

HỘI TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM

ĐỒNG THUẬN

của Các Chuyên Gia

về

Thuốc Chẹn Beta

trong

Bệnh Tim Mạch

và

Nội Khoa



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Chi nhánh TP. HỒ CHÍ MINH

BAN BIÊN SOẠN

Trưởng tiểu ban: PGS.TS. Phạm Nguyễn Vinh

Các ủy viên: GS.TS. Phạm Gia Khải
GS.TS. Đặng Văn Phước
GS.TS. Nguyễn Lâm Việt
PGS.TS. Nguyễn Thy Khuê
PGS.TS. Huỳnh Văn Minh
PGS.TS. Châu Ngọc Hoa

MỤC LỤC

1. Mở đầu	5
2. Đặc điểm của các thuốc chẹn bêta	6
3. Áp dụng lâm sàng của các thuốc chẹn bêta.....	13
3.1. Nhồi máu cơ tim cấp.....	13
3.2. Bệnh thiếu máu cục bộ tim mạn tính.....	14
3.3. Tăng huyết áp.....	15
3.4. Suy tim	18
3.4.1. Phân độ suy tim	18
3.4.2. Điều trị suy tim	20
3.4.2.1. Điều trị các bệnh nhân có nguy cơ cao suy tim (GĐ A).....	20
3.4.2.2. Điều trị bệnh nhân có tổn thương thực thể tim nhưng chưa có triệu chứng cơ năng suy tim (GĐ B)	23
3.4.2.3. Điều trị bệnh nhân suy tim, trước kia hoặc hiện tại có triệu chứng cơ năng (GĐ C)	26
3.4.3. Các nghiên cứu chứng minh hiệu quả của chẹn bêta trong điều trị suy tim.....	27
3.4.3.1. Các thuốc chẹn bêta.....	27
3.5. Loạn nhịp.....	29
3.5.1. Nhịp xoang nhanh.....	29
3.5.2. Nhịp nhanh trên thất	29
3.5.3. Nhịp nhanh trên hội chứng Wolf-Parkinson-White	31
3.5.4. Cường nhĩ và rung nhĩ	31
3.5.5. Loạn nhịp thất.....	31

3.6. Bóc tách động mạch chủ (Aortic dissection)	34
3.7. Chẹn beta trên phụ nữ có thai	34
3.8. Chẹn beta trên bệnh nhân cường giáp	34
3.9. Chẹn beta trên bệnh nhân rối loạn thần kinh tim	34
3.10. Chẹn beta trong phòng ngừa biến cố chu phẫu, phẫu thuật ngoài tim bệnh nhân tim mạch	34
Tài liệu tham khảo	35

Mục tiêu của khuyến cáo hay đồng thuận là cung cấp các chứng cứ cho một giải pháp; nhờ đó thầy thuốc có thể cân nhắc lợi điểm hoặc nguy cơ của một biện pháp chẩn đoán hay điều trị. Giống như khuyến cáo, trong đồng thuận cũng phân độ chỉ định chia ra 3 loại: loại I, loại II và loại III.

Loại I: Chứng cứ và/hoặc đồng thuận chung là thủ thuật hay điều trị có lợi, hữu ích và hiệu quả

Loại II: Chứng cứ còn đối nghịch và/hoặc có sự khác biệt trong quan điểm về sự hữu ích/hiệu quả của thủ thuật hay điều trị

Loại IIa: Chứng cứ/y kiến nghiêng về phía hữu ích/hiệu quả

Loại IIb: Hữu ích/hiệu quả chưa đủ mạnh

Loại III: Chứng cứ hoặc đồng thuận cho thấy không nên áp dụng, có thể có hại.

Mức độ các chứng cứ cũng phân ra A, B hoặc C

Mức chứng cứ A: Dữ kiện xuất phát từ nhiều nghiên cứu lâm sàng có phân phối ngẫu nhiên hoặc từ phân tích gộp

Mức chứng cứ B: Dữ kiện xuất phát từ một nghiên cứu lâm sàng phân phối ngẫu nhiên hoặc từ các nghiên cứu không ngẫu nhiên

Mức chứng cứ C: Đồng thuận từ các chuyên gia và/hoặc từ nghiên cứu nhỏ.

1. MỞ ĐẦU

Từ nhiều năm thuốc chẹn bêta đã được sử dụng trong điều trị thiếu máu cục bộ cơ tim (TMCB), chống loạn nhịp tim và trong bệnh tăng huyết áp. Sau này một số chẹn bêta được chứng minh có hiệu quả kéo dài đời sống trên bệnh nhân suy tim.

Chẹn beta còn được sử dụng trong điều trị hạ áp ở bệnh nhân bóc tách động mạch chủ, giảm triệu chứng ở bệnh cơ tim phì đại, phòng ngừa biến chứng tim mạch ở bệnh nhân phẫu thuật ngoài tim, và một số bệnh nội khoa khác.

2. ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC THUỐC CHẸN BÊTA

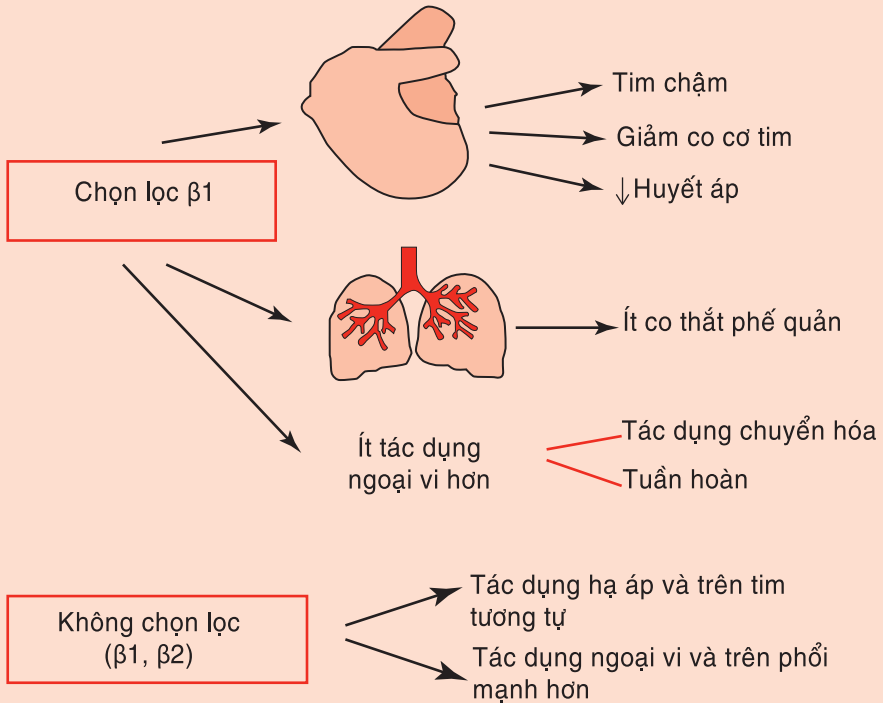
Ba thể hệ của chẹn beta:

- Thể hệ 1: các chẹn beta không tác động chọn lọc, ức chế cả thụ thể beta 1 và beta 2.
TD: Propranolol, Timolol.
- Thể hệ 2: chẹn beta chọn lọc trên beta 1 (ở liều thấp)
TD: Acebutolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol.
- Thể hệ 3: chẹn beta có tính dẫn lọc, có thể không chọn lọc hay chọn lọc trên thụ thể beta 1.
 - Hoạt tính dẫn mạch qua phóng thích nitric oxid (NO)
TD: Nebivolol, carvedilol
 - Hoạt tính dẫn mạch qua tác động chẹn thụ thể alpha.
TD: Labetalol, carvedilol.

Các chẹn beta chọn lọc beta 1 có tác dụng chính trên tim, ít làm co phế quản. Tuy nhiên ở liều cao, tính chọn lọc này sẽ bị mất. Ba được tính cần chú ý khi sử dụng chẹn beta: tính chọn lọc beta 1 hay không chọn lọc; hoạt tính giống giao cảm nội tại (nếu có, sẽ ít làm tim chậm lại); tính hòa tan trong mỡ hay trong nước (TD: Propranolol tan trong mỡ, dễ vào não gây ác mộng)

TÍNH CHỌN LỌC B1 SO VỚI B2

Opie 2004

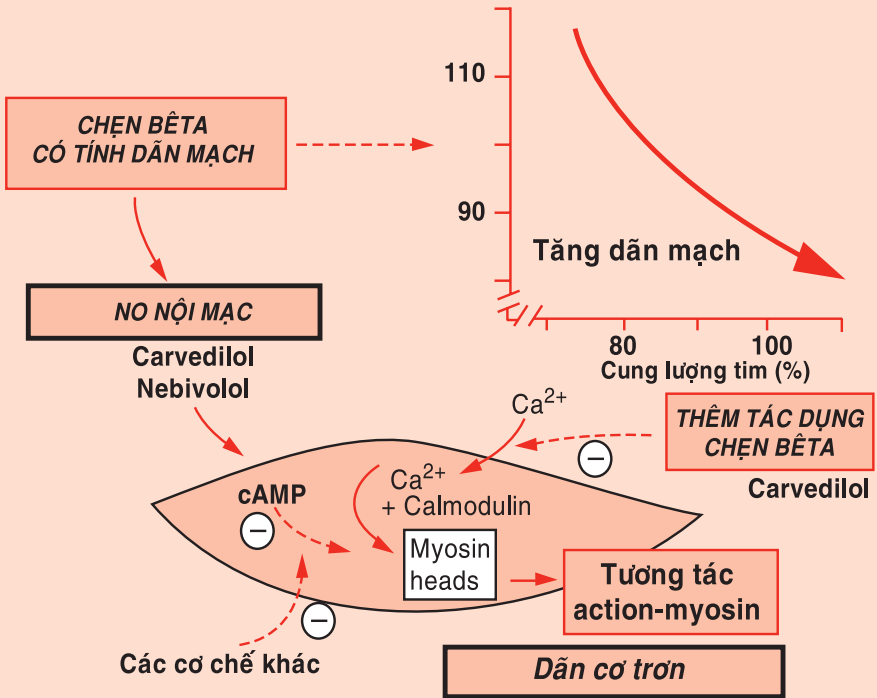


TL: Opie LH. Drugs for the Heart. WB Saunders 2005, 6th ed, p18

Hình 1. Dược tính các chẹn beta: chọn lọc trên beta 1 hoặc không chọn lọc (TL 1)

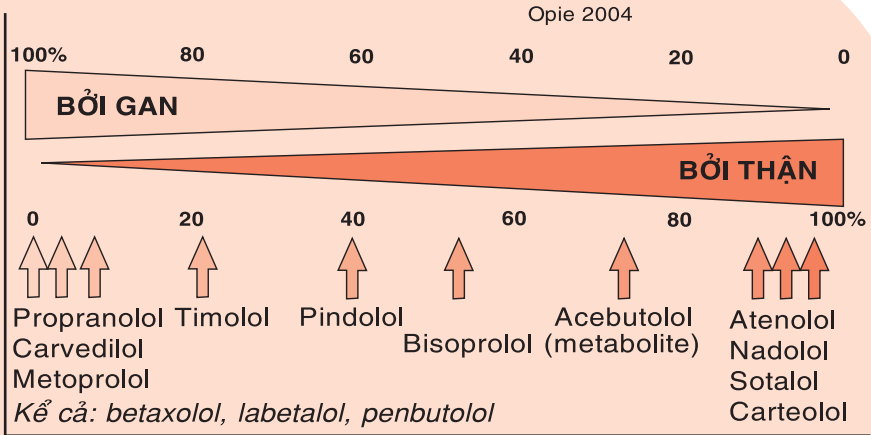
CHẸN BÊTA CÓ TÍNH DẪN MẠCH

Opie 2004



TL: Opie LH. Drugs for the Heart. WB Saunders 2005, 6th ed, p.19

Hình 2. Dược tính các chẹn beta: tính dẫn mạch của một số chẹn beta qua tăng tiết nitric oxide hoặc qua chẹn alpha 1 (TL 1)



Bioprolol: đào thải qua cả gan lẫn thận (50% mỗi cơ quan)

TL: Opie LH. Drugs for the Heart. WB Saunders 2005, 6th ed, p. 21

Hình 3. Đường đào thải các chẹn bêta: qua gan hoặc qua thận (TL3)

Cần chú ý đến đường đào thải của chẹn bêta, bởi gan hay bởi thận. Các bệnh nhân cao tuổi, chức năng thận thường giảm hoặc bệnh nhân có bệnh lý gan mạn tính có thể ảnh hưởng đến đào thải chẹn bêta (Hình 3).

Các chỉ định của chẹn bêta trong bệnh lý tim mạch được nêu trong Bảng 1.

Bảng 1. Các bệnh tim có thể điều trị bằng chẹn bêta

- ❖ Tăng huyết áp
- ❖ Suy tim
- ❖ Bệnh ĐMV
 - Mạn
 - Cấp
- ❖ Bệnh van tim
- ❖ Loạn nhịp tim
- ❖ Bệnh cơ tim phì đại
- ❖ Điều trị trong kỳ chu phẫu của phẫu thuật ngoài tim (Perioperative beta-blocker therapy in non-cardiac surgery)

Cần chú ý đến một số cảnh giác và chống chỉ định của chẹn beta (Bảng 2).

Bảng 2. Chống chỉ định và cảnh giác/chẹn beta

- Tuyệt đối
 - Tim chậm (< 50/ph), bloc nhĩ thất độ cao, sốc tim, suy tim nặng không điều trị
 - Suyễn nặng; co phế quản nặng
 - Trầm cảm nặng
 - Bệnh mạch ngoại vi hoặc hội chứng Raynaud đang tiến triển: hoại tử da, cơn đau cách hồi nặng, đau lúc nghỉ
- Tương đối
 - Đau thắt ngực Prinzmetal, liều cao của thuốc làm giảm nút xoang nhĩ hoặc nút nhĩ thất
 - Suyễn nhẹ, co phế quản
 - Hiện tượng Raynaud, lạnh chi
 - Bệnh gan (tránh dùng thuốc đào thải bởi gan: propranolol, carvedilol, timolol, acebutolol, metoprolol)

Bảng 3. Các hiệu quả qua trung gian thụ thể giao cảm beta 1 và beta 2 (TL 2)

Mô	Thụ thể	Hiệu quả
Tim		
Nút xoang nhĩ	β_1, β_2	Tăng tần số tim
Nút nhĩ thất dẫn truyền	β_1, β_2	Tăng vận tốc
Tâm nhĩ	β_1, β_2	Tăng co cơ
Tâm thất	β_1, β_2	Tăng co cơ, tăng vận tốc dẫn truyền, tăng tự động tính của tạo nhịp tự thất
Động mạch	β_2	Dãn mạch
Tĩnh mạch	β_2	Dãn mạch
Cơ vân	β_2	Dãn mạch, tăng co cơ
Gan	β_2	Ly giải glycogene, tăng thu nhận K^+
Tụy (tế bào beta)	β_2	Ly giải glycogene, tăng sinh glucose
Tế bào mỡ	β_1	Ly giải lipid
Phế quản	β_2	Dãn phế quản
Thận	β_1	Phóng thích renin
Túi mật và ống mật	β_2	Thư giãn
Cơ vòng bàng quang	β_2	Thư giãn
Tử cung	β_2	Thư giãn
Dạ dày, ruột	β_2	Thư giãn
Đầu tận cùng thần kinh	β_2	Tăng phóng thích noradrenaline
Tuyến cận giáp	β_1, β_2	Tăng tiết hormone cận giáp
Tuyến giáp	β_2	Chuyển T4 → T3

Thụ thể giao cảm beta 1 và beta 2 có trong nhiều cơ quan: tim, mạch máu (động mạch, tĩnh mạch), cơ vân, gan, tụy tạng, tế bào mỡ, phế quản, thận, túi mật, ống mật, bàng quang, tử cung, dạ dày ruột, tuyến cận giáp, tuyến giáp (Bảng 3). Kích hoạt thụ thể này sẽ làm gia tăng hoạt tính tương ứng của cơ quan. TD: tăng tần số tim, làm dẫn mạch, tăng tiết insulin...

Bảng 4. Phân loại theo dược tính các chẹn beta thường dùng (TL2)

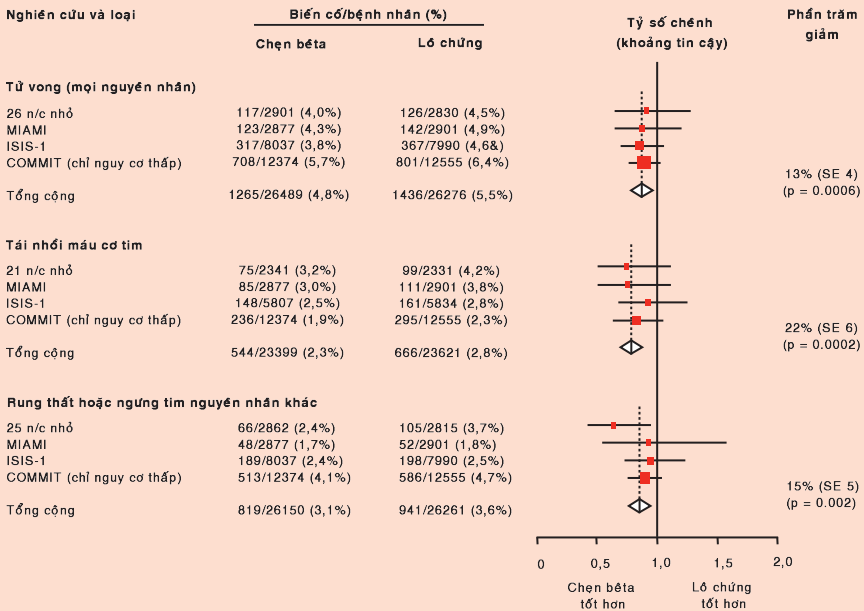
Chẹn beta	ISA	Tính tan trong mỡ	Dẫn mạch ngoại vi	TM	Liều trung bình hằng ngày (uống)
I. Đối kháng giao cảm không chọn lọc ($\beta_1 + \beta_2$)					
Carteolol	+	Thấp			2.5-20 mg ngày 1-2 lần
Nadolol	0	Thấp			40-320mg ngày 1 lần
Penbutolol	+	Trung bình			20-80 mg ngày 1-2 lần
Pindolol	++	Cao			10-40 mg ngày 2 lần
Propranolol	0	Cao		+	40-180 mg ngày 2 lần
Sotalol	0	Thấp		+	
Timolol	0	Cao			5-40 mg ngày 2 lần
II. Đối kháng giao cảm chọn lọc (β_1)					
Acebutolol	+	Trung bình			200-800 mg ngày 1-2 lần
Atenolol	0	Thấp		+	25-100 mg ngày 1 lần
Betaxolol	0	Trung bình			5-20 mg ngày 1 lần
Bisoprolol	0	Trung bình			2.5-10 mg ngày 1 lần
Celiprolol	+	Trung bình	+		200-600 mg ngày 1 lần
Esmolol	0	Thấp		+	Only i.v.
Metoprolol	0	Cao		+	50-100 mg ngày 1-2 lần
Nevibolol	0		+		2.5-5 mg ngày 1 lần
III. Đối kháng giao cảm beta và alpha 1					
Bucidolol	+	Trung bình	+		25-100 mg ngày 2 lần
Carvedilol*	0	Trung bình	+		3.125-50 mg ngày 2 lần
Labetalol	+	Thấp	+		200-800 mg ngày 2 lần

ISA: Intrinsic sympathomimetic Activity (Hoạt tính giống giao cảm nội tại)

3. ÁP DỤNG LÂM SÀNG CỦA CÁC THUỐC CHẸN BÊTA

3.1. Nhồi máu cơ tim cấp

Chẹn beta cần được sử dụng ngay trong ngày đầu của nhồi máu cơ tim cấp, nếu không có chống chỉ định (loại I, mức chứng cứ A). Chẹn beta còn sử dụng lâu dài phòng ngừa thứ cấp sau NMCT cấp (loại I, mức chứng cứ A). Trước thời đại tiêu sợi huyết đã có trên 52.000 bệnh nhân NMCT cấp được nghiên cứu sử dụng chẹn beta. Nhóm có chẹn beta đã giảm tử vong, tái nhồi máu và ngưng tim (3). Từ thời đại tái lưu thông ĐMV, kết quả các nghiên cứu cho thấy chẹn beta chỉ giảm biến cố TMCB tái diễn, giảm tái nhồi máu và giảm cơn rung thất (4).



Hình 4. Nghiên cứu gộp về hiệu quả của chẹn beta (tiêm mạch sau đó uống) trước thời đại tiêu sợi huyết về tử vong, tái nhồi máu và ngưng tim dựa vào 26 nghiên cứu phân phối ngẫu nhiên (TL 3)

Bảng 5. Chỉ định chọn beta/hội chứng DMV cấp không ST chênh lên (TL 2)

Chỉ định	Loại	Mức chứng cứ
Lợi sớm, giảm TMCB	I	B
Lợi sớm, phòng NMCT	I	B
Phòng ngừa thứ cấp lâu dài	I	B

Bảng 6. Chống chỉ định sử dụng chọn beta trên nhồi máu cơ tim cấp (TL 3)

Tần số tim < 60 nhát/phút
Huyết áp tâm thu < 100 mmHg
Suy thất trái nặng vừa hoặc
Triệu chứng giảm tuần hoàn ngoại vi
Khoảng PR > 0,24 giây
Blocs nhĩ thất độ 2 hoặc 3
Bệnh phổi mạn tắc nghẽn nặng
Tiền sử bệnh suyễn
Bệnh động mạch ngoại vi nặng
Đái tháo đường phụ thuộc insulin

Chọn beta dùng lâu dài sau NMCT cấp giúp giảm tử vong trên bệnh nhân có hay không tái lưu thông động mạch vành (5) (6).

3.2. Bệnh thiếu máu cục bộ tim mạn tính

Tất cả bệnh nhân TMCB cơ tim mạn tính cần được sử dụng chọn beta nhằm kiểm soát TMCB, ngăn ngừa NMCT và cải thiện sống còn. Chỉ định được xem là loại I, mức chứng cứ A đối với bệnh nhân sau NMCT; cũng là loại I nhưng mức chứng cứ A,B hoặc C đối với bệnh nhân không tiền sử NMCT (7,8,9,10,11,12,13).

Bảng 7. Khuyến cáo sử dụng chẹn beta trong TMCB cơ tim mạn tính (TL 2)

Chỉ định	Loại	Mức chứng cứ
Tiền sử NMCT		
Cải thiện sống còn	I	A
Giảm tái nhồi máu cơ tim	I	A
Phòng ngừa và kiểm soát thiếu máu cục bộ	I	A
Không tiền sử NMCT		
Cải thiện sống còn	I	C
Giảm NMCT	I	B
Phòng ngừa và kiểm soát thiếu máu cục bộ	I	A

NMCT: Nhồi máu cơ tim

Chẹn beta có hiệu quả cao trong kiểm soát đau thắt ngực do gắng sức, cải thiện khả năng gắng sức (2). Không có khác biệt rõ giữa các chẹn beta. Phối hợp chẹn beta với nitrates có hiệu quả hơn dùng đơn độc nitrates hoặc chẹn beta, có thể phối hợp chẹn beta với ức chế calci nhóm dihydropyridine, không nên phối hợp chẹn beta với diltiazem hay verapamil.

Nghiên cứu TIBET (Total Ischemic Burden European Trial) (14), không cho thấy có sự khác biệt giữa atenolol và nifedipine trên bệnh nhân đau thắt ngực ổn định không tiền sử NMCT hoặc THA.

Nghiên cứu TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) cho thấy bisoprolol hiệu quả hơn nifedipine trong giảm số cơn và độ dài cơn đau thắt ngực ổn định (15)

3.3. Tăng huyết áp

Từ hơn 30 năm, chẹn beta được dùng phổ biến trong điều trị THA. Cho đến năm 2003, Hội Tim mạch Châu Âu và JNC VII còn khuyến cáo chẹn beta là thuốc lựa chọn đầu tiên trong điều trị THA (16), (17)

Mặc dù đã sử dụng chẹn beta điều trị THA trên 30 năm, chưa có nghiên cứu khoa học nào chứng minh hiệu quả giảm tật bệnh và tử vong tim mạch khi sử dụng chẹn beta đơn độc trong điều trị THA.

Các phân tích gộp gần đây cho thấy chẹn beta không giảm tử vong chung và giảm nhồi máu cơ tim trên cả người trẻ lẫn người cao tuổi THA (Bảng 7). Ngay cả giảm đột quỵ cũng chỉ 16-22% so với placebo, thấp hơn các thuốc hạ huyết áp khác (giảm khoảng 38%)

Bảng 8. Tổng quan về các phân tích gộp chính yếu dựa vào các nghiên cứu phân phối ngẫu nhiên có kiểm chứng trên bệnh nhân THA điều trị bằng chẹn beta (TL 18)

Phân tích gộp	Dữ kiện	Số nghiên cứu	Tử vong	Nhồi máu cơ tim	Đột quỵ
So với placebo					
Cochrane, 2007 (18)	Quần thể chung	4	0,99 (0,88-1,11)	0,93 (0,81-1,07)	0,80 (0,66-0,96)
Bradley và cs., 2006 (12)	Quần thể chung	4	0,88 (0,88-1,11)	0,93 (0,81-1,07)	0,80, (0,66-0,96)
Khan và cs., 2006 (14)	Người trẻ	2	0,94 (0,79-1,10)	0,85 (0,71-1,03)	0,84 (0,65-1,10)
Khan và cs., 2006 (14)	Cao tuổi	5	0,91, (0,74-1,12)	0,98 (0,83-1,16)	0,78 (0,63-0,98)
Lindholm và cs., 2005 (15)	Quần thể chung	7	0,95 (0,86-1,04)	0,93 (0,83-1,05)	0,81 (0,71-0,93)
Carberg và cs., 2004 (13) (atenolol)	Quần thể chung	4	1,01 (0,89-1,15)	0,99 (0,83-1,19)	0,85 (0,72-1,01)
So với các thuốc hạ áp khác					
Khan và cs., 2006 (14)	Người trẻ	5	0,97 (0,83-1,14)	0,97 (0,89-1,10)	0,99 (0,67-1,44)
khan và cs., 2006 (14)	Cao tuổi	7	1,05 (0,99-1,11)	1,06 (0,94-1,20)	1,18 (1,07-1,30)
Lindholm và cs., 2005 (15)	Quần thể chung	13	1,03 (0,99-1,08)	1,02, (0,93-1,12)	1,16 (1,04-1,30)
Carberg và cs., 2004 (13) (atenolol)	Quần thể chung	5	1,13 (0,97-1,33)	1,04 (0,89-1,20)	1,30 (1,12-1,50)
So với lợi tiểu					
Cochrane, 2007 (18)	Quần thể chung	4	1,04 (0,91-1,19)	1,12 (0,82-1,54)	1,17 (0,65-2,09)
Bradley và cs., 2006 (12)	Quần thể chung	5	1,04 (0,91-1,19)	1,12 (0,82-1,54)	1,47 (0,65-2,09)
Psaty và cs., 2003 (16)	Quần thể chung	Hệ thống	1,01 (0,93-1,10)	1,15 (0,97-1,35)	1,11 (0,94-1,31)
So với ức chế calci					
Cochrane, 2007 (18)	Quần thể chung	4	1,07 (1,00-1,14)	1,05 (0,96-1,15)	1,24 (1,11-1,40)
Bradley và cs., 2006 (12)	Quần thể chung	4	1,07 (1,00-1,14)	1,05 (0,96-1,15)	1,24 (1,11-1,40)
BPLTTC, 2003* (17)	Quần thể chung	9	1,01 (0,96-1,05)	0,99 (0,93-1,06)	1,07 (1,00-1,16)
So với chẹn hệ thống renin angiotensin					
Cochrane, 2007 (18)	Quần thể chung	3	1,10 (0,98-1,24)	0,90 (0,76-1,06)	1,30 (1,11-1,53)
Bradley và cs., 2006 (12)	Quần thể chung	3	1,08 (0,95-1,23)	0,90 (0,76-1,06)	1,30 (1,11-1,53)
BPLTTC, 2003 (17)	Quần thể chung	9	1,00 (0,95-1,05)	1,02 (0,95-1,10)	0,92 (0,85-1,00)

Số đại diện cho tỷ lệ nguy hiểm (95% khoảng tin cậy)
BPLTTC =

Một số nhược điểm khác của chẹn beta trong điều trị THA:

- Hiệu quả hạ áp kém. Nghiên cứu STOP.1, nghiên cứu LIFE cho thấy nhóm chẹn beta chỉ đạt mục tiêu huyết áp khoảng 50% bệnh nhân ^{(19) (20)}. Một nhược điểm khác của chẹn beta là giảm huyết áp ngoại vi nhiều hơn giảm huyết áp trung tâm (khác với ức chế men chuyển, lợi tiểu và đối kháng calci). Tuy nhiên đặc tính này chỉ dựa trên các nghiên cứu về atenolol, mức huyết áp trung tâm có giá trị tiên đoán biến cố tim mạch như NMCT và đột quỵ hơn là huyết áp ngoại vi.
- Chẹn beta liều cao có nhiều tác dụng phụ dễ dẫn đến bỏ thuốc ở bệnh nhân THA cần điều trị lâu dài
- Chẹn beta tăng đề kháng insulin do đó dễ đưa đến đái tháo đường (ĐTĐ). Nghiên cứu gộp dựa trên 22 nghiên cứu với 143.153 bệnh nhân, chẹn beta và lợi tiểu tăng ĐTĐ so với các thuốc hạ áp khác (21). Tuy nhiên, vẫn có thể sử dụng chẹn beta điều trị THA trên bệnh nhân ĐTĐ, cần kết hợp với UCMC, hoặc chẹn thụ thể AGII.
- Chẹn beta còn giảm phì đại thất trái kém hơn thuốc khác, làm tăng cân, làm giảm khả năng gắng sức không cải thiện chức năng nội mạc (ngoại trừ nebivolol có tính giãn mạch (26)). Tuy nhiên, nghiên cứu của vandeven LLM và cs. (47), cho thấy bisoprolol giảm dày thất trái không kém enalapril trên bệnh nhân THA và suy tim.

Từ những hiểu biết trên, hiện nay một số tác giả đề nghị chẹn beta chỉ nên sử dụng trong những trường hợp THA có chỉ định bắt buộc chẹn beta: THA có kèm bệnh ĐMV, THA có kèm suy tim, THA có kèm loạn nhịp nhanh, THA trên phụ nữ có thai, THA kèm tăng nhãn áp ⁽¹⁸⁾. Tuy nhiên khuyến cáo năm 2007 của Hội Tim Mạch Châu Âu vẫn đồng ý chẹn beta có thể là một trong năm lựa chọn đầu tiên điều trị THA: chẹn beta, lợi tiểu, UCMC, chẹn thụ thể AGII và ức chế calci (21B).

3.4. Suy tim

Do tác dụng làm co giảm cơ tim, từ lâu chẹn bêta được coi là chống chỉ định trong điều trị suy tim tâm thu. Tuy nhiên các nghiên cứu từ cuối thập niên 90 chứng minh một số chẹn bêta như Metoprolol succinate, Carvedilol và Bisoprolol giảm tử vong (# 30%) và giảm tật bệnh bệnh nhân suy tim nặng (22, 23, 24).

Gần đây, nghiên cứu SENIORS chứng minh Nebivolol giảm tử vong trên người cao tuổi bị suy tim (25)

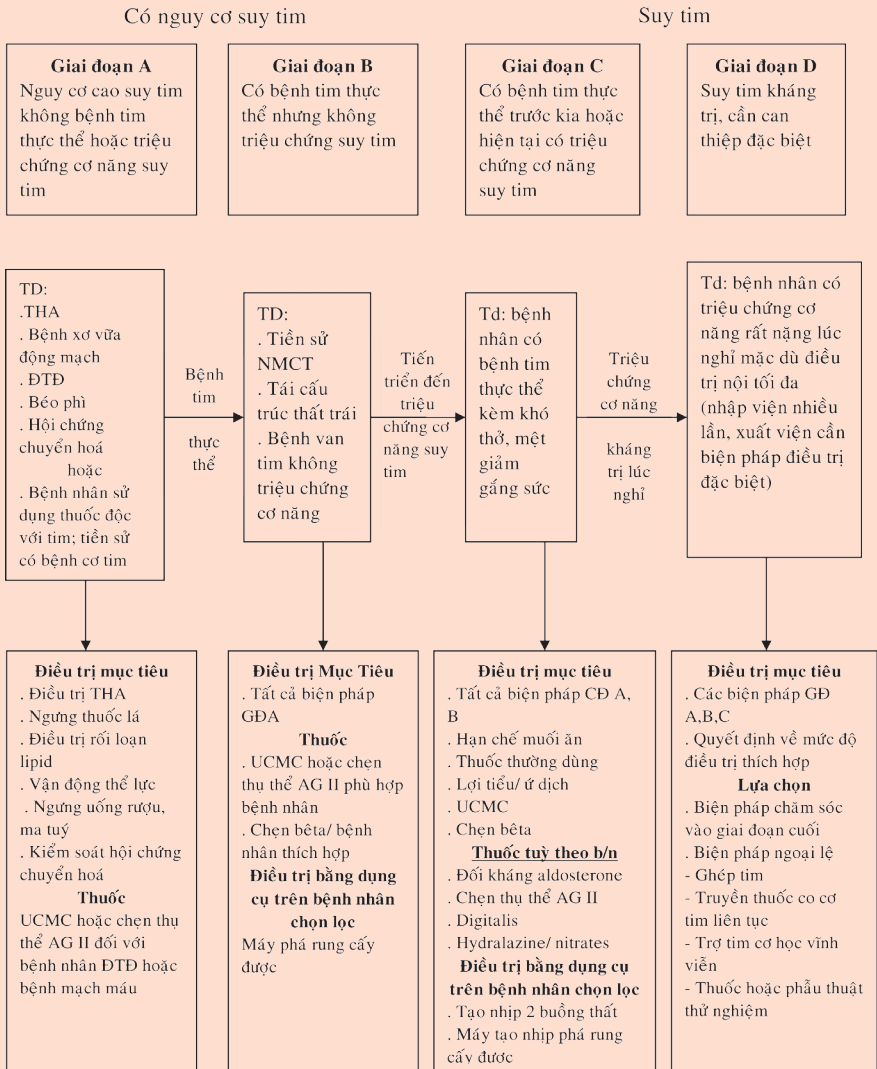
3.4.1. Phân độ suy tim

Cần phân biệt giữa rối loạn chức năng tim và khả năng đáp ứng với gắng sức của suy tim. Một bệnh nhân bệnh cơ tim dẫn nở có thể có phân suất tống máu (PSTM) khoảng 20% nhưng không khai là có triệu chứng cơ năng. Phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York (NYHA) được sử dụng từ lâu, dựa vào triệu chứng cơ năng và khả năng gắng sức (Bảng 9). Mặc dù phân độ này có nhược điểm là chủ quan, nhưng đơn giản và tiện dụng nên được chấp nhận và phổ biến nhất.

Bảng 9. Phân độ chức năng suy tim theo NYHA

Độ I:	Không hạn chế – Vận động thể lực thông thường không gây mệt, khó thở hoặc hồi hộp.
Độ II:	Hạn chế nhẹ vận động thể lực. Bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi. Vận động thể lực thông thường dẫn đến mệt, hồi hộp, khó thở hoặc đau ngực.
Độ III:	Hạn chế nhiều vận động thể lực. Mặc dù bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi, nhưng chỉ vận động nhẹ đã có triệu chứng cơ năng.
Độ IV:	Không vận động thể lực nào mà không gây khó chịu. Triệu chứng cơ năng của suy tim xảy ra ngay khi nghỉ ngơi. Chỉ một vận động thể lực, triệu chứng cơ năng gia tăng.

Bảng 10. Các giai đoạn trong sự tiến triển của suy tim cùng biện pháp điều trị



Suy tim là một hội chứng của nhiều bệnh lý khác nhau, có thể tiến triển không ngừng. Điều trị suy tim cũng thay đổi theo giai đoạn tiến triển của bệnh. Do đó từ năm 2001, Hunt SA và cs. phân suy tim ra nhiều giai đoạn: A, B, C và D. Giai đoạn A bao gồm những bệnh nhân có nguy cơ suy tim (TD: THA, đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa...) nhưng chưa có tổn thương thực thể trên tim và chưa có triệu chứng cơ năng suy tim. Giai đoạn B là mức tiến triển của GD A, bệnh nhân đã có tổn thương thực thể của tim nhưng chưa có triệu chứng cơ năng hay triệu chứng thực thể của suy tim. Giai đoạn C nặng hơn, bệnh nhân có tổn thương thực thể tim, hiện tại hay tiền sử có triệu chứng cơ năng suy tim. Giai đoạn D là nặng nhất, suy tim kháng trị, khó thở khi nghỉ dù uống thuốc tối đa, cần những biện pháp điều trị đặc biệt như máy trợ tim, ghép tim....

3.4.2. Điều trị suy tim

Có thể chia điều trị suy tim ra 4 mức độ tùy theo các giai đoạn A, B, C, D của suy tim:

- Điều trị các bệnh nhân có nguy cơ cao dẫn đến suy tim (GD A).
Tđ: THA, ĐTĐ, rối loạn lipid máu
- Điều trị các bệnh nhân có bất thường thực thể hoặc tái cấu trúc tim, nhưng chưa có triệu chứng cơ năng suy tim (GD B)
- Điều trị các bệnh nhân trước kia hay hiện có triệu chứng cơ năng suy tim (GD C)
- Điều trị suy tim kháng trị (giai đoạn cuối của suy tim – GD D)

3.4.2.1. Điều trị các bệnh nhân có nguy cơ cao suy tim (GD A)

Các bệnh lý nội khoa hoặc lối sống có nguy cơ cao dẫn đến suy tim bao gồm:

- Bệnh THA
- Rối loạn lipid máu
- Đái tháo đường
- Loạn nhịp nhanh
- Bệnh tuyến giáp: cường giáp hoặc suy giáp
- Nghiện thuốc, nghiện rượu, nghiện ma túy

THA tâm thu hay tâm trương đều dẫn đến suy tim (27) (28). Kiểm soát tốt huyết áp sẽ giảm 50% nguy cơ suy tim (29). Mục tiêu huyết áp cần đạt là < 140 mmHg và < 90 mmHg. Đối với bệnh nhân có thêm ĐTD hoặc suy thận mạn, mục tiêu của huyết áp tâm thu là < 130 mmHg và huyết áp tâm trương < 80 mmHg (16). Lựa chọn thuốc thay đổi theo bệnh nội khoa kèm theo. Cần chú ý là thường cần ≥ 2 loại thuốc hạ áp để đạt mục tiêu điều trị. Các thuốc như ức chế calci hoặc chẹn chọn lọc alpha 1, nếu sử dụng đơn độc ít có hiệu quả phòng suy tim hơn lợi tiểu và ức chế men chuyển (30).

Béo phì và đề kháng insulin là hai yếu tố nguy cơ quan trọng của suy tim (31). Bệnh nhân ĐTD bị tăng nguy cơ suy tim dù không tổn thương thực thể tim (32). Điều trị lâu dài bệnh nhân ĐTD bằng ức chế men chuyển hay chẹn thụ thể angiotensin II ngăn ngừa được biến chứng thận, nhồi máu cơ tim và suy tim (33, 34).

Các thuốc tim mạch sử dụng trong mọi giai đoạn của suy tim được tóm tắt trong Bảng 6.

Chỉ định loại I:

- Các bệnh nhân có nguy cơ cao suy tim (THA, rối loạn lipid máu, đái tháo đường) cần được điều trị theo đúng các mục tiêu của khuyến cáo liên quan.
- Bệnh nhân có nguy cơ cao suy tim, cần được khuyên tránh các chất làm tăng suy tim. Td: thuốc lá, uống rượu quá mức, ma túy.
- Nhịp thất cần được kiểm soát hoặc phục hồi nhịp xoang trên bệnh nhân có nhịp nhanh trên thất.
- Điều trị bệnh lý tuyến giáp theo đúng các khuyến cáo.
- Thấy thuốc cần chỉ định cận lâm sàng không xâm nhập (td: đo PSTM bằng siêu âm tim) trên người bệnh có tiền sử gia đình bị bệnh cơ tim hoặc trên người sử dụng được chất độc cho tim.

Bảng 11. Thuốc tim mạch trong mọi giai đoạn của suy tim

Thuốc	GĐA	GĐB	GĐC
UCMC			
Benazepril	H
Captopril	H, DN	Post MI	HF
Enalapril	H, DN	HK	HF
Fosinopril	H	...	HF
Lisinopril	H, DN	Post MI	HF
Moexipril	H
Perindopril	H, CV Risk
Quinapril	H	...	HF
Ramipril	H, CV Risk	Post MI	Post MI
Trandolapril	H	Post MI	Post MI
Chọn thụ thể AGII			
Candesartan	H	...	HF
Eprosartan	H
Irbesartan	H, DN
Losartan	H, DN	CV Risk	...
Olmesartan	H
Telmisartan	H
Valsartan	H, DN	Post MI	Post MI, HF
Đối kháng aldosterone			
Eplerenone	H	Post MI	Post MI
Spirolactone	H	...	HF
Chọn bêta			
Acebutolol	H
Atenolol	H	Post MI	...
Betaxolol	H
Bisoprolol	H	...	HF
Carteolol	H
Carvedilol	H	Post MI	HF, Post MI
Labetalol	H
Metoprolol succinate	H	...	HF
Metoprolol tartrate	H	Post MI	...
Nadolol	H
Penbutolol	H
Pindolol	H
Propranolol	H	Post MI	...
Timolol	H	Post MI	...
Digoxin	HF

H: hypertension (THA); CV risk: nguy cơ tim mạch; DN: đái tháo đường; HF: heart failure (suy tim); MI: myocardial infarction (nhồi máu cơ tim)

Chỉ định loại IIa:

- Ức chế men chuyển (UCMC) có thể hữu ích phòng ngừa suy tim trên bệnh nhân có tiền sử bệnh do xơ vữa động mạch hoặc đái tháo đường hoặc THA có kèm yếu tố nguy cơ tim mạch.
- Chẹn thụ thể angiotensin II có thể có hiệu quả tương tự UCMC, mặc dù mức chứng cứ kém hơn.

3.4.2.2. Điều trị bệnh nhân có tổn thương thực thể tim nhưng chưa có triệu chứng cơ năng suy tim (GD B)

Tổn thương thực thể tim có thể là bệnh van tim, bệnh ĐMV, phân suất tống máu giảm < 45% chưa rõ nguyên nhân (bệnh cơ tim dẫn nở vô căn), dây thất trái do THA. Các biện pháp điều trị bệnh nhân giai đoạn này được tóm tắt trong Bảng 12.

Bảng 12. Biện pháp điều trị bệnh nhân có tổn thương thực thể nhưng chưa có triệu chứng cơ năng suy tim.

- Tất cả các biện pháp áp dụng trong GD A
- Chẹn beta và ức chế men chuyển: mọi bệnh nhân sau NMCT bất kể PSTM
- Chẹn beta và ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin II: mọi bệnh nhân có PSTM giảm
- Tái lưu thông ĐMV
- Phẫu thuật sửa van hay thay van
- Ức chế men chuyển cho mọi bệnh nhân THA kèm dây thất trái
- Đặt máy tạo nhịp phá rung (ICD) cho bệnh nhân BCT TMCB có PSTM $\leq 30\%$, ít nhất 40 ngày sau NMCT cấp, có NYHA I khi điều trị nội và có hy vọng sống trên 1 năm

Tất cả bệnh nhân NMCT cấp dù không có triệu chứng cơ năng suy tim cần được sử dụng chẹn beta và ức chế men chuyển, theo khuyến cáo của điều trị NMCT cấp có ST chênh lên (35). Trường hợp không dung nạp được UCMC có thể thay thế bằng chẹn thụ thể angiotensin II.

Nghiên cứu MADIT II đã chứng minh đặt ICD có lợi ở bệnh nhân bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ có PSTM $\leq 30\%$ dù không triệu chứng cơ năng (36).

Chỉ định nhóm I

- Tất cả các biện pháp của giai đoạn A cần được áp dụng cho bệnh nhân có tổn thương thực thể tim dù chưa triệu chứng cơ năng.
- Chẹn beta và UCMC: mọi bệnh nhân sau NMCT bất kể PSTM hay triệu chứng cơ năng của suy tim.
- Chẹn beta và UCMC: mọi bệnh nhân giảm PSTM dù không có tiền sử NMCT và không suy tim.
- Chẹn thụ thể angiotensin II: mọi bệnh nhân sau NMCT có PSTM giảm, dù không suy tim, các bệnh nhân này không dung nạp được UCMC.
- Tái lưu thông động mạch vành (ĐMV): chỉ định theo đúng khuyến cáo dù không triệu chứng suy tim.
- Sửa van hay thay van: theo đúng chỉ định dù không triệu chứng suy tim.

Chỉ định nhóm IIa

- UCMC hoặc chẹn thụ thể angiotensin II: có thể có lợi ở bệnh nhân THA kèm dày thất trái và không triệu chứng cơ năng suy tim.
- Chẹn thụ thể angiotensin II: có thể có lợi ở bệnh nhân PSTM thấp và không triệu chứng suy tim, khi các bệnh nhân này không dung nạp được UCMC.
- Đặt máy chuyển nhịp phá rung trên bệnh nhân BCT/TMCB có ít nhất 40 ngày sau NMCT cấp, PSTM $\leq 30\%$, NYHA I dưới điều trị nội tối đa và có hy vọng sống trên 1 năm.

Chỉ định nhóm IIb

- Đặt ICD cho bệnh nhân BCT không TMCB có PSTM $\leq 30\%$, có NYHA 1 dưới điều trị nội tối đa và có hy vọng sống > 1 năm

Chỉ định nhóm III

- Không sử dụng digoxin cho bệnh nhân có PSTM thấp, nhịp xoang mà không có triệu chứng suy tim.
- Úc chế calci, loại giảm co cơ tim, có thể có hại ở bệnh nhân sau NMCT có PSTM thấp và không triệu chứng suy tim.

Bảng 13. Các thuốc ức chế hệ renin – angiotensin – aldosterone và thuốc chẹn beta thường sử dụng điều trị suy tim có PSTM thấp

Thuốc	Liều khởi đầu/ngày	Liều tối đa
UCMC		
Captopril	6,25 mg ngày 3 lần	50 mg ngày 3 lần
Enalapril	2,5 mg ngày 2 lần	10 đến 20 mg ngày 2 lần
Fosinopril	5 đến 10 mg ngày 1 lần	40 mg ngày 1 lần
Lisinopril	2,5 đến 5 mg ngày 1 lần	20 đến 40 mg ngày 1 lần
Perindopril	2 mg ngày 1 lần	8 đến 16 mg ngày 1 lần
Quinapril	5 mg ngày 2 lần	20 mg ngày 2 lần
Ramipril	1,25 đến 2,5 mg ngày 1 lần	10 mg ngày 1 lần
Trandolapril	1 mg ngày 1 lần	4 mg ngày 1 lần
Chẹn thụ thể AGII		
Candesartan	4 đến 8 mg ngày 1 lần	32 mg ngày 1 lần
Losartan	25 đến 50 mg ngày 1 lần	50 đến 100 mg ngày 1 lần
Valsartan	20 đến 40 mg ngày 2 lần	160 mg ngày 2 lần
Đối kháng aldosterone		
Spironolactone	12,5 đến 25 mg ngày 1 lần	25 mg ngày 1 hoặc 2 lần
Eplerenone	25 mg ngày 1 lần	50 mg ngày 1 lần
Chẹn beta		
Bisoprolol	1,25 mg ngày 1 lần	10 mg ngày 1 lần
Carvedilol	3,125 mg ngày 2 lần	25 mg ngày 2 lần (50mg ngày 2 lần cho bệnh nhân > 85 kg)
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12,5 đến 25 mg ngày 1 lần	200 mg ngày 1 lần
Nebivolol	2,5 mg ngày 1 lần	5 mg ngày 1 lần

3.4.2.3. Điều trị bệnh nhân suy tim, trước kia hoặc hiện tại có triệu chứng cơ năng (GD C)

Bảng 14 nêu lên các biện pháp điều trị bệnh nhân suy tim nặng (GD C). Các biện pháp này cần được sử dụng đúng chỉ định và phối hợp cẩn thận để tránh làm nặng suy tim hoặc bệnh nhân bỏ điều trị vì tác dụng phụ.

Bảng 14. Biện pháp điều trị suy tim, trước kia hoặc hiện tại có triệu chứng cơ năng (GD C)

- Tất cả các biện pháp của giai đoạn A và B
- Lợi tiểu và hạn chế muối: khi có dấu ứ dịch (loại I)
- Chẹn beta (bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinate): mọi trường hợp ngoại trừ chống chỉ định (loại I)
- UCMC, chẹn thụ thể angiotensin II đơn độc hoặc phối hợp (loại I)
- Digitalis (loại IIa)
- Tránh thuốc chống loạn nhịp, kháng viêm không steroid hoặc ức chế COX-2, ức chế calci (loại I)
- Phối hợp UCMC, chẹn beta với hydralazine kèm nitrates (loại IIa)
- Luyện tập thể lực theo chương trình (loại I)
- Thuốc đối kháng aldosterone: spironolactone, eplerenone (loại I)
- Tái đồng bộ thất: tạo nhịp 2 buồng thất (loại I)
- Tạo nhịp phá rung cấy được (ICD) (loại I)

Chỉ định nhóm III

- Không nên phối hợp thường qui UCMC, chẹn thụ thể angiotensin II với thuốc đối kháng aldosterone.
- Không nên dùng thường qui ức chế calci
- Truyền lâu dài thuốc tăng co cơ tim có thể có hại, ngoại trừ khi bệnh nhân bị suy tim giai đoạn cuối.
- Điều trị bằng hormone có thể có hại, ngoại trừ trường hợp dùng hormone thay thế.

3.4.3. Các nghiên cứu chứng minh hiệu quả của chẹn beta trong điều trị suy tim

3.4.3.1. Các thuốc chẹn beta

Trong thập niên 70, Waagstein và cs. đã báo cáo về khả năng của Metoprolol, Alprenolol và Practolol trong cải thiện triệu chứng cơ năng và chức năng thất ở bệnh nhân suy tim do bệnh cơ tim dẫn (37).

Nghiên cứu MDC (38) (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy) cho thấy Metoprolol giúp giảm tử vong và giảm chỉ định ghép tim ở bệnh nhân bệnh cơ tim dẫn.

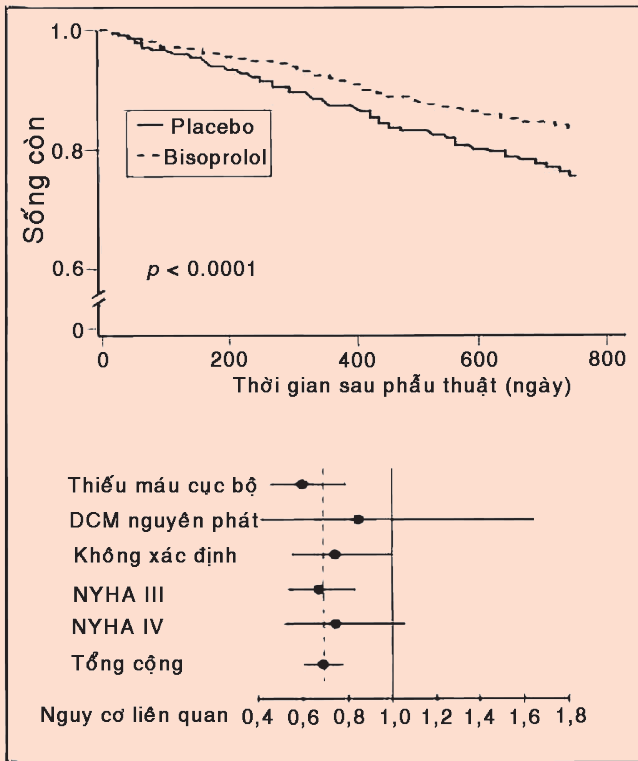
Nghiên cứu của Packer và cs. về Carvedilol (39) cho thấy nhóm có Carvedilol (một chẹn beta có tính dẫn mạch) giảm tử vong 65%, giảm nhập viện 27%, giảm phối hợp tử vong và nhập viện 38% so với nhóm Placebo. Ngoài ra nhóm Carvedilol tiến đến suy tim nặng ít hơn nhóm Placebo. Cả hai nhóm đều có thuốc cơ bản là Digoxin, lợi tiểu và ức chế men chuyển.

Nghiên cứu COPERNICUS cho thấy Carvedilol có thể sử dụng trong suy tim độ IV. Thực hiện trên 2000 bệnh nhân theo dõi gần 3 năm, nghiên cứu COPERNICUS cho thấy nhóm có Carvedilol giảm 35% tử vong so với nhóm chứng (24)(40).

Nghiên cứu CIBIS II thực hiện trên 2647 bệnh nhân suy tim độ III hoặc IV; nguyên nhân suy tim có thể là thiếu máu cục bộ hay không thiếu máu cục bộ. Sau 18 tháng, nhóm Bisoprolol giảm tử vong do mọi nguyên nhân 34% ($p < 0,001$), giảm đột tử 44% (22).

Các thuốc chẹn beta đã được sử dụng trong điều trị suy tim gồm có: Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol. Cần chú ý là liều khởi đầu phải thấp. Với Metoprolol liều khởi đầu là 5mg/ngày, tăng dần trong vòng 7 tuần để đạt đến liều 100 mg/ngày, với Carvedilol, liều khởi đầu là 6,25 mg 2 lần ngày, tăng dần trong 6 tuần để đạt đến liều cao nhất là 50 mg/ngày. Liều khởi đầu của Bisoprolol là 1,25 mg/1 lần/ngày tăng liều sau mỗi 2 tuần hoặc 4 tuần, liều tối đa là 10 mg/ngày.

Do lợi điểm cao (kéo dài đời sống) của chẹn beta, cần chú ý sử dụng chẹn beta cho mọi bệnh nhân suy tim và/hoặc rối loạn chức năng thất trái. Ngay cả khi bệnh nhân đã ổn định với các thuốc khác cũng nên sử dụng chẹn beta.



Hình 5: A: Sống còn của bệnh nhân trong nghiên cứu CIBIS II.
B: Hiệu quả điều trị tương đối tùy theo nguyên nhân hoặc độ nặng suy tim

Nebivolol là thuốc chẹn beta có tính dẫn mạch mới, đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị suy tim. Tính dẫn mạch của nebivolol do tác dụng phóng thích nitric acid (NO) qua cơ chế thụ thể beta 2 giao cảm (26). Nghiên cứu SENIORS (25) thực hiện trên 2.128 bệnh nhân cao tuổi ≥ 70 tuổi có bệnh sử suy tim (nhập viện vì suy tim trong năm trước hoặc phân suất tống máu $\leq 35\%$). Có 1.067 bệnh nhân thuộc nhóm nebivolol (liều lượng từ thấp 1,25 mg/ngày đến cao 10 mg/ngày) và 1.061 bệnh nhân nhóm placebo, cả hai nhóm đều được điều trị thuốc cơ bản suy tim: lợi tiểu, UCMC, chẹn thụ thể angiotensin II, đối kháng aldosterone, digoxin, giảm lipid máu, aspirin hoặc thuốc chống vitamin K. Tiêu chí chính là tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện vì tim mạch. Theo dõi trung bình 21 tháng. Tiêu chí chính xảy ra trên 332 bệnh nhân (31,1%) nhóm Nebivolol và 375 bệnh nhân (35,3%) nhóm placebo ($p = 0,039$). Không khác biệt có ý nghĩa về ảnh hưởng của tuổi, giới tính và phân suất tống máu trên hiệu quả điều trị của nebivolol. Như vậy nebivolol là chẹn beta có hiệu quả và dung nạp tốt trên người cao tuổi.

3.5. Loạn nhịp

3.5.1. Nhịp xoang nhanh

Điều trị chủ yếu của nhịp xoang nhanh là điều trị theo nguyên nhân bệnh. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, cần hạ tần số tim để giảm triệu chứng cơ năng. Nhằm giảm tần số tim, chẹn beta là chỉ định loại I, mức chứng cứ C; đặc biệt hiệu quả ở bệnh nhân lo lắng, sau NMCT, cường giáp, suy tim và tình trạng cường giao cảm (2) (41).

3.5.2. Nhịp nhanh trên thất

Chẹn beta hiệu quả trong điều trị ngoại tâm thu nhĩ, kiểm soát tần số tim và chuyển nhịp nhanh nhĩ do đơn ổ (focal atrial tachycardia), nhịp nhanh vào lại nút nhĩ thất (AV nodal reciprocating tachycardis), nhịp nhanh bộ nối đơn ổ (focal junctional tachycardia), nhịp nhanh bộ nối không kịch phát (non-paroxysmal junctional tachycardia) (Bảng 15)

Bảng 15. Khuyến cáo về sử dụng chẹn bêta trong loạn nhịp tim (TL 2)

Chỉ định	Loại	Mức chứng cứ
Loạn nhịp trên thất		
Nhịp xoang nhanh	I	C
Nhịp nhanh nhĩ đơn ổ, để chuyển nhịp	IIa	C
Nhịp nhanh nhĩ đơn ổ, để phòng ngừa tái diễn	I	B
Nhịp nhanh vào lại nút nhĩ thất	I	C
Nhịp nhanh bộ nối đơn ổ	IIa	C
Nhịp nhanh bộ nối không kịch phát	IIa	C
Hội chứng Wolf-Parkinson-White kèm loạn nhịp có triệu chứng	IIa	C
Cuồng nhĩ		
Kiểm soát tần số thất cuồng nhĩ, dung nạp kém	IIa	C
Kiểm soát tần số thất cuồng nhĩ, dung nạp tốt	I	C
Rung nhĩ (ESC/AHA/ACC)		
Phòng ngừa (sau NMCT, suy tim, THA, hậu phẫu, sau chuyển nhịp)	I	A
Kiểm soát lâu dài tần số tim	I	B
Kiểm soát cấp tần số tim	I	A
Chuyển nhịp xoang	IIa	B
Phối hợp digoxin, để kiểm soát tần số tim	IIa	A
Kiểm soát cấp tần số tim/suy tim	IIb	C
Loạn nhịp thất		
Kiểm soát loạn nhịp sớm sau NMCT (tim mạch)	I	A
Kiểm soát loạn nhịp muộn sau NMCT	I	A
Phòng ngừa đột tử trong suy tim và sau NMCT	I	A

3.5.3. Nhịp nhanh trên hội chứng Wolf-Parkinson-White

Chẹn bêta không ức chế đường phụ, giống như digitalis và ức chế calci (TD: veparamil); còn làm tăng dẫn truyền theo đường phụ do đó làm tăng tần số thất khi có nhịp nhanh trên thất, dẫn đến tụt huyết áp nặng và ngưng tim. Do đó chỉ sử dụng chẹn bêta trên bệnh nhân hội chứng WPW khi đã có khảo sát điện sinh lý chứng minh đường phụ không có tính dẫn truyền tới (antegrade conduction).

3.5.4. Cuồng nhĩ và rung nhĩ

Chẹn bêta không hiệu quả trong chuyển nhịp cuồng nhĩ về nhịp xoang, chỉ có thể giảm tần số thất. Chỉ định giảm tần số thất của chẹn bêta trên bệnh nhân cuồng nhĩ được xếp vào loại I, mức chứng cứ C (43).

Chẹn bêta giúp phòng ngừa rung nhĩ, kiểm soát tần số thất/rung nhĩ, chuyển rung nhĩ về nhịp xoang và duy trì nhịp xoang (42). Ở mục tiêu kiểm soát tần số thất (rate-control) trên bệnh nhân rung nhĩ, chẹn bêta kiểm soát nhịp nhanh khi gắng sức tốt hơn digitalis. Trong thực hành lâm sàng thường phối hợp chẹn bêta với liều thấp digitalis khi cần kiểm soát tần số thất ở bệnh nhân rung nhĩ. Nghiên cứu của Ighiguro và cs. (50) chứng minh bisoprolol có hiệu quả cao chống rung nhĩ cơn hơn chống loạn nhịp khác.

3.5.5. Loạn nhịp thất

Chẹn bêta hiệu quả trong kiểm soát tần số thất liên quan đến cường giao cảm bao gồm loạn nhịp xảy ra khi stress, NMCT cấp, kỳ chu phẫu và suy tim (2). Chẹn bêta cũng giúp phòng ngừa đột tử (loại I, mức chứng cứ A) (44).

Bảng 16. Khuyến cáo về sử dụng chẹn beta trong phòng ngừa đột tử

Bệnh	Chỉ định	Loại	Mức chứng cứ
NMCT	Phòng ngừa tiên phát	I	A
Sau NMCT	Phòng ngừa tiên phát, khi có suy tim hoặc rối loạn chức năng thất trái	I	A
Sau NMCT	Phòng ngừa tiên phát trong và sau NMCT	I	A
Sau NMCT	Rung thất/nhịp nhanh thất được cứu sống; nhịp nhanh thất kéo dài	IIa	C
Suy tim	Phòng ngừa tiên phát hoặc thứ phát	I	A
Bệnh cơ tim dẫn nở	Phòng ngừa tiên phát hoặc thứ phát	I	B
Cầu cơ ĐMV	Phòng ngừa tiên phát	IIa	C
Hội chứng QT dài	Phòng ngừa tiên phát, triệu chứng cơ năng	I	B
Hội chứng QT dài	Phòng ngừa thứ phát: chẹn beta + ICD	I	C
Hội chứng QT dài	Phòng ngừa tiên phát không triệu chứng	IIa	C
Nhịp nhanh thất cường atecholamine	Phòng ngừa tiên phát hoặc thứ phát	IIa	C
Bệnh cơ tim thất phải	Phòng ngừa tiên phát	IIb	C
Bệnh nhân đặt máy phá rung	Phòng ngừa thứ phát	IIa	C

3.6. Bóc tách động mạch chủ (Aortic dissection)

Chẹn beta là thuốc lựa chọn đầu tiên trong điều trị THA có kèm bóc tách động mạch chủ (loại I, mức chứng cứ C) (45). Trong điều trị cấp cứu thường dùng chẹn beta tiêm mạch. Khi chẹn beta đơn độc không đủ kiểm soát huyết áp, có thể phối hợp với sodium nitroprusside TTM, hoặc Nicardipine TTM. Trong điều trị duy trì lâu dài bệnh nhân THA kèm bóc tách ĐMC, có thể phối hợp chẹn beta với ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc ức chế calci nhóm dihydropyridine.

3.7. Chẹn beta trên phụ nữ có thai

Chẹn beta đã được sử dụng trên phụ nữ có thai không làm tăng dị tật thai nhi. Chỉ định chẹn beta trên phụ nữ có thai bao gồm điều trị bệnh tăng huyết áp, hẹp van 2 lá, bệnh tim TMCB, loạn nhịp thất và loạn nhịp trên thất (46); thuốc có thể sử dụng liên tục đến khi sinh con.

3.8. Chẹn beta trên bệnh nhân cường giáp

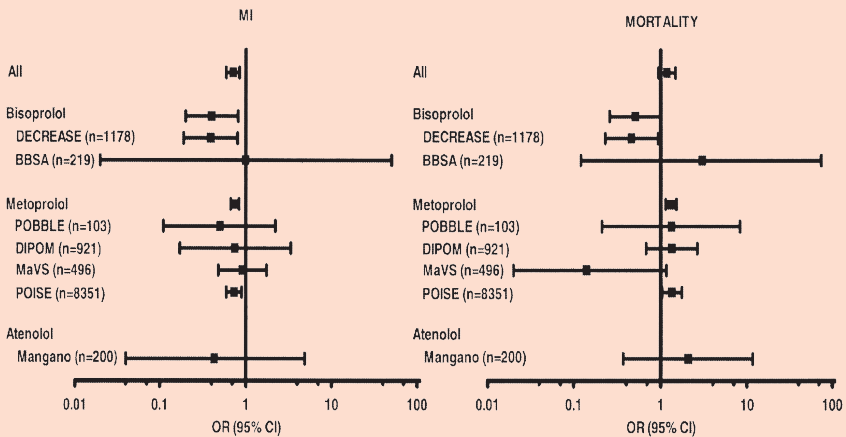
Bệnh nhân cường giáp thường có biểu hiện hồi hộp, tim đập nhanh do nhịp xoang nhanh hoặc rung nhĩ có tần số thất nhanh. Chẹn beta rất hiệu quả trong giảm triệu chứng tim và giảm tần số thất. Liều lượng thuốc có thể giảm dần rồi ngưng khi điều trị kháng giáp (thuốc, Iode¹³¹... Iode phóng xạ) đã có hiệu quả

3.9. Chẹn beta trên bệnh nhân rối loạn thần kinh tim

Rối loạn thần kinh tim (cardiac neurosis) hay rối loạn thần kinh thực vật là tình trạng xáo trộn chức năng tim. Bệnh nhân có thể có biểu hiện lo sợ, hồi hộp hoặc cảm giác hụt hơi thở, phải hít sâu mới dễ chịu. Chẩn đoán chỉ được thực hiện khi đã loại bỏ tất cả các bệnh thực thể tim mạch và nội khoa. Chẹn beta liều thấp có hiệu quả giảm triệu chứng hồi hộp, lo sợ ở các bệnh nhân này, các biện pháp điều trị kết hợp khác bằng thuốc hay thay đổi lối sống rất cần thiết.

3.10. Chọn beta trong phòng ngừa biến cố chu phẫu, phẫu thuật ngoài tim bệnh nhân tim mạch

Trong thời kỳ chu phẫu, nồng độ catecholamine trong máu bệnh nhân tăng, do đó tăng tần số tim và tăng co cơ tim, hậu quả là tăng tiêu thụ oxygen cơ tim, chọn beta giúp giảm tần số tim do đó kéo dài kỳ tâm trương và giảm co cơ tim. Hơn nữa chọn beta giúp tái phân phối máu về nội mạc cơ tim, ổn định mảng xơ vữa và tăng ngưỡng gây ra rung thất (47). Nghiên cứu DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluating Applying Stress Echo) chứng minh bisoprolol sử dụng từ 1 tuần lễ trước phẫu thuật ngoài tim, chỉnh liều lượng theo tần số tim giúp giảm biến cố nhồi máu cơ tim chu phẫu và giảm tử vong (48). Các nghiên cứu khác sử dụng atenolol hoặc metoprolol không cho kết quả có lợi như bisoprolol (49) (Hình 6). Cần chú ý là tính chọn lọc beta 1 của bisoprolol cao nhất 75/1, trong khi metoprolol và atenolol chọn lọc beta 1 kém hơn.



Hình 6. Hiệu quả trong 30 ngày của chọn beta trên nhồi máu cơ tim không tử vong và tử vong chung dựa trên 7 nghiên cứu phân phối ngẫu nhiên (TL 49).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Opic LH. Drugs for the Heart. Elsevier Saunders 2005, 6th ed, p.2.
2. Lopez Sendon J et al. Expert consensus document on adrenergic receptor blockers. Eur. H. Journal 2004; 25: 1341 – 1362.
3. Antman EM. ST- Elevation Myocardial Infarction Management. In Braunwald's Heart Disease ed by Libby, Bonow, Mann, Zipes. Saunders Elsevier 2008, 8th ed, p.1233-1291.
4. Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. Lancet 2005; 366: 1622-1632.
5. Antman EM et al. 2007 Focused updated of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST- Elevation Myocardial Infarction. Circulation online Dec 10, 2007.
6. Fonarow GC: Beta- blockers for the post- myocardial infarction patient: current clinical evidence and practical considerations. Rev Cardiovasc Med 7: 1-9, 2006.
7. Van de Werf et al. Management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST- segment elevation. Eur Heart J 2003; 24: 28-66.
8. ACC/AHA Guidelines for the management of patient with acute myocardial infarction www. acc. org Sept 1999.
9. Wood D, De Backer G, Fuergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in Clinical practice. Eur Heart J 1998; 19: 1434-1503.
10. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daby J et al. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2092-2097.
11. Smith SC, Blair SN, Bonow RO et al. Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. Circulation 2001; 104: 1577-1579.
12. ACC/AHA Guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST- segment elevation myocardial infarction.2002, www. american heart. org.
13. Task Force the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. Eur Heart J 1997; 18: 394-413.
14. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Effects of ischemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET study Group. Eur Heart J 1996; 17: 104-112.
15. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol trial (TIBBS). I. Am Coll Cardiol 1995; 25: 231-238.

16. Chobanian AU et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560 – 2572.
17. European society of Hypertension. European society of Cardiology Guidelines committee 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
18. Bangalore S, Messerli F H, Kostis JB et al cardiovascular protection using beta blockers: a critical review of the eviden . *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 563 – 572.
19. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old Patients with Hypertension. (STOP – Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285
20. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et at. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE):a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1002.
21. Elliott W J, Meyer PM. Incidence diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta- analysis. *Lancet* 2007; 369: 201 – 207.
- 21B. Mancia G et al. ESH/ESC 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur. Heart Sound* on line June 11, 2007.
22. CIBIS II Investigators and committees The Cardiac Insufficiency Bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13
23. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/ XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT – HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007.
24. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study, *Circulation* 2002; 106: 2194- 2199.
25. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardio vascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215 – 225.
26. Mc Eniery CM, Schmitt M, Qasem A et al. Nebivolol Increases Arterial Distensibility in Vivo. *Hypertension* 2004; 44: 305 – 310.
27. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557 – 1562.
28. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H et al. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001; 243: 253 – 261.

29. Baker DW. Prevention of heart failure. *J Card. Fail* 2002; 8: 333 – 346.
30. The ALLHAT Investigators. Major outcomes in high – risk hypertensive patients randomized to angiotension – converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The ALLHAT study. *JAMA* 2002; 288: 2981 – 2997.
31. Kenchain S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305 – 313.
32. Ho J, Ogden LG, Bazzano LA et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. NHANES I epidemiologic follow – up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996 – 1002.
33. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al (the HOPE Investigators). Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145 – 153.
34. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861 – 869.
35. Antman AM et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST – elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: E1 – E211.
36. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877.
37. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E et al: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br. Heart J* 1975; 37: 1022.
38. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al: Beneficial effects of Metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441.
39. Packer M, Bristow MR, Coln JN et al: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334 (21): 1349 – 55.
40. Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl J Med* 2001; 344: 1651 – 1657.
41. Hjalmarson A, Elinfeldt D, Herlitz J et al. Effect on mortality of metoprolol in myocardial infarction. *Lancet* 1981; i1: 823-827.
42. Fuster V et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 1852-1923.
43. Blomstrom- Lundqvist C et al. ACC/AHA/ESC Guideline for the management of patients with supraventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 2003; 24: 1857-1897.
44. Priori SG et al for the Task Force on sudden cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-1450.

45. Erbel R et al. Diagnosis and management of aortic dissection: Recommendation of the task force on aortic dissection, European Society of Cardiology Eur Heart J 2001; 22: 1642-1681.
46. Oakley C, Child A, Jung B et al. for the Task Force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24: 761-781.
47. Cruickshank JM. Are We misunderstanding beta-blockers. Int J Cardiol 2007; 120: 10-27.
48. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying stress Echography study Group. N Engl J Med 1998; 341: 1798-1794.
49. Poldermans D et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-Cardiac surgery. European Heart Journal 2009; doi: 10.1093/euroheartj/ehp 337.
50. Ishiguro H, Ikeda T, Abe A et al. Antiarrhythmic effect of Bisoprolol, a highly selective β_1 – blocker, in patients with paroxysmal atrial fibrillation Int Heart J 2008; 49: 281-293.

Chịu trách nhiệm xuất bản:

**HOÀNG TRỌNG QUANG
TRẦN THÚY HỒNG**

Biên tập:

MINH HÀ

Trình bày bìa:

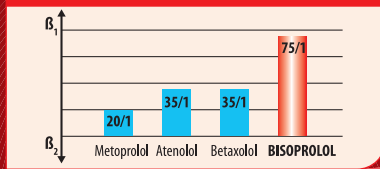
ĐỒNG GIAO DESIGN

In 5.000 cuốn khổ 14,5x20,5cm tại **Công ty CP In Thanh Niên**, 62 Trần Huy Liệu, Q. Phú Nhuận, TP HCM. Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 38-2011/CXB/212-191/YH ngày 04/01/2011. Số xuất bản: 03/QĐ-YH ngày 05/01/2011.

In xong và nộp lưu chiểu quý II/2011

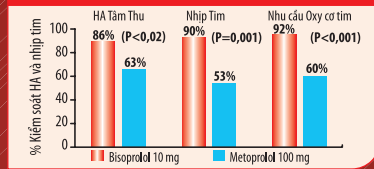
CHỌN β_1 CHỌN LỌC CAO TRÊN TIM ⁽¹⁾

TỶ LỆ CHỌN LỌC THỂ β_1/β_2



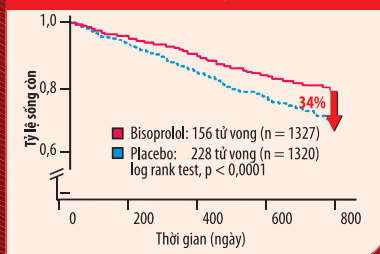
KIỂM SOÁT HUYẾT ÁP VÀ NHỊP TIM ỔN ĐỊNH ⁽²⁾

HIỆU QUẢ KIỂM SOÁT HUYẾT ÁP VÀ NHỊP TIM



GIẢM NGUY CƠ TỬ VONG TOÀN BỘ TRONG SUY TIM ⁽³⁾

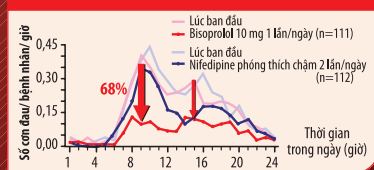
NGUY CƠ TỬ VONG TOÀN BỘ TRONG SUY TIM



CẢI THIỆN TIÊN LƯỢNG BỆNH MẠCH VÀNH ⁽⁴⁾

● Giảm đỉnh thiếu máu buổi sáng ⁽⁴⁾

ĐỈNH THIỂU MÁU THOÁNG QUA TRONG NGÀY



Tài liệu tham khảo:

1. Guenther H. Phar of β -blockers. *Journal of Cardio Pharmacology* 16 (Suppl5): S1-S9, 1990.
2. R. Haasis et al. *European Heart Journal* (1987) 8, (Suppl M), 103-113.
3. CIBIS II Investigators and Committees. CIBIS-II. *Lancet* 1999; 353; 9-13.
4. ThomasVon Arnim. *TIBBS. JACC* Vol.25, No.1, 1995:231-8.

Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục Quản lý dược - Bộ Y tế: 1132/10/QLD-TT, ngày 10 tháng 11 năm 2010
 Ngày in tài liệu: ngày 29 tháng 11 năm 2010
 Thông tin chi tiết về sản phẩm xin xem trang 2

VPĐD tại TP. Hồ Chí Minh

Lầu 9, Centre Point, 106 Nguyễn Văn Trỗi, Q. Phú Nhuận
 Tel: (84.8) 38 420 100 - Fax: (84.8) 38 420 130

VPĐD tại Hà Nội

Lầu 9, Vincom Tower, 191 Bà Triệu, Q. Hai Bà Trưng
 Tel: 35 370 688 - Fax: 38 574 577



THÔNG TIN KÉ TOA
Concor® 5mg

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa: Bisoprolol hemifumarate 5 mg

CHỈ ĐỊNH: Điều trị cho huyết áp; Điều trị bệnh mạch vành (Đau thắt ngực); Điều trị bệnh suy tim mãn tính ổn định trung bình đến trầm trọng có kèm suy giảm chức năng tâm thất (phân suất tổng máu ≤ 35%, dựa trên diện tâm đờ) kết hợp với thiếu hụt chế men chuyển, thuốc lợi tiểu và các glycoside tim.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG:

Điều trị cho huyết áp và bệnh mạch vành: Trong môi trường học, liều dùng sẽ được điều chỉnh cho từng bệnh nhân, đặc biệt là dựa trên nhịp tim và kết quả điều trị.
Liều thông thường tối đa là 5 mg bisoprolol (1 viên Concor 5mg) một lần/ngày. Nếu cần thiết, Liều có thể được tăng lên 10 mg bisoprolol (2 viên Concor 5mg) một lần/ngày.
Liều khuyến cáo tối đa là 20 mg bisoprolol một lần/ngày.

Điều trị suy tim mãn ổn định: Trước khi điều trị suy tim mãn ổn định với ConCor 5mg, cần thiết phải có một giai đoạn kiểm tra đặc biệt và các bước bác sĩ theo dõi thường xuyên.

Các điều kiện trước khi điều trị với bisoprolol là:
- suy tim mãn ổn định mà không bị suy tim cấp trong vòng 6 tuần trước đó,
- không thay đổi phương thuốc điều trị chủ yếu trong 2 tuần qua,
- điều trị với liều tối ưu thuốc ức chế men chuyển (hoặc các thuốc giảm mạch khác nếu không dùng loại các thuốc ức chế men chuyển) và thuốc lợi tiểu và các thuốc glycoside tim.
Bác sĩ điều trị cần phải có kinh nghiệm điều trị suy tim mãn.
Điều trị suy tim mãn ổn định với bisoprolol được khởi đầu theo phác đồ chuẩn dưới đây, đáp ứng của mỗi bệnh nhân có thể thay thuốc vào các dạng dùng nạp vào bệnh nhân từ với liều mới, có nghĩa là chỉ tăng liều khi đã dùng nạp tốt liều trước đó.

Tuần 1:	1,25 mg	Bisoprolol (mỗi lần/ngày*
Tuần 2:	2,5 mg	bisoprolol (½ viên Concor 5mg) một lần/ngày
Tuần 3:	3,75 mg	bisoprolol (mỗi lần/ngày*
Tuần 4 – 7:	5 mg	bisoprolol (1 viên Concor 5mg) một lần/ngày
Tuần 8 – 11:	7,5 mg	bisoprolol (1½ viên Concor 5mg) một lần/ngày
Tuần 12 và sau đó:	10 mg	bisoprolol (2 viên Concor 5mg) một lần/ngày nếu liều duy trì

*Concor 5mg không thích hợp cho việc sử dụng ở mức liều này, nên dùng Concor hàm lượng thấp hơn có sẵn.

Liều khuyến cáo tối đa là 10 mg bisoprolol một lần/ngày. Bệnh nhân nên được theo dõi và duy trì ở mức liều này trừ khi không thể được có tác dụng phụ. Sau khi khởi đầu điều trị với liều 1,25 mg bisoprolol, bệnh nhân cần được theo dõi trong 4 giờ (đặc biệt theo dõi huyết áp, nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, các dấu hiệu của suy tim nặng hơn). Trong giai đoạn điều trị tiếp theo, suy tim nặng hơn tạm thời, (đích, hạ huyết áp hay chóng mặt) có thể xảy ra. Trong trường hợp này, khuyến cáo trước tiên nên ngưng liều bisoprolol. Chỉ nên ngưng sử dụng Bisoprolol khi thật cần thiết nhưng nên cân nhắc sử dụng lại khi bệnh nhân ổn định trở lại.

Thời gian điều trị cho tất cả các chỉ định: Điều trị với Concor 5mg thường là điều trị lâu dài. Việc điều trị có thể ngừng khi cần thiết và sử dụng lại khi thích hợp.

Không được ngưng điều trị đột ngột hay thay đổi liều mà không hỏi ý kiến bác sĩ vì điều này có thể làm suy tim nặng hơn tạm thời. Đặc biệt là đối với bệnh nhân thiếu máu tim cục bộ, không nên ngưng điều trị đột ngột. Nếu cần thiết phải ngưng điều trị, nên giảm liều từ từ.

Các trường hợp đặc biệt

Suy thận hay suy gan gan:
- Điều trị cho huyết áp hay bệnh mạch vành: không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy chức năng gan hay thận mức độ nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 20 ml/phút) và suy gan nặng không được vượt quá 10 mg bisoprolol mỗi ngày.
- Điều trị suy tim mãn ổn định: Không có thông tin về được đồng hợp của bisoprolol ở bệnh nhân suy tim mãn kèm suy gan hay suy thận. Việc xác định liều cho các trường hợp này cần hết sức thận trọng.

Ngươi già: Không cần điều chỉnh liều.
Trẻ em: chưa có kinh nghiệm đầy đủ về việc sử dụng bisoprolol cho trẻ em, vì thế không khuyến cáo sử dụng Concor 5mg cho trẻ em.

Cách dùng: Concor 5mg nên sử dụng vào buổi sáng, kèm hay không kèm thức ăn. Nuốt nguyên viên thuốc với nước, không được nhai.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH: Concor 5mg không dùng cho các bệnh nhân sau:

- Suy tim cấp hoặc các giai đoạn suy tim mất bù cần tiến truyền tĩnh mạch các thuốc gây co tim, - shock do rối loạn chức năng tim (shock do tim),
- Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất nghiêm trọng (block nhĩ thất độ II hay độ III) không có máy tạo nhịp, - Hội chứng suy nút xoang,
- Block xoang nhĩ,
- Nhịp tim chậm, gây ra triệu chứng thực thể
- Huyết áp thấp, gây ra triệu chứng thực thể
- Hen phế quản nặng hoặc tắc nghẽn phổi mãn tính nặng (COPD),
- Thế năng của bệnh tắc động mạch ngoại biên hay hội chứng Raynaud,
- Uống thuốc tránh thai điều trị (u tế bào ưa crom),
- Toan chuyển hóa,
- Mãn cầm với bisoprolol hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG: Concor 5mg phải được sử dụng một cách thận trọng các trường hợp sau:

- Tiêu dùng có mức đường huyết thay đổi bất thường: các triệu chứng rõ rệt của chứng hạ đường huyết như mất nhanh, hồi phục hay kiệt mỏi cơ thể hoặc thị lực chế đau,
 - Nhìn ẩn nghiêm ngặt,
 - Đang điều trị ở nồng độ cao,
 - Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất nhẹ (block nhĩ thất độ I),
 - Chứng đau đầu thuốc Prinzmetal
 - Bệnh tắc nghẽn động mạch ngoại biên (bệnh có thể tăng lên đặc biệt là khi bắt đầu điều trị),
 - Bệnh nhân hay dị ứng có tiền sử bệnh hay cần.
- Hệ hô hấp:** Các trường hợp hen phế quản hay các bệnh có triệu chứng tắc nghẽn phổi mãn tính, cần đồng thời điều trị gần gũi quan. Thỉnh thoảng có thể xảy ra sự gia tăng đáng đồng thời ở những bệnh nhân hen suyễn, cần liều thuốc chống giao cảm β2 cao hơn.

Các phản ứng dị ứng: Các thuốc chẹn β, bao gồm Concor 5mg, có thể làm tăng tính nhạy cảm đối với các chất gây dị ứng và mức độ nghiêm trọng của những phản ứng quá mẫn do sự điều hòa giao cảm ngược dưới tác dụng phong tỏa β có thể giảm đi. Điều trị với adrenalin không luôn mang đến hiệu quả điều trị mong muốn.

Gây mê tĩnh mạch: Bác sĩ gây mê phải được thông báo trong trường hợp bệnh nhân cần gây mê sử dụng thuốc chẹn β. Nếu cần thiết phải ngưng sử dụng Concor 5 trước khi giải phẫu, nên giảm liều dần dần và kết thúc 48h trước khi gây mê.

U tế bào ưa crom: Ở bệnh nhân u tuyến thượng thận (u tế bào ưa crom), chỉ nên sử dụng Concor 5mg sau khi phong tỏa thụ thể α.

Nhiệm độc tuyến giáp: Khi điều trị với Concor 5mg các triệu chứng của cường chức năng tuyến giáp (nhịp đập đột ngột tăng) có thể bị che dấu.

Các trường hợp đặc biệt: Cho đến nay, chưa có kinh nghiệm đầy đủ trong việc sử dụng Concor 5mg

cho bệnh nhân suy tim kèm tiểu đường type I lệ thuộc insulin, suy chức năng thận (creatinine huyết thanh ≥ 3,4 mg/dl), suy chức năng gan, bệnh có tim hạn chế, bệnh tim bẩm sinh hay bệnh van tim thực thể có liên quan đến huyết động lực. Chưa có đầy đủ kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân suy tim (NHSA II) cũng như suy tim và nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng trước đó.

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc: Các nghiên cứu trên bệnh nhân mạch vành cho thấy bisoprolol không ảnh hưởng đến khả năng lái xe của bệnh nhân. Tuy nhiên, do phản ứng có thể xảy ra khác nhau ở mỗi cá thể nên khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng. Các lái xe cần khả năng này khi bắt đầu điều trị, khi thay đổi liều cũng như khi có uống rượu.
Có thể gây co cứng bàn: Trong thời gian mang thai, chỉ nên sử dụng Concor sau khi bác sĩ đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra. Nó cũng, các chất chẹn β làm giảm lượng máu nhau thai và có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của bào thai. Cần theo dõi kỹ lưỡng máu nhau thai, tử cung và sự phát triển của bào thai, trong khi uống xảy ra tác hại cho mẹ hoặc thai nhi, cần xem xét thay đổi phương pháp điều trị.

Trẻ sơ sinh cần được theo dõi kỹ ngay sau khi sinh, cũng như khi thay đổi liều. Các triệu chứng của giảm glucose huyết và chậm nhịp tim thường xảy ra trong vòng 3 ngày đầu tiên.
Chưa có số liệu về khả năng bài tiết của bisoprolol được sử dụng hay hình ảnh toàn của bisoprolol đối với nữ nhi. Vì thế, không chỉ định dùng Concor 5mg cho phụ nữ có con bú.

TÁC DỤNG PHỤ: Các tác dụng phụ dưới đây được sắp xếp theo thể hệ thông báo lợi cơ quan. Tần suất được phân loại như sau: Rất thường gặp (≥ 10%), Thường gặp (≥ 1% và < 10%), ít gặp (≥ 0.1% và < 1%), hiếm gặp (< 0.01% và < 0.1%), rất hiếm (< 0.01%).

Các xét nghiệm: Hiếm: tăng triglycerides, tăng men gan (ALAT, ASAT)
Các rối loạn về mắt: Rất thường gặp: chậm nhịp tim (đối với bệnh nhân suy tim mãn); Thường gặp: tăng suy tim (đối với bệnh nhân suy tim mãn); Ít gặp: rối loạn dẫn truyền nhĩ thất; chậm nhịp tim (ở bệnh nhân cho huyết áp hay đau thắt ngực); Thường gặp: mờ mắt; hiếm: giảm thị lực (ở bệnh nhân dùng kính sát róng); Rất hiếm: viêm kết mạc

Các rối loạn ở hệ thần kinh: Thường gặp: chóng mặt*, nhức đầu*
Các rối loạn về mắt: Hiếm: giảm nước mắt (cần lưu ý nếu bệnh nhân dùng kính sát róng); Rất hiếm: viêm kết mạc

Các rối loạn về tai và tai trong: Hiếm: rối loạn thính giác

Các rối loạn về hệ hô hấp, ngực và trung thất mediastinal disorders: Ít gặp: có thể phát quang ở bệnh nhân hen phế quản hay có tiền sử tắc nghẽn khí quản; Hiếm: viêm phổi

Các rối loạn về tiêu hóa: Thường gặp: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón

Các rối loạn về da và mô dưới da: Hiếm: các phản ứng mẫn cảm như ngứa, đỏ da, phát ban; Rất hiếm: rụng tóc. Các thuốc chẹn β có thể gây ra hay làm nặng thêm bệnh vẩy nến hoặc ban đỏ như vẩy nến*

Các rối loạn về cơ xương và mô liên kết: Ít gặp: yếu cơ, vọp bẻ

Các rối loạn về mạch: Thường gặp: cảm thấy lạnh hay tê công tay chân, hạ huyết áp đặc biệt ở bệnh nhân suy tim; Ít gặp: hạ huyết áp thể đứng

Các rối loạn khác: Thường gặp: hen suyễn (đối với bệnh nhân suy tim mãn), mệt mỏi*; Ít gặp: hen suyễn (ở bệnh nhân cho huyết áp hay đau thắt ngực)

Các rối loạn gan mật: Hiếm: viêm gan

Các rối loạn về hệ sinh sản và ngực: Hiếm: rối loạn cương dương

Các rối loạn tâm thần: Ít gặp: trầm cảm, rối loạn giấc ngủ; Hiếm: ác mộng, ảo giác

Đổi với bệnh cho huyết áp hay bệnh mạch vành
*Những triệu chứng này thường xảy ra khi bắt đầu điều trị. Chứng thường nhẹ và mất đi sau 1-2 tuần điều trị.

Thông báo nguy cơ bác sĩ không tác dụng kết đồng môn thuốc xảy ra khi sử dụng đồng thời. Để phòng ngừa những tác dụng không trong, phải thông báo nguy cơ bác sĩ khi tác dụng là nghiêm trọng, bất ngờ xảy ra hay nghiêm nặng hơn.

TƯƠNG TÁC THUỐC: Tác dụng và khả năng dung nạp của thuốc có thể bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời nhiều thuốc. Các tương tác có thể xảy ra khi thuốc này được sử dụng cùng thuốc khác. Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang sử dụng một thuốc khác nào đó, ngay cả thuốc không kê đơn.

Kết hợp không nên dùng

Điều trị suy tim suy tim mãn tính: Các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I (như quinidine, disopyramide, lidocaine, phenytoin; flecainide, propafenone) có thể làm tăng tác dụng ức chế của Concor 5mg lên dẫn truyền xung lực nhĩ thất và tinh có tác tim.

Cho tất cả các chỉ định: Các chất đối kháng Ca²⁺ kiểu verapamil và diltiazem có thể làm giảm tính co bóp và block nhĩ thất.

Các thuốc hạ huyết áp có tác dụng trung tâm (như clonidine, methyldopa, moxonidine, rilmenidine) có thể làm giảm nhịp tim và cũng làm giảm tính co bóp của tim do giảm tương tác giao cảm trung ương. Nguy cơ được theo dõi, đặc biệt là trước khi ngưng sử dụng thuốc chẹn β có thể làm tăng nguy cơ "tăng huyết áp hay đau đầu".

Kết hợp phải thận trọng

Điều trị cho huyết áp và bệnh mạch vành: Các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I (như quinidine, disopyramide, lidocaine, phenytoin; flecainide, propafenone) có thể làm tăng tác dụng ức chế của Concor 5mg lên dẫn truyền xung lực nhĩ thất và tinh có tác tim.

Cho tất cả các chỉ định: Các chất đối kháng Ca²⁺ kiểu dihydropyridine (như nifedipine) có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp khi dùng chung với Concor 5mg. Không loại trừ việc gia tăng sự biến thái chức năng bơm tim thất ở bệnh nhân suy tim.

Các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (như amiodarone) có thể làm tăng tác dụng ức chế của Concor 5mg trên dẫn truyền xung lực nhĩ thất.

Các thuốc chẹn β tại chỗ (như thuốc nhỏ mắt điều trị glaucoma) có thể có tác dụng hiệp lực vào tác dụng hạ huyết của Concor 5mg.

Các thuốc cường phó giao cảm có thể làm tăng tác dụng ức chế dẫn truyền xung lực nhĩ thất và nguy cơ chậm nhịp tim khi dùng chung với Concor 5mg.

Tác dụng giảm glucose huyết của insulin và các thuốc tiểu đường dùng đồng thời có thể tăng lên. Các dấu hiệu cảnh báo của tình trạng giảm glucose huyết - đặc biệt là tăng nguy cơ - có thể bị che dấu hay tiêu tu. Các tương tác này thường xảy ra với các chẹn β không chọn lọc.

Sử dụng chung Concor 5mg và các thuốc giảm acid hoạt hóa có thể bị ảnh hưởng (như noradrenaline, adrenaline) có thể làm tăng tác dụng co mạch giảm tiếp của thụ thể α của các thuốc này làm tăng huyết áp và trầm trọng hơn chứng kẹp kháng cách hồi. Các tương tác này thường xảy ra với các chẹn β không chọn lọc.

Các thuốc trị cho huyết áp cũng như các thuốc khác có khả năng làm hạ huyết áp (như thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturate, phenothiazine) có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của Concor 5mg.

Kết hợp cần cân nhắc

Mefloquine có thể làm tăng nguy cơ chậm nhịp tim nếu dùng kết hợp với Concor 5mg. Thuốc ức chế Monoamine oxidase (ngoại trừ IMAO-B) có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn β. Tuy nhiên số liệu đồng thời cũng có thể nguy cơ tăng huyết áp của Concor 5mg.

TRINH BAY: 307 x 10 x 10 viên nén bao phim

Nhà sản xuất: Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt, Đức

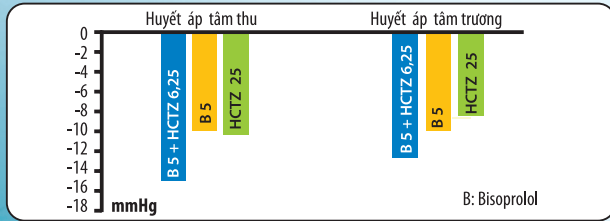
Nhà phân phối: Công ty Cổ Phần Dược Liệu Trung Ương II - 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q. 1, TP. HCM

Lodoz[®] 1 lần mỗi ngày

Bisoprolol 2,5-5mg/HCTZ 6,25mg

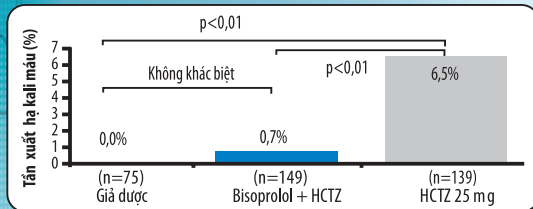
TĂNG CƯỜNG HIỆU QUẢ HẠ HUYẾT ÁP ⁽¹⁾

Liệu pháp phối hợp liều thấp của Bisoprolol và Hydrochlorothiazide (HCTZ) giúp TĂNG CƯỜNG HIỆU QUẢ HẠ HUYẾT ÁP ⁽¹⁾

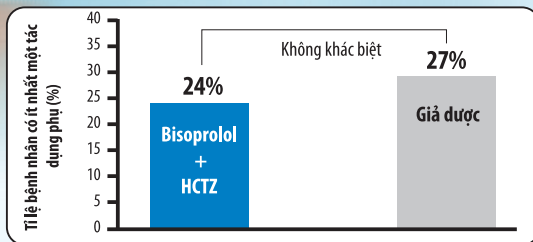


Liệu pháp phối hợp liều thấp của Bisoprolol và Hydrochlorothiazide (HCTZ) làm GIẢM TÁC DỤNG PHỤ ^{(1) (2)}

• **Tác động trên kali máu ⁽¹⁾**



• **Tác dụng phụ của Bisoprolol + HCTZ và giả dược ⁽²⁾**



Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục Quản lý dược - Bộ Y tế: 1131/10/QLD-TT, ngày 23 tháng 11 năm 2010
 Ngày in tài liệu: ngày 06 tháng 12 năm 2010
 Thông tin chi tiết về sản phẩm xin xem trang 2



LODOZ®

Viên bao phim

THÀNH PHẦN: 1 viên bao phim chứa:

Bisoprolol hemifumarate	2,5mg
Hydrochlorothiazide	6,25 mg

Hoặc:	
Bisoprolol hemifumarate	5mg
Hydrochlorothiazide	6,25 mg

QUI CÁCH ĐÓNG Gói: Hộp chứa 3 vỉ, mỗi vỉ chứa 10 viên nén bao phim.

CHỈ ĐỊNH: Thuốc được chỉ định điều trị cao huyết áp từ nhẹ đến vừa.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG:

Khi bắt đầu điều trị: Liều thông thường là 1 viên Lodoz 2,5 mg / 6,25 mg mỗi ngày. Nếu tác dụng điều trị cao huyết áp của liều này chưa đủ, tăng liều thành 1 viên Lodoz 5 mg / 6,25 mg ngày một lần

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan và thận: Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy chức năng gan, thận từ nhẹ đến trung bình.

Trẻ em: Chưa có kinh nghiệm đầy đủ về việc sử dụng bisoprolol cho trẻ em, vì thế không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em.

Cách dùng: Nên uống thuốc vào buổi sáng kèm hoặc không kèm với thức ăn. Uống viên thuốc với nước và không được nhai.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH: Không dùng Lodoz cho những bệnh nhân mắc cảm với bisoprolol hemifumarate, hydrochlorothiazide hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc bệnh nhân:

- Bị hen phế quản nặng hoặc bệnh tắc nghẽn phế quản mạn tính nặng
- Đang bị suy tim cấp hoặc có các giai đoạn của suy tim mất bù đang cần tiêm truyền tĩnh mạch các thuốc gây co cơ tim.
- Sốc do tim (trường hợp cấp tính gây hạ huyết áp và rối loạn tuần hoàn)
- Block nhĩ thất độ hai hoặc ba không có máy điều hòa nhịp tim (rối loạn nghiêm trọng dẫn truyền nhĩ thất)
- Hội chứng suy nút xoang
- Bức xoang nhĩ
- Chậm nhịp tim có triệu chứng (nhịp tim chậm, gây ảnh hưởng)
- U tuyến thượng thận không được điều trị (U tế bào ưa crom)
- Các dạng tắc động mạch ngoại biên nặng hoặc hội chứng Raynaud
- Nhiễm toan chuyển hóa (tăng tinh acid của máu như là hậu quả của tình trạng bệnh nặng)
- Kết hợp với sultopride
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatine \leq 30 mL/phút)
- Suy gan nặng
- Giảm kali huyết (nồng độ kali trong máu thấp và không đáp ứng với điều trị)

NHỮNG LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ CẢNH BÁO KHI DÙNG THUỐC:

Không ngưng điều trị bisoprolol một cách đột ngột từ khi có chỉ định rõ ràng, việc ngưng đột ngột bisoprolol có thể làm bệnh trầm trọng thêm đặc biệt đối với bệnh nhân bị bệnh thiếu máu tim cấp.

- Sử dụng Lodoz thay trong những trường hợp sau:
- Bị bệnh tim nhay tim, rối loạn nhịp tim nhẹ (bloc nhĩ thất độ 1), hoặc rối loạn lưu lượng máu mạch vành do sự co mạch (chứng đau thắt ngực Prinzmetal)
- Các bệnh về tắc động mạch ngoại vi (bệnh có các chất gây lạnh khi bắt đầu điều trị)
- Các vấn đề về gan
- Bệnh tiểu đường với nồng độ đường trong máu không ổn định: các triệu chứng hạ đường huyết như nhịp tim chậm, hồi hộp hoặc đổ mồ hôi có thể bị che dấu.
- Đang bị hoặc có tiền sử bị bệnh vảy nến
- Nhin đôi lâu ngày
- Tăng acid uric huyết, hydrochlorothiazide có thể gia tăng nguy cơ bị bệnh gout.
- Chứng giảm lưu lượng máu.

Hệ hô hấp: khi bị hen phế quản hoặc các bệnh tắc nghẽn phế quản mạn tính có triệu chứng khác, cần điều trị đồng thời với chất dẫn truyền thần kinh. Sự gia tăng kháng lưu đường thở đôi khi xảy ra ở những bệnh nhân hen suyễn cần liều cao hơn các chất dùng giao cảm beta 2

Phản ứng dị ứng: cũng như các chẹn beta khác, bisoprolol có thể gây tăng cả tính nhạy cảm đối với các chất gây dị ứng và tính trầm trọng của các phản ứng quá mẫn. Điều này cũng ứng dụng trong điều trị giải mẫn cảm. Điều trị với Epinephrine không phải luôn mang lại kết quả điều trị đúng đắn.

Gây mê tổng quát: Chuyển viện gây mê phải được thông báo nếu bệnh nhân cần gây mê có sử dụng thuốc chẹn beta. Nếu cần thiết ngừng điều trị Lodoz trước khi phẫu thuật, cần giảm liều từ từ và kết thúc trong khoảng 48 giờ trước khi gây mê.

Bệnh u tuyến thượng thận: ở những bệnh nhân có khối u ở tuyến thượng thận (u tế bào ưa chrom), khi dùng Lodoz sau khi phơng tỏa thì alpha.

Chứng nhiễm độc tuyến giáp: Điều trị với Lodoz, các triệu chứng của bệnh cường giáp có thể bị che dấu. Về lâu dài, khi điều trị liên tục với hydrochlorothiazide có thể dẫn tới rối loạn dịch và các chất điện giải, đặc biệt là hạ kali huyết và hạ natri huyết cũng như giảm magie, do và tăng canxi huyết. Hạ kali huyết tạo điều kiện phát triển chứng Lodoz trước tim trầm trọng, đặc biệt hiện tượng xoắn ốc, có thể gây tử vong.

Trong suốt thời gian điều trị lâu dài với hydrochlorothiazide, phải theo dõi các chất điện giải trong huyết thanh (đặc biệt là kali, natri, canxi), creatinine và ure, lipid huyết thanh (cholesterol và triglyceride), acid uric cũng như đường trong máu.

Phụ nữ có thai, cho con bú: Không được dùng Lodoz trong suốt thời kỳ mang thai vì có chứa chất lợi tiểu thiazide. Thuốc lợi tiểu có thể làm tăng thiếu máu cục bộ nhau thai cũng với nguy cơ suy dinh dưỡng bào thai. Hydrochlorothiazide có thể là nguyên nhân gây giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh.

Tài liệu tham khảo:

1. Fishman et al. The Jour of Clin Pharm. Vol.35.No.2 Feb, 1995
2. Neutel JM et al. Amer Jour Therap 5, 313-321 1998

Không được dùng Lodoz ở phụ nữ cho con bú, vì bisoprolol và hydrochlorothiazide có thể được bài tiết qua sữa mẹ. Hydrochlorothiazide có thể ức chế sự tạo sữa.

TÁC DỤNG NGOẠI Y:

Các rối loạn về máu và hệ bạch huyết: Hiếm: giảm số lượng bạch cầu (giảm bạch cầu), tiểu cầu (giảm tiểu cầu); Rất hiếm: suy giảm trong số lượng bạch cầu (chứng mất bạch cầu hạt)

Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Ít gặp: chán ăn, tăng đường huyết hoặc acid uric, rối loạn cân bằng dịch và điện giải

Các rối loạn tâm thần: Không thường: suy nhược, rối loạn giấc ngủ; Hiếm: ác mộng, ảo giác

Các rối loạn ở hệ thần kinh: Thường gặp: chóng mặt*, nhức đầu*

Các rối loạn về mắt: Rất hiếm: suy giảm thị lực; Hiếm: ngứa mắt nước mắt (khuỷu đến những bệnh nhân mang kính sát rờng)

Các rối loạn về tai và tai trong: Hiếm: rối loạn thính giác

Các rối loạn ở tim: Thường gặp: nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền nhĩ thất, làm trầm trọng thêm bệnh suy tim đã có.

Các rối loạn về mạch: Thường gặp: cảm thấy lạnh hay tê cứng ở tay hoặc chân

Các rối loạn hô hấp, lồng ngực: Không thường: có thể khi quên ở những bệnh nhân bị hen phế quản hoặc có tiền sử bị tắc nghẽn đường thở; Hiếm: viêm mũi dị ứng

Các rối loạn về tiêu hóa: Thường gặp: các bệnh về đường ruột như: buồn nôn, nôn, tiêu chảy hay táo bón; Ít gặp: đau bụng; Rất hiếm: viêm dạ

Các rối loạn về gan: Hiếm: viêm gan, vàng da

Những rối loạn chung: Thường gặp: mệt mỏi (kiệt sức); Ít gặp: suy nhược; Rất hiếm: đau ngực

Các xét nghiệm: Ít gặp: tăng men amylase, tăng men gan, tăng nồng độ creatinine và ure trong máu; tăng nồng độ triglyceride, cholesterol trong máu, tăng nồng độ đường trong nước tiểu (glucose niệu); Hiếm: tăng men gan (ASAT, ALAT)

* Những triệu chứng này chủ yếu xảy ra khi bắt đầu điều trị. Chúng thường nhẹ và mất đi trong vòng từ 1 đến 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Tác dụng và sự dụng nạp của thuốc có thể bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời các thuốc khác. Tương tác thuốc có thể diễn ra khi thuốc này được sử dụng ngay sau thuốc khác.

Các kết hợp chống chỉ định

Sultopride có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tâm thất, đặc biệt gây xoắn đỉnh.

Kết hợp không được khuyến cáo

Lithium có tính độc tố và thần kinh. Tác dụng này có thể được tăng cường bởi hydrochlorothiazide vì làm giảm đào thải Lithium.

Sử dụng cùng lúc với các chất đối kháng calcium như verapamil hoặc diltiazem hoặc bepridil có thể dẫn đến việc giảm co cơ tim và dẫn truyền nhĩ thất

Các thuốc hạ huyết áp tác động trung tâm (như clonidine, methyldopa, moxonidine, rilmenidine) có thể dẫn đến giảm nhịp tim và cung lượng tim, cũng như giảm mạch đo trong cùng lúc giao cảm trung ương. Tuy nhiên, không được ngưng thuốc mà không có ý kiến của bác sĩ. Nếu ngưng thuốc một cách đột ngột trước khi ngưng sử dụng chẹn beta có thể tăng nguy cơ "cao huyết áp hồi ứng".

Các kết hợp cần phải chú ý

Sử dụng cùng lúc với các chất đối kháng calcium dạng dihydropyridine (như nifedipine) có thể tăng nguy cơ hạ huyết áp. Sự gia tăng nguy cơ làm suy giảm chức năng bơm của tâm thất ở những bệnh nhân suy tim cũng không thể loại trừ.

Những thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I (như quinidine, disopyramide, lidocaine, phenytoin; flecainide, propafenone) có thể gia tăng tác dụng ức chế dẫn truyền xung lực nhĩ thất và sự co của tim. Những thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (như amiodarone) có thể gia tăng tác dụng ức chế của bisoprolol lên dẫn truyền xung lực nhĩ thất

Các beta-blocker tác dụng tại chỗ (như thuốc nhỏ mắt điều trị tăng nhãn áp) có thể làm tăng tác dụng hệ thống của bisoprolol.

Sử dụng bisoprolol cùng lúc với các thuốc cholinesterase, glycoside tim (digitalis) hay mefloquine có thể làm tăng tác dụng ức chế dẫn truyền xung lực nhĩ thất và nguy cơ chẹn nhịp tim.

Tác dụng hạ đường huyết của insulin hoặc những thuốc trị tiểu đường đường uống có thể bị tăng lên. Những dấu hiệu cảnh báo sự giảm đường huyết – đặc biệt là tăng nhịp tim (chứng tim nhanh) có thể bị che dấu.

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của Lodoz. Corticosteroid có thể làm giảm tác dụng làm hạ huyết áp do tác dụng giữ nước và muối của Lodoz.

Các kết hợp cần phải xem xét

Những thuốc tác dụng hạ huyết áp cũng như những thuốc có tác dụng hạ huyết áp khác (ví dụ như chẹn thụ cảm beta 3, ganglionic, phenothiazines, badofene, amifostine) có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của Lodoz.

NHÀ SẢN XUẤT: Merck Santé s.a.s - 2, rue du Pressoir Vert - 45400 Semoy, Pháp.

Nhà phân Phối: Công Ty Cổ Phần Dược Liệu Trung Ương TM - 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q. 1, TP HCM



VPDD tại TP. Hồ Chí Minh

Lầu 9, Tòa nhà Centre Point, 106 Nguyễn Văn Trỗi, Quận Phú Nhuận
Tel: 38 420 100 - Fax: 38 420 130

VPDD tại Hà Nội

Lầu 9, Vincom Tower, 191 Bà Triệu, Q. Hai Bà Trưng
Tel: 35 370 688 - Fax: 38 574 577

GLUCOPHAGE[®] KR

metformin

1 lần mỗi ngày

GLUCOPHAGE[®] KR - Kỹ thuật bào chế phóng thích chậm¹

- Cải thiện mức độ dung nạp²
- Giúp tuân thủ điều trị⁴
- Kiểm soát đường huyết suốt 24 giờ³



Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của
Cục Quản lý dược - Bộ Y tế 0433/10/QLD-TT, ngày 17 tháng 05 năm 2010
Ngày in tài liệu: ngày 24 tháng 05 năm 2010
Thông tin chi tiết về sản phẩm xin xem trang 2

VPĐD tại TP. Hồ Chí Minh
Lầu 9, Centre Point, 106 Nguyễn Văn Trỗi, Q. Phú Nhuận
Tel: (84.8) 38 420 100 - Fax: (84.8) 38 420 130
VPĐD tại Hà Nội
133 Thái Hà, Phòng 504, Quận Đống Đa
Tel: (84. 4) 35 370 688 - Fax: (84. 4) 38 574 577



THÔNG TIN KEO TẠO

GLUCOPHAGE XR

Metformin hydrochloride - viên nén phóng thích chậm
THUỐC DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI DÙNG
NEU CẦN THÔNG TIN GÌ, XIN HỎI Y KIẾN BÁC SĨ

THÀNH PHẦN: Metformin hydrochloride 500 mg
Tá dược: Sodium carboxymethyl cellulose, Hydroxypropyl methyl cellulose 2208, Hydroxypropyl methyl cellulose 2910, Microcrystalline cellulose, Magnesium stearate.

TRÌNH BAY: Hộp chứa 15 vỉ, mỗi vỉ chứa 8 viên

CHỈ ĐỊNH:

- Kết hợp với chế độ ăn kiêng và tập thể dục, Glucophage XR là thuốc trị bệnh tiểu đường, giúp cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.
- Glucophage XR có thể dùng đồng thời với sulfonylurea hoặc insulin để cải thiện việc kiểm soát đường huyết.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

- Không có một chế độ phân liều cố định Glucophage XR hoặc bất kỳ thuốc khác để kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Liều Glucophage XR phải tùy theo từng cá nhân dựa trên cả hiệu quả lẫn sự dung nạp, mà không vượt quá liều tối đa khuyến cáo hàng ngày là 2000mg.
- Nói chung, nên dùng Glucophage XR 1 lần mỗi ngày cùng với bữa ăn tối. Nên bắt đầu Glucophage XR với liều thấp, rồi tăng dần, để vừa giảm tác dụng phụ trên da dày và vừa cho phép xác định được liều tối thiểu đủ để kiểm soát đường huyết cho bệnh nhân.
- Dùng ngắn hạn Glucophage XR có thể đủ trong giai đoạn mất kiểm soát đường huyết tạm thời ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2.

KÊ HOẠCH PHÂN LIỀU KHUYẾN CÁO: Liều khởi đầu thông thường của Glucophage XR là 500mg một ngày một lần vào bữa ăn tối. Nên tăng liều khoảng 500mg mỗi tuần, cho đến khi đạt liều tối đa 2000mg mỗi ngày 1 lần vào bữa ăn tối. Nếu không đạt được việc kiểm soát với liều 2000mg mỗi ngày 1 lần, nên thử dùng 1000mg ngày 2 lần.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH: Glucophage XR chống chỉ định cho bệnh nhân:

1. Bệnh thận hoặc suy thận (ví dụ: nồng độ creatinin huyết thanh 1,5mg/dL (ở nam giới), 1,4mg/dL (ở phụ nữ) hoặc độ thanh thải creatinin bất thường), tình trạng suy tim này cũng là hậu quả của các tình trạng suy tim mạch (shock), nhồi máu cơ tim cấp tính, và nhiễm trùng huyết.
2. Suy tim sung huyết cần điều trị thuốc.
3. Quá mẫn với metformin hydrochloride.
4. Toan chuyển hóa cấp tính hoặc mạn tính, bao gồm bệnh tiểu đường nhiễm toan thể ceton cần được điều trị bằng insulin.

Tạm thời ngưng dùng Glucophage XR ở bệnh nhân tiến hành xét nghiệm X quang, có dùng các chất cản quang có chứa iod tiêm tĩnh mạch vì dùng những sản phẩm này có thể dẫn đến thay đổi chức năng thận cấp tính.

TÁC DỤNG NGOẠI Ý: Tiêu chảy, buồn nôn / nôn được báo cáo xảy ra ở hơn 5% bệnh nhân dùng Glucophage XR. Ngoài ra, một số các tác dụng không mong muốn được báo cáo xảy ra ở ≥ 1% - ≤ 5% bệnh nhân dùng Glucophage XR: đau bụng, táo bón, trướng bụng, khó tiêu / ợ nóng, đầy hơi, chóng mặt, nhức đầu, nhiễm trùng đường hô hấp trên, rối loạn vị giác. Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

CẢNH BÁO:

- Hiếm khi nhiễm toan lactic nhưng là biến chứng về chuyển hóa nguy hiểm có thể xảy ra do sự tích lũy metformin trong quá trình điều trị bằng Glucophage XR. Nguy cơ nhiễm toan lactic có thể giảm đáng kể bằng cách theo dõi chức năng thận ở bệnh nhân dùng Glucophage XR và bằng cách dùng liều tối thiểu có hiệu quả Glucophage XR. Đặc biệt, việc điều trị ở người lớn tuổi cần được theo dõi kỹ chức năng thận.
- Nên thông báo cho bệnh nhân rằng phải nuốt nguyên viên Glucophage XR, không nghiền, không nhai để tá dược có thể thải ra phần dạng khối mềm giống như viên thuốc ban đầu.

THẬN TRỌNG: Theo dõi chức năng thận. Sử dụng đồng thời các thuốc khác có thể

ảnh hưởng chức năng thận hoặc định vị sai metformin (ví dụ như các thuốc cation được thải trừ qua ống thận phải được dùng thận trọng).

Các xét nghiệm X quang sử dụng các chất cản quang có chứa iod (ví dụ: các chất cản quang tiêm chụp đường niệu, chụp đường mật, chụp mạch máu và chụp cắt lớp vi tính)

- Trường hợp hình oxy mô
- Trong quá trình phẫu thuật
- Uống rượu
- Suy chức năng gan
- Dùng vitamin B12
- Thay đổi tình trạng lâm sàng ở bệnh nhân trước đây có kiểm soát bệnh đái tháo đường type 2
- Bệnh giảm glucose huyết
- Thiếu kiểm soát glucose huyết

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC, CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

- Glyburide
- Furosemide
- Nifedipine
- Thuốc cationic

Một số thuốc khác có khuynh hướng làm tăng đường huyết và có thể dẫn đến mất kiểm soát đường huyết. Những thuốc này gồm Thiazide và các thuốc lợi tiểu khác: corticosteroids, phenothiazines, các sản phẩm tuyến giáp, estrogen, thuốc tránh thai đường uống, phenytoin, acid nicotinic, thuốc kích thích thần kinh giao cảm, thuốc chẹn kênh calci và isoniazide.

Metformin gắn kết không đáng kể với protein huyết tương và do đó ít tương tác với các thuốc gắn kết cao với protein như là salicylate, sulfonamide, cloramphenicol và probenecid.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai: Tác dụng gây quái thai
 Do nghiên cứu trên động vật không phải luôn đủ để đoán cho người, không nên dùng Glucophage XR trong thời kỳ mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai dùng Glucophage XR.

Phụ nữ cho con bú: Các nghiên cứu trên chuột cho con bú cho thấy rằng metformin bài tiết qua sữa và đạt được các nồng độ tương đối so với các nồng độ trong huyết tương. Các nghiên cứu tương tự không thực hiện ở phụ nữ cho con bú. Do khả năng giảm đường huyết có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ, tùy vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ, phải quyết định ngưng cho bú hoặc ngưng dùng thuốc. Nếu ngưng dùng thuốc Glucophage XR, mà việc ăn kiêng không đủ để kiểm soát đường huyết, nên xem xét dùng insulin.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc: Khi dùng Glucophage một mình thì không gây ra hạ đường huyết. Vì thế, không có nguy cơ rò rệt nào khi lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi sử dụng cùng với các thuốc trị bệnh tiểu đường khác (sulfonylurea, thuốc hạ đường huyết, insulin, repaglinide), nhất thiết phải cảnh báo sự hạ đường huyết mạnh, và ảnh hưởng đến việc tập trung.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 25°C, tránh ẩm

ĐƯỢC SẢN XUẤT TẠI: Merck Sante s.a.s. 2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, Pháp

ĐÓNG GÓI BỞI: PT. Merck Tbk - Jl. TB. Simatupang no. 8

Pasar Rebo. Jakarta 13760 - Indonesia

NHÀ PHÂN PHỐI: Công ty Cổ phần Dược liệu Trung ương II

24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q. 1, TPHCM



Tài liệu tham khảo:

1. Timmins P. et al, Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinetics 2005; 44: 721-29.
2. Davidson J., Howlett H., New prolonged -release metformin improves gastrointestinal tolerability. The British Journal of Diabetes and Vascular disease 2004; 4:273-77.
3. Fujioka K. et al, Glycemic control in patients with type 2 Diabetes Mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation. Clinical Therapeutics 2003; 25:515-29.
4. Donnelly L.A. et al, Adherence in patients transferred from immediate release met formin to a sustained release formulation: a population-based study. Diabetes, Obesity and Metabolism 2009; 11: 338-42.