NHÓM THUỐC CHẶN BETA GIAO CẢM

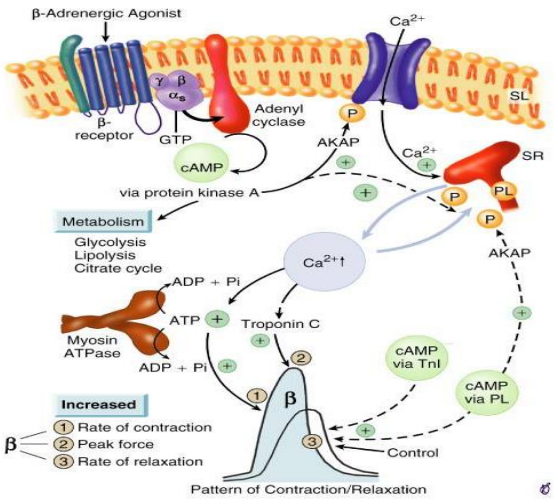
Thuốc chẹn beta giao cảm là nhóm thuốc chủ yếu được sử dụng để điều trị các bệnh lý về tim mạch. Nhóm thuốc này đã được FDA chỉ định để điều trị: nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, rối loạn nhịp tim, bệnh mạch vành, cường giáp, run cơ, bóc tách động mạch chủ, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, tăng nhãn áp, dự phòng đau nửa đầu và các bệnh lý khác. Chúng cũng được sử dụng để điều trị các bệnh ít phổ biến hơn như: hội chứng QT kéo dài và bệnh cơ tim phì đại [1]. Bài viết dưới đây xin chia sẻ một số thông tin về cơ chế tác dụng, phân loại của nhóm thuốc chẹn beta cũng như sự khác nhau về dược động học, chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, tương tác thuốc, tác dụng không mong muốncủa các thuốc chẹn beta giao cảm.

I. Cơ chế tác dụng

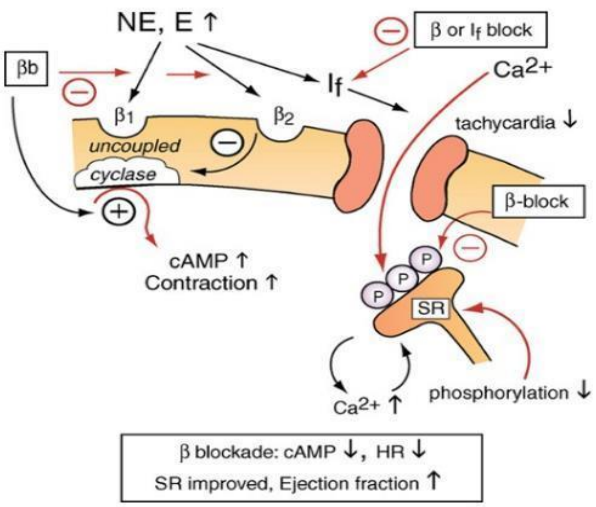
Thụ thể beta adrenergic gồm 3 loại: beta-1 (B1), beta-2 (B2), beta-3 (B3), trong đó áp dụng trên lâm sàng nhiều nhất là thụ thể B1 và B2. Thụ thể B1 có nhiều trên tim và thận. Thụ thể B2 có nhiều trên phế quản, cơ trơn mạch máu, tiêu hóa, cơ xương khớp... Thụ thể B3 có trên mô mỡ, bàng quang, ruột.

Nhóm thuốc chẹn beta có tác động ức chế hoạt động của các chất dẫn truyền thần kinh adrenalin và noradrenalin thông qua cơ chế chẹn thụ thể beta, ngăn chặn các chất này gắn vào thụ thể B1 và B2 của tế bào thần kinh giao cảm, do đó có tác dụng làm chậm nhịp tim, giãn mạch máu, giảm huyết áp, co thắt phế quản...

Một khi thuốc chẹn beta liên kết với các thụ thể B1 và B2 chúng sẽ ức chế các thụ thể này. Do đó, các hiệu ứng chronotropic và inotropic (tăng nhịp tim và tăng lực co bóp) trên tim sẽ bị ức chế, và kết quả là làm chậm nhịp tim. Thuốc chẹn beta cũng làm giảm huyết áp thông qua một số cơ chế, bao gồm giảm renin và giảm cung lượng tim. Các hiệu ứng giảm nhịp tim và lực co bóp cơ tim sẽ dẫn đến giảm nhu cầu oxy của tim; đó là cách cải thiện chứng đau thắt ngực sau khi sử dụng thuốc chẹn beta. Những loại thuốc này cũng kéo dài thời gian chịu đựng của tâm nhĩ và có tác dụng chống loạn nhịp tim mạnh [1].



Hình 1: Cơ chế tác dụng của các chất chủ vận thụ thể beta



Hình 2: Cơ chế tác dụng của các thuốc chẹn beta giao cảm

II. Phân loại nhóm thuốc chẹn beta giao cảm

Thuốc chẹn beta khác nhau về tính đặc hiệu đối với các thụ thể khác nhau. Do đó, tác dụng của thuốc phụ thuộc vào loại thụ thể tác động cũng như cơ quan chịu tác động. Một số thuốc chẹn beta cũng liên kết với các thụ thể alpha ở một mức độ nào đó, dẫn đến hiệu quả lâm sàng khác.

Thuốc chẹn beta giao cảm chia thành 3 thế hệ:

- **Thế hệ 1: gồm propranolol, timolol, nadolol …**

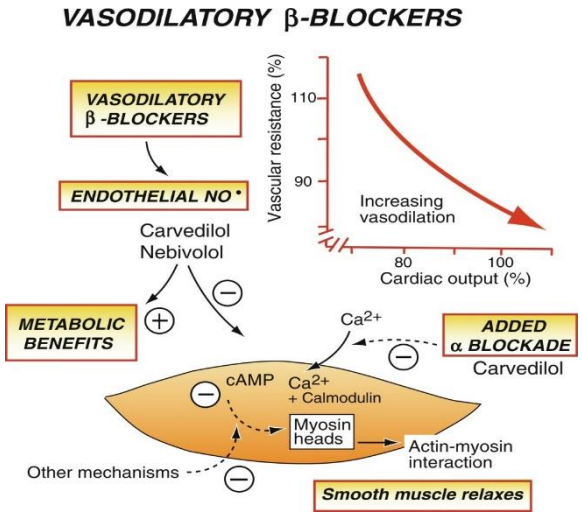
Đây là các thuốc chẹn beta không chọn lọc. Các thuốc nhóm này vừa chẹn B1 đồng thời lại vừa chẹn B2, dẫn đến làm giảm nhịp tim, giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi, hạ huyết áp. Do cơ chế tác dụng của thuốc ức chế beta nhóm này lên cả 2 thụ thể nên tác động hạ huyết áp chỉ ở mức trung bình, song không làm chậm nhịp tim quá mạnh như với nhóm 2.

- **Thế hệ 2: gồm atenolol, bisoprolol, metoprolol…**

Tác động chẹn chọn lọc chủ yếu trên thụ thể B1 nên tác dụng chính bao gồm làm chậm nhịp tim, giảm co thắt, giảm cung lượng tim, giảm huyết áp. Vì cơ chế này mà thuốc ức chế beta thế hệ 2 có hiệu quả hạ áp nhanh, mạnh nhưng cũng đồng thời làm chậm nhịp tim, không có lợi cho những người nhịp tim chậm.

- **Thế hệ 3: gồm carvedilol, labetalol, nebivolol…**

- Nhóm chẹn cả thụ thể alpha và beta (**carvedilol, labetalol)**: tác động ức chế không chọn lọc trên B1 và B2, đồng thời lại chẹn thụ thể alpha-1, gây ra tác dụng giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi, hạ huyết áp.
- Nhóm chẹn thụ thể B1 chọn lọc (**nebivolol)**: tác động ức chế chọn lọc trên B1 có kèm thêm tác động giãn mạch thông qua NO.



Hình 3: Tác dụng giãn mạch của thuốc chẹn beta thế hệ 3

III. Bảng so sánh đặc điểm các thuốc chẹn beta giao cảm

	Thế hệ 1: chẹn beta không chọn lọc		Thế hệ 2: chẹn beta chọn lọc (chẹn B1)			Thế hệ 3: thêm tác dụng giãn mạch		
Hoạt chất	**Propranolol**	**Timolol**	**Metoprolol succinat**	**Bisoprolol**	**Atenolol**	**Labetalol**	**Carvedilol**	**Nebivolol**
Brand name	**Inderal[a]**	**Timolol Maleate Eye Drop[b]**	**Betalok Zok[c]**	**Concor[d]**	**Tenormin[e]**	**Trandate[f]**	**Coreg[g]**	**Nebilet[h]**
Hình ảnh và hàm lượng	10mg 40mg	0,5% 5ml	25mg 50mg	2,5mg 5mg	50mg	200mg	3,125mg 6,25mg 12,5mg 25mg	5mg
Đường dùng	Uống	Nhỏ mắt	Uống	Uống	Uống	Uống	Uống	Uống
Sinh khả dụng	25%	-	50%	90%	50%	25%	25-35%	12% ở BN chuyển hóa nhanh và gần như hoàn toàn ở BN chuyển hóa chậm
Liên kết với protein	90%	-	5-10 %	30%	6 - 16%	50%	98%	97 - 98%

huyết tương (%)								
Thời gian bán thải	3-6 h	-	3,5 h	10-12 h	6-7 h	6-8 h	7-10 h	10h ở BN chuyển hóa nhanh 30-50h ở BN chuyển hóa chậm
Chỉ định	- Tăng huyết áp - Đau thắt ngực do xơ vữa động mạch - Rung nhĩ - Nhồi máu cơ tim - Đau nửa đầu - Run vô căn - Hẹp van động mạch chủ phì đại - U tủy thượng thận.	- Tăng nhãn áp. - Glocom góc mở mạn tính. - Glocom thứ phát.	- Tăng huyết áp. - Điều trị dài hạn cơn đau thắt ngực. - Suy tim mạn có phân suất tống máu giảm (EF < 40%) ổn đinh. - Dự phòng sau NMCT. - Điều trị một số rối loạn nhịp nhanh.	- Tăng huyết áp - Bệnh mạch vành (đau thắt ngực). - Suy tim mạn tính ổn định kèm suy giảm chức năng tâm thu thất trái kết hợp với thuốc ức chế men chuyển, lợi tiểu, glycosid tim.	- Tăng huyết áp. - Đau thắt ngực do xơ vữa động mạch vành. - Nhồi máu cơ tim cấp.	- Tăng huyết áp	- Tăng huyết áp - Rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim. - Suy tim mạn tính.	- Tăng huyết áp. - Suy tim mạn tính
Chống chỉ định	- Sốc tim - Nhịp xoang chậm - Block nhĩ thất độ 2,3 - Hen phế quản	- Các bệnh có ảnh hưởng đến đường thở: hen phế quản, COPD. - Nhịp chậm xoang, hội chứng suy nút xoang,	- Nhịp tim chậm nghiêm trọng. - Block nhĩ thất độ 2, độ 3. - Sốc tim. - Suy tim mất bù cấp. - Hội chứng suy nút xoang.	- Suy tim cấp hoặc các giai đoạn suy tim mất bù. - Sốc tim. - Block nhĩ thất độ 2, độ 3 (không có máy tạo nhịp). - Block xoang nhĩ.	- Nhịp xoang chậm. - Block tim độ 2, độ 3. - Sốc tim. - Suy tim mất bù.	- Hen phế quản. - Suy tim nặng. - Block tim độ 2, độ 3 - Sốc tim. - Nhịp tim chậm nghiêm trọng.	- Hen phế quản hoặc bệnh co thắt phế quản. - Block nhĩ thất độ 2, độ 3. - Hội chứng suy nút xoang.	- Suy gan hoặc rối loạn chức năng gan. - Suy tim cấp, sốc tim, hoặc suy tim mất bù. - Hội chứng suy nút xoang, bao gồm cả bloc xoang- nhĩ. - Block tim độ 2 và độ 3 (mà chưa đặt máy tạo nhịp).

		block xoang nhĩ, block nhĩ thất độ 2, độ 3, suy tim hoặc sốc tim. - Bệnh nhân Raynaud.	- Block nút xoang. - Hạ huyết áp - Hen suyễn nặng và COPD nghiêm trọng - U tủy thượng thận. - Dùng đồng thời với các thuốc chống loạn nhịp nhóm I (trừ lidocain) và verapamil.	- Hội chứng suy nút xoang. - Nhịp tim chậm. - Huyết áp thấp. - Hen phế quản nặng. - Thể nặng bệnh tắc động mạch ngoại biên hoặc hội chứng Raynaud. - U tuyến thượng thận. - Toan chuyển hoá.		- Hạ huyết áp nặng và kéo dài.	- Nhịp tim chậm nghiêm trọng. - Sốc tim hoặc suy tim mất bù. - Suy gan nặng	- Tiền sử co thắt phế quản hoặc hen phế quản - Bệnh nhân bị u tế bào ưa sắc chưa được điều trị - Nhiễm toan chuyển hoá - Nhịp tim chậm (nhịp tim < 60 bpm trước khi bắt đầu điều trị) - Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg). - Bệnh mạch máu ngoại biên nặng.
Liều dùng	- Tăng huyết áp: 40mg x 2 lần/ngày. Tăng dần liều đến khi HA ổn định. - Đau thắt ngực: 80-320mg/ngày chia 2, 3 hoặc 4 lần. - Rung nhĩ: 10-30mg x 3 lần/ngày - Nhồi máu cơ tim: 180-240mg/ngày chia làm nhiều lần. - Đau nửa đầu: 80 - 240 mg/ngày - Run vô căn: khởi đầu 40 mg x 2	- Nhỏ 1 giọt dung dịch 0,5% vào mỗi mắt cần điều trị, 2 lần/ngày.	- Tăng huyết áp nhẹ đến vừa: 50mg x1 lần/ngày, có thể tăng lên 100-200mg/ngày. - Đau thắt ngực: liều 100-200mg x 1 lần/ngày. - Suy tim mạn: liều khởi đầu 25mg đối với NYHA độ 2 và 12,5mg với NYHA độ 3, độ 4, tăng dần liều sau 2 tuần nếu	- Tăng huyết áp và bệnh mạch vành: liều khởi đầu 5mg x 1 lần/ngày (nhẹ có thể dùng liều 2,5mg/ngày). Liều tối đa 20mg/ngày. - Suy tim mạn ổn định: liều khởi đầu 1,25mg, tăng dần liều lên 2,5mg, 3,75mg, 5mg, 7,5mg và cuối cùng đến liều đích	- Tăng huyết áp: 50mg x 1 lần/ngày, liều tăng lên 100mg/ngày nếu chưa đạt huyết áp tối ưu. - Đau thắt ngực: 50mg/ngày. Có thể tăng lên 100mg, 200mg/ngày - Nhồi máu cơ tim: 100 mg chia làm 1 hoặc 2	- Tăng huyết áp: liều khởi đầu là 100 mg x 2 lần/ngày, tăng dần liều cho tới 200 - 400 mg x 2 lần/ngày nếu cần tùy theo đáp ứng và huyết áp lúc đứng	- Tăng huyết áp hoặc rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim: liều khởi đầu: 6,25mg x 2 lần/ngày, có thể tăng dần lên đến 12,5mg, 25mg x 2 lần/ngày nếu BN dung nạp. - Suy tim mạn: liều khởi	- Tăng huyết áp: 5mg x 1 lần/ngày. - Suy tim mạn tính: bắt đầu với liều 1,25mg/ngày, tăng dần liều đến 10mg nếu BN dung nạp được.

	lần/ngày, tăng dần liều tối đa lên đến 240-320mg/ngày. - Hẹp van động mạch chủ phì đại 20-40mg x 3,4 lần/ngày - U tủy thượng thận: 60 mg/ngày, chia làm nhiều lần		BN dung nạp được.đến khi đạt liều đích 200mg. - Dự phòng sau NMCT: 200mg x 1 lần/ngày. - Điều trị 1 số rối loạn nhịp nhanh: 100-200mg x 1 lần/ngày.	10mg/ngày nếu BN dung nạp được.	lần/ngày trong 6-9 ngày.		đầu 3,125mg x 2 lần/ngày, có thể tăng dần liều lên 6,25mg, 12,5mg, 25mg và 50mg x 2 lần/ngày nếu BN dung nạp.	
Hiệu chỉnh liều trên BN suy gan	Sử dụng thận trọng	Không	Không	- Tăng huyết áp/ bệnh động mạch vành: + Suy gan/ suy thận nhẹ-TB: không cần chỉnh. + Suy thận nặng (Clcr< 20ml/p)/ suy gan nặng: liều tối đa 10mg/ngày. - Suy tim mạn: dùng thuốc thận trọng.	Không	Sử dụng thận trọng	CCĐ ở BN suy gan nặng	CCĐ ở BN suy gan
Hiệu chỉnh liều trên BN suy thận	Sử dụng thận trọng (BN suy gan nặng bắt đầu với liều thấp: 20 mg x 3 lần/ngày*).	Không	Không		Sử dụng thận trọng	Không	Không	- Suy thận nhẹ đến trung bình: không cần chỉnh liều. - Suy thận nặng: không dùng
Tác dụng KMM thường gặp	- Nhịp tim chậm - Hạ huyết áp - Suy tim sung huyết - Tăng block nhĩ thất.	Nhìn mờ, đau mắt, ngứa mắt, khó chịu ở mắt, sung huyết mắt...	- Suy nhược, chóng mặt, nhức đầu, lạnh tay chân. - Nhịp tim chậm, hạ huyết áp tư thế.	- Nhịp tim chậm - Tăng suy tim. - Hạ huyết áp - Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi	- Nhịp tim chậm - Hạ huyết áp tư thế…	- Mệt mỏi, chóng mặt, buồn nôn…	- Suy tim, rối loạn chức năng tâm thu thất trái sau NMCT. - Hạ huyết áp	- Hạ huyết áp - Suy tim mạn tính. - Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi - Táo bón, tiêu chảy - Khó thở…

	- Mệt mỏi chóng mặt, buồn nôn, táo bón…		- Buồn nôn, tiêu chảy, táo bón…	- Táo bón, tiêu chảy…			- Chóng mặt, mệt mỏi…	
Tương tác thuốc	Tương tác với các thuốc chuyển hóa qua enzym CYP2D6, CYP1A2 và CYP2C19…	Nguy cơ tăng tác dụng chẹn beta toàn thân khi dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP2D6. Có tương tác với nhiều thuốc khác.	Tương tác với các thuốc chuyển hóa qua enzym CYP2D6 (thuốc chống loạn nhịp, thuốc kháng histamin, chống trầm cảm…)	Tương tác với các thuốc chống loạn nhịp nhóm I (quinidin, hydroquinidin…), verapamil, diltiazem, methyldopa…	Tương tác với thuốc chẹn kênh canxi và thuốc làm giảm catecholamin (reserpin)…	Tương tác với thuốc chống trầm cảm ba vòng, cimetidin, verapamil…	Tương tác với các thuốc ức chế enzym CYP2D6, rifampin, reserpin, amiodaron, verapamil…	Tương tác với các thuốc chống loạn nhịp nhóm I (quinidin, hydroquinidin…), verapamil, diltiazem, methyldopa…

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/

2.https://www.vinmec.com/vi/tim-mach/thong-tin-suc-khoe/co-che-tac-dung-cua-thuoc-uc-che-beta-trong-dieu-tri-benh-tim-mach/

3. Dược thư quốc gia Việt Nam 2018.

4. Thông tin sản phẩm các thuốc:

[a]Link TTSP: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/016418s080,016762s017,017683s008lbl.pdf

[b]Link TTSP: https://drugbank.vn/thuoc/Timolol-Maleate-Eye-Drops-0-5%25&VN-21434-18

[c]Tờ TTSP Betaloc Zok 50mg hiện đang sử dụng tại bệnh viện.

[d]Tờ TTSP Concor 5mg hiện đang sử dụng tại bệnh viện.

[e]Link TTSP: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018240s031lbl.pdf

[f]Link TTSP: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018716s026lbl.pdf

[g]Link TTSP: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020297s038lbl.pdf

[h]Link TTSP: https://www.mims.com/vietnam/drug/nebilet%205mg/local-product-insert/Nebilet_PI%20(VN)_Vietnam_final%207.2018%20approved%2012.2.pdf

[*]Tham khảo từ TTSP Dorocardyl 40mg: https://drugbank.vn/thuoc/Dorocardyl-40-mg&VD-25425-16

❖ **Biên soạn:**

Tổ Dược Lâm Sàng, Khoa Dược, Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp, Hải Phòng:

DS. Đoàn Anh Thế

DS. Lê Diệu Hương

DS. Đinh Thị Thu Hương

Hiệu đính:

ThS.DS. Nguyễn Thị Hiền, Trưởng khoa Dược, Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp, Hải Phòng.

DSCK I. Hà Thị Hương Trà, Phó khoa Dược, Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp, Hải Phòng.