

# TIÊU ĐIỂM

## Điều trị tăng huyết áp:

## Vai trò hiện nay của thuốc chẹn $\beta$ giao cảm?

Phan Đình Phong, Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Lâm Việt

Viện Tim mạch Việt Nam

Các thuốc chẹn beta ( $\beta$ ) giao cảm được coi là một trong những thành tựu về dược lý học tiêu biểu nhất của thế kỷ 20. Sự ra đời của thuốc chẹn  $\beta$  đã góp phần hết sức quan trọng trong điều trị nhiều bệnh lý tim mạch. Từ khi được phát minh vào những năm 1960 của thế kỷ trước, ba thế hệ thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm đã lần lượt ra đời với các phân tử khác nhau về mức độ chọn lọc trên từng loại thụ thể  $\beta$  cũng như khác nhau về tác động trên sự co giãn mạch máu.

Thế hệ thứ nhất, đại diện là propranolol, có tác dụng ức chế đồng đều trên thụ thể  $\beta_1$  và  $\beta_2$  và được xem là nhóm có tác dụng *không chọn lọc*. Đến thế hệ thứ hai, các thuốc ức chế nhiều hơn trên thụ thể  $\beta_1$  và được coi là nhóm thuốc có tác dụng *chọn lọc*, đại diện tiêu biểu là metoprolol, bisoprolol và atenolol. Càng chọn lọc trên thụ thể  $\beta_1$ , các thuốc chẹn  $\beta$  sẽ có tác dụng hiệu quả hơn trên tim và hạn chế được tác dụng không mong muốn trên phổi (gây co thắt phế quản). Thế hệ chẹn  $\beta$  giao cảm thứ ba, khác biệt với hai thế hệ trước ở khả năng *giãn mạch* bên cạnh thuộc tính ức chế chọn lọc thụ thể  $\beta_1$ . Labetalol, Carvedilol, Bucidolol có tác dụng giãn mạch thông qua việc ức chế thêm cả thụ thể  $\alpha_1$ . Còn Nebivolol có tác dụng giãn mạch thông qua tăng cường sản xuất nitric oxide (NO) từ tế bào nội mạc mạch máu.

Vai trò của các thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm trong điều trị tăng huyết áp (THA) là chủ đề tuy không mới nhưng đã gây ra nhiều tranh luận và những quan điểm khác nhau trong thời gian gần đây.

Từng được xem là một trong những thuốc nền tảng để điều trị THA ở hầu hết các hướng dẫn thực hành vào những năm 1980 cho tới đầu những năm 2000. Tuy nhiên, thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm đã không còn được một số khuyến cáo gần đây như JNC 8 [1] coi là lựa chọn đầu tiên trong điều trị bệnh nhân THA ngoại trừ những trường hợp THA kháng trị hoặc THA có kèm theo bệnh lý tim mạch hay các chỉ định bắt buộc (suy tim, bệnh mạch vành).

Là nhóm thuốc có tác dụng hạ huyết áp trên phần lớn các bệnh nhân và được dung nạp tốt, **vậy tại sao chẹn  $\beta$  giao cảm không còn được lựa chọn trong dự phòng tiên phát ở bệnh nhân THA?**

Điều này xuất phát từ những kết quả gây thất vọng của các nghiên cứu dự phòng tiên phát với thuốc chẹn  $\beta$  trên bệnh nhân THA. Phân tích gộp của Messerli [2] cho thấy thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm kém hiệu quả hơn thuốc lợi tiểu trong dự phòng biến cố tim mạch ở 16164 bệnh nhân THA cao tuổi. Trong thử nghiệm LIFE [3], atenolol kém hơn thuốc ức chế thụ thể AT1 của angiotensin là losartan trong dự phòng tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ trên 9193 bệnh nhân THA kèm theo phì đại thất trái sau 4 năm theo dõi. Phân tích gộp của Carlberg [4] đã gây ngạc nhiên khi thấy atenolol không hiệu quả hơn giả dược trong dự phòng tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân THA. Còn trong nghiên cứu ASCOT-BPLA [5], atenolol kết hợp với thuốc lợi tiểu tỏ ra kém hơn

thuốc chẹn kênh calci là amlodipine kết hợp với thuốc ức chế men chuyển là perindopril trong tiêu chí dự phòng đột quy. Trong phân tích gộp của Lindholm [7], thuốc chẹn  $\beta$  giảm được đột quy so với giả dược hoặc không điều trị 19% nhưng không có lợi ích vượt trội trên tiêu chí giảm tử vong do mọi nguyên nhân và nhồi máu cơ tim. Phân tích của nhóm Cochrane [8] đưa ra kết quả là thuốc chẹn  $\beta$  kém hơn các nhóm thuốc hạ huyết áp khác ở tiêu chí làm giảm đột quy v.v...

### **Tại sao các nghiên cứu về thuốc chẹn $\beta$ trên bệnh nhân THA lại có những hạn chế như vậy?**

#### ***Những nhược điểm của Atenolol***

Một điều dễ nhận thấy là phần lớn các phân tích gộp (meta-analysis) về thuốc chẹn  $\beta$  đều dựa trên các nghiên cứu với atenolol và một số thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm khác không có tác dụng giãn mạch. Thêm vào đó, trong các thử nghiệm lâm sàng, atenolol chỉ được dùng liều một lần mỗi ngày. Trên thực tế, dựa vào đặc tính dược động học, atenolol có thời gian bán thải ngắn (6-9 giờ) nên cần phải dùng nhiều lần hơn mỗi ngày để đạt được lợi ích điều trị tối ưu. Neutel và cộng sự [6] đã chứng minh atenolol dùng một lần mỗi ngày không có khả năng hạ huyết áp và bảo vệ bệnh nhân trong 6 giờ cuối/ chu kỳ điều trị 24 giờ dẫn đến những hạn chế trên lâm sàng của atenolol. Như vậy, mặc dù là thuốc được dùng phổ biến nhất trong các thử nghiệm và phân tích gộp về thuốc chẹn  $\beta$  nhưng atenolol không thể là đại diện “lý tưởng” cho toàn bộ nhóm thuốc đa dạng này, đặc biệt là các thuốc thế hệ mới hơn với tính chọn lọc cao trên tim và khả năng giãn mạch.

#### ***Lợi ích của thuốc chẹn $\beta$ phụ thuộc tuổi bệnh nhân***

Các thử nghiệm về thuốc tăng huyết áp thường được tiến hành trên các bệnh nhân lớn tuổi, đây là nhóm đối tượng mà lợi ích đem lại từ thuốc chẹn  $\beta$  tỏ ra kém hơn. Sinh lý bệnh THA ở người cao tuổi đặc trưng bởi sự giảm độ đàn hồi thành mạch và tăng sức cản ngoại vi khác biệt so với sinh lý bệnh THA trên bệnh nhân trẻ tuổi đặc trưng bởi

sự tăng cung lượng tim và động học tuần hoàn [9]. Nhiều thử nghiệm lâm sàng có đối chứng đã cho thấy thuốc chẹn  $\beta$  có lợi ích rõ rệt nếu lựa chọn cho các bệnh nhân trẻ tuổi bị tăng huyết áp [10]. Trong khi đó, nghiên cứu CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation), một nhánh của thử nghiệm ASCOT [11] khẳng định: ở bệnh nhân cao tuổi, trị liệu trên nền tảng chẹn  $\beta$  là kém hơn so với trị liệu trên nền tảng chẹn calci hoặc ức chế men chuyển ở tiêu chí làm giảm huyết áp động mạch trung tâm.

Khan và McAlister [12], tiến hành một phân tích gộp nhằm đánh giá hiệu quả của thuốc chẹn  $\beta$  trên bệnh nhân THA < 60 tuổi và  $\geq$  60 tuổi. Phân tích được tiến hành trên 21 thử nghiệm với 145811 bệnh nhân. Kết quả cho thấy, thuốc chẹn  $\beta$  giảm được nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân < 60 tuổi tương đương với các nhóm thuốc hạ huyết áp khác, trong khi thuốc không có lợi ích rõ ràng ở nhóm bệnh nhân cao tuổi hơn.

#### ***Rối loạn lan truyền sóng mạch***

Bangalore [13] đã đưa ra giả thuyết giải thích sự hạn chế của thuốc chẹn  $\beta$  là có liên quan đến sự thay đổi tốc độ lan truyền sóng mạch (pulse wave velocity). Bình thường, tim co bóp sẽ tạo ra một làn sóng mạch lan dọc theo chiều dài động mạch tới ngoại biên, sóng mạch sau đó sẽ dội lại trung tâm là tim. Áp lực động mạch chủ trung tâm là kết quả của sự “đồng bộ” hai làn sóng mạch sinh lý. Ở những bệnh nhân có mạch máu bị xơ cứng do tuổi tác và bệnh xơ vữa động mạch, vận tốc sóng mạch dội lại sẽ nhanh hơn và cộng hưởng với sóng mạch đến dẫn tới tình trạng tăng hậu gánh tim và giảm lưu lượng động mạch vành. Theo Bangalore, tác dụng làm giảm nhịp tim và xu hướng gây co mạch của một số thuốc chẹn  $\beta$  có thể gây ra sự “mất đồng bộ” trong sự lan truyền các sóng mạch dẫn tới những hậu quả không tốt trên hệ tim mạch.

#### ***Tác dụng bất lợi của thuốc chẹn $\beta$ trên chuyển hóa***

Các thuốc chẹn  $\beta$  thế hệ trước đây như atenolol có thể gây ra một số tác dụng bất lợi trên

chuyển hóa đặc biệt là tình trạng giảm dung nạp glucose [14]. Bangalore và cộng sự [15] tiến hành một phân tích gộp bao gồm 12 thử nghiệm trên 94492 bệnh nhân thì thấy: thuốc chẹn  $\beta$  có thể làm tăng nguy cơ đái tháo đường mới mắc 22% (RR: 1,22, 95% CI: 1,12-1,33) so với các nhóm thuốc hạ huyết áp khác không phải là lợi tiểu. Tuy nhiên, phân tích này đã không cho thấy sự tăng nguy cơ như trên đối với những thuốc chẹn  $\beta$  không phải là atenolol, ngay cả khi đó là propranolol. Điều này cho thấy, các thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm là rất khác nhau về đặc tính dược lý học, về tác dụng trên chuyển hóa cũng như về hiệu quả trên thực hành lâm sàng.

#### ***Các thuốc chẹn $\beta$ thế hệ mới đem lại nhiều hứa hẹn trong điều trị THA nguyên phát***

Trong những năm gần đây, sự ra đời của các thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm thế hệ mới với tính chọn lọc cao trên thụ thể  $\beta_1$  và khả năng giãn mạch giúp khắc phục được những nhược điểm của thuốc chẹn  $\beta$  thuộc các thế hệ trước đây như gây co thắt phế quản, rối loạn chuyển hóa glucose, suy giảm chức năng tình dục, trầm cảm... hứa hẹn đem lại nhiều lợi ích lâm sàng hơn cho các bệnh nhân tim mạch nói chung và THA tiên phát nói riêng.

Một trong những thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm thế hệ mới cần được nhắc đến là nebivolol. Đây là thuốc có khả năng ức chế chọn lọc cao nhất trên thụ thể  $\beta_1$  so với các thuốc chẹn  $\beta$  khác [16]. Bên cạnh đó nebivolol có tác dụng tăng cường sản xuất nitric oxide (NO) từ tế bào nội mạc mạch máu. NO là chất truyền tin sinh học dạng khí tham gia vào nhiều hoạt động sinh lý khác nhau của cơ thể. Trên hệ tim mạch, NO có tác dụng giãn mạch và do vậy có thể mang đến lợi ích cho các bệnh nhân tăng huyết áp và suy tim [17].

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh nebivolol với một liều duy nhất trong ngày có khả năng kiểm soát tốt cả huyết áp tâm thu và tâm trương trên các bệnh nhân tăng huyết áp mức độ nhẹ đến vừa và được dung nạp tốt [18, 19]. Khi so sánh với các thuốc chẹn  $\beta$  và các nhóm thuốc hạ huyết áp khác trong những thử nghiệm đối đầu, nebivolol được chứng minh khả năng hạ huyết áp ít nhất là tương đương [20, 21, 22]. Phân tích gộp năm 2008 của Luc M. Van Bortel [23] được thực hiện trên 12 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng so sánh hiệu quả hạ huyết áp của nebivolol 5 mg mỗi ngày với các thuốc hạ huyết áp khác hoặc với giả dược hoặc với cả hai. Kết quả cho thấy, nebivolol được dung nạp tốt (tương đương với giả dược) và có hiệu quả hạ huyết áp tương đương, thậm chí còn tốt hơn các thuốc hoặc kết hợp thuốc khác. Thử nghiệm của Poirier L [24] chứng minh nebivolol không gây ảnh hưởng bất lợi trên chuyển hóa cũng như mức độ nhạy cảm với insuline trên các bệnh nhân THA. Còn Dhakam Z và cộng sự [25] đã chứng minh nebivolol giảm được tốt hơn áp lực động mạch chủ trung tâm khi so sánh với atenolol...

Kết quả từ các nghiên cứu đã thực hiện trên thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm thế hệ mới là rất đáng khích lệ và chúng ta tiếp tục chờ đợi những thử nghiệm lâm sàng với quy mô lớn hơn trên các thuốc chẹn  $\beta$  thế hệ mới trong thời gian sắp tới.

Vào thời điểm hiện tại, thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm vẫn luôn là lựa chọn đúng đắn cho các bệnh nhân THA kèm theo một số bệnh lý tim mạch như nhồi máu cơ tim, suy tim hay rối loạn nhịp tim nhanh, cường giao cảm, những đối tượng mà thuốc chẹn  $\beta$  đã được chứng minh lợi ích lâm sàng rõ ràng qua những cơ sở thực chứng hết sức đồ sộ trong suốt nhiều chục năm qua.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
2. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are  $\beta$ -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279:1903-1907.
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
4. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364:1684-1689.
5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. 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 Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
6. Neutel JM, Schnaper H, Cheung DG, Graettinger WF, Weber MA. Antihypertensive effects of  $\beta$ -blockers administered once daily: 24-hour measurements. *Am Heart J* 1990; 120:166-171.
7. 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.
8. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, et al.  $\beta$ -blockers for hyper-tension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002003.
9. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308-315.
10. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the  $\beta$ -blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3:379-392.
11. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. 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 Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
12. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006; 174:1737-1742.
13. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of  $\beta$ -blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1482-1489.
14. Kveiborg B, Christiansen B, Major-Petersen A, Torp-Pedersen C. Metabolic effects of  $\beta$ -adrenoceptor antagonists with special emphasis on carvedilol. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6:209-217.
15. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with  $\beta$ -blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100:1254-1262.
16. Pedersen ME, Cockcroft JR. The latest generation of  $\beta$ -blockers: new pharmacologic properties. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8:279-286.

17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Park-homenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker S, Thompson SG, Poole-Wilson PA, and the SENIORS Investigators: Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
18. Van Nueten L, Dupont AG, Vertommen C, Goyvaerts H, Robertson JJ: A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11:139-144.
19. Fallois JV, Faulhaber H-D: Nebivolol, a  $\beta$ -blocker of the third generation: the current treatment of arterial hypertension: results of a multicenter observational study. *Praxis* 2001;90:435-441.
20. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JJ: Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998;12:135-140.
21. Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, Toutouzas T, Chanu B, Mancia G: Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press Suppl* 2003;2:35-40.
22. Uhlíř O, Fejřusř a M, Havránek K, Leřflerová K, Vojáč ek J, Widim-skyř J, Winterová J, Zeman K: Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest* 1991;3(Suppl 1):107-110.
23. Luc M Van Bortel, Francesco Fici, Flavio Mascagni: Efficacy and Tolerability of Nebivolol Compared with Other Antihypertensive Drugs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8 (1): 35-44.
24. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19:1429-1435.
25. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:351-356.