



VAI TRÒ CỦA THUỐC CHẸN BETA TRONG BỆNH TIM MẠCH: HIỆU QUẢ CỦA GIẢM TẦN SỐ TIM

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



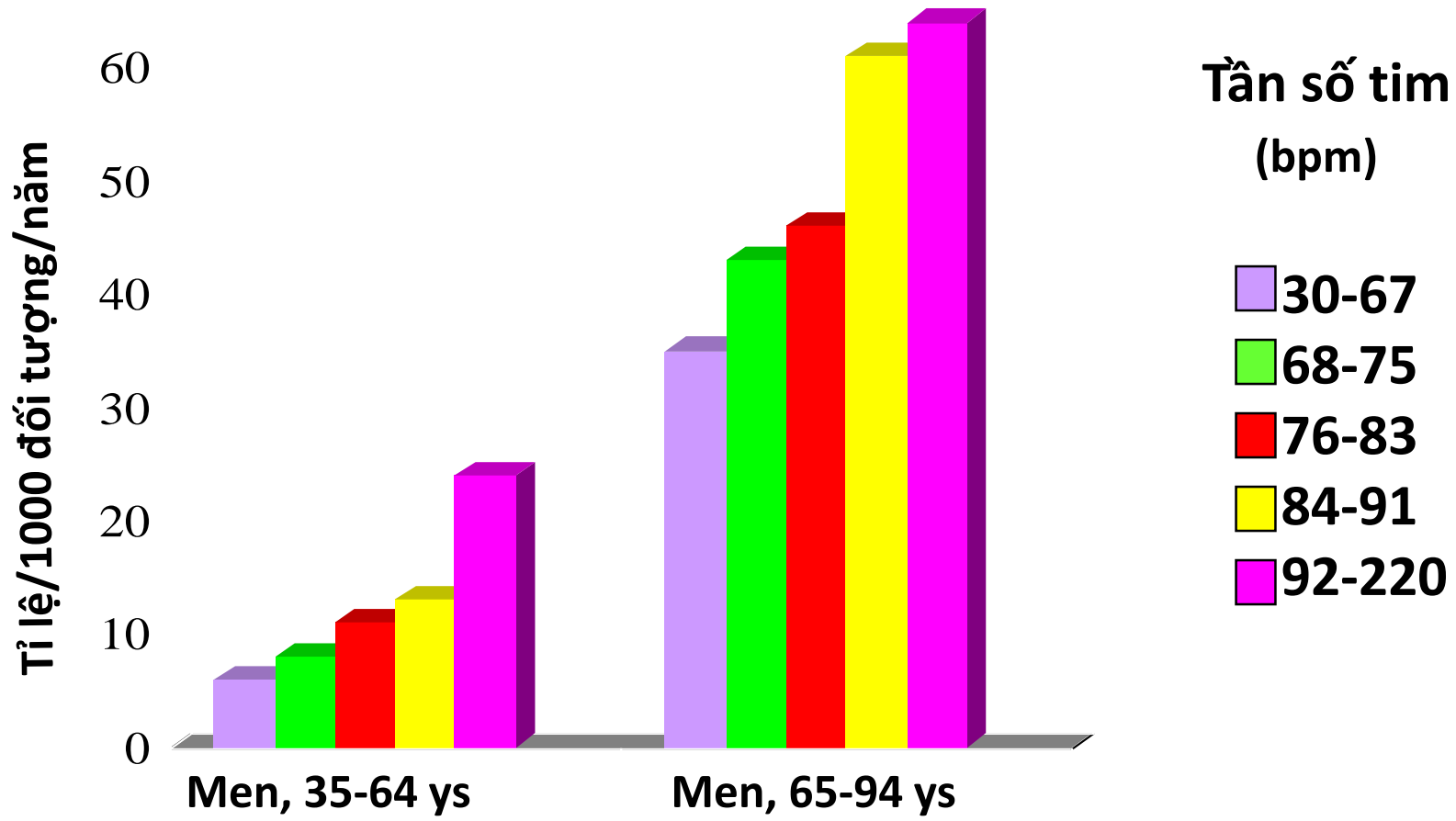
Các bệnh TM có thể sử dụng chẹn beta

- THA
- Suy tim
- Bệnh ĐMV cấp
- Bệnh ĐMV mạn
- Bệnh ĐM chủ
- Bệnh van tim
- Loạn nhịp tim
- Bệnh cơ tim phì đại
- Điều trị phòng ngừa trong kỳ chu phẫu của phẫu thuật ngoài tim
- Tim nhanh nhịp xoang không phù hợp
(Inappropriate sinus tachycardia)

Tăng tần số tim là yếu tố nguy cơ tim mạch?

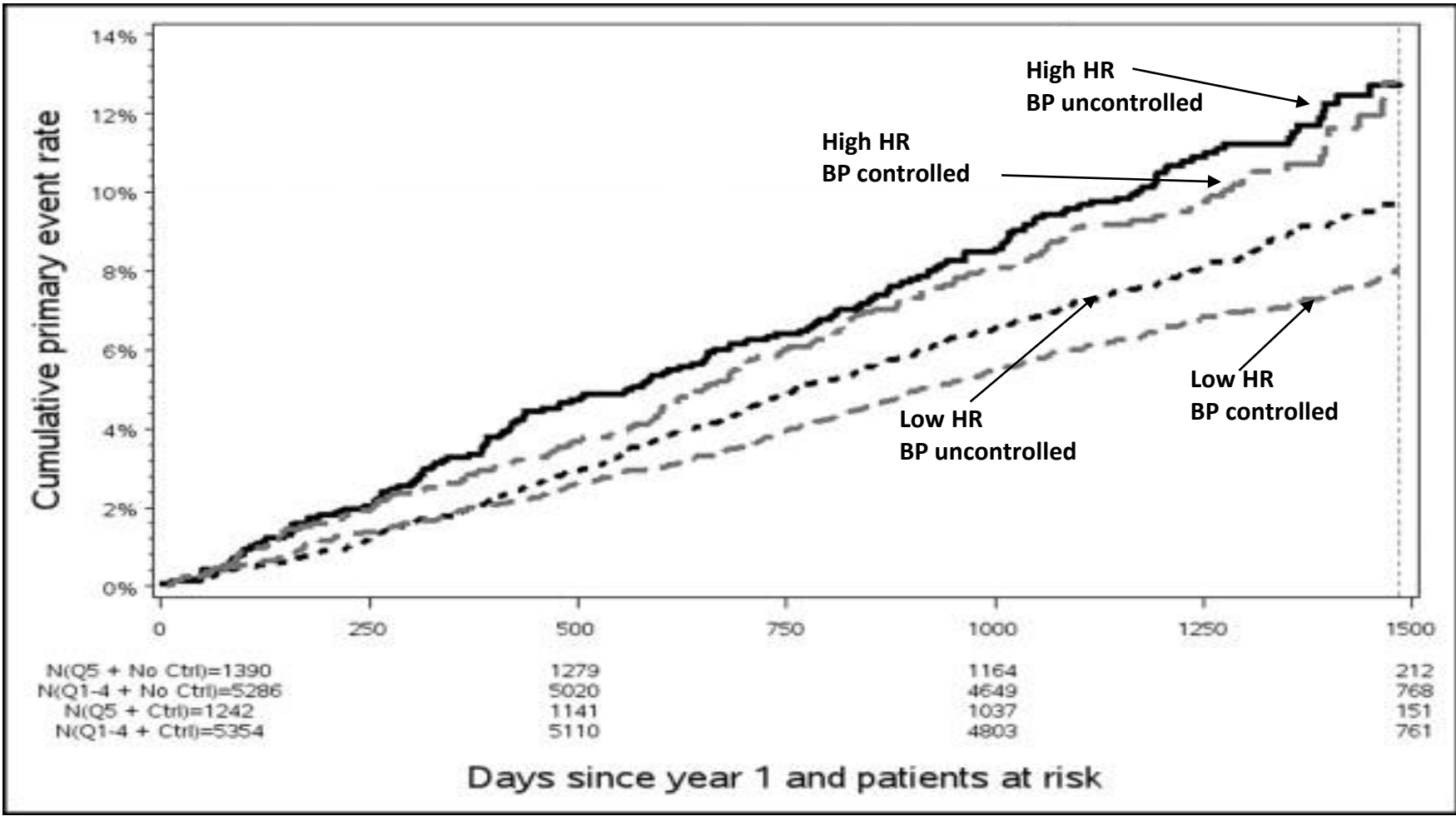
Tần số tim và tử vong do mọi nguyên nhân

Nghiên cứu Framingham

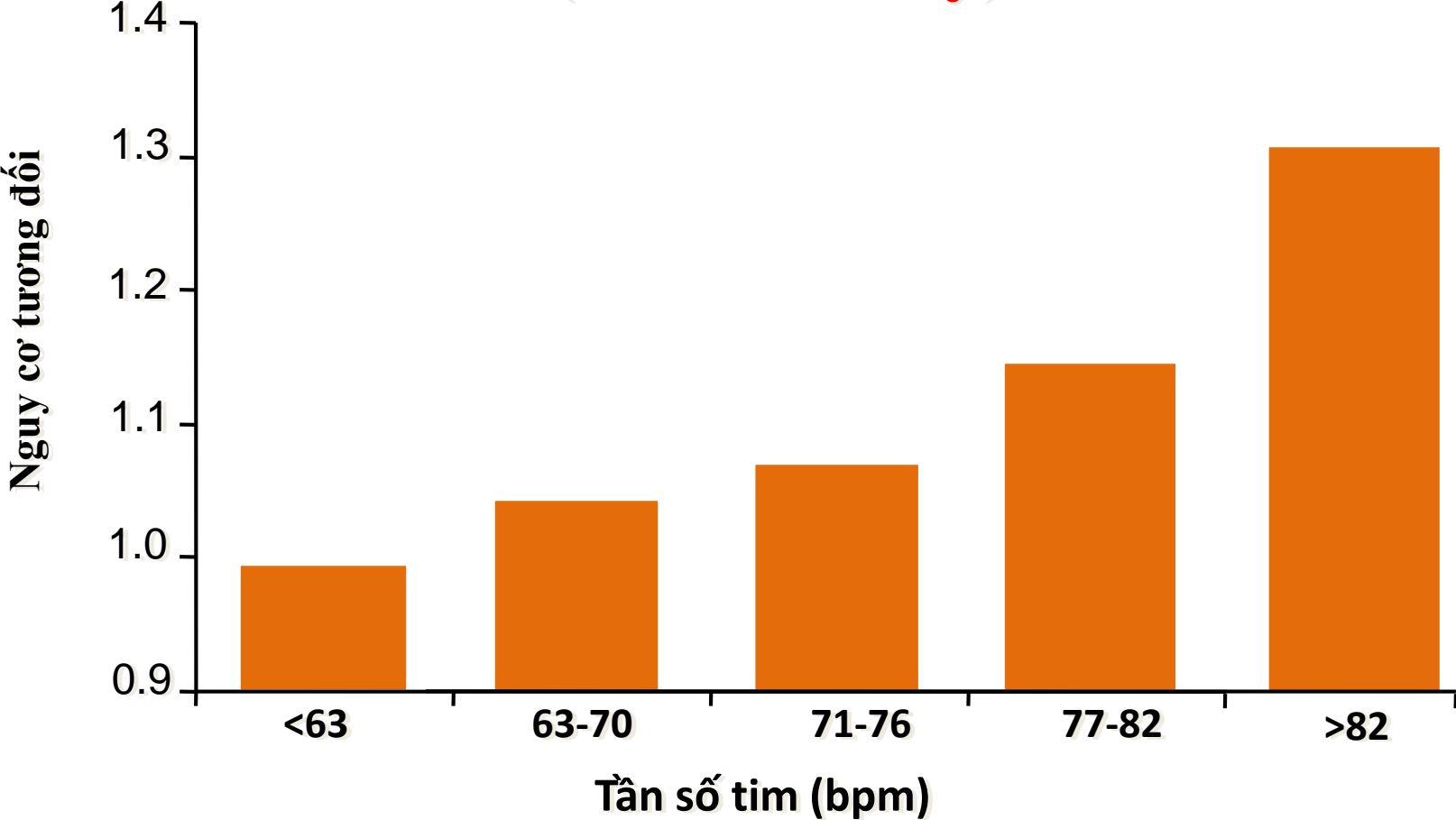


Kannel WB et al 1987;113:1489

Đường Kaplan-Meier của các tiêu chí gộp chính ở bệnh nhân THA có nguy cơ cao phân loại theo tần số tim và mức kiểm soát huyết áp. Thử nghiệm VALUE



Tần số tim và tử vong tim mạch ở 24,913 bệnh nhân bệnh mạch vành mạn tính (CASS Study)



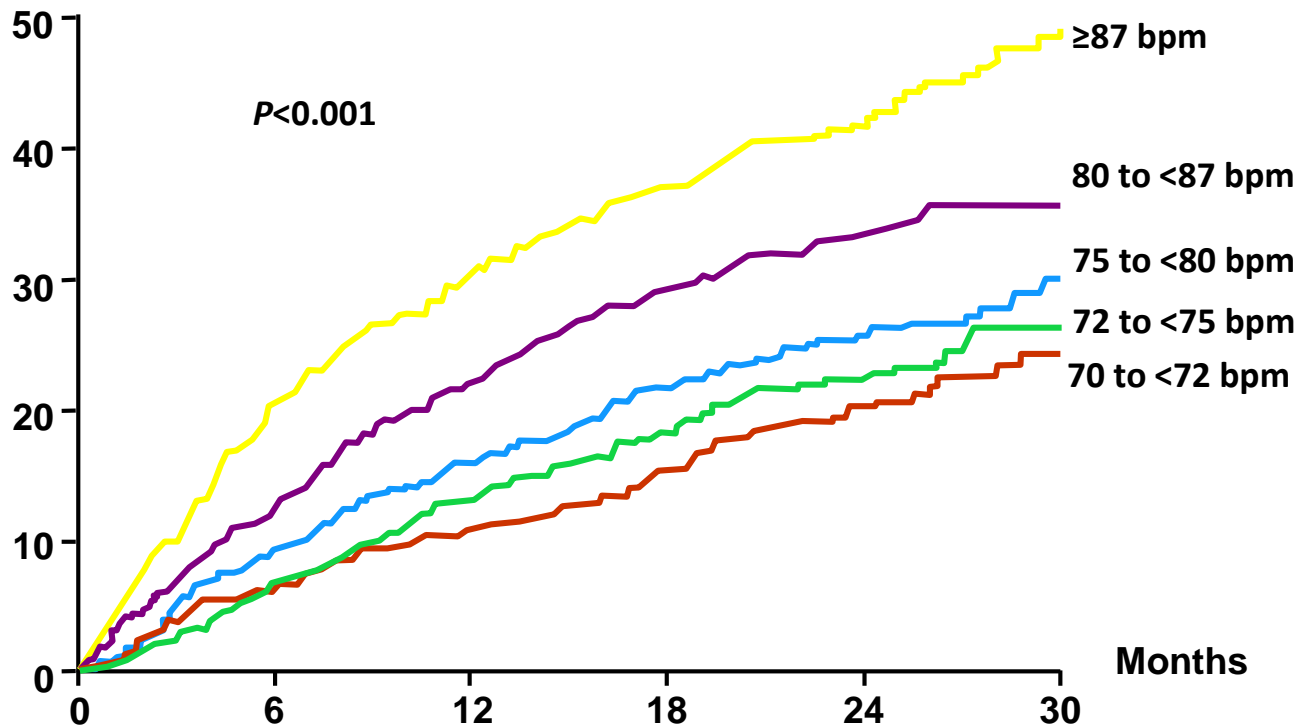
Adapted from Diaz A et al., Eur Heart J 2005;26:967



Tần số tim là yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân suy tim: nghiên cứu SHIFT

Dữ liệu từ nhánh giả dược của nghiên cứu SHIFT; 3264 bệnh nhân suy tim

Bệnh nhân tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim nặng lên (%)



Tăng nguy cơ 3% cho mỗi sự tăng TST 1 ck/ph, tăng 16% cho tăng 5 ck/ph

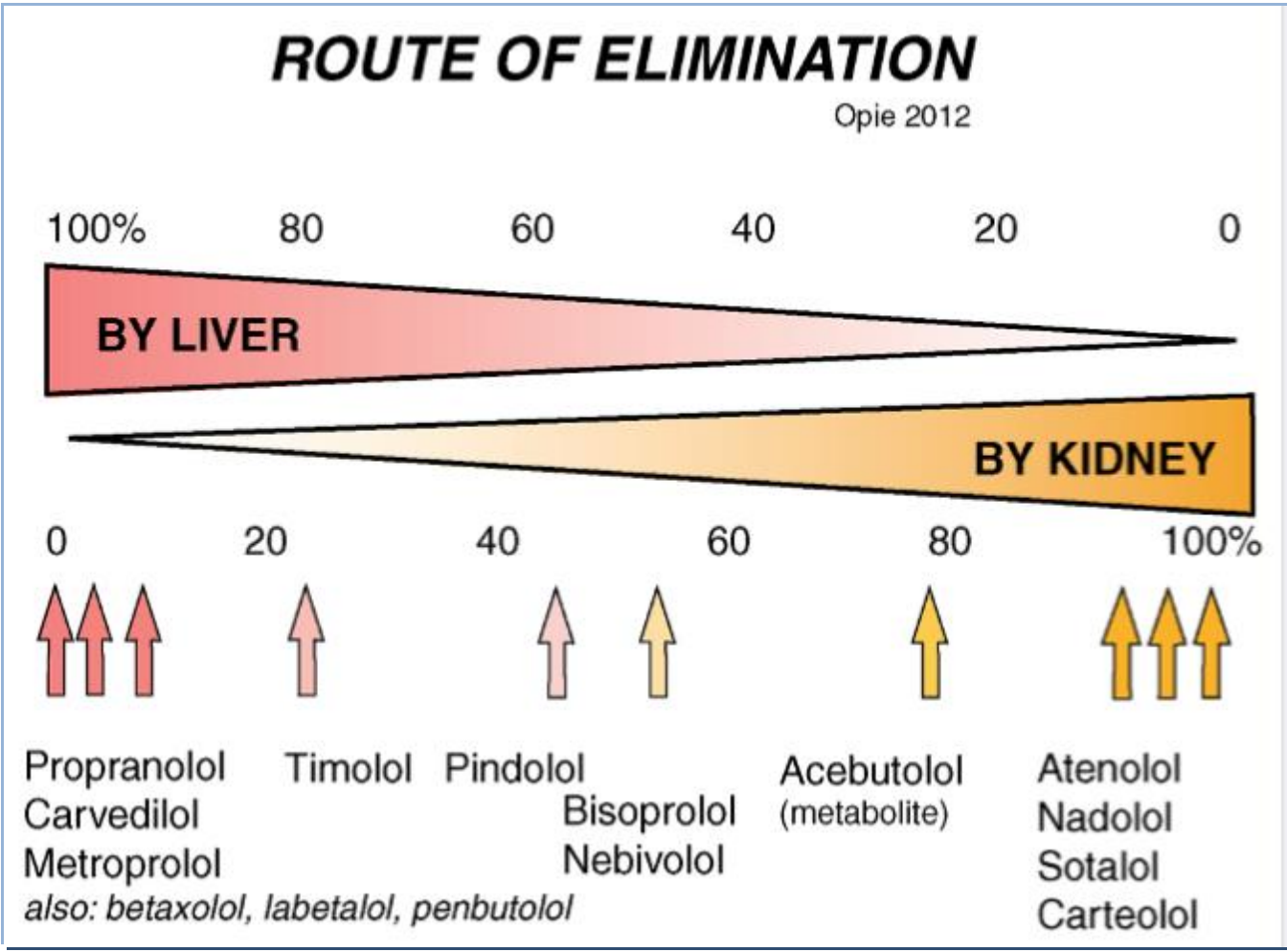


Böhm M et al. *Lancet* 2010;376(9744):886-94

Ba thế hệ thuốc chẹn beta

- Thế hệ 1 : không chọn lọc. TD : propranolol
- Thế hệ 2 : chọn lọc beta 1 (liều thấp). TD : acebutolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol
- Thế hệ 3 : có tính dẫn mạch
 - Qua phóng thích nitric oxid (NO).
TD : nebivolol, carvedilol
 - Qua tác dụng chẹn alpha.
TD : labetalol, carvedilol

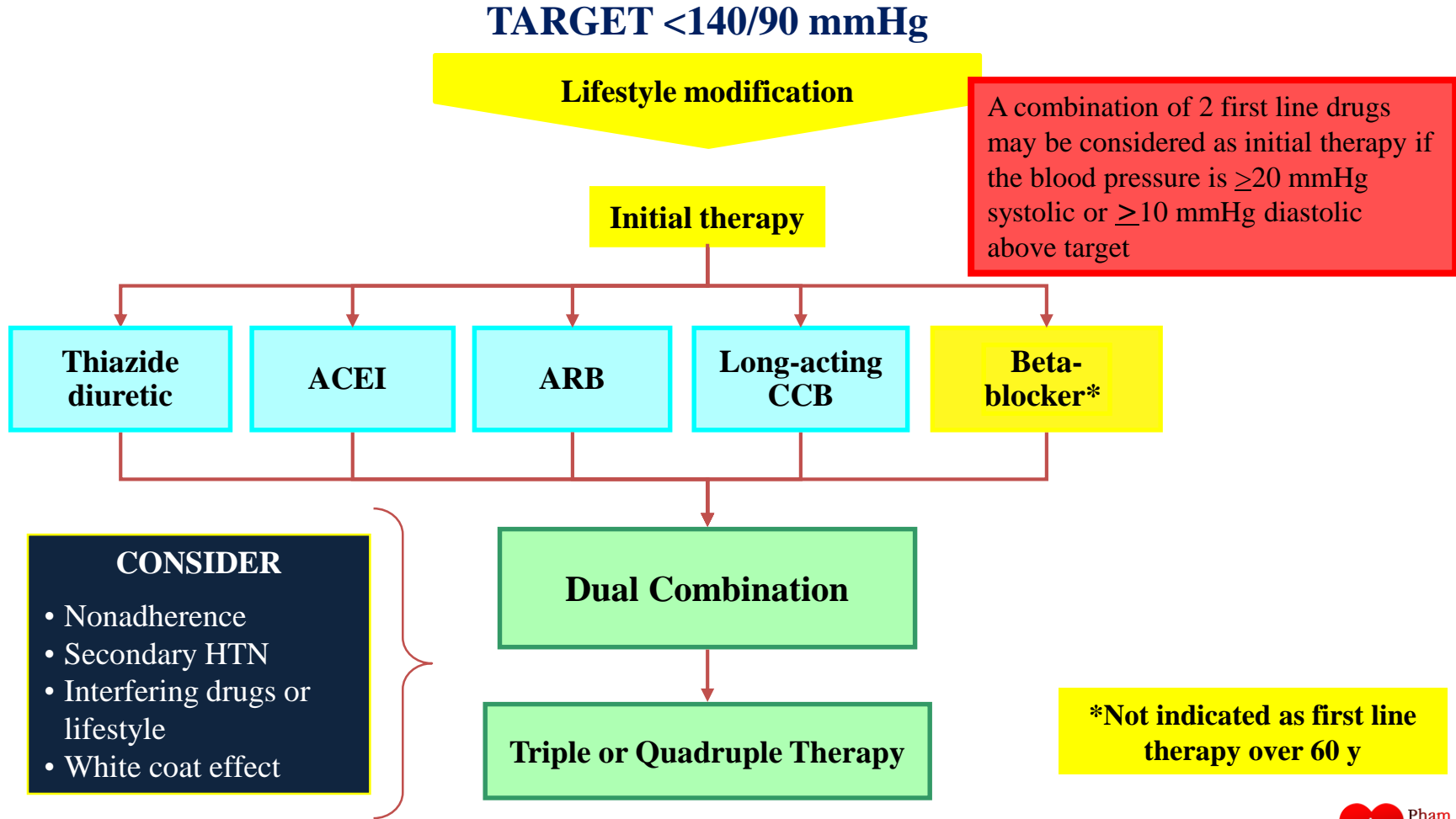
Đường thải trừ các chẹn beta



TL: Opie HL, Gersh BJ. Drugs for the Heart, Elsevier Saunders, 2013, 8th ed, p 1-37

Khi nào chẹn beta là lựa chọn đầu tiên trong điều trị THA?

Điều trị tăng huyết áp không có chỉ định bắt buộc



TL: 2015 Canadian Hypertension Education Program (CHEP)



Chiến lược điều trị và lựa chọn thuốc

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Diuretics (thiazides, chlorthalidone and indapamide), beta-blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers are all suitable and recommended for the initiation and maintenance of antihypertensive treatment, either as monotherapy or in some combinations with each other.	I	A	284, 332

TL: Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart. J doi: 10.1093/euroheartj/ eht 151

Các thuốc hạ huyết áp ưu tiên theo tình trạng bệnh

Thiazide diuretics

- Isolated systolic hypertension (elderly)
- Heart failure
- Hypertension in blacks

Beta-blockers

- Angina pectoris
- Post-myocardial infarction
- Heart failure
- Tachyarrhythmias
- Glaucoma
- Pregnancy

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

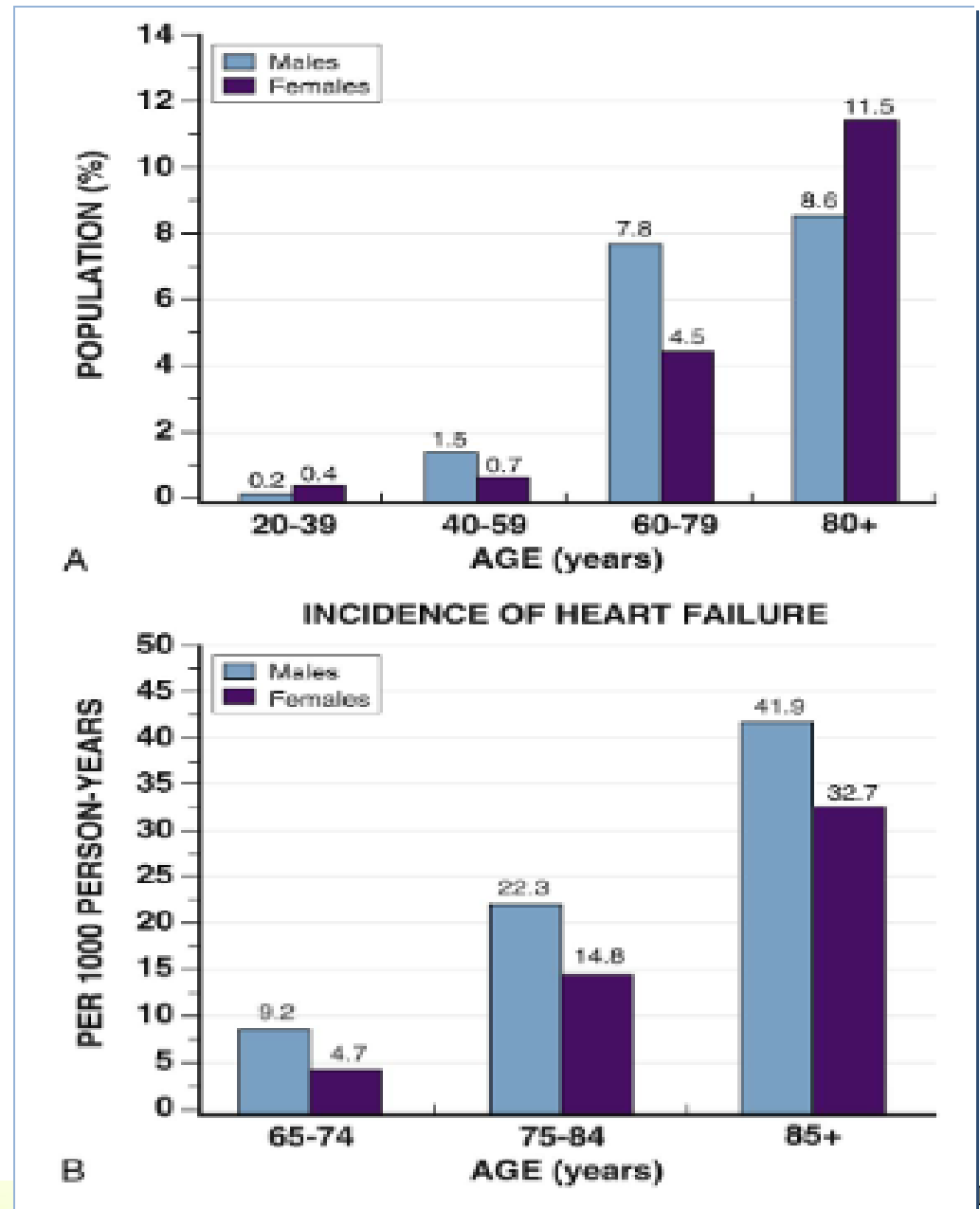
Tần suất suy tim

- Thế giới: 23 triệu người lớn
- Hoa Kỳ:
 - 5.1 triệu người ≥ 20 tuổi
 - Năm 2030: tần suất tăng 25%



Pham
Nguyen
Vinh

TL: Mann LD. In Braunwald's Heart Disease, 2015, 10th ed, Elsevier- Saunders, p 512-540



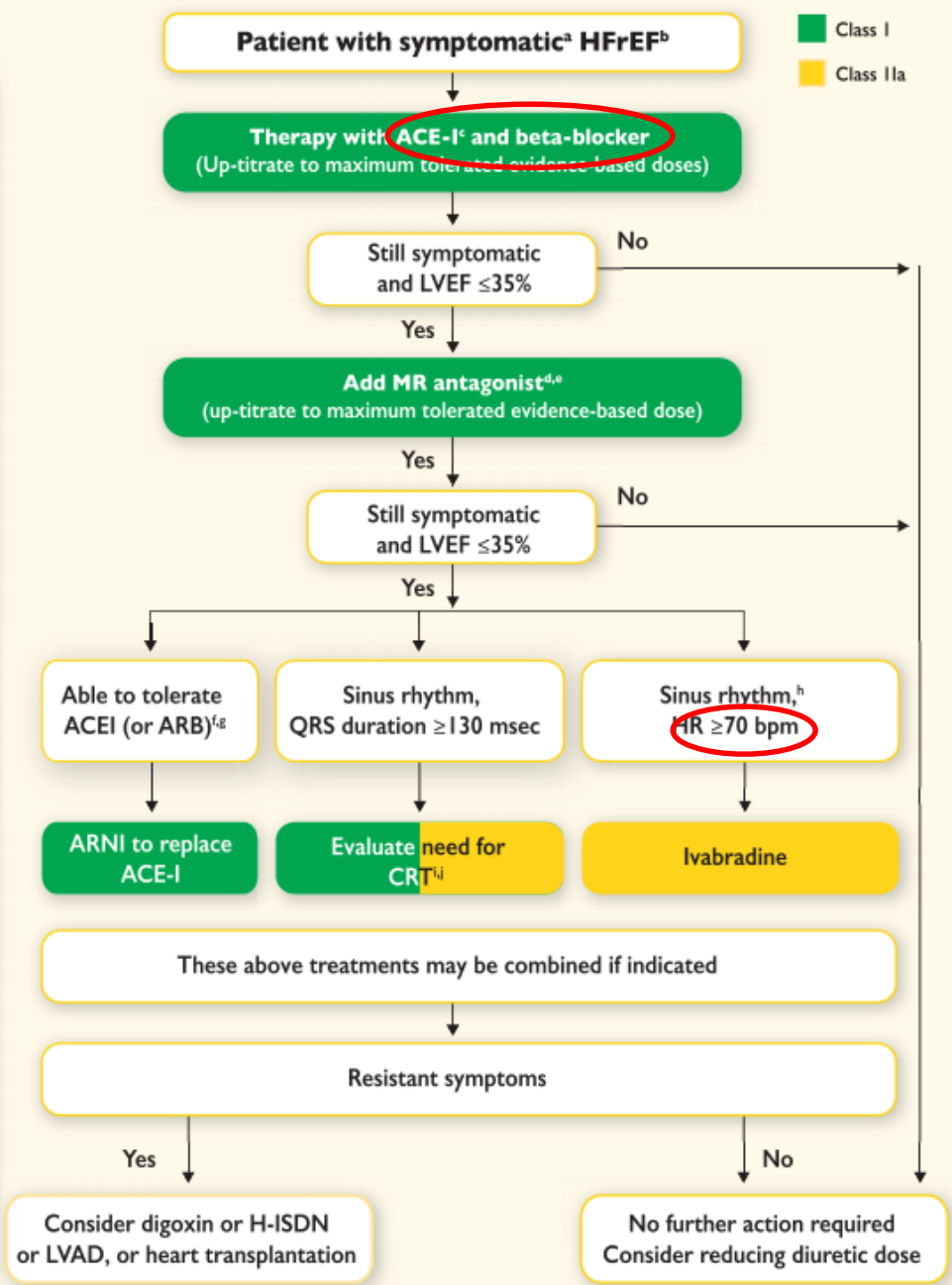
Quy trình điều trị suy tim có t/c cơ năng kèm PXTM giảm



Pham
Nguyen
Vinh

TL: Ponikowski P. 2016 ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. H. J, May 20, 2016

Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion
If LVEF $\leq 35\%$ despite OMT or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD



Các thuốc được chứng minh kéo dài đời sống/ST PXTM giảm

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; b.i.d. = bis in die (twice daily); MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; o.d. = omne in die (once daily); t.i.d. = ter in die (three times a day).

^aIndicates an ACE-I where the dosing target is derived from post-myocardial infarction trials.

^bIndicates drugs where a higher dose has been shown to reduce morbidity/mortality compared with a lower dose of the same drug, but there is no substantive randomized, placebo-controlled trial and the optimum dose is uncertain.

^cIndicates a treatment not shown to reduce cardiovascular or all-cause mortality in patients with heart failure (or shown to be non-inferior to a treatment that does).

^dA maximum dose of 50 mg twice daily can be administered to patients weighing over 85 kg.

TL: Ponikowski P. 2016 ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. H. J, May 20, 2016

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

Các thuốc khác được sử dụng điều trị suy tim PXTM giảm kèm NYHA II- IV

If-channel inhibitor			
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF \leq 35%, in sinus rhythm and a resting heart rate \geq 70 bpm despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIa	B	180
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF \leq 35%, in sinus rhythm and a resting heart rate \geq 70 bpm who are unable to tolerate or have contra-indications for a beta-blocker. Patients should also receive an ACE-I (or ARB) and an MRA (or ARB).	IIa	C	181
ARB			
An ARB is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients unable to tolerate an ACE-I (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).	I	B	182
An ARB may be considered to reduce the risk of HF hospitalization and death in patients who are symptomatic despite treatment with a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA.	IIb	C	-

TL: Ponikowski P. 2016 ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. H. J, May 20, 2016

Cách sử dụng chẹn beta/ suy tim tâm thu

- Khởi đầu liều thấp
 - Bisoprolol 1,25 mg/ngày; carvedilol 3.125 – 6.25 2 lần/ngày; metoprolol CR/XL 12.5- 25 mg/ngày; nebivolol 1.25 mg/ngày
 - Bắt đầu trước xuất hiện
- Tăng liều mỗi 2-4 tuần hoặc lâu hơn
- Liều mục tiêu: bisoprolol 10 mg/ngày, carvedilol 25-50 mg 2 lần/ngày, metoprolol CR/XL 200 mg/ngày; nebivolol 10 mg/ngày

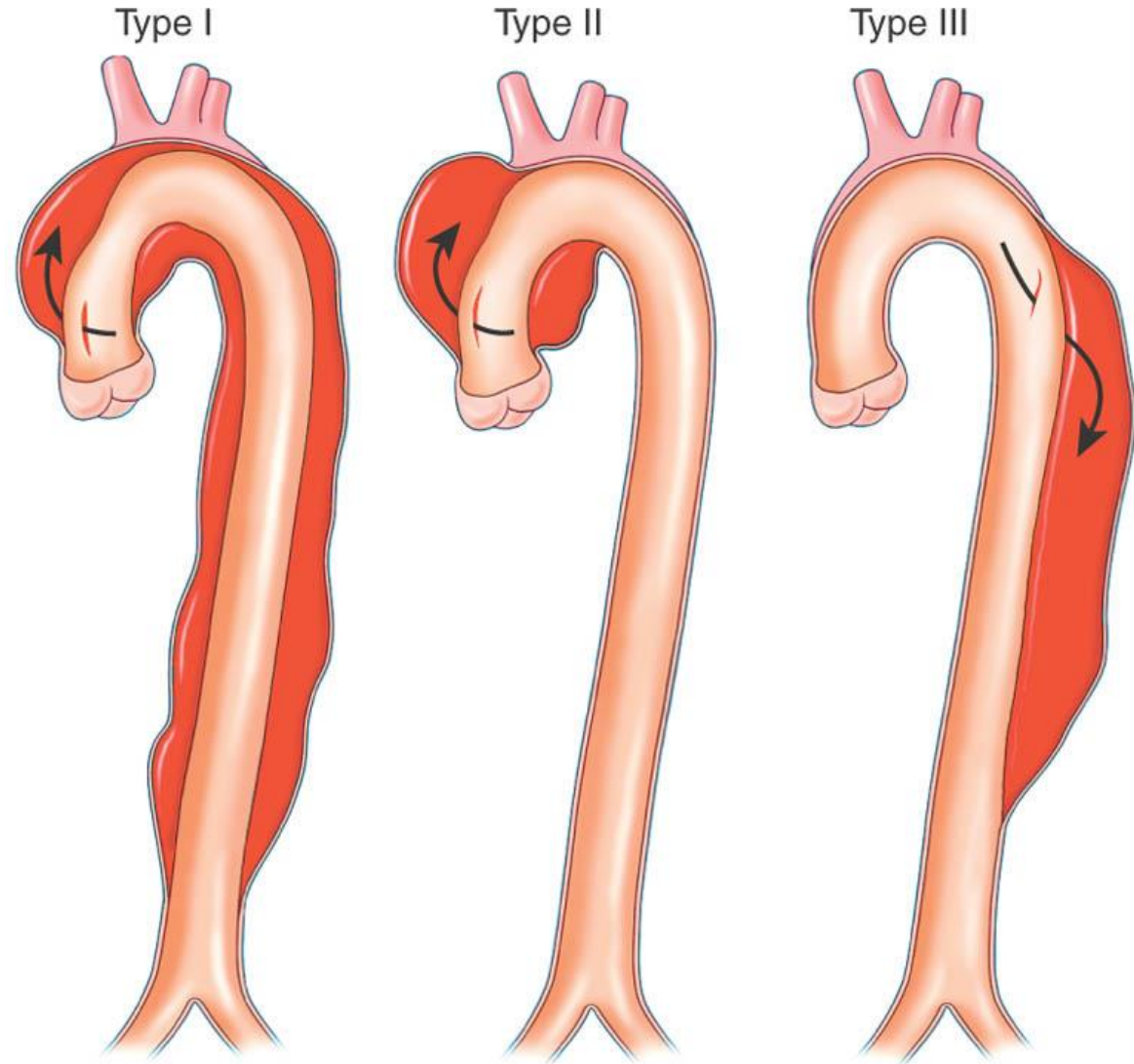
Bóc tách động mạch chủ: bệnh cấp cứu nội ngoại khoa

Tần suất và định nghĩa

- Bóc tách ĐMC (BT/ĐMC)
 - Hủy hoại lớp trung mạc kèm chảy máu, dọc ĐMC
- BT/ĐMC không đặc hiệu
 - Huyết khối trong thành ĐMC
 - Loét xơ vữa xuyên thấu
- Tần suất mới mắc
 - 2-3.5 cas/ 100.000 người/năm
 - 6.000-10.000 cas mới/năm tại Mỹ

TL: Hiratzka LF et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. J Am Coll Cardiol 2010; 55: e 27-129

Phân loại bóc tách ĐMC



Type A (proximal)

Type B (distal)

TL: Isselbacher EM. Diseases of the Aorta. In Braunwald's Heart Disease; ed. by Libby, Bonow, Mann, Zipes. Saunders Elsevier, 2008, 8th ed, p 1457-1487



Điều trị bóc tách ĐMCh

- Xử trí ban đầu
 - Hạn chế lan rộng lòng giả
- Xử trí triệt để
 - Ngoại khoa hoặc nội khoa

Chăm sóc ban đầu bóc tách ĐMC

- Kiểm soát huyết áp và tần số tim
- Chống đau: giảm đau nhóm morphine tiêm mạch
- Điều trị tụt huyết áp

Kiểm soát huyết áp và tần số tim

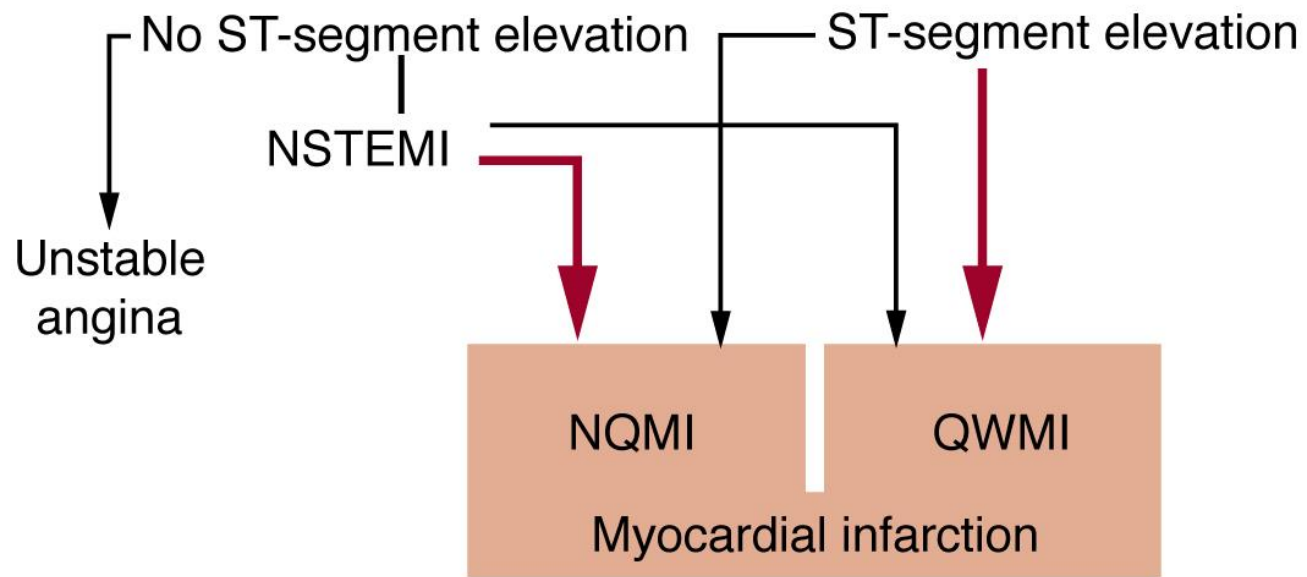
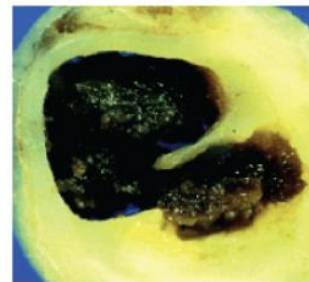
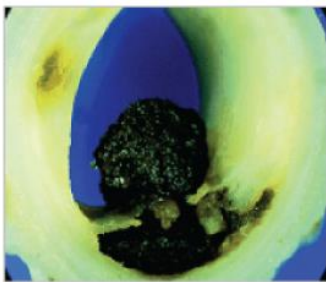
- Mục tiêu: TS tim < 60 nhát/phút
huyết áp tâm thu trong khoảng 100-120 mmHg
- Chẹn beta: TM propranolol, metoprolol, labetalol hoặc esmolol hoặc chẹn beta đường uống (TD: bisoprolol, nebivolol)
- Verapamil, diltiazem: bệnh nhân không dung nạp chẹn beta
- Nicardipine, nitroglycerin
- Ức chế men chuyển

TL: Hiratzka LF et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. J Am Coll Cardiol 2010; 55: e 27-129

Giảm tần số tim: vai trò quan trọng trong điều trị HCTMVC

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

Acute coronary syndrome



TL: De Lemos JA et al. Hurt's The Heart, 13th ed 2011, McGraw-Hill. p. 1328-1351

Các biện pháp điều trị cấp thời HCĐMV/C/KSTC

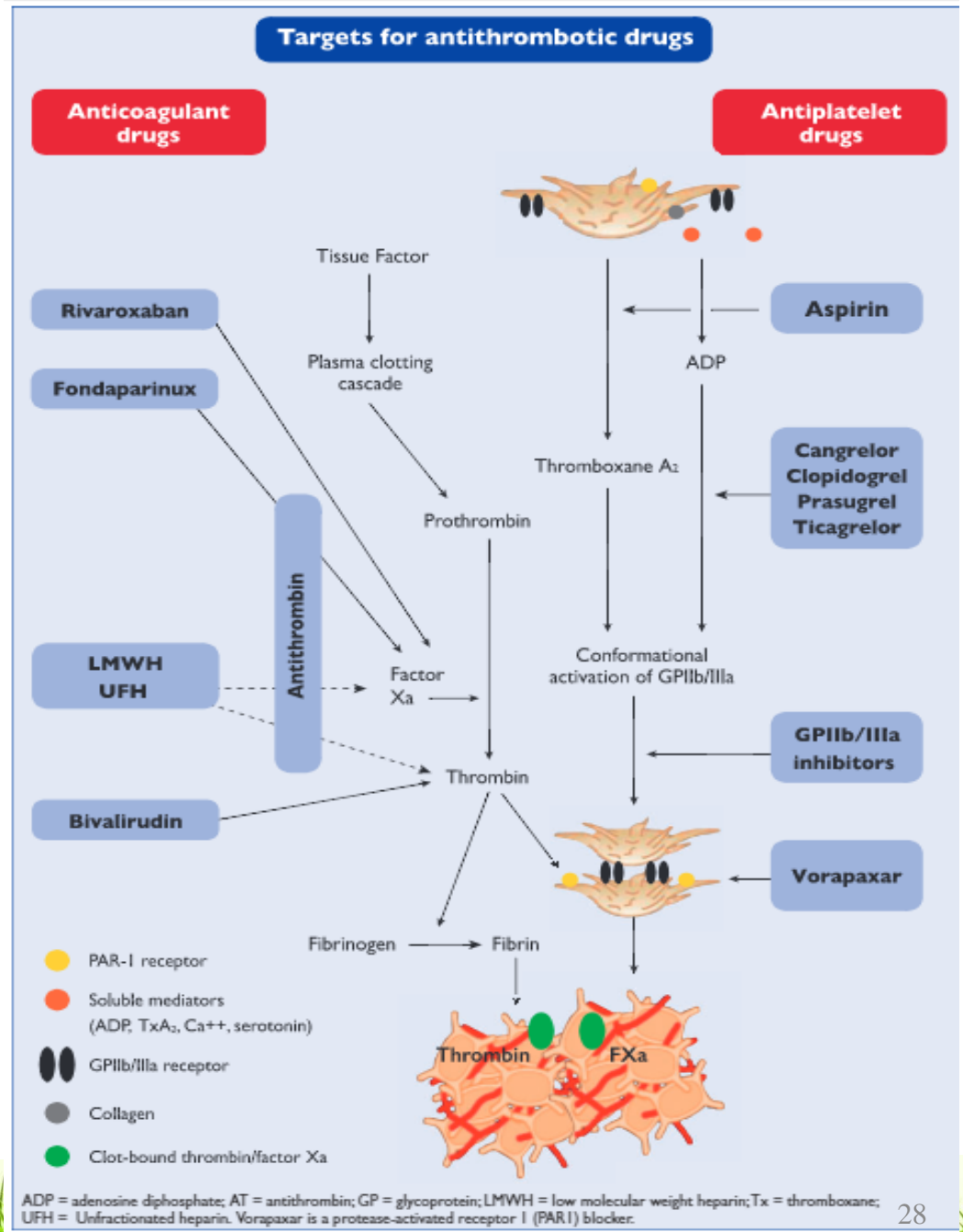
- Điều trị chống TMCB: chẹn bêta, nitrates, ức chế calci (nhóm non-DHP), nicorandil
- Điều trị chống đông
- Chống kết tập tiểu cầu
- Tái lưu thông ĐMV

Mục tiêu thuốc chống huyết khối



Pham
Nguyen
Vinh

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



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

- Chẹn beta
- Nitrate
- UC calci

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
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; ^d 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

i.v. = intravenous.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReferences supporting level of evidence.

^dShould not be administered in patients with recent intake of sildenafil or vardenafil (<24 h) or tadalafil (<48 h).



Pham
Nguyen
Vinh

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

Điều trị bằng thuốc lâu dài sau tái tưới máu cơ tim

	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

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReferences.

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.

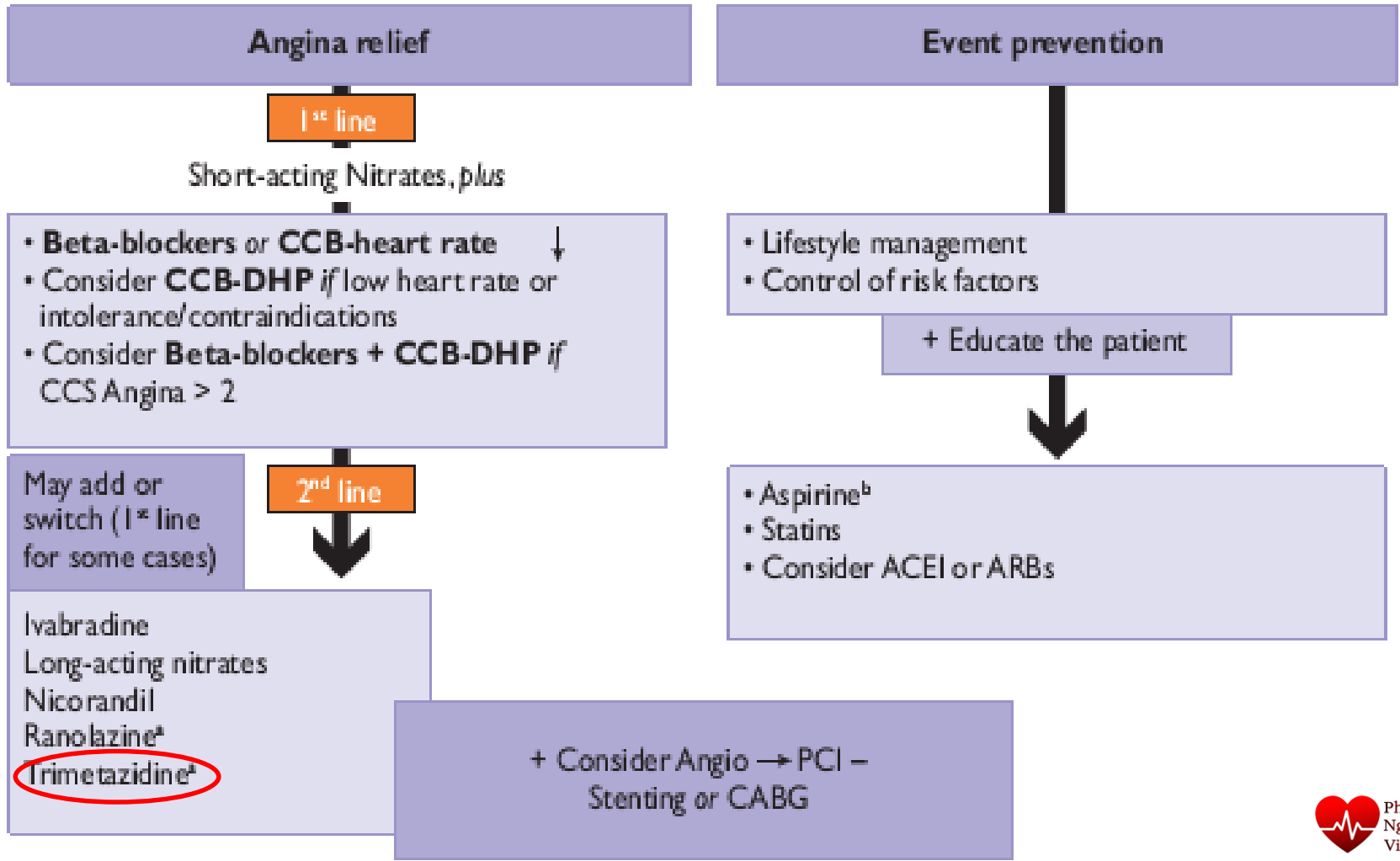
TL: Wijns W et al. ESC/ EACTS Guidelines on Myocardial revascularization. Eur. Heart J 2010; 31: 2501-2555

Điều trị bệnh nhân BĐMV ổn định

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 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

Xanthine derivatives:
aminophylline/ theophylline

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
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.

^a Class of recommendation.

^b Level of evidence.

^c Reference(s) supporting levels of evidence.



KHUYẾN CÁO ACC/AHA 2014 VỀ XỬ TRÍ BỆNH VAN TIM

2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease

Rick A. Nishimura, MD, MACC, FAHA Catherine M. Otto, MD, FACC, FAHA Robert O. Bonow, MD, MACC, FAHA Blase A. Carabello, MD, FACC John P. Erwin, III, MD, FACC, FAHA Robert A. Guyton, MD, FACC Patrick T. O'Gara, MD, FACC, FAHA Carlos E. Ruiz, MD, PhD, FACC Nikolaos J. Skubas, MD, FASE Paul Sorajja, MD, FACC, FAHA Thoralf M. Sundt, III, MD James D. Thomas, MD, FASE, FACC, FAHA

Hẹp van 2 lá (Mitral stenosis)

Điều trị nội khoa/ hẹp 2 lá

Class I

1. **Anticoagulation** (vitamin K antagonist [VKA] or heparin) is indicated in patients with 1) MS and AF (paroxysmal, persistent, or permanent), or 2) MS and a prior embolic event, or 3) MS and a left atrial thrombus (309-315). (*Level of Evidence: B*)

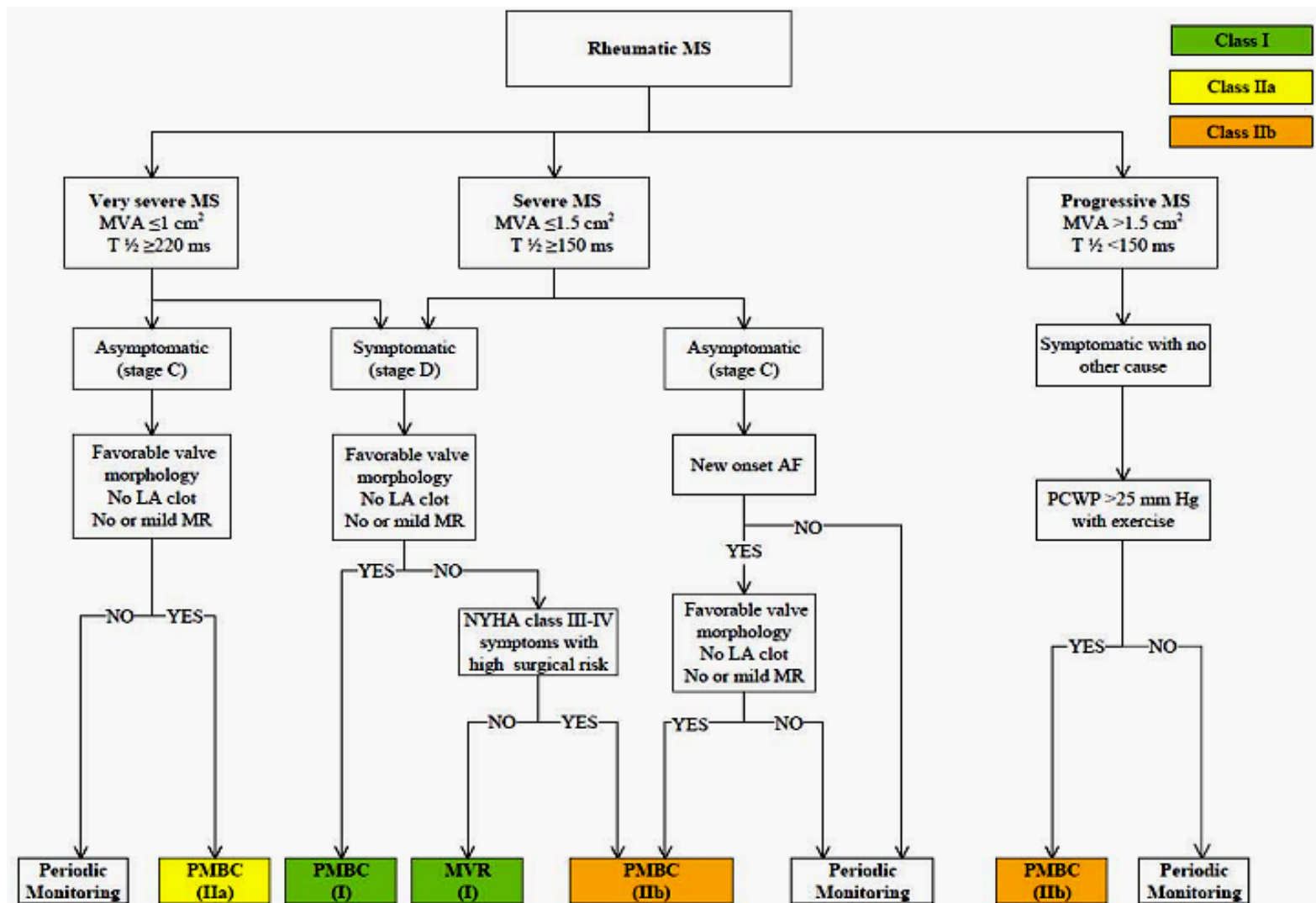
Class IIa

1. **Heart rate control** can be beneficial in patients with MS and AF and fast ventricular response. (*Level of Evidence: C*)

Class IIb

1. Heart rate control may be considered for patients with MS in normal sinus rhythm and symptoms associated with exercise (317, 318). (*Level of Evidence: B*)

Chỉ định can thiệp hẹp van 2 lá



TL: Nishimura
RA, Otto
CM et al.
2014
AHA/ACC
Valvular
Heart
Disease
Guideline J.
Am Coll
Cardiol
(2014), doi:
10.1016

AF indicates atrial fibrillation; LA, left atrial; MR, mitral regurgitation; MS, mitral stenosis; MVA, mitral valve area; MVR, mitral valve surgery (repair or replacement); NYHA, New York Heart Association; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PMBC, percutaneous mitral balloon commissurotomy; and T ½, pressure half-time.

KHUYẾN CÁO AHA/ACC/HRC 2014 VỀ XỬ TRÍ RUNG NHĨ

Kiểm soát tần số tim/ Rung nhĩ (1)

Recommendations	COR	LOE	References
Control ventricular rate using a beta blocker or nondihydropyridine calcium channel antagonist for paroxysmal, persistent, or permanent AF	I	B	(94-96)
IV beta blockers or nondihydropyridine calcium channel blocker recommended to slow ventricular heart rate in the acute setting in patients without pre-excitation. In hemodynamically unstable patients, electrical cardioversion is indicated	I	B	(97-100)
For AF, assess heart rate control during exertion, adjusting pharmacological treatment as necessary	I	C	N/A

Kiểm soát tần số tim/ Rung nhĩ (2)

A heart rate control (resting heart rate <80 bpm) strategy is reasonable for symptomatic management of AF	IIa	B	(96, 101)
<u>IV amiodarone</u> can be useful for rate control in critically ill patients without pre-excitation	IIa	B	(102-104)
<u>AV nodal ablation</u> with permanent ventricular pacing is reasonable when pharmacological management is inadequate and rhythm control is not achievable	IIa	B	(105-107)
Lenient rate control strategy (resting heart rate <110 bpm) may be reasonable with asymptomatic patients and LV systolic function is preserved	IIb	B	(101)
Oral amiodarone may be useful for ventricular rate control when other measures are unsuccessful or contraindicated	IIb	C	N/A

Liều lượng thường dùng các thuốc kiểm soát tần số thất/ Rung nhĩ

	Intravenous Administration	Usual Oral Maintenance Dose
Beta blockers		
Metoprolol tartrate	2.5–5.0 mg IV bolus over 2 min; up to 3 doses	25–100 mg BID
Metoprolol XL (succinate)	N/A	50–400 mg QD
Atenolol	N/A	25–100 mg QD
Esmolol	500 mcg/kg IV bolus over 1 min, then 50–300 mcg/kg/min IV	N/A
Propranolol	1 mg IV over 1 min, up to 3 doses at 2 min intervals	10–40 mg TID or QID
Nadolol	N/A	10–240 mg QD
Carvedilol	N/A	3.125–25 mg BID
Bisoprolol	N/A	2.5–10 mg QD

Kết luận

- Chẹn beta: thuốc thiết yếu trong điều trị bệnh tim mạch
- Giảm tần số tim qua giảm hoạt tính giao cảm hiệu quả cao trong:
 - Suy tim tâm thu
 - THA
 - Bóc tách ĐMC
 - NMCT cấp
 - Rung nhĩ TS thất nhanh
 - Hẹp 2 lá kèm rung nhĩ hoặc nhịp xoang