

# VAI TRÒ CỦA THUỐC CHẶN THỤ THỂ ANGIOTENSIN II TRONG BỆNH TIM MẠCH

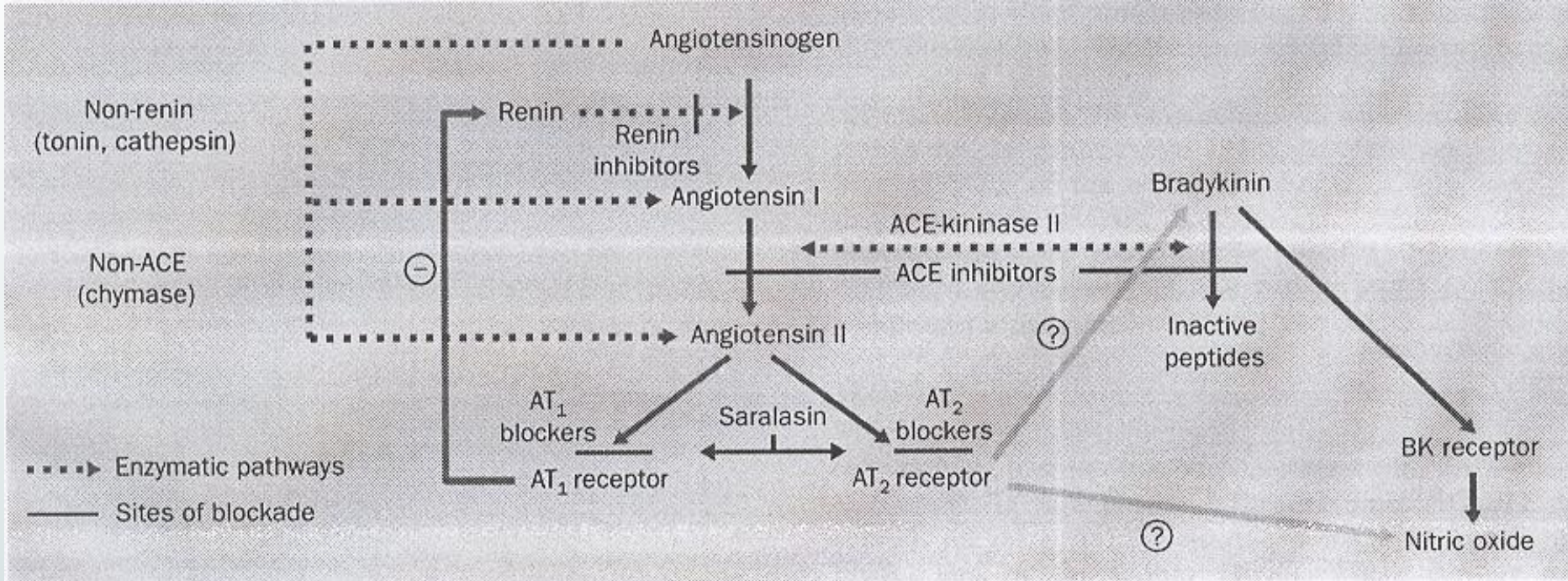
PGS.TS. Phạm Nguyễn Vinh  
Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch  
Bệnh viện Tim Tâm Đức  
Viện Tim Tp. HCM

# Chỉ định điều trị của thuốc chẹn thụ thể Angiotensin II (ARB)

- Tăng huyết áp
- Suy tim
- Đột quy
- NMCT cấp
- ĐTĐ\*

\* *ĐTĐ là bệnh tim mạch*

# Hệ thống Renin-Angiotensin



TL: Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists Lancet 2000; 355: 637 - 645





# Hiệu quả của Angiotensin II qua trung gian thụ thể AT1 và thụ thể AT2 (1)

## Kích hoạt thụ thể AT1

- Co mạch (chủ yếu ở ĐMV, thận, não)
- Ứ muối natri (sản xuất aldosterone, tác dụng trực tiếp của angiotensin)
- Ứ nước (tiết vasopressin)
- Ứ chế renin
- Phì đại tế bào cơ tim và cơ trơn
- Sợi hoá cơ tim và mạch máu
- Tăng co cơ tim
- Tăng tần số tim/sinh loạn nhịp
- Kích hoạt PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)
- Kích hoạt giao cảm
- Tăng tiết endothelin

# Hiệu quả của Angiotensin II qua trung gian thụ thể AT1 và thụ thể AT2 (2)

## Kích hoạt thụ thể AT2

- Chống tăng sinh (ức chế phát triển tế bào)
- Chết tế bào theo chương trình (apoptosis)
- Dẫn mạch
- Phát triển thận và đường niệu
- Sửa chữa mô

# Các nghiên cứu chứng minh hiệu quả của chẹn thụ thể AG II trong điều trị suy tim

- Nghiên cứu ELITE. Lancet 1997; 349:747 – 752
- Nghiên cứu ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582 – 1587
- Nghiên cứu RESOLVD. Circulation 1999; 100: 1056-1064
- Nghiên cứu CHARM
- Nghiên cứu VALIANT
- Nghiên cứu Val-HeFT



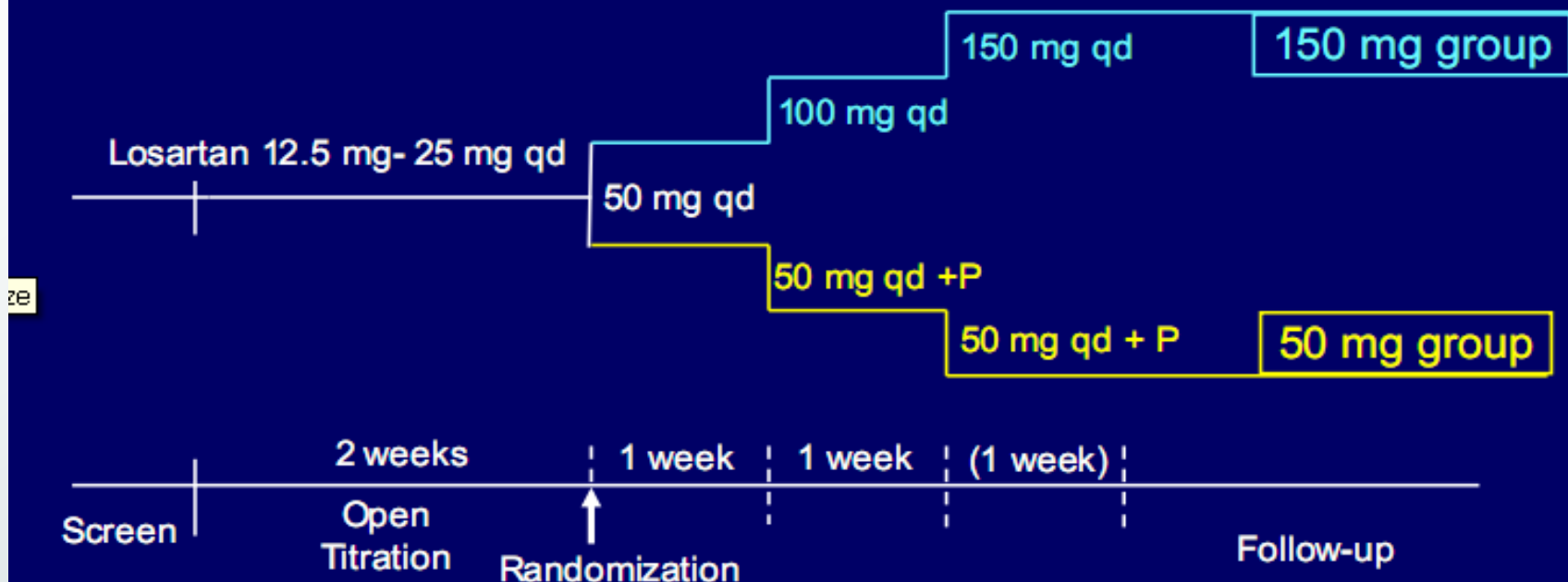
# Các nghiên cứu sử dụng losartan trong suy tim

- Nghiên cứu nhỏ ELITE: losartan > captopril
- Nghiên cứu ELITE II (lớn hơn): tử vong ở nhóm losartan cao hơn captopril
- Nghiên cứu HEAAL: losartan liều cao (100-150 mg) hiệu quả trong điều trị suy tim



# HEAAL

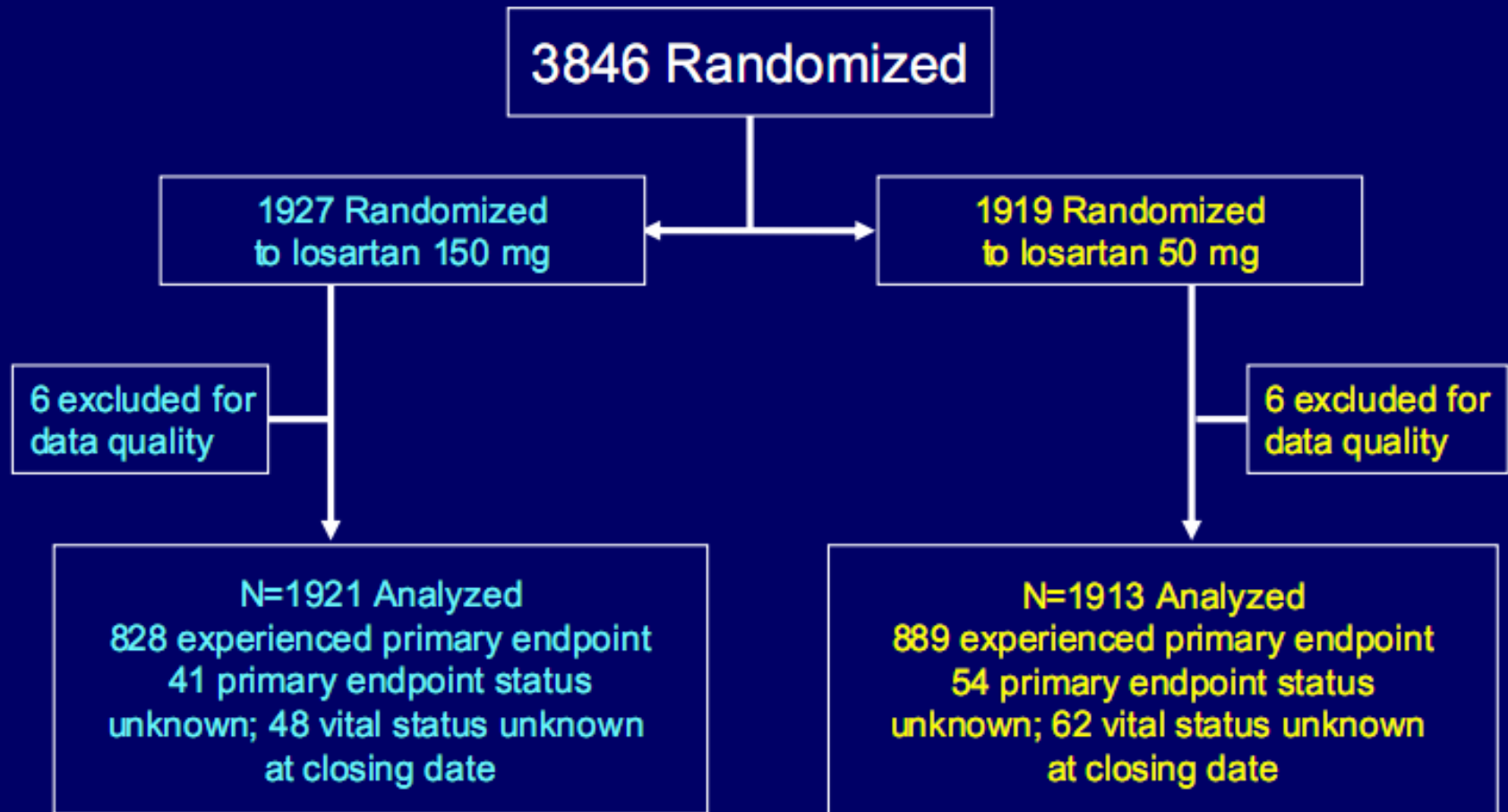
## Study Design and Sample Size

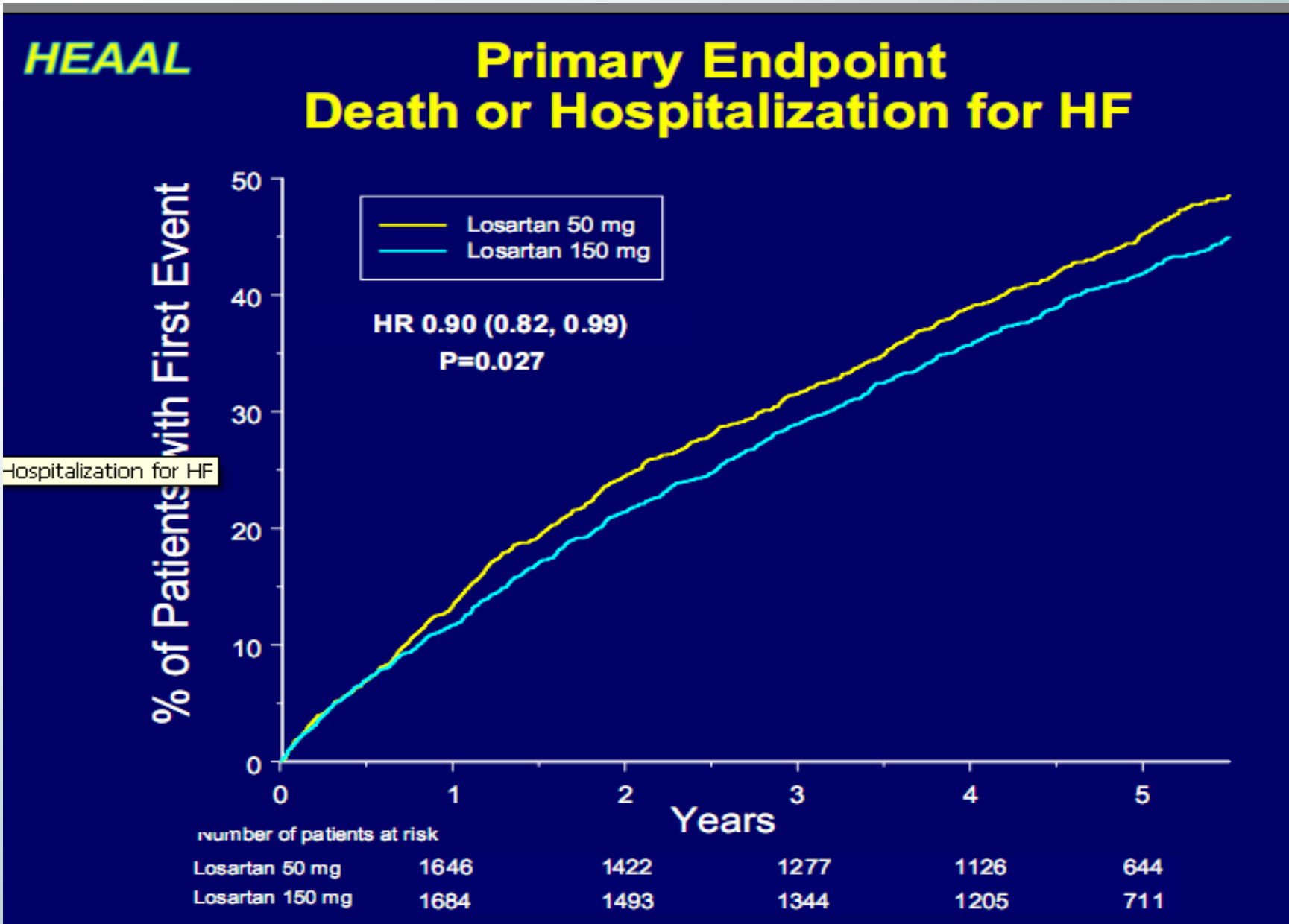


- Primary endpoint: death or hospitalization for HF
- 1710 patients with primary endpoint events provided 95% power for HR = 0.837 for superiority with 2-sided  $\alpha = 0.043$

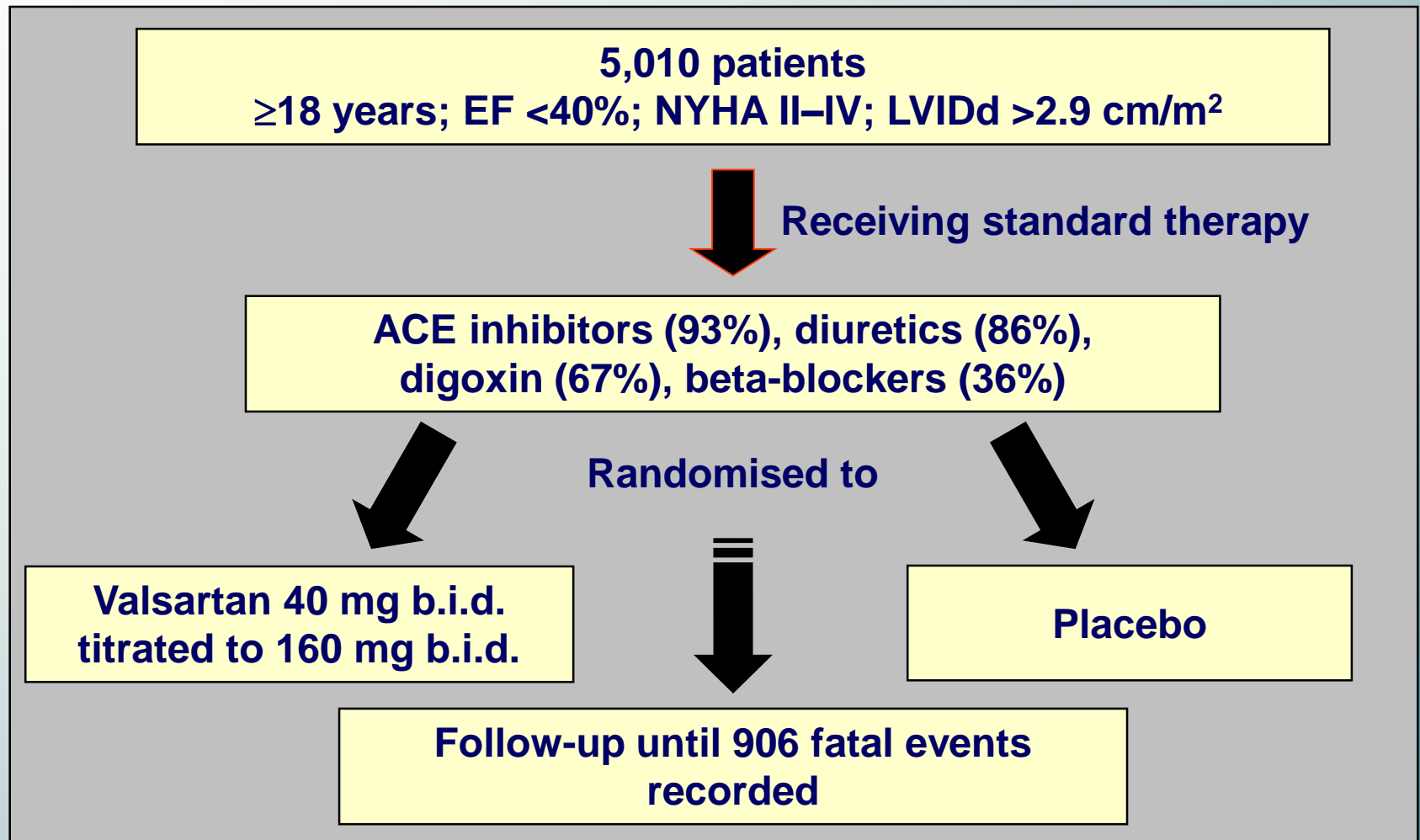
**HEAAL**

## Disposition of Patients



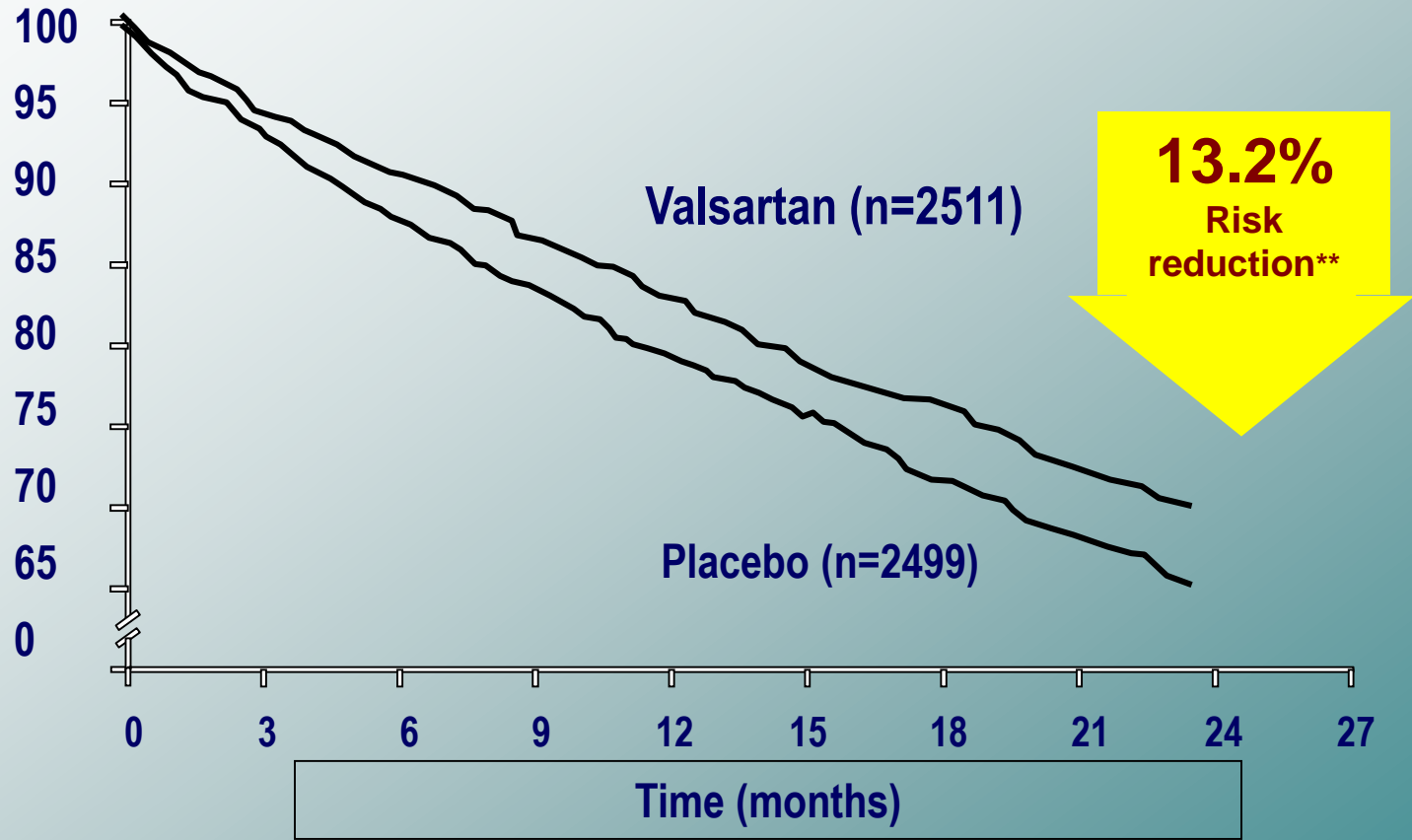


# Nghiên cứu Val-HeFT (Valsartan trong suy tim)





# Nghiên cứu **Val-HeFT**: Valsartan giảm có ý nghĩa tât bệnh và tử vong

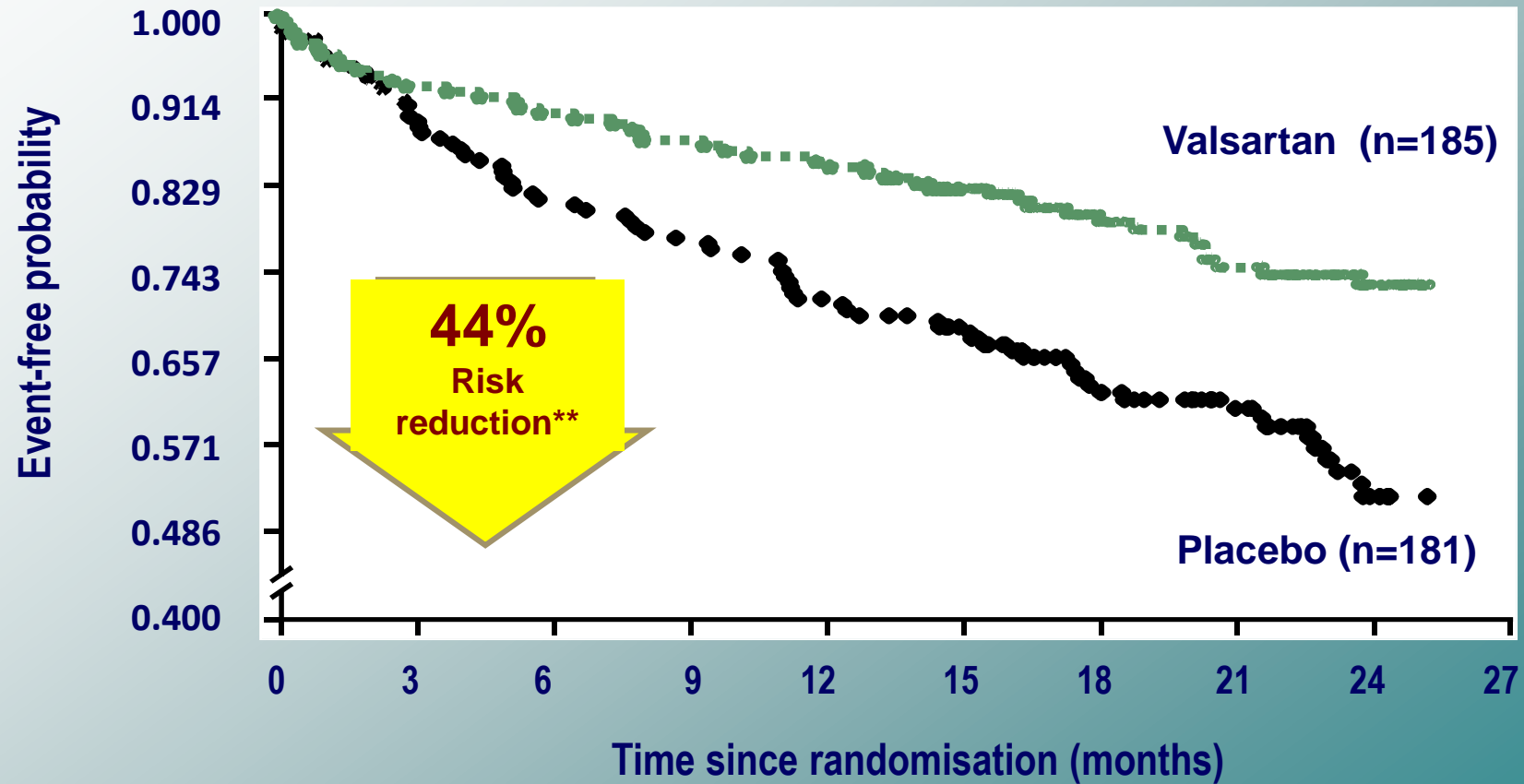


Combined endpoint of mortality and morbidity:  
All-cause mortality, cardiac arrest with resuscitation, hospitalisation for worsening heart failure, or therapy with IV inotropes or vasodilators  
\*\*p=0.009  
Cohn J et al. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75



# Nghiên cứu **Val-HeFT** Valsartan giảm tử vong do suy tim/bệnh nhân không dùng UCMC

Subgroup without ACE-I background therapy



\*\*p<0.001 for morbidity/mortality; 34% RR (p<0.05) for mortality  
TL : Maggioni A et al. J Am Coll Cardiol 2002;40:1414-21

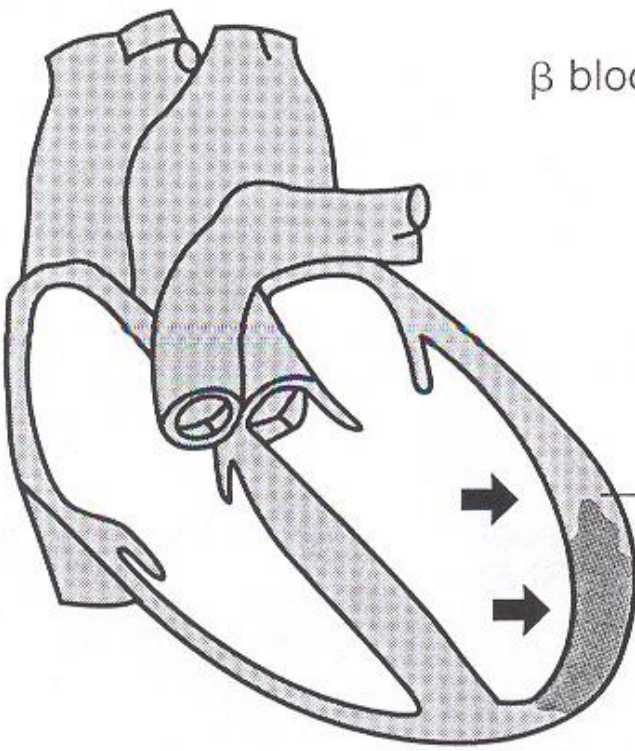


# Hiệu quả của thuốc chẹn thụ thể AGII trong điều trị NMCT cấp?

# POST-INFARCT REMODELING

Opie (2001)

$$\text{WALL STRESS} = \frac{\text{Pressure} \times \text{Radius}}{2 \times (\text{wall thickness})}$$



β blocker

Lessened wall stress

ACE inhibition

Smaller  
Less failure

No prevention

Increased wall stress

LV dilation and remodeling

LV failure

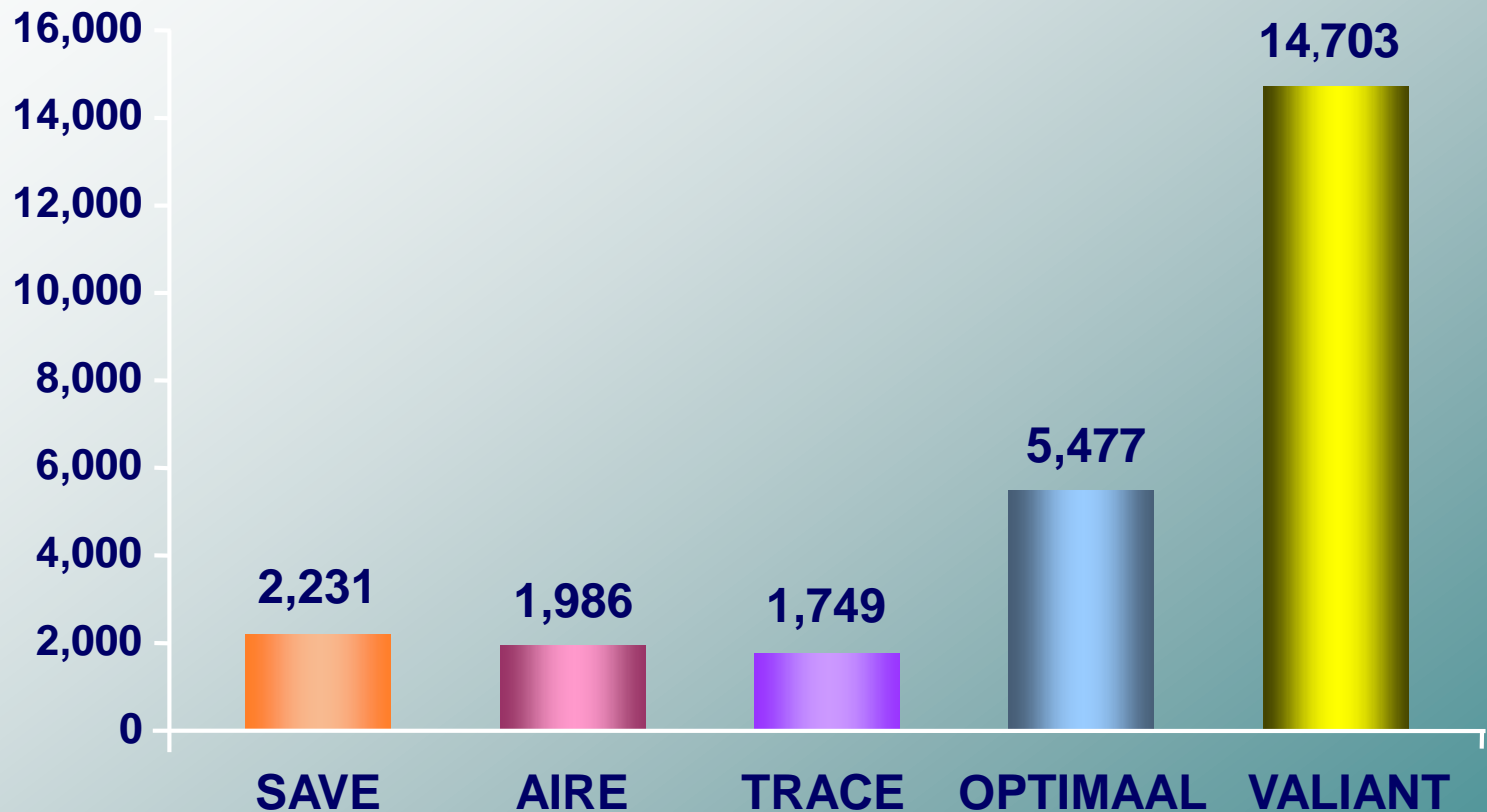






## Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial

### Nghiên cứu lớn nhất về tính bảo vệ tim trên bệnh nhân sau NMCT



SAVE: Survival and Ventricular Enlargement trial, TRACE: Trandolapril Cardiac Evaluation, AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy trial

*Lancet.* 2002;360:752–760. *Am J Cardiol.* 1991;68:70D–79D. *Lancet.* 1993;342:821–828.  
*N Engl J Med.* 1995;333:1670–1676. Data on file. Novartis Pharmaceuticals.

# Nghiên cứu VALIANT

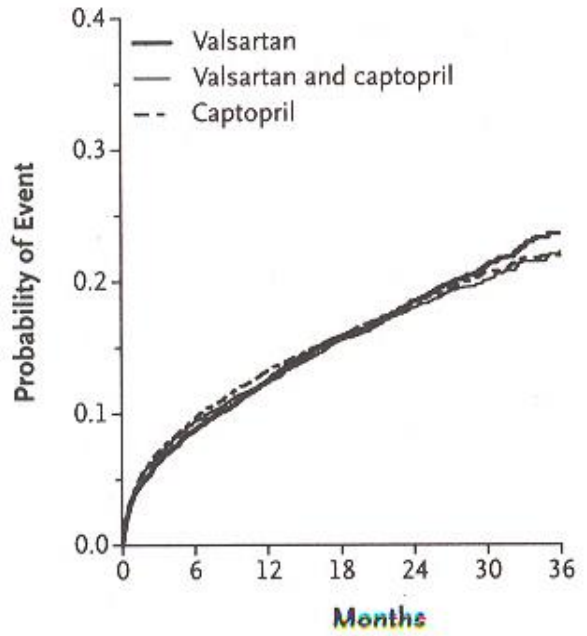
- Ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm.
- 14 808 b/n > 18t. NMCT cấp ngày 0,5-10
- 3 nhóm:
  - valsartan
  - valsartan + captopril
  - captopril
- Theo dõi: trung bình 24,7 tháng
- Tiêu chí:
  - tử vong chung
  - tử vong và tật bệnh tim mạch
  - nhập viện vì NMCT và suy tim

TL: Pfeffer MA, McMurray JJU, Velazquez EJ et al. Valsartan, Captopril or Both in Myocardial Infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906

# Kết quả nghiên cứu



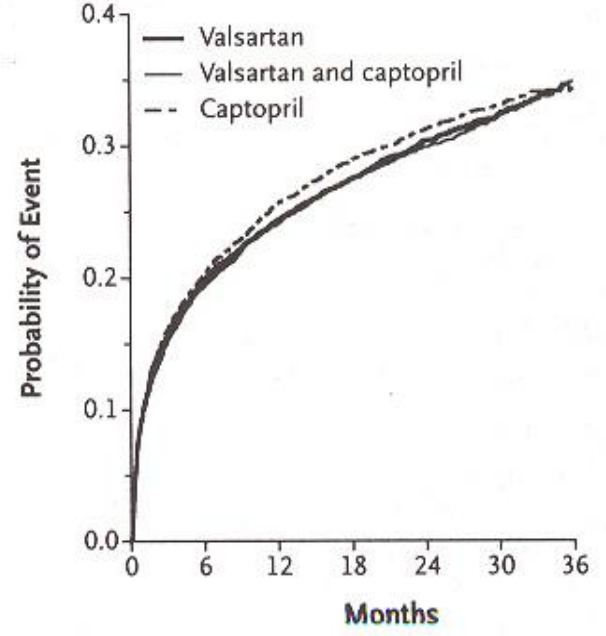
**A Death from Any Cause**



**No. at Risk**

Valsartan	4909	4464	4272	4007	2648	1437	357
Valsartan and captopril	4885	4414	4265	3994	2648	1435	382
Captopril	4909	4428	4241	4018	2635	1432	364

**B Combined Cardiovascular End Point**



**No. at Risk**

Valsartan	4909	3921	3667	3391	2188	1204	290
Valsartan and captopril	4885	3887	3646	3391	2221	1185	313
Captopril	4909	3896	3610	3355	2155	1148	295

TL: Pfeffer MA, McMurray JJU, Velazquez EJ et al. Valsartan, Captopril or Both in MTL: Pfeffer MA, McMurray JJU, Velazquez EJ et al. Valsartan, Captopril or Both in Myocardial Infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-1906



Pham  
Nguyen  
Vinh

# Chẹn thụ thể AT 1 của Angiotensin II trong điều trị THA: có thể là thuốc đầu tiên?

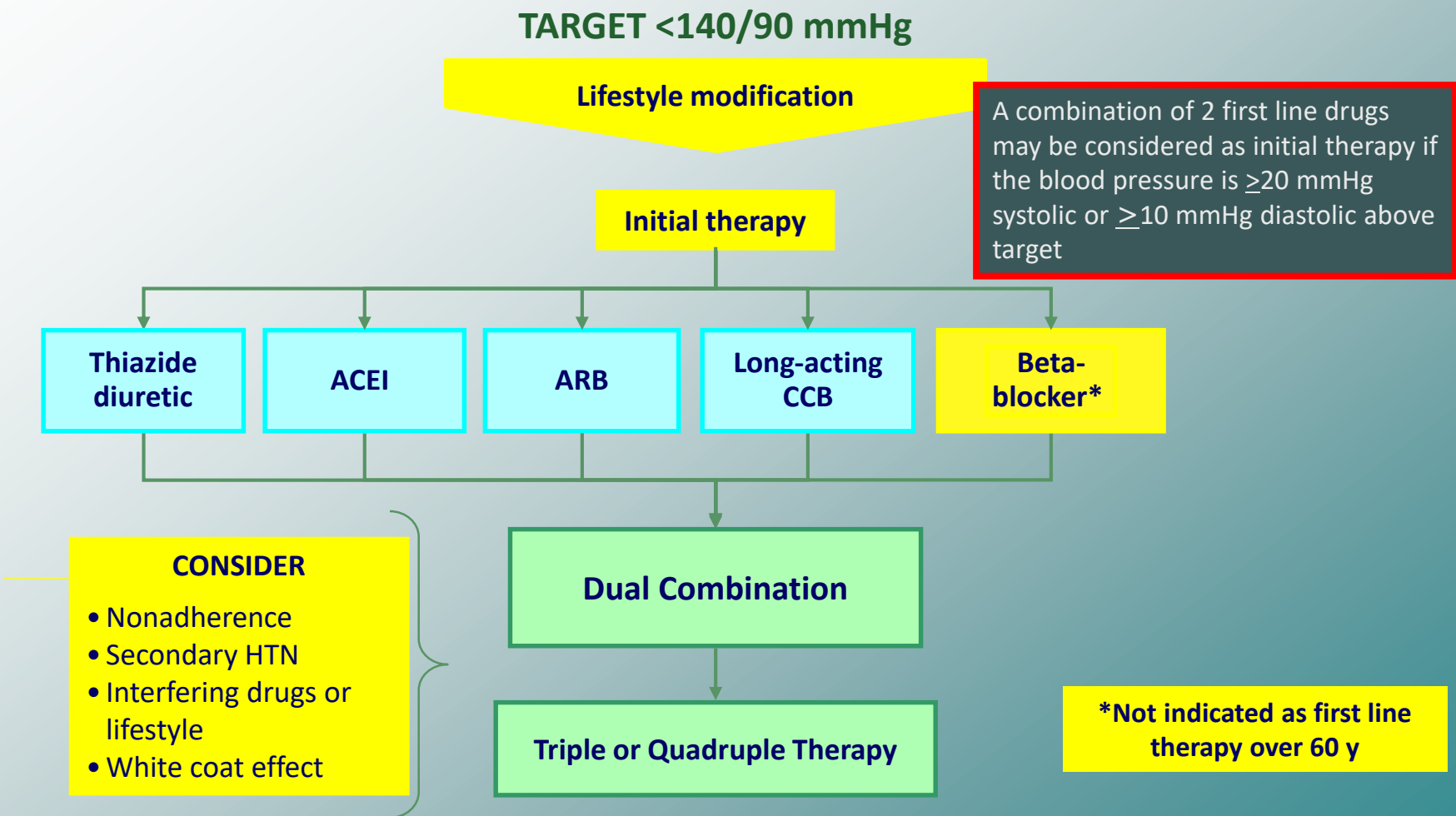


# Chiến lược điều trị và lựa chọn thuốc

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Diuretics (thiazides, chlorthalidone and indapamide), beta-blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors, and angiotensin receptor blockers are all suitable and recommended for the initiation and maintenance of antihypertensive treatment, either as monotherapy or in some combinations with each other.	I	A	284, 332

TL: Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart. J doi: 10.1093/euroheartj/ eht 151

# Điều trị tăng huyết áp không có chỉ định bắt buộc



# Chỉ định điều trị của chẹn thụ thể angiotensin II/ b/n THA có kèm bệnh nội khoa

- Suy tim
- Sau NMCT
- Bệnh thận do đái tháo đường
- Protein niệu/ đạm niệu vi lượng
- Phì đại thất trái
- Rung nhĩ
- Hội chứng chuyển hóa
- Ho do UCMC





# Điều trị Tăng Huyết áp/ ĐTĐ

- Biện pháp không thuốc: tăng cường và khuyến khích. Đặc biệt giảm cân và giảm muối/ ĐTĐ tít 2
- Mục tiêu HA < 130/80mmHg. Điều trị ngay từ khi HA bình thường cao
- Thường cần  $\geq 2$  thuốc
- Thuốc chẹn hệ thống renin – angiotensin: ưu tiên 1
- Cần điều trị tất cả các YTNC tim mạch khác; cần có statin
- Huyết áp tư thế đứng: cần kiểm tra định kỳ

# Điều trị Tăng huyết áp/ Rối loạn chức năng thận

- Rối loạn chức năng thận: tăng biến cố tim mạch
- Mục tiêu huyết áp < 130/80 mmHg hoặc < 140/90 mmHg – hạ protein niệu nếu > 1g/ngày
- Thường cần phối hợp thuốc
- UCMC, ức chế thụ thể angiotensin: đơn độc hoặc phối hợp giúp giảm protein niệu
- Nên phối hợp điều trị THA với statin và chống kết tập tiểu cầu: cần thiết vì các b/n này có nguy cơ tim mạch rất cao.

*TL: Mancia G et al. European Heart Journal June 11, 2007*

*Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guideline for management of arterial hypertension*

# Điều trị tăng huyết áp trên bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ

**Stable angina**

1. Beta-blocker
2. Long-acting CCB

**ACEI are recommended for most patients with established CAD\***

**ARBs are not inferior to ACEI in IHD**



- Caution should be exercised when combining a non DHP-CCB and a beta-blocker
- If abnormal systolic left ventricular function: avoid non DHP-CCB (Verapamil or Diltiazem)
- Dual therapy with an ACEI and an ARB are not recommended in the absence of refractory heart failure
- The combination of an ACEi and CCB is preferred



\*Those at low risk with well controlled risk factors may not benefit from ACEI therapy

# Tình trạng viêm trong bệnh ĐM V và THA: chẹn thụ thể Angiotensin II giảm được CRP

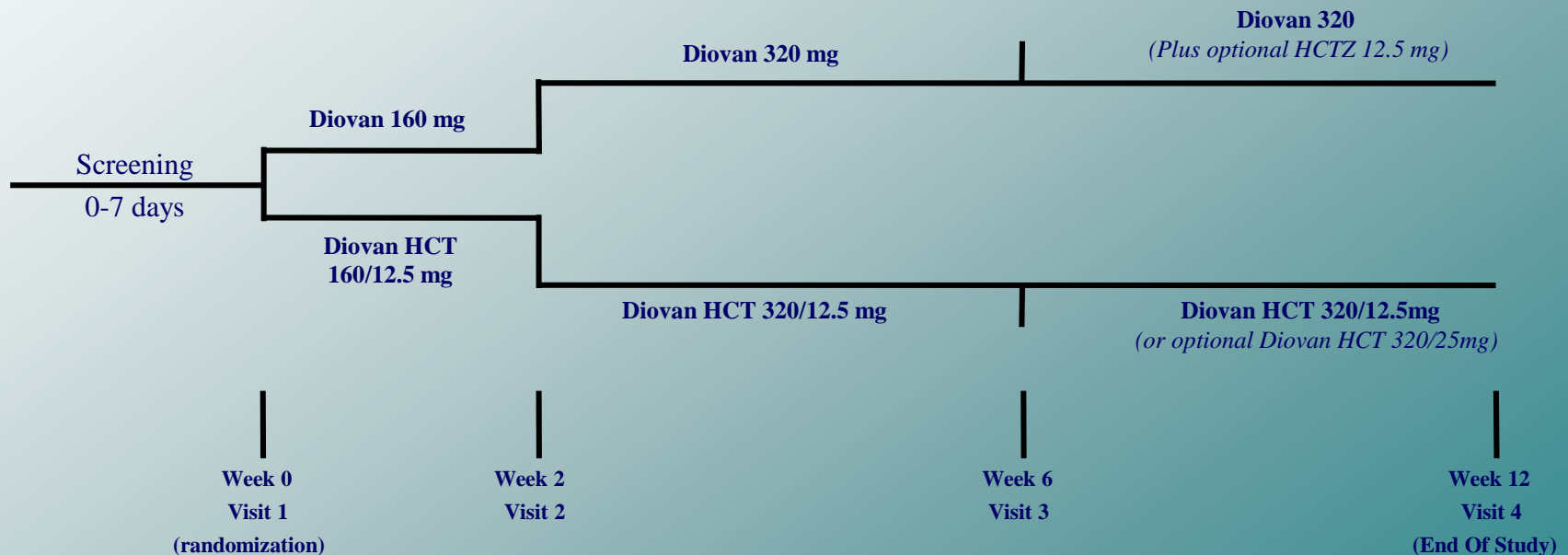
# Bối cảnh

- Gia tăng nồng độ hsCRP có khả năng THA
- Có thể THA là một bệnh viêm
- Nghiên cứu này giúp lượng định 2 chiến lược giảm hsCRP
  - Valsartan 320mg
  - Valsartan 320mg + HCT



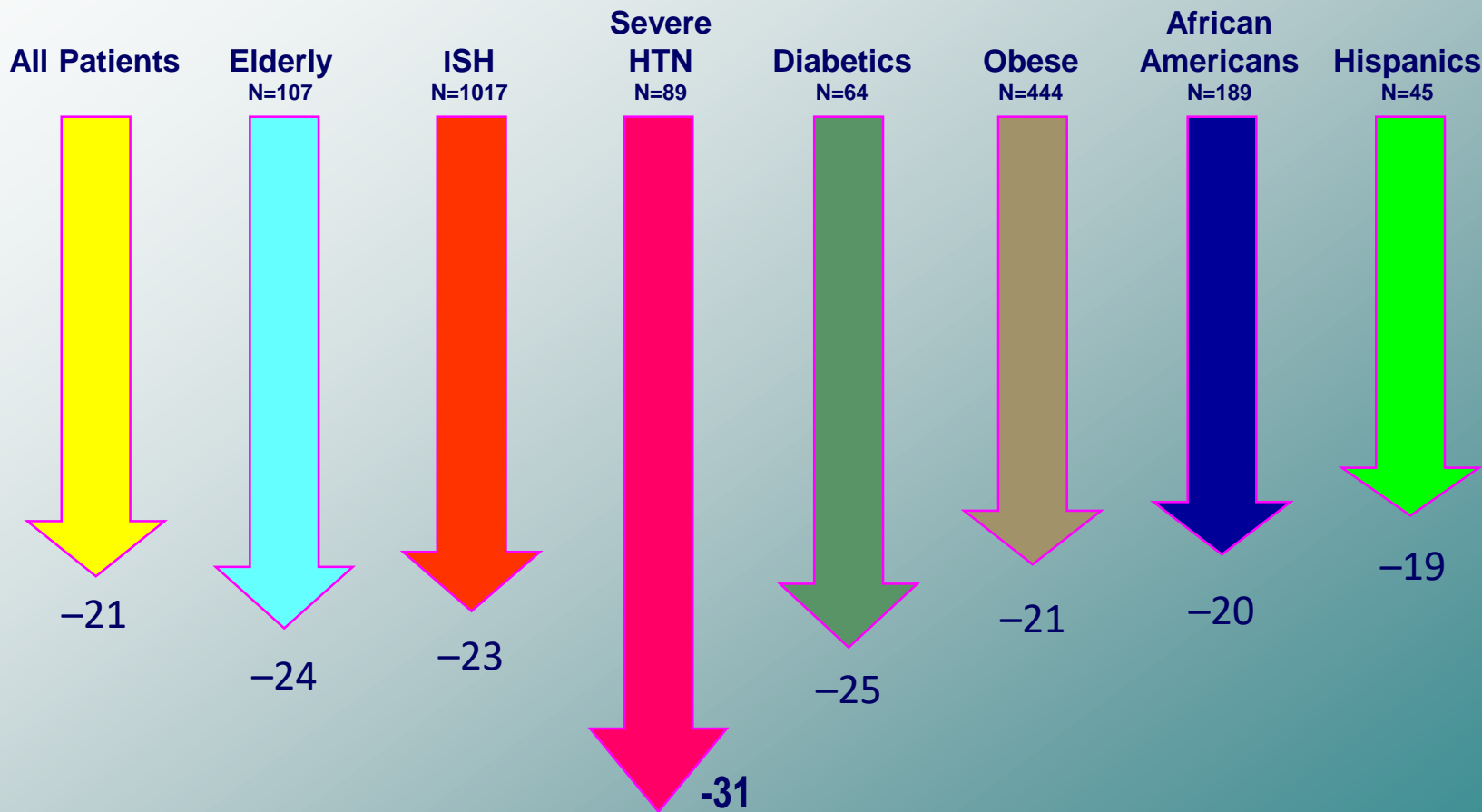
# Val-MARC – thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế: Nghiên cứu mở, đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhóm song song
- Đối tượng BN: 1,673 BN tăng huyết áp giai đoạn 2
- Tiêu chí chính:
  - Thay đổi huyết áp tâm thu so với mức ban đầu sau 6 tuần với Diovan so với Co-Diovan
  - Thay đổi hsCRP so với mức ban đầu sau 6 tuần với Diovan so với Co-Diovan
  - Thay đổi mức hsCRP sau 12 tuần điều trị ở cả 2 nhóm



# VALMARC – Hiệu quả hạ áp của valsartan

## Powerful Efficacy for Rapid BP reductions Across Multiple Patient Populations with Stage 2 Hypertension



Change in Mean SBP from baseline to 2 weeks



Pham  
Nguyen  
Vinh

TL : Ridker PM et al. Hypertension 2006 ; 48 : 73-79

# Valsartan (Diovan®) giảm có ý nghĩa CRP sau 6-12 tuần điều trị

	Diovan 320 mg	Diovan HCT 320/12.5 mg	Overall Group
Group	All Subjects	All Subjects	All Subjects
N of subjects	792	784	1464
Median hsCRP at baseline, mg/L (25, 75 percentile)	2.17 (0.03, 4.66)	2.12 (0.07, 4.16)	2.15 (0.97, 4.41)
Median hsCRP at Week 6, mg/L (25, 75 percentile)	1.98 * (0.88, 4.19)	2.15 <sup>†</sup> (0.07, 4.75)	N/A
Median hsCRP at Week 12, mg/L (25, 75 percentile)	N/A	N/A	2.23 (0.80, 5.02)

\* P<0.0001 vs Baseline

<sup>†</sup> P<0.0001 vs Diovan Arm <sup>1</sup> Last observation carried forward approach is used

TL : Ridker PM et al. Hypertension 2006 ; 48 : 73-79

# Hiệu quả của thuốc chẹn thụ thể AGII trên bệnh nhân đái tháo đường?

# Các nghiên cứu chứng minh hiệu quả của chẹn thụ thể AGII/ĐTĐ

- Chẹn thụ thể AGII làm chậm tiến triển bệnh thận và microalbumin niệu/ĐTĐ
- Parving HH et al. N. Engl J Med 345:870-878, 2001.  
Irbesartan/ DM II
- Lewis EJ et al. N.Engl J Med 345: 851-860, 2001.  
Irbesartan/ DM II + nephropathy
- Brenner BM et al. N Engl J Med 345: 861-869, 2001  
Losartan/ DM II + nephropathy



# MARVAL **Microalbuminuria Reduction with VaLsartan**

## Thiết kế nghiên cứu

**Nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, đối chứng song song.(N=683)**

**Chẹn Calci hay UCMC  
(Ngưng 5 tuần trước nghiên cứu)**

**VALSARTAN 80mg/ngày (169 BN)**

**Amlodipine 5mg/ng (163 BN)**

Có thể tăng liều gấp đôi nếu không kiểm soát được HA sau 4 tuần

Phối hợp thêm bendrofluazide 2.5mg/ng tuần 8 & doxazosin tuần 12

Huyết áp mục tiêu: 130/80 mm Hg

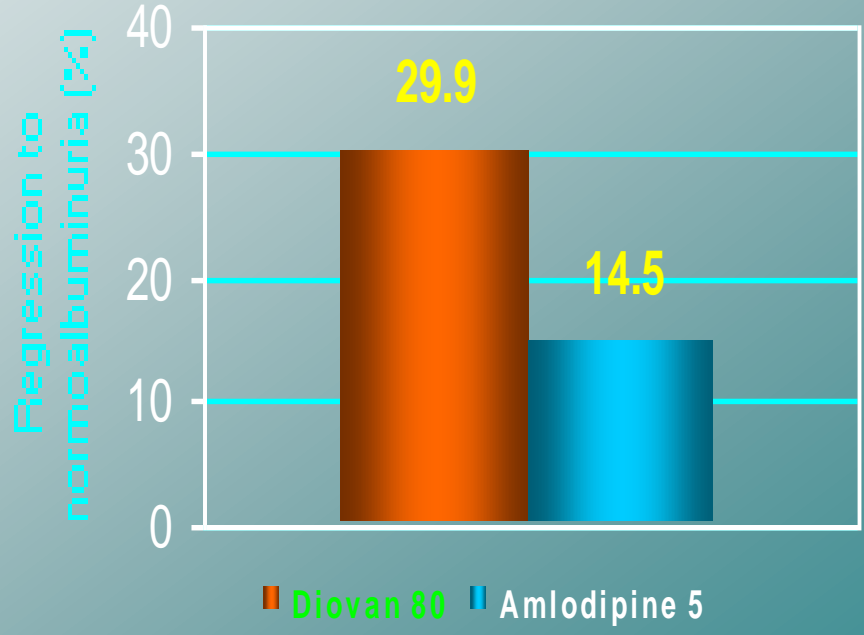
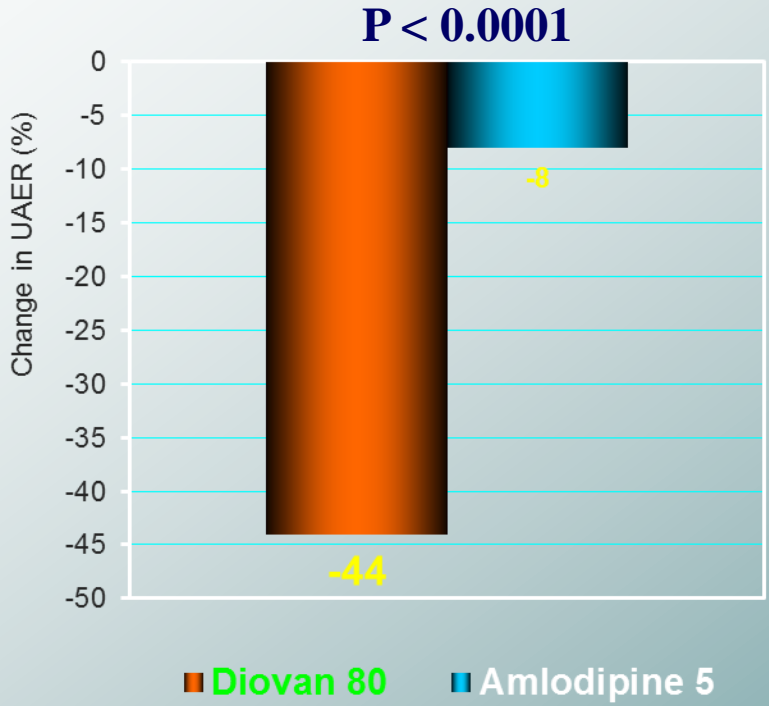
**Tiêu chí đánh giá chính: sự thay đổi phân suất thải albumin niệu.**

# MARVAL Microalbuminuria Reduction with VaLsartan

## Phân suất thải albumin niệu trên nhóm dân số chung

Sự giảm UAER so với ban đầu

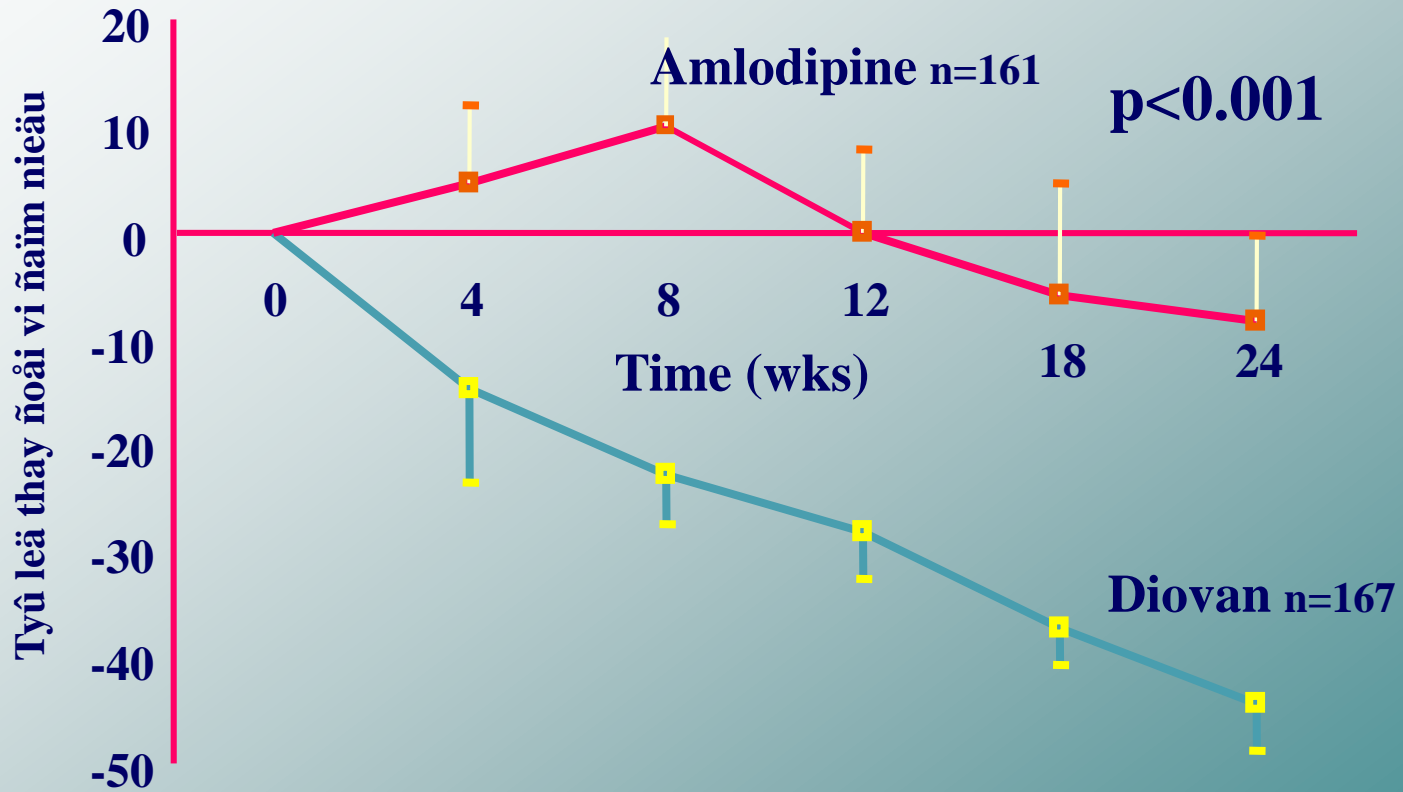
Bệnh nhân trở về Albuminuria bình thường



UAER = Phân suất thải Albumin nước tiểu

# MARVAL **Microalbuminuria Reduction with VaLsartan**

**VALSARTAN làm giảm rõ rệt vì đạm niệu so với amlodipin**



Wheeldon et al. Data presented at ASH 2001

# Hiệu quả của chẹn thụ thể Angiotensin II trên người Châu Á: THE JIKEI HEART STUDY

# Thiết kế nghiên cứu

## ➤ Giả thiết nghiên cứu:

Valsartan sẽ cải thiện tử vong và tật bệnh/người Nhật THA và bệnh tim mạch so với các nhóm thuốc không phải ARB (Chẹn kênh canxi, ức chế men chuyển)

## ➤ Tiêu chí chính:

➤ Tử vong và tật bệnh tim mạch

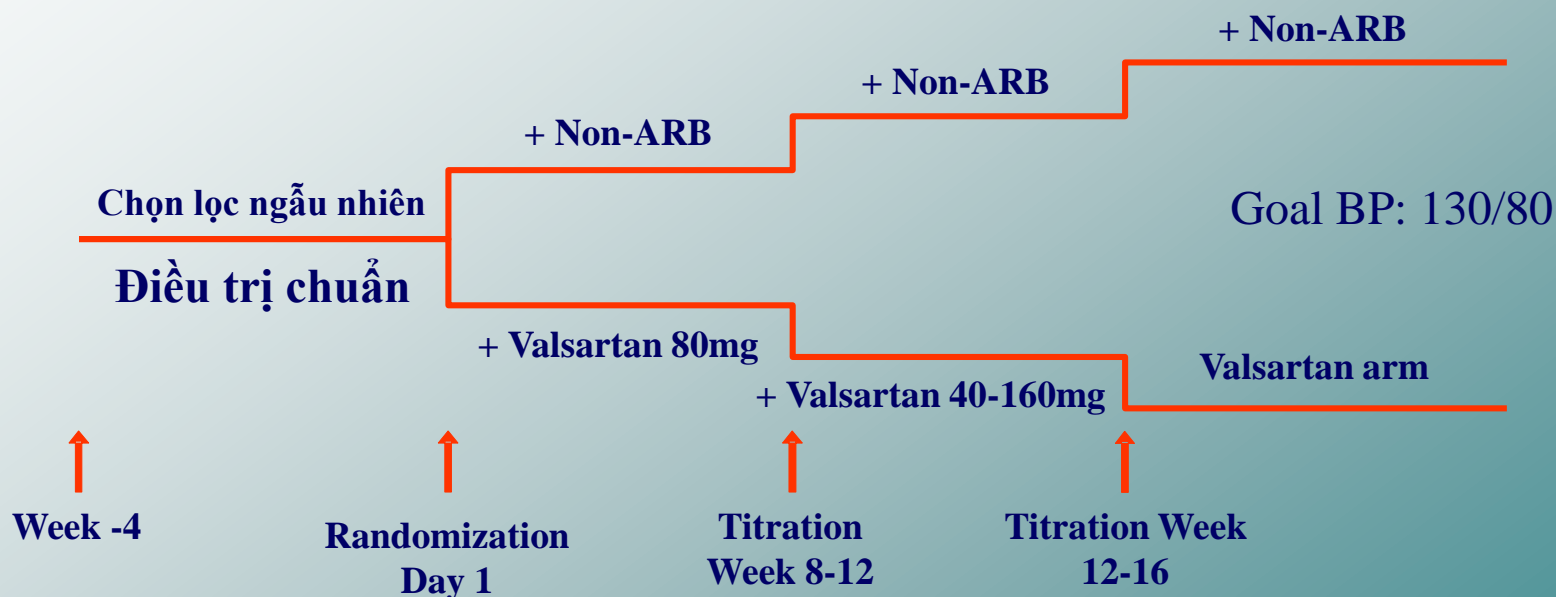
➤ Đột quy hoặc thiếu máu não thoáng qua, NMCT, nhập viện vì suy tim hoặc đau thắt ngực, bóc tách ĐMC

TL : Mochizuki S et al. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2004 ; 18 : 305-309



# JIKEI HEART **A morbi-Mortality and remodeling study with Valsartan in patients with hypertension and cardiovascular disease**

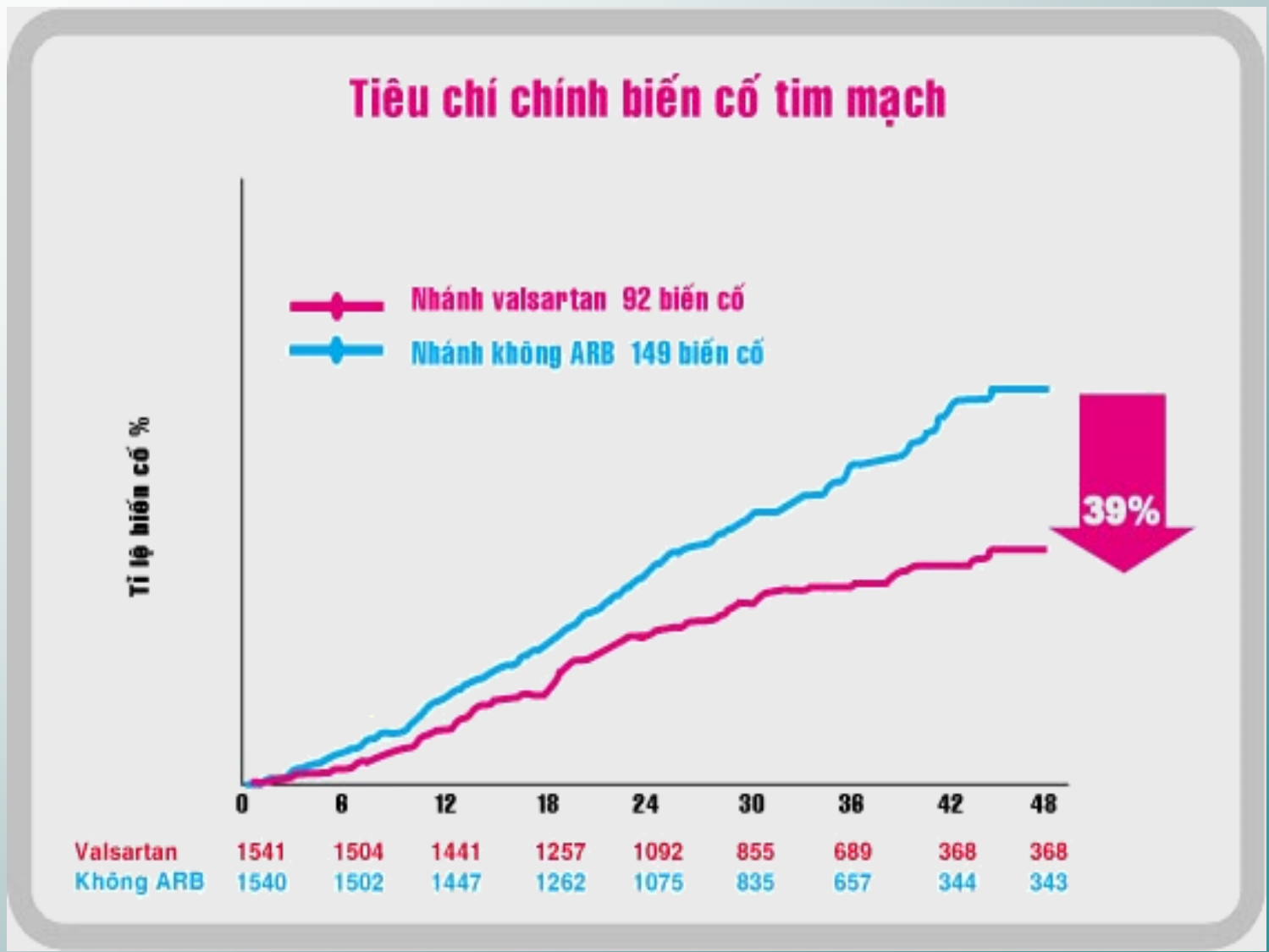
- Thiết kế: Nghiên cứu đa trung tâm, theo thiết kế PROBE
- Bệnh nhân: 3085 bệnh nhân người Nhật tăng huyết áp, có bệnh lý tim mạch (bệnh tim thiếu máu cục bộ và/hoặc suy tim ứ huyết)



**Tiêu chí chính: Biến cố tim mạch mắc phải bất kỳ.**

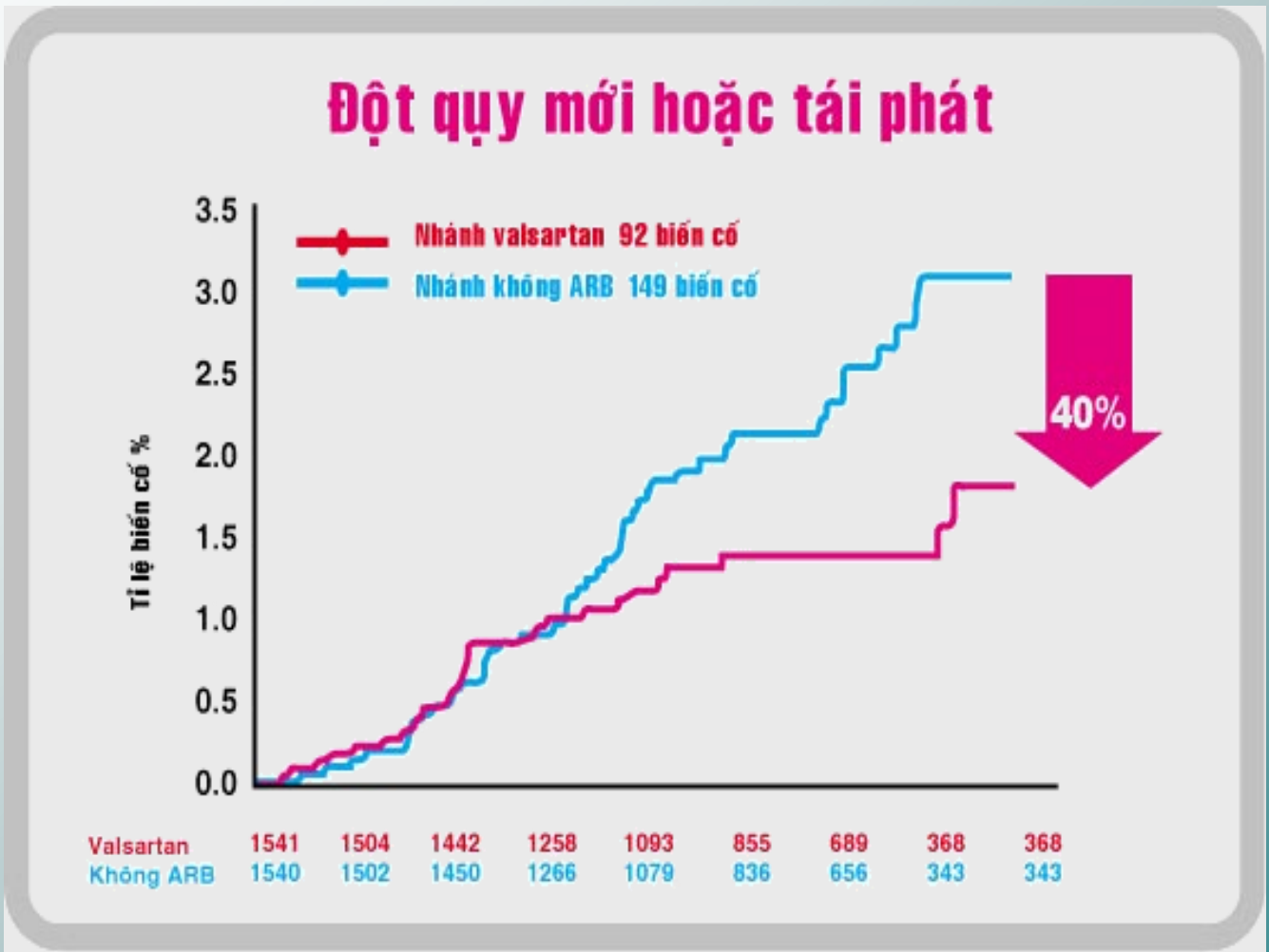


# Valsartan giảm đáng kể biến cố tim mạch so với nhóm non-ARB (ACEI, CCB hay Beta-blocker)



Pham  
Nguyen  
Vinh

# Valsartan giảm đáng kể nguy cơ đột quỵ so với nhóm non-ARB (ACEI, CCB hay Beta-blocker)



# Kết luận

**Chẹn thụ thể AT1 của Angiotensin II đã được chứng minh hiệu quả trong:**

➤ Tăng huyết áp

(Nhóm ARB có thể là chọn lựa đầu tiên cho BN tăng huyết áp dưới 55 tuổi)

➤ Suy Tim, Nhồi máu cơ tim cấp

(Valsartan là thuốc ARB duy nhất được FDA Hoa Kỳ chấp thuận cho cả hai chỉ định này)

➤ Đột quy.

➤ Đái tháo đường.

➤ Giảm hs-CRP.



# Định vị sản phẩm – PHÂN BIỆT

**Lifezar**<sup>®</sup>

Losartan 50 mg

Thế hệ 1 – nhóm ức chế thụ thể ARB



Valsartan - Thế hệ MỚI – nhóm ức chế thụ thể ARB

- Tăng huyết áp, đặc biệt có lợi cho những bệnh nhân suy thận, đái tháo đường
- Suy tim
- Sau nhồi máu cơ tim

**BISOLOC**

Bisoprolol 2,5mg & 5mg

Nhóm ức chế chọn lọc BETA 1

- Nhiều trò tăng huyết áp và bệnh mạch vành (còn đau thắt ngực)
- Nhiều trò suy tim mãn ổn định và phòng ngừa tái phát



Amlodipine 5 mg

Nhóm ức chế Calci

- Cao huyết áp
- Đau thắt ngực ổn định
- Thiếu máu cơ tim cấp do đau thắt ngực có thể tái phát

## Target bệnh nhân:

- Bệnh nhân THA or BN THA có bệnh lý đi kèm DTD, suy thận
- Nhóm thu nhập B/C/D

- Bệnh nhân mới THA, or BN THA có bệnh lý đi kèm DTD, suy thận
- Bệnh nhân không dung nạp với thuốc hiện tại (ho, phù or chưa kiểm soát HA)
- BN suy tim, sau nhồi máu
- Nhóm thu nhập A/B/C

- Bệnh nhân THA nhịp nhanh
- Bệnh nhân có cơn đau thắt ngực, suy tim
- Nhóm thu nhập B/C/D/Ess

- Bệnh nhân THA
- BN có bệnh lý mạch vành
- Có thể kết hợp với hầu hết các nhóm thuốc
- Nhóm thu nhập B/C/D/E



## Combizar

Losartan+HCTZ

ARB Combination  
Losartan+HCTZ

Thích hợp cho BN Tăng Huyết Áp cần  
liệu pháp đa trị liệu

## BISOLOC Plus

Bisoprolol 2,5mg & 5mg + HCTZ 6,25mg

BB Combination)  
Bisoprolol + HCTZ

Điều trị Tăng Huyết áp

**Target bệnh nhân:**

B/C/D/E class

- 1- Bệnh nhân THA  $\geq$  độ 2
- 2- BN không kiểm soát được huyết áp đơn trị liệu (ARB)

B/C/D/E class

- Bệnh nhân THA độ 2