



BETA BLOCKERS

TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

01 Lịch sử ra đời

02 Phân loại

03 Cơ chế tác dụng

04 Tác dụng dược lý

05 Tác dụng phụ



Chống chỉ định

06

Dược động học

07

Tương tác thuốc

08

Ứng dụng
trong điều trị THA

09

Một số BB được sử dụng

10



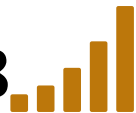
LỊCH SỬ RA ĐỜI

1962



- Tổng hợp thành công propranolol.

1948



- Giả thuyết của Ahlquist về tác dụng của catecholamin lên alpha và beta receptor.
=> Ảnh hưởng của chất đối kháng lên tác dụng của catecholamin



1966

- Bắt đầu tổng hợp các beta blockers tác dụng chọn lọc trên tim mạch



1958

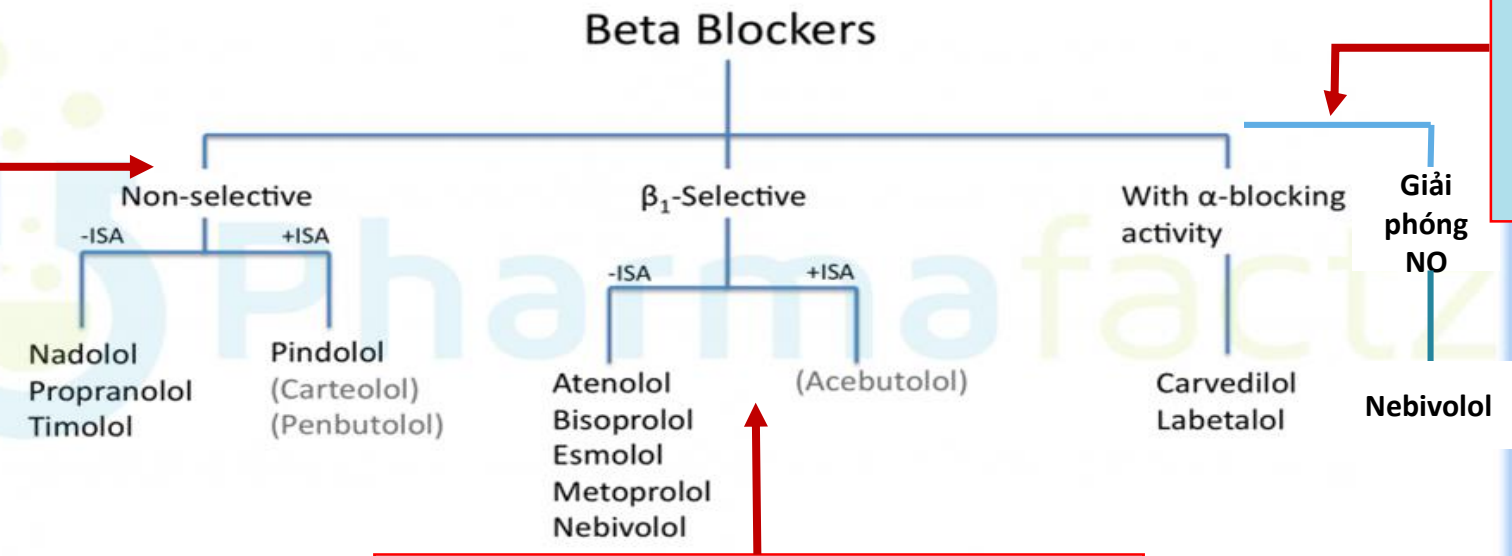
- Dichloro isoproterenol được tách và xác định tác dụng dược lý nhưng không được ứng dụng trên lâm sàng.



2. PHÂN LOẠI

Classification of Beta Blockers

Phân nhóm II
Tác dụng hạ huyết áp ở mức trung bình, song không làm chậm nhịp tim quá mạnh như phân nhóm I.

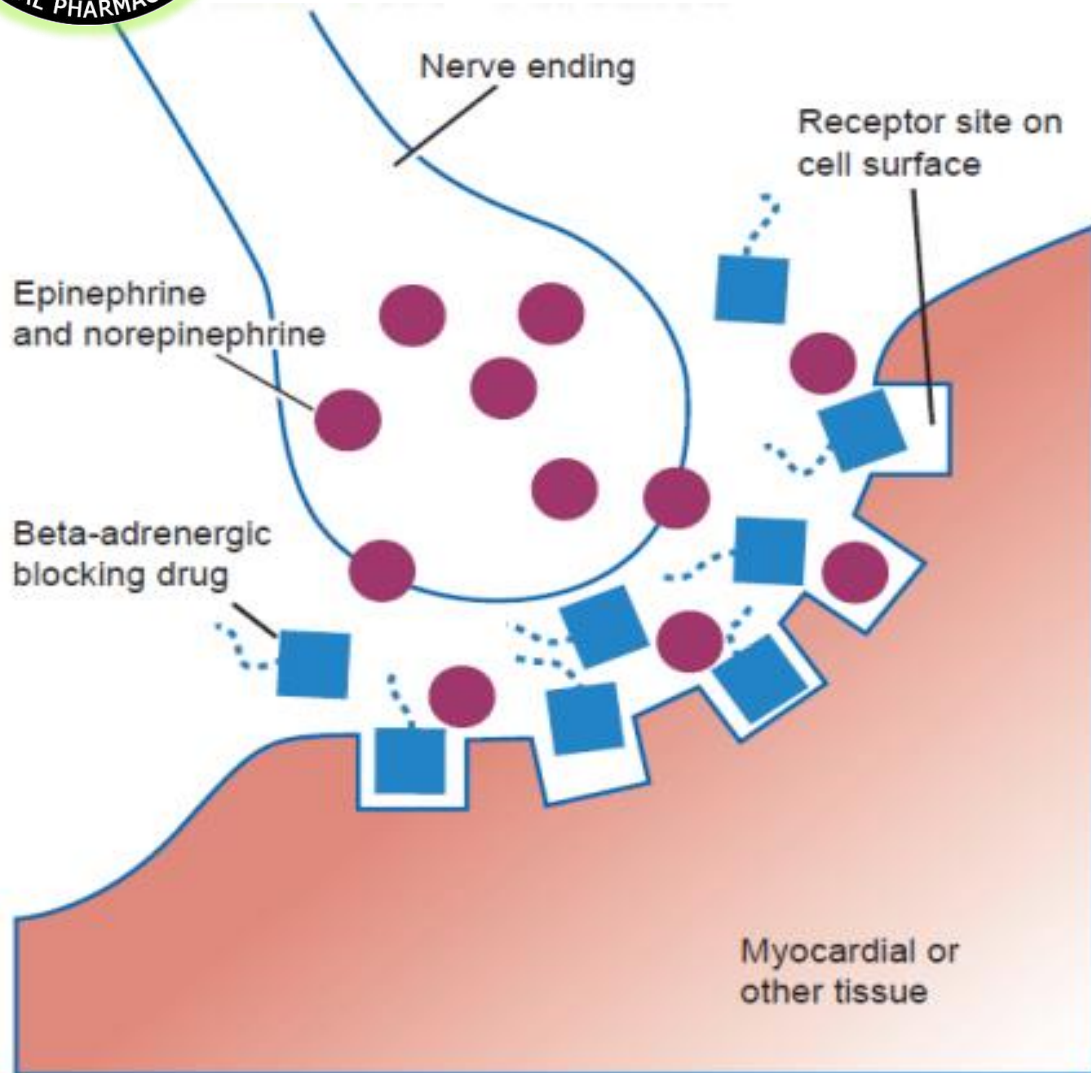


Phân nhóm III
Hạ huyết áp do cơ chế giãn mạch là chính

Phân nhóm I
Hiệu quả hạ áp nhanh, mạnh nhưng cũng làm chậm nhịp tim mạnh, không có lợi cho những người có nhịp tim chậm.

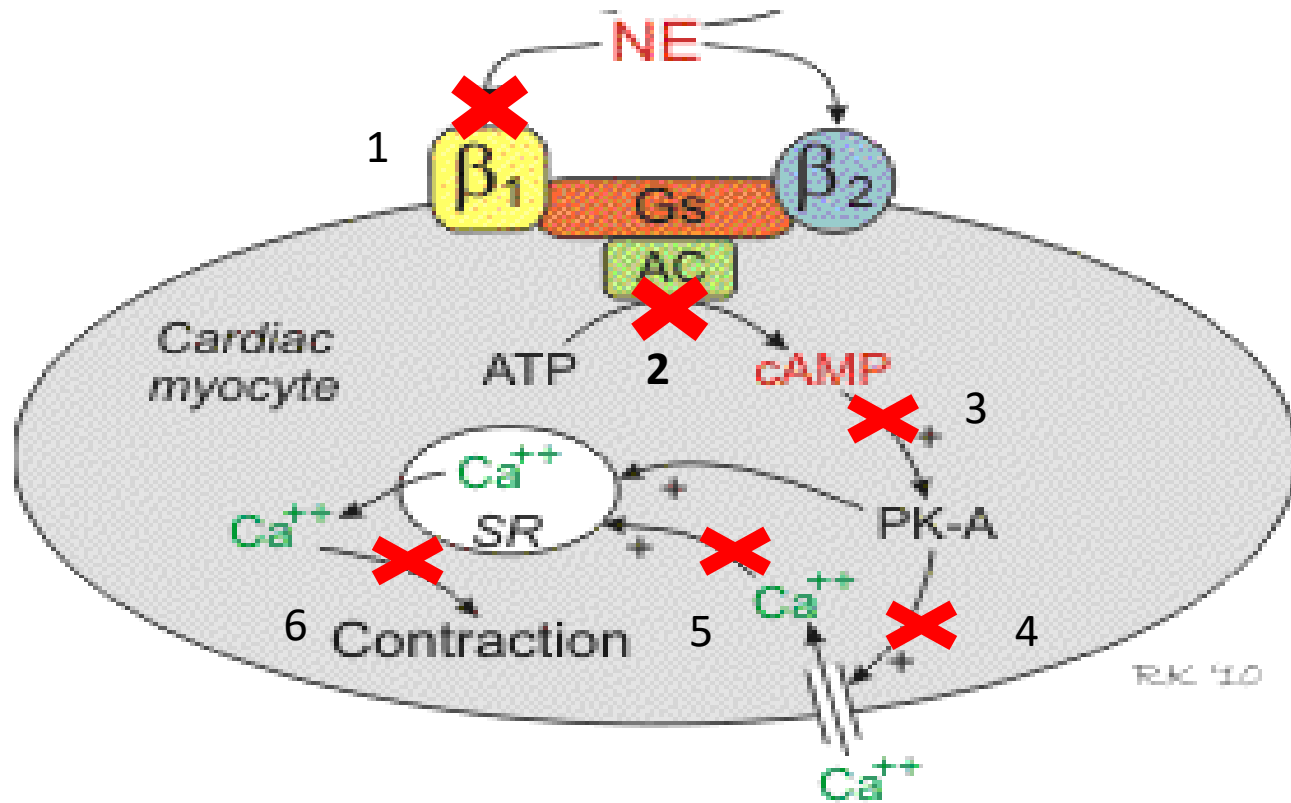
ISA: Intrinsic Sympathomimetic
(Grey font: Drugs not employed)

3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG



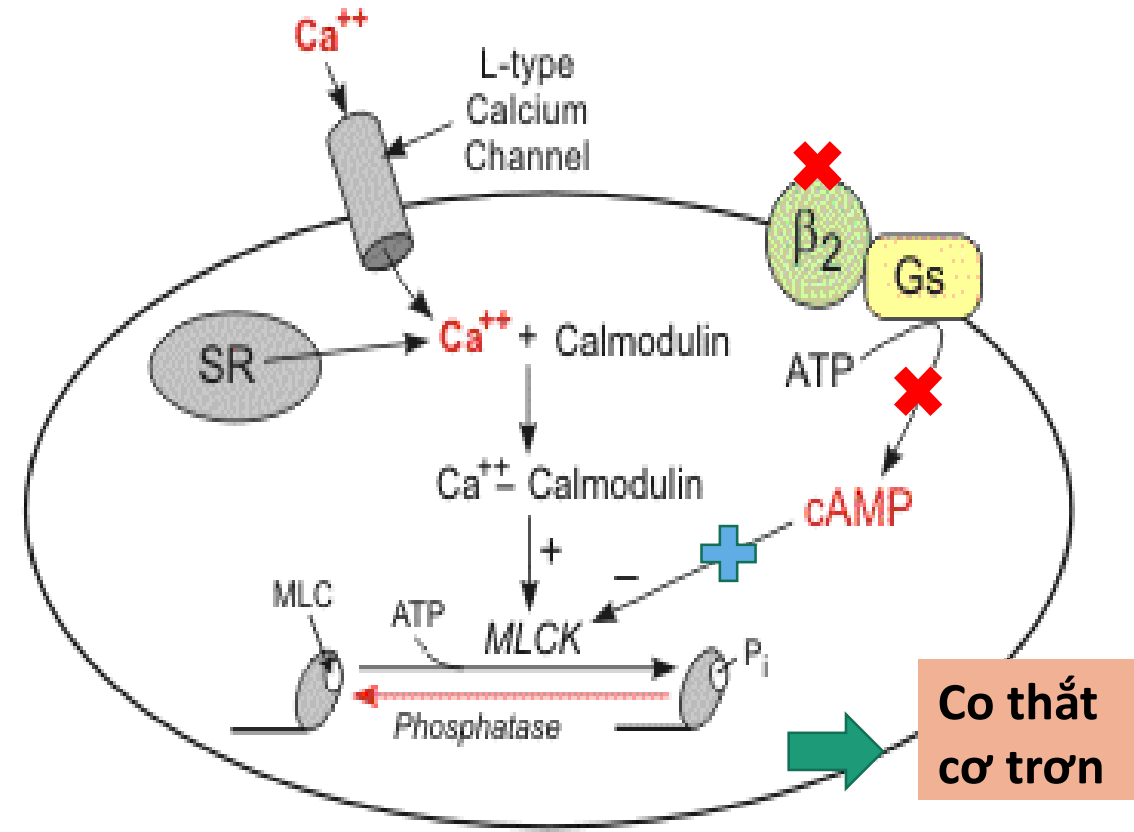
Hình 1. Sự tương tác giữa thuốc chẹn beta, epinephrine, norepinephrine và thụ thể adrenergic.

3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG



Cơ tim

Abbreviations: NE, norepinephrine; Gs, G-stimulatory protein; AC, adenyl cyclase; PK-A, cAMP-dependent protein kinase; SR, sarcoplasmic reticulum



Cơ trơn

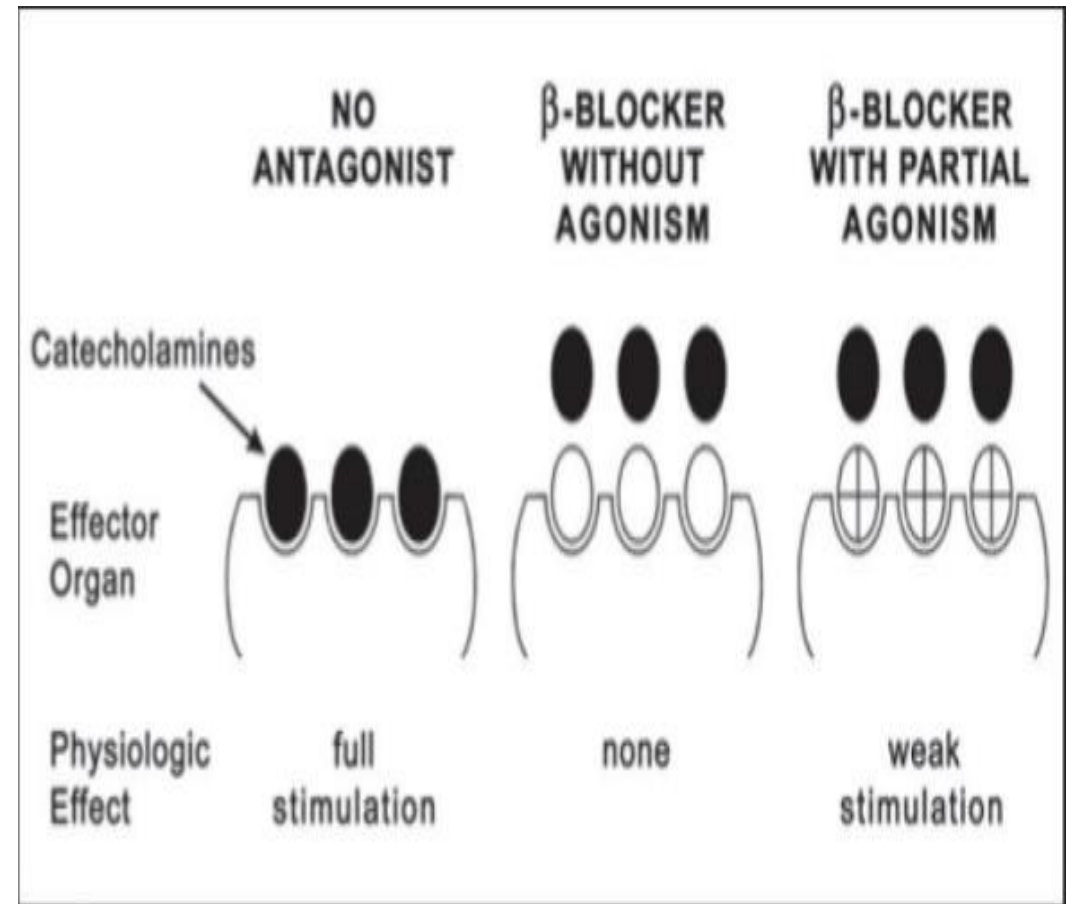
Abbreviations: SR, sarcoplasmic reticulum; Gq, Gs-protein; MLC, myosin light chain; MLCK, myosin light chain kinase; P_i , myosin phosphorylation



3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

❖ Hoạt tính giao cảm nội tại (ISA)

Hoạt tính giao cảm nội tại (ISA) là tác dụng đồng vận 1 phần trên các receptor giao cảm khi cơ thể có ít chất đồng vận toàn phần (ở đây là Noradrenaline, tiết ít lúc nghỉ ngơi), và trở thành đối vận khi có sự hiện diện nhiều Noradrenaline (lúc hoạt động giao cảm cao, gắng sức).





3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

❖ Hoạt tính giao cảm nội tại (ISA)

Một vài thuốc BB (như pindolol và acebutolol) có hoạt tính ISA là có khả năng **kích thích thụ thể beta ở mức độ nhẹ khi nghỉ ngơi** và **ức chế thụ thể beta khi có hoạt động giao cảm cao**.

=> **Lợi ích: Ít gây chậm nhịp tim lúc nghỉ ngơi hơn thuốc BB không có hoạt tính ISA, thích hợp cho BN phải sử dụng BB nhưng có nhịp tim chậm.**

Tuy nhiên, hoạt tính ISA vẫn chưa là một căn cứ để lựa chọn thuốc điều trị trên lâm sàng

4. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

β -1 rec

Tim

TB cạnh cầu thận

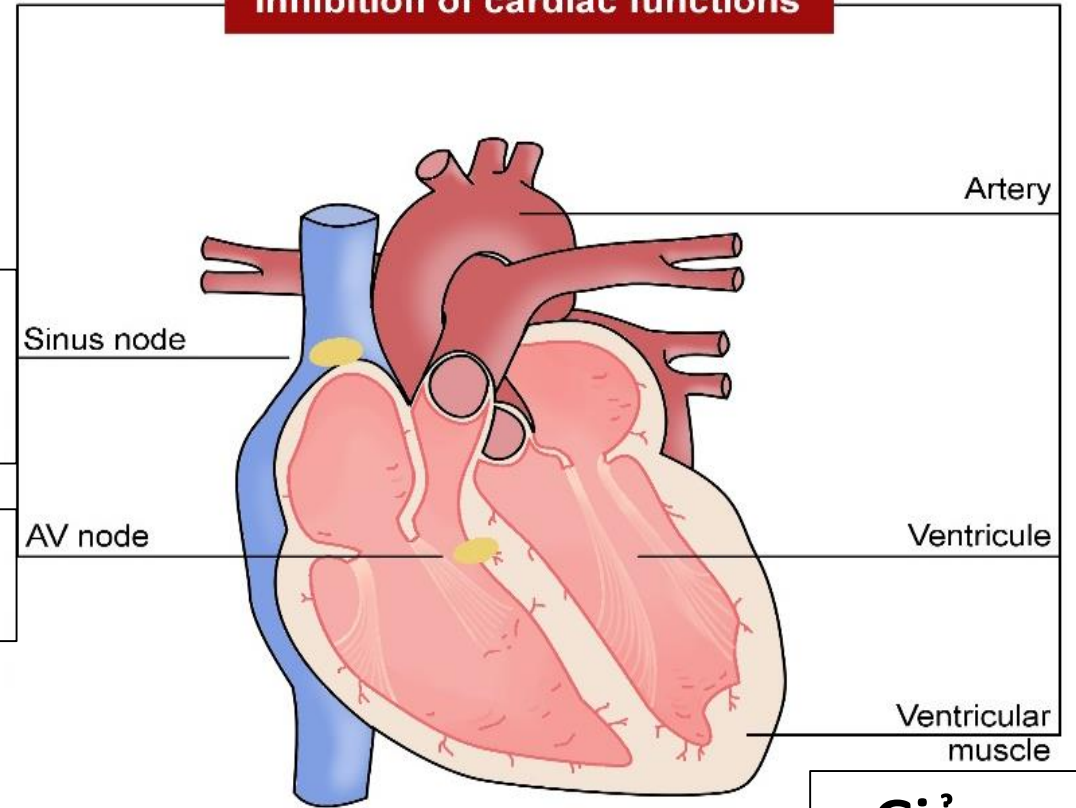
Giảm tiết Renin

Giảm tốc độ phát nhịp của nút xoang

Giảm dẫn truyền nhĩ thất

Giảm nhịp tim

BETA Blockers
Inhibition of cardiac functions



Giảm co thắt cơ tim



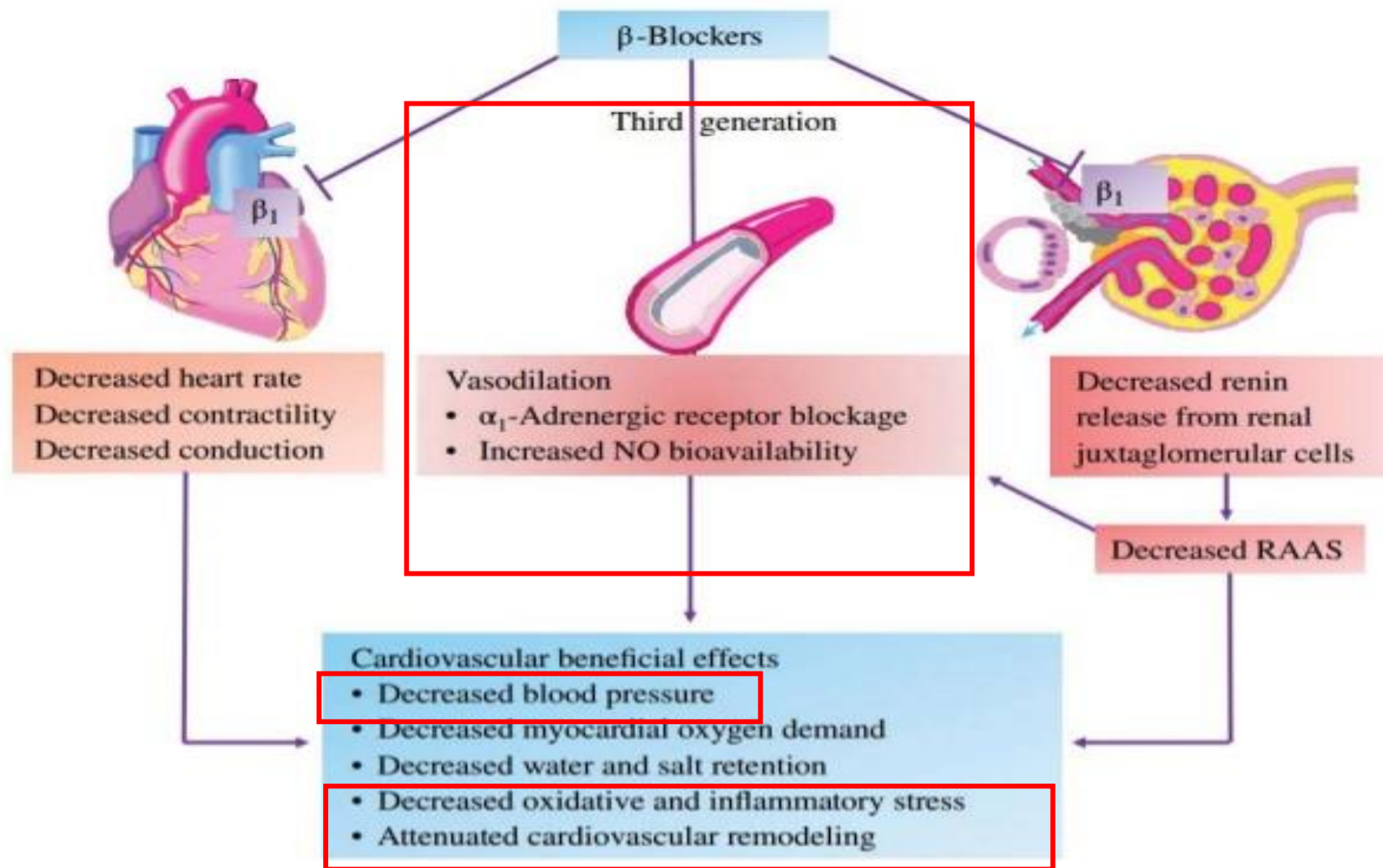
TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

❖ Mạch máu:

Chẹn beta 2 làm co thắt cơ trơn mạch máu ngoại vi, dẫn tới tăng kháng trở hệ thống (SVR).

Tuy nhiên số lượng beta 2 receptor ở mạch là không nhiều nên tác dụng này không đáng kể, ở hầu hết bệnh nhân SVR sẽ trở lại bình thường sau vài ngày.

systemic vascular resistance (SVR)





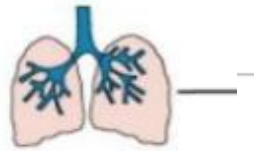
4. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ



β -2 receptors



Eye ciliar muscle



GI tract



Liver

In the plasma

TG \uparrow

VLDL \uparrow

- ❖ **Mắt** : Giảm tiết dịch biểu mô thể mi dẫn đến giảm áp suất trong nhãn cầu.
⇒ dùng trong điều trị glaucoma.
- ❖ **Phổi** : Chọn thụ thể beta 2 có thể gây co thắt phế quản trong bệnh hen suyễn, COPD.
- ❖ **Đường tiêu hóa**: tăng nhu động dạ dày- ruột
- ❖ **Chuyển hóa** : Chọn thụ thể beta 2 làm giảm sự hủy glycogen và tân tạo glucose ở gan.
- ❖ **Mô mỡ**: ức chế hoạt động của men lipoprotein lipase, có thể làm tăng Triglyceride và giảm HDL-Cholesterol máu.



5. TÁC DỤNG PHỤ



Nhịp chậm/ block nhĩ-thất

Suy tim xung huyết (thường xuất hiện ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thất trái trước).



Co thắt phế quản



Chóng mặt, mệt mỏi , trầm cảm, ác mộng...



Rối loạn Lipid máu (hạ HDLc, tăng Triglycerid), che lấp dấu hiệu hạ đường huyết(trừ đồ mỡ hôi).



Tiêu chảy và buồn nôn



Liệt dương (trừ Nebivolol), làm trầm trọng thêm hội chứng Raynaud.



6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Hội chứng yếu nút xoang
- Block nhĩ-thất độ II và độ III
- Hội chứng Raynaud

Tim mạch

Đái tháo đường

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Hô hấp

Suy gan, suy thận

Bệnh nhân ĐTĐ đang dùng Insulin, nếu sử dụng thêm BB, lúc xảy ra hạ đường huyết các biểu hiện lâm sàng của hạ đường huyết có thể bị che lấp.

Chống chỉ định BB không chọn lọc ở bệnh nhân:

- Hen phế quản
- COPD

Tránh sử dụng các thuốc đào thải qua gan (propranolol, metoprolol,..) hoặc qua thận (atenolol,..)



6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

❖ Thận trọng:

1. Nếu ngưng thuốc phải **giảm liều rất từ từ** để tránh hiện tượng THA dội ngược và đau thắt ngực
2. Không phối hợp với thuốc nào cũng **gây nhịp chậm** (Verapamil, Diltiazem...).



7. DƯỢC ĐỘNG HỌC

1. Thời gian bán thải $T_{1/2}$

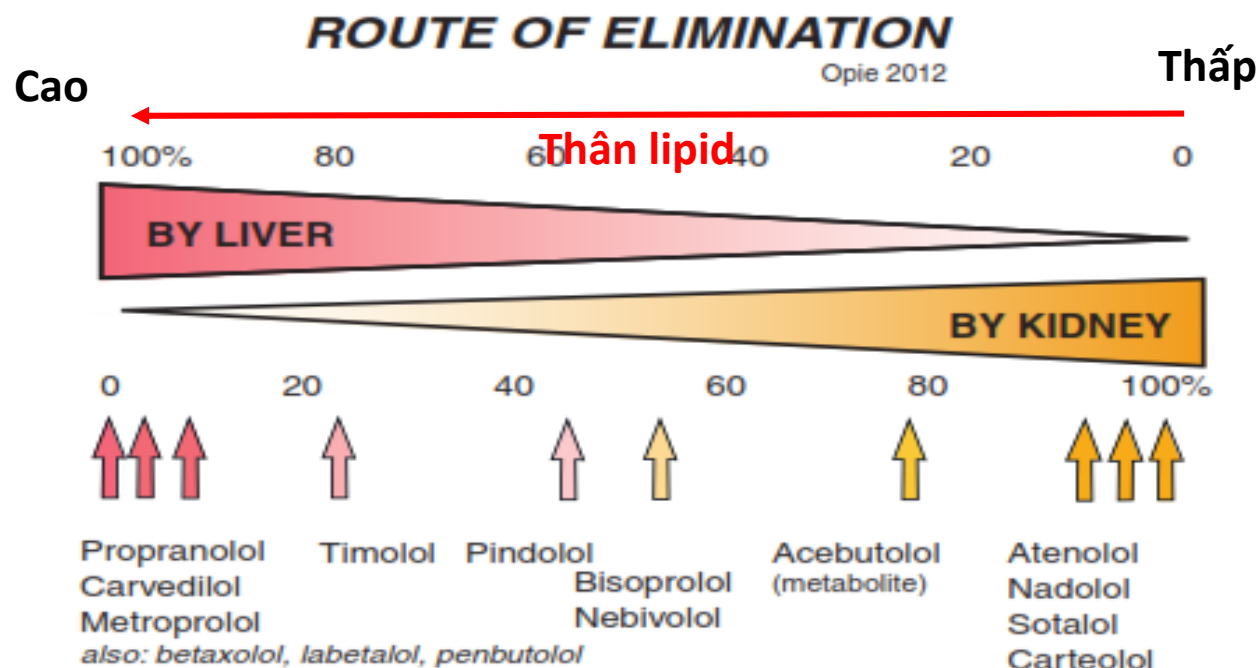
Esmolol có $T_{1/2}$ **ngắn nhất** do bị thủy phân bởi enzyme esterase của hồng cầu thành dạng mất hoạt tính.

<i>Esmolol</i>	10 min
<i>Acebutolol</i>	3–4 hr
<i>Pindolol</i>	3–4 hr
<i>Metoprolol</i>	3–4 hr
<i>Propranolol</i>	4–6 hr
<i>Timolol</i>	4–6 hr
<i>Labetalol</i>	4–6 hr
<i>Carvedilol</i>	7–10 hr
<i>Nebivolol</i>	10–30 hr
<i>Nadolol</i>	14–24 hr



5. DƯỢC ĐỘNG HỌC

1. Thời gian bán thải $T_{1/2}$



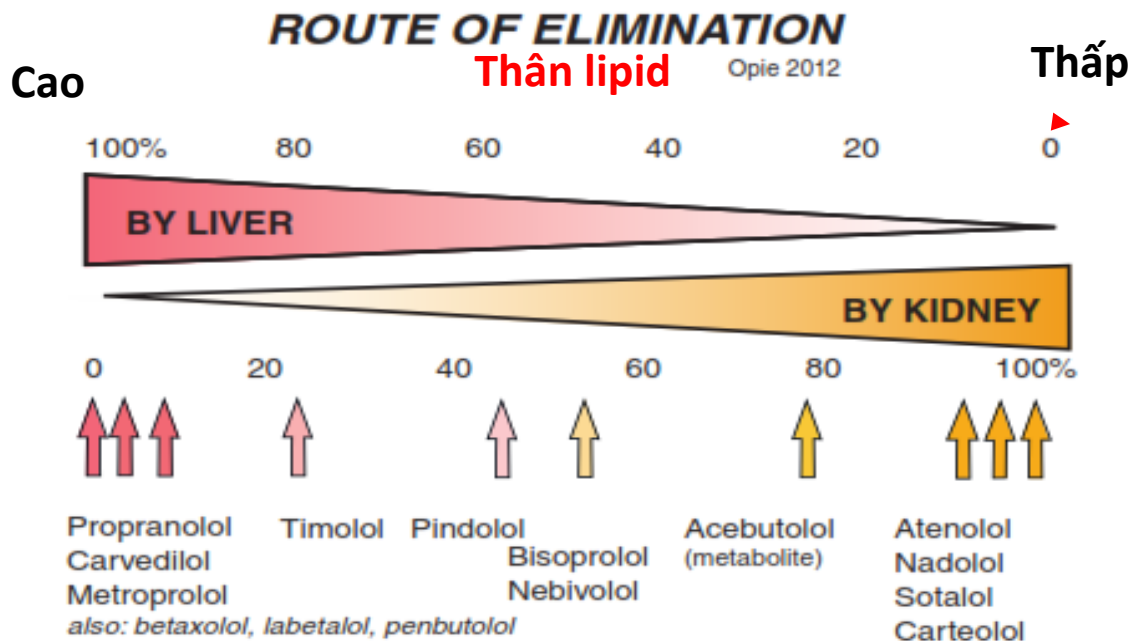
Thuốc chuyển hóa và thải trừ qua **gan** như metoprolol... có $T_{1/2}$ **ngắn**

Esmolol	10 min
Acebutolol	3-4 hr
Pindolol	3-4 hr
Metoprolol	3-4 hr
Propranolol	4-6 hr
Timolol	4-6 hr
Labetalol	4-6 hr
Carvedilol	7-10 hr
Nebivolol	10-30 hr
Nadolol	14-24 hr



5. DƯỢC ĐỘNG HỌC

1. Thời gian bán thải $T_{1/2}$



Esmolol	10 min
Acebutolol	3-4 hr
Pindolol	3-4 hr
Metoprolol	3-4 hr
Propranolol	4-6 hr
Timolol	4-6 hr
Labetalol	4-6 hr
Carvedilol	7-10 hr
Nebivolol	10-30 hr
Nadolol	14-24 hr

Thuốc thải trừ dạng không biến đổi qua thận như nadolol, ... nên $T_{1/2}$ dài



5. DƯỢC ĐỘNG HỌC

2. Tính tan và dược động học:

Các quá trình ADME	BB tan nhiều trong dầu	BB tan nhiều trong nước
Hấp thu(A)	Gần như hoàn toàn ở ruột	Không hoàn toàn ở ruột
Phân bố(D)	Có khả năng qua hàng rào máu não cao	Khả năng vào CNS thấp
Chuyển hóa(M)	Chuyển hóa mạnh qua gan	Hầu như không bị chuyển hóa qua gan.
Thải trừ(E)	Phần lớn qua gan	Phần lớn qua thận ở dạng còn hoạt tính.
T ½	T ½ ngắn	T ½ dài



Lưu ý

Một số BB có **khả năng gắn kết protein huyết tương cao** (như propranolol, carvenolol, nebivolol)

Khi sử dụng ở bệnh nhân bị giảm protein máu cần chú ý **giảm liều**



8. TƯƠNG TÁC THUỐC

STT	TƯƠNG TÁC VỚI	Ý NGHĨA
1	Non DHP CCB	Tăng tác dụng phụ làm chậm nhịp tim
2	Digitalis glycosides	Kéo dài dẫn truyền AV.
3	Insulin và các thuốc điều trị ĐTĐ dùng đường uống	Che giấu các dấu hiệu hạ đường huyết
4	NSAIDs	Giảm tác dụng hạ huyết áp của BB
5	Thuốc mê	Giảm nhịp tim và khả năng co bóp của tim
6	Các thuốc giống giao cảm	Tăng tác dụng của α receptor khi dùng BB => Có thể gây tăng huyết áp nặng
7	Thuốc chống loạn nhịp	BB làm tăng tính ức chế tim gây rối loạn co bóp tim, tăng tính làm chậm dẫn truyền nhĩ thất lên quá mức => hủy các tác dụng điều hòa tim mạch và điều hòa giao cảm, làm mất tác dụng của các thuốc này.



9. ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ

❖ Tăng huyết áp không có bệnh mắc kèm

Chỉ định đầu tay?

➔ Beta blockers không còn là chỉ định đầu tay trong điều trị tăng huyết áp không có bệnh mắc kèm

Table 6. Guideline Comparisons of Goal BP and Initial Drug Therapy for Adults With Hypertension

Guideline	Population	Goal BP, mm Hg	Initial Drug Treatment Options
2014 Hypertension guideline	General ≥60 y	<150/90	Nonblack: thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB
	General <60 y	<140/90	Black: thiazide-type diuretic or CCB
	Diabetes	<140/90	Thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB
	CKD	<140/90	ACEI or ARB
ESH/ESC 2013 ³⁷	General nonelderly	<140/90	β-Blocker, diuretic, CCB, ACEI, or ARB
	General elderly <80 y	<150/90	
	General ≥80 y	<150/90	
	Diabetes	<140/85	ACEI or ARB
	CKD no proteinuria	<140/90	ACEI or ARB
	CKD + proteinuria	<130/90	
CHEP 2013 ³⁸	General <80 y	<140/90	Thiazide β-blocker (age <60y), ACEI (nonblack), or ARB
	General ≥80 y	<150/90	
	Diabetes	<130/80	ACEI or ARB with additional CVD risk ACEI, ARB, thiazide, or DHPCCB without additional CVD risk
	CKD	<140/90	ACEI or ARB
ADA 2013 ³⁹	Diabetes	<140/80	ACEI or ARB
KDIGO 2012 ⁴⁰	CKD no proteinuria	≤140/90	ACEI or ARB
	CKD + proteinuria	≤130/80	
NICE 2011 ⁴¹	General <80 y	<140/90	<55 y: ACEI or ARB
	General ≥80 y	<150/90	≥55 y or black: CCB
	Black, lower risk	<135/85	Diuretic or CCB
	Target organ damage or CVD risk	<130/80	



9. ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ

❖ Tăng huyết áp không có bệnh mắc kèm

❖ Một số nhược điểm của BB trong điều trị THA:

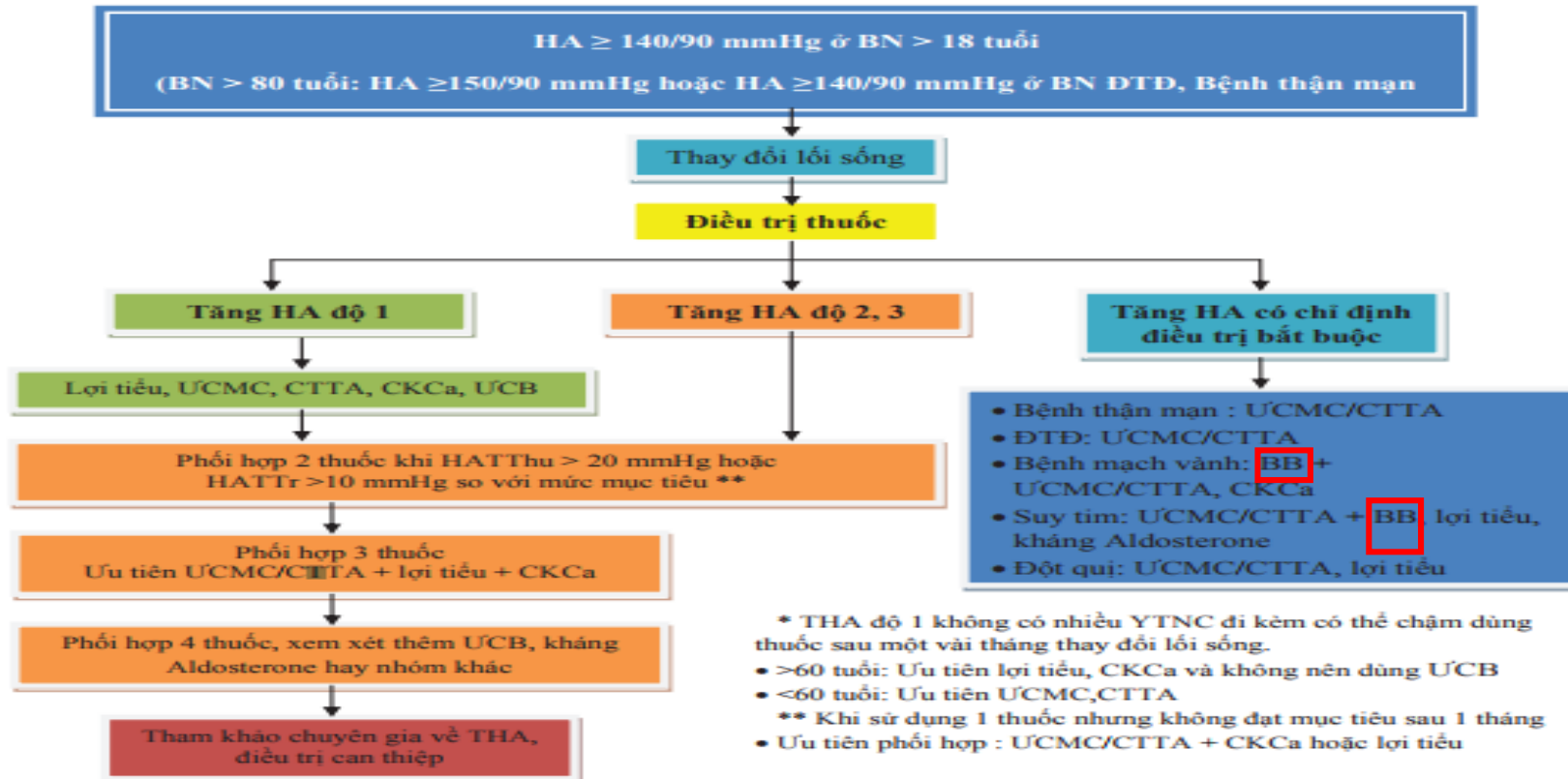
- Hiệu quả hạ áp kém.
- Giảm huyết áp ngoại vi nhiều hơn giảm huyết áp trung tâm (khác với ACEIs, TZDs, CCBs). Mức huyết áp trung tâm có giá trị tiên đoán biến cố tim mạch như NMCT và đột quy hơn là huyết áp ngoại vi.
- Dùng lâu dài nhiều tác dụng phụ dễ dẫn đến bỏ thuốc.
- Tăng đề kháng insulin dễ đưa đến đái tháo đường.
- 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 (trừ Nebivolol).



9. ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

❖ Tăng huyết áp có bệnh mắc kèm

Beta blockers chỉ còn được chỉ định trong những trường hợp:



Hình 3. Phác đồ điều trị tăng huyết áp chung và nhóm có chỉ định bắt buộc



9. ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

❖ Tăng huyết áp ở phụ nữ có thai

Bảng 26. Khuyến cáo điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ và phụ nữ có thai

Các tình huống lâm sàng	Khuyến cáo
Liệu pháp Hormon thay thế	• Không khuyến cáo trong dự phòng BTM nguyên phát hoặc thứ phát (III, A)
Nếu điều trị cho phụ nữ trẻ tiền mãn kinh sớm có triệu chứng mãn kinh nặng	• Cân nhắc rủi ro/lợi ích (III, A)
Điều trị thuốc THA nặng ở phụ nữ có thai (HATT >160 mmHg hoặc HATTr >110 mmHg)	• Được khuyến cáo (I, C)
THA thường xuyên $\geq 150/95$ mmHg ở phụ nữ có thai HA $\geq 140/90$ mmHg hiện diện trong chu kỳ thai, tổn thương cơ quan đích, hoặc có triệu chứng	• Xem xét điều trị thuốc (IIb, C)
Nguy cơ cao tiền sản giật	• Xem xét cho Aspirin liều thấp từ 12 tuần trở đi cho đến lúc sinh (IIb, B) • Với ít nguy cơ xuất huyết tiêu hóa
Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản	• <i>ỨCMC/CTTA không được khuyến cáo (III, C)</i>
Methyldopa, Labetolol, Nifedipine	• Xem xét như là thuốc ưu tiên trong thai kỳ • Đối với tiền sản giật: Labetalol tiêm tĩnh mạch hoặc truyền Nitroprusside (IIb, B)



9. ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

❖ Tăng huyết áp cấp cứu

- Do thời gian bán thải rất ngắn, esmolol thường được sử dụng trong các **trường hợp cấp tính** như kiểm soát nhịp thất trong rung nhĩ, tăng huyết áp cấp cứu, nhịp nhanh trên thất và tăng huyết áp trong quá trình phẫu thuật.
- Cũng do thời gian bán thải rất ngắn, esmolol có thể hữu ích trong những **trường hợp chống chỉ định tương đối hoặc có quan ngại về việc sử dụng các thuốc chẹn beta**, nếu việc sử dụng thuốc chẹn beta là cần thiết.

Thuốc	Liều dùng	ADR
Esmolol	250- 500 mg/kh/phút trong 1 phút sau đó 50-100mg/kg/phút trong 4 phút, có thể lặp lại.	Tụt huyết áp, buồn nôn



10. MỘT SỐ BB ĐƯỢC SỬ DỤNG (Tại BV Đại học Y Dược Huế)

- Bisoprolol



Concor COR 2.5 mg



Concor 5 mg



10. MỘT SỐ BB ĐƯỢC SỬ DỤNG (Tại BV Đại học Y Dược Huế)

- Bisoprol STADA 5mg





10. MỘT SỐ BB ĐƯỢC SỬ DỤNG (Tại BV Đại học Y Dược Huế)

- Propanolol hydroclorid



Dorocardyl



10. MỘT SỐ BB ĐƯỢC SỬ DỤNG (Tại BV Đại học Y Dược Huế)

- Metoprolol



- Egilok 25 mg

TỔNG KẾT



01

Phân loại

02

Dược động học



Tác dụng phụ

03

Chống chỉ định

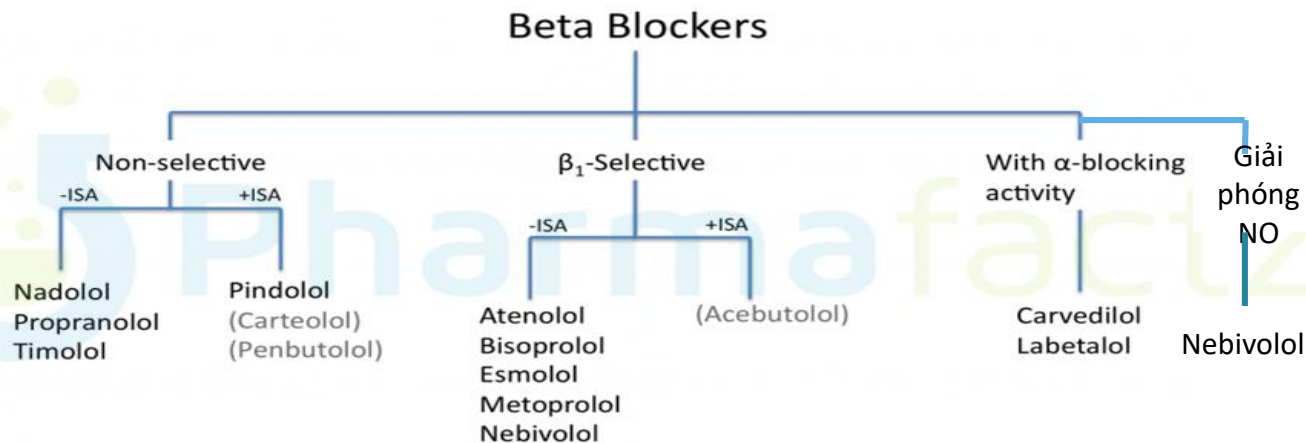
04

Ứng dụng trong điều trị

05



Classification of Beta Blockers



ISA: Intrinsic Sympathomimetic Activity (partial agonists)
(Grey font: Drugs not emphasized at Tulane)

@PharmaFactz

1. Tính chọn lọc β_1
2. Tác dụng gây giãn mạch.
3. Hoạt tính giao cảm nội tại (ISA).

Dược động học

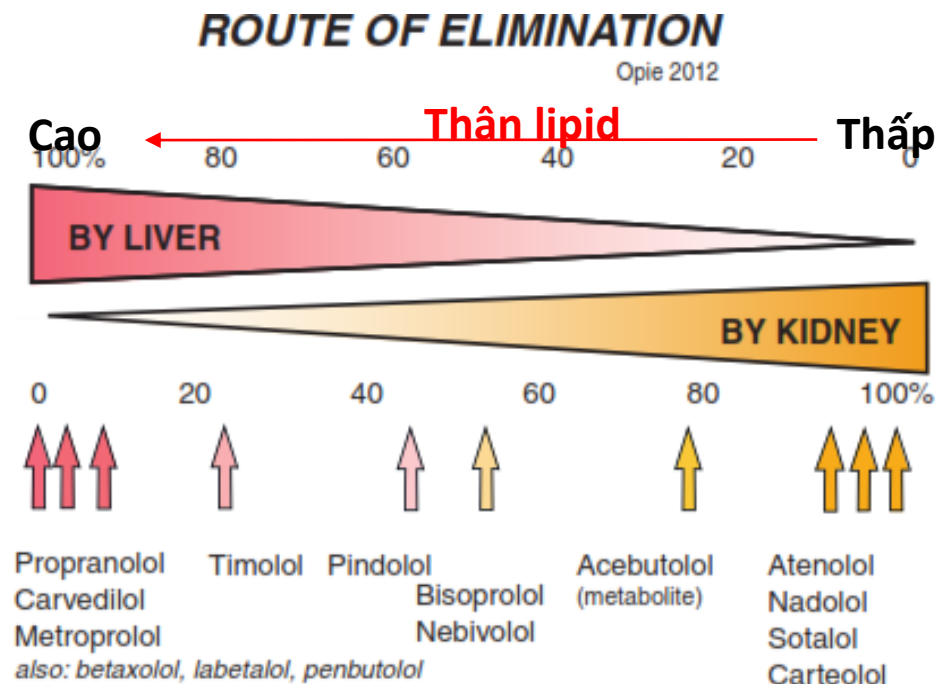
TỔNG KẾT



❖ Đường thải trừ và thời gian bán thải:

- Thuốc thải chủ yếu qua gan: $T_{1/2}$ ngắn
- Thuốc thải chủ yếu qua thận: $T_{1/2}$ dài.

❖ Tính tan trong lipid và khả năng đi vào CNS



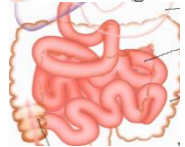
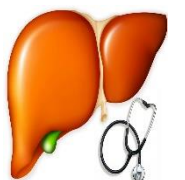
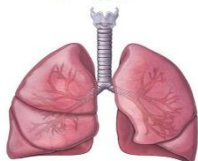
Tác dụng phụ

TỔNG KẾT



Ít ở thuốc có hoạt tính ISA

Các tác dụng phụ này rõ rệt khi sử dụng các thuốc chẹn beta không chọn lọc. Nhưng không đồng nghĩa các thuốc chẹn beta chọn lọc không gây ra các tác dụng này và tính chọn lọc sẽ mất đi khi dùng liều cao



Chống chỉ định

TỔNG KẾT



❖ Thận trọng:

1. Nếu ngưng thuốc phải **giảm liều rất từ từ** để tránh hiện tượng THA dội ngược và đau thắt ngực
2. Không phối hợp với thuốc nào cũng **gây nhịp chậm** (Non DHP CCB)

Ứng dụng trong điều trị

TỔNG KẾT



❖ **Tăng huyết áp không có bệnh mắc kèm:** không là chỉ định đầu tay

❖ **Tăng huyết áp có bệnh mắc kèm:** chỉ định bắt buộc trong THA kèm đau thắt ngực, sau nhồi máu cơ tim, suy tim, nhịp tim nhanh...

❖ **Tăng huyết áp ở phụ nữ có thai:** Labetalol điều trị tiền sản giật

❖ **Tăng huyết áp cấp cứu:** Esmolol



thank YOU