

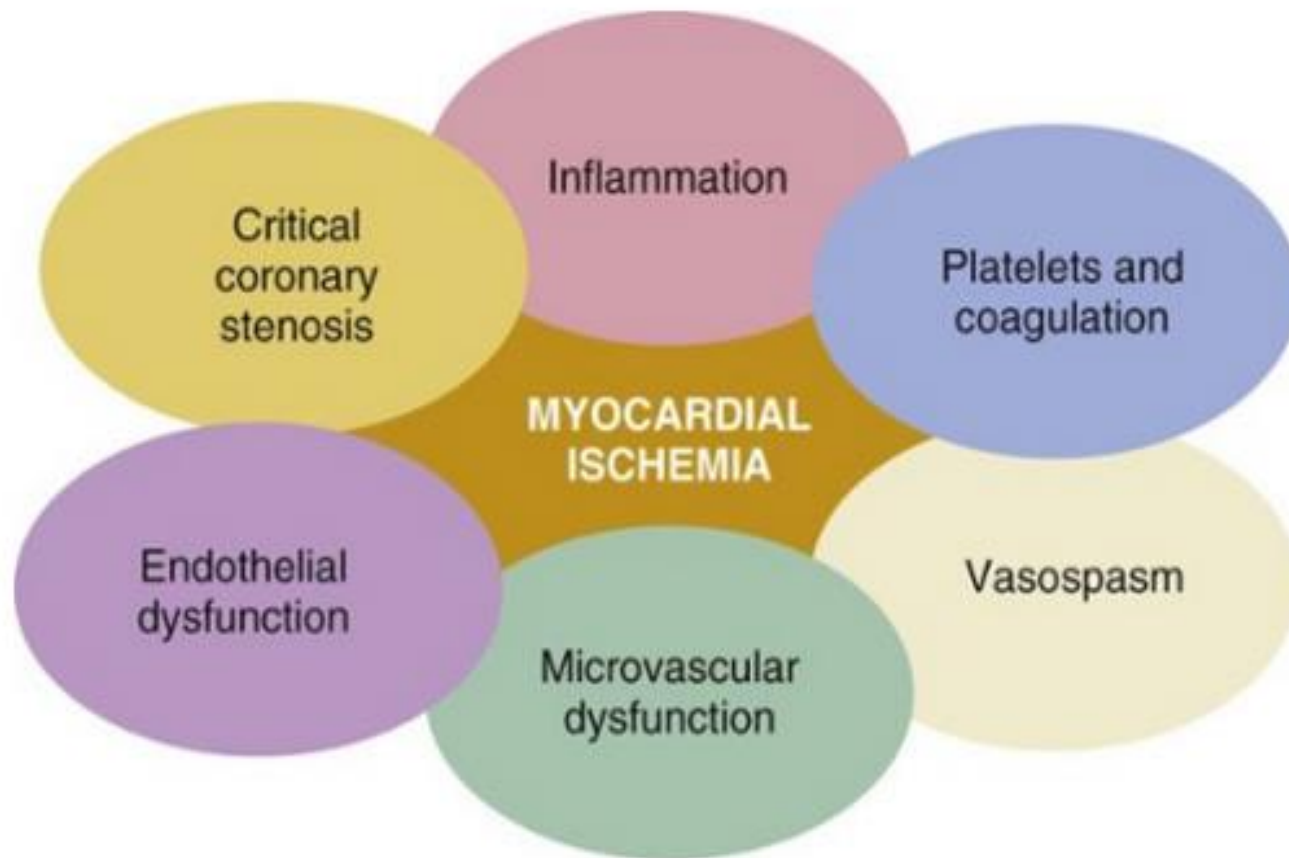
# CẬP NHẬT VỀ VAI TRÒ THUỐC CHEN BETA TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH

PGS. TS. Phạm Nguyễn Vinh  
Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch  
Đại học Y khoa Tân Tạo  
Bệnh viện Tim Tâm Đức  
Viện Tim Tp. HCM

# Phân loại lâm sàng bệnh ĐMV

- Hội chứng ĐMV cấp:
  - NMCT cấp ST chênh lên
  - NMCT cấp không ST chênh lên
  - Cơ đau thắt ngực không ổn định
- Bệnh tim TMCB ổn định:
  - CĐT<sub>N</sub> ổn định
  - CĐT<sub>N</sub> biến thái (Prinzmetal)
  - Thiếu máu cơ tim yên lặng
  - BCT/TMCB
  - Hở van 2 lá do TMCB

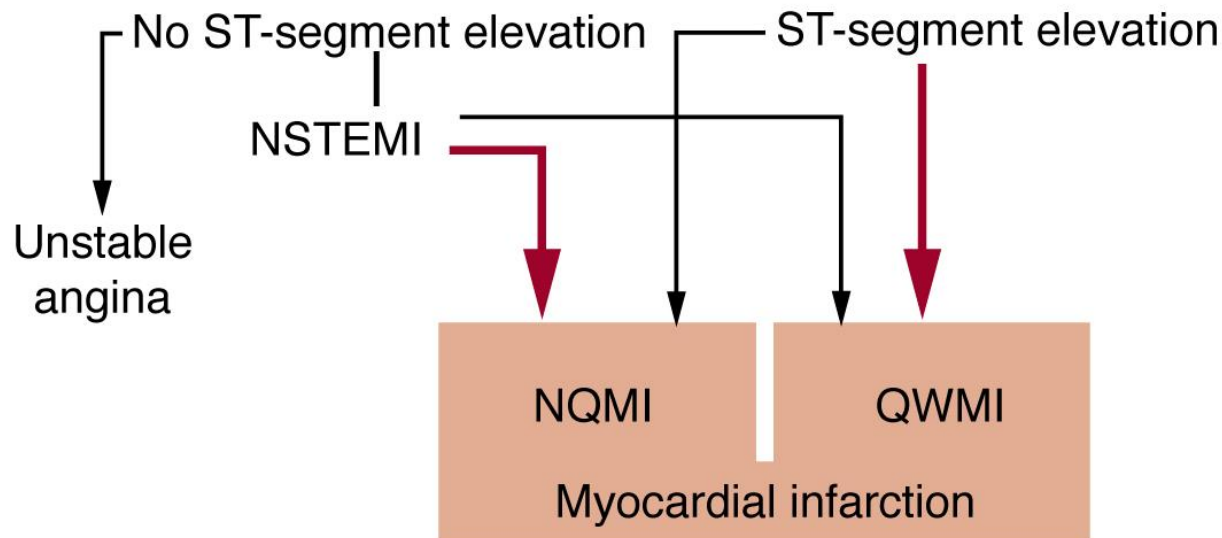
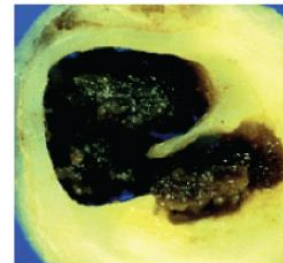
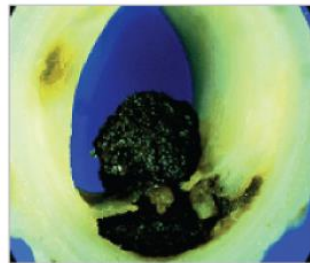
# Sinh lý bệnh của TMCB cơ tim (Myocardial Ischemia)



TL: Morrow DA, Boden W.E. Braunwald's Heart Disease, 10<sup>th</sup> ed, 2015. Elsevier Saunders, p 1182-1231

# Các định nghĩa và sinh lý bệnh hội chứng động mạch vành cấp (HCĐMVC)

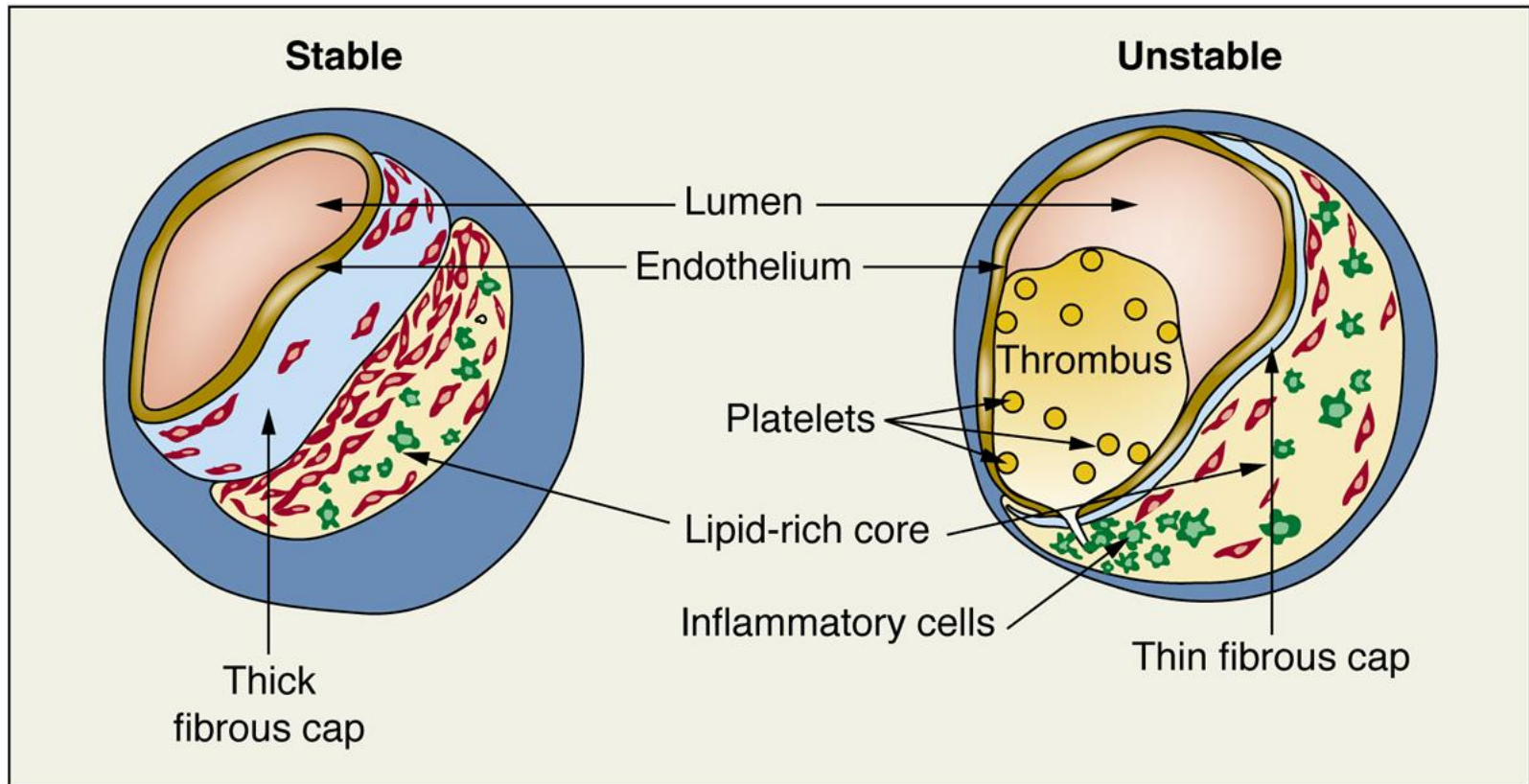
## Acute coronary syndrome



# Sinh lý bệnh

- Mảng xơ vữa dễ tổn thương (the vulnerable plaque)
- Huyết khối ĐMV (coronary thrombosis)
- Bệnh nhân dễ tổn thương (the vulnerable patient):
  - multiple sites of plaque rupture
  - ↑ various systemic markers of inflammation
  - ↑ coagulation system activation
- Rối loạn chức năng dẫn mạch của nội mạc
- Các cơ chế thứ cấp làm tăng nhu cầu oxy cơ tim (td: sốt, cường giáp, stress, tăng hoạt giao cảm...)

# Mảnh xơ vữa ổn định so với mảnh xơ vữa không ổn định



TL: De Lemos JA et al. Hurst's The Heart, 13<sup>th</sup> ed 2011, McGraw-Hill. p. 1328-1351

# Các biện pháp điều trị cấp thời HCĐMVC/KSTC

- Điều trị chống TMCB: chẹn bêta, nitrates, ức chế calci (nhóm non-DHP), nicorandil
- Điều trị chống đông
- Chống kết tập tiểu cầu
- Tái lưu thông ĐMV

# Khuyến cáo sử dụng thuốc chống TMCB trên b/n HCĐMVC/KSTC

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Early initiation of beta-blocker treatment is recommended in patients with ongoing ischaemic symptoms and without contraindications.	I	B	119
It is recommended to continue chronic beta-blocker therapy, unless the patient is in Killip class III or higher.	I	B	126
Sublingual or i.v. nitrates are recommended to relieve angina; <sup>d</sup> i.v. treatment is recommended in patients with recurrent angina, uncontrolled hypertension or signs of heart failure.	I	C	
In patients with suspected/confirmed vasospastic angina, calcium channel blockers and nitrates should be considered and beta-blockers avoided.	IIa	B	127

TL: Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of non STEMI. Eur. H. J 2015, doi: 10.1093/eurheartf/ehv 320

i.v. = intravenous.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>References supporting level of evidence.

<sup>d</sup>Should not be administered in patients with recent intake of sildenafil or vardenafil (<24 h) or tadalafil (<48 h).



# Chăm sóc lâu dài sau tái lưu thông ĐMV (1)

	Loại	MCC
Xử trí lâu dài dựa vào lượng giá nguy cơ, bao gồm:		
-Khám lâm sàng	I	C
-ECG	I	B
-TN cận lâm sàng khác	I	B
-HbA1C	I	A
-Mức vận động thể lực và TNGS	I	B
-Siêu âm tim trước và sau BCĐMV	I	C
<b>Siêu âm tim trước và sau nong ĐMV</b>	<b>IIa</b>	<b>C</b>
-Khuyến khích tập thể dục 30-60 phút/ngày	I	A
-Chương trình tập thể dục có kiểm soát/ b/n nguy cơ cao (TD: mới tái lưu thông ĐMV, suy tim)	I	B
-Giảm cân, BMI < 25kg/m <sup>2</sup> , vòng bụng < 94 cm ở nam, < 80cm/nữ	I	B
-Mỗi lần thăm khám, cần khảo sát BMI và vòng bụng	I	B
-Khuyến cáo sử dụng thực phẩm ít thịt, mỡ	I	B

TL: Wijns W et al. ESC/ EACTS Guidelines on Myocardial revascularization. Eur. Heart J 2010; 31: 2501-2555

# Chăm sóc lâu dài sau tái lưu thông ĐMV (2)

	Loại	MCC
-Thay đổi lối sống	I	B
-Mục tiêu LDL-C < 100 mg/dL	I	A
-Bệnh nhân nguy cơ cao, mục tiêu LDL-C < 70 mg/ngày	I	B
Sử dụng omega-3 dưới dạng dầu cá	IIb	B
-Thay đổi lối sống và sử dụng thuốc để huyết áp < 130/80 mmHg	I	A
-Chẹn beta và UCMC: thuốc đầu tiên	I	A
Ngưng thuốc lá nhắc mỗi lần khám	I	B
Bệnh nhân ĐTĐ:	I	B
-HbA1C < 6,5%	I	B
-Giảm tối đa các YTNC khác	I	C
Kiểm tra tâm lý bệnh nhân xem có trầm cảm	I	C
Chủng ngừa cúm mỗi năm	I	B

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>References.

ACE = angiotensin-converting enzyme; BMI = body mass index; CABG = coronary artery bypass grafting; ECG = electrocardiogram; HbA1c = glycated haemoglobin; LDL = low density lipoprotein; PCI = percutaneous coronary intervention.

# Điều trị bằng thuốc lâu dài sau tái tưới máu cơ tim (1)

	Loại	MCC
UCMC liên tục trên b/n có PXTM $\leq 40\%$ và cho b/n có THA, ĐTD hoặc bệnh thận mạn (trừ phi có chống chỉ định)	I	A
UCMC cho tất cả b/n, trừ phi có chống chỉ định	Ila	A
Chẹn thụ thể AG II/bệnh nhân không dung nạp UCMC và có suy tim hoặc NMCT kèm PXTM $\leq 40\%$	I	A
Chẹn thụ thể AG II/tất cả bệnh nhân không dung nạp UCMC	Ila	A

TL: Wijns W et al. ESC/ EACTS Guidelines on Myocardial revascularization. Eur. Heart J 2010; 31: 2501-2555

# Điều trị bằng thuốc lâu dài sau tái tưới máu cơ tim (2)

	Loại	MCC
Chẹn beta cho tất cả b/n sau NMCT hoặc HCĐMVC hoặc rối loạn chức năng thất trái (trừ phi có CCĐ)	I	A
Thuốc giảm lipid máu liều cao tất cả bệnh nhân bất kể mức lipid (trừ phi có CCĐ)	I	A
Cân nhắc sử dụng fibrates và omega-3 (1g/ngày) phối hợp với statin hoặc ở b/n không dung nạp được statin	IIa	B
Cân nhắc sử dụng niacin nhằm tăng HDL-C	IIb	B

<sup>a</sup>Class of recommendation.

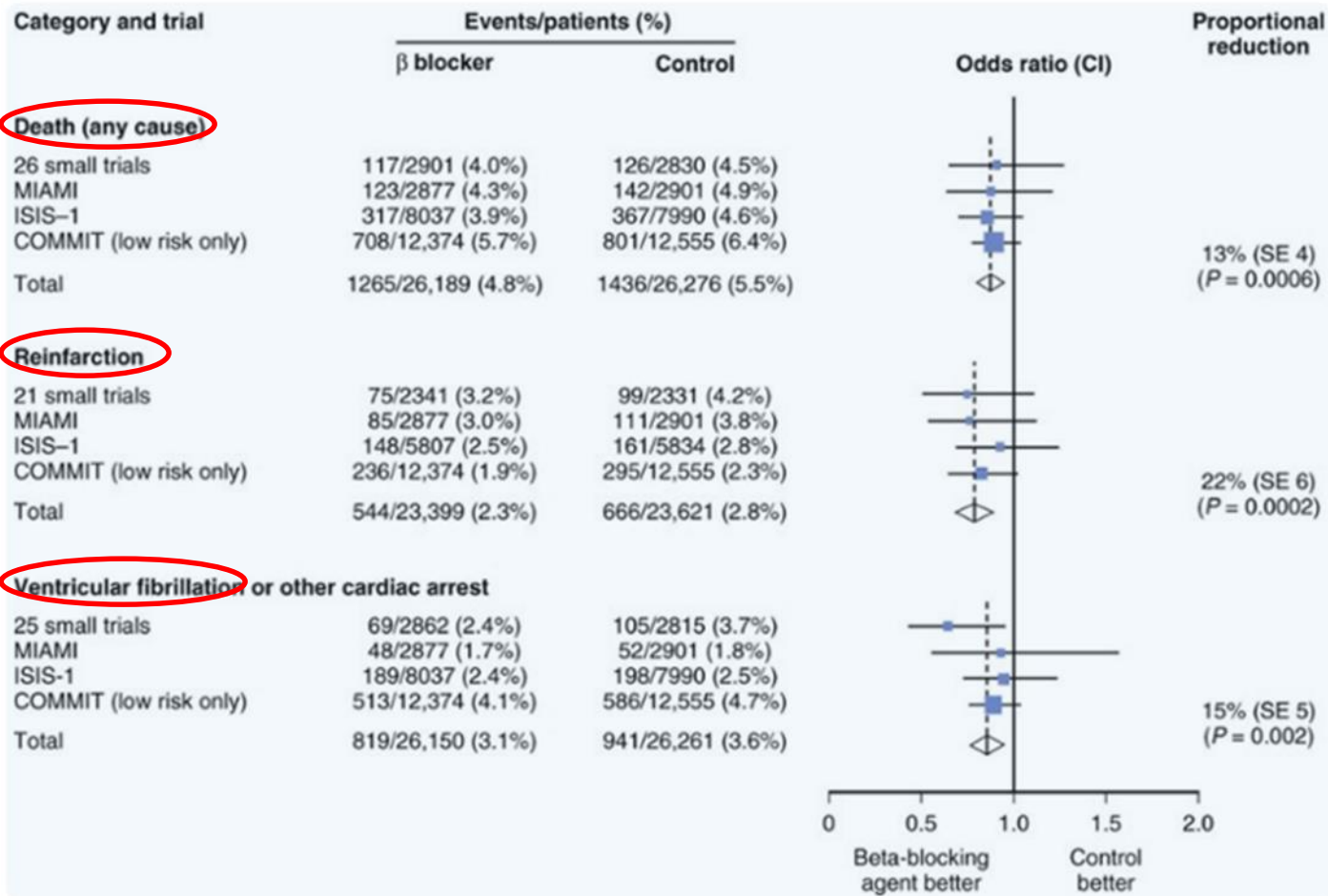
<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>References.

ACE = angiotensin-converting enzyme; ACS = acute coronary syndrome; CKD = chronic kidney disease; HDL = high density lipoprotein; HF = heart failure; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction.

TL: Wijns W et al. ESC/ EACTS Guidelines on Myocardial revascularization. Eur. Heart J 2010; 31: 2501-2555

# Nghiên cứu gộp về hiệu quả của chẹn beta/NMCT cấp



# Khuyến cáo về chẹn beta/NMCTC/STCL (1)

RECOMMENDATION	COR	LOE
<p><b>Oral beta blockers</b> should be initiated in the first 24 hours in patients with STEMI who <u>do not have any of the following</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Signs of heart failure or evidence of a low-output state</li><li>Increased risk for cardiogenic shock*:<ul style="list-style-type: none"><li>Age &gt; 70 years</li><li>Systolic blood pressure &lt;120 mm Hg</li><li>Sinus tachycardia &gt;110 beats/min or heart rate &lt;60 beats/min</li><li>Increased time since the onset of symptoms of STEMI</li></ul></li><li>Other contraindications to use of oral beta blockers:<ul style="list-style-type: none"><li>PR interval longer than 0.24 second</li><li>Second- or third-degree heart block</li><li>Active asthma or reactive airways disease</li></ul></li></ul>	I	B

TL: Mega JL, Morrow DA. Braunwald's Heart Disease, 10<sup>th</sup> ed, 2015, Elsevier Saunders, p 1095-1147

# Khuyến cáo về chẹn beta/NMCTC/STCL (2)

Beta blockers should be continued <b>during and after hospitalization</b> for all patients with STEMI and no contraindications to their use.	I	B
Patients with initial contraindications to the use of beta blockers in the first 24 hours after STEMI should be reevaluated to determine their subsequent eligibility.	I	C
It is reasonable to administer IV beta blockers at initial encounter to patients with STEMI and no contraindications to their use who are hypertensive or have ongoing ischemia.	IIa	B
COR = class of recommendation; LOE = level of evidence.		

## Association of beta blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with STEMI undergoing PCI: The KAMIR registry (Korean Acute Myocardial Infarction Registry)

- 11/2005- 9/2010: 20344 b/n; 8510 STEM được PCI
- Tiến cứu, đa trung tâm, toàn quốc
- Tiêu chí chính: tử vong mọi nguyên nhân/ theo dõi: 367 ngày
- Kết quả:
  - Tử vong 2.1% nhóm có chẹn beta/ ra viện
  - Tử vong 3.6% nhóm không chẹn beta/ ra viện ( $p < 0.001$ )



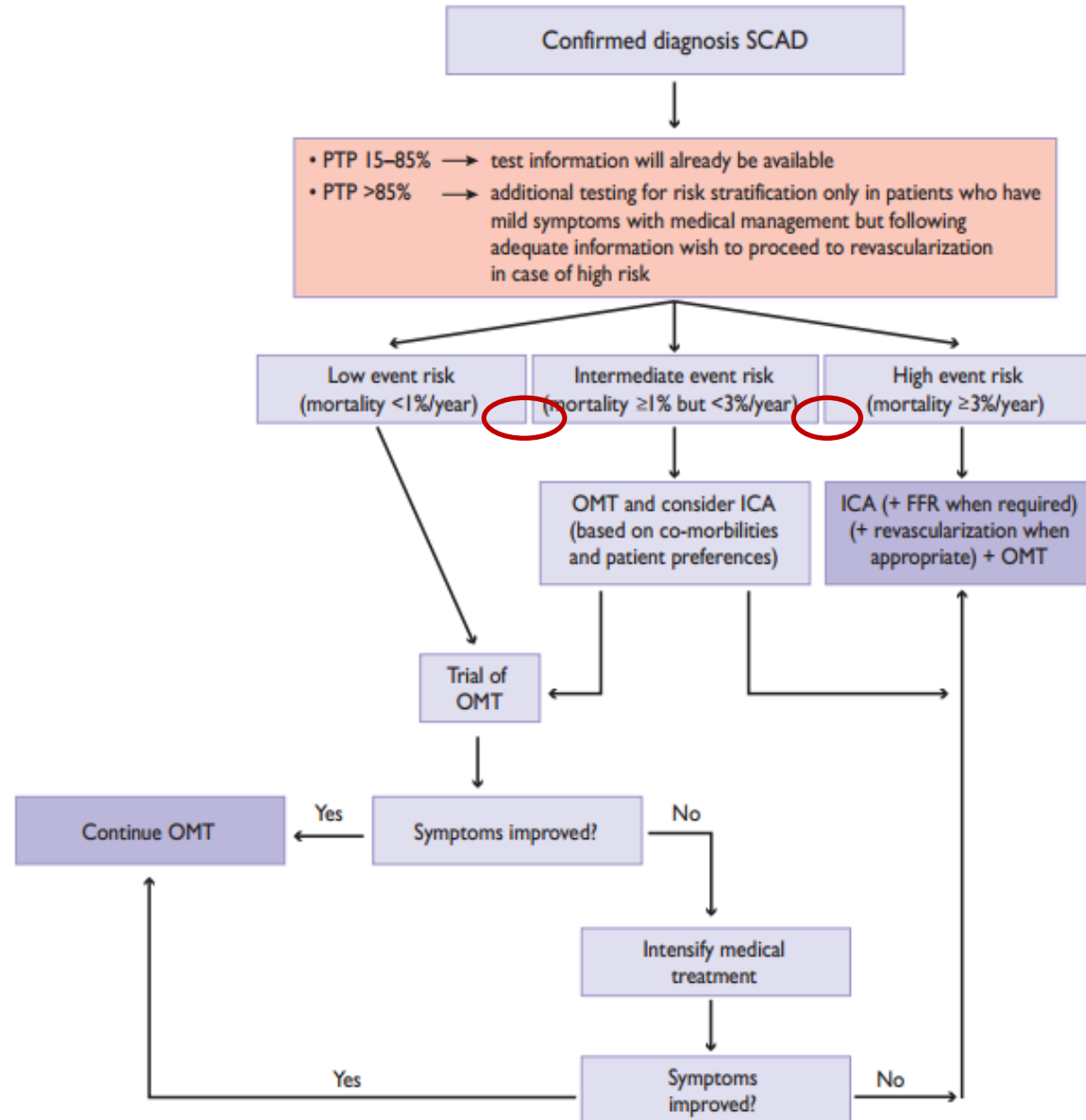
# Bệnh tim thiếu máu cục bộ ổn định: còn vai trò của thuốc chẹn beta?

# Các điểm chính của bệnh ĐMV ổn định

TL: Montalescot G, Sechtem U et al.  
2013 ESC Guidelines on the  
management of stable coronary  
artery disease. Eur. H. Journal  
(2013): 34, 2949-3003

<b>Pathogenesis</b>
Stable anatomical <b>atherosclerotic and/or functional alterations</b> of epicardial vessels and/or <b>microcirculation</b>
<b>Natural history</b>
Stable symptomatic or asymptomatic phases which may be interrupted by ACS
<b>Mechanisms of myocardial ischaemia</b>
Fixed or dynamic <b>stenoses</b> of epicardial coronary arteries;
<b>Microvascular</b> dysfunction;
Focal or diffuse epicardial <b>coronary spasm</b> ;
The above mechanisms may overlap in the same patient and change over time.
<b>Clinical presentations</b>
Effort induced angina caused by: <ul style="list-style-type: none"><li>• epicardial stenoses;</li><li>• microvascular dysfunction;</li><li>• vasoconstriction at the site of dynamic stenosis;</li><li>• <b>combination</b> of the above.</li></ul>
Rest angina caused by: <ul style="list-style-type: none"><li>• Vasospasm (focal or diffuse)</li><li>• epicardial focal;</li><li>• epicardial diffuse;</li><li>• microvascular;</li><li>• combination of the above.</li></ul>
Asymptomatic: <ul style="list-style-type: none"><li>• because of lack of ischaemia and/or of LV dysfunction;</li><li>• despite ischaemia and/or LV dysfunction.</li></ul>
<b>Ischaemic cardiomyopathy</b>

# Xử trí bệnh nhân BĐMV ổn định dựa trên nguy cơ



PTP (Pre-test Probability): Khả năng bị ĐMV trước trắc nghiệm  
OMT (Optical Medical Treatment): Điều trị nội tối ưu  
ICA (Invasive Coronary Angiography): Chụp ĐMV xâm nhập

TL: Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur. H. Journal (2013); 34, 2949-3003

# Chế độ dinh dưỡng

- Saturated fatty acids to account for <10% of total energy intake, through replacement by polyunsaturated fatty acids.
- Trans unsaturated fatty acids <1% of total energy intake.
- <5 g of salt per day.
- 30–45 g of fibre per day, from wholegrain products, fruits and vegetables.
- 200 g of fruit per day (2–3 servings).
- 200 g of vegetables per day (2–3 servings).
- Fish at least twice a week, one being oily fish.
- Consumption of alcoholic beverages should be limited to 2 glasses per day (20 g/day of alcohol) for men and 1 glass per day (10 g/day of alcohol) for non-pregnant women.

TL: Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur. H. Journal (2013): 34, 2949-3003

# Điều trị các yếu tố nguy cơ

- Thay đổi lối sống: ngưng thuốc lá, chế độ dinh dưỡng, tập thể dục, giảm cân
- Điều trị rối loạn lipid
- Kiểm soát huyết áp
- Kiểm soát đường máu
- Hồi phục chức năng tim
- Chủng ngừa cúm

# Điều trị bằng thuốc chống thiếu máu cục bộ: tác dụng phụ chính, chống chỉ định, tương tác thuốc

Drug class	Side effects <sup>a</sup>	Contraindications	DDI	Precautions
Short-acting and long-acting nitrates <sup>29</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache</li> <li>• Flushing</li> <li>• Hypotension</li> <li>• Syncope and postural hypotension</li> <li>• Reflex tachycardia</li> <li>• Methaemoglobinaemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertrophic obstructive cardiomyopathy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PDE5 inhibitors (sildenafil or similar agents)</li> <li>• <math>\alpha</math>-adrenergic blockers</li> <li>• CCBs</li> </ul>	-
$\beta$ -blockers <sup>29, 293, 302,b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue, depression<sup>304</sup></li> <li>• Bradycardia</li> <li>• Heart block</li> <li>• Bronchospasm</li> <li>• Peripheral vasoconstriction</li> <li>• Postural hypotension</li> <li>• Impotence</li> <li>• Hypoglycaemia/mask hypoglycaemia signs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low heart rate or heart conduction disorder</li> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Asthma</li> <li>• COPD caution; may use cardioselective <math>\beta</math>-blockers if fully treated by inhaled steroids and long-acting <math>\beta</math>-agonists<sup>330</sup></li> <li>• Severe peripheral vascular disease</li> <li>• Decompensated heart failure</li> <li>• Vasospastic angina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heart-rate lowering CCB</li> <li>• Sinus-node or AV conduction depressors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetics</li> <li>• COPD<sup>330</sup></li> </ul>
CCBs: heart-rate lowering <sup>303, 304</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradycardia</li> <li>• Heart conduction defect</li> <li>• Low ejection fraction</li> <li>• Constipation</li> <li>• Gingival hyperplasia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low heart rate or heart rhythm disorder</li> <li>• Sick sinus syndrome</li> <li>• Congestive heart failure</li> <li>• Low BP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiodepressant (<math>\beta</math>-blockers, flecainide)</li> <li>• CYP3A4 substrates</li> </ul>	-
CCBs: Dihydropyridines <sup>27, 305, 331</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache</li> <li>• Ankle swelling</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Flushing</li> <li>• Reflex tachycardia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Severe aortic stenosis</li> <li>• Obstructive cardiomyopathy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP3A4 substrates</li> </ul>	-
Ivabradine <sup>307</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visual disturbances</li> <li>• Headache, dizziness</li> <li>• Bradycardia</li> <li>• Atrial fibrillation</li> <li>• Heart block</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low heart rate or heart rhythm disorder</li> <li>• Allergy</li> <li>• Severe hepatic disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QTc prolonging drugs</li> <li>• Macrolide antibiotics</li> <li>• Anti-HIV</li> <li>• Anti-fungal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt;75 years</li> <li>• Severe renal failure</li> </ul>

# Điều trị bằng thuốc chống thiếu máu cục bộ: tác dụng phụ chính, chống chỉ định, tương tác thuốc (2)

Nicorandil <sup>177</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache</li> <li>• Flushing</li> <li>• Dizziness, weakness</li> <li>• Nausea</li> <li>• Hypotension</li> <li>• Oral, anal, gastrointestinal ulceration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiogenic shock</li> <li>• Heart failure</li> <li>• Low blood pressure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PDE5 inhibitors (Sildenafil or similar agents)</li> </ul>	-
Trimetazidine <sup>315, 316</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastric discomfort</li> <li>• Nausea</li> <li>• Headache</li> <li>• Movement disorders</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergy</li> <li>• Parkinson disease</li> <li>• Tremors and movement disorders</li> <li>• Severe renal impairment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• None reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate renal impairment</li> <li>• Elderly</li> </ul>
Ranolazine <sup>317,218, 318</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dizziness</li> <li>• Constipation</li> <li>• Nausea</li> <li>• QT prolongation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liver cirrhosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP450 substrates (digoxin, simvastatin, cyclosporine)</li> <li>• QTc prolonging drugs</li> </ul>	-
Allopurinol <sup>323</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash</li> <li>• Gastric discomfort</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensitivity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Mercaptopurine / Azathioprine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe renal failure</li> </ul>

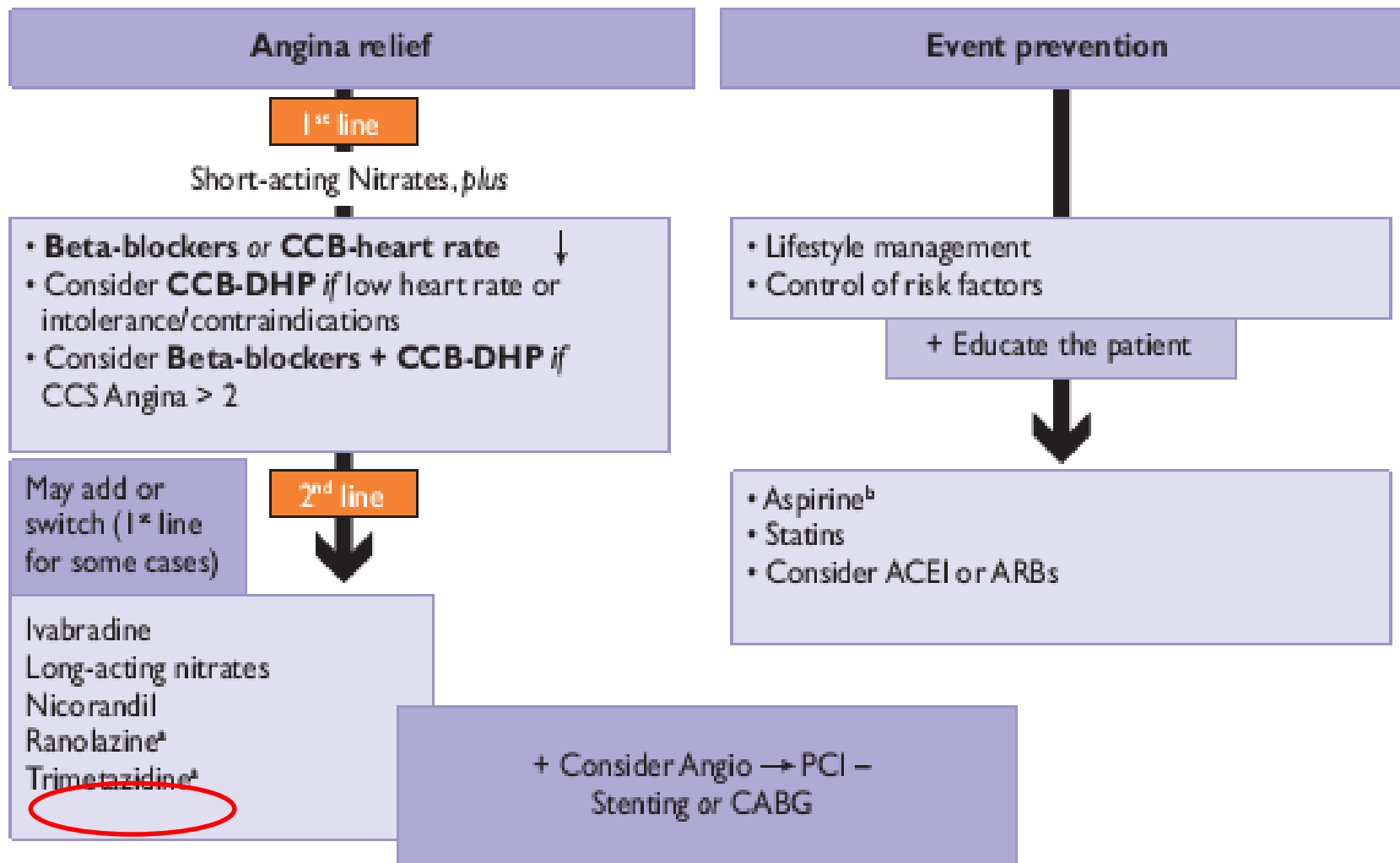
AV = atrioventricular; CCBs = calcium channel blockers; CHF = congestive heart failure; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; DDI= Drug-Drug Interactions; HIV = Human Immunodeficiency Virus; PDE5 = phosphodiesterase type 5.

<sup>a</sup> Very frequent or frequent; may vary according to specific drugs within the therapeutic class.

<sup>b</sup> Atenolol, metoprolol CR, bisoprolol, carvedilol.

TL: Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur. H. Journal (2013): 34, 2949-3003

# Điều trị nội bệnh nhân BĐMV ổn định



TL: Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur. H. Journal (2013): 34, 2949-3003



# Điều trị bệnh nhân đau thắt ngực do vi mạch



Pham  
Nguyen  
Vinh

Xanthine derivatives:  
aminophylline/ theophylline

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
It is recommended that all patients receive secondary prevention medications including aspirin and statins.	I	B	371
β-blockers are recommended as a first line treatment.	I	B	372
Calcium antagonists are recommended if β-blockers do not achieve sufficient symptomatic benefit or are not tolerated.	I	B	367
ACE inhibitors or nicorandil may be considered in patients with refractory symptoms.	IIb	B	368
Xanthine derivatives or non-pharmacological treatments such as neurostimulatory techniques may be considered in patients with symptoms refractory to the above listed drugs.	IIb	B	373–375

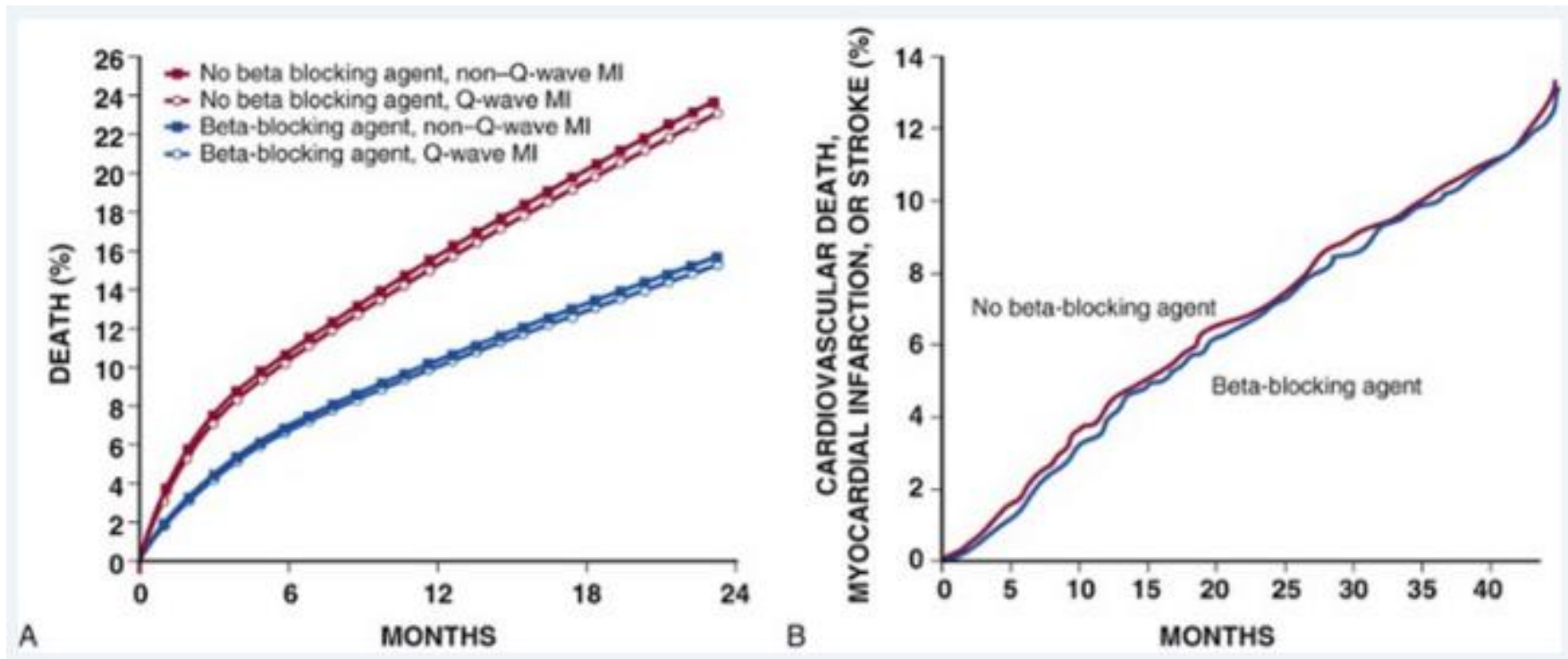
ACE = angiotensin converting enzyme.

<sup>a</sup> Class of recommendation.

<sup>b</sup> Level of evidence.

<sup>c</sup> Reference(s) supporting levels of evidence.

# Nghiên cứu chứng minh vai trò của chẹn beta trong BTTMCBOĐ và sau NMCT

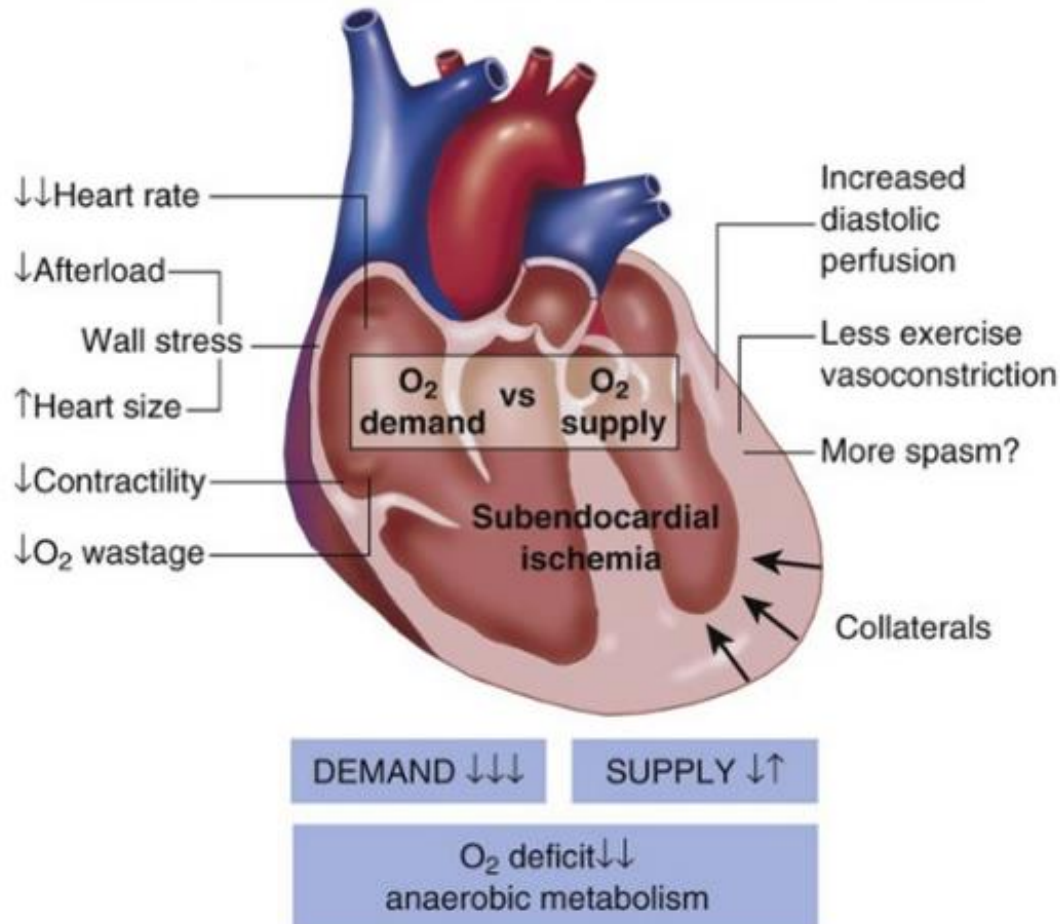


- A: chẹn beta sau NMCT: giảm tử vong
- B: nghiên cứu quan sát, theo dõi dọc REACH/2012 bn p. 0.31 giữa nhóm chẹn beta và không chẹn beta trên b/n BT/TMCB/ÔĐ

TL: Morrow DA, Boden W.E. Braunwald's Heart Disease, 10<sup>th</sup> ed, 2015. Elsevier Saunders, p 1182-1231

# Hiệu quả của chẹn beta/tim thiếu máu cục bộ

## BETA BLOCKADE EFFECTS ON ISCHEMIC HEART



TL: Morrow DA, Boden W.E. Braunwald's Heart Disease, 10<sup>th</sup> ed, 2015. Elsevier Saunders, p 1182-1231

# Các bệnh nhân nên sử dụng chẹn beta điều trị đau thắt ngực

## Ideal Candidates

- Prominent relationship of physical activity to attacks of angina
- Coexistent hypertension
- History of supraventricular or ventricular arrhythmias
- Previous MI
- LV systolic dysfunction
- Mild to moderate heart failure symptoms (NYHA functional classes II, III)
- Prominent anxiety state

# Các bệnh nhân không nên sử dụng chẹn beta/ đau thắt ngực

## Poor Candidates

Asthma or reversible airway component in patients with chronic lung disease  
Severe LV dysfunction with severe heart failure symptoms (NYHA functional class IV)  
History of severe depression  
Raynaud phenomenon  
Symptomatic peripheral vascular disease  
Severe bradycardia or heart block  
Brittle diabetes

# Kết luận

- Chẹn beta:
  - Thuốc thiết yếu trong HC/ĐMVC
  - Trong giai đoạn cấp, nằm viện và phòng ngừa thứ cấp: giảm tử vong
- Bệnh tim TMCB/ÔĐ:
  - Chẹn beta giúp giảm TMCB
  - Cải thiện chất lượng cuộc sống
  - Điều trị loạn nhịp tim