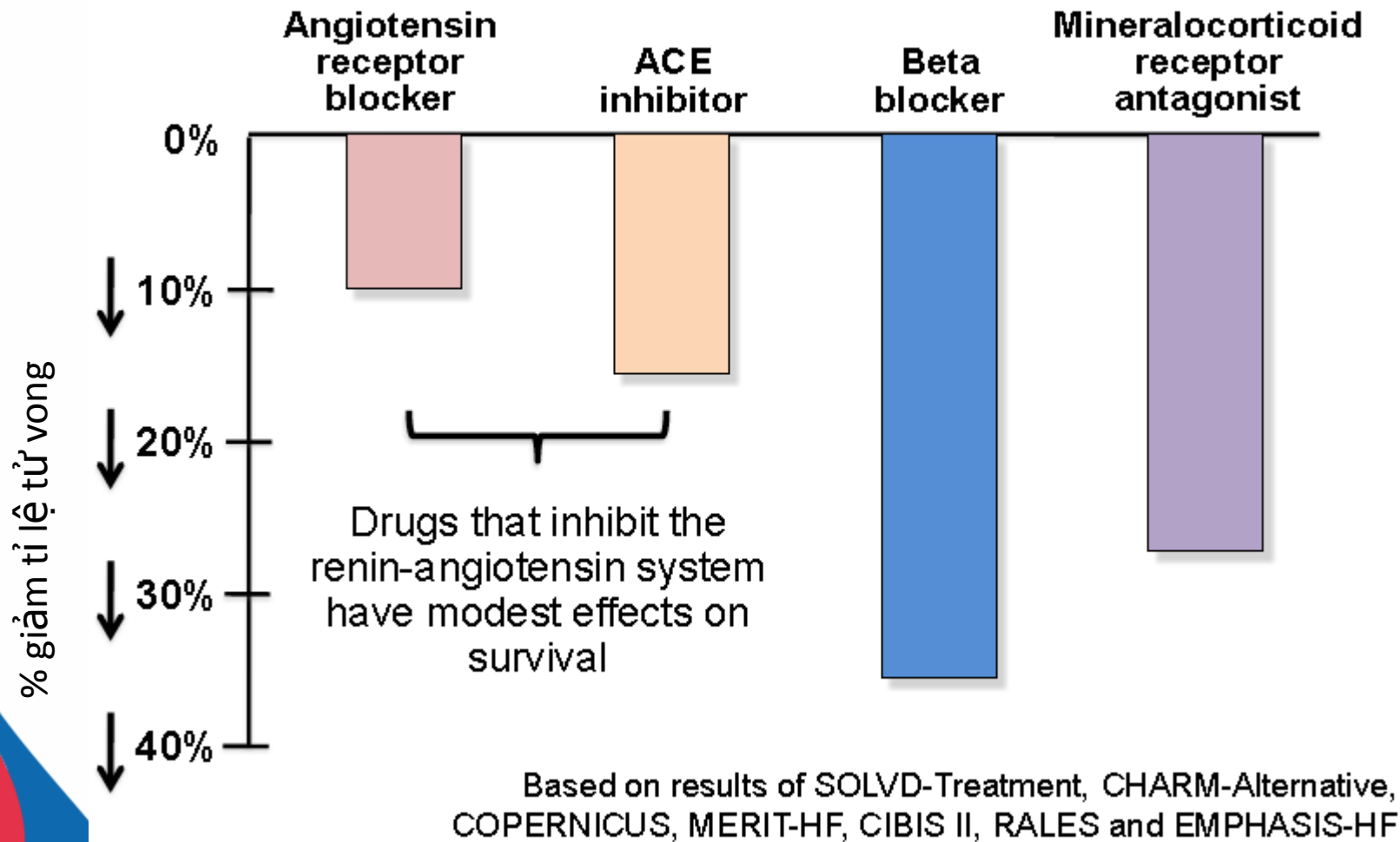
Lựa chọn Beta đơn giản cho nhiều đối tượng bệnh nhân

	 Suy gan/ Suy giảm chức năng gan	 Suy thận/ Suy giảm chức năng thận	 Bệnh nhân lớn tuổi
Metoprolol Succinate	KHÔNG CẦN CHỈNH LIỀU 		
			
Nebivolol	<ul style="list-style-type: none"> • Chống chỉ định 	<ul style="list-style-type: none"> • Suy thận nhẹ - trung bình: 2,5 mg/ngày • Suy thận nặng: không nên dùng 	<ul style="list-style-type: none"> • >65 tuổi: khởi đầu 2,5mg/ngày, nếu cần tăng lên 5mg/ngày 
Bisoprolol	<ul style="list-style-type: none"> • Suy gan nặng: liều tối đa: 10mg/ngày 	<ul style="list-style-type: none"> • Suy thận nặng (ClCr <20mL/phút): liều tối đa: 10mg/ngày 	<ul style="list-style-type: none"> • Không cần chỉnh liều 

Chẹn beta đóng vai trò nền tảng xuyên suốt chuỗi bệnh lý tim mạch

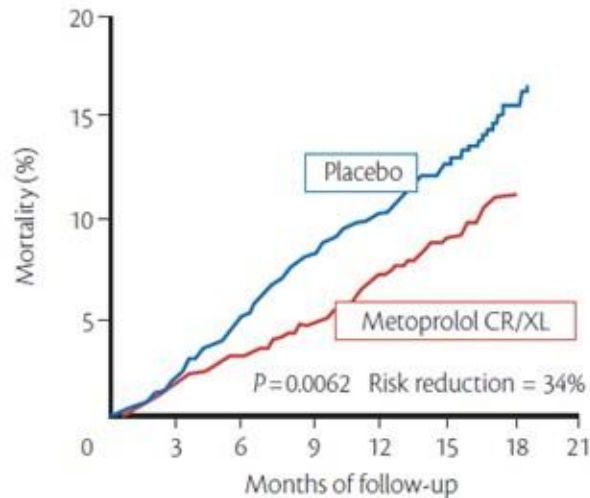


Những thuốc giúp giảm tỉ lệ tử vong trên BN suy tim EF giảm

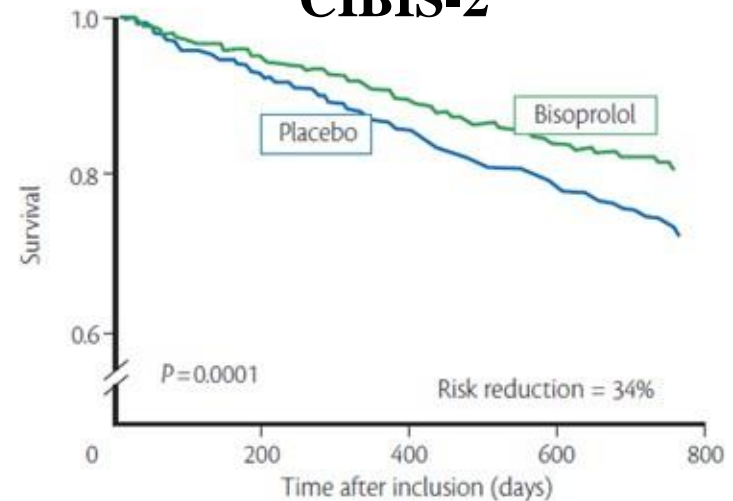


Chẹn Beta có tác dụng nổi bật- điều trị cơ bản trong suy tim

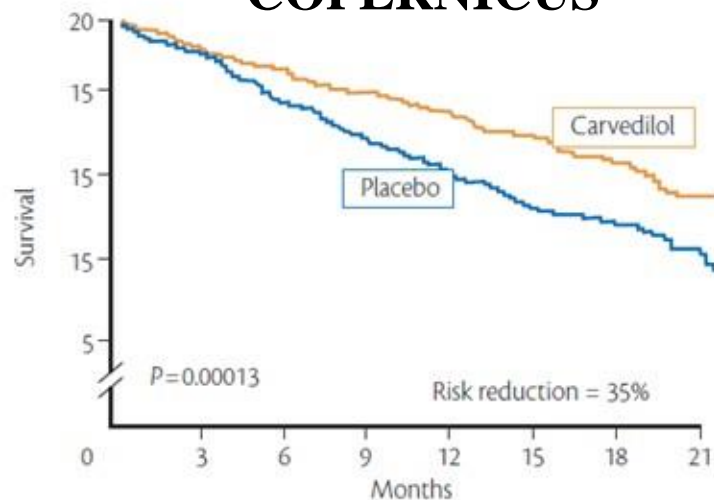
MERIT-HF



CIBIS-2



COPERNICUS



SENIORS

