

VAI TRÒ THUỐC CHẴN THỤ THỂ β TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM Ứ HUYẾT

GS.TS.BS. Đặng Văn Phước
Chủ tịch Hội Tim Mạch TPHCM

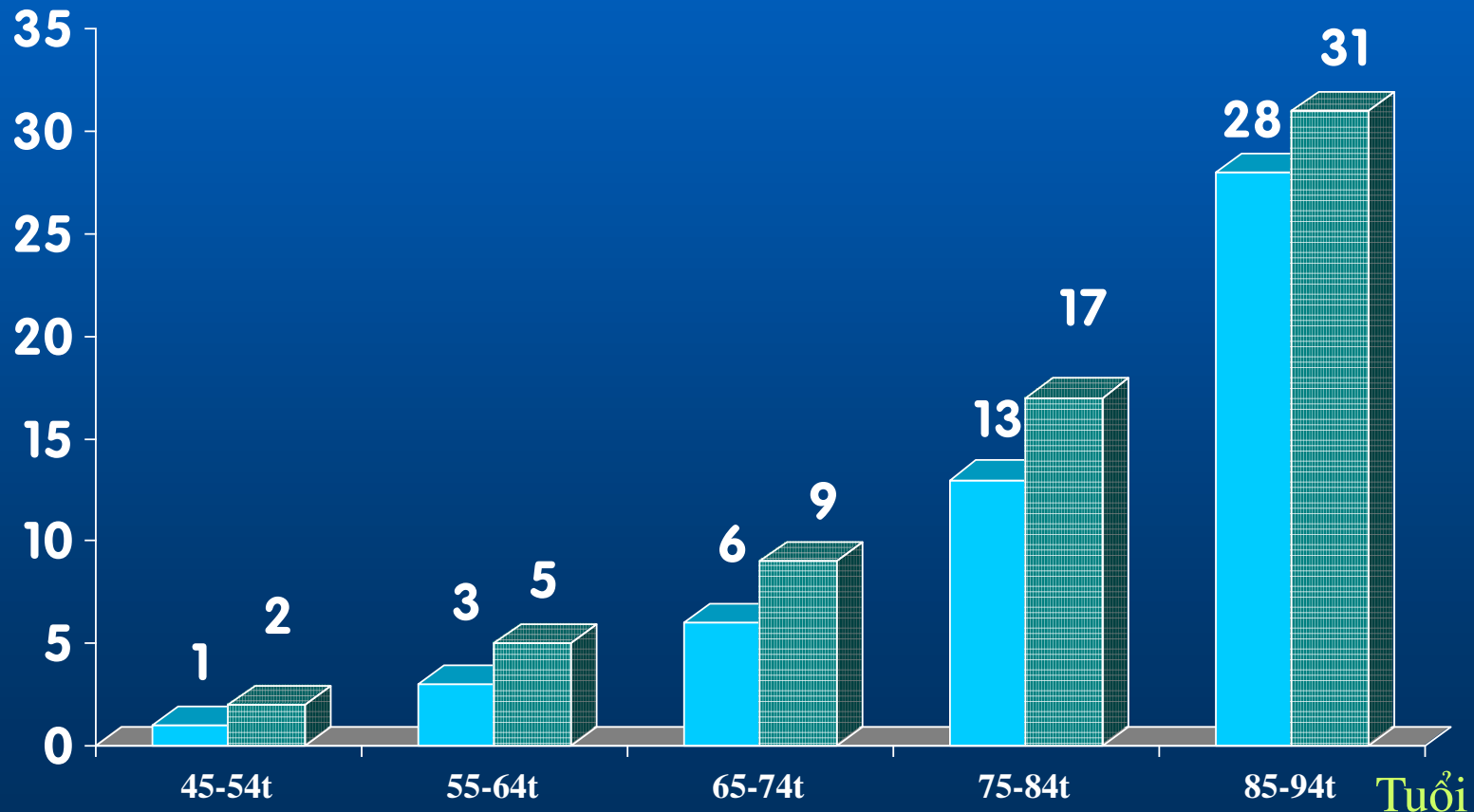
Tầm quan trọng của Suy tim

- ↖ **1.000.000** ca mới/ năm/ thế giới
- ↖ Tần suất suy tim:
 - * Hoa Kỳ: **5 triệu**
 - * Châu Âu: **6,5 triệu**
 - * Nhật: **2,4 triệu**
 - * Việt Nam: **280 000 – 1,4 triệu**
(dựa theo tần suất châu Âu)
- ↖ $\frac{3}{4}$ b/n suy tim nhập viện tử vong/ 5 năm*

TỶ LỆ MỚI MẮC SUY TIM THEO TUỔI VÀ GIỚI

(Số liệu nghiên cứu trong 34 năm
Tại Framingham - Hoa kỳ)

(‰)

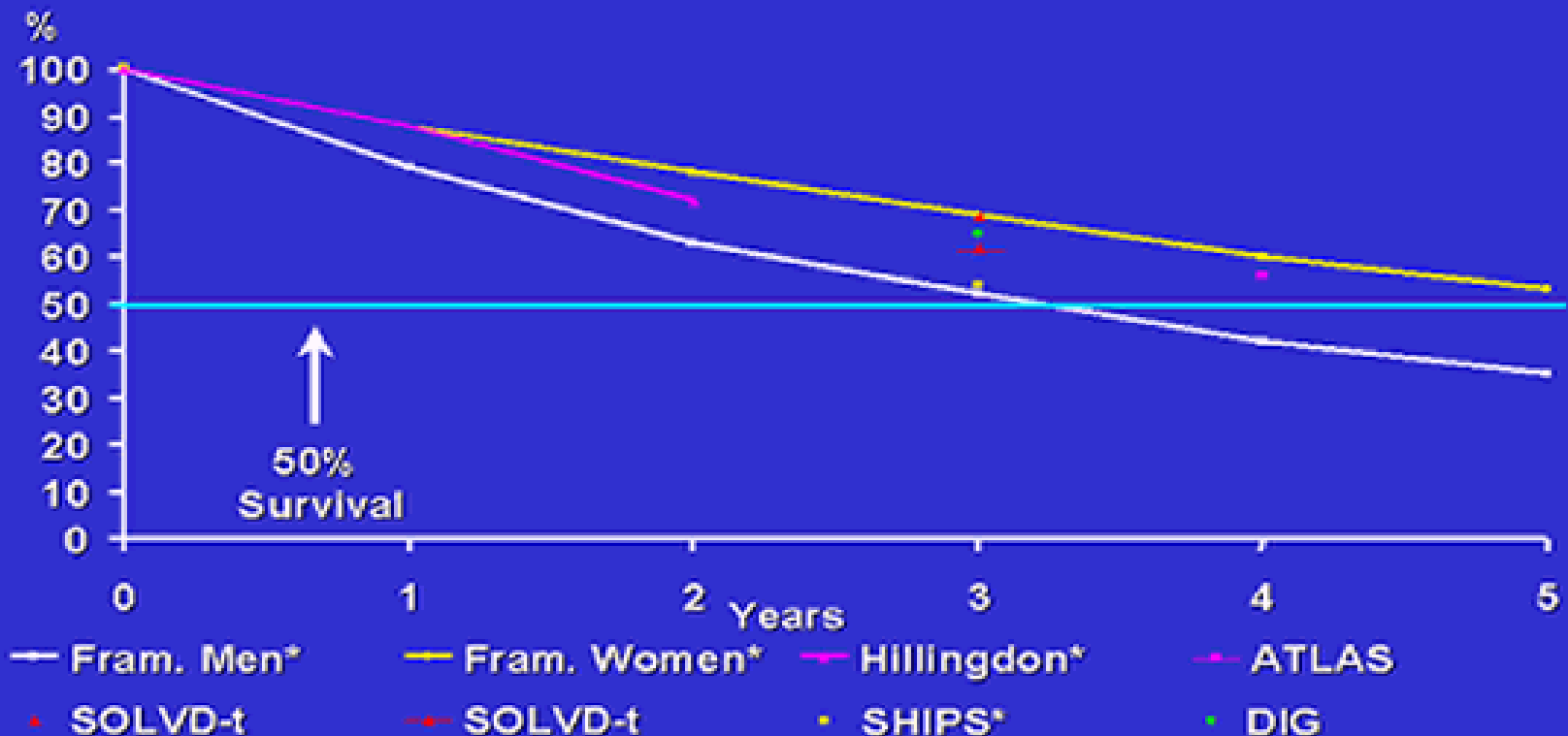


Tiền lượng của bệnh nhân SUY TIM

- ♥ Trên bệnh nhân được chẩn đoán suy tim, đột tử xảy ra nhiều hơn, gấp từ 6 đến 9 lần so với toàn bộ dân số
- ♥ Tỷ lệ tử vong 5 năm là 50%
- ♥ Thời gian sống còn trung bình :
 - 1.7 năm ở nam
 - 3.2 năm ở nữ

Tiên lượng suy tim

Long-term prognosis of heart failure



* Framingham, Hillingdon and SHIPS data include only patients surviving ≥ 90 days from diagnosis

Lịch sử của điều trị nội khoa suy tim

Chỉ tác động đến triệu chứng

1750

Digitalis
(William Withering, 1785)

1800

1850

1900

Rice diet (Walter Kempner, 1939)

1950

Discovery of diuretic
Aldosterone. Sylvia and James Tait 1954

2000

Tác động đến tiên lượng

1985 ACE inhibitors

1995 B-blockers

1999 Angiotension receptor
(AT-I) antagonists

2000 Aldosterone
antagonists

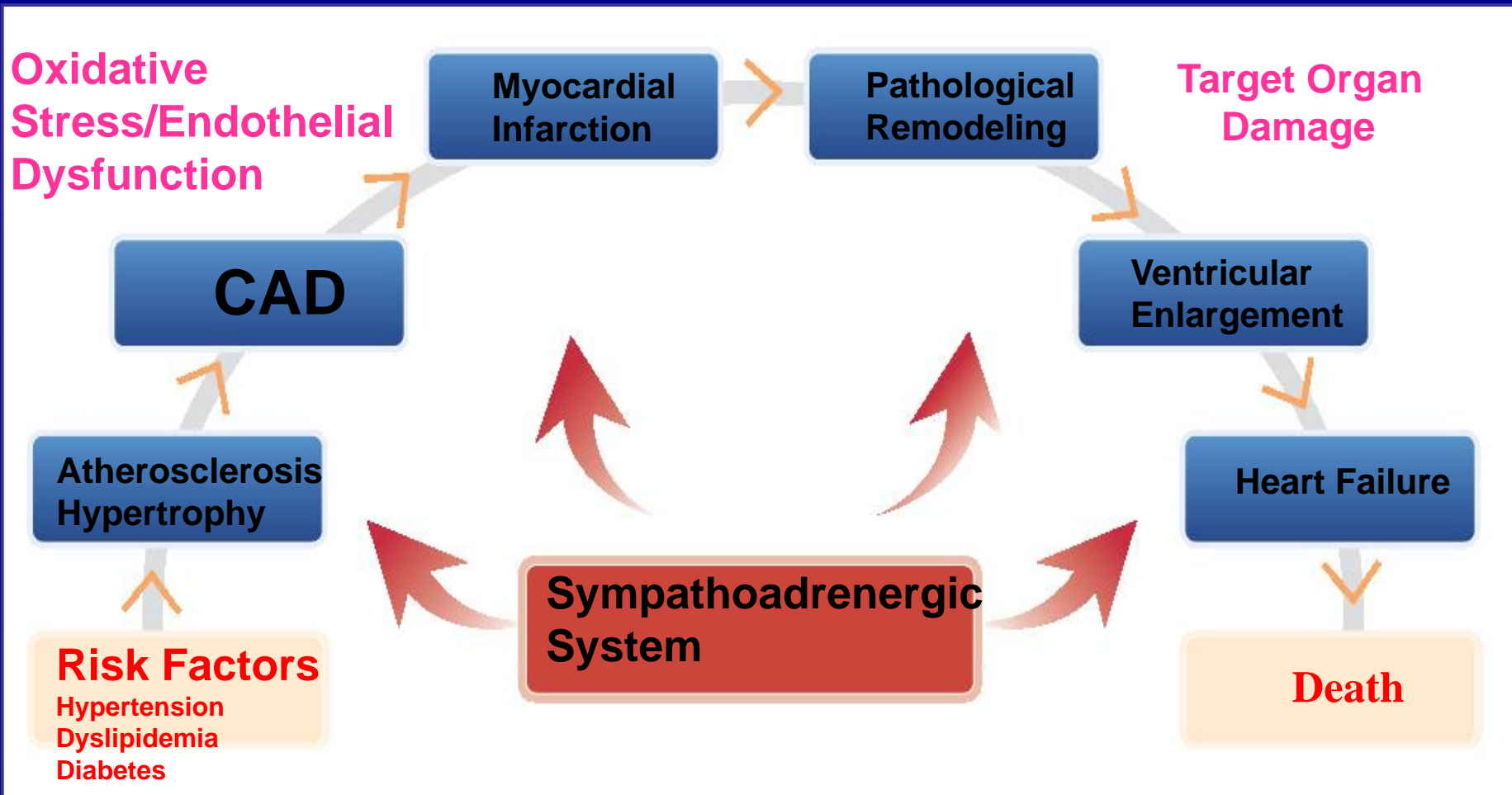
2007 Ức chế renin

Vai trò của các thuốc trong điều trị suy tim mạn (đến năm 2006)

- **Thuốc có lợi ích, cải thiện được tỷ lệ tử vong:**
 - UCMC
 - Chẹn beta giao cảm
 - Kháng aldosterone
- **Thuốc cải thiện được triệu chứng:**
 - Lợi tiểu
 - Digoxin liều thấp
 - Nitrates
- **Thuốc có thể gây hại, cần nhắc dùng tùy từng trường hợp:**
 - Các thuốc tăng co bóp cơ tim, giống giao cảm
 - Thuốc chống loạn nhịp
 - Thuốc chẹn kênh calci
 - Digoxin liều cao

Vai trò của hệ thần kinh giao cảm trong chuỗi bệnh lý tim mạch

Cơ chế và các chất trung gian



t_c ®éng cña thuèc chÑn b^ata giao c¶m trªn hÖ tim m¹ch

- Làm ↓ tính tự động của nút xoang và các ổ chủ nhịp tiềm tàng khác- làm ↓ các đáp ứng giao cảm của cơ thể khi phải gắng sức hoặc bị Stress=> làm cho HA không bị ↑ lên đột ngột.
- Làm ↓ tính dẫn truyền ở nhĩ, ở thất và ở nút nhĩ - thất => làm nhịp tim chậm lại.
- Làm ↓ tính kích thích, kéo dài thời kỳ trơ có hiệu lực của nút nhĩ thất => đ- ợc xếp vào nhóm II của các thuốc chống loạn nhịp.

t₂c ®éng cñá thuèc chÑn b^ata giao c¶m tr^an hÖ tim m¹ch (tiÖp)

- Làm ↓ sức co bóp của cơ tim => ↓ công của tim
=> ↓ mức tiêu thụ ôxy của cơ tim => có lợi cho
BN bị thiếu năng vánh.
- Làm HA ĐM ↓ :
 - ❖ Do cung I- ợng tim giảm.
 - ❖ Do ức chế việc giải phóng Renin và làm ↓ hoạt tính
Renine huyết t- ợng.
 - ❖ Do tăng tiết Prostacyclin => giãn mạch, gây ↓ sức
cản ngoại vi.

những tác động không mong muốn của thuốc chẹn beta giao cảm

- ❖ ↓ Sức co bóp cơ tim.
- ❖ Làm nhịp tim chậm lại.
- ❖ Làm tăng Bloc nhĩ-thất.
- ❖ Làm ↑ nhẹ Triglycerid máu và ↓ nhẹ HDL-C (các thuốc có hoạt tính giống giao cảm nội tại ít bị ảnh hưởng này).
- ❖ Co thắt phế quản (loại chẹn beta không chọn lọc).
- ❖ ↓ nhẹ đường máu (do ↓ phân huỷ Glycogène ở gan và ức chế Glucagon).
- ❖ Đôi khi gây ra hiện tượng Raynaud.

**CHẶN THỤ THỂ
GIAO CẢM
(ADRENERGIC
RECEPTOR
BLOCKERS)**

**CHẶN
THỤ THỂ β**

**KHÔNG
CHỌN LỌC :
 $\beta_1 + \beta_2$
CHỌN LỌC : β_1**

CHẶN THỤ THỂ α

**CHẶN THỤ
THỂ β VÀ α**

**$\beta > \alpha$
 $\beta = \alpha$
 $\beta < \alpha$**

CÁC THỂ HỆ THUỐC CHỌN BETA

THỂ HỆ THỨ NHẤT:

Không chọn lọc trên tim

Chọn cả thụ thể beta 1 & beta 2

Propranolol

Nadolol, Sotalol

THỂ HỆ THỨ HAI:

chọn lọc trên tim

Chọn chủ yếu thụ thể beta 1

Atenolol, Metoprolol

Acebutolol, Bisoprolol

THỂ HỆ THỨ BA:

Thêm tác dụng giãn mạch
(Vasodilating beta-blockers)

Thông qua tác dụng:

- Giống giao cảm nội tại (ISA beta 2)
- Chọn thụ thể alpha

Labetalol

Carvedilol

Bucindolol

Celiprolol

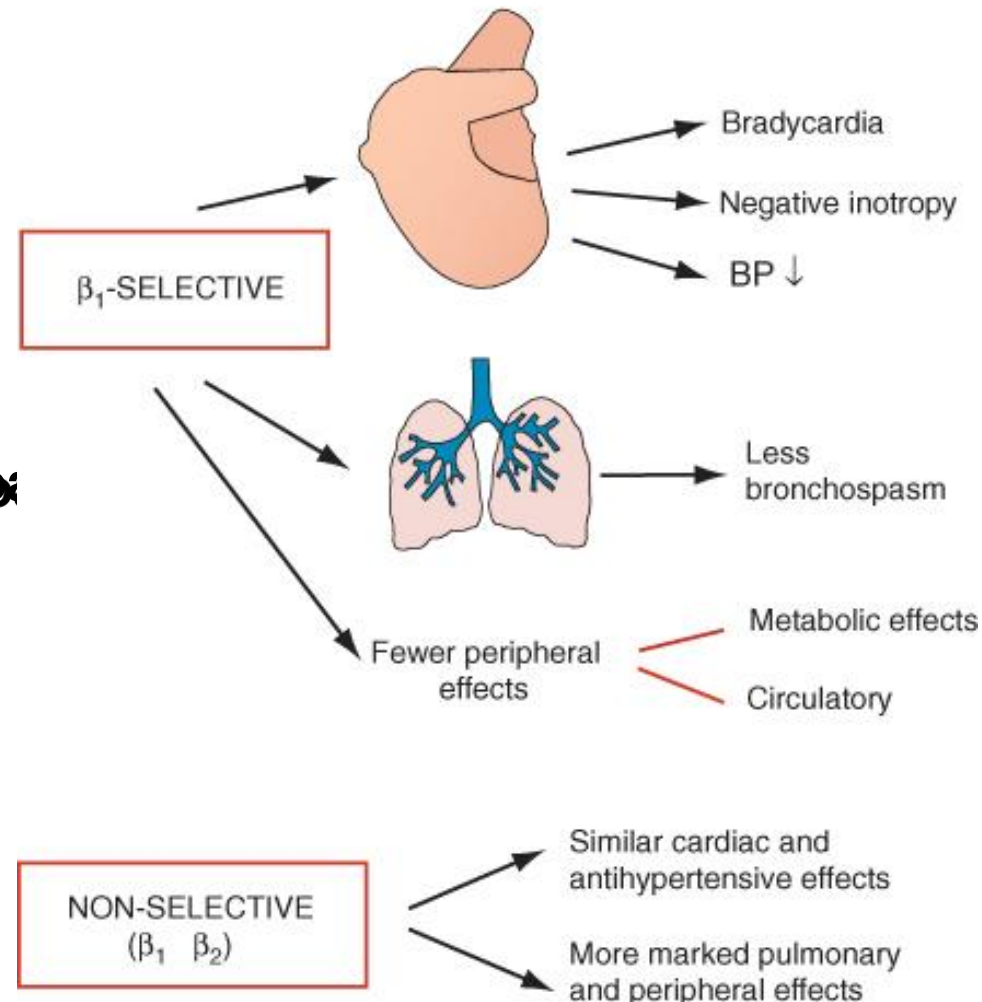
CÁC TÁC ĐỘNG CÓ LỢI CỦA CÁC THUỐC CHẸN β CHỌN LỌC TRÊN TIM (chọn lọc trên β_1)

β_1 VS β_2 SELECTIVITY

Opie 2004

♥ Ít có tác dụng ngoại biên :

- Ít ảnh hưởng đến sự co thắt PQ
- Ít tác động lên tuần hoàn
- Ít ảnh hưởng đến chuyển hóa

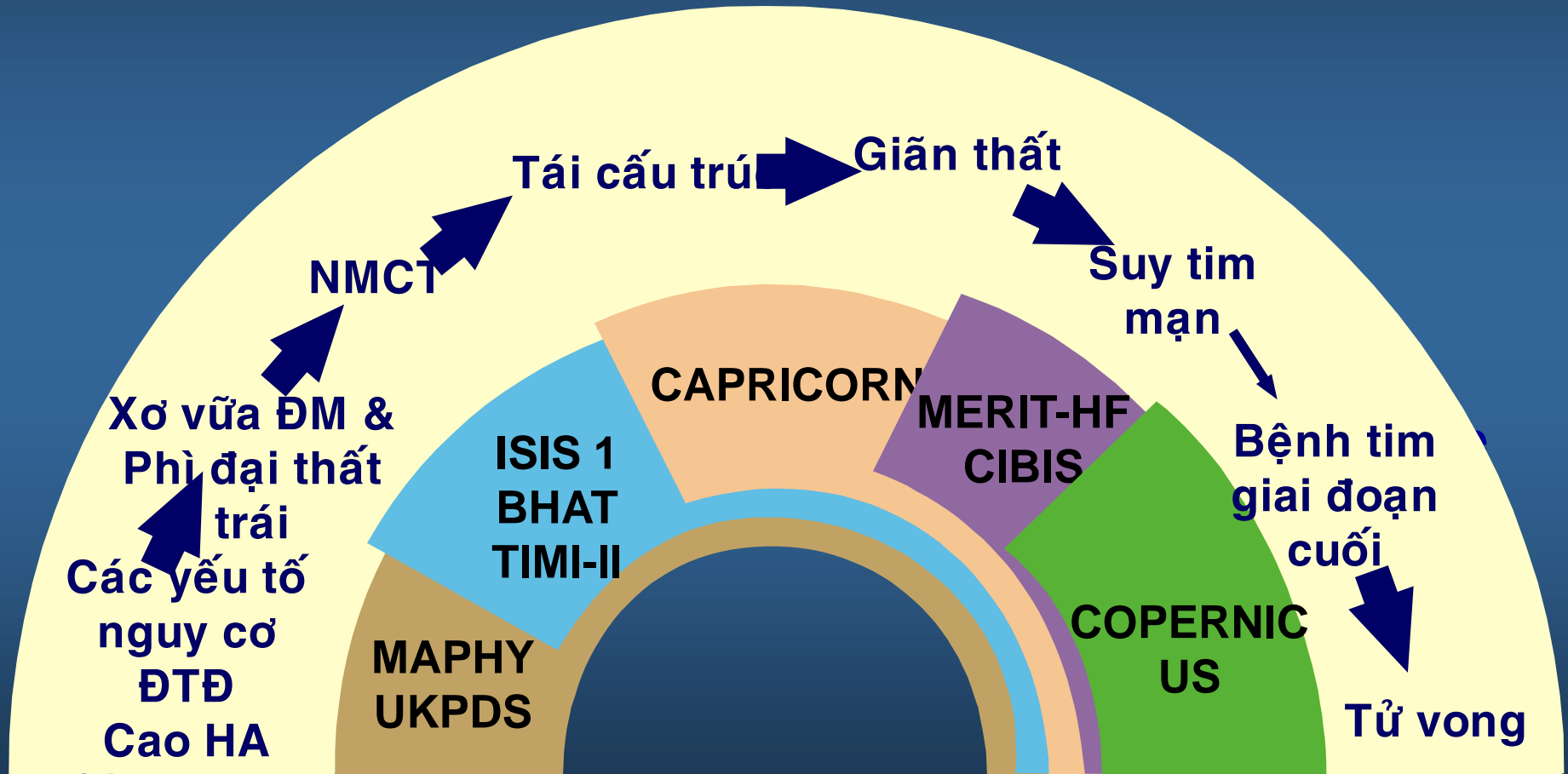


CÁC THUỐC CHẸN β & ĐẶC TÍNH CHỌN LỌC TRÊN β_1

- ♥ Bisoprolol là thuốc có đặc tính chọn lọc cao nhất trên β_1 .
- ♥ Bisoprolol có ái tính với β_1 -receptor cao hơn gấp 19 lần so với β_2 -receptor
- ♥ Metoprolol, betaxolol and atenolol cũng cho thấy có tính chọn lọc trên β_1 , nhưng kém hơn bisoprolol
- ♥ Carvedilol và propranolol không chọn lọc trên β_1

.

CHUỖI BỆNH LÝ TIM MẠCH & TÁC DỤNG CỦA THUỐC CHẸN β



CHỈ ĐỊNH CỦA NHÓM THUỐC CHEN THỤ THỂ β (ĐƯỢC FDA HOA KỲ CHẤP THUẬN) (1)

1. BỆNH TIM THIẾU MÁU CỤC BỘ

2. TĂNG HUYẾT ÁP

3. RỐI LOẠN NHỊP TIM

4. SUY TIM Ứ HUYẾT

5. BỆNH CƠ TIM

- Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn

6. MỘT SỐ BỆNH TIM MẠCH KHÁC

- Ngắt thần kinh tim
- Bóc tách đm chủ
- Hc Marfan
- Sa van hai lá
- Hc QT kéo dài
- Tứ chứng fallot
- Tim thai nhanh

CHỈ ĐỊNH CỦA NHÓM THUỐC CHEN THỤ THỂ β (ĐƯỢC FDA HOA KỲ CHẤP THUẬN) (2)

7. TRẠNG THÁI LIÊN QUAN TỚI THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

- Lo âu
- Run vô căn
- Phòng ngừa Migraine

8. NỘI TIẾT

Độc giáp trạng (rối loạn nhịp)

9. TIÊU HÓA

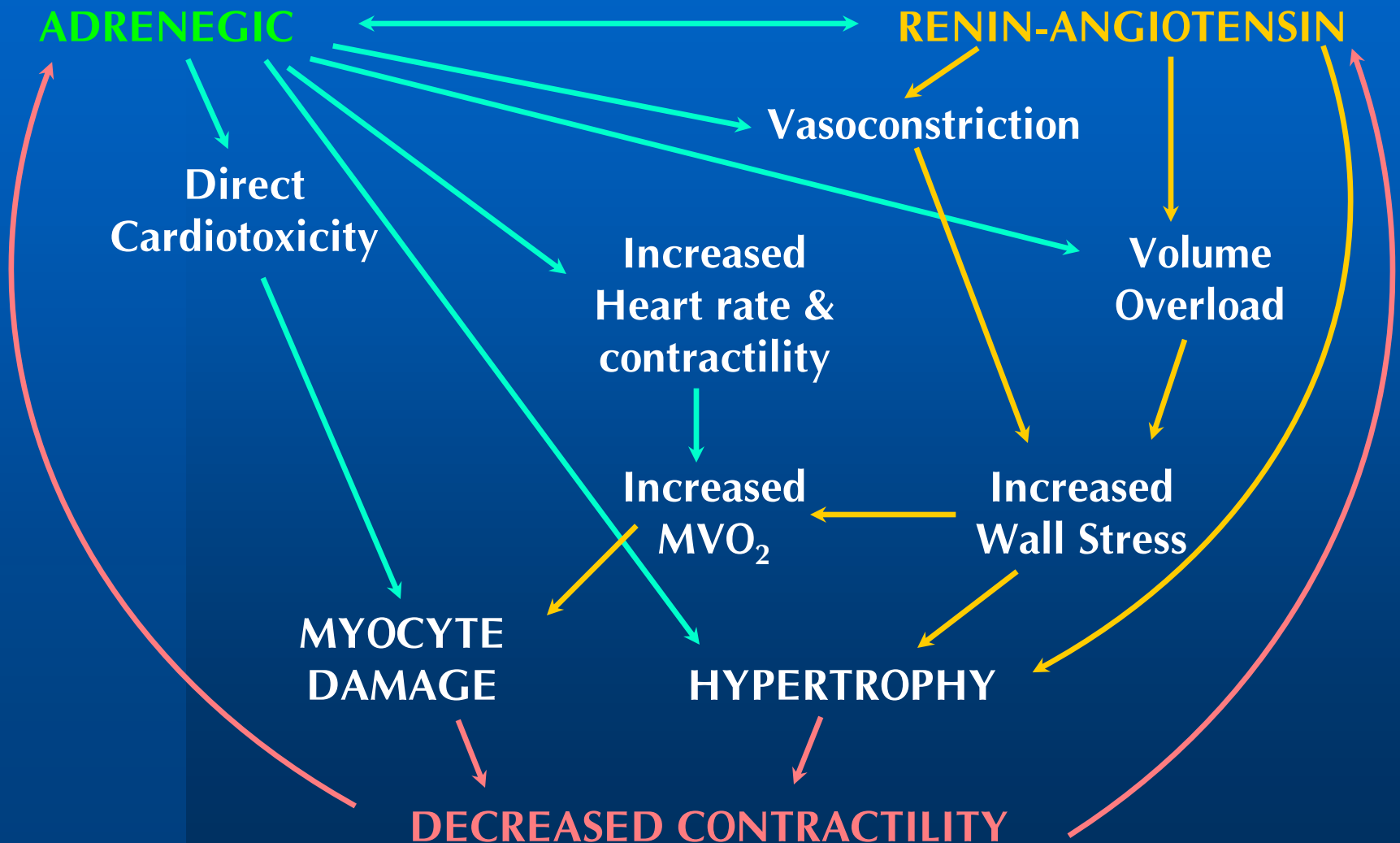
Dẫn tĩnh mạch thực quản

10. NHÃN KHOA

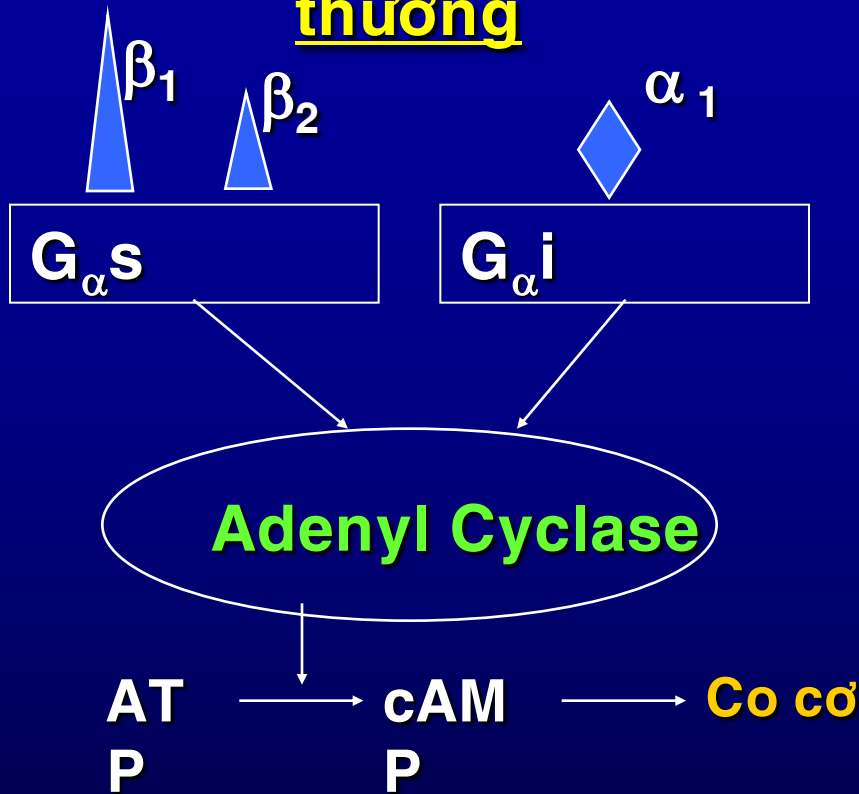
Tăng nhãn áp (dùng nhỏ thuốc tại chỗ)

**VAI TRÒ THUỐC CHẸN THỤ THỂ β
TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM Ứ
HUYẾT**

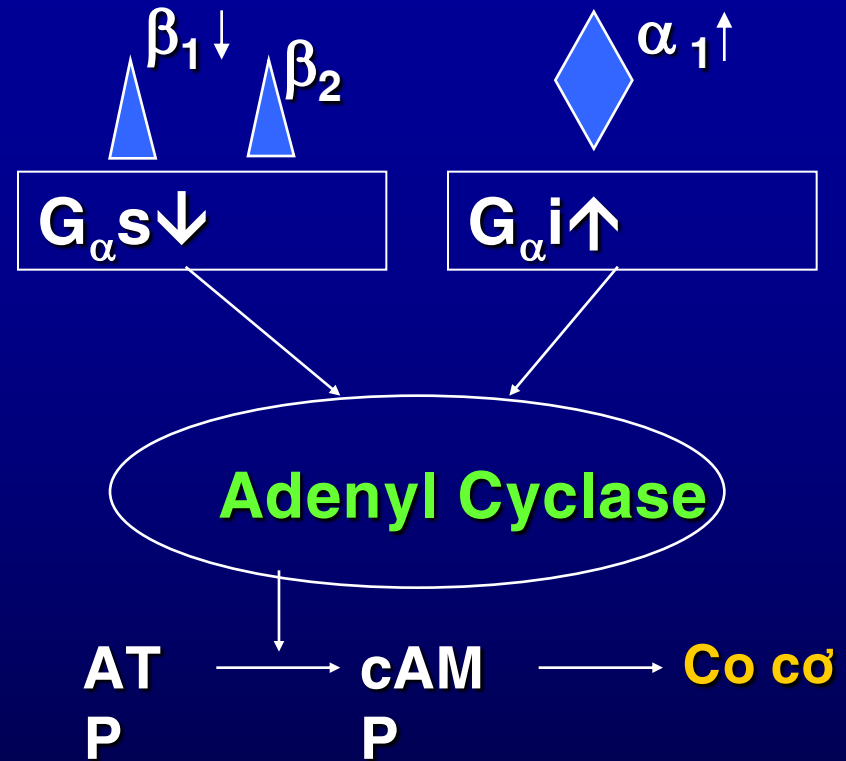
VAI TRÒ CÙNG TÁC ĐỘNG, CÙNG ĐIỀU HÒA CỦA HỆ THỐNG THẦN KINH GIAO CẢM (ADRENERGIC VÀ HỆ THỐNG RENIN-ANGIOTENSIN (RAAS))



Bình thường



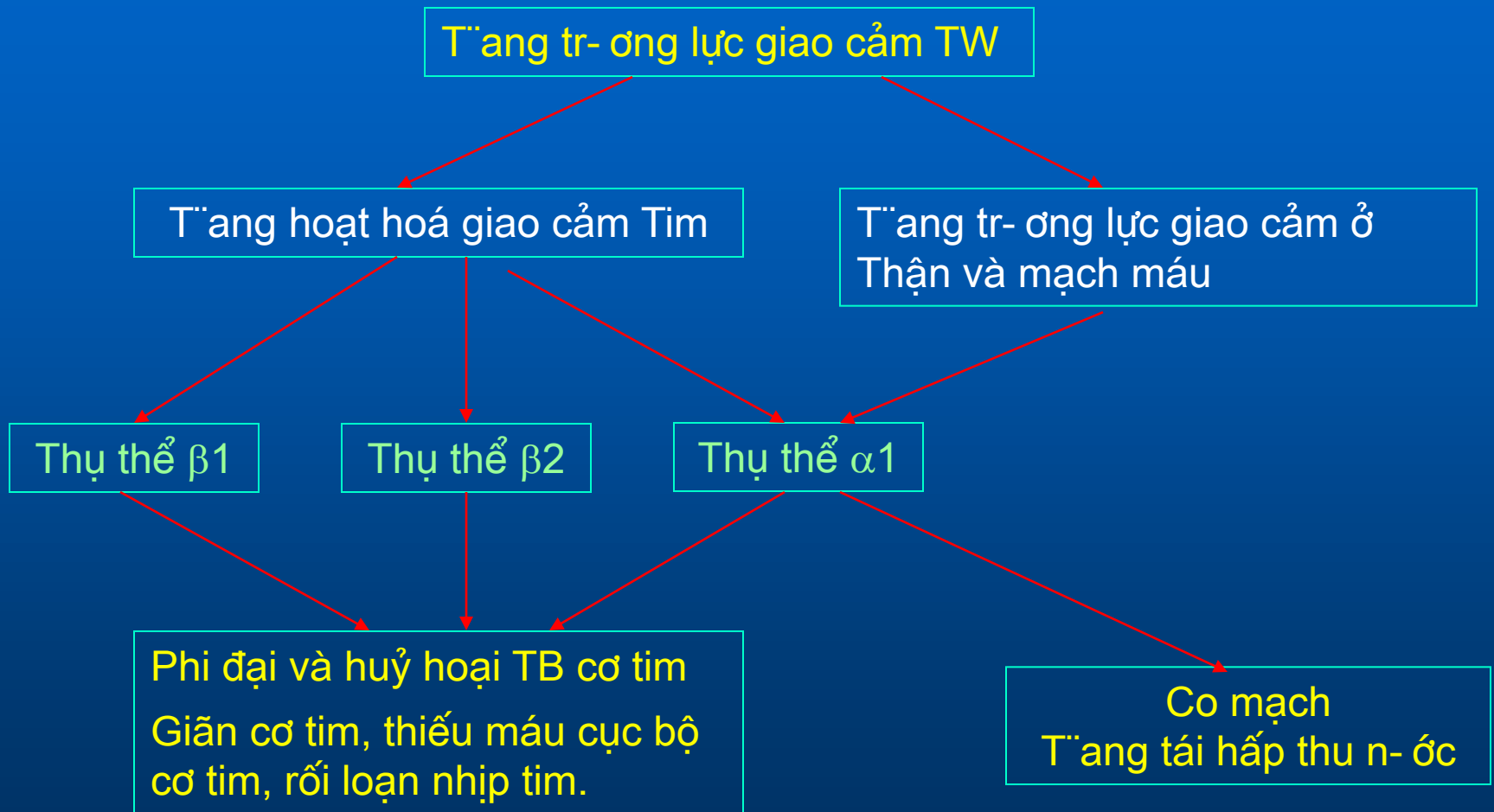
Suy tim



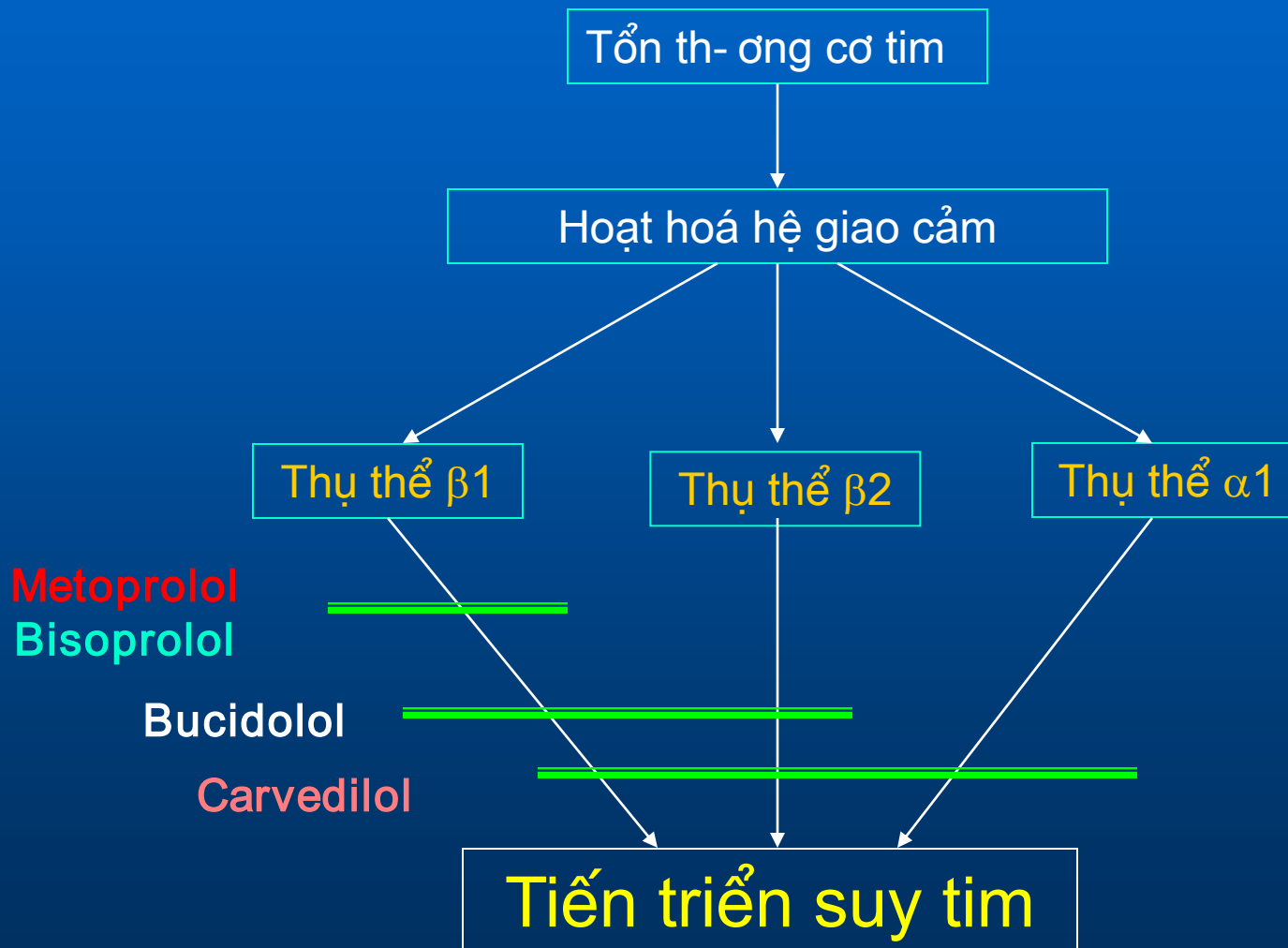
β_1 -AR Down-regulation	+++
β_2 -AR uncoupling	+
Decrease Adenyl Cyclase	+
Decrease $G_{\alpha s}$	+
Increase $G_{\alpha i}$	+

Mặc dù có sự tăng nồng độ Norepinephrine/máu bù trừ, sự mất nhạy cảm của thụ thể β dẫn đến giảm chức năng co bóp cơ tim

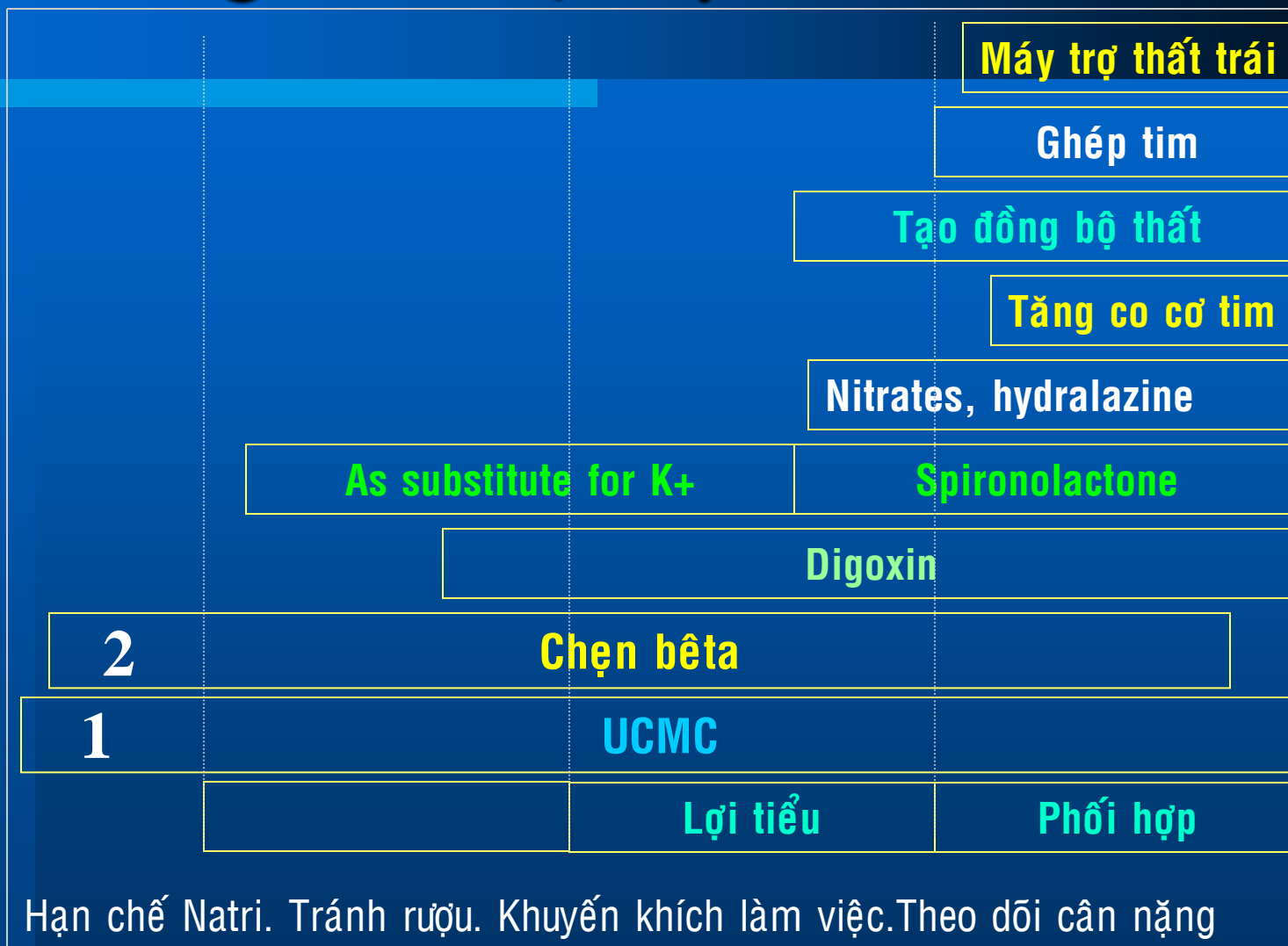
CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG THẦN KINH GIAO CẢM TRONG SUY TIM



CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC CHẸN GIAO CẢM TRONG SUY TIM



Bậc thang điều trị Suy tim tâm thu



NYHA I

Không TC/CN

NYHA II

TC/CN nhẹ

NYHA III

TC/CN vừa phải

NYHA IV

TC/CN nặng

β-blocker Evidence: Benefit in HF and/or LVSD

Study	Drug	HF Severity	Patients (n)	Follow-up (years)	Mean Dosage	Effects on Outcomes
CIBIS	Bisoprolol*	Moderate- Severe	641	1.9	3.8 mg/day	All cause mortality (p=NS)
CIBIS-II	Bisoprolol*	Moderate- Severe	2,647	1.3	7.5 mg/day	All cause mortality ↓34% (P<0.0001)
BEST	Bucindolol*	Moderate- Severe	2,708	2.0	152 mg/day	All cause mortality (p=NS)
MERIT-HF	Metoprolol succinate#	Mild- Moderate	3,991	1.0	159 mg/day	All cause mortality ↓34% (P=0.0062)
MDC	Metoprolol tartrate*	Mild- Moderate	383	1.0	108 mg/day	Death or Need for TX (P=NS)
CAPRICORN	Carvedilol	Mild	1,989	1.3	40 mg/day	All cause mortality ↓ 23% (P =0.03)
US Carvedilol	Carvedilol	Mild- Moderate	1,094	0.5	45 mg/day	All-cause mortality† ↓65% (P=.0001)
COPERNICUS	Carvedilol	Severe	2,289	0.9	37 mg/day	All-cause mortality ↓35% (P =0.0014)

HF=Heart failure, LVSD=Left ventricular systolic dysfunction, NS=Not significant, TX=Transplant

*Not an approved indication

†Not a planned end point.

#Not approved for severe HF or mortality reduction alone

β -blockers : Y học chứng cứ trong điều trị suy tim mạn

<i>Nghiên cứu</i>	<i>β-blockers</i>	<i>n</i>	<i>Phân độ suy tim</i>	<i>Giảm tỉ lệ tử vong</i>
CIBIS II	Bisoprolol	2647	NYHA III-IV	34%
MERIT-HF	Metoprolol	3991	NYHA III-IV	34%
COPERNICUS	Carvedilol	2289	Mức độ trầm trọng (LVEF \leq 25%)	35%

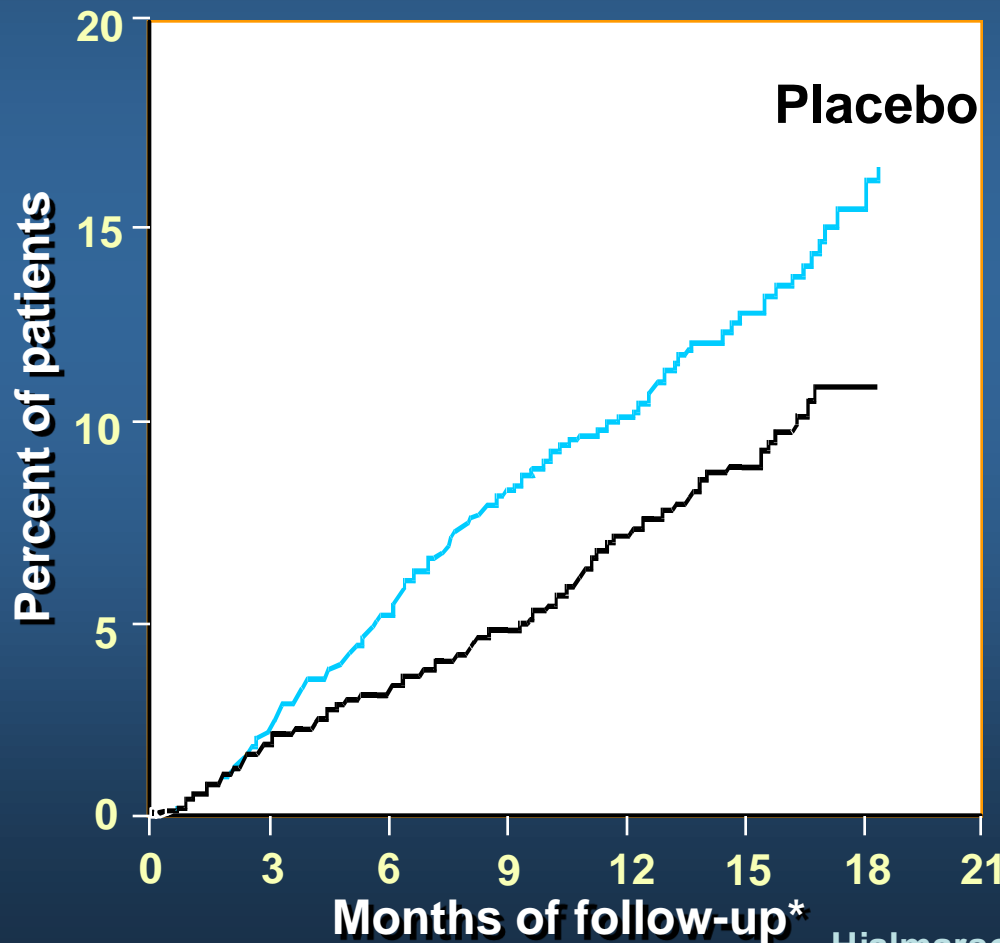
NGHIÊN CỨU MERIT-HF

- ♥ Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược
- ♥ Bệnh nhân suy tim đã ổn định, đang điều trị với các liệu pháp chuẩn, suy tim độ II (41%) và III (55%) theo NYHA
- ♥ Được chọn ngẫu nhiên thành 2 nhóm; điều trị với placebo (n=2001) hoặc với metoprolol (n=1990)
- ♥ Chỉnh liệu từ 6-8 tuần đến mức liều metoprolol 200 mg 1 lần/ngày nếu dung nạp.
- ♥ Nghiên cứu chấm dứt sớm vì trên nhóm bệnh nhân dùng metoprolol cho thấy giảm tử vong (thời gian theo dõi trung bình : 12 tháng)

Hannigan A et al. *JAMA*. 2000;283:1295-1302.

NGHIÊN CỨU MERIT-HF

- ♥ The primary end-points were all-cause mortality and all-cause mortality plus all-cause hospitalization (time to first event)



Metoprolol
Risk reduction:
34%
 $P = .00009$

MERIT-HF được chấm dứt sớm sau thời gian theo dõi trung bình 1 năm

Thông báo từ Ủy ban an toàn độc lập
(phân tích tạm thời thứ 2):



Desmond Julian



Kanu Chatterjee



David DeMets

CLINICAL STUDIES

Heart Failure

**Metoprolol Controlled Release/Extended
Release in Patients with Severe Heart
Failure**

Analysis of the Experience in the MERIT-HF Study

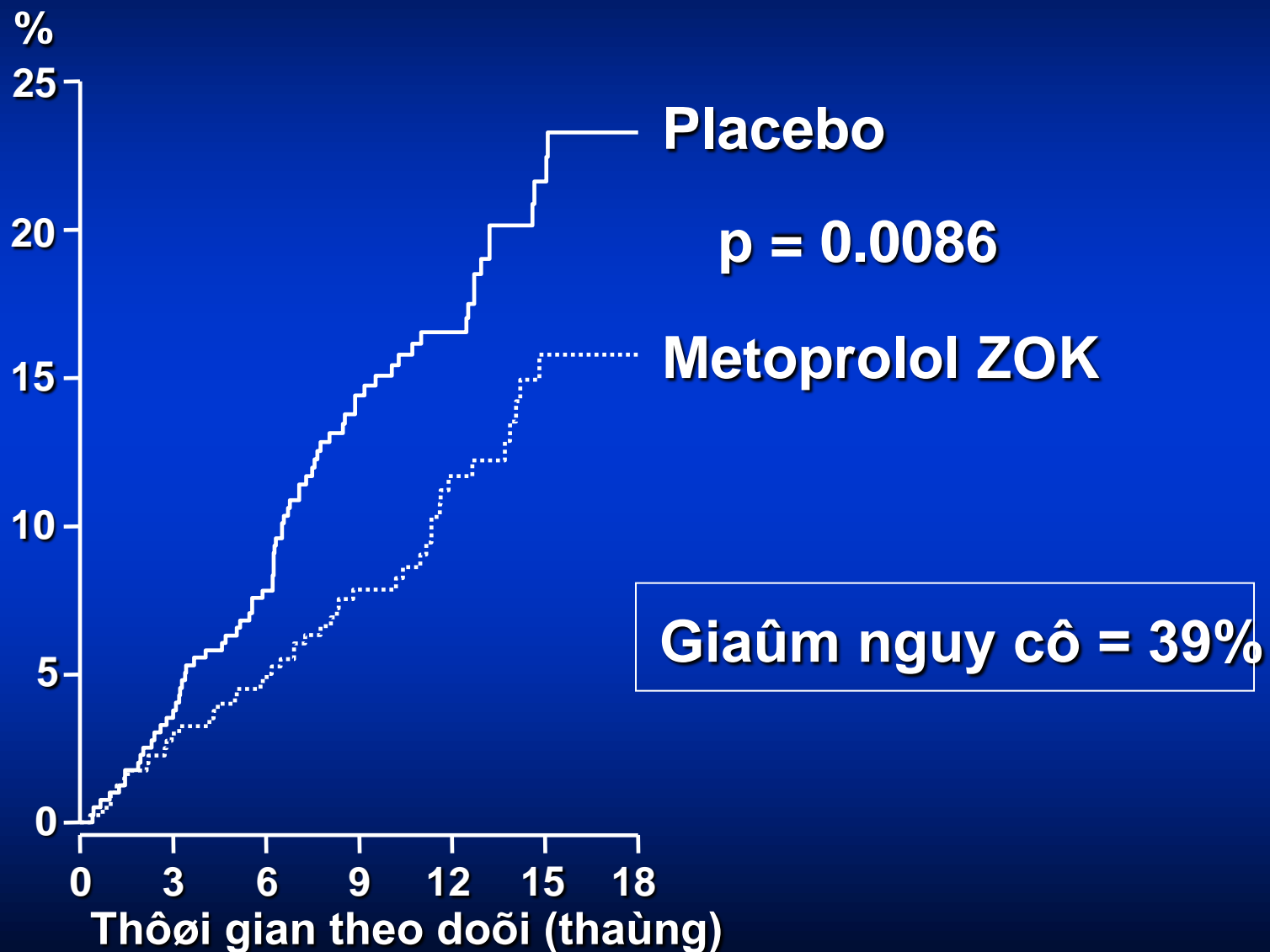
**Sidney Goldstein, MD, Björn Fagerberg, MD, PhD, Åke Hjalmarson, MD,
PhD, John Kjekshus, MD, PhD, Finn Waagstein, MD, PhD, Hans Wedel, PhD,
John Wikstrand MD, PhD and for the MERIT-HF Study Group**

Định nghĩa bệnh nhân với Suy Tim Nặng

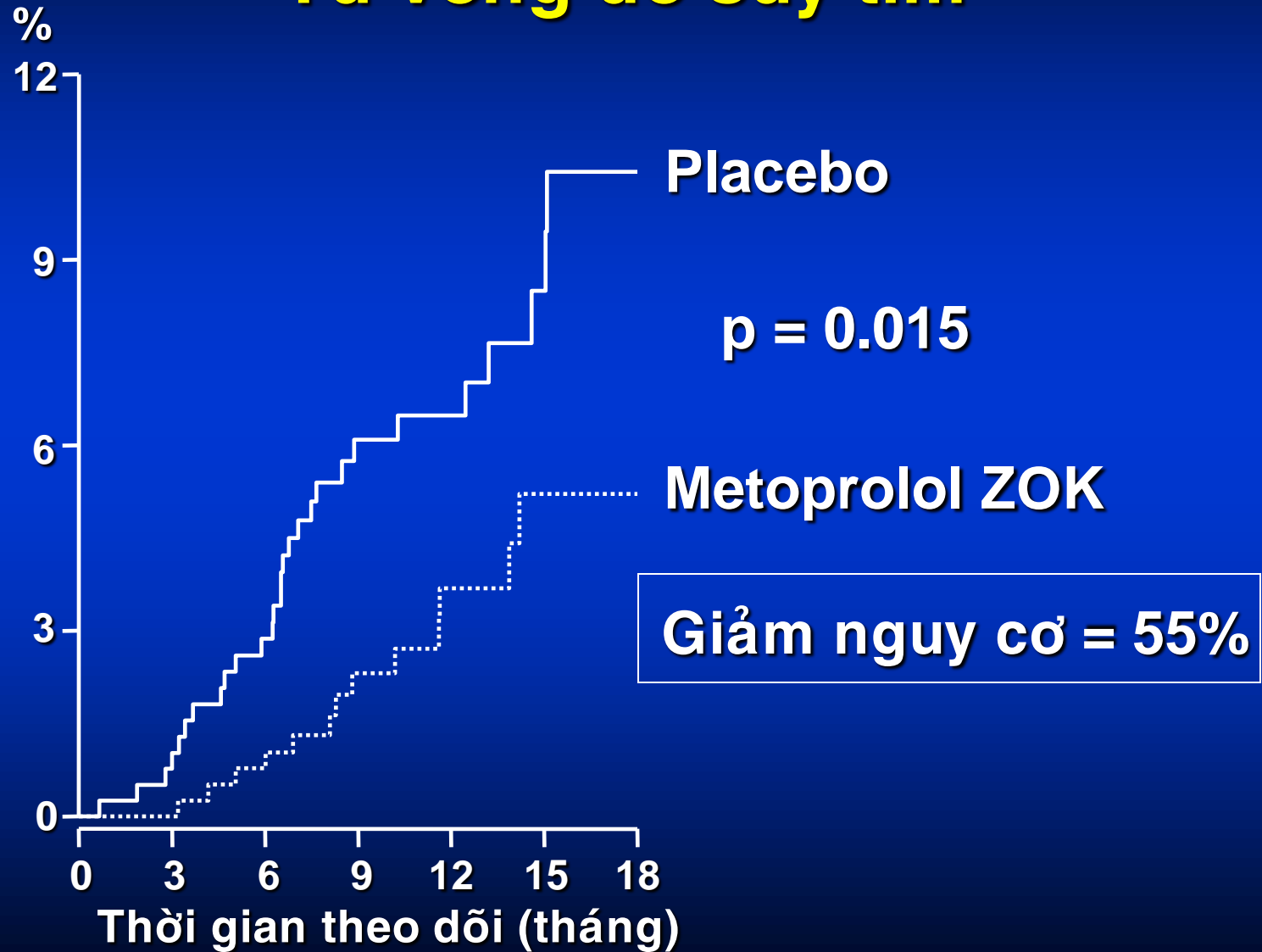
- NYHA III hay IV
- EF <0.25

Suy Tim Nặng (NYHA III/IV và EF<0.25)

Tỷ lệ tử vong chung



Suy Tim Nặng (NYHA III/IV và EF<0.25) Tử vong do suy tim



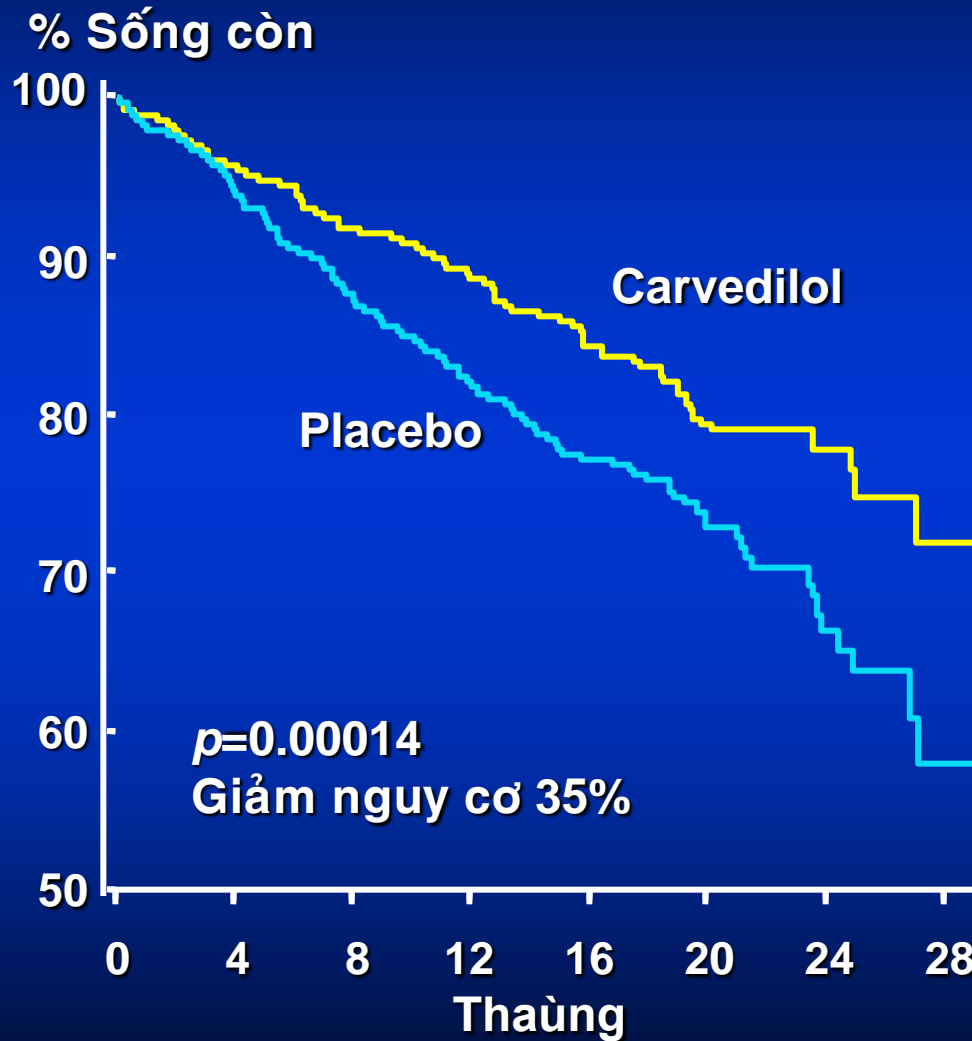
COPERNICUS

Tiêu chuẩn nhận bệnh xác định suy tim

- EF <0.25 trong vòng 6 tháng trước ngẫu nhiên hóa
- Các triệu chứng khó thở và/hoặc mệt lúc nghỉ hay khi gắng sức tối thiểu có từ ít nhất 2 tháng
- Không có ran ở phổi và không có tràn dịch vào thời điểm ngẫu nhiên hóa
- Không có hay chỉ có dấu phù (tối thiểu) ở các chi vào thời điểm ngẫu nhiên hóa (bệnh nhân bị phù nhẹ có thể được nhận nếu như là phù do rối loạn tĩnh mạch)

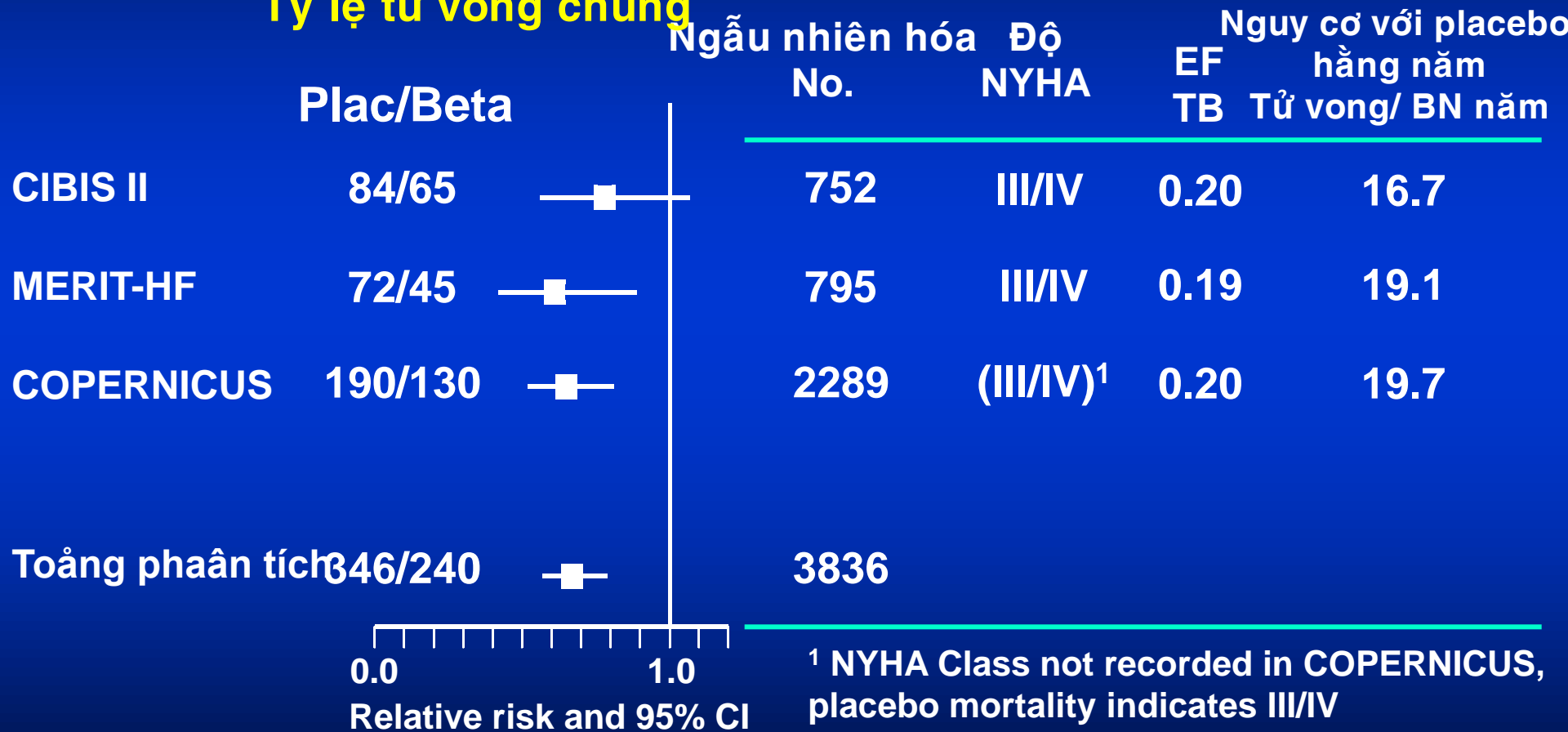
COPERNICUS

All-cause mortality

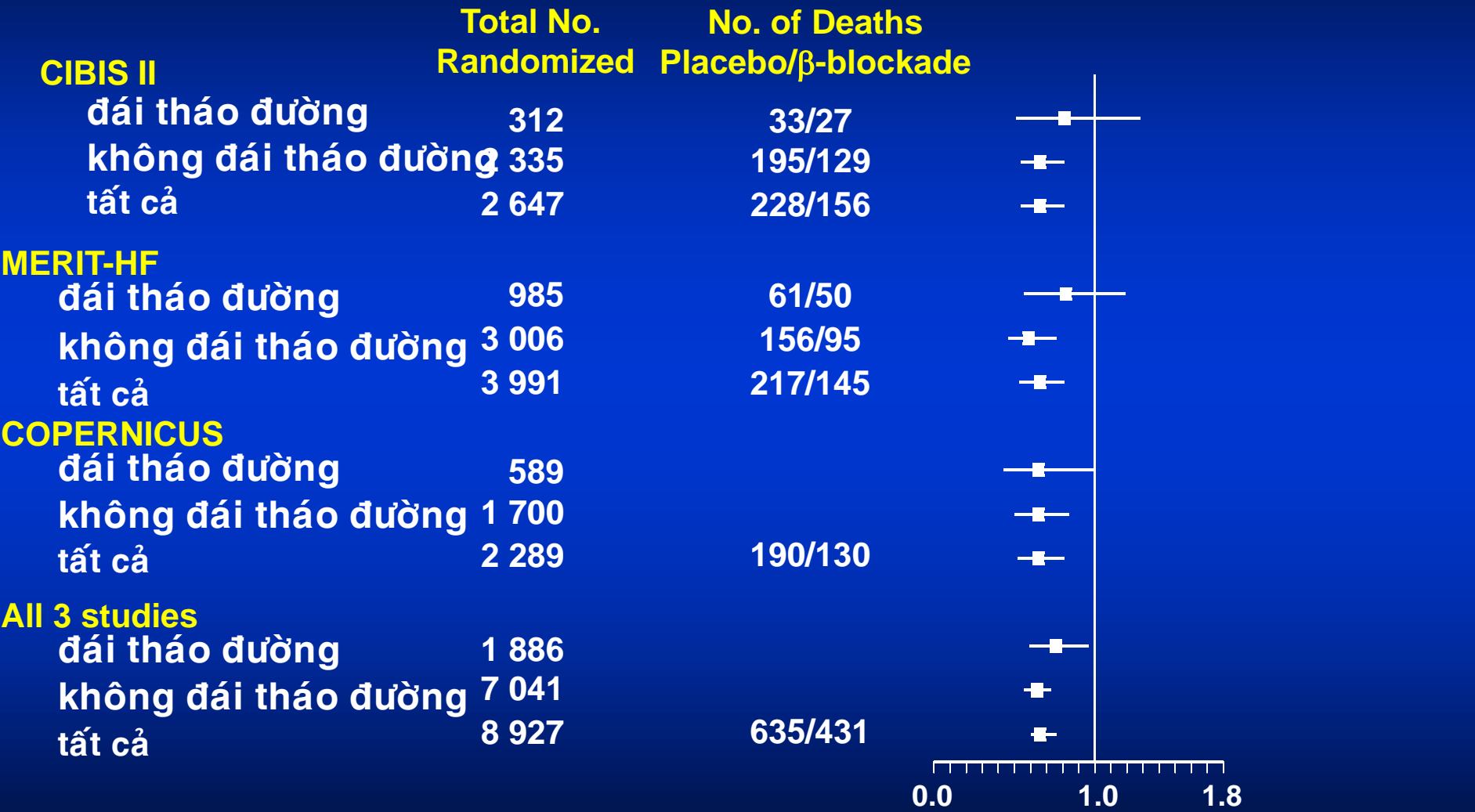


Tổng phân tích bệnh nhân với suy tim nặng NYHA III/IV và EF <0.25 (n=3836)

Tỷ lệ tử vong chung



Tử vong chung trong nhóm Đái tháo đường CIBIS II, MERIT-HF, và COPERNICUS



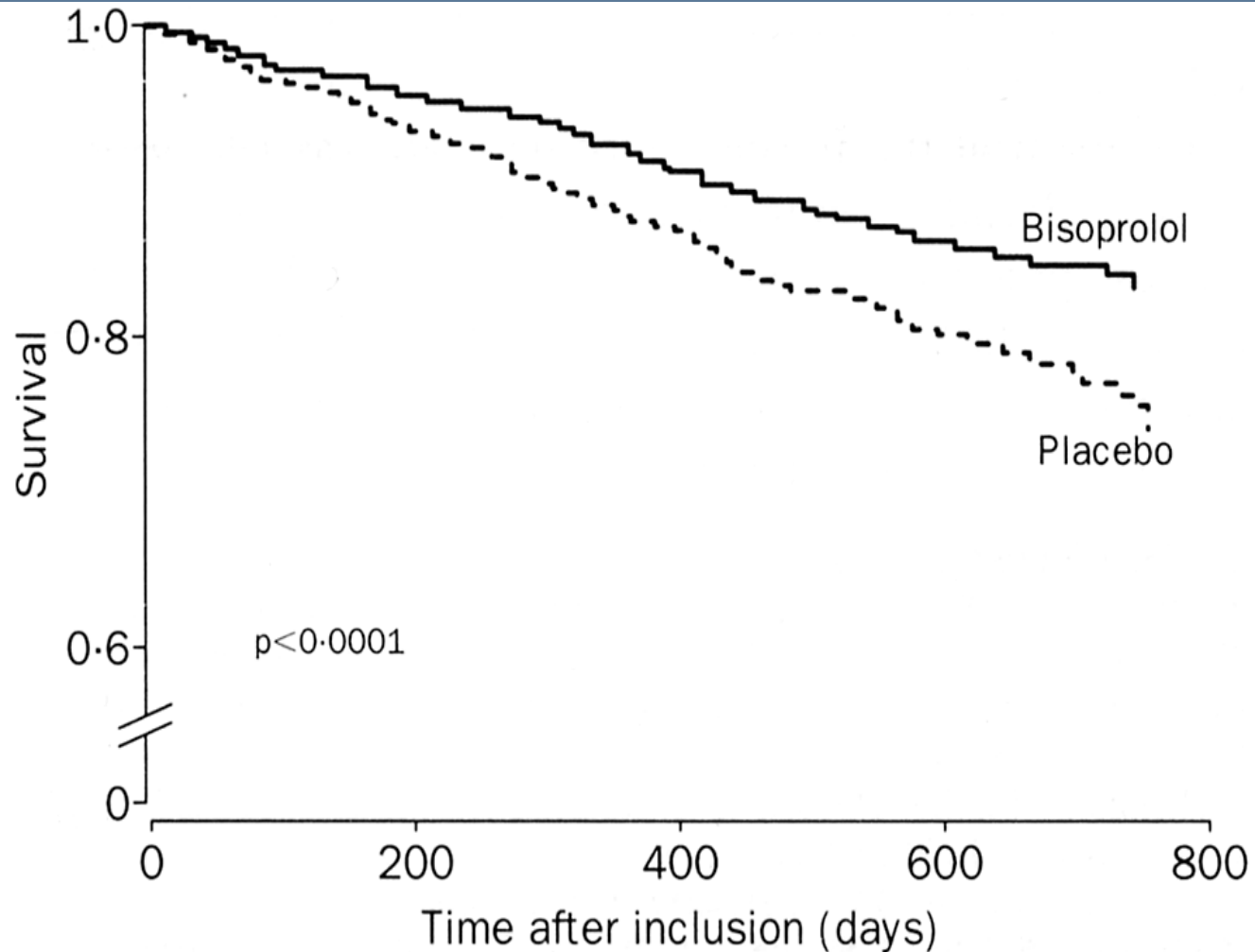
Relative risk and 95% confidence interval

NGHIÊN CỨU CIBIS II

- ♥ Nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược.
- ♥ 2647 bệnh nhân suy tim có triệu chứng, phân độ NYHA III hoặc IV, LVEF $\leq 35\%$, đang được điều trị với lợi tiểu & ỨCMC
- ♥ Chọn ngẫu nhiên 2 nhóm bệnh nhân : dùng bisoprolol 1.25 mg /ngày, chỉnh liều đến 10 mg/ngày, và dùng giả dược.
- ♥ Tiêu chí chính : tử vong do mọi nguyên nhân.

Lancet 1999; 353, No. 9146: 9-13

NGHIÊN CỨU CIBIS II



CIBIS III

CHỨNG MINH RẰNG : điều trị suy tim khởi đầu với bisoprolol cho hiệu quả tương đương (không kém hơn), thậm chí hiệu quả hơn (trội hơn) so với enalapril.

- ♥ Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhóm song song, mở, mù đôi
- ♥ 1010 bệnh nhân suy tim mạn ổn định (NYHA độ II và III),
 ≥ 65 tuổi, LVEF $\leq 35\%$
- ♥ Được chọn ngẫu nhiên hoặc tiếp nhận điều trị với bisoprolol / hoặc với enalapril khởi đầu trong 6 tháng, sau đó phối hợp từ 6 -18 tháng.
- ♥ Tiêu chí chính : Tử vong & nhập viện do bất kỳ nguyên nhân nào vào cuối giai đoạn phối hợp.

CIBIS III – GIẢ THUYẾT

- Khởi đầu điều trị suy tim mạn với Bisoprolol – chọn beta chọn lọc cao trên β_1 (sau đó phối hợp thêm enalapril) cho hiệu quả & tính an toàn tương tự như khởi đầu với UCMC (sau đó, phối hợp thêm bisoprolol)

TIÊU CHÍ CHÍNH

Chứng minh :

Khởi đầu điều trị suy tim mạn với Bisoprolol, sau đó phối hợp thêm enalapril có thể so sánh tương đương (non-inferior) với cách khởi đầu ngược lại trong việc phòng ngừa tử vong & nhập viện do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim mạn.

TIÊU CHÍ PHỤ

So sánh tiêu chí chính (primary endpoint) & phụ (secondary endpoint) theo hướng bisoprolol-first vượt trội.

TIÊU CHÍ NGHIÊN CỨU (Endpoint)

Tiêu chí chính (primary endpoint) : Tỷ lệ tử vong & nhập viện do mọi nguyên nhân trong giai đoạn nghiên cứu

Tiêu chí phụ (secondary endpoint) :

- Cuối giai đoạn đơn trị liệu :

* Tỷ lệ tử vong & nhập viện do mọi nguyên nhân (combined endpoint)

* Sự cần thiết cho điều trị sớm với thuốc thứ 2 do suy tim mạn kiểm soát chưa tốt

- Cuối giai đoạn đơn trị liệu + kết thúc nghiên cứu :

* So sánh từng tiêu chí của Tiêu chí chính ở từng giai đoạn

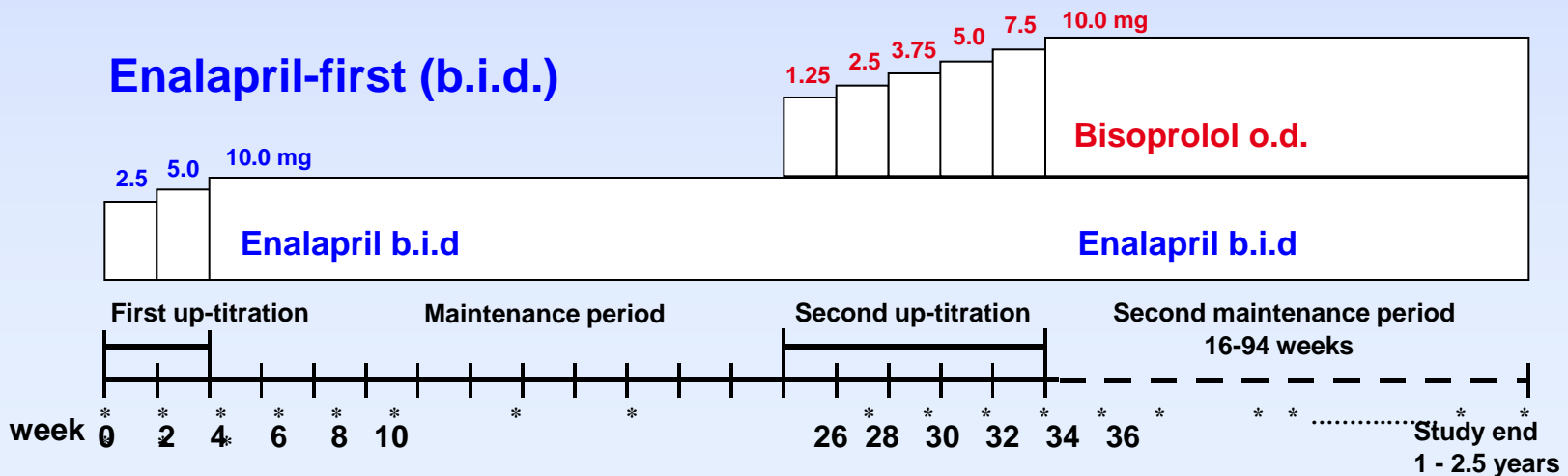
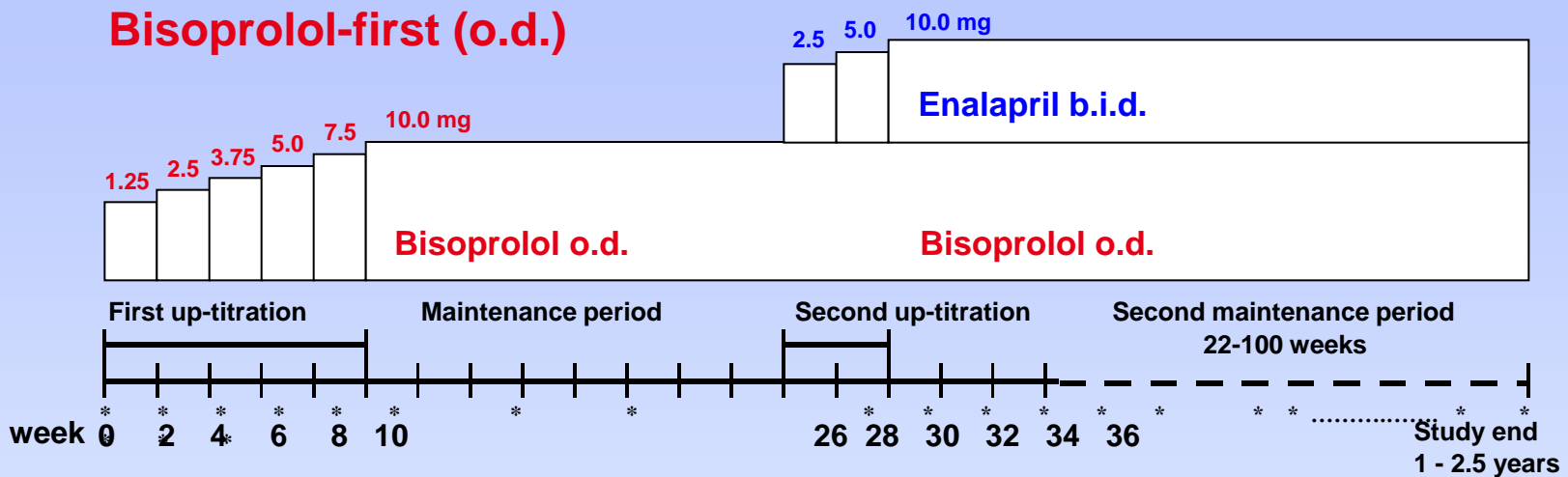
* So sánh tính an toàn & độ dung nạp của cả 2 chế độ điều trị

* Sự thay đổi phân độ suy tim theo NYHA ở cuối mỗi giai đoạn (đơn trị & phối hợp)

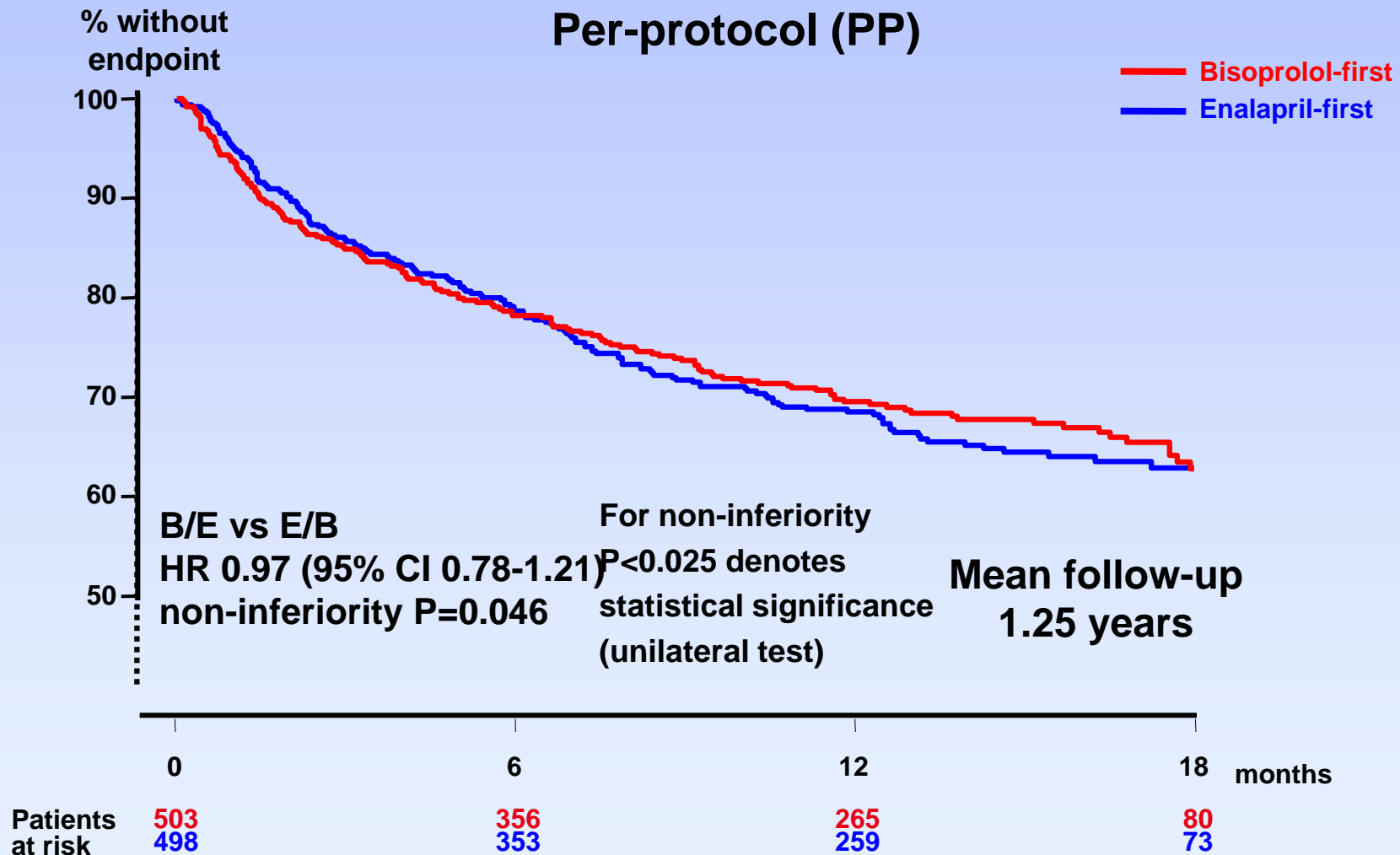
TIÊU CHUẨN CHỌN BỆNH

- Tuổi bệnh nhân ≥ 65
- NYHA II/III
- LVEF $\leq 35\%$
- Suy tim ổn định ≥ 7 ngày
(không có dấu hiệu ứ dịch/dùng lợi tiểu)

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU (1)

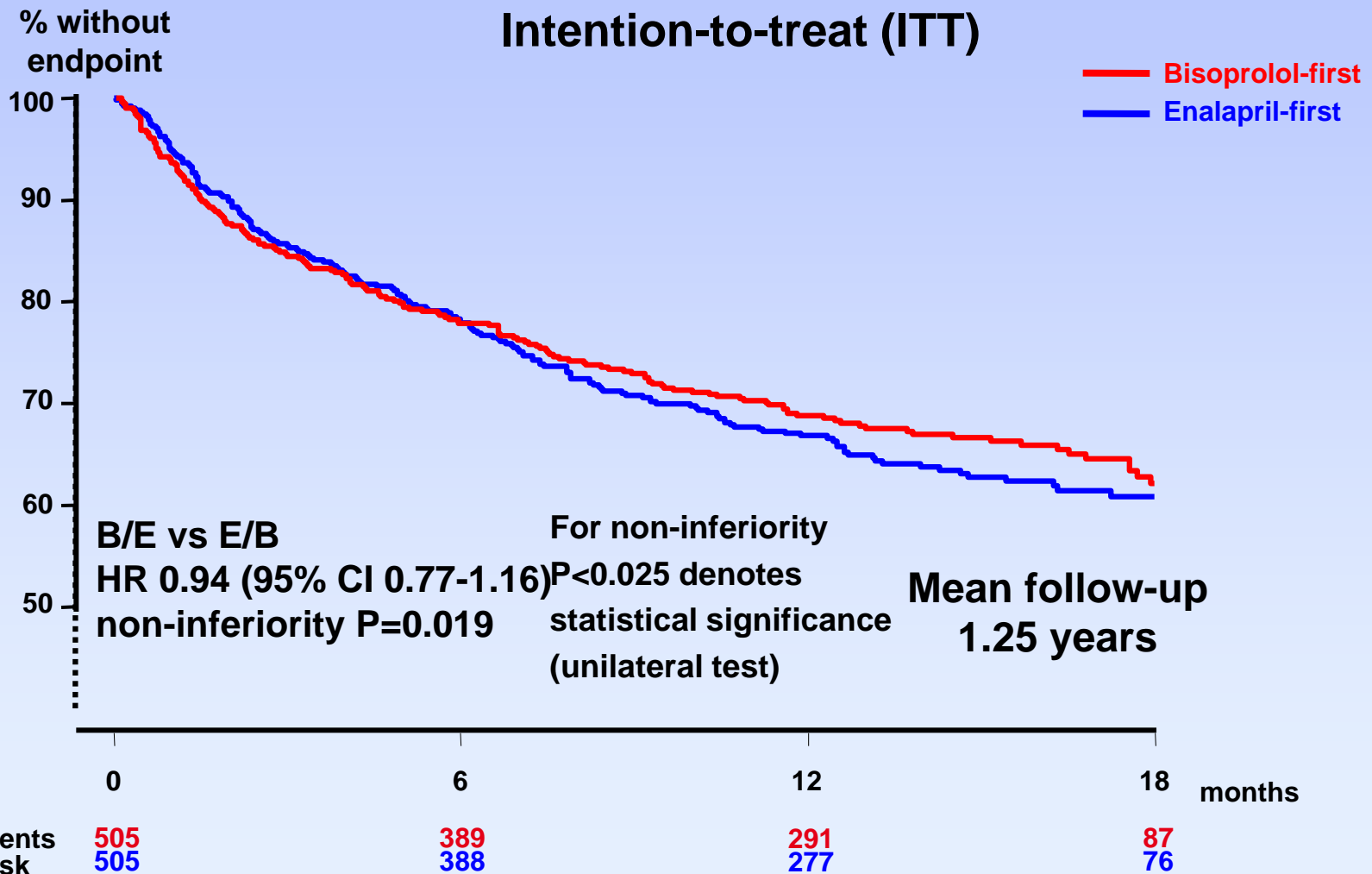


TIÊU CHÍ CHÍNH (1)



TIÊU CHÍ CHÍNH (2)

Intention-to-treat (ITT)



KẾT LUẬN

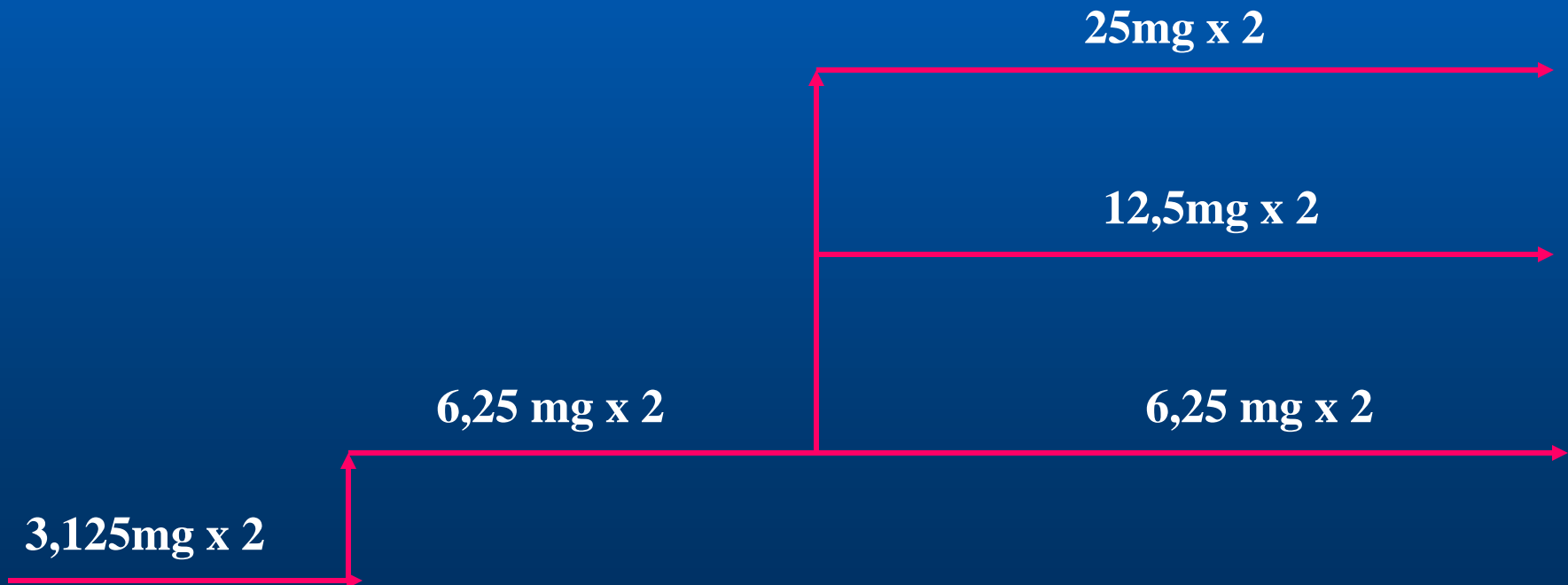
- ♥ **Xem xét trên tiêu chí kết hợp tỉ lệ tử vong /tỉ lệ nhập viện :**
- ♥ **Bisoprolol-first không kém hơn (non-inferior) so với enalapril-first trong dân số nghiên cứu (ITT)**
- ♥ **Bisoprolol-first không kém hơn (non-inferior) so với enalapril-first trong dân số hoàn tất nghiên cứu (PP)**
- ♥ **Không có sự khác biệt về tính an toàn giữa 2 chiến lược điều trị**

Phương thức sử dụng chẹn beta/ điều trị suy tim

Chẹn beta	Liều khởi đầu (mg)	Tăng liều (mg/ngày)	Liều mục tiêu (mg/ngày)	Thời gian chỉnh liều
Bisoprolol	1.25	2.5,3.75,5,7.5,10	10	tuần lễ/tháng
Metoprolol succinate CR	12.5/25	25,50,100,200	200	tuần lễ/tháng
Cavedilol	3.125	6.25,12.5,25,50	50	tuần lễ/tháng
Nebivolol	1.25	2.5,5,10	10	tuần lễ/tháng

TL Cleland J et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure : executive summary (update 2005). Eur. Heart J. 2005 ; 26 : 1115-1140

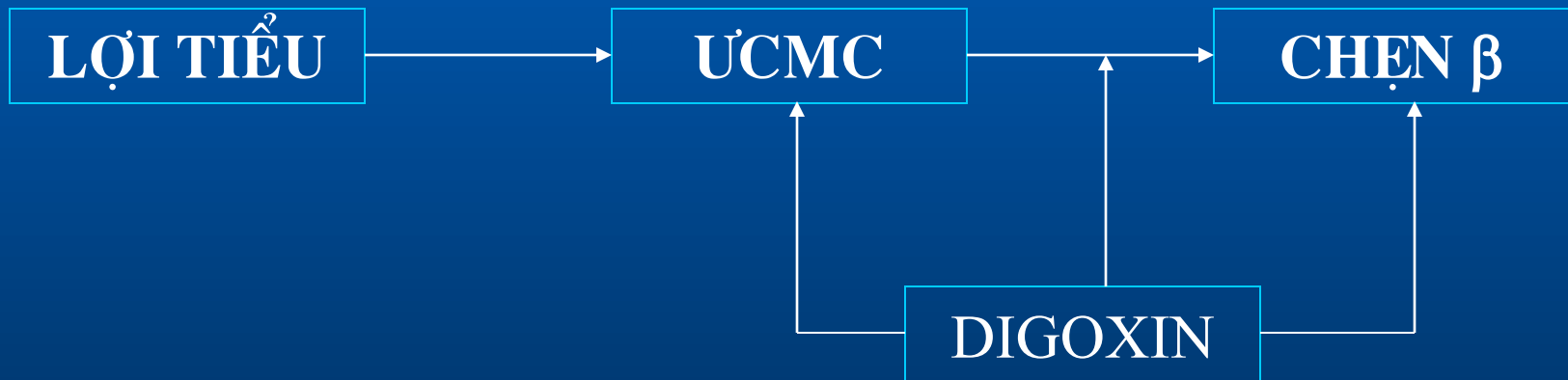
LIỀU ĐẦU TIÊN VÀ DUY TRÌ CỦA CARVEDILOL



CÁC LOẠI THUỐC THƯỜNG DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM MẠN DO BTMCB

Khống chế thể tích TH

Làm chậm quá trình phát triển bệnh



§iều trị triệu chứng

2009 Focused Update: ACC/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults (reduced LVEF with symptoms)

Beta-blockers



Beta-blockers (using 1 of the 3 proven to reduce mortality, i.e., bisoprolol, carvedilol, and sustained-release metoprolol succinate) are recommended for all stable patients with current or prior symptoms of HF and reduced LVEF, unless contraindicated.

*American College of Cardiology Foundation
American Heart Association*

Beta-blockade in heart failure

- 1. Beta-blocking agents are recommended for the treatment of all patients with stable, mild, moderate and severe heart failure from ischaemic and non-ischaemic origin (...) on standard treatment including ACE inhibition and diuretics**
- 2. Beta-blocking therapy reduces hospitalizations (all, CV and HF), improves the functional class and leads to less worsening of heart failure. This beneficial effect has been consistently observed in subgroups of different age, gender, functional class, LVEF, and ischaemic or non-ischaemic aetiology**
- 3. Only bisoprolol, carvedilol, metoprolol CR and nebivolol can be recommended**

*Class of recommendation I
Level of evidence A
European Society of Cardiology*

Beta Blockers

- **Beta blockers are the most prescribed drugs in the US, With more than 44,000,000 prescriptions per year!**

Kết luận

- Trong điều trị THA & SUY TIM, việc kiểm soát hệ TK giao cảm bằng chẹn beta là phù hợp cơ chế bệnh sinh.
- Chẹn beta đã được chứng minh là 1 liệu pháp hữu hiệu để điều trị THA và THA kèm ĐTDĐ tít 2 bên cạnh hiệu quả đã được chứng minh trong điều trị bệnh mạch vành và suy tim mạn
- Bisoprolol là chẹn beta chọn lọc cao nhất trên thụ thể beta 1, với hiệu quả trong điều trị THA đã được chứng minh – là 1 giải pháp đáng quan tâm.