

Vai trò bảo vệ của ARB trong chuỗi bệnh lý tim mạch - thận

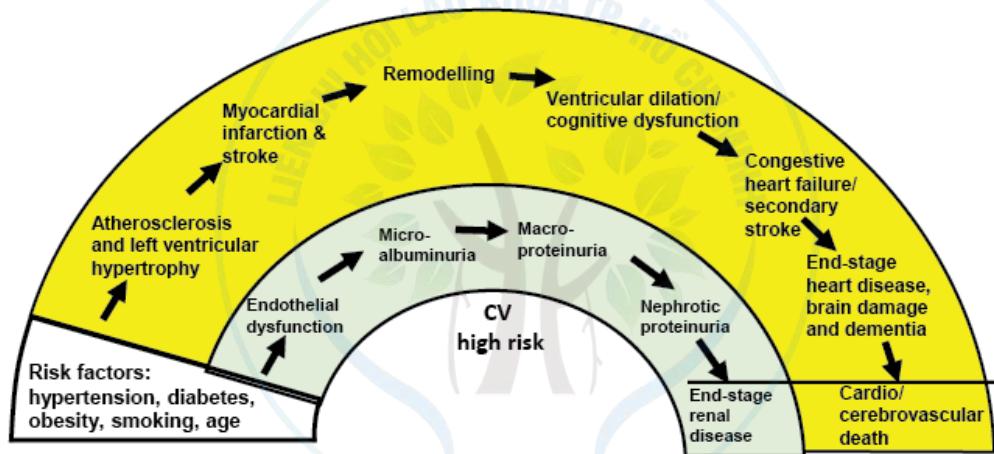
PGS. TS. BS. Hồ Huỳnh Quang Trí

Phó Chủ tịch Liên Chi Hội Tim Mạch TP. Hồ Chí Minh

VN2304109969

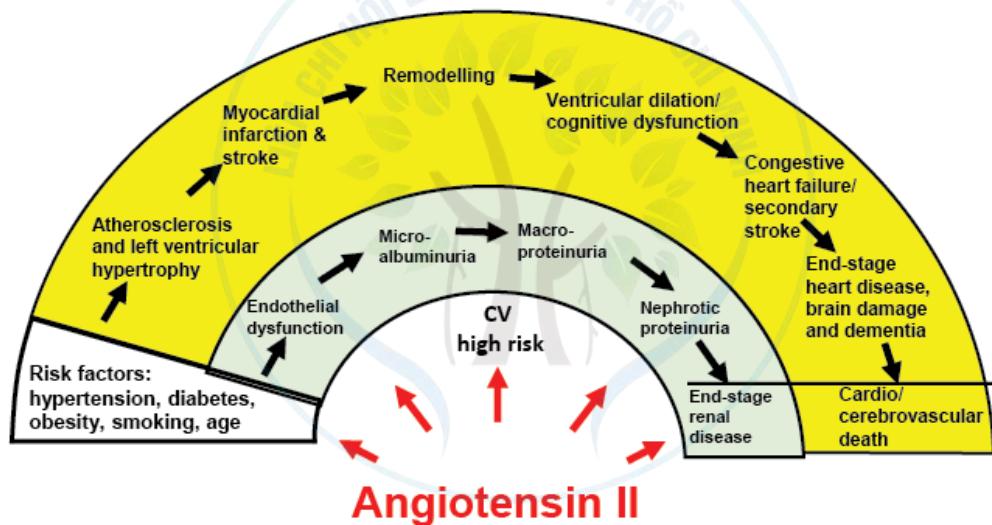
This presentation is prepared with Novartis support References will be provided by speaker upon request

Chuỗi bệnh lý tim mạch - thận: Từ các yếu tố nguy cơ đến suy tim/suy thận giai đoạn cuối



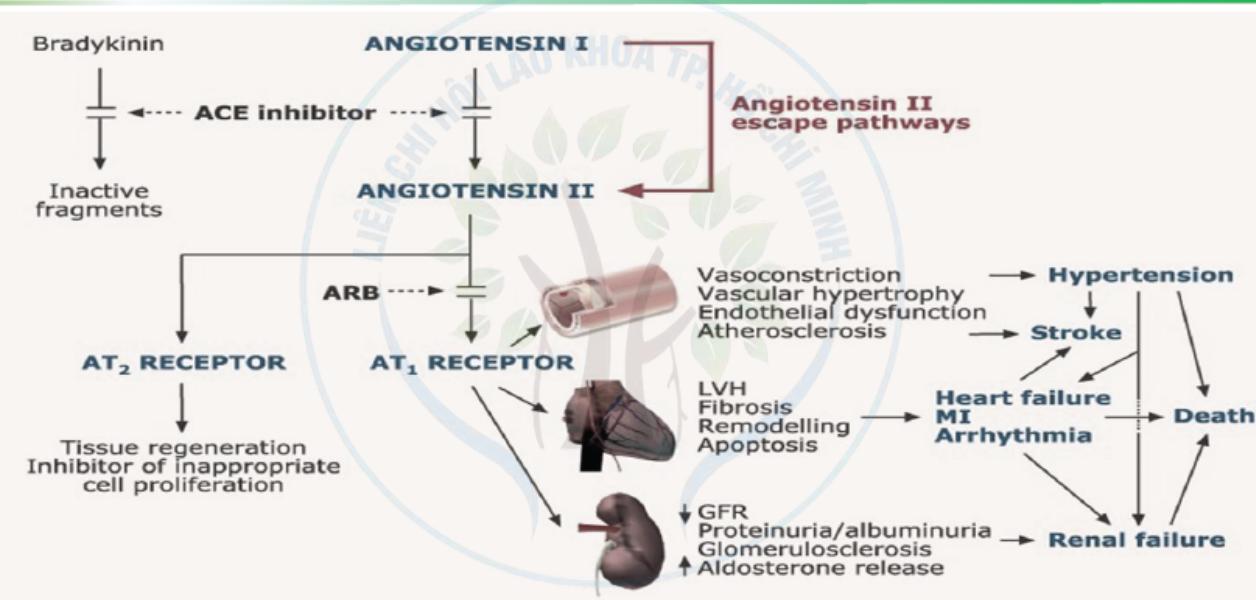
Dzau VJ, et al. Circulation 2006;114:2850–2870; Figure adapted from Dzau V, Braunwald E. Am Heart J 1991;121:1244–1263; Yusuf S, et al. Lancet 2004;364:937–952

Angiotensin II có vai trò quan trọng xuyên suốt trong chuỗi bệnh lý tim mạch - thận



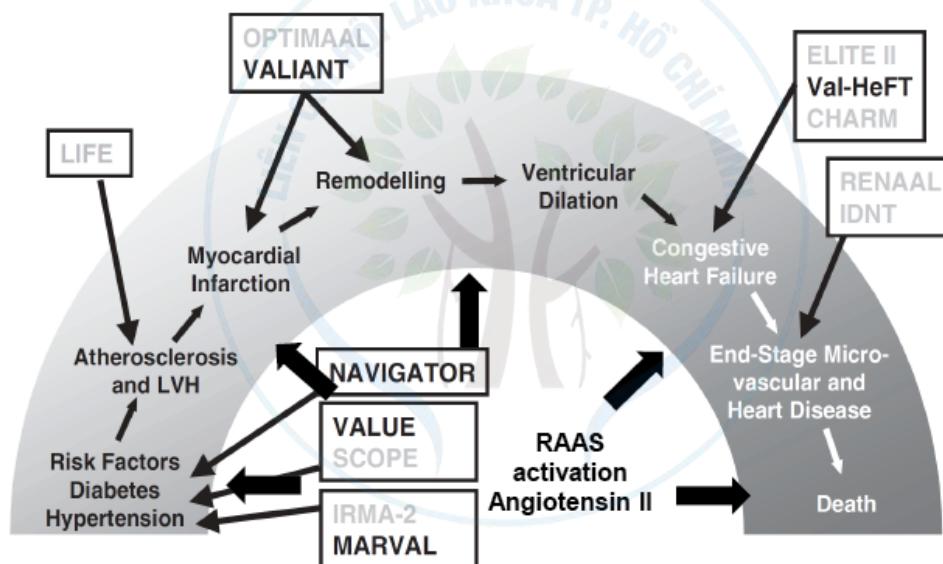
Dzau VJ, et al. Circulation 2006;114:2850–2870; Figure adapted from Dzau V, Braunwald E. Am Heart J 1991;121:1244–1263; Yusuf S, et al. Lancet 2004;364:937–952

Hoạt hóa quá mức hệ RAA có ảnh hưởng bất lợi trên hệ tim mạch-thận thông qua tác động của AT II trên các thụ thể AT₁



adapted from Chung, Unger., Am J Hypertens 1999;12:150S–156S

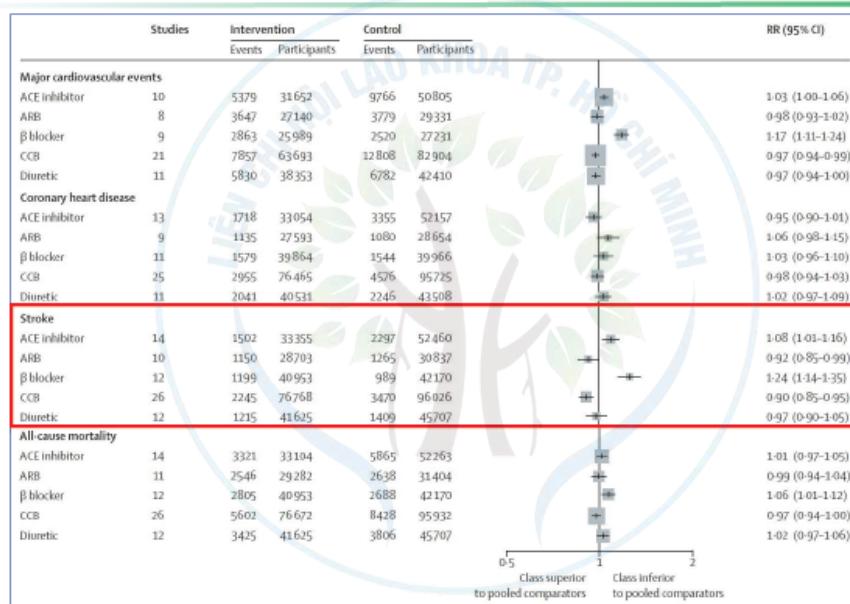
Chứng cứ về hiệu quả bảo vệ của ARB trong suốt chuỗi bệnh lý tim mạch - thận



LVH: left ventricular hypertrophy

European Heart Journal Supplements (2003) 5 (Supplement C), C1—C4

Hiệu quả ngừa đột quỵ của ARB so với các nhóm thuốc khác

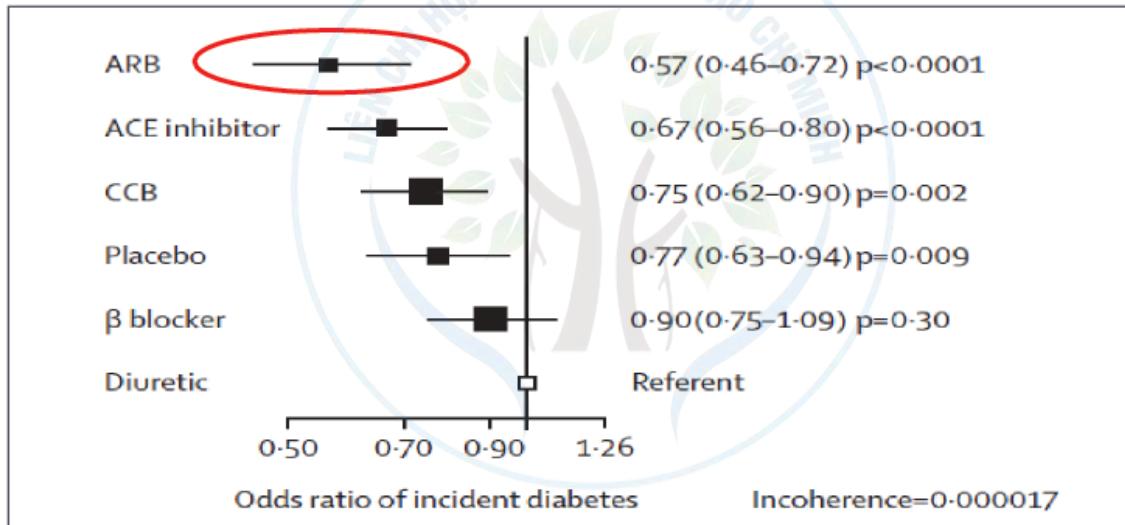


Ettehad D, et al. Lancet 2016;387:957-976

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023
LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

Tần suất ĐTD mới mắc liên quan với thuốc điều trị tăng HA

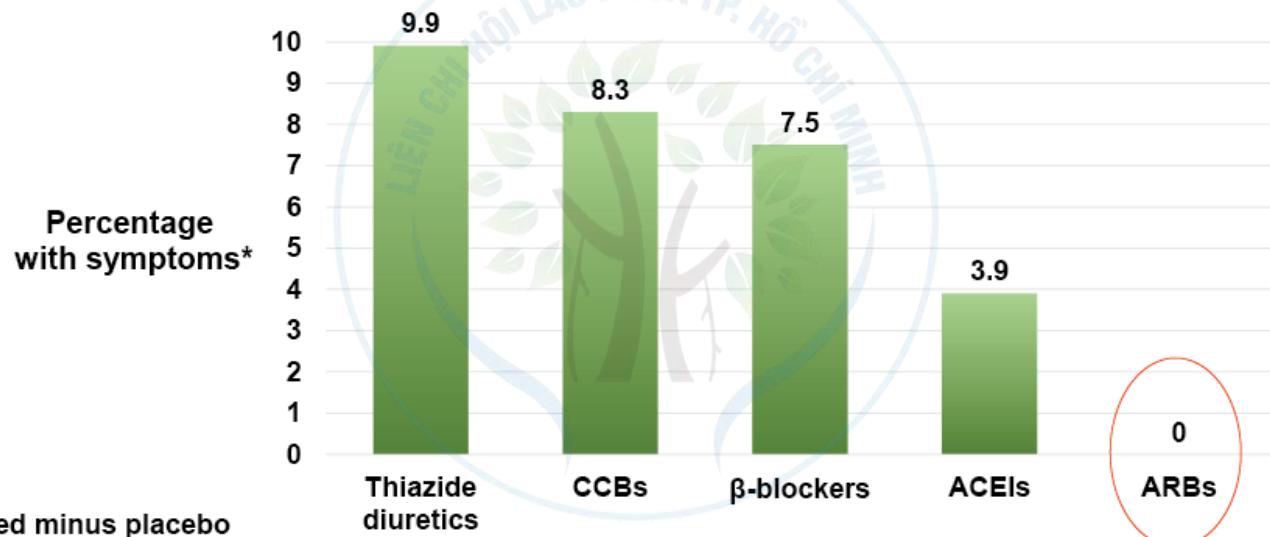
Phân tích gộp số liệu của 22 TNLS (143.153 bệnh nhân)



Elliott WJ, Meyer PM. Lancet 2007; 369: 201-207

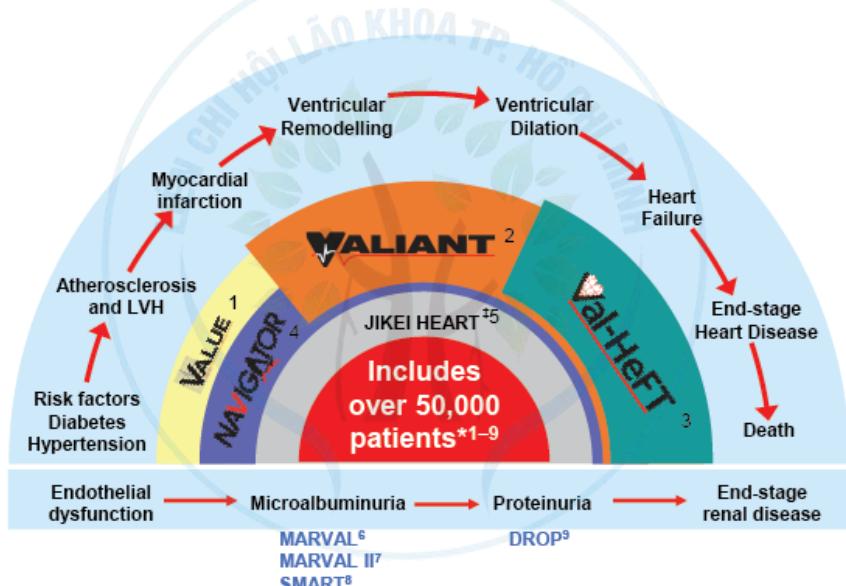
Tác dụng phụ dẫn đến ngưng thuốc của các nhóm thuốc điều trị tăng HA (vs placebo)

354 TNLS phân nhóm ngẫu nhiên; N = 39.879 điều trị bằng thuốc; 15.817 placebo



Law M et al. Health Technol Assess. 2003;7:1-94.

Valsartan được chứng minh có hiệu quả bảo vệ xuyên suốt trong chuỗi bệnh lý tim mạch - thận



*Not all patients in these studies received valsartan

[†]Independent, investigator-initiated study

1. Julius et al. Lancet 2004; 363:2022-31; 2. Pfeffer et al. N Engl J Med 2003;349:1893-905; 3. Cohn et al. N Engl J Med 2001; 345:1667-75

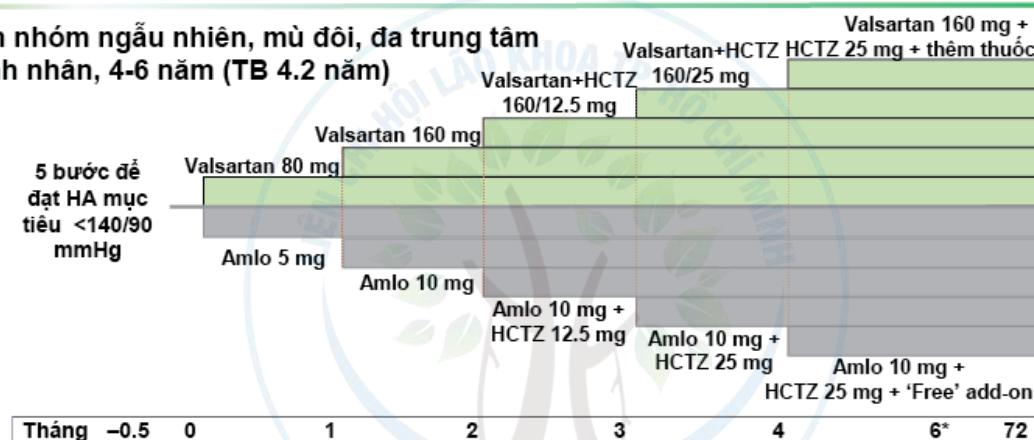
4. Califf et al. Am Heart J 2008;156:623-32; 5. Mochizuki et al. Lancet 2007;369:1431-9; 6. Viberti et al. Circulation 2002; 106:672-8

7. Karalliedde et al. Hypertension 2008;51:1617-23; 8. SMART Group. Diabetes Care 2007;30:1581-3; 9. Hollenberg et al. J Hypertens 2007;25:1921-6

Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation



TNLS phân nhóm ngẫu nhiên, mù dối, đa trung tâm
15.245 bệnh nhân, 4-6 năm (TB 4.2 năm)



TCĐG chính: Tử vong tim mạch, nhập viện vì suy tim, NMCT không tử vong

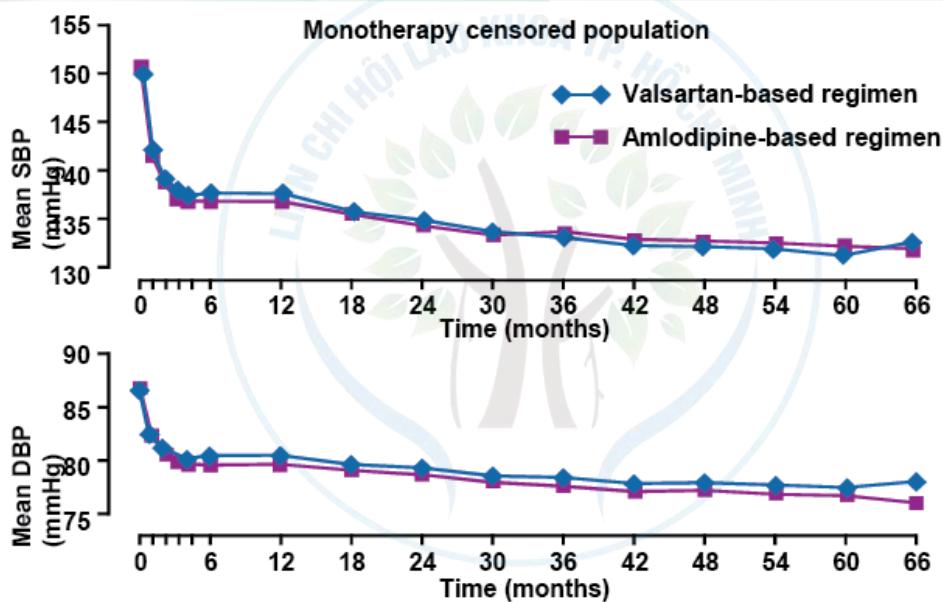
BN chưa điều trị: HATT TB 160-210 mmHg, HATT_r TB 115 mmHg; BN đã điều trị: HA không cao hơn 210/115 mmHg

*Patient visits every 6 months for months 6-72; Amlo = Amlodipine

Julius S et al. Lancet. June 2004;363.

Valsartan kiểm soát HA tương đương amlodipine

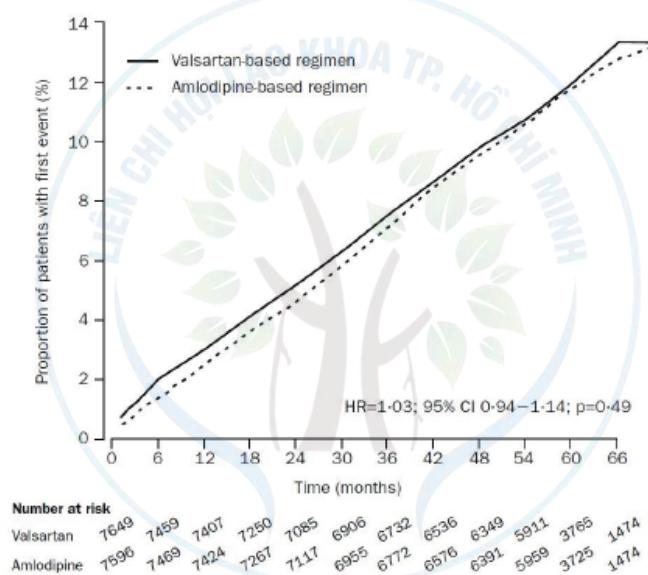
VALUE



Julius S et al. Lancet. June 2004;363.

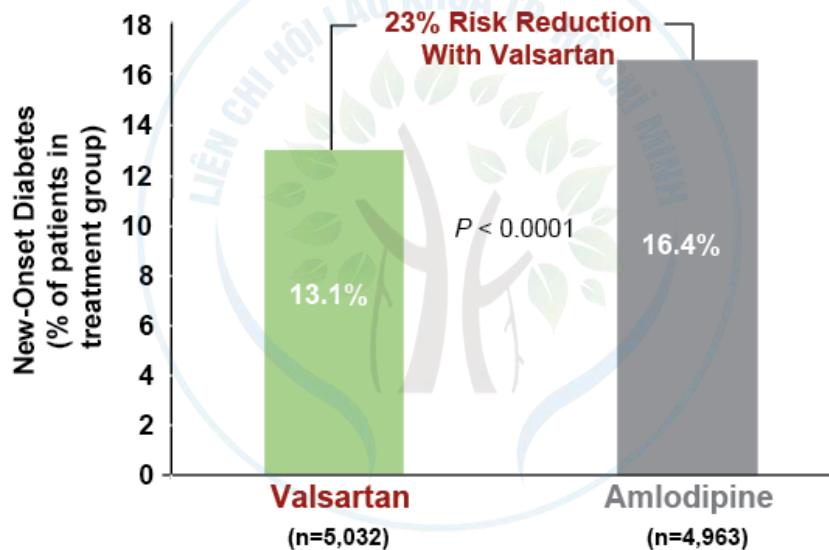
Tần suất dòn các biến cố thuộc TCĐG chính

VALUE



Julius S et al. Lancet. June 2004;363.

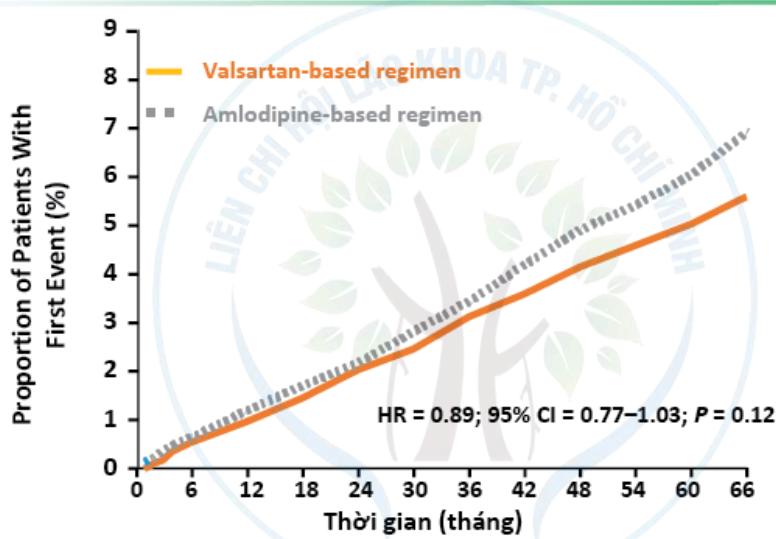
Valsartan giảm 23% nguy cơ ĐTD mới mắc



VALUE: Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

Julius S et al. Lancet. June 2004;363.

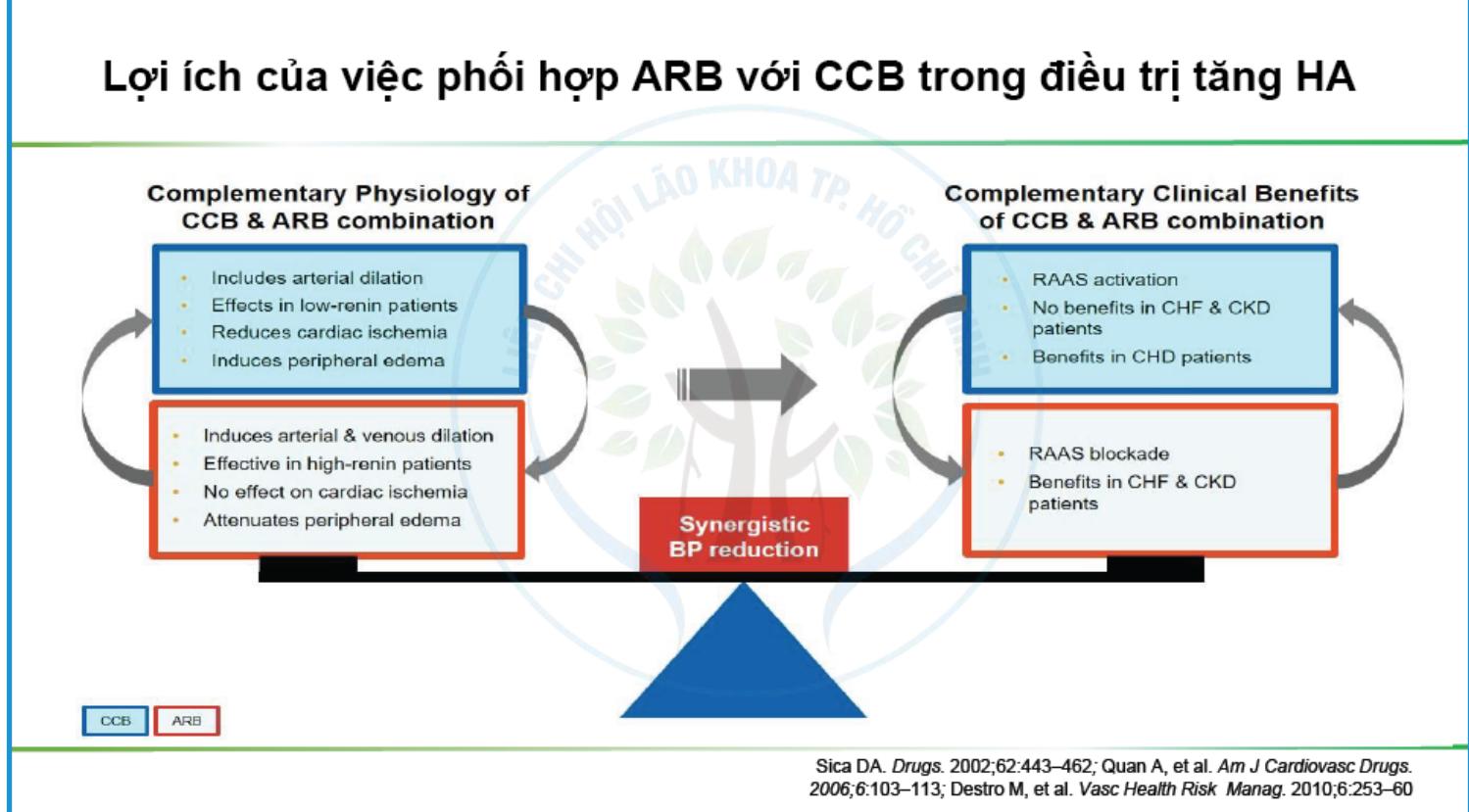
Valsartan giảm 11% nguy cơ suy tim mới mắc



VALUE: Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

Julius S et al. Lancet. June 2004;363.

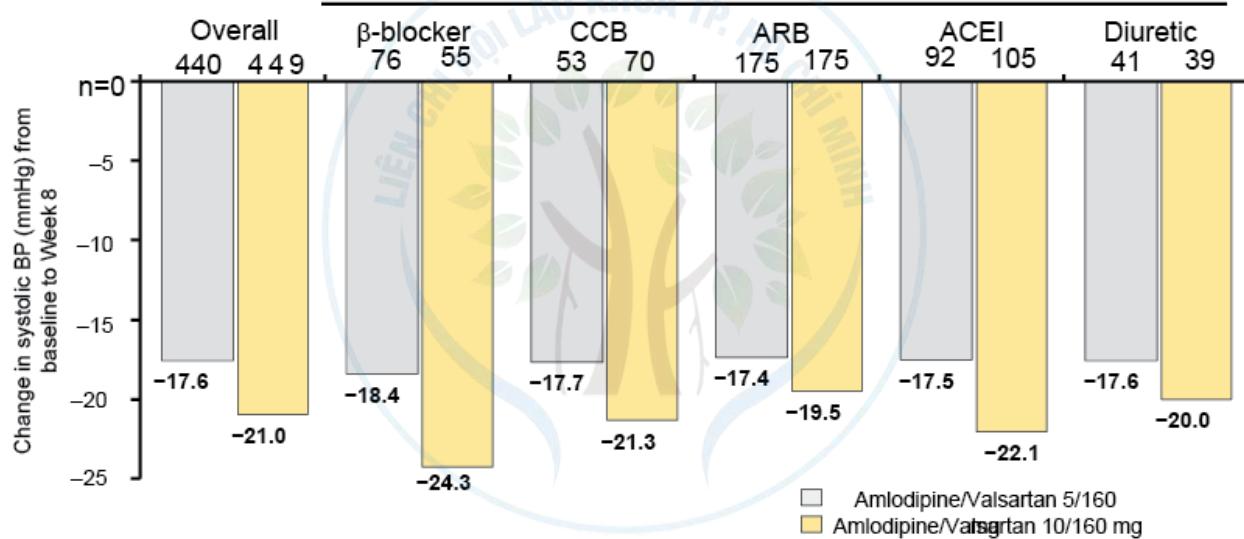
Lợi ích của việc phối hợp ARB với CCB trong điều trị tăng HA



HIỆU QUẢ HẠ THÊM HUYẾT ÁP SAU KHI CHUYỂN TỪ ĐƠN TRỊ SANG AMLODIPINE/VALSARTAN

EX-FAST STUDY

Antihypertensive class prior to randomization in the trial



Baseline BP: 150/91 mmHg

Randomized, double-blind, multinational parallel-group, 16-week study

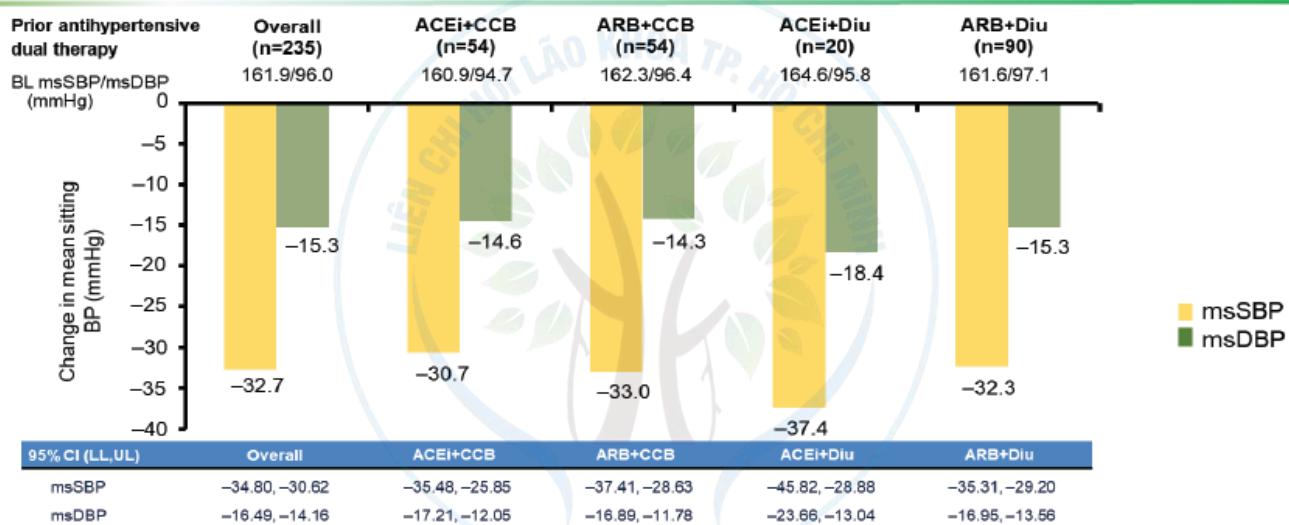
Allemann et al. J Clin Hypertens Vol.10, No.3, 2008

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023

LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

Valsartan/Amlodipine/HCTZ

HẠ THÊM HUYẾT ÁP SO VỚI ĐIỀU TRỊ PHÓI HỢP HAI THUỐC TRƯỚC ĐÓ

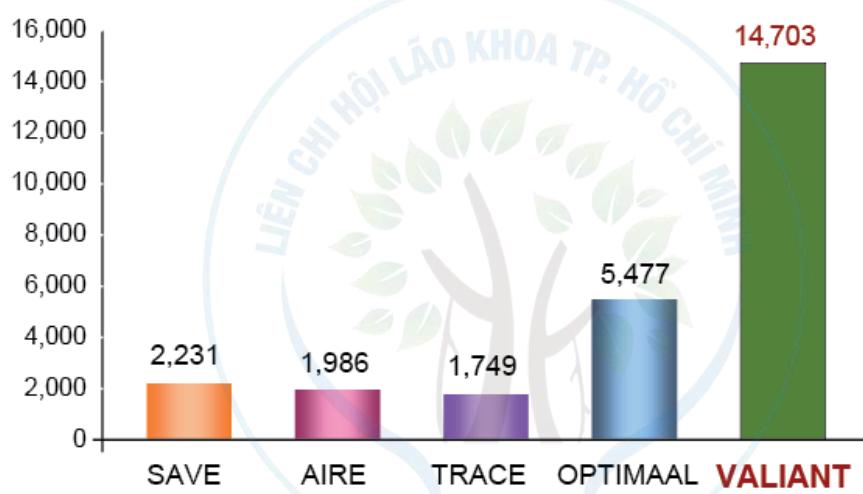


Post-hoc analysis. Baseline defined as prior to start of AML/VAL/HCT. End of study defined as Visit 3 (Week 26). Included only patients who did not take any antihypertensive medication during the observational period, in addition to AML/VAL/HCT, and did not switch to AML/VAL. No additional treatment prior to study entry was received.

AML/VAL/HCT: amlodipine+valsartan+hydrochlorothiazide combination; BP: blood pressure; BL msSBP/msDBP: Mean sitting systolic / diastolic blood pressure at baseline; ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blocker; CCB: Calcium channel blocker; Diu: Diuretic

Sison et al. Current Medical Research & Opinion Vol. 30, No. 10, 2014, 1937–1945

VALIANT: Nghiên cứu lớn nhất về bảo vệ tim ở 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.

Nghiên cứu VALIANT: Thiết kế



VALsartan In Acute myocardial iNfarCTion trial

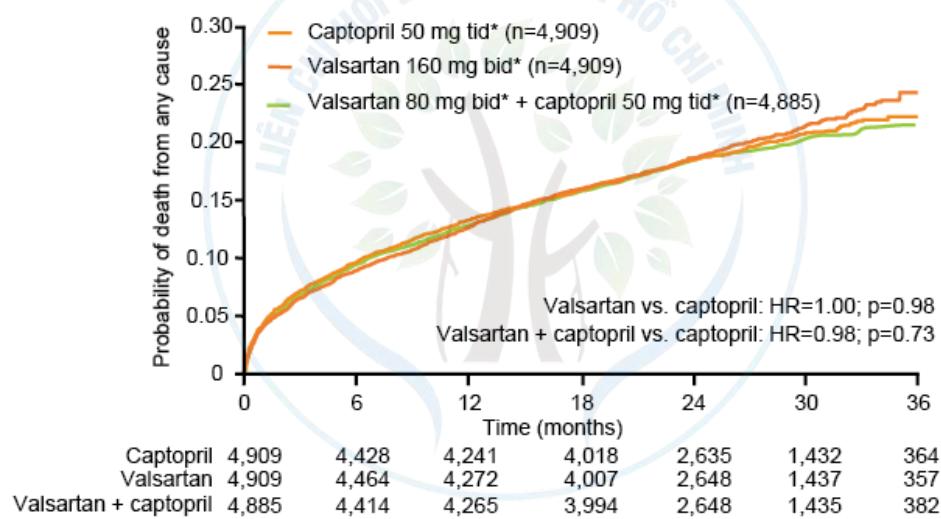
TNLS phân nhóm ngẫu nhiên, mù đồi, đa trung tâm, trên 14.703 bệnh nhân ≥ 18 tuổi,
NMCT cấp trong vòng 12h-10 ngày trước, có suy tim, RLCN thất trái

- Tiêu chí loại trừ:**
- Serum creatinine >2.5 mg/dL
 - DBP <100 mmHg
 - Không dung nạp với ARB hoặc ACE-I



VALIANT: valsartan is as effective as an ACEI in reducing all-cause mortality in patients post-MI

Results from a 24.7-month[#] study in 14,703 patients with MI within 10 days before randomization, CHF and/or LVSD



[#]Median follow-up; *titration to target dose. ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor;
 bid: twice daily; CHF: congestive heart failure; HR: hazard ratio; LVSD: left ventricular systolic dysfunction;
 MI: myocardial infarction; tid: three-times daily; VALIANT: VALsartan In Acute myocardial iNfarCTion

Pfeffer et al. N Engl J Med
 2003;349:1893-906

Nghiên cứu VALHeFT: Thiết kế



TNLS phân nhóm ngẫu nhiên, mù đói, đa trung tâm trên 5010 BN ≥ 18 tuổi,
NYHA II-IV, EF < 40%, siêu âm tim LVIDD/ BSA > 2.9cm/m²

Điều trị chuẩn, ổn định từ ≥ 2 tuần

UCMC (93%), lợi tiểu(86%)
digoxin (67%), chẹn β (35%)

Phân ngẫu nhiên

Valsartan 40 mg bid,
Lên đến 160 mg bid

Placebo

TCĐG chính:

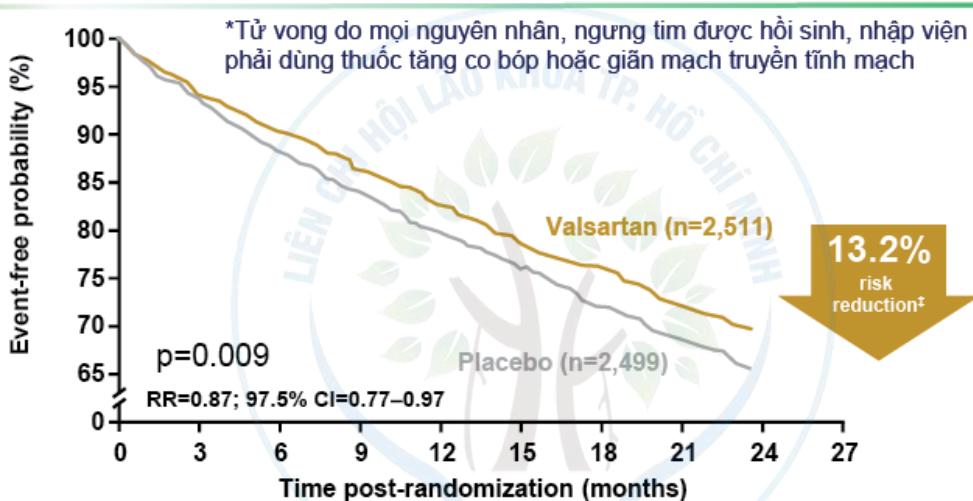
- 1) Tử vong do mọi nguyên nhân
- 2) Phối hợp các biến cố tử vong, ngưng tim được hồi sinh, nhập viện vì suy tim và suy tim phải điều trị bằng thuốc đường TM

EF = ejection fraction; NYHA = New York Heart Association

Val-HeFT: Valsartan in Heart Failure Trial

Cohn et al. N Engl J Med 2001;345:1667-75

Valsartan giảm có ý nghĩa phối hợp các biến cố*



*All-cause mortality, cardiac arrest with resuscitation, hospitalisation for worsening heart failure, or therapy with intravenous inotropes or vasodilators; Overall population shown
†: Randomised, double blind, parallel group trial

Val-HeFT: Valsartan in Heart Failure Trial

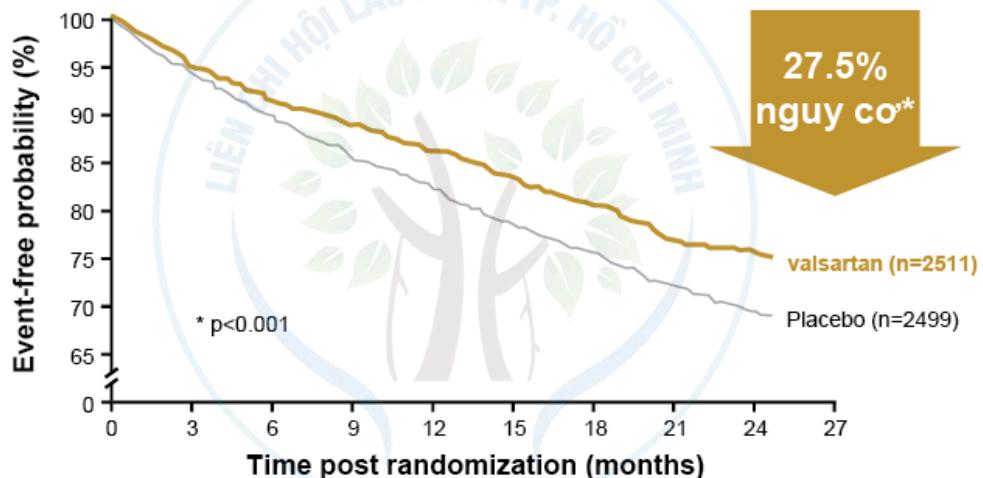
Cohn et al. N Engl J Med 2001;345:1667-75

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023

LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

Valsartan giảm có ý nghĩa nhập viện vì suy tim

Val-HeFT



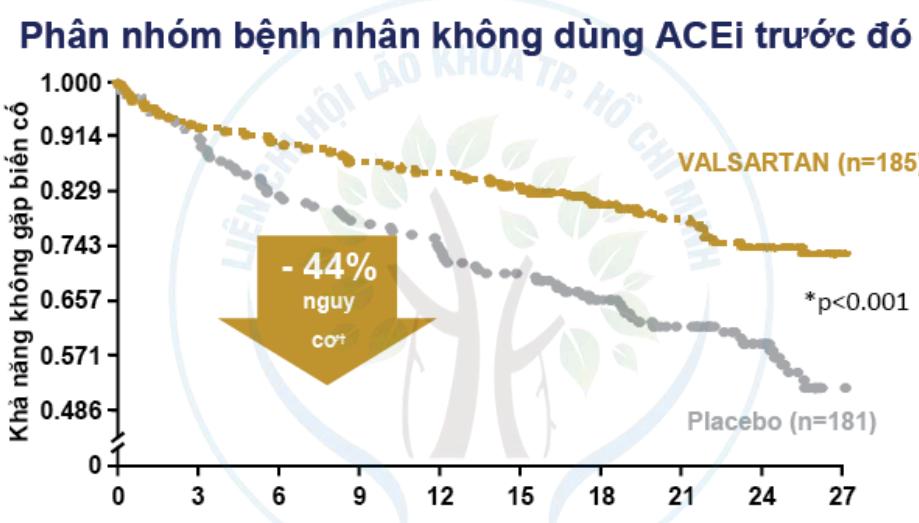
*p<0.001 Randomised, double blind, parallel group trial

Val-HeFT: [Valsartan in Heart Failure Trial](#)

Cohn et al. N Engl J Med 2001;345:1667-75

Valsartan giảm 44% tử vong và biến cố TM

Val-HeFT



*p<0.001 for morbidity/mortality; 33% relative risk (RR; p=0.017) for all-cause mortality

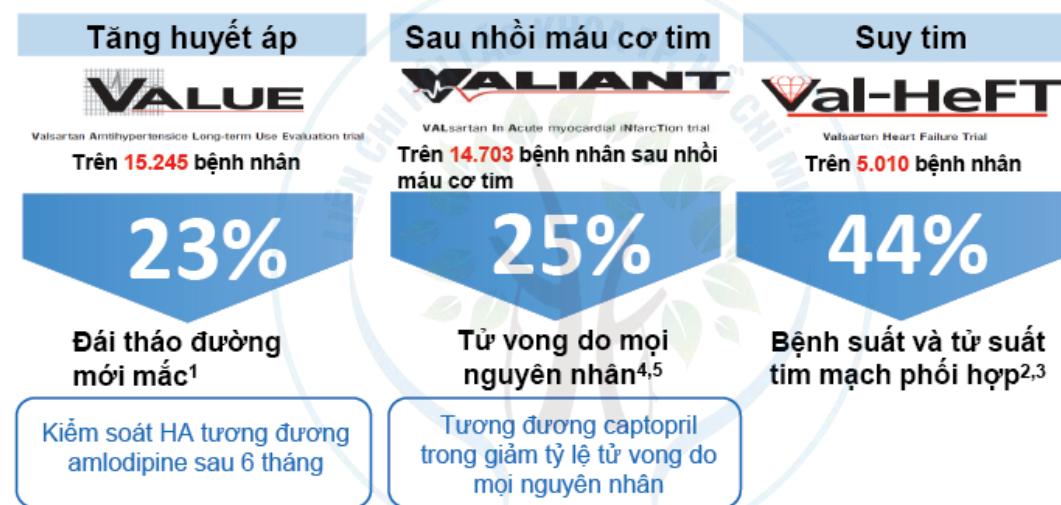
Val-HeFT: [Valsartan in Heart Failure Trial](#)

Cohn et al. N Engl J Med 2001;345:1667-75

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023

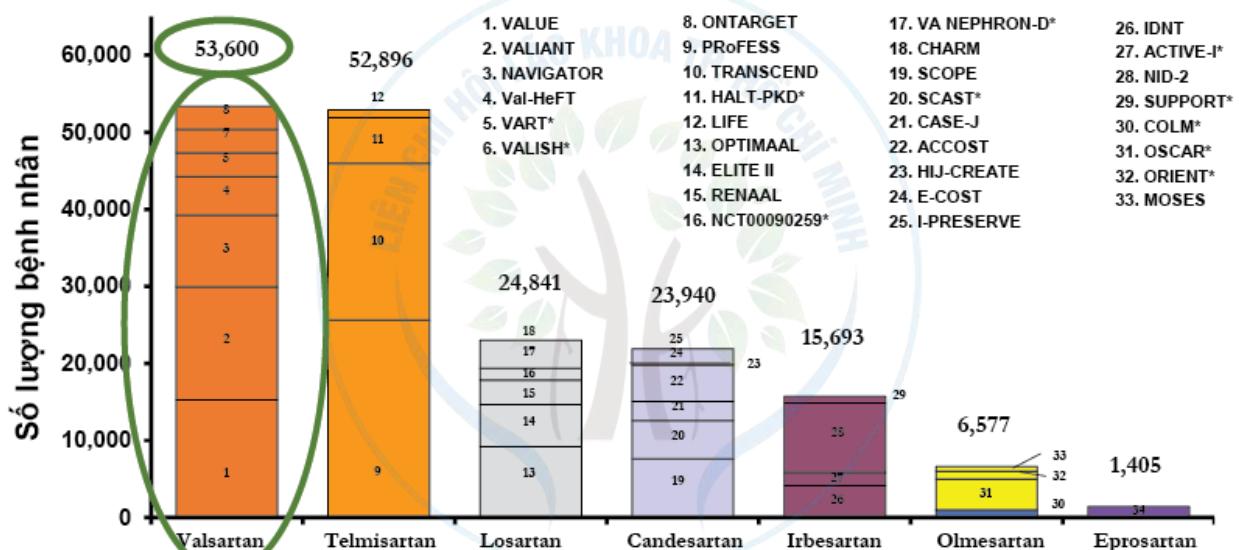
LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

Valsartan: Hiệu quả bảo vệ tim mạch được chứng minh



- Julius S, et al. Lancet 2004; 363: 2022-31;
- Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al; on behalf of the Val-HeFT Investigators.
- Pfeffer MA, McMurray J JV, Velazquez EJ, et al; N Engl J Med. 2003;349(20):1893-1906.
- Jugdutt BI. 2006;2(2):125-138.;
- Cohn JN, Tognoni G; N Engl J Med. 2001;345(23):1667-1675.

Valsartan: Chứng cứ bảo vệ tim mạch thuyết phục nhất trong nhóm ARB



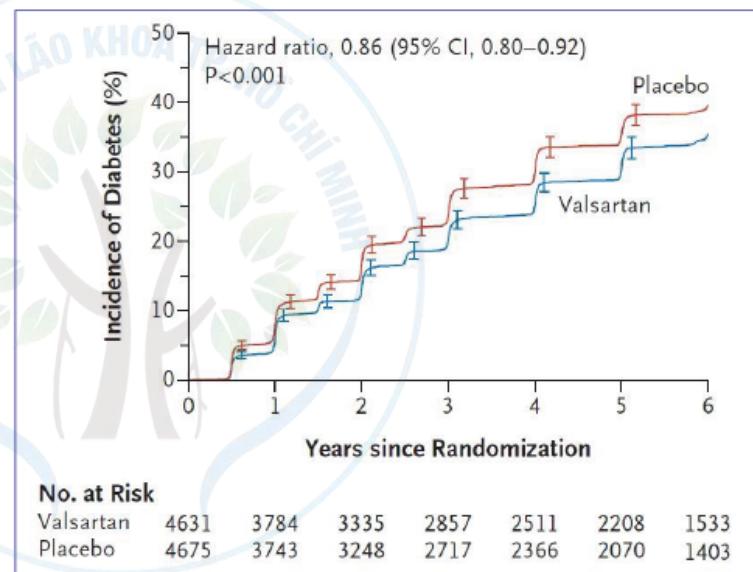
1. Julius S, et al. Lancet 2004; 363: 2022-31; 2. Pfeffer et al. 2003; 3. Califf et al 2008; 4. Cohn et al. 2001; 5. Mochizuki et al. 2007; 6. Nakayama et al. 2006; 7. NCT00151229; 8. ONTARGET Investigators 2008; 9. Yusuf et al 2008; 10. TRANSCEND Investigators 2008; 11. Papatheocharis et al. 2004; 20. http://clinicaltrials.gov (NCT00120003); 21. Oghara et al. 2008; 22. http://clinicaltrials.gov (NCT00108705); 23. Laufs et al. 2008; 24. Suzuki et al. 2005; 25. Massie et al. 2008; 26. Lewis et al. 2001; 27. http://clinicaltrials.gov (NCT00249795); 28. http://clinicaltrials.gov (NCT00535925); 29. http://clinicaltrials.gov (NCT00417222); 30. http://clinicaltrials.gov (NCT00454662); 31. http://clinicaltrials.gov (NCT00134160); 32. http://clinicaltrials.gov (NCT00141453); 33. Schrader et al. 2005

Ngăn ngừa ĐTD mới mắc: Nghiên cứu NAVIGATOR

TNLS phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi.

9306 người có bệnh tim mạch hoặc nhiều YTNC tim mạch và có rối loạn dung nạp glucose.

Can thiệp: Valsartan hoặc placebo.



The NAVIGATOR Study Group. N Engl J Med 2010;362:1477-90.

Các thuốc nhóm ARB giảm biến cố thận ở bệnh nhân ĐTD

Trial	Quần thể BN	Thuốc hạ HA	N	Kết cục chính	Kết quả chính
MARVAL	Type 2 diabetes with MA	Valsartan/ amlodipine	332	% change in UAER from BL to 24 wk	UAER at 24 wk was reduced by 44% with valsartan and 8% with amlodipine ($P<0.001$); valsartan significantly reversed MA to normal albuminuria
IDNT	Hypertension with diabetic nephropathy	Irbesartan/amlodipine /placebo	1715	Composite of doubling of BL Cr conc, development of end-stage renal disease or all-cause mortality	Irbesartan significantly reduced primary composite end point by 20% compared to placebo ($P=0.02$) and by 23% compared to amlodipine ($P=0.006$)
IRMA-2	Type 2 diabetes with MA	Irbesartan/ placebo	590	Time to onset of diabetic nephropathy	Irbesartan reduced risk of primary end point (hazard ratio 0.30; 95% CI: 0.14–0.61; $P<0.001$ for 150 mg irbesartan; hazard ratio 0.61; 95% CI: 0.34–1.08; $P=0.08$ for 300 mg irbesartan)
RENAAL	Type 2 diabetes with nephropathy	Losartan/ placebo	1513	Composite of doubling of BL Cr conc, development of end-stage renal disease or all-cause mortality	Losartan significantly reduced the composite end point by 16% ($P=0.02$), but not death

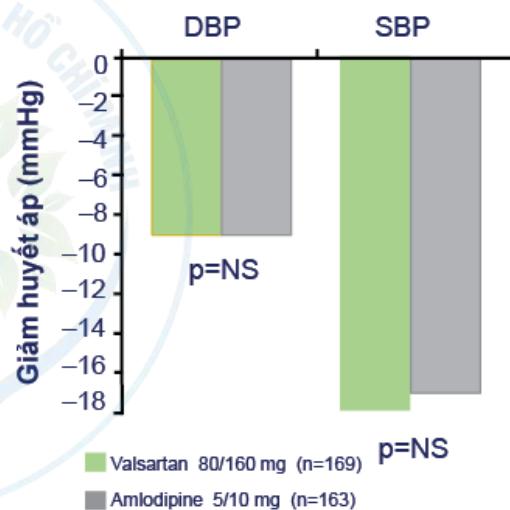
Sharma AM Hypertension 2004;44:12-19

Nghiên cứu MARVAL

(MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan)

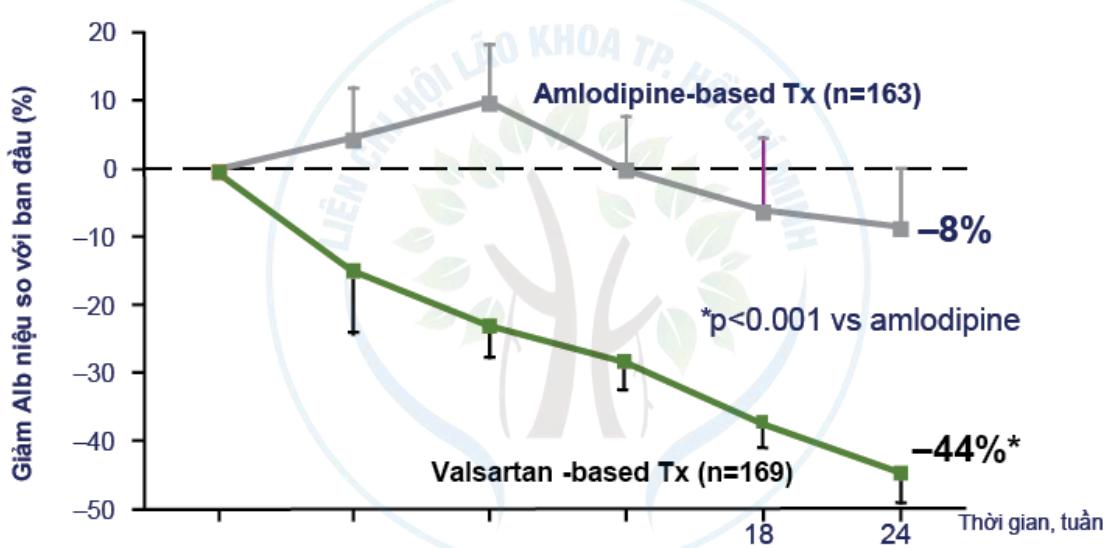
- TNLS phân nhóm ngẫu nhiên, mù dối, đa trung tâm, kéo dài 24 tuần.
- Đối tượng: 332 bệnh nhân **ĐTĐ** **týp 2**, tuổi 35-75, có albumin niệu vi lượng, có hoặc không có tăng HA.
- Can thiệp: Valsartan 80-160 mg/ngày hoặc amlodipine 5-10 mg/ngày.
- Huyết áp mục tiêu ở 2 nhóm <135/85 mmHg.
- Tiêu chí chính: tỉ lệ % thay đổi của mức bài xuất albumin trong nước tiểu.

Thay đổi HA so với ban đầu (nhóm BN THA) vào tuần 24



Viberti et al. Circulation 2002;106:672-8

MARVAL: Valsartan giảm bài xuất albumin/nước tiểu độc lập với tác dụng hạ HA

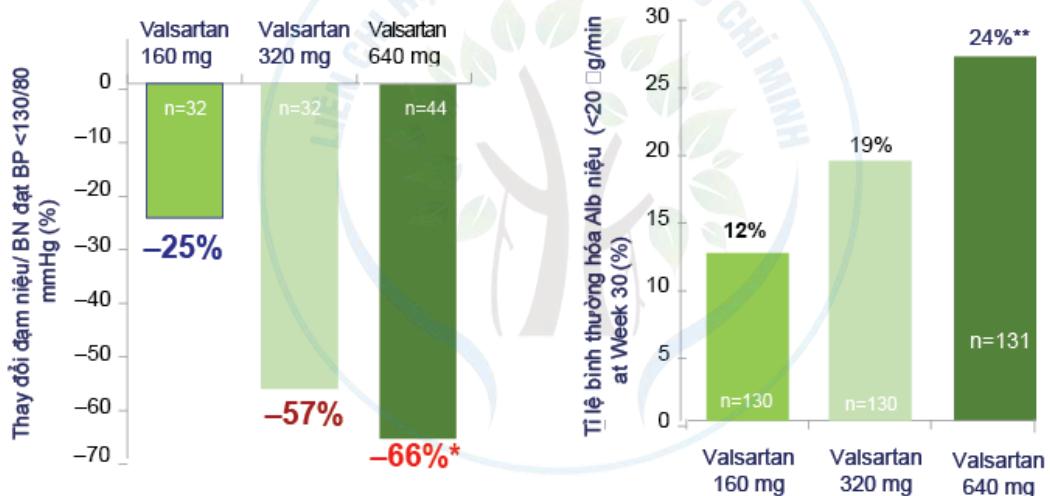


Viberti et al. Circulation 2002;106:672-8

Nghiên cứu DROP

(Diovan Reduction Of Proteinuria)

391 bệnh nhân tăng HA, ĐTDĐ тип 2, có đạm niệu†

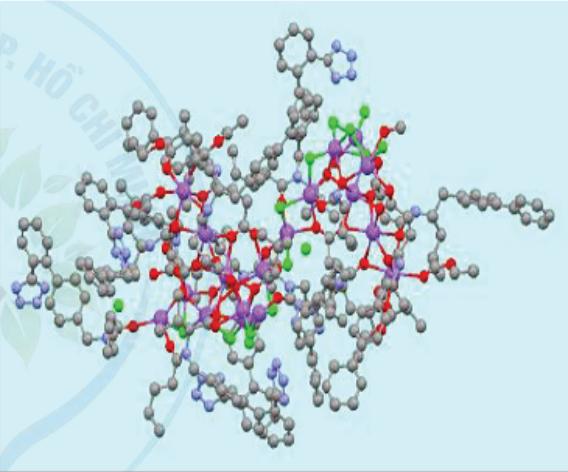


*p<0.05 vs 160 mg; **p=0.021 vs. 160 mg; †UAER 20–700 µg/min; #Overall study population UAER = urinary albumin excretion rate

Hollenberg NK, et al. J Hypertens 2007;25:1921–6

ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor) vừa ức chế neprilysin vừa chẹn thụ thể AT₁

- LCZ696 là một phức hợp muối gồm hai nửa (với tỉ lệ mol 1:1) đều có hoạt tính:^{2,3}
 - Sacubitril** (AHU377) – một tiền chất; được chuyển hóa tiếp thành chất ức chế neprilysin LBQ657, và
 - Valsartan** – thuốc chẹn thụ thể AT₁



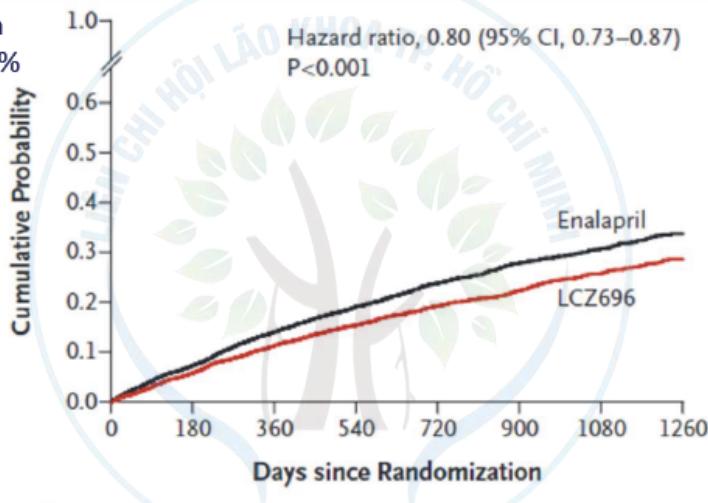
Cấu trúc 3D của LCZ696²

ARNI=angiotensin receptor neprilysin inhibitor;
 AT₁=angiotensin II type 1

1. Bloch, Basile. J Clin Hypertens 2010;12:809–12; 2. Gu et al. J Clin Pharmacol 2010;50:401–14; 3. Langenickel & Dole. Drug Discov Today: Ther Strateg 2012;9:e131–9

PARADIGM-HF: Cardiovascular Death or Heart Failure Hospitalization (Primary Endpoint)

8442 bệnh nhân suy tim NYHA II-IV với LVEF ≤40%



From *The New England Journal of Medicine*, John J.V. McMurray, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure, 371:993–1004 Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

KẾT LUẬN

1. Nhóm ARB, đặc biệt là valsartan, có lợi ích được chứng minh xuyên suốt trong chuỗi bệnh lý tim mạch - thận:
 - Điều trị tăng HA
 - Bảo vệ tim mạch sau NMCT
 - Điều trị suy tim mạn
 - Bảo vệ thận ở người bệnh đái tháo đường
2. Chẹn thụ thể AT₁ bởi valsartan đồng thời với ức chế neprilysin bởi sacubitril: bước ngoặt trong điều trị suy tim mạn với PSTM giảm.