

ĐỒNG THUẬN CỦA CÁC CHUYÊN GIA VỀ THUỐC CHEN BÊTA TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP

Trưởng tiểu ban: PGS.TS. Phạm Nguyễn Vinh

Các ủy viên: GS.TS. Phạm Gia Khải
GS.TS. Đặng Văn Phước
GS.TS. Nguyễn Lâm Việt
GS.TS. Huỳnh Văn Minh
PGS.TS. Nguyễn Thy Khuê
PGS.TS. Châu Ngọc Hoa
PGS.TS. Đỗ Doãn Lợi
PGS. TS. Nguyễn Văn Trí
PGS.TS. Đinh Thị Thu Hương
PGS.TS. Trương Quang Bình
TS. Hồ Huỳnh Quang Trí
PGS.TS. Trần Văn Huy
TS. Phạm Quốc Khánh
BS CK II. Nguyễn Thanh Hiền

Mục tiêu của khuyến cáo hay đồng thuận là cung cấp các chứng cứ cho một giải pháp; nhờ đó thầy thuốc có thể cân nhắc lợi điểm hoặc nguy cơ của một biện pháp chẩn đoán hay điều trị. Giống như khuyến cáo, trong đồng thuận cũng phân độ chỉ định chia ra 3 loại: loại I, loại II và loại III.

Loại I: Chứng cứ và/ hoặc đồng thuận chung là thủ thuật hay điều trị có lợi, hữu ích và hiệu quả

Loại II: Chứng cứ còn đối nghịch và/hoặc có sự khác biệt trong quan điểm về sự hữu ích/ hiệu quả của thủ thuật hay điều trị

Loại IIa: Chứng cứ/ ý kiến nghiêng về phía hữu ích / hiệu quả

Loại IIb: Hữu ích/ hiệu quả chưa đủ mạnh

Loại III: Chứng cứ hoặc đồng thuận cho thấy không nên áp dụng, có thể có hại.

Mức độ các chứng cứ cũng phân ra A,B hoặc C

Mức chứng cứ A: Dữ kiện xuất phát từ nhiều nghiên cứu lâm sàng có phân ngẫu nhiên hoặc từ phân tích gộp

Mức chứng cứ B: Dữ kiện xuất phát từ một nghiên cứu lâm sàng phân phối ngẫu nhiên hoặc từ các nghiên cứu không ngẫu nhiên

Mức chứng cứ C: Đồng thuận từ các chuyên gia và/hoặc từ nghiên cứu nhỏ.

1. Mở đầu:

THA là bệnh phổ biến và ngày càng tăng. Thống kê tại Việt Nam cho thấy tần suất tăng từ 12% lên đến 16% trong những năm gần đây (1) (2) (3). Nghiên cứu Framingham cho thấy, ở người có huyết áp bình thường vào tuổi 55, có đến 90% khả năng THA vào những năm sau đó (4).

Nghiên cứu cũng cho thấy, chỉ cần gia tăng 5mmHg huyết áp tâm thu hoặc tâm trương, sẽ gia tăng 20-30% bệnh tim mạch (5).

THA là yếu tố nguy cơ chính của xơ vữa động mạch, từ đó dẫn đến các bệnh tim mạch nặng như bệnh động mạch vành (BĐMV), bệnh mạch máu não, suy tim, bệnh động mạch ngoại vi và bệnh mạch máu thận.

Điều trị THA có nhiều tiến bộ không ngừng, do hiểu biết nhiều hơn về bệnh sinh học, phát hiện các thuốc mới và các kỹ thuật can thiệp nội ngoại khoa. Điều trị nội khoa luôn luôn bao gồm điều trị không thuốc (thay đổi lối sống) và điều trị bằng thuốc.

Từ nhiều năm thuốc chẹn beta đã được sử dụng trong điều trị bệnh Tăng huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim và một số bệnh nội khoa hoặc tim mạch khác. Tuy nhiên sử dụng chẹn beta là thuốc đầu tiên trong điều trị Tăng huyết áp có điểm không thống nhất trong các báo cáo gần đây (6)(7). Khuyến cáo của National Institute of Clinical Excellence (NICE) (8) của Anh không cho phép sử dụng chẹn beta là thuốc đầu tiên trong điều trị Tăng huyết áp, trừ phi có chỉ định bắt buộc. Tuy nhiên khuyến cáo của Hội Tim Mạch Châu Âu 2007 và bản lượng định lại vào năm 2009 vẫn khuyên dùng chẹn beta là thuốc đầu tiên (9) (10). Hướng dẫn điều trị Tăng huyết áp của Hội Tăng Huyết Áp Canada 2010 có cùng quan điểm, ngoại trừ chẹn beta không là thuốc đầu tiên ở bệnh nhân trên 60 tuổi bị THA, trừ phi có chỉ định bắt buộc (11). Đồng thuận của Hội Tim Hoa Kỳ và Hội Trường Môn Hoa Kỳ 2011 về Tăng huyết áp người cao tuổi cũng không lựa chọn chẹn beta là thuốc đầu tiên điều trị THA không chỉ định bắt buộc ở người cao tuổi (12).

Do đó một đồng thuận của Hội Tim Mạch Việt Nam và Phân hội Tăng Huyết Áp Việt Nam vào năm 2011 là cần thiết để các thầy thuốc thực hành sử dụng hợp lý thuốc chẹn beta trong điều trị Tăng Huyết Áp.

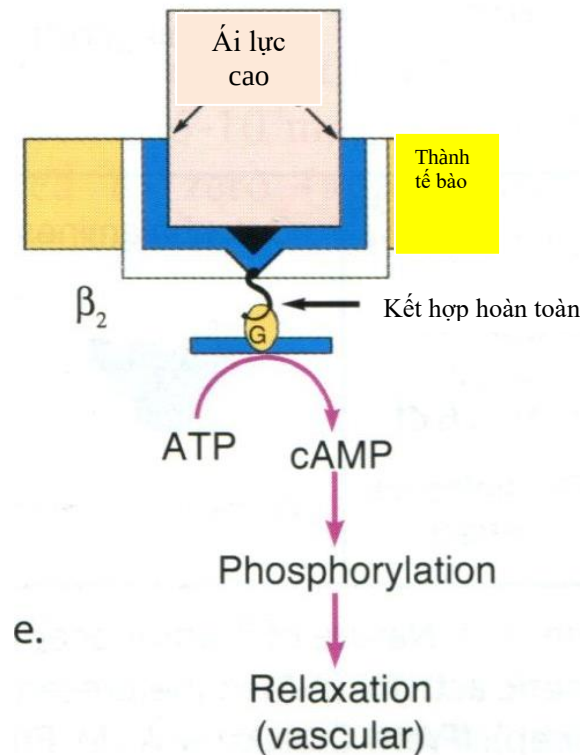
2. Đặc điểm các thụ thể giao cảm và các thuốc chẹn beta

2.1. Đặc điểm các thụ thể giao cảm

Các thụ thể giao cảm bao gồm α_1 , α_2 , β_1 , β_2 và β_3 , phân phối khắp cơ thể. Phần lớn thụ thể β_1 hiện diện ở tim và thận. Sự phân phối các thụ thể này trong cơ quan và hiệu quả sinh lý khi kích hoạt được mô tả trong bảng 1. Thụ thể giao cảm beta 1 và beta 2 có trong nhiều cơ quan: tim, mạch máu (động mạch, tĩnh mạch), cơ vân, gan, tụy tạng, tế bào mỡ, phế quản, thận, túi mật, ống mật, bàng quang, tử cung, dạ dày ruột, tuyến cận giáp, tuyến giáp. Kích hoạt thụ thể này sẽ làm gia tăng hoạt tính tương ứng của cơ quan, TD: tăng tần số tim, làm dẫn mạch, tăng tiết insulin....

Bảng 1: Phân phối thụ thể giao cảm và hiệu quả sinh lý khi kích hoạt

Cơ quan	Thụ thể giao cảm chính	Kích hoạt tác dụng sinh lý
Cơ tim	$\beta_1 > \beta_2$	Tăng co cơ và tăng tần số tim
	β_3	Giảm co cơ tim
Cơ trơn phế quản	β_2	Dãn mạch
Cơ trơn mạch máu	α_1	Co mạch
	α_2	Co mạch
	β_2	Dãn mạch
	β_3	Dãn mạch
Cơ trơn niệu thận	β_1	Dãn mạch (mạch vành)
	α_1	Co cơ
	β_2	Giãn cơ
	β_3	Giãn cơ
Cơ trơn đại trường	β_2	Thư giãn
	β_3	Thư giãn
Mô mỡ	α_2	Ức chế ly giải mỡ
	$\beta_2 > \beta_1$	Kích hoạt ly giải mỡ



Hình 2: Hoạt hóa hoàn toàn (TD: pirbuterol) và thụ thể beta 2 mạch máu

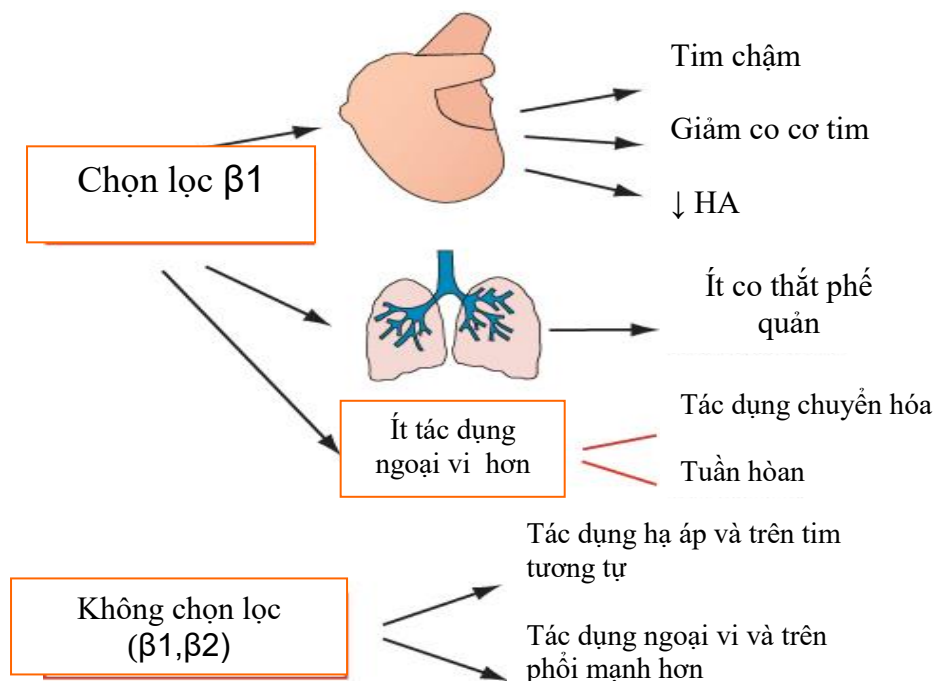
TL: Cruickshank JM, Prichard BNC Beta-blockers in clinical practice 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994, pp 1-351

2.2. Đặc điểm các thuốc chẹn beta

Ba thể hệ của chẹn beta:

- Hệ thống 1: các chẹn beta không tác động chọn lọc, ức chế cả thụ thể beta 1 và beta 2.
TD: Propranolol, Timolol.
- Hệ thống 2: chẹn beta chọn lọc trên beta 1 (ở liều thấp)
TD: Acebutolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol.
- Hệ thống 3: chẹn beta có tính dẫn mạch, có thể không chọn lọc hay chọn lọc trên thụ thể beta 1.
 - Hoạt tính dẫn mạch qua phóng thích nitric oxid (NO)
TD: Nebivolol, carvedilol
 - Hoạt tính dẫn mạch qua tác động chẹn thụ thể alpha.
TD: Labetalol, carvedilol.

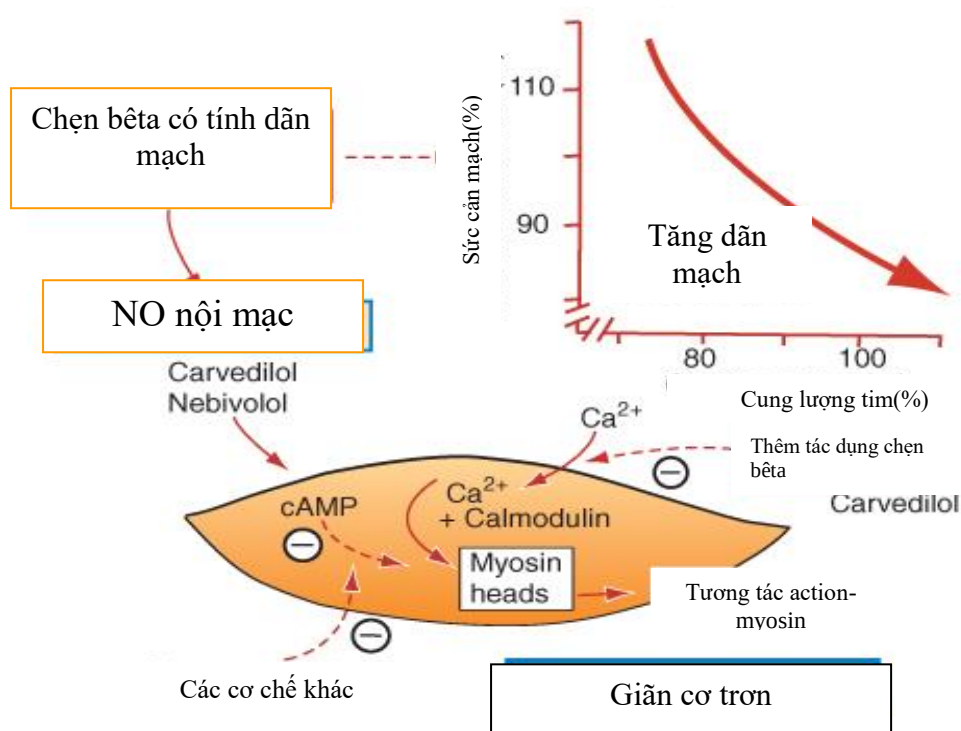
Các chẹn beta chọn lọc beta 1 có tác dụng chính trên tim, ít làm co thắt cơ trơn. Tuy nhiên ở liều cao, tính chọn lọc này sẽ bị mất. Ba đặc tính cần chú ý khi sử dụng chẹn beta: tính chọn lọc beta 1 hay không chọn lọc; hoạt tính giống giao cảm nội tại (nếu có, sẽ ít làm tim chậm lại); tính hoà tan trong mỡ hay trong nước (TD: Propranolol tan trong mỡ, dễ vào não gây ác mộng)(hình 3,4)



TL: Opie LH. Drugs for the Heart. WB Saunders 2009, 7th ed.p19

Hình 3: Dược tính các chẹn beta: chọn lọc trên beta 1 hoặc không chọn lọc .

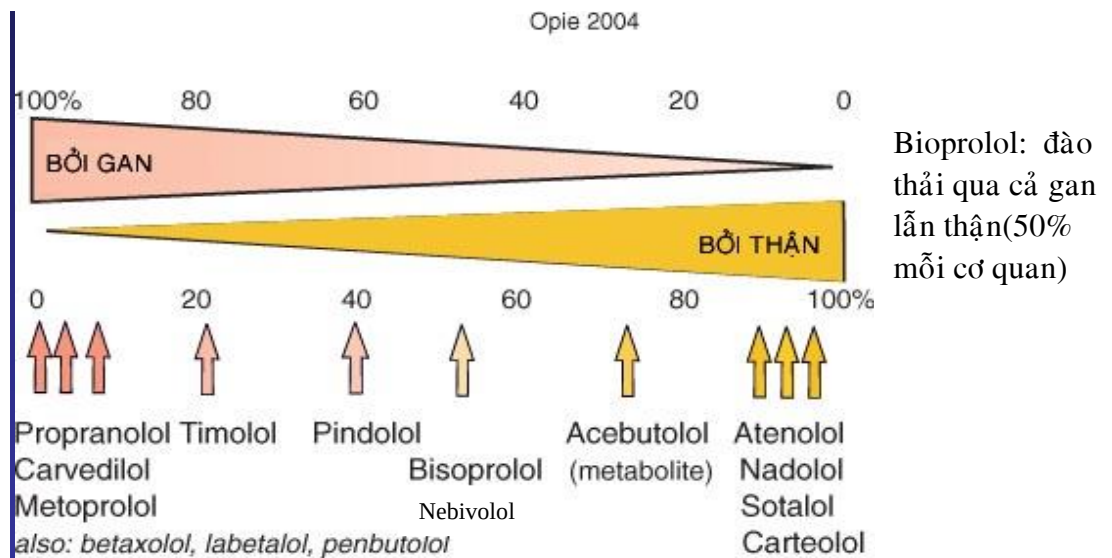
Chẹn beta có tính dẫn mạch



TL: Opie LH. Drugs for the Heart. WB Saunders 2009, 7th ed, p.20

Hình 4: Dược tính các chẹn beta : tính dẫn mạch của một số chẹn beta qua tăng tiết nitric oxide hoặc qua chẹn alpha 1.

Cần chú ý đến đường đào thải của chẹn beta, bởi gan hay bởi thận. Các bệnh nhân cao tuổi, chức năng thận thường giảm hoặc bệnh nhân có bệnh lý gan mãn tính có thể ảnh hưởng đến đào thải chẹn beta (Hình 3)



TL: Opie LH. Drugs for the Heart. WB Saunders 2009, 7th ed, p.21

Hình 5: Đường đào thải các chẹn beta : qua gan hoặc qua thận.

Các chỉ định của chẹn beta trong bệnh lý tim mạch được nêu trong bảng 2:

Bảng 2: Các bệnh tim có thể điều trị bằng chẹn beta

❖ Tăng huyết áp
❖ Suy tim
❖ Bệnh ĐMV
○ Mạn
○ Cấp
❖ Bệnh van tim
❖ Loạn nhịp tim
❖ Bệnh cơ tim phì đại
❖ Điều trị trong kỳ chu phẫu của phẫu thuật ngoài tim (Perioperative beta-blocker therapy in non-cardiac surgery)

Cần chú ý đến một số cảnh giác và chống chỉ định của chẹn beta (bảng 3)

Bảng 3: Chống chỉ định và cảnh giác/ chẹn beta

- Tuyệt đối - Tim chậm (< 50/ph), block nhĩ thất độ cao, sốc tim, suy tim nặng không điều trị - Suyễn nặng; co phế quản nặng - Trầm cảm nặng - Bệnh mạch ngoại vi hoặc hội chứng Raynaud đang tiến triển: hoại tử da, cơn đau cách hồi nặng, đau lúc nghỉ - Tương đối - Đau thắt ngực Prinzmetal, liều cao của thuốc làm giảm hoạt tính nút xoang nhĩ hoặc nút nhĩ thất - Suyễn nhẹ, co phế quản - Hiện tượng Raynaud, lạnh chi - Bệnh gan (tránh dùng thuốc đào thải bởi gan: propanolol, carvedilol, timolol, acebutolol, metoprolol)

Bảng 4: Phân loại theo dược tính các chẹn beta thường dùng

Chẹn beta	ISA	Tính tan trong mỡ	Dẫn mạch ngoại vi	TM	Liều trung bình hằng ngày (uống)
I. Đối kháng giao cảm không chọn lọc ($\beta_1 + \beta_2$)					
Carteolol	+	Thấp			2.5-20 mg ngày 1-2 lần
Nadolol	0	Thấp			40-320mg ngày 1 lần
Penbutolol	+	Trung bình			20-80 mg ngày 1-2 lần
Pindolol	++	Cao			10-40 mg ngày 2 lần
Propranolol	0	Cao		+	40-180 mg ngày 2 lần
Sotalol	0	Thấp		+	80-320 mg ngày 2 lần
Timolol	0	Cao			5-40 mg ngày 2 lần
II. Đối kháng giao cảm chọn lọc (β_1)					
Acebutolol	+	Trung bình		+	200-800 mg ngày 1-2 lần
Atenolol	0	Thấp		+	25-100 mg ngày 1 lần
Betaxolol	0	Trung bình			5-20 mg ngày 1 lần
Bisoprolol	0	Cao			2.5-10 mg ngày 1 lần
Celiprolol	+	Trung bình	+		200-600 mg ngày 1 lần
Esmolol	0	Thấp		+	Chỉ tiêm mạch
Metoprolol	0	Trung bình		+	50-100 mg ngày 1-2 lần
Nevibolol	0	Cao	+		2.5-5 mg ngày 1 lần
III. Đối kháng giao cảm beta và alpha 1					
Bucindolol	+	Trung bình	+		25-100 mg ngày 2 lần
Carvedilol*	0	Trung bình	+		3.125-50 mg ngày 2 lần
Labetalol	+	Thấp	+		200-800 mg ngày 2 lần

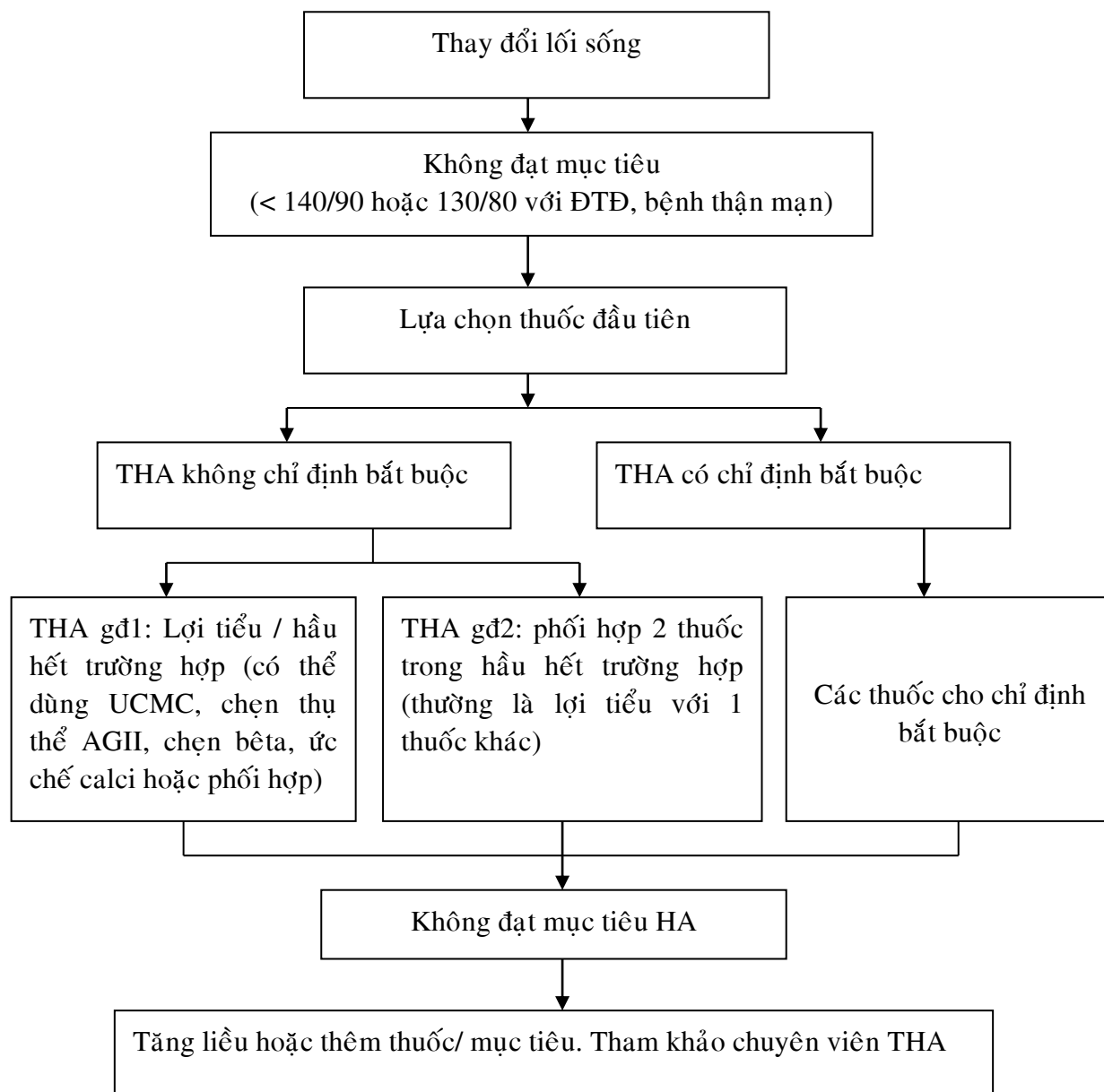
ISA: Intrinsic Sympathomimetic Activity (Hoạt tính giống giao cảm nội tại)

TM: Tiêm mạch

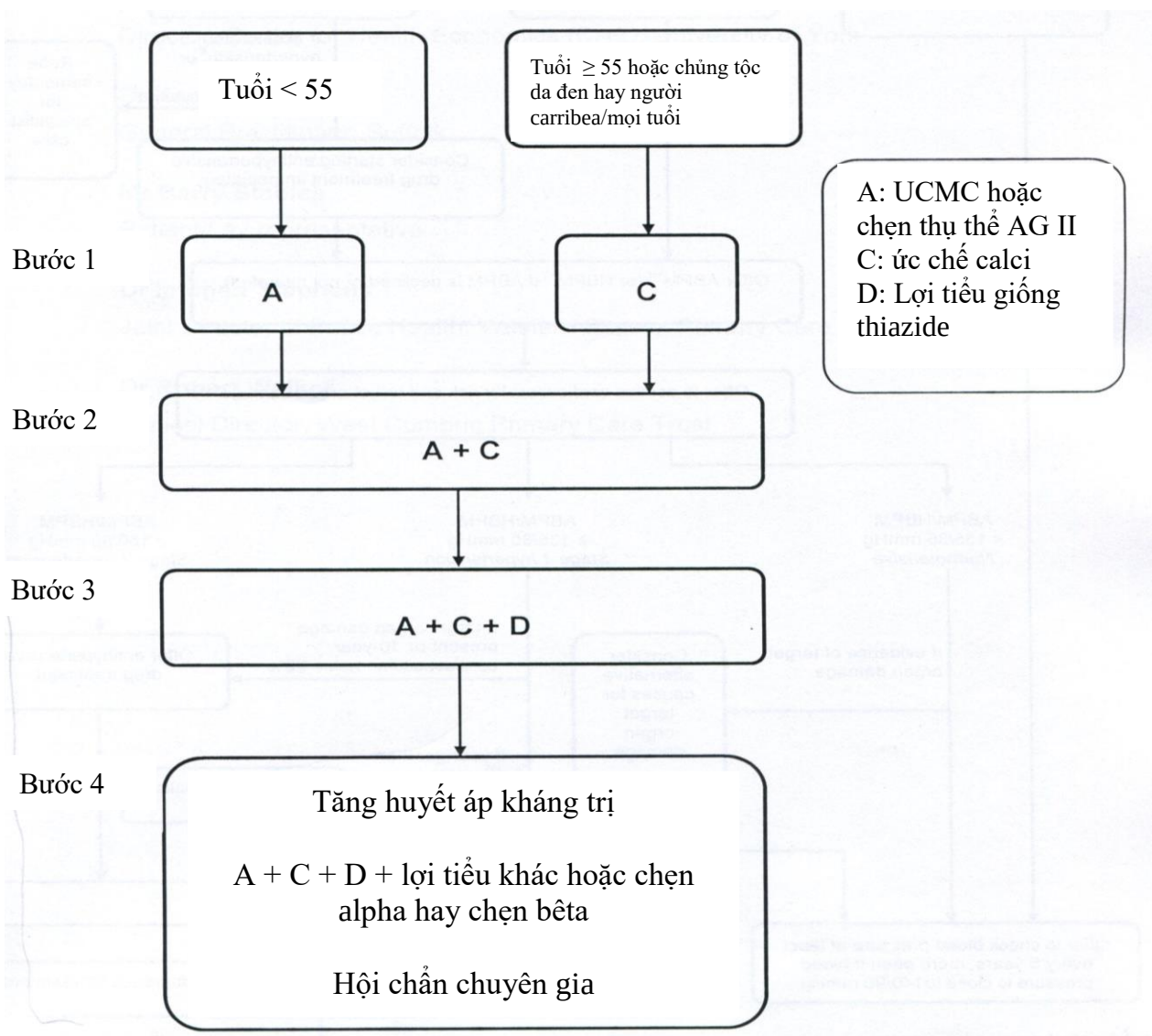
3. Điều trị bệnh Tăng Huyết Áp

Mục tiêu chung của điều trị THA là giảm tạt bệnh tim mạch, thận và giảm tử vong. Nhằm đạt mục tiêu này, theo JNC VII cần thay đổi lối sống và đạt trị số HA < 140/90mmHg. Riêng với bệnh nhân có kèm ĐTĐ hoặc bệnh thận mạn, mức HA cần đạt là dưới 130/80mmHg (23) (24).

Quy trình điều trị THA nhằm đạt mục tiêu nêu trên được tóm tắt trong hình 6, hình 7, hình 8, hình 9, hình 10, bảng 5 và bảng 6.



Hình 6: Quy trình điều trị THA theo JNC VII (2003)



Hình 7: Quy trình kết hợp thuốc điều trị THA theo khuyến cáo của Hội THA Vương Quốc Anh (NICE 2011) (TL 68)

*NICE Clinical Guidelines. Hypertension. Management in adults in primary care: pharmacological update. 2011 Available at: www.nice.org.uk

Bảng 5: Thay đổi lối sống / THA

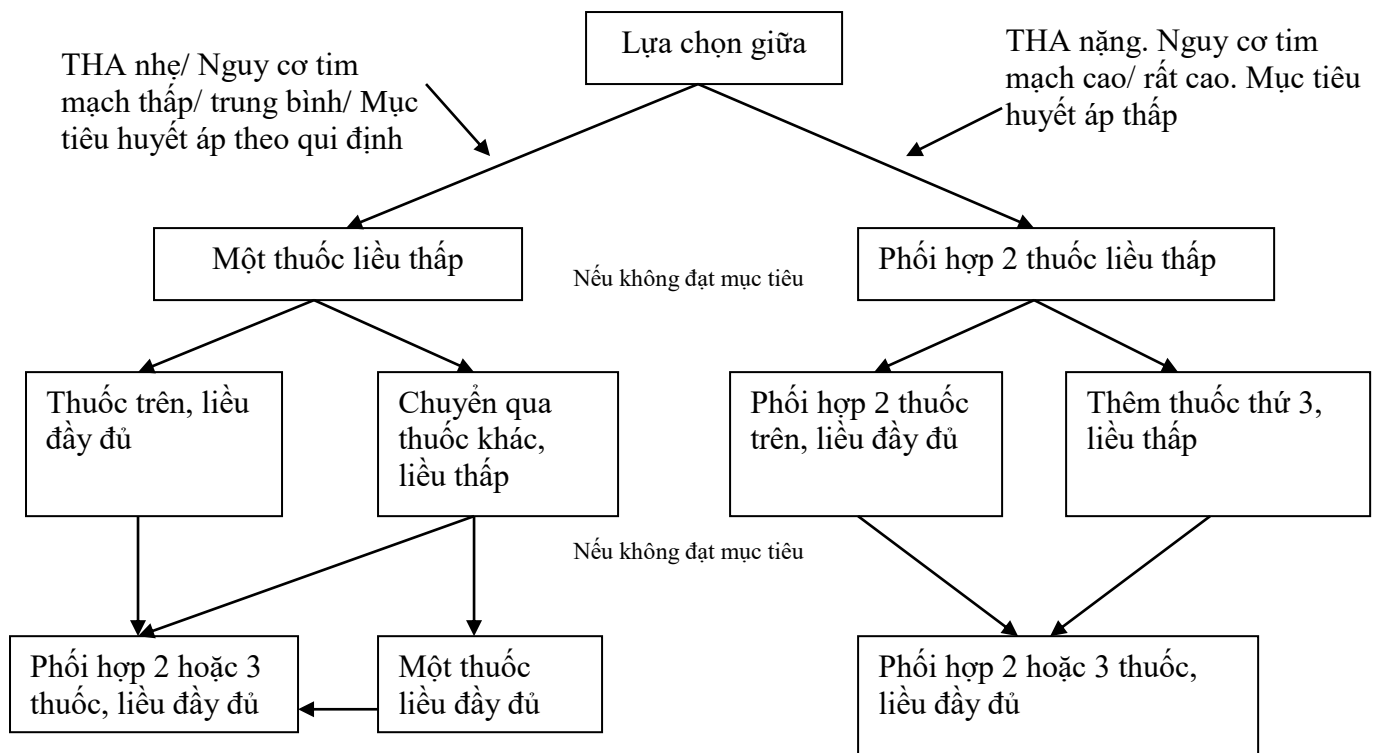
Thay đổi	Khuyến cáo	Mức giảm HA tth (ước lượng)
Giảm cân	BMI 18.5 - 24.9	5-20 mmHg/ 10kg giảm
Chế độ ăn	DASH Nhiều trái cây, rau, sản phẩm sữa ít mỡ bão hòa, ít mỡ	8-14 mmHg
Giảm mức natri	2,4 g natri hoặc 6g NaCl	2-8mmHg
Vận động thể lực	Tham gia vào các hoạt động thể lực như đi bộ (ít nhất 30 phút mỗi ngày, mọi ngày trong tuần)	4-9mmHg
Uống rượu vừa phải	80ml rượu mạnh; 600ml bia; 250ml rượu vang	2-4 mmHg

Bảng 6: Các chỉ định bắt buộc / THA

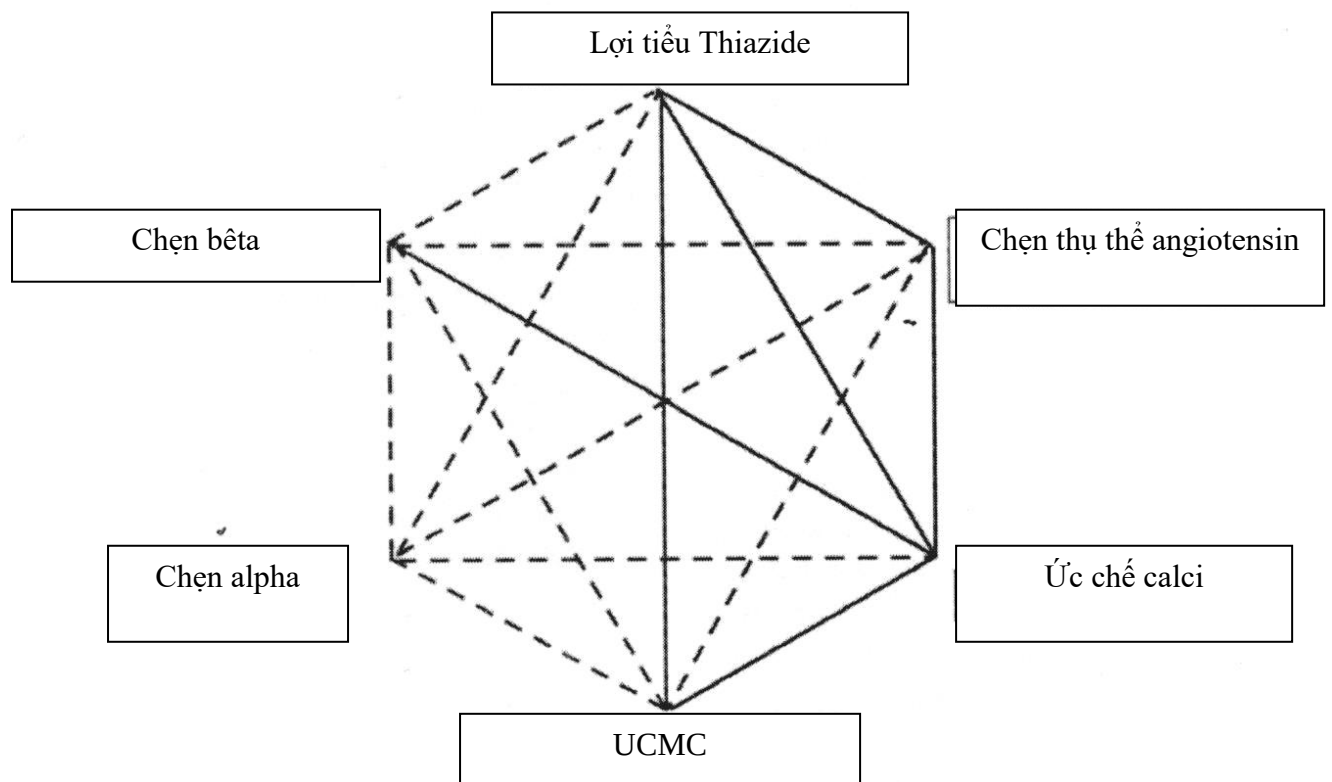
Thuốc nên dùng							Các nghiên cứu chính
Nguy cơ cao cần chỉ định bắt buộc	Lợi tiểu	Chẹn beta	UCMC	Chẹn thụ thể calci AGII	Đối kháng aldosterone		
Suy tim	*	*	*	*	*		ACC/AHA Heart Failure Guidelines MERIT - HF COPERNICUS CIBIS SOLVD AIPE TRACE VaHEFT RALES
Sau NMCT		*	*		*		ACC/AHA Post-MI Guideline BHAT SAVE Capricorn EPHEUS
Nguy cơ BDMV cao	*	*	*		*		ALLHAT HOPE ANBP2 LIFE, EUROPA CONVINCENCE
ĐTDĐ	*	*	*	*	*		NKF-ADA Guideline UKPDS ALLHAT
Bệnh thận mạn			*	*			NKF Guideline Captopril Trial RENAAL IDNT REIN AASK
Phòng tái đột quỵ	*		*				PROGRESS

Các khuyến cáo về điều trị Tăng Huyết Áp của Hội Tim Mạch Châu Âu, Hội Tăng Huyết Áp Châu Âu, Hội Tăng Huyết Áp Canada đều nhấn mạnh đến điều trị toàn diện bệnh nhân THA: giảm tối đa và lâu dài toàn bộ nguy cơ bệnh tim mạch (25).

Chiến lược điều trị phối hợp so với một thuốc



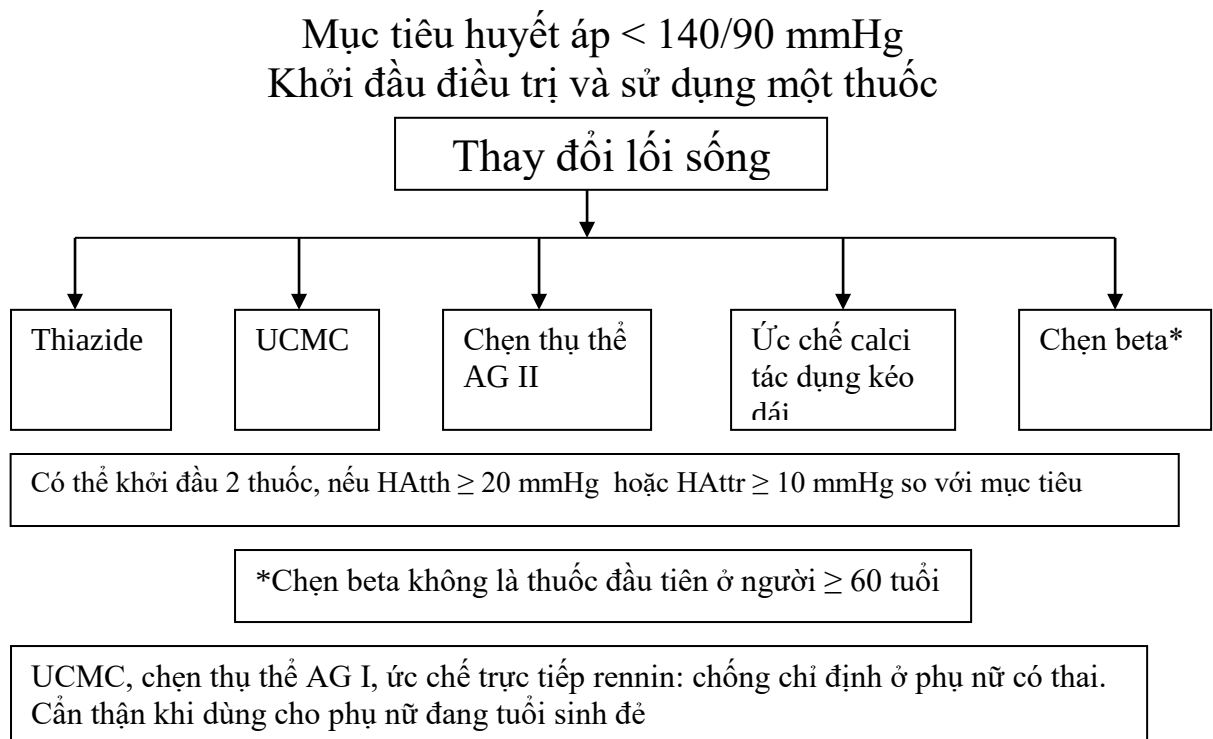
Hình 8: Quy trình điều trị THA người lớn theo hội tim mạch Châu Âu 2007.



Đường đậm : ưu tiên phối hợp

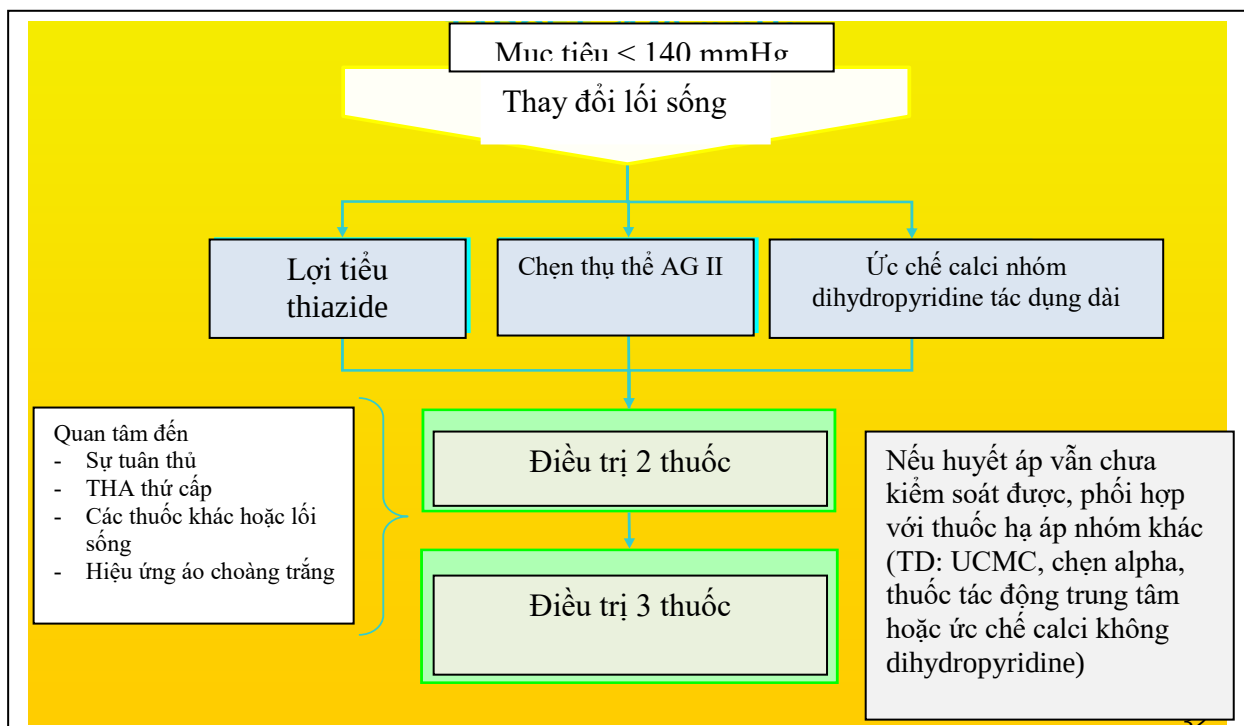
TL: Mancia G et al. European Heart Journal June 11, 2007

Hình 9: Sơ đồ kiểu phối hợp thuốc theo hội Tim Mạch Châu Âu 2007.



TL : 2011 Canadian Hypertension Education Program (CHEP)

Hình 10: Quy trình điều trị THA người lớn chưa có chỉ định bắt buộc theo hội Tim Mạch Canada.



Hình 11: Quy trình điều trị THA tâm thu đơn thuần không chỉ định bắt buộc (theo CHEP 2011)

4. Vị trí của thuốc chẹn beta trong điều trị bệnh Tăng Huyết Áp

Không có nhiều nghiên cứu lớn về các chẹn beta mới như bisoprolol, nebivolol... trong điều trị THA; phần lớn tập trung vào atenolol (bảng 8). nhiều chứng cứ cho thấy dược tính của atenolol không phải là tốt nhất trong điều trị THA (26,27)

Một phân tích gộp về hiệu quả bảo vệ tim mạch của chẹn beta ngoài atenolol, cho thấy nguy cơ nhồi máu cơ tim giảm 13% ở bệnh nhân điều trị bằng chẹn beta không phải atenolol (26). Các chẹn beta cũ như propranolol, atenolol có tác dụng không mong muốn về chuyển hoá liên quan đến đường và lipid. Các chẹn beta mới có tính chọn lọc cao về beta 1 (TD: bisoprolol) hoặc có tính dẫn mạch (TD: nebivolol) không có tác dụng không mong muốn này (10) (28) (29)

Một nghiên cứu gộp lớn dựa trên 147 nghiên cứu phân phối ngẫu nhiên (bao gồm nhiều nghiên cứu sử dụng atenolol) cho thấy chẹn beta có hiệu quả giảm huyết áp, phòng ngừa bệnh tim mạch và đột quỵ tương đương với 4 nhóm thuốc hạ áp khác (lợi tiểu, ức chế men chuyển, chẹn thụ thể AG II và ức chế calci) (30)

Hiệu quả của chẹn beta hiện rõ hơn khi phân tích theo tuổi. Phân tích gộp dựa trên 21 nghiên cứu phân phối ngẫu nhiên có kiểm soát (số bệnh nhân: 145.811) cho thấy sử dụng chẹn beta là thuốc đầu tiên trong THA giảm biến cố tim mạch lớn có ý nghĩa (giảm 14%) ở người trẻ và trung niên (31). Hiệu quả này không còn ở người cao tuổi.

Một vấn đề cần quan tâm là chuyển hoá của chẹn beta. Một vài chẹn beta (TD: metoprolol, propranolol) có dược động học thay đổi từng người do chuyển hoá phần lớn (70-80%) qua men cytochrome P450 2D6 (32). Kiểu hình di truyền của cytochrome P450 2D6 khác biệt giữa cá nhân và khác biệt giữa chủng tộc (33). Do đó cùng một thuốc, cùng một liều lượng đáp ứng thuốc có thể khác nhau. Như vậy một chẹn beta lý tưởng không nên chuyển hoá qua cytochrome P450 2D6 (34).

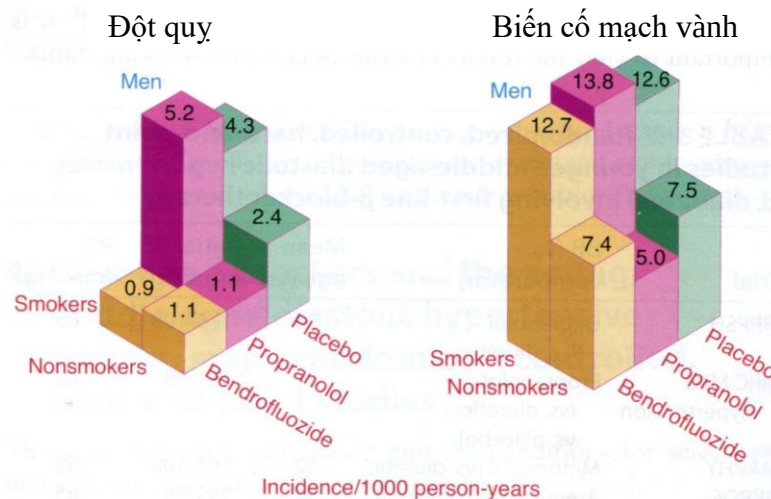
Bảng 7: các nghiên cứu so sánh hiệu quả chẹn beta trong THA từ năm 1982 đến 2007 (TL 35).

Nghiên cứu	Số bệnh nhân(n)	Chẹn beta	Thuốc so sánh	Theo dõi (năm)	Tiêu chí chính
Tiêu chí huyết áp					
Berglund ³⁸	106	Propranolol	Bendroflumethiazide	10	Giảm huyết áp tương tự giữa các nhóm Bisoprolol giảm huyết áp khi gắng sức nhiều hơn metoprolol (p< 0,01) Giảm trung bình HATh/HATTr 26/16 mmHg HATTr 24 giờ giảm mạch hơn 33% với bisoprolol (8.7 vs 11.6 mmHg p < 0,01) HATTh 24 giờ giảm trung bình 8.6, 8.6 và 10.9 (bisoprolol 5,10 hoặc 20 mg) so với 3.3 mmHg (placebo, p < 0,01) và HATTr 6.3, 8.8 hoặc 10.1 so với 1.6 mmHg (p < 0.01)
BISOMET ³⁹	87	Bisoprolol	Metoprolol	0.1	
Höffler ⁴⁰	1597	Bisoprolol	Open control	0.2	
Neutel ⁴¹	659	Bisoprolol	Atenolol	0.2	
Davidov ⁴²	276	Bisoprolol	Placebo	0.3	
GENRES ⁴³	208	Bisoprolol	Amlodipine Hydrochlorothiazide Losartan	0.1	Giảm trung bình HA 18.2/14.6 (nebivolol) so với 19.1/14.8 (atenolol) [p < 0.01] so với placebo] Mức đáp ứng (HATTr ≤ 90 mmHg) 84 so với 91% đối với carvedilol so với atenolol HATTh thấp hơn ở tư thế ngồi (p < 0.05) và tư thế đứng (p < 0.01) ở nhóm amlodipine Giảm HATTr trung bình: 15.7 so với 16.0 ở nhóm bisoprolol. Đạt mức HATTr ≤ 90 mmHg: 92 so với 89.6% Đáp ứng 75 so với 82% ở nhóm atenolol Nebivolol giảm HATTh/HATTr ngồi lúc đáy: 8-11.2/4.4-9.5 so với 2.9/2.2 (p ≤ 0,002)
Grassi ⁴⁴	205	Nebivolol	Atenolol	0.3	
INT-CAR-07 ⁴⁵	99	Carvedilol	Atenolol	0.2	
Mazza ⁴⁶	168	Nebivolol	Amlodipine	0.3	
NEBIS ⁴⁷	273	Nebivolol	Bisoprolol	0.4	
Ruilope ⁴⁸	325	Carvedilol	Atenolol	0.2	
Wiess ⁴⁹	909	Nebivolol	Placebo	0.3	
Tiêu chí tim mạch					
IPPPSH ⁵⁰	6357	Oxprenolol	Placebo	4.0	Giảm NMCT 17% nhóm oxprenolol Bendroflumethiazide giảm có ý nghĩa đột quỵ so với propranolol (p = 0.002). Không khác biệt về biến cố ĐMV và tử vong mọi nguyên nhân Atenolol giảm tần suất đột quỵ 58% (p < 0.03) và đột quỵ tử vong 30% so với nhóm chứng (p < 0.025) Tần suất đột quỵ tử vong thấp hơn ở nhóm chẹn beta so với lợi tiểu; tương tự về tử vong chung và bệnh ĐMV Điều trị tích cực giảm có ý nghĩa đột quỵ tử vong và không tử vong, NMCT và tử vong tim mạch khác (p = 0.003); giảm tất bệnh và tử vong đột quỵ (p = 0.008) Giảm có ý nghĩa đột quỵ (p= 0,04), biến cố ĐMV (p= 0,0009) và biến cố tim mạch chung (p = 0. 0005) với lợi tiểu, nhưng không với atenolol Giảm có ý nghĩa mạnh tử vong tim mạch với lợi tiểu (p < 0,035) Atenolol không giảm NMCT tử vong hay không tử vong và tái đột quỵ Giảm tương đồng biến cố mạch máu lớn.
MRC ⁵¹	17,354	Propranolol	Bendroflumethiazide Placebo	5.5	
HEP ⁵²	884	Atenolol	Open control	4.4	
HAPPHY ⁵³	6569	Atenolol Metoprolol/propranolol	Hydrochlorothiazide Bendroflumethiazide	3.8	
STOP ⁵⁴	1627	Atenolol Metoprolol Pindolol	Placebo	2.1	
MRC-old ⁵⁵	2138 3315	Atenolol Atenolol	Diuretic Placebo	5.8	
Yurenev ⁵⁶	304	Propranolol	Diuretic	4.0	
DUCTH TIA ⁵⁷	1473	Atenolol	Placebo	2.6	
UKPDS ⁵⁸	758	Atenolol	Captopril	9.0	

4.1. Các nghiên cứu chứng minh hiệu quả của chẹn beta như là thuốc lựa chọn đầu tiên trên tăng huyết áp người trung niên và người trẻ.

Có 4 nghiên cứu phân phối ngẫu nhiên, có kiểm soát, so sánh giữa chẹn beta với lợi tiểu hoặc ức chế men chuyển liên quan đến vấn đề này. Nghiên cứu MRC (Medical Research Council) so sánh giữa chẹn beta propranolol với lợi tiểu trong điều trị THA nhẹ (36). Nghiên cứu IPPPSH (The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension). So sánh giữa oxprenolol với lợi tiểu (37). Nghiên cứu MAPHY (38) Metoprolol in Patients with Hypertension) so sánh giữa

metoprolol với lợi tiểu và nghiên cứu UKPDS 38, UKPDS 39 so sánh giữa atenolol với captopril trong điều trị THA nhẹ (39,40). Nghiên cứu MRC cho thấy hiệu quả của propranolol tương đương lợi tiểu (bendrofluozide) trên biến cố đột quỵ và thấp hơn trên biến cố động mạch vành ở nhóm bệnh nhân không hút thuốc lá. Tuy nhiên, kém hơn lợi tiểu cả hai biến cố này trên nhóm bệnh nhân hút thuốc lá.(hình 12)

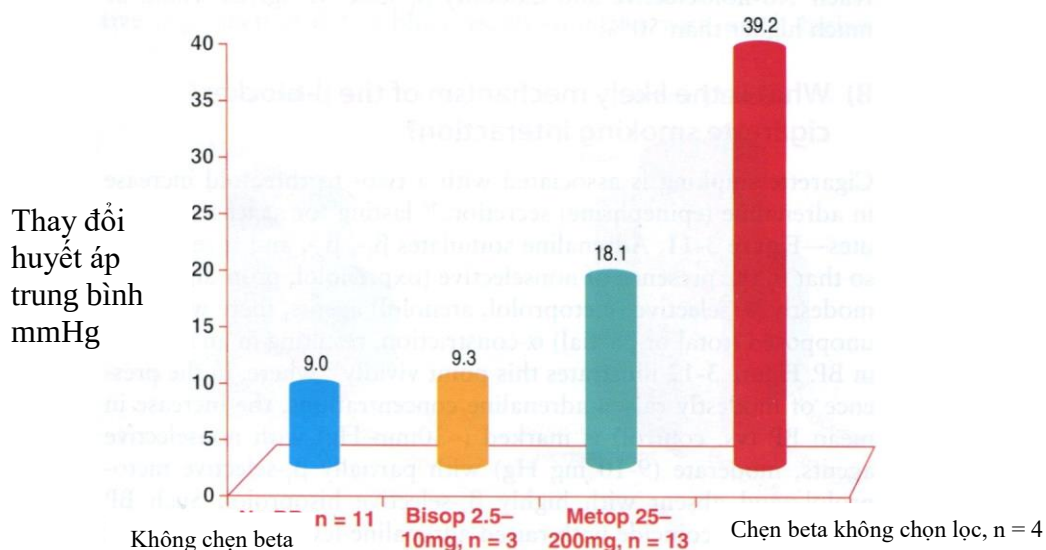


TL: Theo Medical Research Council Working Party MRC trial of treatment of Mild hypertension principle results. Br Med J 1985; 291:97-104

Hình 12: Hiệu quả chẹn beta kém hơn lợi tiểu ở b/n hút thuốc lá

Cả 3 nghiên cứu MRC, IPPPSH và MAPHY đều cho thấy hiệu quả giảm nhồi máu cơ tim của chẹn beta trên người trẻ và trung niên THA không hút thuốc lá (41)

Thuốc lá sẽ làm tăng gấp 2 hoặc gấp 3 lượng adrenaline trong vòng 30 phút. Adrenaline hoạt hóa các thụ thể beta 1, beta 2 và alpha 1. Do đó khi những bệnh nhân THA, có hút thuốc lá, sử dụng chẹn beta không chọn lọc như oxprenolol, propranolol, hoặc chọn lọc beta 1 vừa phải như metoprolol, atenolol sẽ bị hiệu quả ngược là tăng cơ do alpha 1, dẫn đến tăng huyết áp (41). Trong khi đó chẹn beta 1 chọn lọc rất mạnh như bisoprolol sẽ không bị hiệu ứng ngược như trên (hình 13).



TL: Tarnow J et al. Anesthesiology 1991; 74: 1035-1043

Hình 13: Hiệu ứng ngược dẫn đến THA ở bệnh nhân nghiện thuốc lá sử dụng chẹn beta không chọn lọc

Nghiên cứu UKPDS sau 20 năm (42) chứng minh chẹn beta atenolol giảm tử vong thêm 23% so với ức chế men chuyển captopril.

Như vậy, chẹn beta 1 chọn lọc có vai trò quan trọng trong điều trị THA như là thuốc đầu tiên đối với người trẻ hoặc trung niên.

4.2. Chẹn beta có nên là thuốc lựa chọn đầu tiên trong điều trị tăng huyết áp người cao tuổi?

Trên người cao tuổi, động mạch cứng hơn, kém đàn hồi do đó áp lực mạch (độ rộng huyết áp cực đại cực tiểu) gia tăng. Đây là một yếu tố tiên đoán biến cố. Tuy nhiên, từ nghiên cứu CAFE, Williams và c/s lại cho thấy huyết áp trung tâm động mạch chủ quan trọng nhất trong tiên đoán biến cố tim mạch ở người cao tuổi (43). Các thuốc hạ áp có tính dẫn mạch sẽ giảm áp lực trung tâm ĐMC.

Các nghiên cứu MRC Elderly (Medical Research Council in Elderly) (45), HEP (Hypertension in primary care) (46), LIFE (Losartan Intervention for Endpoint) (47) và ASCOT (48) (Anglo Scandinavian cardiac output Trial) cho thấy hiệu quả kém của chẹn beta atenolol trên người cao tuổi (bảng 8)

Bảng 8: Chẹn beta (atenolol) như thuốc đầu tiên cho hiệu quả kém ở người cao tuổi tăng huyết áp tâm thu

Nghiên cứu	Chẹn beta	Tuổi (năm) trung vị	Huyết áp khởi đầu (mmHg)	Áp lực mạch (mmHg)	Kết quả
MRC Elderly	Atenolol (vs. placebo vs. diuretic)	70	185/91	94	Chỉ lợi tiểu khác placebo trong phòng ngừa đột quỵ, lợi tiểu tốt hơn atenolol trong giảm biến cố ĐMV
HEP	Atenolol (vs. nontreatment)	69	196/99	97	Atenolol giảm có ý nghĩa đột quỵ nhưng không giảm biến cố ĐMV
LIFE	Atenolol (vs. losartan)	67	174/98	76	Losartan trội hơn atenolol trong giảm tử vong tim mạch, đột quỵ tử vong hay không tử vong
ASCOT	Atenolol ± Diuretic (vs. amlodipine ± perindopril)	63	164/94	70	Amlodipine ± perindopril hơn atenolol ± lợi tiểu trong giảm tử vong mọi nguyên nhân và tiêu chí đột quỵ, bệnh ĐMV

ASCOT, Anglo-Scandinavian Cardiac Output Trial; BP, blood pressure; HEP, Hypertension in Primary Care; LIFE, Losartan Intervention for Endpoint Reduction; MRC, Medical Research Council.

From Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers? Int J Cardiol 2007;120:10-27.

TL: Cruickshank JM. Int J Cardiol 2007; 120: 10-27

4.3. Chẹn beta là thuốc thứ hai sau lợi tiểu hoặc ức chế calci trong điều trị tăng huyết áp

Phối hợp chẹn beta với lợi tiểu liều thấp thường được sử dụng trong điều trị THA. Nghiên cứu cho thấy khi sử dụng chẹn beta sau lợi tiểu trong phối hợp từng bước điều trị, sẽ giảm biến cố ĐMV và đột quỵ có ý nghĩa; hơn là sử dụng chẹn beta trước lợi tiểu. Nghiên cứu MRC trên người cao tuổi (45) cho thấy sử dụng chẹn beta atenolol sau lợi tiểu trên bệnh nhân THA giảm có ý nghĩa biến cố ĐMV và đột quỵ so với placebo. Nghiên cứu SHEP cũng cho kết quả tương tự (bảng 9)

Bảng 9: Giảm tần suất bệnh động mạch vành và đột quỵ (so với placebo) bằng phối hợp lợi tiểu và atenolol, khi atenolol là thuốc đầu tiên hay thuốc thứ nhì, trên bệnh nhân cao tuổi tăng huyết áp.

Các nghiên cứu có kiểm soát so sánh atenolol với placebo, sử dụng như thuốc đầu tiên hay thuốc thứ hai		Giảm biến cố ĐMV so với placebo (%)	Giảm biến cố đột quỵ so với placebo (%)
Thuốc đầu tiên atenolol (lợi tiểu: thuốc thứ 2)	MRC Elderly	0 (NS)	17 (NS)
Atenolol thuốc thứ 2 (lợi tiểu: thuốc đầu tiên)	MRC Elderly	44 (sig)	31 (sig)
Atenolol thuốc thứ 2 (lợi tiểu: thuốc đầu tiên)	SHEP	27 (sig)	36 (sig)

MRC, Medical Research Council; NS, not significant; SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program; sig, significant.
From Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers? Int J Cardiol 2007;120:10–27.

TL: Cruickshank JM. Int J Cardiol 2007; 120: 10-27

Nghiên cứu của Boger- Megiddo I và c/s cho thấy phối hợp lợi tiểu với chẹn beta hiệu quả hơn phối hợp lợi tiểu với ức chế calci trong phòng ngừa nhồi máu cơ tim (50). Nghiên cứu INSIGHT (International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) so sánh giữa nifedipine phóng thích chậm kết hợp atenolol như thuốc thứ 2, với lợi tiểu hydrochlorothiazide-amiloride kết hợp atenolol (thuốc thứ 2) (51). Kết quả cho thấy không khác biệt về tiêu chí chính, tuy nhiên NMCT tử vong và suy tim không tử vong gia tăng ở nhóm có ức chế calci.

4.4. Vị trí của chẹn beta trong điều trị tăng huyết áp có bệnh nội khoa kết hợp.

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vị trí quan trọng của chẹn beta trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân tăng huyết áp có kèm suy tim.
- Bệnh nhân tăng huyết áp có kèm bệnh động mạch vành
- Bệnh nhân tăng huyết áp kèm tăng hoạt hệ giao cảm
- Bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường
- Bệnh nhân tăng huyết áp kèm rung nhĩ
- Tăng huyết áp trong thai kỳ.

Đây là các chỉ định bắt buộc, cần sử dụng chẹn beta.

Bốn chẹn beta được sử dụng trong điều trị suy tim mạn: metoprolol succinate, bisoprolol, carvedilol và nebivolol. Khuyến cáo của Hội tim mạch Châu Âu năm 2009 về THA còn khuyến tiếp tục sử dụng chẹn beta khi suy tim cấp, ngoại trừ trường hợp sốc tim hoặc hạ huyết áp.

Nghiên cứu INVEST (52) bao gồm 22576 bệnh nhân cao tuổi THA (trung vị 66 tuổi), thừa cân (trung vị BMI 29,1 kg/m²) có kèm bệnh động mạch vành. Kết quả theo dõi điều trị sau 2,6 năm cho thấy không khác biệt về tật bệnh và tử vong giữa nhóm atenolol/lợi tiểu so với verapamil/ức chế men chuyển.

Nghiên cứu UKPDS 39 cho thấy nhóm điều trị có atenolol có tăng HbA1c; nhưng sau 9 năm tử vong tim mạch liên quan đến ĐTĐ của nhóm này lại thấp hơn nhóm có captopril (40). Nghiên cứu

SHEP cũng cho kết quả tương tự, nhóm có lợi tiểu $\pm$ atenolol giảm có ý nghĩa 31% tử vong tim mạch so với nhóm placebo (49).

Rubin và c/s (53) đã chứng minh chẹn beta dung nạp tốt cho mẹ và thai nhi trên phụ nữ có thai tăng huyết áp. Cân nặng thai không giảm, hội chứng suy sụp hô hấp ở trẻ mới sinh cũng thấp ở nhóm atenolol. Nghiên cứu so sánh giữa chẹn beta và methyldopa trên thai phụ có THA cho thấy chẹn beta giảm huyết áp tốt hơn, chỉ số Apgar tương đương hạ đường huyết thai nhi ít hơn methyldopa (54). Các khuyến cáo điều trị tăng huyết áp của JNC 7 và ESC 2007, 2009 đều nhấn mạnh vị trí của chẹn beta trong điều trị THA trên phụ nữ có thai.

Trường hợp có bệnh phổi mạn tắc nghẽn (COPD) đi kèm, khi cần sử dụng chẹn beta trên bệnh nhân THA hoặc bệnh ĐMV hoặc suy tim, phải lựa chẹn beta chọn lọc cao như bisoprolol hoặc nebivolol, đồng thời dùng liều thấp

5. Kết luận:

Tóm lại, các tác giả của đồng thuận này nhận định là chẹn beta có thể là thuốc đầu tiên trong điều trị tăng huyết áp không biến chứng ở bệnh nhân THA dưới 60 tuổi (Loại I, MCC:B). Đồng thuận này dựa trên khuyến cáo hội tim mạch và hội tăng huyết áp Châu Âu 2007, 2009 (9) (10); dựa trên khuyến cáo của Hội Tăng Huyết Áp Canada 2011 và của ACCF/AHA năm 2011 (11, 12). Trường hợp bệnh nhân THA có bệnh kèm theo như suy tim, bệnh động mạch vành, rung nhĩ, tăng hoạt giao cảm, bệnh động mạch chủ hoặc THA có kèm đái tháo đường, THA trên phụ nữ có thai; chẹn beta có thể là thuốc sử dụng đầu tiên. Các tác giả cùng đồng thuận, trường hợp bệnh nhân THA tâm thu đơn thuần (THA người cao tuổi), nếu lợi tiểu là thuốc đầu tiên, chẹn beta hoặc các thuốc tác động trên hệ renin- angiotensin- aldosterone (TD: UCMC) nên là thuốc kết hợp nhằm đạt mục tiêu điều trị.

TLTK

1. Trần Đỗ Trinh và cộng sự. Khảo sát dịch tễ bệnh THA tại một vài tỉnh ở miền Bắc và miền Trung Việt Nam. Báo cáo tại Hội nghị tim mạch Quốc gia lần 2, 1989.
2. Nguyễn Thị Trúc và cộng sự. Khảo sát dịch tễ bệnh THA tại quận 5 TP HCM. Báo cáo tại Hội nghị Tim mạch Quốc gia lần 3, 1992.
3. Phạm Gia Khải, Nguyễn Lâm Việt, Phạm Thái Sơn và cộng sự. Tần suất THA và các yếu tố nguy cơ ở các tỉnh phía Bắc Việt Nam 2001 – 2002. Báo cáo tại Hội nghị Tim mạch miền Trung mở rộng 2003.
4. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287: 1003-1010.
5. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. Prolonged difference in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765-774
6. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta- blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis Lancet 2005; 366: 1545-1553.
7. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684-1689
8. NICE Clinical Guideline. Hypertension. Management in adults in primary care: pharmacological update. 2011. Available at: www.nice.org.uk.
9. Mancia G et al. ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of Arterial Hypertension. Eur. Heart Journal. Online in June 11, 2007.
10. Mancia G et al. Reappraisal of European guideline on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121-2125.

11. Campbell NRC et al. The 2011 Canadian Hypertension Education Program Recommendation on line: [www. htn update.ca](http://www.htnupdate.ca).
12. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly J. Am Coll Cardiol 2011; 57: xxx- xx on line.
13. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001 ; 104 : 545-546
14. Carter AR, Zhou ZH, Calhoun DA et al. Hyperactive EnaC identifies hypertensive individuals amendable to amiloride therapy. Am J Physiol Cell Physiol 2001 ; 281 : C1413-C1421
15. Kim JR, Kiefe CI, Liu K et al. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults. The CARDIA study. Hypertension 1999 ; 33 : 640-646
16. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ et al. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. Hypertension 1989 ; 14 : 177-183
17. Calhoun DA, Mutinga ML. Race, family history of hypertension and sympathetic response to cold pressure testing. Blood Pressure 1997 ; 6 : 209-213
18. Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. Physiol Rev 1990 ; 70 : 921-961
19. Calhoun DA, Zaman MA, Oparil S. Etiology and pathogenesis of systemic hypertension. In Cardiology, ed. By Michael H Crawford, John P DiMarco, Walter J Paulus. Mosby 2004, 2nd ed. pp. 463-471
20. Gordon RD, Stowasser M, Tunney TJ et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. Clin Exper Pharmac Physiol 1994 ; 21 : 315-331
21. Gally BH, Ahman S, Xu L et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications : plasma aldosterone renin ratio. Am J Kidney Dis 2001 ; 37 : 699-705
22. Kaplan NM. Systemic hypertension : Mechanisms and Diagnosis. In Heart Disease, ed by. E. Braunwald, DP Zipes, P Libby ; WB Saunders 2001, 6th ed, pp. 941-971
23. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care 2003; 26 (suppl 1): 580-582
24. National Kidney Foundation Guideline. Clinical practice guideline for chronic kidney disease. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis. 2002; 39 (suppl 2): S1 – S246.
25. Campbell NRC et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program Recommendation on line: www. htn update.ca.
26. Aursnes I, Osnes JB, Tveit IF et al. Does atenolol differ from other beta- adrenergic blockers? BMC Clin. Pharmacol 2007; 7:4.
27. Dalhof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Atenolol as a comparator in outcome trials in hypertension: a correct choice in the past, but not for the future? Blood Press 2007; 16: 6-12.
28. Cruickshank JM. Betablockers continue to survive us. Eur Heart J 2000; 21: 354-364.
29. Fonseca VA. Effects of beta- blockers on glucose and lipid metabolism. Curr Med Res opin. 2010; 26: 615-629.
30. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta- analysis of 147 randomized trial in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: 1665-1683.
31. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta- blockers for the treatment of hypertension: a meta- analysis. CMAJ 2006; 174: 1737-1742
32. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance. Part I. Clin. Pharmacokinet 2009; 48: 689-723
33. Sohn DR, Shin SG, Park CW et al. Metoprolol oxidation polymorphism in a Korean population compared with native Japanese and Chinese population. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 504-507.

34. Leopold G, Pabst J, Ungeth W et al. Basis pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta 1 selective adrenoreceptor antagonist. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 616-621.
35. Tomlinson B, Dalal JJ, Huang J et al. The role of β -blockers in the management of hypertension: an Asian perspective. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1021-1033
36. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97-104.
37. IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta blocker oxprenolol. *J Hypertens* 1985; 3: 379- 392.
38. Wikstrand J, Warnold T, Tuomilehto J et al. Metoprolol versus diuretic in hypertension. Morbidity results from MAPHY study. *Hypertension* 1991; 17: 579- 580.
39. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
40. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39, *BMI* 1998; 317: 713- 720.
41. Cruickshank J M. Are we misunderstanding beta blocker?. In *J Cardiol* 2007; 120: 10-27.
42. Tarnow J, Muller R. Cardiovascular effects of low dose epinephrine infusion in relation to the extent of pre-operative beta blockade. *Anesthesiology* 1991; 74: 1035-1042.
43. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. Long term follow up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565- 1576.
44. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood- pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principle results of the CAFÉ study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225
45. Medical research council working party. MRC trial of treatment of hypertension in older adults: principal results *Br Med J* 1992; 304: 405- 412.
46. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in primary care. (HEP). *Br Med J* 1986; 293: 1145-1151
47. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB et al. Effect of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. A Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-1998
48. Dahlof B, Sever P, Poulter N et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo Scandinavian Cardiac outcomes Trial –Blood Pressure Lowering Auns (ASCOT- BLLA) :a multi centre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
49. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drugs treatment in older patients.
50. Boger Megiddo I, Heckbert SR, Weiss NS et al. Myocardial infarction and stroke associated with diuretic based two drug antihypertensive regimens: population based case control study. *BMJ* 2010; 340: 303.
51. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double blind treatment with long acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study. Invention as a Goal in Hypertension Treatment (+ INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366- 372.
52. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper – Dehoff RM et al. A calcium antagonist as a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease (INVEST) . *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
53. Rubin PC, Clark DM, Sumner DJ et al. Placebo controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy associated hypertension. *Lancet* 1983; 1: 431-434
54. Thorbey KJ. Randomized trial of atenolol and methyldopa in pregnancy related hypertension. *Clin Exp hypertens* 1984; B3.