

Đặc tính chống oxi hóa của Zofenopril và ứng dụng trên bệnh nhân Tăng huyết áp

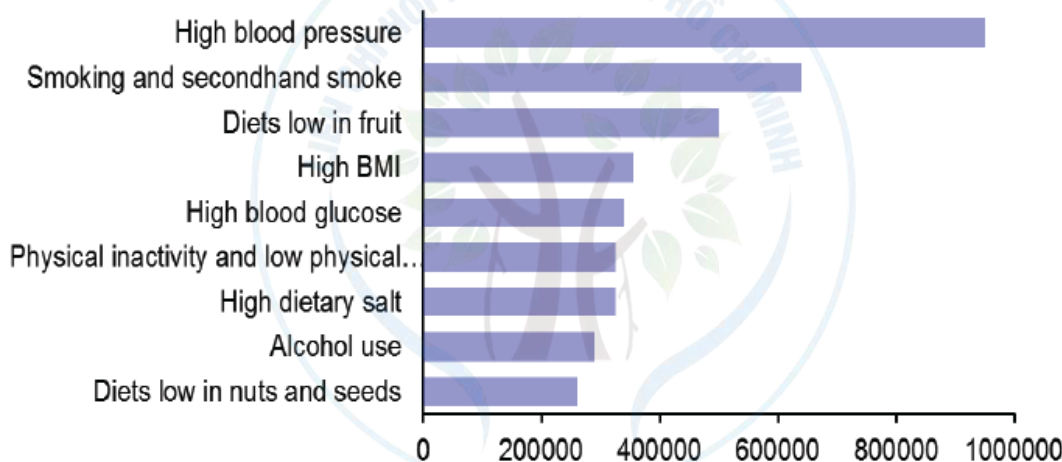
BS CKI. Trần Thanh Tuấn

Khoa nội tim mạch – Trung tâm tim mạch – Bệnh viện Chợ Rẫy

Tài liệu dành cho cán bộ y tế

VN-ZOF-042023-002

Tăng huyết áp là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu

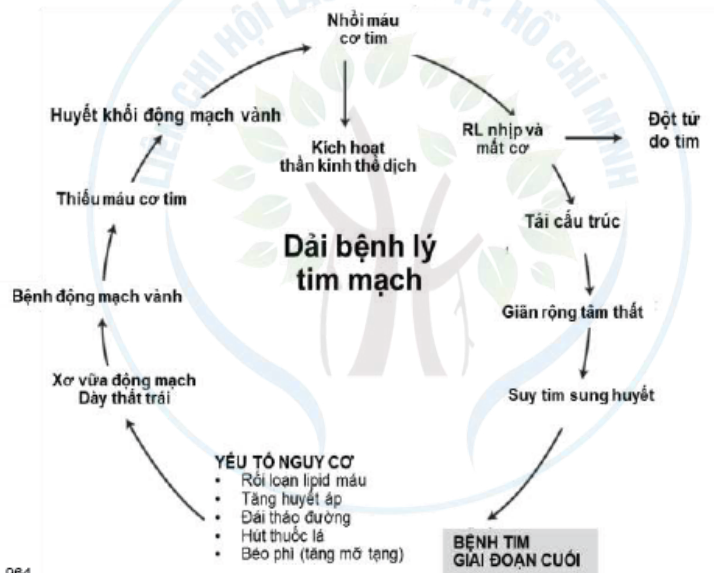


1. Ezzati M, Riboli E. N Engl J Med. 2013;369:954-964.

2. Poulter et al. Lancet. 2015;386(9995):801-812.

3. Dzau V, Braunwald E. Am Heart J 1991; 121: 1244-1263

Tăng huyết áp là khởi đầu chuỗi bệnh lý tim mạch



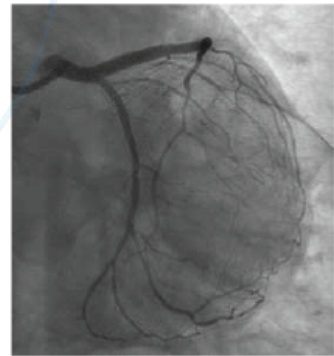
1. Ezzati M, Riboli E. N Engl J Med. 2013;369:954-964.
2. Poulter et al. Lancet. 2015;386(9995):801-812.
3. Dzau V, Braunwald E. Am Heart J 1981; 121: 1244-1283

Bệnh án lâm sàng

- Bệnh nhân nam, Đào Quốc M. sinh năm 1978
- Địa chỉ : Phú Quốc, Kiên Giang
- Tiền sử:
 - Hay ăn mặn, hút thuốc lá và sử dụng rượu bia thỉnh thoảng
 - Cách nhập viện 3 năm phát hiện tăng huyết áp nhưng không điều trị
 - Chưa từng ghi nhận đái tháo đường.

Bệnh án lâm sàng

- Tiền sử:
 - Cách nhập viện 2 năm, bệnh nhân bị đau ngực và được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp vùng trước vách. Bệnh nhân được chụp mạch vành và được đặt stent vào nhánh LAD1 và sau đó tiếp tục được đặt stent vào RCA III.
 - Bệnh nhân uống thuốc và tái khám đều tại BV Đại Học Y Dược.



Bệnh án lâm sàng

- Tiền sử:
 - Toa gần nhất bệnh nhân đang sử dụng:
 - Zofenopril 30mg 1 viên,
 - Amlodipin 5mg 1 viên,
 - Metoprolol succinate 50mg 1 viên,
 - Clopidogel 75mg 1 viên,
 - Rosuvastatin 20mg 1 viên.

Bệnh án lâm sàng

- Bệnh nhân tái khám theo lịch hẹn
- Trong thời gian theo dõi tại nhà, bệnh nhân không đau ngực, không mệt mỏi, không khó thở. Huyết áp theo dõi tại nhà giao động từ 120 – 130 mmHg/ 70 – 80 mmHg.
- Khám : tỉnh táo, mạch 80 lần/phút, huyết áp 130/70 mmHg
- Khám các cơ quan không ghi nhận bất thường

Bệnh án lâm sàng



- **Siêu âm tim:**
 - Buồng tim không dẫn, thành không dày
 - Giảm động vách liên thất
 - Chức năng co bóp thất trái (EF) : 52%
 - Rối loạn chức năng tâm trương độ I

Bệnh án lâm sàng

Tiếp nhận và điều trị

Chẩn đoán	Điều trị
Tăng huyết áp	Zofenopril 30mg 1 viên uống Amlodipine 5mg 1 viên uống
Nhồi máu cơ tim cũ thành trước đã đặt stent LAD I	Metoprolol Succinate 50mg 1 viên uống Clopidogel 75mg 1 viên uống Rosuvastatin 20mg 1 viên uống

Mục tiêu kiểm soát huyết áp tích cực theo từng đối tượng bệnh nhân

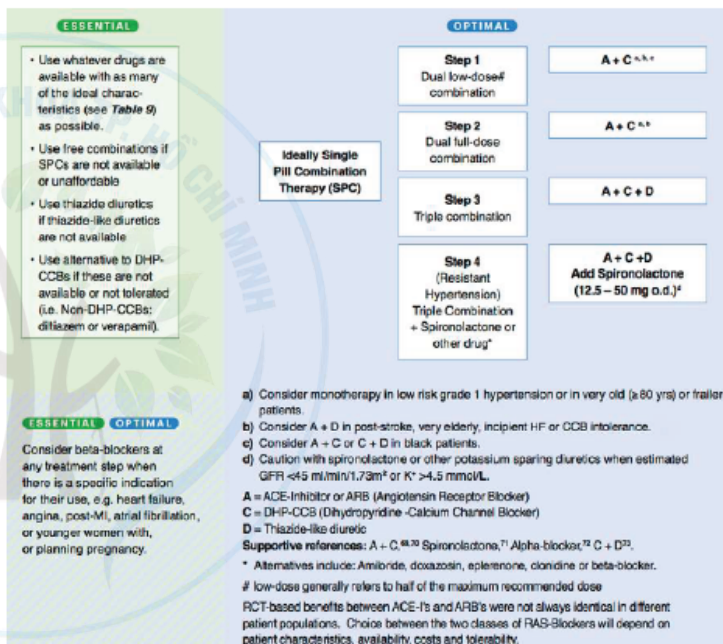
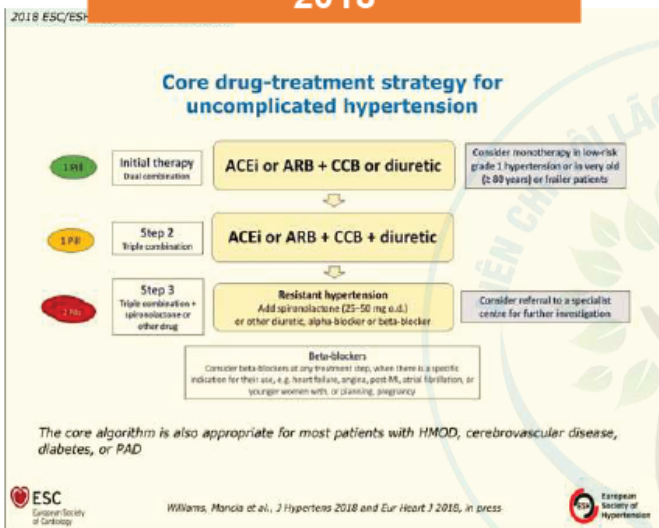
Nhóm tuổi	Ranh giới đích điều trị HHTT (mmHg)					Ranh giới đích điều trị HATTr (mmHg)
	THA chung	THA+ĐTĐ	THA+Bệnh thận mạn	THA+BMV	Đột quy, TIA	
18-64 tuổi	120 - <130 nếu dung nạp	120 - <130 nếu dung nạp	130 - <140 nếu dung nạp	120 - <130 nếu dung nạp	120 - <130 nếu dung nạp	70 - <80
≥ 65 tuổi	130 - <140 nếu dung nạp	130 - <140 nếu dung nạp	130 - <140 nếu dung nạp	130 - <140 nếu dung nạp	130 - <140 nếu dung nạp	70 - <80
Ranh giới đích điều trị HHTTr	70 - <80	70 - <80	70 - <80	70 - <80	70 - <80	

Hầu hết bệnh nhân 18-65 tuổi (trừ Bn mắc kèm Bệnh thận mạn) cần điều trị để đạt huyết áp mục tiêu 120-130/70-79 mmHg

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

THA Châu Âu - ESC/ESH 2018

THA Mỹ - AHA/ISH 2020



Chú thích:
THA : Tăng huyết áp
ESC/ESH: Hội tim mạch Châu Âu/ Hội tăng huyết áp Châu Âu
AHA/ISH: Hội tim mạch Hoa Kỳ/ Hội tăng huyết áp quốc tế

1. ESC guidelines 2018, Williams B, et al. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.

Điều trị Tăng huyết áp theo các khuyến cáo

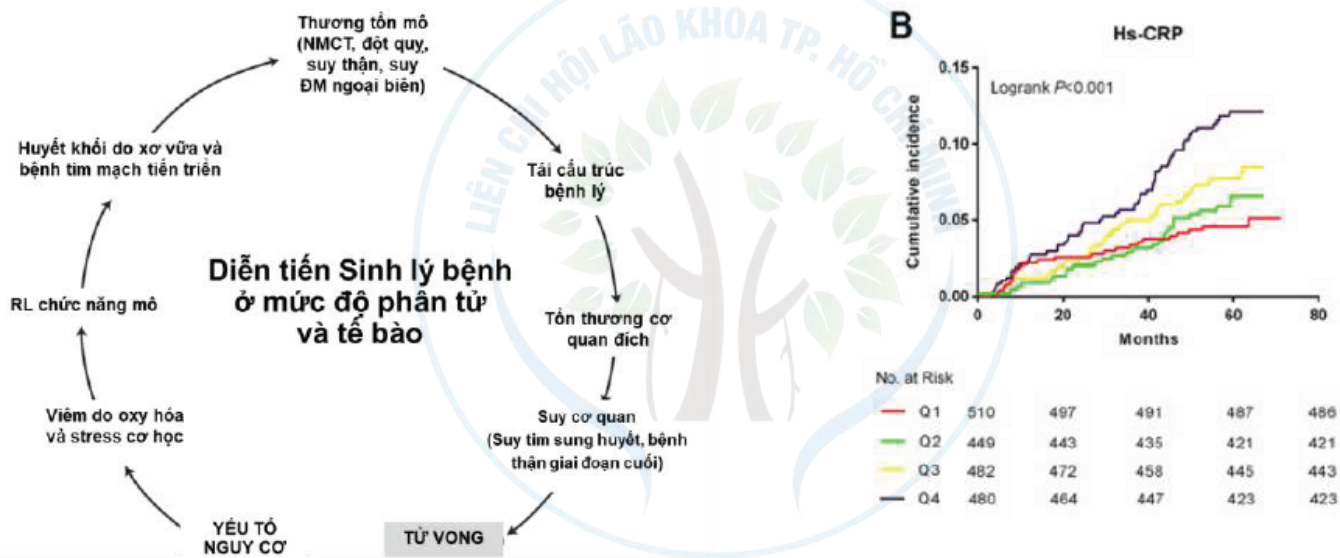
ỨC CHẾ MEN CHUYỂN (UCMC), ỨC CHẾ THỤ THỂ (UCTT), CHẶN BETA, CHẶN CALCI, LỢI TIỂU là 5 nhóm thuốc nền tảng^{1,2,3}

Hội TM Châu Âu¹ (ESC 2018)	<p>☐ Phối hợp dùng UCMC, UCTT, Lợi tiểu, Chẹn calci đầu tay nhưng... khuyến cáo dùng chẹn Beta điều trị THA khi có kèm chỉ định : Suy tim – Đau thắt ngực – Sau Nhồi máu cơ tim – Kiểm soát nhịp ...</p>
Hội TM Hoa Kỳ² (AHA/ISH 2020)	<p>☐ Các thuốc UCMC, UCTT, Chẹn calci được khuyến cáo đầu tay. ☐ Khuyến cáo dùng chẹn Beta điều trị THA bất cứ khi nào có kèm chỉ định : Suy tim – Đau thắt ngực – Sau Nhồi máu cơ tim – Kiểm soát nhịp ...</p>
Hội TM Việt Nam³ (VNHA 2018)	<p>☐ Khuyến cáo kết hợp thuốc cho hầu hết bệnh trong điều trị ban đầu, ưu tiên UCMC hoặc UCTT với Chẹn Calci hoặc Lợi tiểu. Các kết hợp khác trong 5 nhóm chính có thể dùng. ☐ Chẹn Beta kết hợp các nhóm thuốc chính khác khi có tình trạng LS đặc biệt như: Suy tim – Đau thắt ngực – Sau Nhồi máu cơ tim – Kiểm soát tần số nhịp ...</p>

1. ESC guidelines 2018, Williams B, et al. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.
2. Hypertension. 2020;75:1334-1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

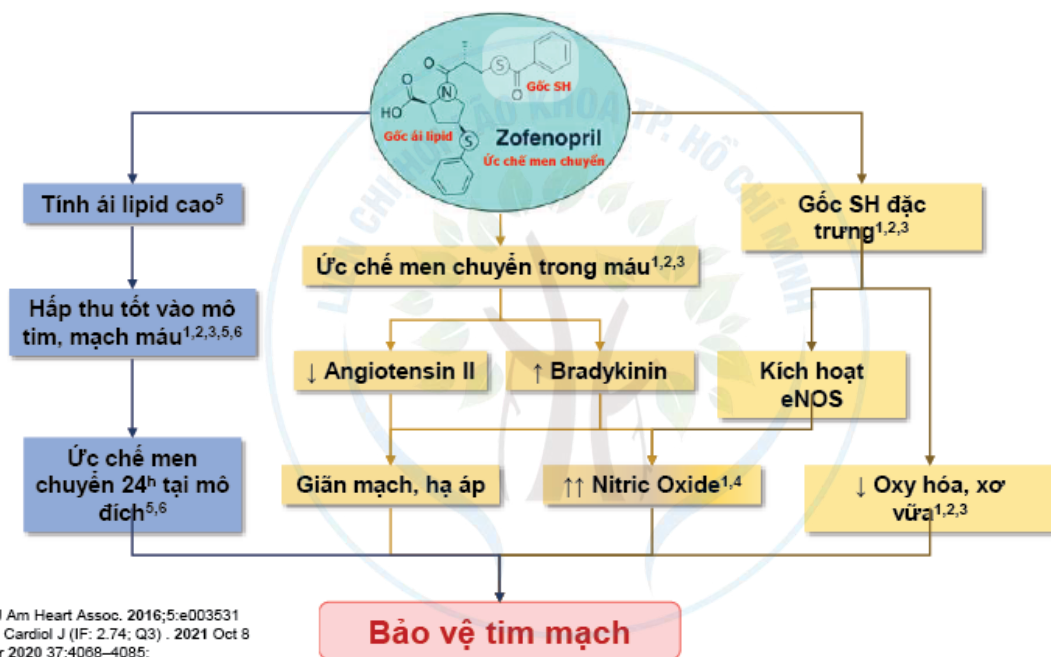


Viêm với biến cố tim mạch



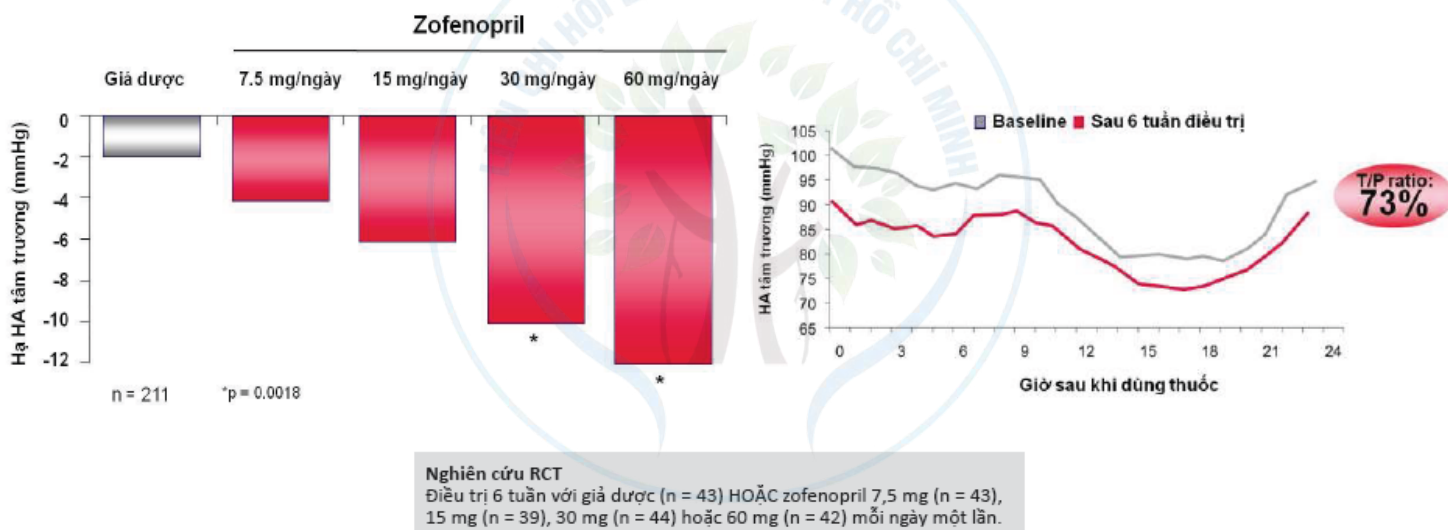
Circulation. 2006;114:2850-2870

Yingzhi Chong et al, Int Heart J Advance Publication 2019, 81



1. Donnarumma, et al, J Am Heart Assoc. 2016;5:e003531
2. Borghi, Mancia et al, Cardiol J (IF: 2.74; Q3) . 2021 Oct 8
3. Borghi et al, Adv Ther 2020 37:4068–4085;
4. Scribner A. W. et al.; Eur J Pharmacol. 2003; 482: 95-99
5. Subissi A. et al.; Cardiovasc Drug Rev. 1999; 17: 115-133
6. Cushman D.W. Et al; Br. J. Clin. Pharmacol. 1989; 28: 115S-131S

Hiệu quả hạ áp



Malacco E. et al.; Clin Drug Invest. 2002; 22 (1): 9-15

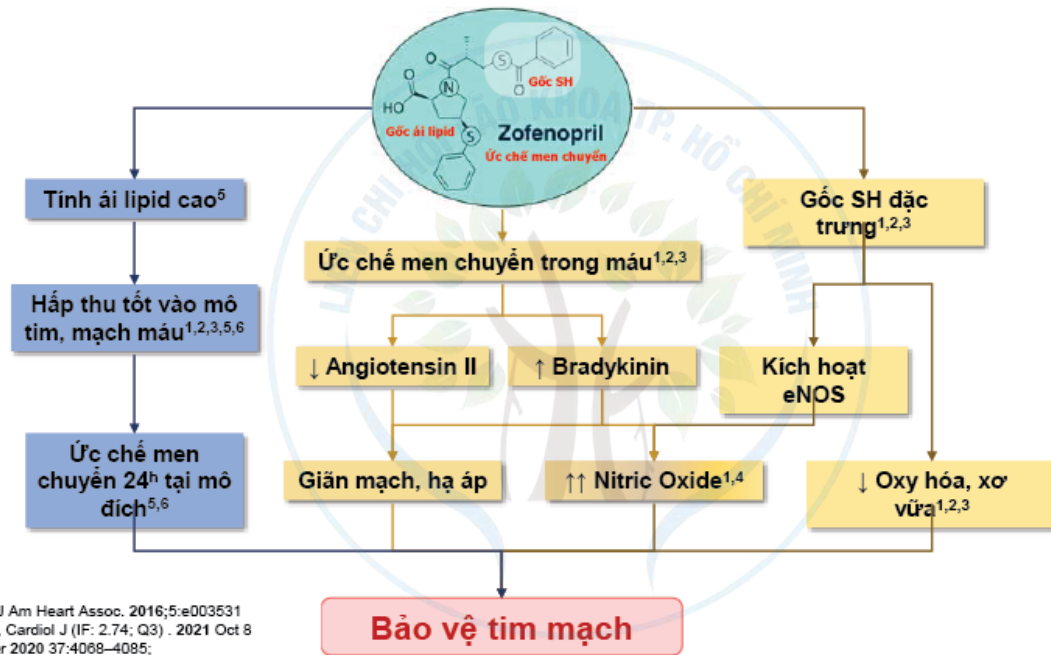
Hiệu quả hạ áp

Bệnh nhân Tăng huyết áp	Khả năng hạ áp của Zofenopril 30-60mg OD	Kết quả (n = 1659)	RCTs chứng cứ
Nhẹ - Trung bình ≥75 tuổi	Tương đương Amlodipine 5 -10 mg OD	P ns, n = 303	Farsang C. 2007 ¹
Nhẹ - Trung bình ≤65 tuổi	Tương đương Lisinopril 10-20mg OD	P ns, n = 181	Malacco. 2005 ²
Nhẹ - Trung bình	Tương đương Candesartan 8-16 mg OD	P ns, n = 236	Leonetti. 2006 ³
Nhẹ - Trung bình ≤75 tuổi	Tốt hơn Enalapril 20 - 40 mg OD	$\Delta = -3,3 / 2,4$ mmHg (SBP/DBP) P <0,04, n = 308 (sau 2 tuần)	Mallion. 2007 ⁴
Nhẹ - Trung bình	Tốt hơn Losartan 50-100 mg OD	$\Delta = -3,4 / 2,3$ mmHg (SBP/DBP) P <0,01, n = 327	Narkiewicz. 2007 ⁵
Nhẹ - Trung bình ≤75 tuổi	Tốt hơn Atenolol 50 -100 mg OD	$\Delta = -2,5 / 1,7$ mmHg (SBP/DBP) P <0,05, n = 304	Nilsson. 2007 ⁶

1. Farsang C. Blood Press. 2007;16(Suppl. 2):19-24
2. Malacco E, et al. Clin Drug Invest. 2005;25(3):175-182.
3. Leonetti G, et al. Blood Press 2006;15(Suppl. 1):18-26.

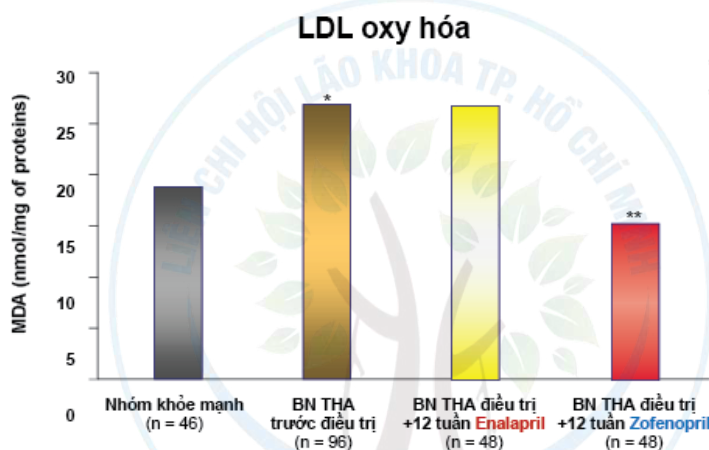
4. Mallion JM, et al. Blood Press 2007;16(Suppl. 2):13-18
5. Narkiewicz K. Blood Press. 2007;16 (Suppl. 2):7-12.
6. Nilsson P. Blood Press. 2007;16(Suppl. 2):25-30.

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



1. Donnarumma, et al, J Am Heart Assoc. 2016;5:e003531
2. Borghi, Mancia et al, Cardiol J (IF: 2.74; Q3) . 2021 Oct 8
3. Borghi et al, Adv Ther 2020 37:4068–4085;
4. Scribner A. W. et al.; Eur J Pharmacol. 2003; 482: 95-99
5. Subissi A. et al.; Cardiovasc Drug Rev. 1999; 17: 115-133
6. Cushman D.W. Et al; Br. J. Clin. Pharmacol. 1989; 28: 115S-131S

Sự giảm LDL oxy hoá của Zofenopril với các thuốc khác

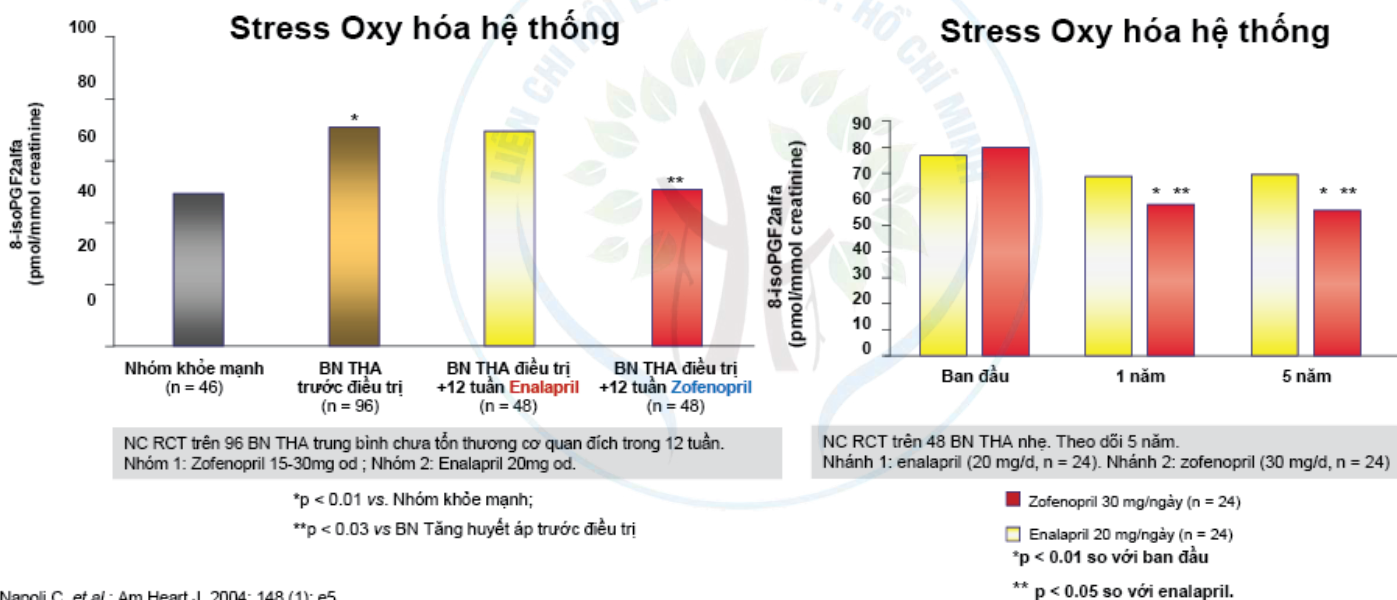


*p < 0.05 so với nhóm chứng khỏe mạnh;
**p < 0.05 so với bệnh nhân Tăng huyết áp trước điều trị

NC RCT trên 96 BN THA trung bình chưa tổn thương cơ quan đích trong 12 tuần.
Nhóm 1: Zofenopril 15-30mg od; Nhóm 2: Enalapril 20mg od.

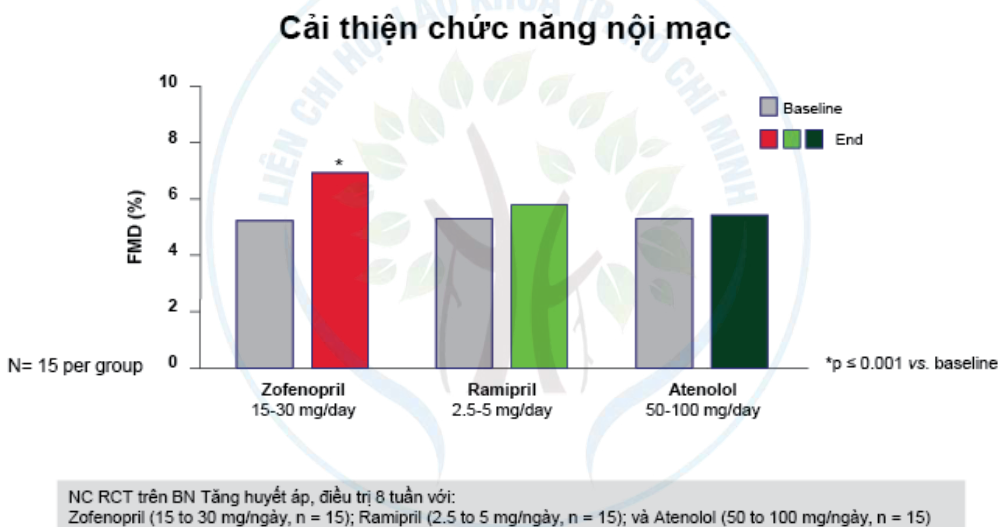
MDA : malondialdehyde modified LDL (MDA-LDL),
Adapted from Napoli C. et al.; Am Heart J. 2004; 148 (1): e5.

Sự giảm stress oxy hoá hệ thống của Zofenopril với các thuốc khác



Napoli C. et al.; Am Heart J. 2004; 148 (1): e5.

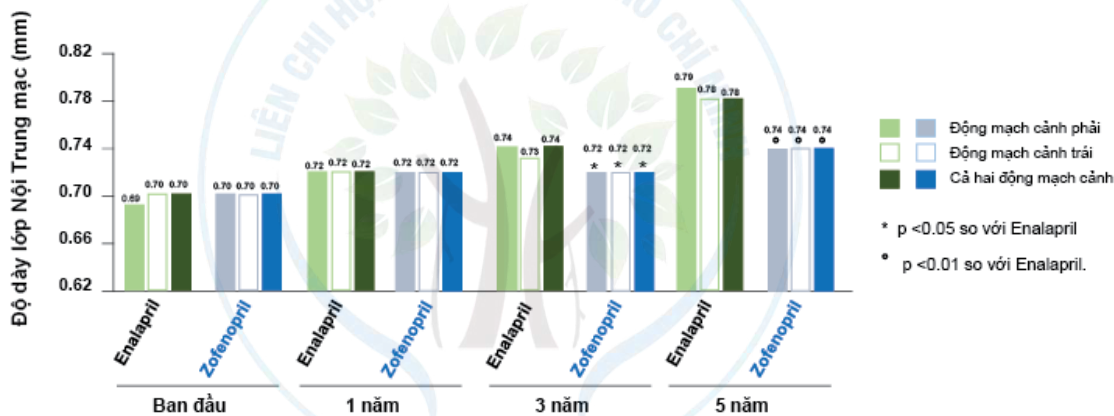
Sự cải thiện chức năng nội mạc của Zofenopril với các thuốc khác



Fratta Pasini A. et al.; Am J Hypertens. 2007; 20 (4): 443-50

Sự thay đổi độ dày lớp nội trung mạch động mạch cảnh với các ACEi

Độ dày lớp nội trung mạch động mạch cảnh (intima-media thickness)

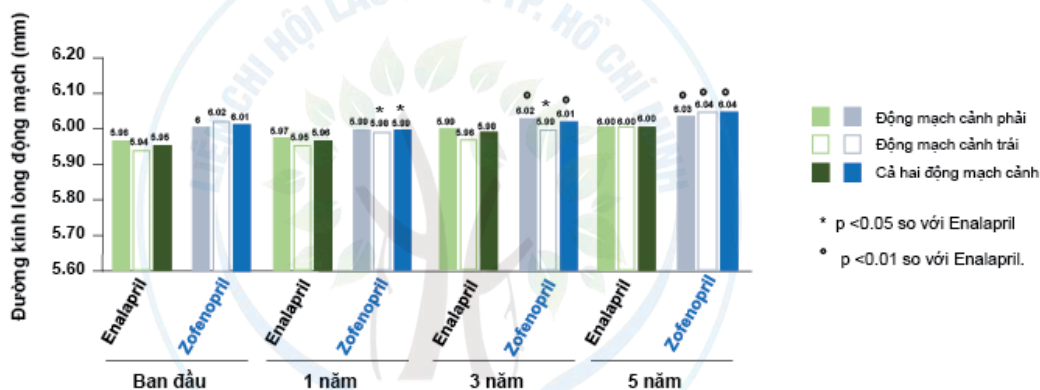


NC RCT trên 48 BN Tăng huyết áp nhẹ không yếu tố nguy cơ tim mạch xơ vữa khác.
Nhánh 1: Enalapril (20 mg/d, n = 24); Nhánh 2: Zofenopril (30 mg/d, n = 24);
Thời gian theo dõi 5 năm.

Napoli C. et al.; Am Heart J. 2008; 156 (6): 1154.e1-8

Sự thay đổi đường kính lòng động mạch cảnh với các ACEi

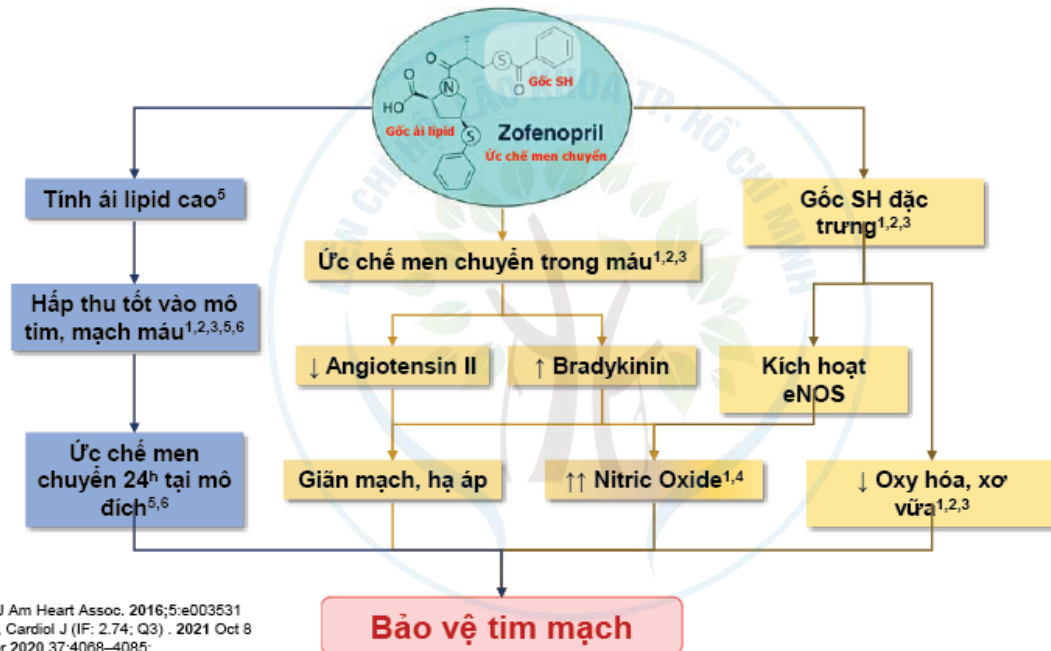
Đường kính lòng động mạch cảnh



NC RCT trên 48 BN Tăng huyết áp nhẹ không yếu tố nguy cơ tim mạch xơ vữa khác.
Nhánh 1: Enalapril (20 mg/d, n = 24); Nhánh 2: Zofenopril (30 mg/d, n = 24);
Thời gian theo dõi 5 năm.

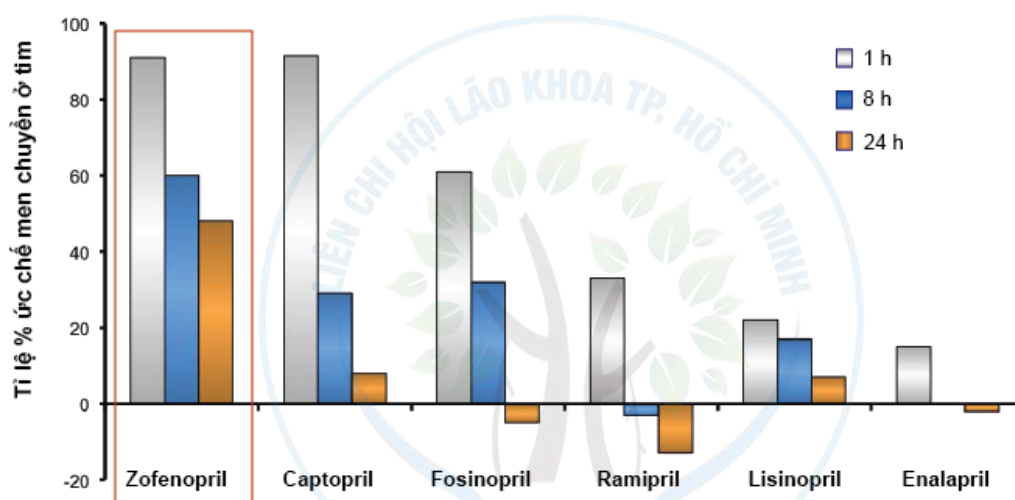
Napoli C. et al.; Am Heart J. 2008; 156 (6): 1154.e1-8

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



1. Donnarumma, et al, J Am Heart Assoc. 2016;5:e003531
2. Borghi, Mancia et al, Cardiol J (IF: 2.74; Q3) . 2021 Oct 8
3. Borghi et al, Adv Ther 2020 37:4069–4085;
4. Scribner A. W. et al.; Eur J Pharmacol. 2003; 482: 95-99
5. Subissi A. et al.; Cardiovasc Drug Rev. 1999; 17: 115-133
6. Cushman D.W. Et al; Br. J. Clin. Pharmacol. 1989; 28: 115S-131S

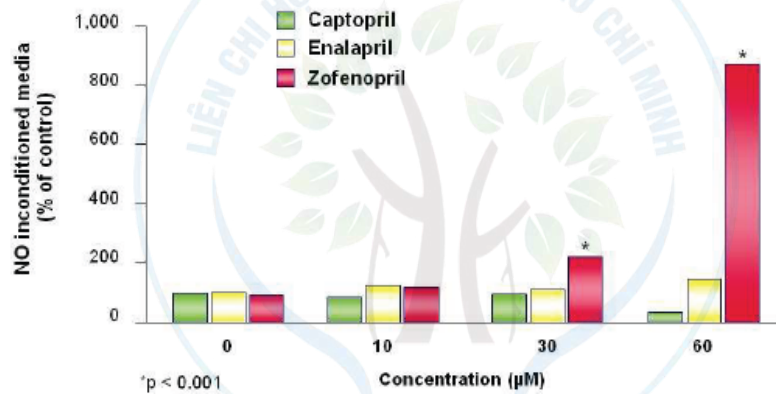
Tỉ lệ % các ACEi tại tim



NC in vitro trên chuột có THA giữa 7 loại ACEi (captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, lisinopril, fosinopril, and SQ 29,852)

Cushman D.W. Et al; Br. J. Clin. Pharmacol. 1989; 28: 115S-131S

Nồng độ NO ở tế bào nội mạc với các ACEi



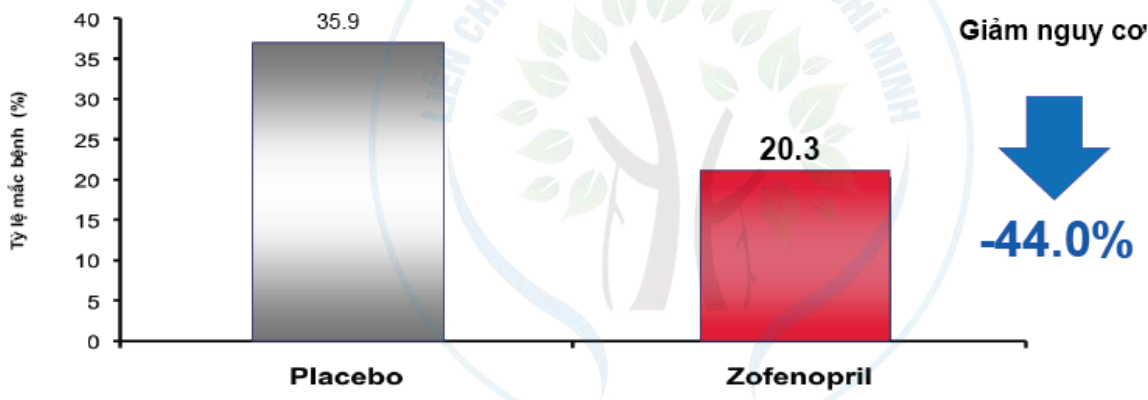
Thí nghiệm trên tế bào nội mạc động mạch ở động vật về khả năng giải phóng và hoạt động của NO với 3 nhóm ACE inhibitors. Captopril, Enalapril and Zofenopril được cho theo nồng độ 1, 10, 30 and 60 µM.

Scribner A. W. et al.; Eur J Pharmacol. 2003; 482: 95-99

Zofenopril hiệu quả bảo vệ lâu dài sau NMCT



Zofenopril giảm gánh nặng thiếu máu cục bộ so với giả dược



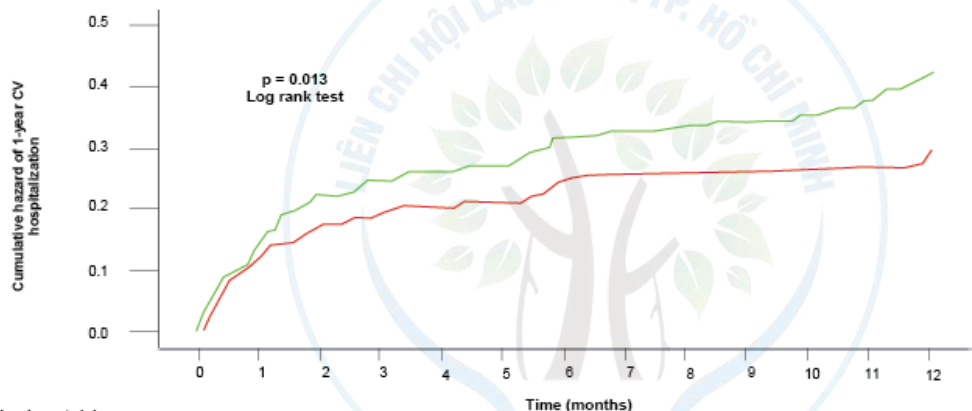
Nghiên cứu SMILE-ISCHEMIA. Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, đối chứng giả dược trên 349 bệnh nhân hậu nhồi máu cơ tim bảo tồn tổng suất máu thất trái trong 6 tháng điều trị zofenopril 30 to 60 mg (n = 177) hoặc giả dược (n = 172).

Borghesi C. et al.; Am Heart J. 2007; 153: 445.e7-445.e14

Zofenopril hiệu quả bảo vệ lâu dài sau NMCT



Zofenopril giảm đáng kể tỷ lệ tử vong tim mạch và nhập viện so với ramipril



Giảm nguy cơ

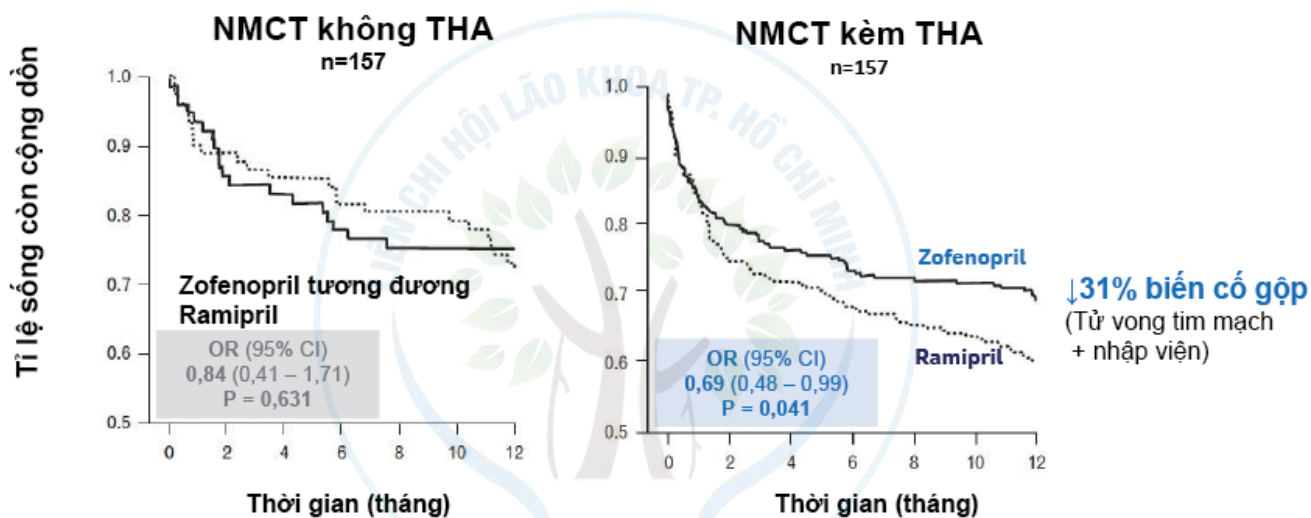
-30.0%

p = 0.028

Nghiên cứu SMILE IV. Nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi trên 771 bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái hậu nhồi máu cơ tim được điều trị với zofenopril 30-60 mg/ngày (n = 389) hoặc ramipril 5-10 mg/ngày (n = 382) kết hợp ASA 100 mg/ngày trong 12 tháng.

Borghgi C. et al.; Clin Cardiol. 2012; 35 (7): 416-423

Hiệu quả Zofenodril ở bệnh nhân NMCT kèm theo THA



Nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song SMILE 4- post hoc:
Bệnh nhân Nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp kèm rối loạn chức năng thất trái
So sánh Zofenopril 60mg + ASA với Ramipril 10mg + ASA

Kết luận

- Huyết áp mục tiêu cần đạt mức 130/80 mmHg là cần thiết cho các bệnh nhân Tăng huyết áp, đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao và rất cao
- Phối hợp thuốc sớm ngay từ đầu giúp đạt mục tiêu điều trị sớm hơn từ đó giúp giảm các biến cố tim mạch
- Bệnh nhân chưa kiểm soát với phối hợp đôi nên nhanh chóng sử dụng phối hợp ba thuốc điều trị huyết áp
- Viên phối hợp liều cố định hiệu quả, dung nạp tốt, tăng tuân thủ điều trị so với phối hợp viên rời đã được ưu tiên trong các khuyến cáo hiện nay

THUỐC KE ĐƠN – Viên nén bao phim **BIFRIL 15, 30mg (Zofenopril)**

CHỈ ĐỊNH:

- Tăng huyết áp: Bifril được chỉ định để điều trị tăng huyết áp mức độ từ nhẹ đến trung bình.
- Nhồi máu cơ tim cấp: Bifril được chỉ định cho bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp khởi phát trong vòng 24 giờ, có hoặc không có triệu chứng suy tim, huyết động ổn định và chưa được sử dụng thuốc tan cục máu đông.

LIỀU DÙNG:

- Tăng huyết áp: Việc điều chỉnh liều cần được quyết định dựa vào chỉ số huyết áp đo được ngay trước chế độ liều tiếp theo. Việc xem xét tăng liều được thực hiện sau mỗi 4 tuần. Cần bắt đầu với liều 15 mg 1 lần/ngày và tăng dần cho đến khi đạt được đích huyết áp tối ưu. Liều có hiệu quả thông thường là 30 mg 1 lần/ngày. Liều tối đa là 60 mg/ngày chia thành 1 hoặc 2 lần.

- Nhồi máu cơ tim cấp: Việc điều trị bằng Bifril cần bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi có triệu chứng nhồi máu cơ tim và cần được tiếp tục sử dụng trong 6 tuần. Liều sử dụng như sau: Ngày thứ 1 và thứ 2: 7,5 mg mỗi 12 giờ. Ngày thứ 3 và thứ 4: 15 mg mỗi 12 giờ. Từ ngày thứ 5 trở đi: 30 mg mỗi 12 giờ

CHỐNG CHỈ ĐỊNH: • Quá mẫn với zofenopril canxi, hoặc bất kỳ các thuốc ức chế men chuyển nào khác hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào. • Có tiền sử phù mạch não có liên quan đến sử dụng thuốc ức chế men chuyển. • Phù mạch não di truyền/nguyên phát. • Suy gan nặng. • 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kì. • Phụ nữ đang có khả năng sinh đẻ trừ khi đã sử dụng các biện pháp tránh thai. • Bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên nhưng chỉ còn một bên thận. • Chống chỉ định dùng zofenopril cùng thuốc chứa aliskiren ở những bệnh nhân tiểu đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73m²)

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN PHỔ BIẾN NHẤT: Chóng mặt, nhức đầu, ho, buồn nôn, nôn và mệt mỏi

LƯU Ý: Từ hướng dẫn sử dụng chi tiết sẽ được cung cấp khi có yêu cầu.

Vui lòng tham khảo thông tin kê toa đã cập nhật

Thông tin kê toa Bifril đã được BHYT duyệt và cập nhật ngày 27/3/2018



Văn phòng đại diện công ty Menarini tại Việt Nam
Lầu 8, TNR tower, 180-192 Nguyễn Công Trứ, Q1, TP.HCM

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

