

Lời tòa soạn: Ngày 21 tháng 12 năm 2013 vừa qua, tại Thành Phố Hồ Chí Minh đã diễn ra Hội nghị chuyên gia về vai trò của thuốc chẹn beta giao cảm thế hệ mới trong điều trị các bệnh lý tim mạch: chuyên đề về Nebivolol. Tạp chí Tim mạch học xin đăng toàn văn tài liệu đồng thuận chuyên gia của Hội thảo.

VAI TRÒ CỦA THUỐC CHẸN BÊTA GIAO CẢM THỂ HỆ MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH LÝ TIM MẠCH: CHUYÊN ĐỀ VỀ NEBIVOLOL

Chủ tọa:

GS. TS. Phạm Gia Khải
GS. TS. Đặng Vạn Phước
GS. TS. Nguyễn Lâm Việt (*chủ biên tài liệu*)
PGS. TS. Phạm Nguyễn Vinh

Các báo cáo viên và chuyên gia:

PGS. TS. Trương Quang Bình
PGS. TS. Nguyễn Đức Công
PGS. TS. Nguyễn Thị Bích Đào
TS. Nguyễn Thanh Hiền
PGS. TS. Châu Ngọc Hoa
PGS. TS. Đỗ Quang Huân
PGS. TS. Trần Văn Huy
PGS. TS. Đỗ Doãn Lợi
GS. TS. Huỳnh Văn Minh
PGS. TS. Võ Thành Nhân
PGS. TS. Nguyễn Quang Tuấn
TS. Hồ Huỳnh Quang Trí
PGS. TS. Nguyễn Văn Trí

Thư ký:

ThS. Phan Đình Phong

GIỚI THIỆU

Các thuốc chẹn beta (β) 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 β đã góp phần hết sức quan trọng trong điều trị các bệnh lý tim mạch. Từ khi được phát minh vào những năm 1960 của thế kỷ trước, ba thế hệ thuốc chẹn β giao cảm đã lần lượt ra đời với các phân tử khác nhau về mức độ chọn lọc trên từng loại thụ thể β cũng như khác nhau về tác động trên sự co giãn mạch máu. Ưu việt hơn những thuốc thế hệ trước, các thuốc chẹn β giao cảm thế hệ thứ ba được chứng minh hiệu

quả hạ huyết áp tốt hơn, rất ít hoặc không ảnh hưởng tới các quá trình chuyển hóa glucose và lipid, có tác dụng giãn mạch và hiệu quả lâm sàng trong điều trị suy tim.

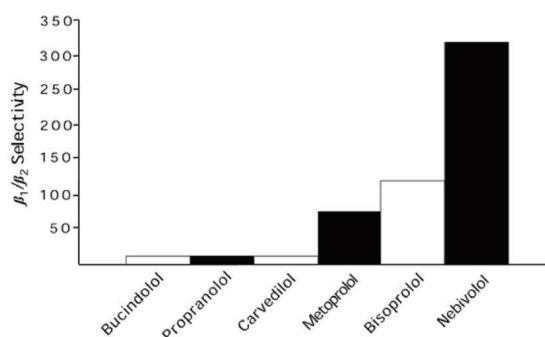
Trong số các thuốc chẹn β giao cảm thế hệ thứ ba, nebivolol là thuốc có mức độ ức chế chọn lọc trên thụ thể β_1 cao nhất và có tác dụng tăng cường sản xuất nitric oxide (NO) từ tế bào nội mạc mạch máu. NO là chất truyền tin sinh học dạng khí độc đáo, tham gia vào nhiều hoạt động sinh lý khác nhau của cơ thể. Trên hệ tim mạch, NO có tác dụng giãn mạch và do vậy đem lại lợi ích cho các bệnh nhân tăng huyết áp và suy tim [1, 2].

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. Khi so sánh với các thuốc chẹn β và các nhóm thuốc hạ huyết áp khác trong các thử nghiệm đối đầu, nebivolol được chứng minh khả năng hạ huyết áp tương đương và giảm được các biến cố tim mạch. Nebivolol cũng được chứng minh làm giảm tử suất và bệnh suất trên một số lượng lớn bệnh nhân cao tuổi bị suy tim mạn tính. Đến nay, nebivolol (biệt dược là Nebilet tại Việt Nam) đã có mặt trong các khuyến cáo về xử trí tăng huyết áp và suy tim tại châu Âu và Hoa Kỳ.

PHÂN LOẠI THUỐC CHẸN β GIAO CẢM

Các thuốc chẹn β giao cảm khác nhau về các đặc tính dược lý học, bao gồm: tỉ lệ ức chế chọn lọc thụ thể β_1/β_2 , hoạt tính giao cảm nội tại (ISA) và khả năng giãn mạch. Các thụ thể thần kinh giao cảm trên hệ tim mạch ở người bao gồm thụ thể β_1 , β_2 và thụ thể α_1 . Trên mô cơ tim khỏe mạnh, thụ thể β_1 chiếm ưu thế

và tỉ lệ β_1/β_2 là 70:30, trong khi đó, thụ thể β_2 lại chiếm ưu thế hơn ở hệ thống phế quản. Thụ thể α_1 có vai trò điều hòa chức năng nội mạc và co mạch máu ngoại vi, điều hòa dòng máu đến thận và được cho là có liên quan đến bệnh phì đại cơ tim và phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Trong các bệnh lý tim mạch, sự hoạt hóa quá mức kéo dài hệ thống thần kinh giao cảm sẽ dẫn đến hậu quả giảm số thụ thể β_1 ở mô tim, trong khi thụ thể β_2 giữ nguyên và thụ thể α_1 tăng nhẹ, kết quả là tương quan giữa các thụ thể thay đổi. Trong suy tim giai đoạn cuối, tỉ lệ $\beta_1:\beta_2:21$ giảm xuống chỉ còn 2:1:1. Ý nghĩa của cơ chế điều hòa này còn chưa thật rõ ràng, có thể là nhằm điều chỉnh tác động của norepinephrine lên các thụ thể thần kinh giao cảm trong tình trạng suy tim. Thông thường, norepinephrine có ái lực với thụ thể β_1 gấp 20 lần β_2 và gấp 10 lần so với α_1 .



Hình 1: Mức độ chọn lọc β_1/β_2 của một số thuốc chẹn β giao cảm [14]

Có ba thế hệ thuốc chẹn β giao cảm. Thế hệ thứ nhất, đại diện là propranolol, có tác dụng ức chế đồng đều trên thụ thể β_1 và β_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 β_1 và được coi là nhóm thuốc có tác dụng chọn lọc. Tuy nhiên, mức độ chọn lọc

trên thụ thể β_1 là rất khác nhau giữa các thuốc như metoprolol, bisoprolol và atenolol. Ở liều cao, các thuốc thế hệ thứ hai vẫn có tác dụng ức chế nhất định trên thụ thể β_2 . Càng chọn lọc trên thụ thể β_1 , các thuốc chẹn β sẽ có tác dụng mạnh hơn trên tim và hạn chế được tác dụng phụ trên phổi (gây co thắt phế quản).

Thế hệ chẹn β giao cảm thứ ba, khác biệt với hai thế hệ trước ở khả năng giãn mạch. Trong số các thuốc thuộc nhóm này, labetalol được coi là không chọn lọc, có ái lực với thụ thể α_1 nhiều hơn các thụ thể β_1 và β_2 . Carvedilol chọn lọc hơn trên β_1 (x7 lần) nhưng đồng thời chẹn cả thụ thể α_1 . Bucindolol cũng là thuốc ức chế không chọn lọc trên cả thụ thể β_1 , β_2 và α_1 . Cả ba thuốc labetalol, carvedilol và bucindolol được cho là có tác dụng giãn mạch thông qua ức chế thụ thể α_1 . Cuối cùng là nebivolol với nhiều điểm khác biệt, là thuốc chẹn β giao cảm thế hệ thứ ba có đặc tính ức chế chọn lọc rất cao trên thụ thể β_1 , cao hơn tất cả các thuốc chẹn β hiện có. Thêm vào đó, thuốc còn có tác dụng giãn mạch phụ thuộc nội mạc với cơ chế hoạt hóa con đường L-arginine/NO.

Một số thuốc chẹn β giao cảm có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA), đặc trưng bởi chủ vận một phần trên các thụ thể thần kinh giao cảm. Các thuốc này bao gồm: acebutolol, penbutolol và pindolol vừa có tác dụng kích thích thụ thể β vừa ngăn ngừa sự truyền tin của hệ thống thần kinh giao cảm. Sự kết hợp hai thuộc tính đối ngược này giúp giảm bớt các tác dụng không mong muốn liên quan đến các thuốc chẹn β giao cảm như gây giảm tần số tim, giảm cung lượng tim cũng như tăng trở kháng mạch máu ngoại vi.

ỨNG DỤNG LÂM SÀNG CỦA THUỐC CHẸN β GIAO CẢM

Các thuốc chẹn β giao cảm đã được chứng minh lợi ích rõ ràng trên các bệnh nhân có nguy cơ tim mạch [5]. Một phân tích gộp trên 18 nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, theo dõi dài hạn trên gần 19000 bệnh nhân tăng huyết áp cho thấy, điều trị bằng thuốc chẹn β giao cảm giúp làm giảm 29% nguy cơ đột quỵ, 7% bệnh mạch vành và 42% suy tim [3]. Một phân tích gộp khác bao gồm 82 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng trên 54000 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim đã chứng minh rõ ràng thuốc chẹn β giao cảm nói chung giúp giảm có ý nghĩa bệnh suất và tử suất [4]. Cho dù các thuốc chẹn β giao cảm được khuyến cáo trên các bệnh nhân suy tim nhưng chỉ có một số thuốc nhất định đã được chứng minh lợi ích thông qua các bằng chứng lâm sàng xác đáng từ những nghiên cứu ngẫu nhiên trên quy mô lớn. Cho đến gần đây, Bisoprolol, carvedilol và metoprolol succinate dạng phóng thích kéo dài được khuyến cáo trong điều trị suy tim với khả năng giảm khoảng 35% nguy cơ tử vong tim mạch khi kết hợp với phác đồ điều trị suy tim tiêu chuẩn [6, 7, 8].

Sự khác biệt giữa các thuốc chẹn β đã dành được nhiều sự quan tâm của các nhà dược lý và lâm sàng tim mạch. Trên thực tế các thuốc chẹn β dường như không khác nhau nhiều về khả năng hạ huyết áp cho dù mức độ chọn lọc trên thụ thể β_1 là khác nhau. Các thuốc có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA) được chứng minh lợi ích kém hơn trên các bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim và có thể làm nặng thêm suy tim ở những bệnh nhân nguy cơ cao.

Trên các bệnh nhân đái tháo đường, được xem là nhóm có nguy cơ biến cố tim mạch

cao, sự khác biệt về lợi ích lâm sàng giữa các thuốc chẹn β giao cảm có thể trở nên rõ rệt hơn cả. Một số nghiên cứu cho thấy, một số thuốc chẹn β có thể làm nặng thêm tình trạng kháng insuline và do vậy làm tăng tần suất đái tháo đường mới mắc trên các bệnh nhân dùng thuốc. Bên cạnh đó, một số thuốc chẹn β cũng được cho là bất lợi đối với tình trạng chuyển hóa lipid máu. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu lớn cho thấy, các thuốc chẹn β giao cảm không làm gia tăng bệnh suất hay tử suất trên các bệnh nhân đã mắc đái tháo đường. Trong nghiên cứu UKPDS [9], atenolol đã được chứng minh làm giảm ý nghĩa các biến cố mạch máu lớn và mạch máu nhỏ tương đương với thuốc ức chế men chuyển là captopril. Một phân tích gộp về thuốc chẹn β trên các đối tượng suy tim cũng cho thấy, thuốc chẹn β mang lại lợi ích trên cả những bệnh nhân có và không có đái tháo đường. Hiện tại, cho đến cuối năm 2013, các thuốc chẹn β vẫn được khuyến cáo chỉ định cho các bệnh nhân tăng huyết áp kèm theo đái tháo đường.

Các thuốc chẹn β có tác động khác nhau trên tính nhạy cảm insuline. Trên các thử nghiệm riêng rẽ, các thuốc chẹn β giao cảm thế hệ thứ ba như celiprolol, carvedilol được chứng minh cải thiện sự nhạy cảm insuline trên các bệnh nhân nghiên cứu. Trong khi đó, các thuốc thế hệ trước như propranolol, atenolol và metoprolol được chứng minh tác dụng ngược lại. Nguyên nhân của sự khác biệt cũng như cơ chế tác động của thuốc chẹn β lên sự nhạy cảm insuline đến nay chưa được xác định rõ. Tuy nhiên, sự khác nhau về khả năng giãn mạch có thể là một nguyên nhân quan trọng. Các thuốc chẹn β có khả năng giãn mạch sẽ giúp tăng cường tuần hoàn và sự thanh thải ở mô do vậy cải thiện sự nhạy cảm insuline so với các thuốc chẹn β không có tác dụng giãn mạch.

NEBIVOLOL: THUỐC CHẸN β GIAO CẢM THỂ HỆ MỚI

Cấu trúc hóa học và đặc tính dược lý của nebivolol khác biệt với tất cả các thuốc chẹn β giao cảm trước đây. Phân tử nebivolol bao gồm 4 nguyên tử carbon không đối xứng với 10 dạng đồng phân lập thể khác nhau. Nebivolol có hai dạng đồng phân quang học *d* và *l* với tỉ lệ gần tương đương nhau. Nebivolol được chuyển hóa tại gan. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc có thể đạt tới 96% và thuốc đạt nồng độ hằng định trong huyết tương trong vòng 1 ngày.

Nebivolol có tác dụng ức chế chọn lọc thụ thể β_1 giao cảm rất mạnh và kéo dài. Tác dụng này chủ yếu gây ra bởi đồng phân dạng *d*. Trong khi đó đồng phân dạng *l* lại đối kháng với tác dụng giảm co cơ tim của đồng phân *d*. Tác dụng hạ huyết áp kết hợp của hai dạng đồng phân *d* và *l* mạnh hơn đồng phân *d* đơn độc. Nebivolol được chứng minh chọn lọc trên thụ thể β_1 mạnh hơn 321 lần so với thụ thể β_2 , tỉ lệ chọn lọc β_1/β_2 của nebivolol là cao nhất và gấp 3 lần hơn so với các thuốc chẹn β khác đang được sử dụng phổ biến hiện nay. Nebivolol không có hoạt tính giao cảm nội tại (ISA). Và điểm đặc biệt là thuốc có khả năng gây giãn mạch bằng cơ chế nội mạc thông qua con đường L-arginine/Nitric oxide [12, 13].

Nebivolol gắn kết với các thụ thể β ngay cả ở nồng độ thấp của thuốc, gây ra tác dụng phụ thuộc liều và kéo dài. Nebivolol làm giảm trở kháng mạch ngoại biên và cải thiện thể tích nhát bóp của tim. Trên các nghiên cứu, nebivolol được chứng minh có tác dụng làm giảm tần số tim vừa phải hơn so với atenolol, propranolol và pindolol, giúp cải thiện tốt hơn các thông số về chức năng thất trái so với các thuốc chẹn β khác.

HIỆU QUẢ HẠ HUYẾT ÁP VÀ KHẢ NĂNG DUNG NẠP CỦA NEBIVOLOL

Hiệu quả cũng như tính dung nạp của nebivolol trên các bệnh nhân tăng huyết áp đã được đánh giá qua rất nhiều nghiên cứu lớn tại các nước châu Âu. Các nghiên cứu đã so sánh hiệu quả của nebivolol với giả dược hoặc các nhóm thuốc hạ huyết áp khác. Đối tượng nghiên cứu chủ yếu là các bệnh nhân tăng huyết áp mức độ từ nhẹ đến vừa.

Nebivolol so với giả dược

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, đa trung tâm nhằm đánh giá hiệu quả sau 4 tuần của nebivolol với các liều khác nhau (từ 0.5 đến 10 mg một lần mỗi ngày) trên 509 bệnh nhân tăng huyết áp (HA tâm trương \geq 95 mmHg). Nebivolol làm giảm có ý nghĩa (và phụ thuộc liều) huyết áp tâm thu và tâm trương so với giả dược. Mức giảm huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu ở nhóm bệnh nhân điều trị với nebivolol ở các mức liều 2.5 mg, 5 mg, 10 mg vào thời điểm nồng độ đáy (trough) của thuốc trong huyết thanh tương ứng là: -7,1 mmHg và -8,6 mmHg, -9.2 mmHg và -9.2 mmHg, -10.2 mmHg và -8.2 mmHg. Tương tự, ở thời điểm nồng độ đỉnh của thuốc (peak), mức giảm huyết áp tâm trương và tâm thu lần lượt là: -8.8 mmHg và -9.2 mmHg, -11.0 mmHg và -12.6 mmHg, -9.8 mmHg và -9.4 mmHg. Một điểm quan trọng khác là không có sự khác biệt về hiệu quả hạ huyết áp của nebivolol trên các bệnh nhân da trắng và người gốc Phi (chiếm 22% số đối tượng nghiên cứu). Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng tốt với nebivolol liều 5 mg mỗi ngày (giảm được huyết áp tâm trương $<$ 90 mmHg hoặc giảm so với mức trước điều trị \geq 10 mmHg) ở nhóm người da trắng và da màu là 62% và 58%. Nebivolol được dung nạp tốt, tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn là

tương đương giữa nhóm điều trị và giả dược. Nebivolol không có tác động lên cân nặng cũng như các thông số xét nghiệm máu cơ bản ở các bệnh nhân trị liệu [16].

Trên thực tế lâm sàng, hiệu quả và tính dung nạp nebivolol trên bệnh nhân tăng huyết áp cũng được đánh giá đầy đủ qua các nghiên cứu số bộ. 6376 bệnh nhân tăng huyết áp từ nhiều trung tâm chăm sóc sức khỏe ban đầu ở Đức đã được điều trị bằng nebivolol (50% là nam giới, tuổi trung bình: 57.6). Trong số này, 55.8% bệnh nhân có bệnh mạch vành, 20.3% có đái tháo đường và 36.5% có rối loạn lipid máu kèm theo. Các bệnh nhân nghiên cứu được điều trị khởi đầu nebivolol với liều 5 mg một lần mỗi ngày. Trong thời gian theo dõi, nebivolol được điều chỉnh liều hoặc được kết hợp thêm thuốc hạ huyết áp khác để đạt được huyết áp mục tiêu. Sau 6 tuần, huyết áp trung bình và huyết áp tâm trương ở các bệnh nhân nghiên cứu đã giảm một cách có ý nghĩa so với trước điều trị, tương ứng với -29 mmHg và -16 mmHg ($p < 0.001$). Nebivolol được dung nạp tốt, tỷ lệ tác dụng phụ rất thấp, khoảng 1.6%. Các triệu chứng như nhịp tim quá chậm, đau đầu, mệt mỏi chỉ thấy ở 0.6%, 0.4% và 0.3%. Bên cạnh đó, sự giảm một cách ý nghĩa nồng độ glucose máu khi đói, cholesterol toàn phần và triglycerides cũng được ghi nhận ở các bệnh nhân điều trị bằng nebivolol ($p < 0.001$ cho từng chỉ số) [17].

Nebivolol so với các thuốc chẹn β khác

Nebivolol đã được so sánh với atenolol, metoprolol và bisoprolol.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược được thực hiện trên 364 bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa ở các trung tâm chăm sóc sức khỏe ban đầu tại Anh quốc. Các bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu với số huyết áp tâm trương \geq 95 mmHg

và ≤ 115 mmHg và được ngẫu nhiên điều trị bằng nebivolol 5 mg/ ngày hoặc atenolol 50 mg/ ngày hoặc bằng giả dược. Kết quả sau 1 tháng nghiên cứu cho thấy, cả nebivolol và atenolol đều có khả năng hạ huyết áp một cách ý nghĩa so với giả dược và tương đương nhau. Tuy nhiên, tỉ lệ xuất hiện cảm giác mệt mỏi và suy giảm tình dục cao hơn có ý nghĩa ở nhóm dùng atenolol so với nhóm dùng nebivolol hoặc giả dược [18].

Nebivolol cũng được so sánh với atenolol trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi và đa trung tâm khác. 205 bệnh nhân nam và nữ, tăng huyết áp mức độ nhẹ đến vừa được ngẫu nhiên điều trị bằng nebivolol (5 mg/ ngày) hoặc atenolol (100 mg/ngày) trong 12 tuần liên tiếp. Cả hai thuốc đều cho thấy khả năng hạ huyết áp có ý nghĩa so với trước điều trị (-18.2 mmHg huyết áp tâm thu và -14.0 mmHg huyết áp tâm trương ở nhóm atenolol và -19.1 mmHg huyết áp tâm thu và -14.8 mmHg huyết áp tâm trương ở nhóm nebivolol, $p < 0.01$). Tuy nhiên, tỉ lệ xuất hiện biến cố bất lợi (đánh giá bằng báo cáo tự phát của bệnh nhân và bằng bảng câu hỏi) một lần nữa cho thấy là cao hơn ở nhóm điều trị bằng atenolol [19].

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi quan trọng khác đã so sánh nebivolol 5mg/ ngày và atenolol 100 mg/ ngày không chỉ trên tiêu chí hạ huyết áp mà còn trên các tiêu chí về đánh giá chức năng tim trên siêu âm (phân suất tổng máu thất trái EF, thể tích nhát bóp và cung lượng tim) [15]. Kết quả nghiên cứu cho thấy tác dụng hạ huyết áp là tương đương giữa hai thuốc, tuy nhiên nebivolol ít làm giảm tần số tim hơn so với atenolol (-7 nhịp/phút so với -15 nhịp/ phút, $p < 0.05$). Thêm vào đó, nebivolol được chứng minh giúp cải thiện hơn atenolol trên các chỉ số về chức năng tim ($p < 0.05$). Sự khác biệt có thể liên quan đến cơ chế giãn mạch thông qua kích thích giải

phóng NO ở các tế bào nội mạc mạch máu chỉ có ở nebivolol và đã mở ra triển vọng về khả năng điều trị các bệnh nhân suy tim của thuốc.

Nebivolol cũng đã được so sánh với metoprolol trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm trên 140 bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa (huyết áp tâm trương đo ở tư thế ngồi ≥ 100 mmHg). Các bệnh nhân được điều trị bằng nebivolol (5 mg/ ngày) hoặc metoprolol (100 mg/ngày). Sau 3 tháng điều trị, mức giảm huyết áp ở nhóm nebivolol là -20 mmHg tâm thu và -17 mmHg tâm trương, tương đương với mức giảm huyết áp ở nhóm metoprolol là -15 mmHg tâm thu và -16 mmHg tâm trương. Tuy nhiên, tỉ lệ tác dụng không mong muốn ở nhóm điều trị bằng nebivolol là 23% thấp hơn ý nghĩa so với ở nhóm metoprolol là 36%, tỉ lệ này ở giai đoạn giả dược trước ngẫu nhiên hóa là 21% [20].

Đặc biệt, trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi khác trên 80 bệnh nhân tăng huyết áp với thời gian theo dõi 1 năm. Các bệnh nhân được điều trị hoặc nebivolol 5 mg hoặc metoprolol 50-100 mg mỗi ngày. Nebivolol và metoprolol được chứng minh khả năng tương đương trong giảm tần số tim, các chỉ số huyết áp động mạch cánh tay. Tuy nhiên, chỉ có nebivolol giúp giảm được ý nghĩa huyết áp động mạch chủ trung tâm (tâm thu, tâm trương và huyết áp hiệu số) và độ dày thành thất trái so với trước điều trị [29].

Nebivolol so với các nhóm thuốc hạ huyết áp khác

Các nghiên cứu cũng đã so sánh nebivolol với các thuốc hạ huyết áp phổ biến khác như thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin và thuốc chẹn kênh calci.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi so sánh với enalapril trên các bệnh nhân tăng

huyết áp, nebivolol đạt hiệu quả cao hơn trên tiêu chí chính là mức giảm huyết áp tâm trương (-12.3 mmHg so với -9.9 mmHg, $p=0.009$) và đạt tỉ lệ đáp ứng tốt cao hơn (70% so với 55%, $p=0.002$) [21].

Một nghiên cứu đánh giá hiệu quả hạ huyết áp bằng phương pháp đo liên tục 24 giờ (Holter) trên 29 bệnh nhân (huyết áp tâm trương đo ở tư thế ngồi từ 95-114 mmHg) được điều trị bằng nebivolol liều từ 2.5 mg đến 10 mg/ ngày hoặc lisinopril liều 10 đến 40 mg/ngày. Kết quả cho thấy, khả năng hạ huyết áp của hai thuốc sau 8 tuần điều trị là tương đương trên các thông số đo huyết áp lưu động. Một nghiên cứu khác cũng so sánh giữa nebivolol và lisinopril trên các bệnh nhân tăng huyết áp cho thấy hiệu quả hạ huyết áp của hai thuốc là tương đương nhưng tác dụng bất lợi gặp ít hơn ở nhóm nebivolol (14% so với 23%, $p<0.05$) [22].

So sánh giữa nebivolol với thuốc ức chế thụ thể angiotensin là losartan được tiến hành trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm trên 289 bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa điều trị bằng nebivolol 5 mg/ ngày hoặc losartan 50 mg/ngày, lợi tiểu thiazid được kết hợp trên những bệnh nhân chưa đạt được huyết áp mục tiêu với đơn trị liệu. Kết quả cho thấy, huyết áp tâm trương, tiêu chí chính, giảm được nhiều hơn ở nhóm nebivolol (-13 mmHg so với -10 mmHg, $p<0.05$). Cả hai thuốc đều được dung nạp tốt và cải thiện được chất lượng cuộc sống trên các bệnh nhân so với trước điều trị [23].

Nebivolol liều 5mg/ ngày đã được so sánh với thuốc chẹn kênh calci là nifedipine 20 mg, hai lần mỗi ngày trong một nghiên cứu 12 tuần, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi trên 420 bệnh nhân tăng huyết áp (huyết áp tâm trương ≥ 95 mmHg). Sau 2 tuần đầu tiên, nebivolol được chứng minh giảm được huyết áp tốt hơn

so với nifedipine nhưng sau đó, khả năng hạ huyết áp của hai thuốc lại trở về tương đương. Tỉ lệ bỏ thuốc do tác dụng ngoại ý cao hơn có ý nghĩa ở nhóm dùng nifedipine (32/209 bệnh nhân dùng nifedipine so với 7/210 bệnh nhân dùng nebivolol, $p<0.001$) [24].

Một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi trên 168 bệnh nhân tăng huyết áp trên 65 tuổi đã so sánh hiệu quả và tính dung nạp của nebivolol liều 2.5 đến 5 mg mỗi ngày với amlodipine liều 5 đến 10 mg mỗi ngày. Sau 12 tuần điều trị, khả năng hạ huyết áp ở 2 nhóm dùng thuốc là tương đương nhau. Tuy nhiên, tỉ lệ tác dụng ngoại ý bao gồm đau đầu và phù mạch cao hơn ở nhóm dùng amlodipine (30% so với 13%, $p=0.036$) [25].

Gần đây, vào năm 2008, một phân tích gộp (meta-analysis) được thực hiện trên 12 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng nhằm so sánh hiệu quả hạ huyết áp của nebivolol 5 mg mỗi ngày với các thuốc hạ huyết áp khác (9 nghiên cứu), với giả dược (2 nghiên cứu) hoặc với cả hai (1 nghiên cứu). Kết quả cho thấy, nebivolol đem lại hiệu quả hạ huyết áp tương đương hoặc thậm chí tốt hơn các thuốc hoặc kết hợp thuốc khác. Thuốc được dung nạp tương đương với giả dược và tốt hơn so với losartan, một số thuốc chẹn calci và chẹn β giao cảm khác [28].

HIỆU QUẢ CỦA NEBIVOLOL TRÊN BỆNH NHÂN SUY TIM

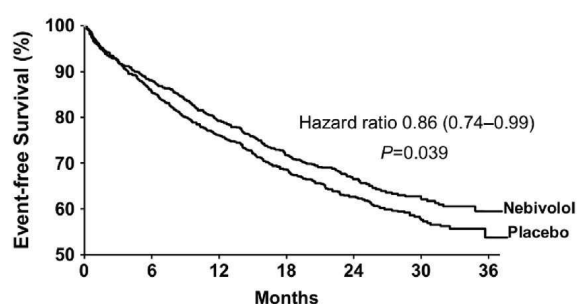
Các thử nghiệm về thuốc chẹn β trên các bệnh nhân suy tim đã đem lại rất nhiều bằng chứng thuyết phục. Tuy nhiên, các nghiên cứu trước đây được tiến hành trên những quần thể nghiên cứu chưa thật sự tương ứng với các bệnh nhân suy tim trên thực tế lâm sàng. Chẳng hạn, tuổi trung bình của bệnh nhân suy tim được tuyển vào các nghiên cứu lớn về

thuốc chẹn β là 63 [6, 7, 8] trong khi đó tuổi trung bình của các bệnh nhân được chẩn đoán suy tim mới mắc trên cộng đồng là 75. Thêm vào đó, các nghiên cứu trước đây đã loại trừ những bệnh nhân suy tim có chức năng tổng máu thất trái (EF) còn bảo tồn trong khi các bệnh nhân này chiếm 60-70% các đối tượng suy tim trên thực tế. Việc các nghiên cứu về suy tim chỉ được thực hiện trên bệnh nhân có giảm rõ ràng EF có thể dẫn đến sự đánh giá quá mức hiệu quả của thuốc chẹn β giao cảm... Vì những lý do đó, nghiên cứu “the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure (SENIORS)” [26] đã được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả của nebivolol trên các bệnh nhân suy tim cao tuổi hơn và không chỉ dựa đơn thuần vào phân suất tổng máu thất trái (EF).

SENIORS là nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, được tiến hành tại châu Âu. 2128 bệnh nhân ≥ 70 tuổi hoặc có tiền sử suy tim với EF $\leq 35\%$ hoặc có tiền sử nhập viện và được chẩn đoán suy tim trong vòng 12 tháng với chỉ số EF bất kỳ đã được tuyển vào nghiên cứu. Các bệnh nhân (n=1067) được phân ngẫu nhiên điều trị bằng nebivolol liều 2.5 mg một lần mỗi ngày sau đó từ từ tăng liều đến 10 mg một lần mỗi ngày trong vòng 16 tuần đầu tiên hoặc giả dược (n=1061). Các bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung bình 21 tháng. Các tiêu chí chính của nghiên cứu bao gồm tử vong do mọi nguyên nhân và nhập viện do nguyên nhân tim mạch.

Tuổi trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là 76.1. 61.6% và 64.7% là nam giới lần lượt trong các nhóm điều trị bằng nebivolol và giả dược. Phân suất tổng máu thất trái EF trung bình là 36% và khoảng 64% số bệnh nhân ở cả 2 nhóm có EF $\leq 35\%$; $>80\%$ các bệnh nhân đang được điều trị nền suy tim bằng

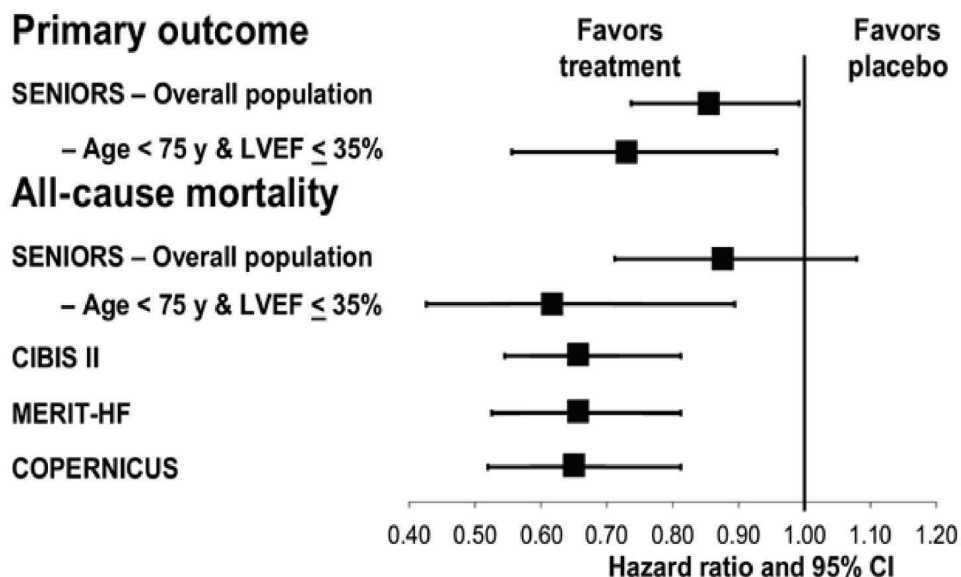
thuốc ức chế men chuyển và $>25\%$ đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu kháng aldosterone. Các biến cố chính xuất hiện ở 31.1% các bệnh nhân điều trị bằng nebivolol so với 35.3% ở nhóm điều trị bằng giả dược, mức giảm nguy cơ tương đối là 14% (p=0.039). Không có ảnh hưởng ý nghĩa của các yếu tố như tuổi, giới, phân suất tổng máu EF trước nghiên cứu với hiệu quả của nebivolol trên các tiêu chí chính. Tử vong (do mọi nguyên nhân) ở nhóm nebivolol là 15.8% và ở nhóm giả dược là 18.1% (p=0.21).



Hình 2: Nebivolol giảm được ý nghĩa các biến cố chính trong nghiên cứu SENIORS [26]

Phân tích dưới nhóm bao gồm các bệnh nhân tương tự như trong các nghiên cứu trước đây về thuốc chẹn β trong suy tim: tuổi <75 với EF $\leq 35\%$ cho thấy, nebivolol giúp giảm được 27% nguy cơ xuất hiện tiêu chí chính và giảm được 38% tử vong do mọi nguyên nhân, kết quả này tương đương với bisoprolol (CIBIS II), carvedilol (COPERNICUS) và metoprolol CR/XL (MERIT HF). Nebivolol trên các bệnh nhân suy tim được dung nạp tốt với tỉ lệ biến cố ngoại ý tương tự như giả dược.

Như vậy, nebivolol, thuốc chẹn β giao cảm mới với thuộc tính giãn mạch có hiệu quả và dung nạp tốt trong điều trị suy tim ở các bệnh nhân cao tuổi.



Hình 3: So sánh nghiên cứu SENIORS với các nghiên cứu quan trọng khác về thuốc chẹn β trong suy tim [6, 7, 8, 26]

KẾT LUẬN

Chẹn β giao cảm là một nhóm thuốc quan trọng trong điều trị các bệnh lý tim mạch bao gồm tăng huyết áp và suy tim. Tuy nhiên, hiệu quả và tính an toàn trên lâm sàng của các thuốc chẹn β là rất khác nhau, điều này phụ thuộc vào đặc tính dược lý học của từng thuốc.

Nebivolol là một thuốc chẹn β giao cảm thế hệ thứ ba có tác dụng ức chế chọn lọc trên thụ thể β_1 cao nhất so với các thuốc chẹn β giao cảm hiện có khác. Ngoài ra, nebivolol còn có tác dụng giãn mạch thông qua con đường L-arginine/NO. Những thuộc tính độc đáo

này làm cho nebivolol có những điểm ưu việt trên hiệu quả huyết động cũng như các tiêu chí lâm sàng. Nebivolol đã được chứng minh khả năng hạ huyết áp tương đương so với các thuốc chẹn β giao cảm và các nhóm thuốc hạ huyết áp khác. Qua nghiên cứu SENIORS, nebivolol được chứng minh giảm được bệnh suất và tử suất trên các bệnh nhân cao tuổi bị suy tim mạn tính.

Nebivolol được dung nạp tốt trên các bệnh nhân, không gây ảnh hưởng bất lợi trên chuyển hóa glucose và lipid. Rất ít gây ra các tác dụng phụ thường thấy ở nhóm chẹn β như: co thắt phế quản, nhịp tim quá chậm, mệt mỏi kéo dài và rối loạn chức năng tình dục.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ignarro LJ. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 115-134.
2. Ignarro LJ. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7816-7817.
3. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD: Health out-comes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739 –745.
4. Gottlieb SS, McCarter RJ: Comparative effects of three β block-ers (atenolol, metoprolol, and propranolol) on survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;87:823– 826.
5. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM: Beta Blocker therapy in heartfailure: scientific review. *JAMA* 2002;287:883–889.
6. CIBIS II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9 –13.
7. MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
8. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendra M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, and the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
9. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713–720.
10. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Wright JT, Oakes R, Lukas MM, Anderson KM, Bell DSH, and the GEMINI Investigators: Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–2236. 175SAJH–December 2005– VOL. 18, NO. 12, Part 2 -BLOCKERS IN CV DISEASE
11. Mangrella M, Rossi F, Fici F, Rossi F: Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol Res* 1998;38:419 – 431.
12. Kuroedov A, Cosentino F, Lüscher TF: Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective 1-adrenoreceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004;22:155–168.
13. Van Peer A, Snoeck E, Woestenborghs R, Van de Velde V, Mannens G, Meuldermans W, Heykants J: Clinical pharmacokinetics of nebivolol: a review. *Drug Invest* 1991;3(Suppl 1):25–30.
14. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, Xhonneux R, De Cree J, Verhaegen H, Reneman RS, Janssen PAJ: Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective 1 -adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11:552–563.
15. Kamp O, Sieswarda GT, Visser CA: Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003;92:344 –348.
16. Van Nueten L, Dupont AG, Vertommen C, Goyvaerts H, Robertson JI: A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11:139 –144.
17. Fallois JV, Faulhaber H-D: Nebivolol, a β -blocker of the third generation: the current treatment of arterial hypertension: results of a multicenter observational study. *Praxis* 2001;90:435– 441.
18. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JIS: Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998;12:135–140.
19. Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, Toutouzas T, Chanu B, Mancina 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.

20. Uhlíř O, Fejfus Ā M, Havránek K, Lefflerová K, Vojác ěk J, Widim-sky' J, Winterová J, Zeman K: Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest* 1991;3(Suppl 1):107–110.
21. Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, Dupont AG, Robertson J I : Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomised trial. *J Hum Hypertens* 1997;11:813– 819.
22. Lacourcière Y, Lefebvre J, Poirier L, Archamault F, Arnott W: A double-blind crossover comparison of nebivolol and lisinopril in the treatment of ambulatory hypertension. *Am J Ther* 1994;1:74 – 80.
23. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S, Boari G, and the Nebivolol-Lisinopril Study Group: Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press* 2003;12(Suppl 1):30 –35.
24. Van Nueten L, Lacourcière Y, Vyssoulis G, Korlġpara K, Marcadet DM, Dupont AG, Robertson JIS: Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *Am J Ther* 1998;5:237–243.
25. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonato A, Toutouzas T, Pessina AC: Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002;11:182–188.
26. 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 pa-tients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
27. George L Bakris, Jan N Basile, Thomas D Giles, Addison A Taylor: The role of Nitric Oxide in Improving Endothelial Function and Cardiovascular Health: Focus on Nebivolol. *The Am J Med* 2010; 123:S2-S8.
28. 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.
29. Priit Kampus, Martin Serg, Jaak Kals, Maksim Zagura, Piibe Muda, Kulliki Karu, Mihkel Zilmer, Jaan Eha: Differential Effects of Nebivolol and Metoprolol on Central Aortic Pressure and Left Ventricular Wall Thickness. *Hypertension* 2011; 57:1122-1128.