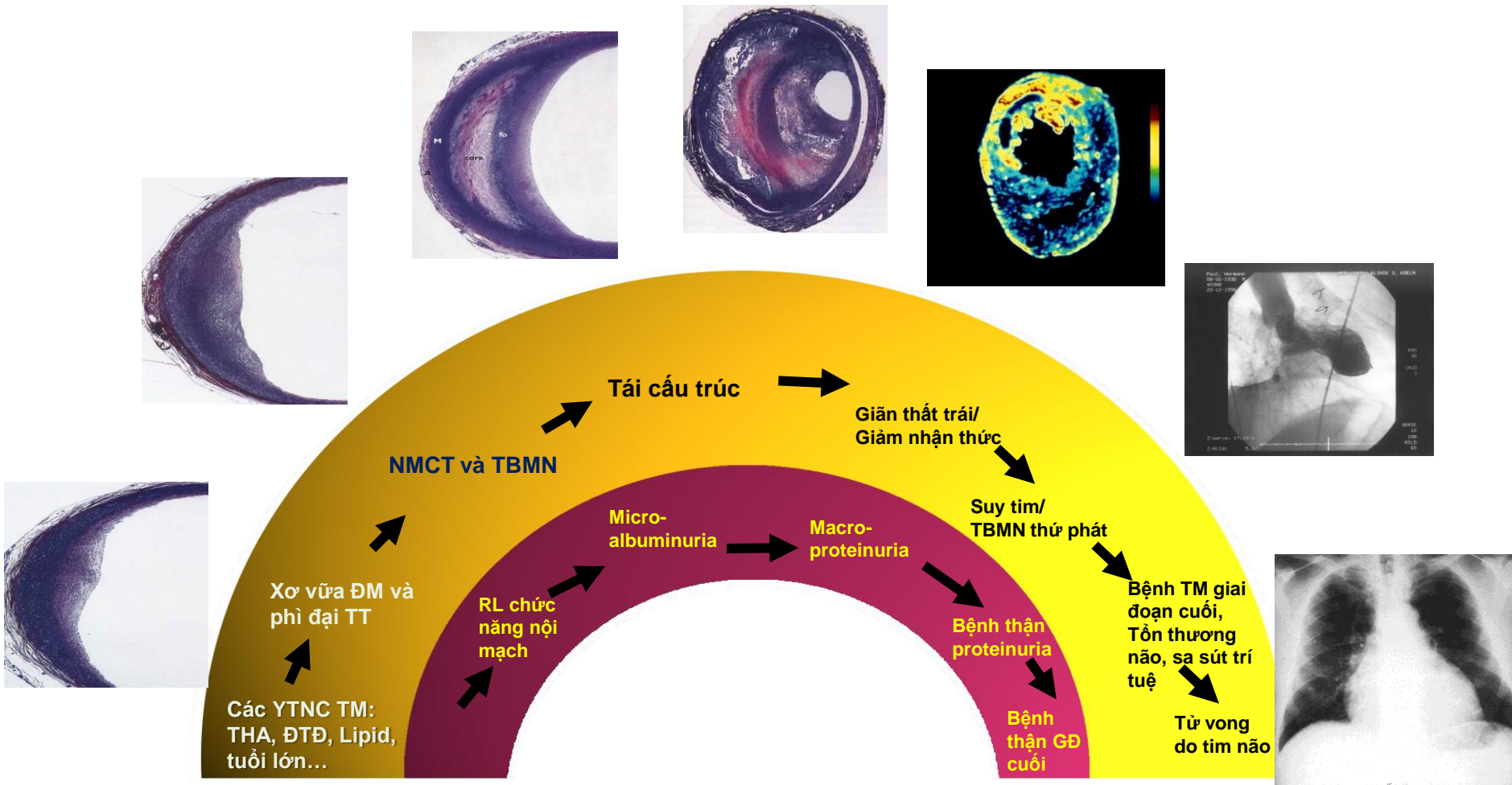


Điều trị phối hợp với thuốc ức chế thụ thể Angiotensin (ARB) trong phòng ngừa biến cố tim mạch ở bệnh nhân Tăng huyết áp

PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng
Tổng thư ký – Hội TM Học Việt Nam
Trưởng đơn vị TMCT – Viện TMVN

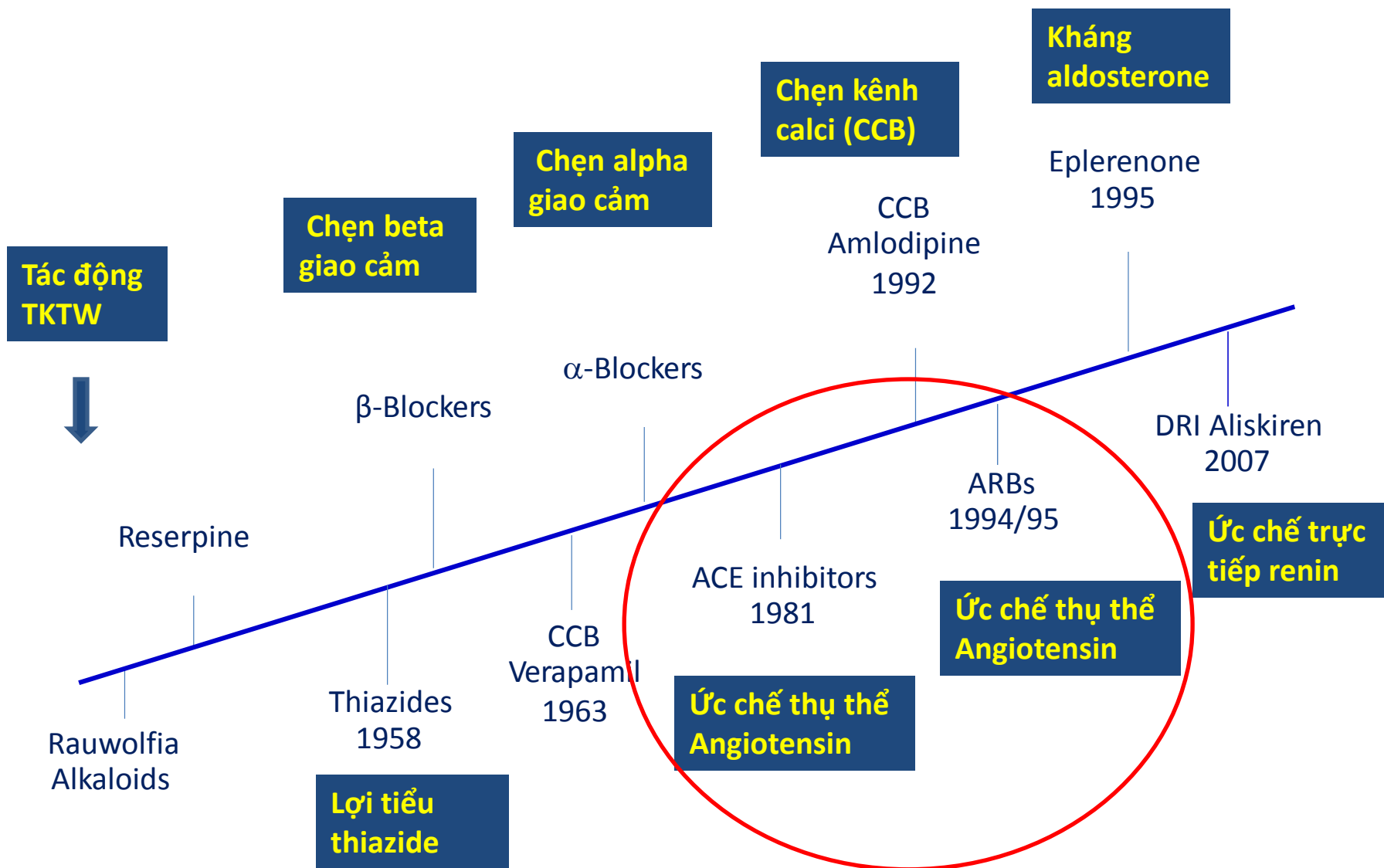
Chuỗi diễn tiến bệnh tim mạch không ngừng



Sự phát triển các khuyến cáo về THA



Các nhóm thuốc cơ bản trong điều trị THA



Các thuốc có thể lựa chọn khi không có chỉ định bắt buộc

Hiệp hội	Thuốc lựa chọn
ACC/AHA/ISH 2014 NICE 2011	Lợi tiểu Thiazide; ACEi; ARB; CCB (không da đen)
ESC 2013; CHEP 2014	Lợi tiểu Thiazide; ACEi; ARB; CCB; Betablockers

Các chỉ định cá thể hóa ưu tiên lựa chọn thuốc theo ESC 2013

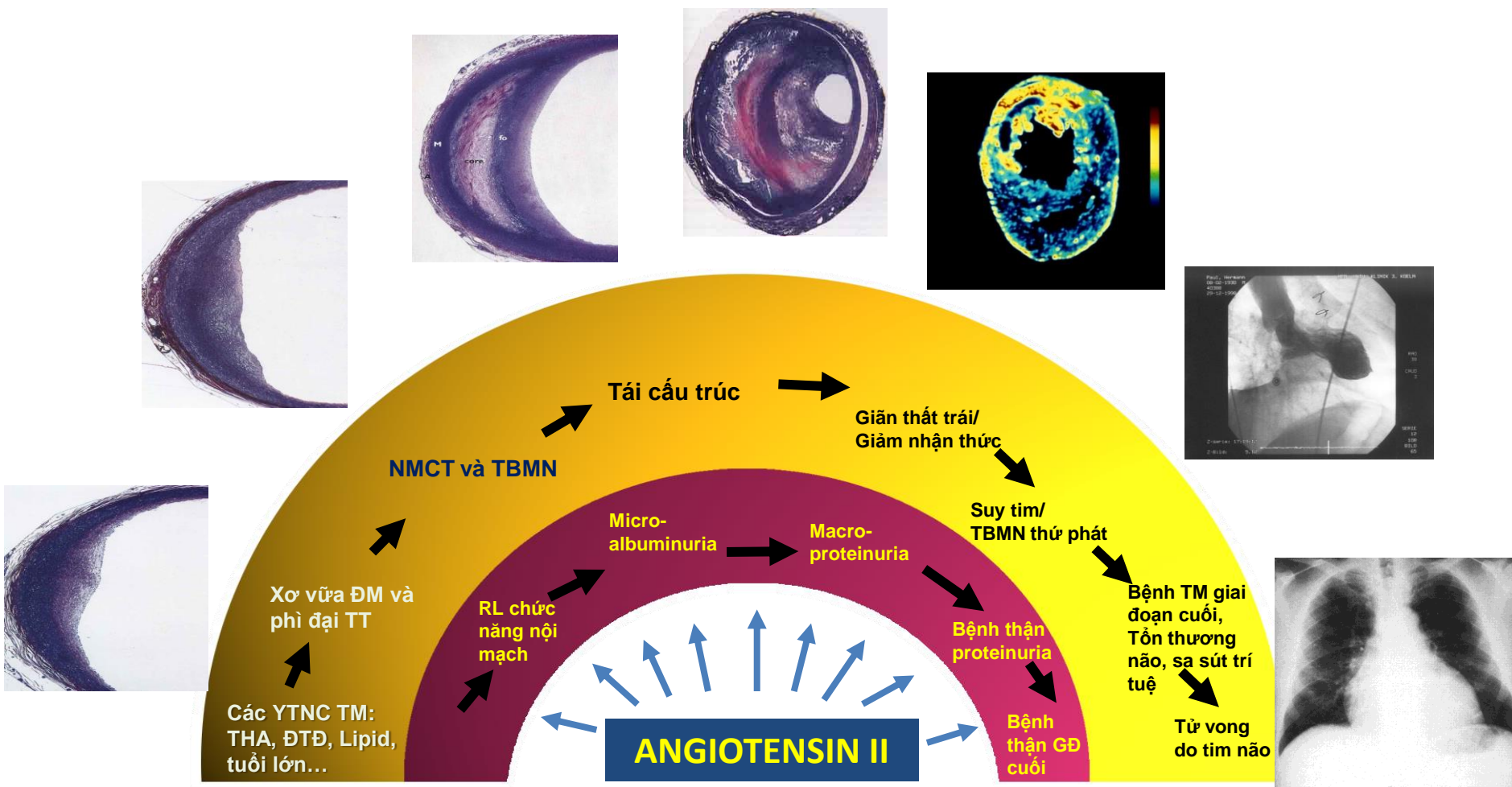
Tổn thương cơ quan đích chưa có tr/chứng	Dày thất trái Xơ vữa ĐM không triệu chứng Vi đạm niệu Rối loạn chức năng thận	<i>ƯCMC, chọn kênh calci, ƯCTT</i> <i>Chọn kênh calci, ƯCMC</i> <i>ƯCMC, ƯCTT</i> <i>ƯCMC, ƯCTT</i>
Biến cố tim mạch trên lâm sàng	TBMMN cũ NMCT cũ Đau thắt ngực Suy tim Phình/tách ĐMC Rung nhĩ, phòng biến cố Rung nhĩ, kiểm soát tần số thất Suy thận giai đoạn cuối/Đạm niệu Bệnh ĐM ngoại vi	<i>Bất kỳ thuốc nào hạ HA hiệu quả</i> <i>Chọn beta, ƯCMC, ƯCTT</i> <i>Chọn beta, chọn kênh calci</i> <i>Lợi tiểu, chọn beta, ƯCMC/ƯCTT, kháng aldosterone</i> <i>Chọn beta</i> <i>ƯCTT, ƯCMC, chọn beta, kháng aldosterone</i> <i>Chọn beta, chọn kênh calci không DHP</i> <i>ƯCMC, ƯCTT</i> <i>ƯCMC, chọn kênh calci</i>
Các bệnh lý đặc thù khác	THA tâm thu đơn độc (cao tuổi) Hội chứng chuyển hoá Đái tháo đường THA ở phụ nữ có thai Người da đen	<i>Lợi tiểu, chọn kênh calci</i> <i>ƯCMC, ƯCTT, chọn kênh calci</i> <i>ƯCMC, ƯCTT</i> <i>Methyldopa, chọn beta, chọn calci</i> <i>Lợi tiểu, chọn kênh calci</i>

**Tại sao thuốc ức chế RAAS
được ưu tiên lựa chọn
trong nhiều trường hợp ???**

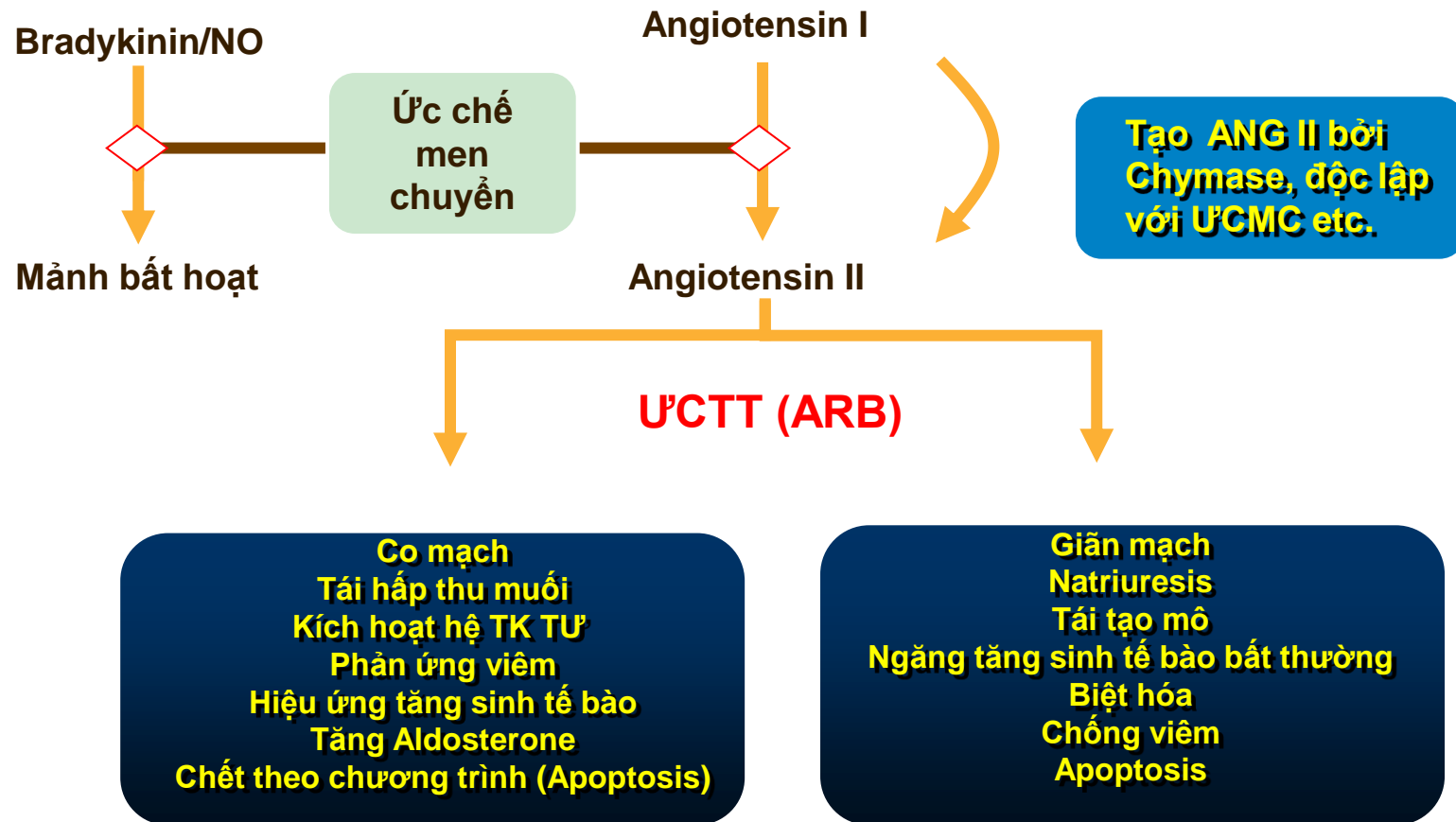
Bởi vì, thuốc ức chế hệ RAAS, không chỉ hạ huyết áp tốt, mà còn...

- Nhờ hạ huyết áp tốt -> bảo vệ cơ quan đích
- Ngăn cản tác hại của hệ RAA (khi hoạt động thái quá) -> Bảo vệ cơ quan đích

Hệ Renin-Angiotensin-Aldosteron đóng vai trò trong hầu hết chuỗi diễn tiến bệnh tim mạch



Các thuốc tác động lên hệ Renin-Angiotensin-Aldosteron đóng vai trò trong hầu hết chuỗi diễn tiến bệnh tim mạch



SNS = sympathetic nervous system

Hanon S, et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000;1:147-150;

Chen R, et al. Hypertension 2008;42:542-547; Huraireh H, et al. Int J Clin Pract 2004;58:173-188;

Stekelings WM, et al. Peptides 2005;26:1401-1409

Các thuốc ức chế hệ RAA có tác dụng bảo vệ hệ tim mạch bằng nhiều cơ chế ngoài hạ huyết áp

Ức chế angiotensin II thông qua ức chế hệ RAS có tác dụng trực tiếp giảm xơ vữa động mạch

Rối loạn chức năng nội mô ↓

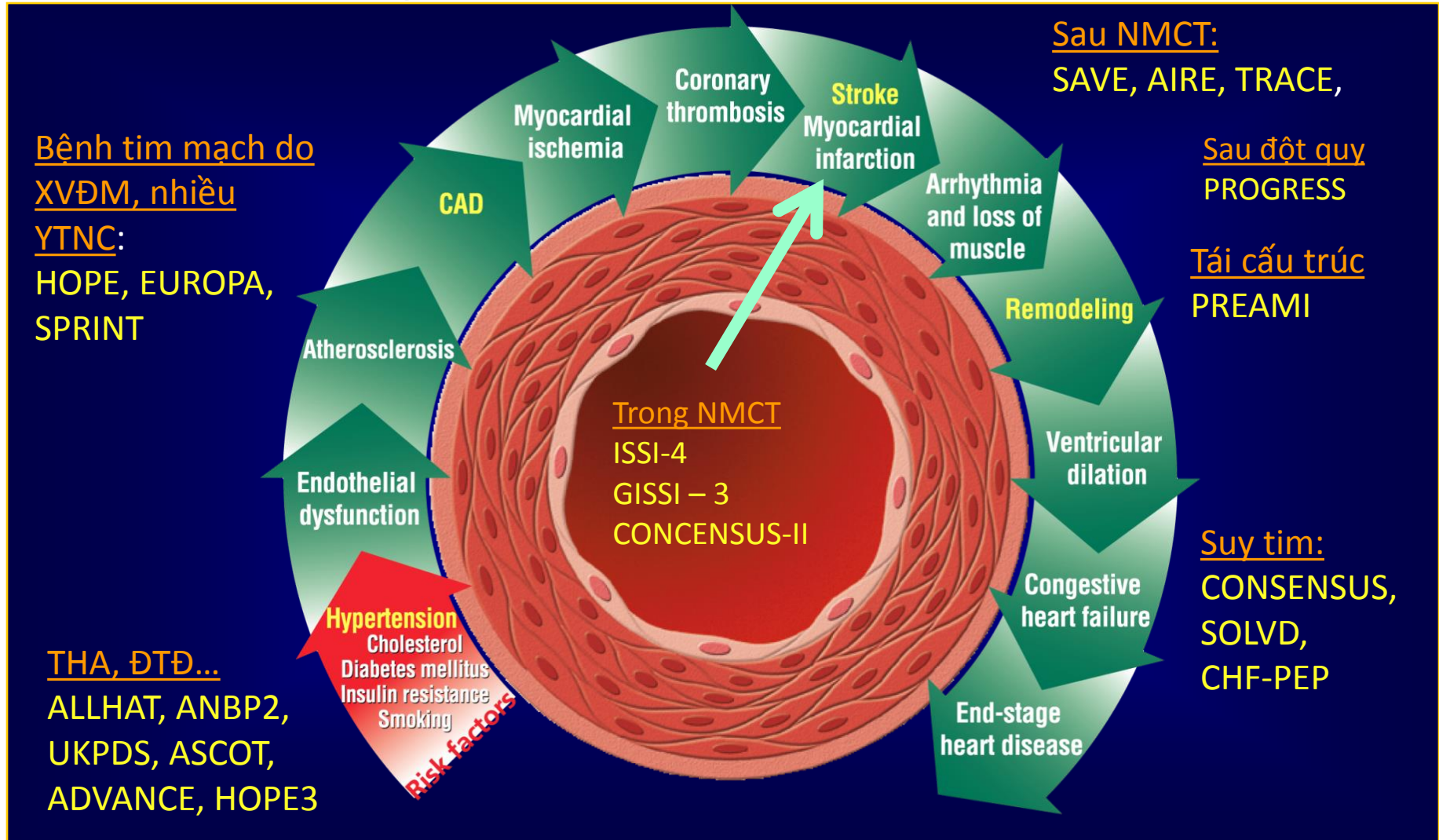
Sang chấn oxy hóa ↓

Phản ứng viêm ↓

Tái cấu trúc mô ↓



Các thuốc ƯCMC đã được chứng minh đóng vai trò quan trọng trong hầu hết các giai đoạn của vòng diễn tiến bệnh Tim Mạch



ỨCMC làm giảm biến cố tim mạch ở BN tim mạch nguy cơ cao và suy tim

Study	Year	Patients (n)	Odds reduction (95% CI)	p-value
SOLVD-T†	1991	2,569	23% (10-33%)	0.0009
SOLVD-P†	1992	4,228	15% (2-27%)	0.025
SAVE†	1992	2,231	20% (4-33%)	0.017
AIRE†	1993	1,986	24% (7-39%)	0.007
TRACE†	1995	1,749	25% (9-33%)	0.003
HOPE	2000	9,297	25% (16-32%)	0.0001
EUROPA	2003	12,218	19% (8-28%)	0.0007
PEACE	2004	8,290	7% (-8%-19%)	0.33

* 3-fold composite CV endpoint: Death, MI, Stroke

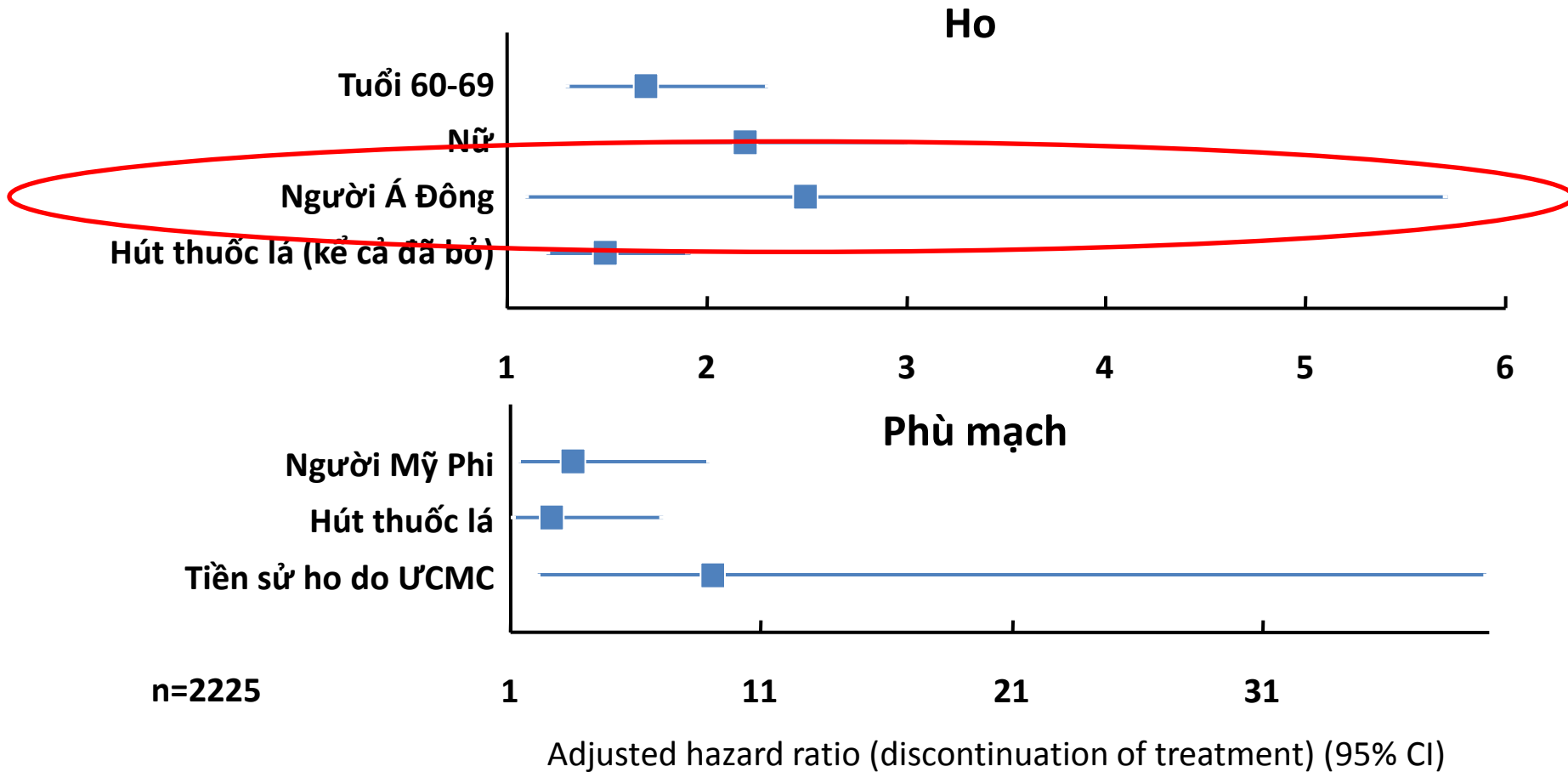
† All deaths instead of CV deaths

Dagenais et al. Lancet 2006;368:581-88

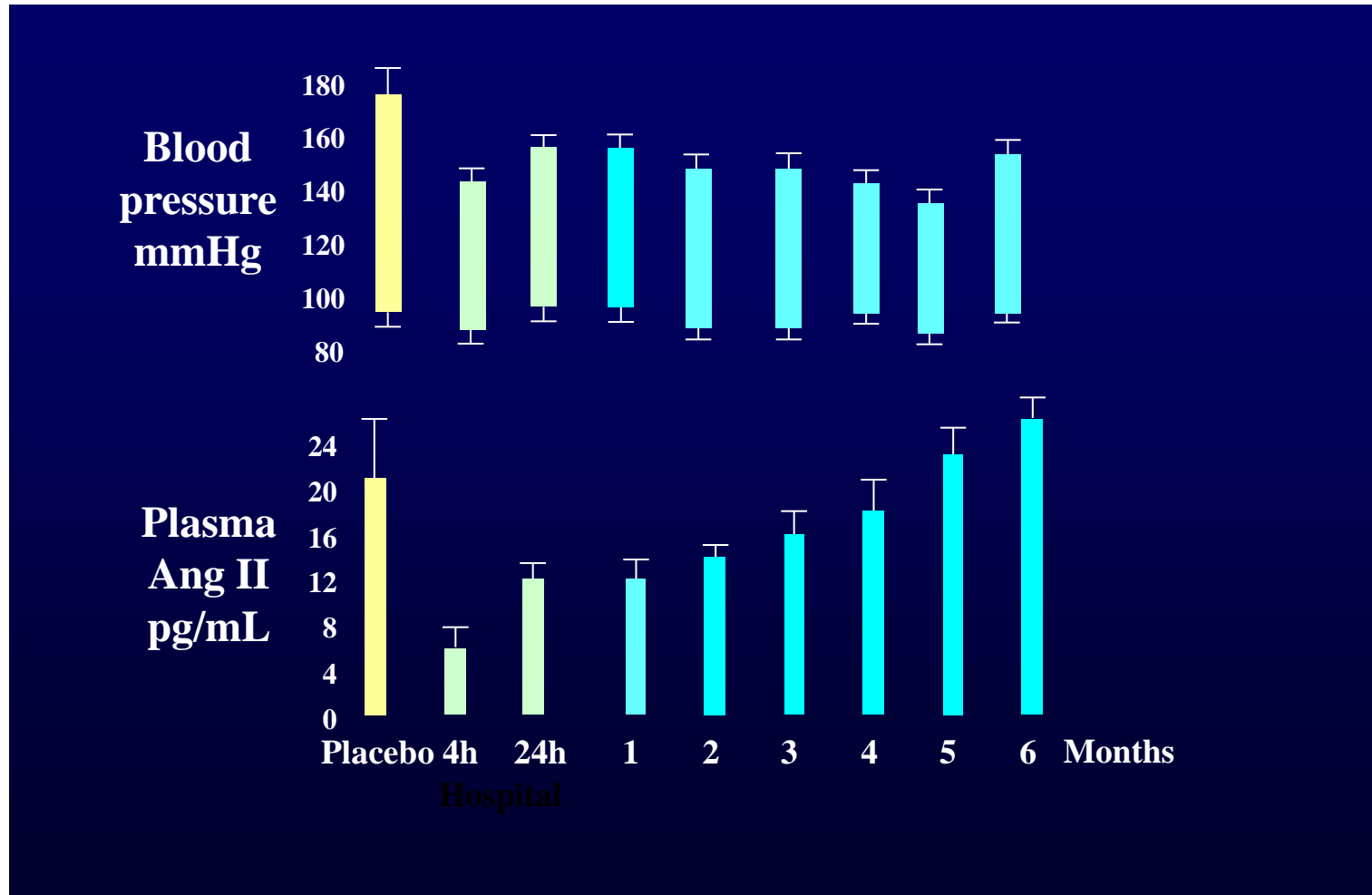
Những hạn chế của U'CMC

- Những tác dụng phụ/nguy cơ khi điều trị
 - Liên quan đến tăng hoạt kinin: ho khan, phù mạch
 - Liên quan đến giảm nồng độ angiotensin: tụt huyết áp, tăng kali máu, và suy thận
- Còn tồn tại con đường hình thành Angiotensin II độc lập với men chuyển dạng (con đường thông qua Chymase)

Những đối tượng nào là nguy cơ bị các tác dụng phụ của U'CMC?



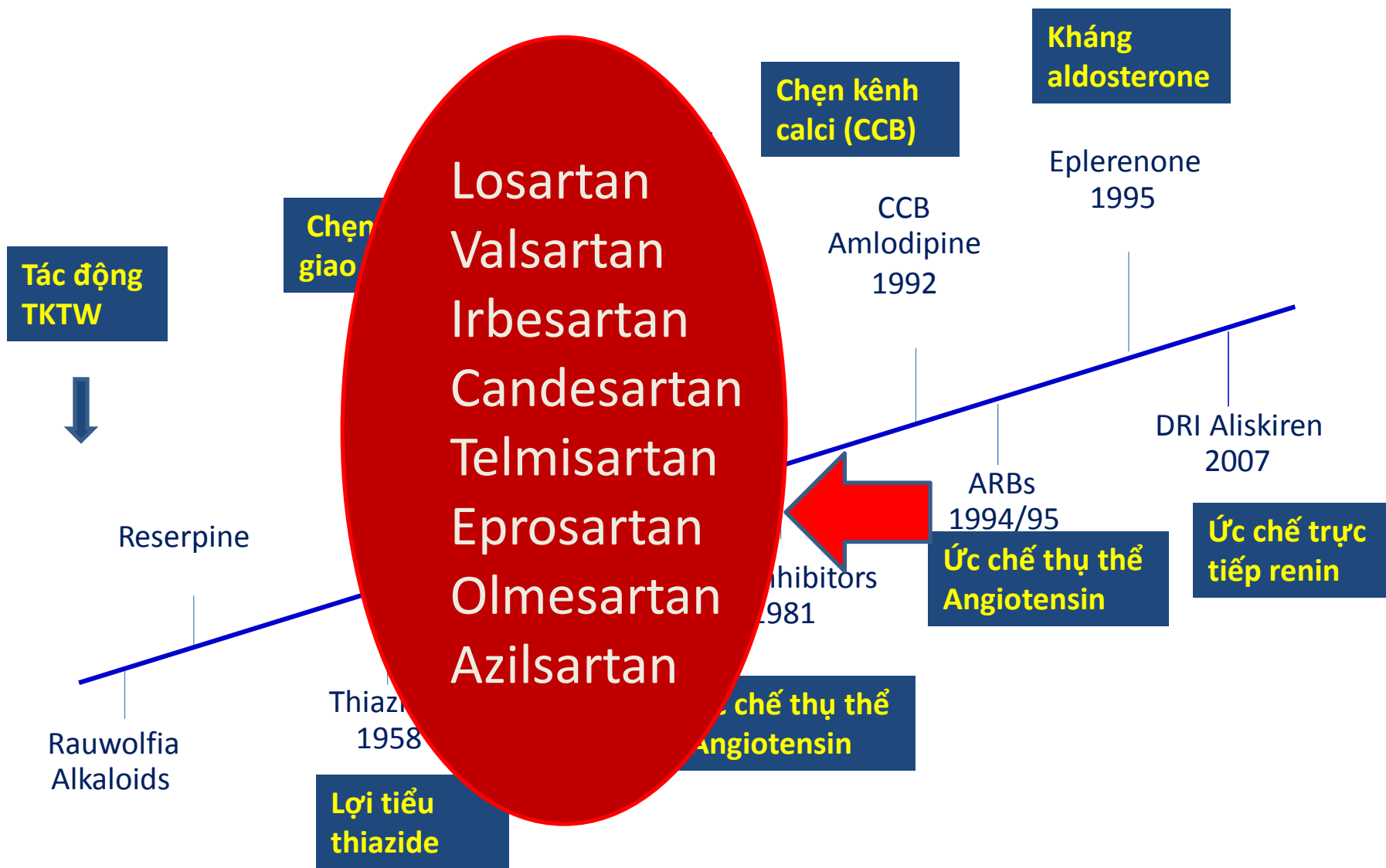
Tình trạng “trốn thoát” khỏi men chuyển dạng: (nồng độ Ang II tăng theo thời gian sau dung liên tục thuốc UWCMC)



Thuốc ức chế thụ thể Angiotensin (ARB)

Có đủ lợi ích và khắc phục được
nhược điểm của UCMC ???

Các thuốc ARB trong điều trị THA



So sánh ỨCMC với ỨCTT

[Intervention Review]

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension

Edmond CK Li¹, Balraj S Heran², James M Wright²

¹Anesthesiology, Perioperative Medicine and Pain Management, University of Saskatchewan, Saskatoon, Canada. ²Department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, Canada

Contact address: Edmond CK Li, Anesthesiology, Perioperative Medicine and Pain Management, University of Saskatchewan, Royal University Hospital, 103 Hospital Dr., Saskatoon, SK, S7N 0W8, Canada. edmond.li@alumni.ubc.ca.

Editorial group: Cochrane Hypertension Group.

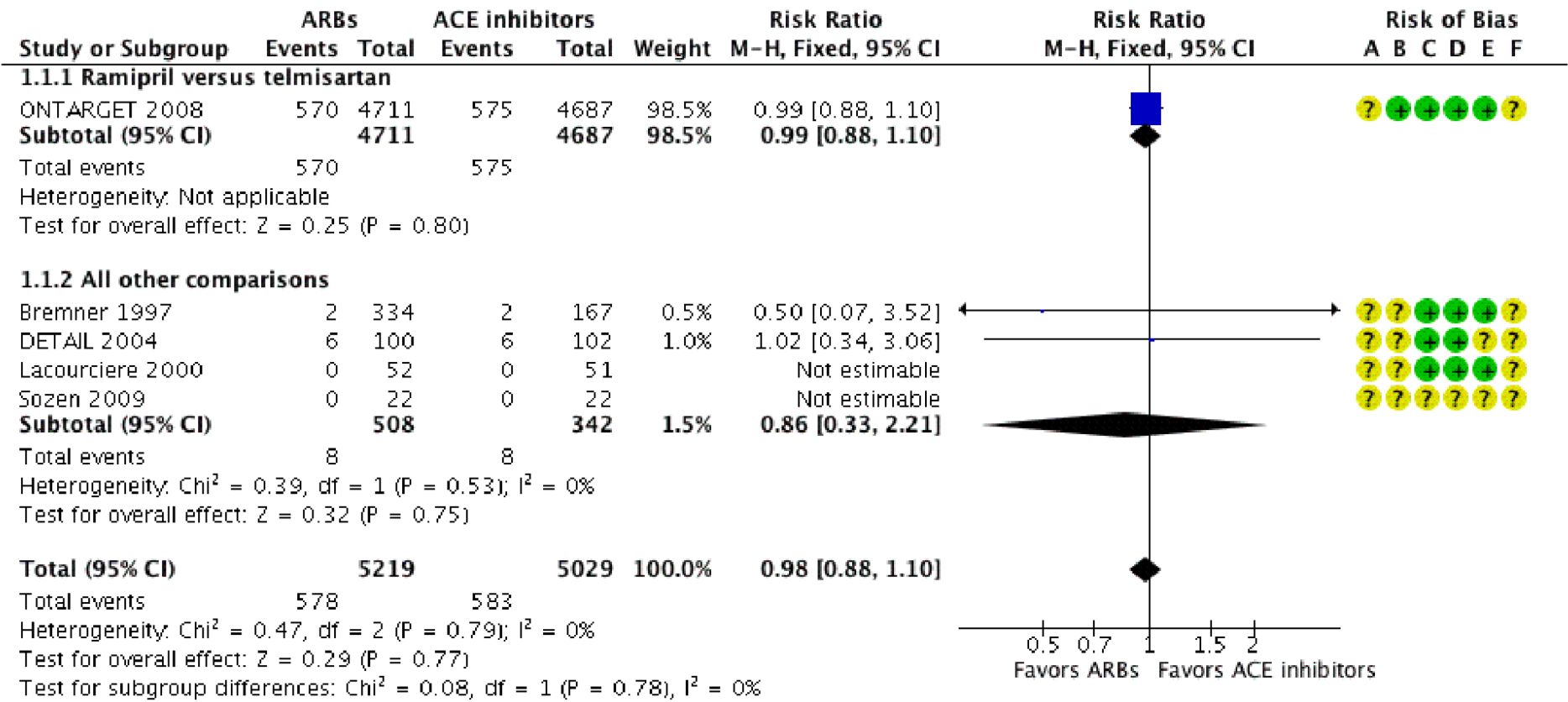
Publication status and date: Edited (no change to conclusions), published in Issue 8, 2014.

Review content assessed as up-to-date: 15 July 2014.

Citation: Li ECK, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD009096. DOI: 10.1002/14651858.CD009096.pub2.

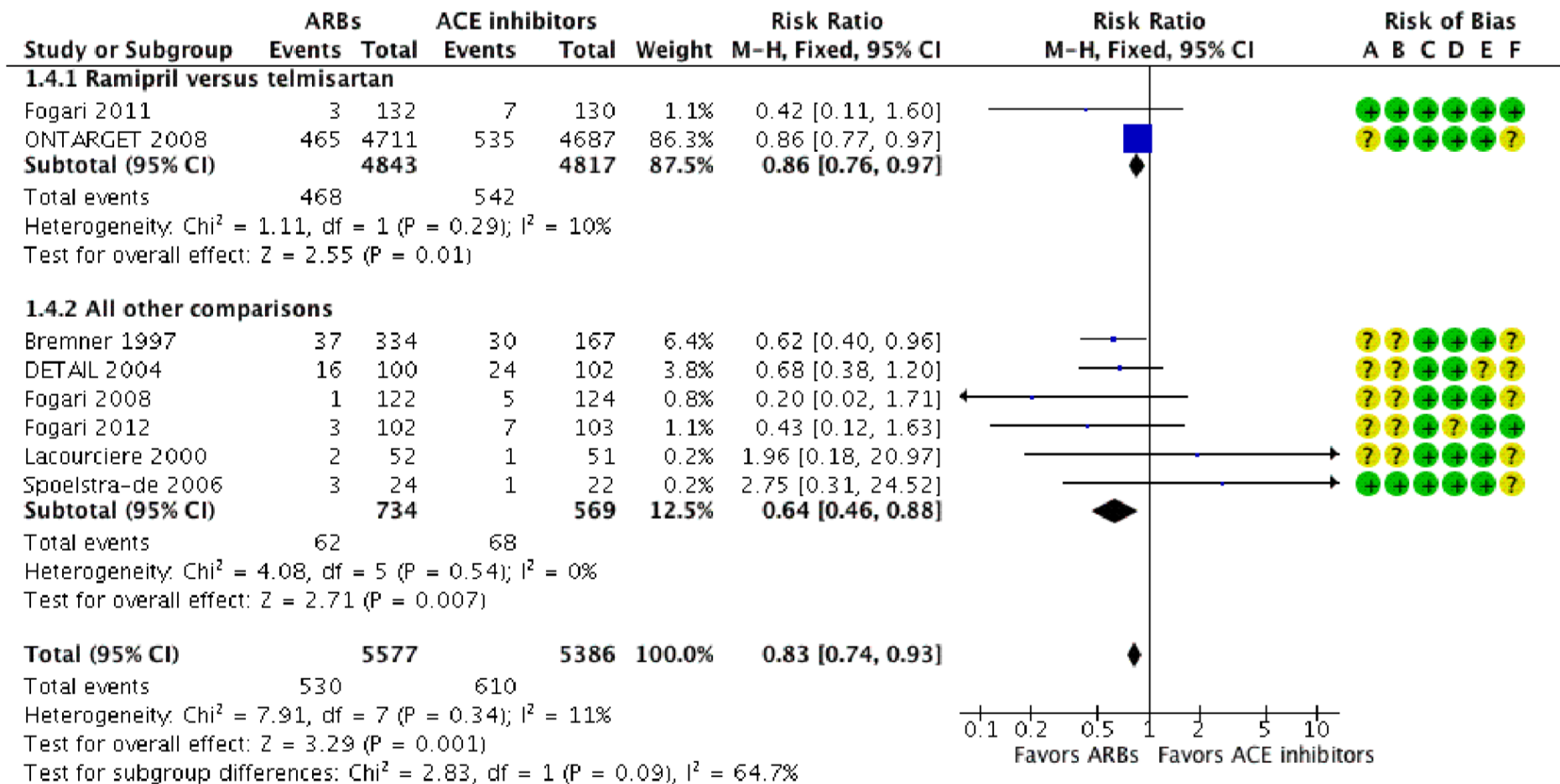
Hiệu quả trên tiêu chí tử vong là tương đương nhau giữa 2 nhóm

Figure 3. Forest plot of comparison: I All angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus all angiotensin receptor blockers (ARBs), outcome: I.I Total mortality.

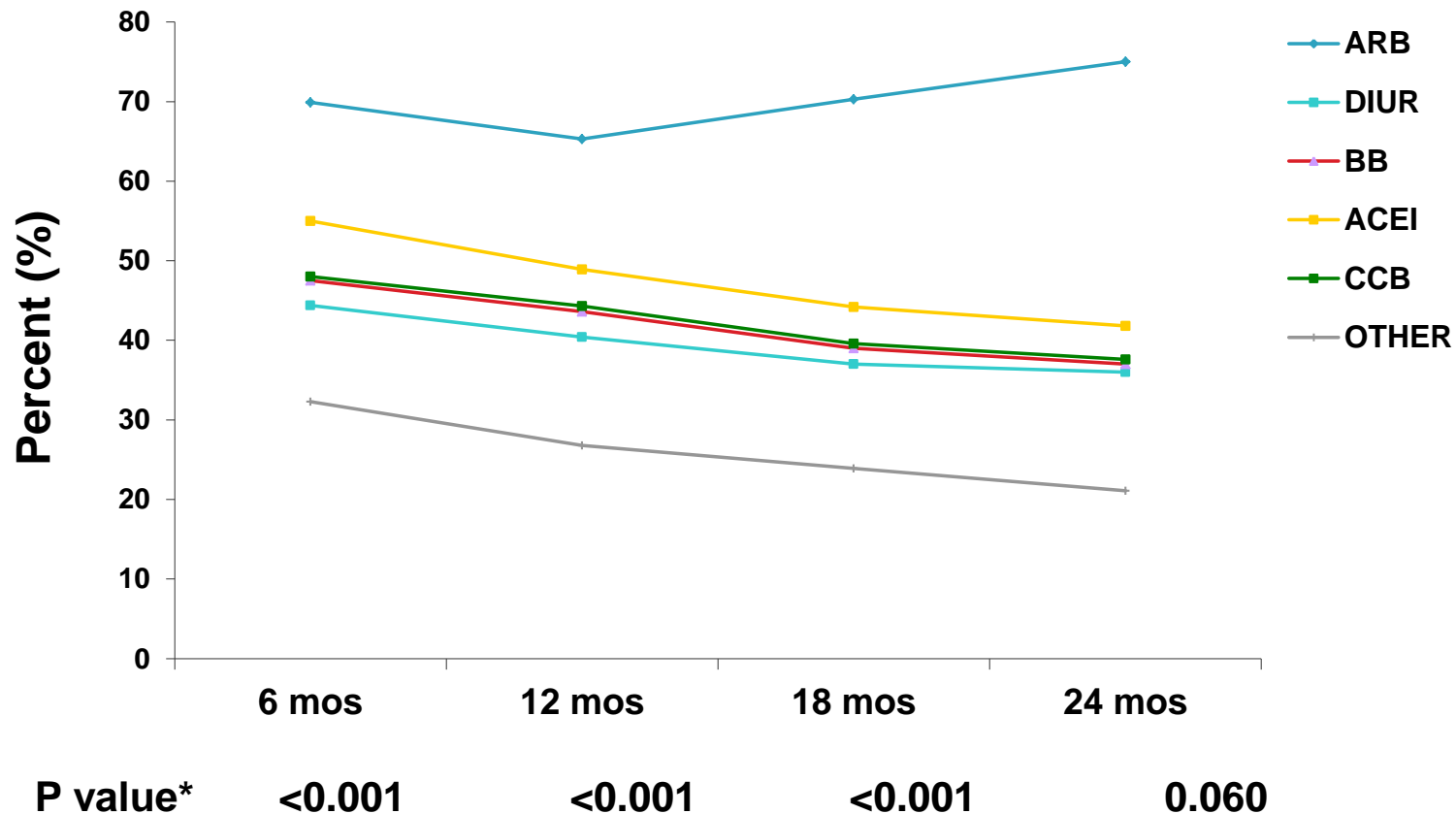


Độ dung nạp tốt hơn đáng kể đối với ARBs

Figure 6. Forest plot of comparison: I All angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus all angiotensin receptor blockers (ARBs), outcome: I.4 Withdrawal due to adverse effects.



ARB là thuốc có mức dung nạp tốt nhất trong các thuốc điều trị THA

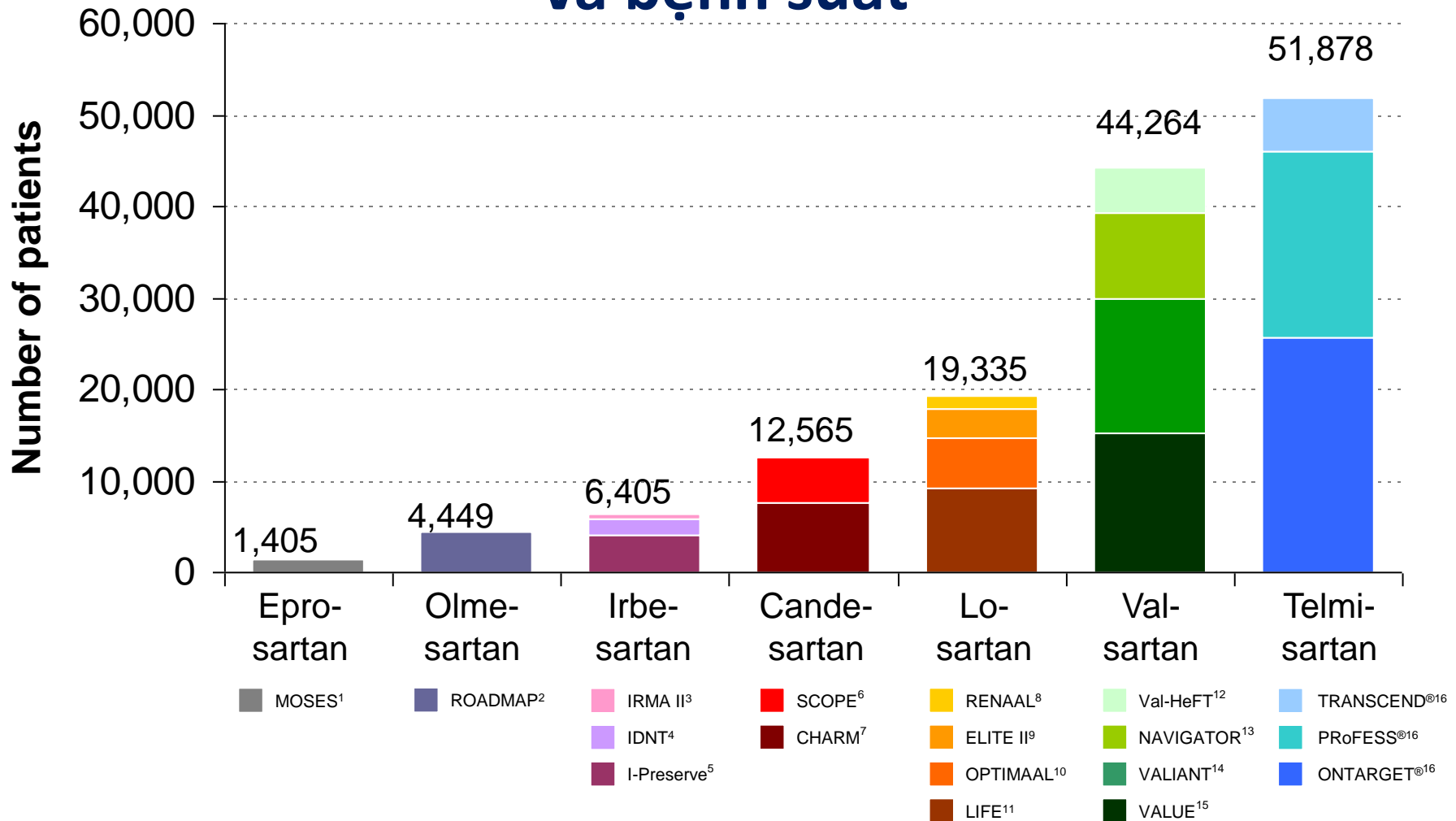


* ARB p value vs each of the other classes (Chi-Square)
Chaput AJ. Can J Cardiol 2000;16(suppl F):194A

Các nghiên cứu lâm sàng về thuốc ARB với các biến cố tim mạch

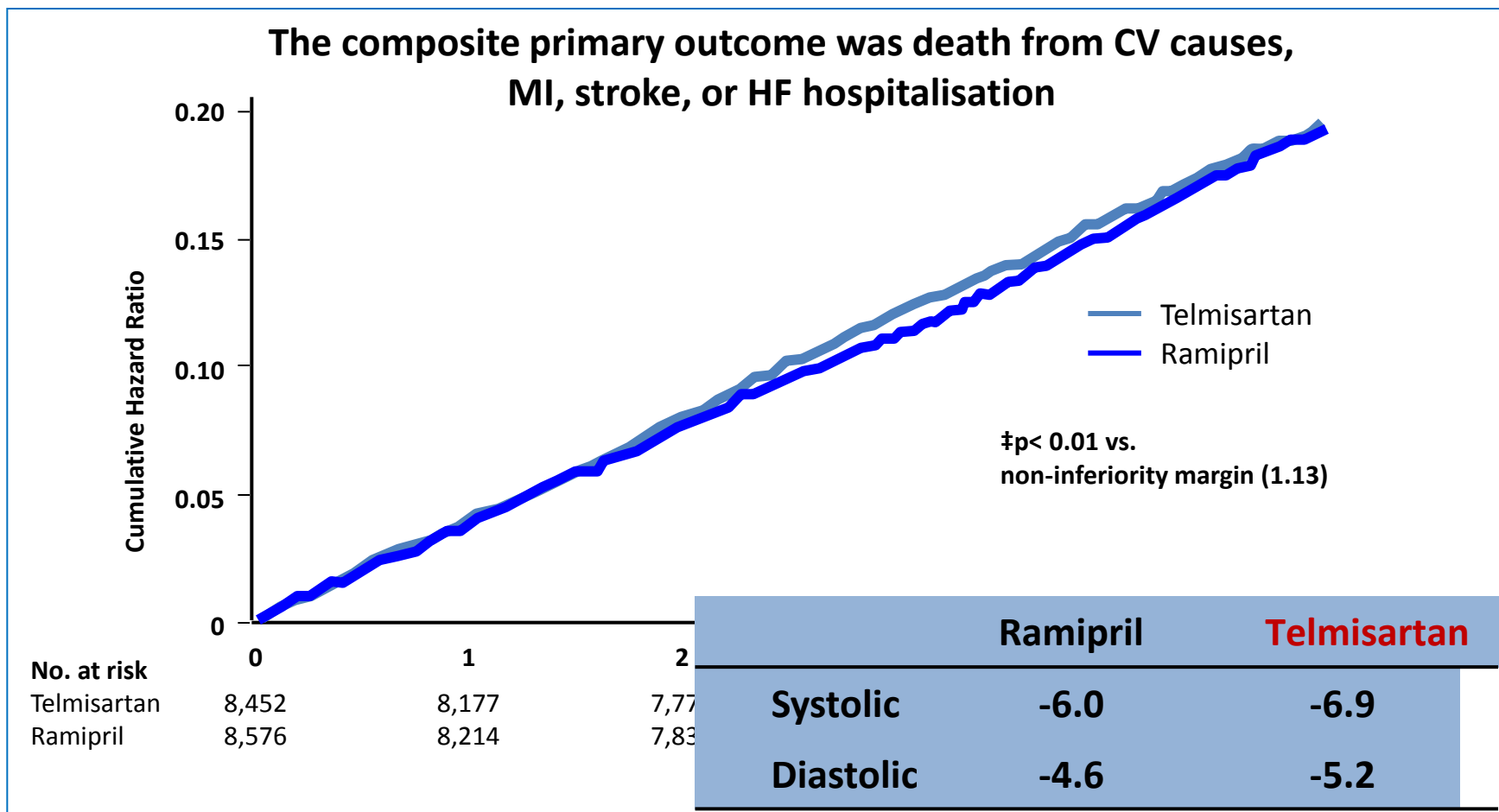
<p>THA LIFE SCOPE</p> <p>VALUE</p>	<p>Mạch ngoại vi</p> <p>???? ???????</p>	<p>NMCT</p> <p>OPTIMAAL VALIANT</p>	<p>Suy tim</p> <p>RESOLD ELITE II Val-Heft CHARM OPTIMIZE_HF I- preserve HEAAL</p>
<p>Tiền ĐTD (NAVIGATOR)</p>		<p>TBMN PRoFESS</p>	<p>Bệnh mắt ĐTD DIRECT</p>
<p>Rung nhĩ (ACTIVE)</p>		<p>Bệnh thận ĐTD RENAAL IDNT</p>	

Số bệnh nhân qua các thử nghiệm lâm sàng với các thuốc trong nhóm ARBs với các tiêu chí về tử suất và bệnh suất



1. Schrader et al. *Stroke*. 2005;36:1218–1226; 2. <http://www.roadmapstudy.org/resident.aspx>; 3. Parving et al. *N Engl J Med*. 2001;345:870–878; 4. Lewis et al. *N Engl J Med*. 2001;345:851–860; 5. Carson et al. *J Card Fail*. 2005;11:576–585; 6. Papademetriou et al. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1175–1180; 7. www.atacand.com; 8. Brenner et al. *N Engl J Med*. 2001;345:861–869; 9. Pitt et al. *Lancet*. 2000;358:1582–1587; 10. Dickstein et al. *Lancet*. 2002;360:752–760; 11. Dahlöf et al. *Lancet*. 2002;359:955–1003; 12. Cohn et al. *N Engl J Med*. 2001;345:1667–1675; 13. www.novartis.com; 14. Pfeffer et al. *N Engl J Med*. 2003;349:1893–1906; 15. Julius et al. *Lancet*. 2004;363:2022–2031; 16. www.ontarget-micardis.com.

Telmisartan 80mg làm giảm biến cố tim mạch tương tự như ramipril 10mg ở bệnh nhân tim mạch nguy cơ cao



Reduction in composite CV risk (Primary endpoint: cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, hospitalisation for congestive heart failure, non-fatal stroke)
 The ONTARGET Investigators. N Engl J Med 2008;358:1547-1559

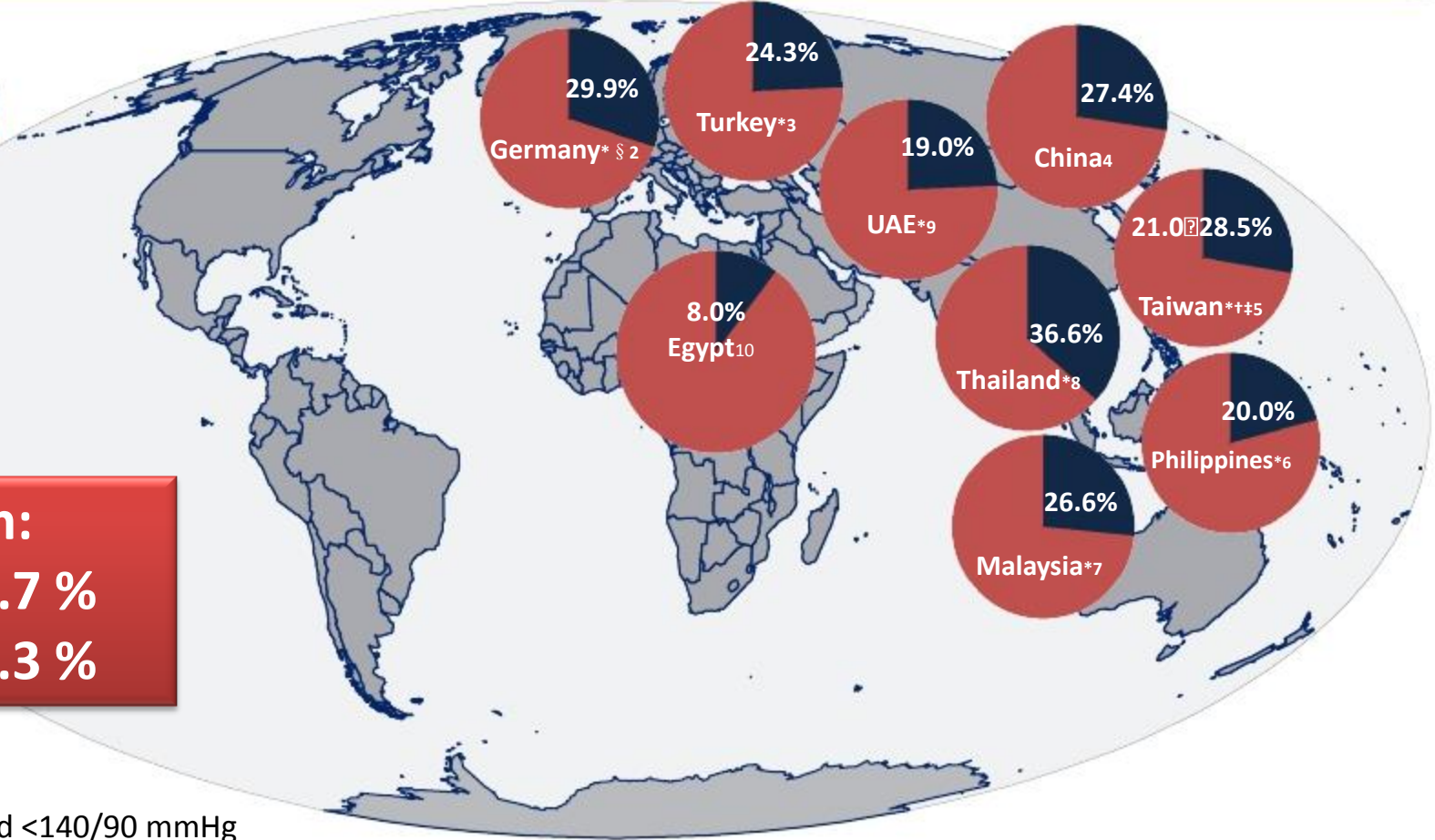
Những vấn đề quan trọng cần chú ý khi điều trị THA

- Điều trị THA là nhằm giảm các biến cố tim mạch?
- Điều trị THA cần phải đạt đích điều trị?
- Việc đạt được đích không phải lúc nào cũng dễ dàng, nhất là ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao?
- Phối hợp thuốc là một khách quan?

Thực tế đáng buồn: tỷ lệ khống chế THA đạt mục tiêu vẫn còn rất thấp ở mọi nơi !!!



Việt Nam:
2009: 26.7 %
2015: 31.3 %



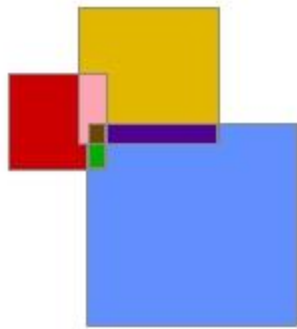
■ BP controlled <140/90 mmHg
■ BP uncontrolled ≥140/90 mmHg

1. Pereira M et al. J Hypertens 2009; 27: 963–975; 2. Wolf-Maier et al. Hypertension 2004;43:10–17; 3. Erem et al. J Public Health 2009;31:47–58; 4. Wang et al. Chin J Epidemiol 2012;33:903–6; 5. Su et al. J Hypertens 2008;26:600–06; 6. Sison et al. PJC 2007;35:1–9; 7. Rampal et al. Public Health 2008;122:11–18; 8. Aekplakorn et al. J Hypertens 2008;26:191–8; 9. Ibrahim et al. Saudi J Kidney Dis Transplant 1999;10:376–81; 10. Ibrahim & Damasceno. Lancet 2012;380:611

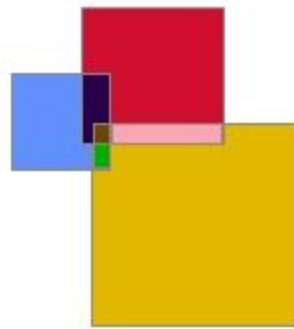
[†] Control rate shown in males % – females %; ^{*}Treated population; [§] patients age 35–64 years; [‡]adults aged ≥19 to 44 years; BP control levels not defined for China data

Cơ chế sinh lý bệnh phức tạp và khác nhau với mỗi bệnh nhân

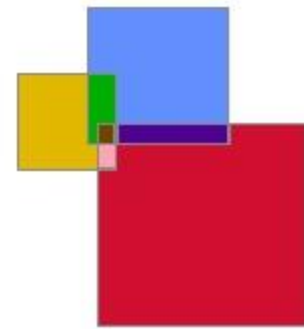
Bệnh nhân 1



Bệnh nhân 2

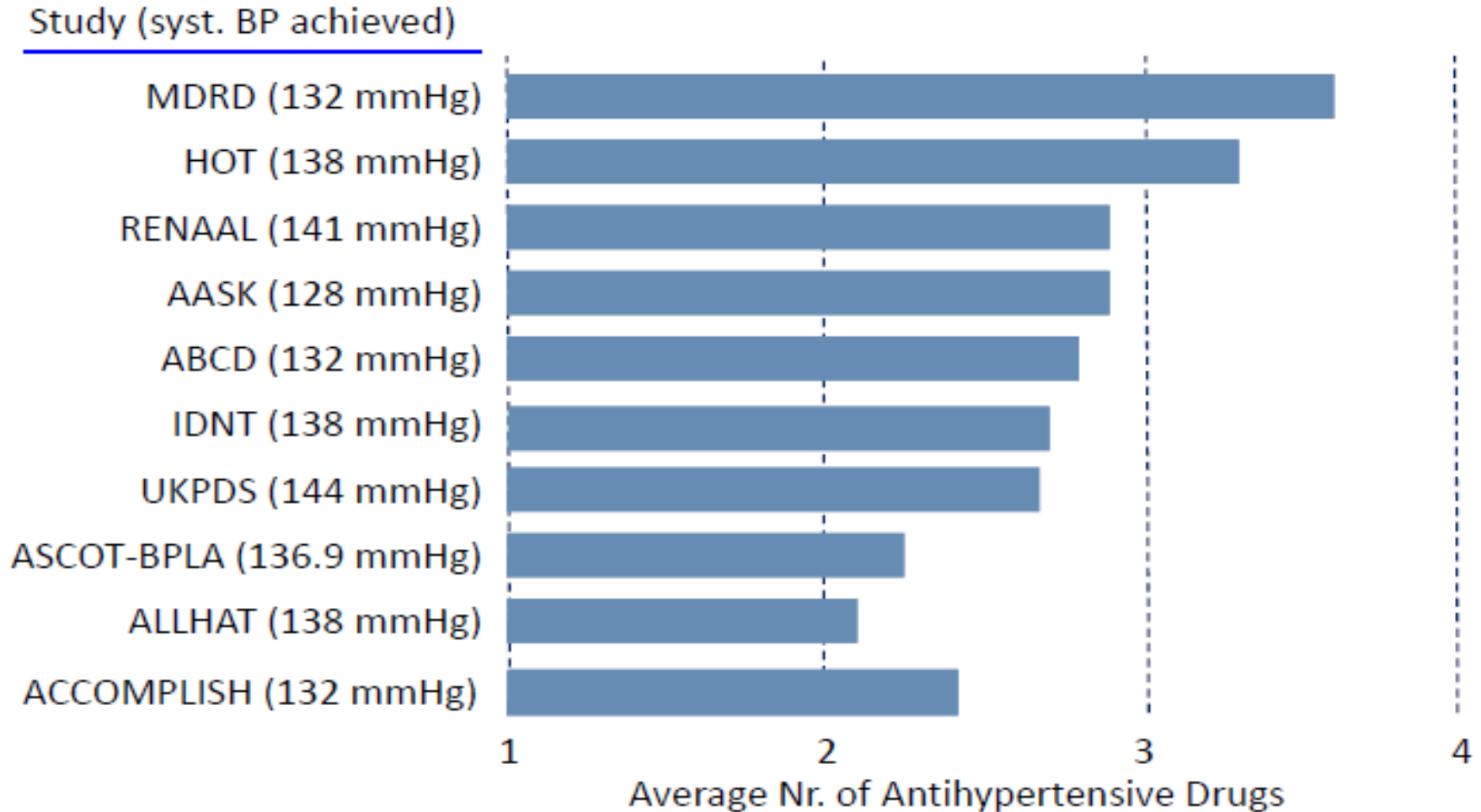


Bệnh nhân 3

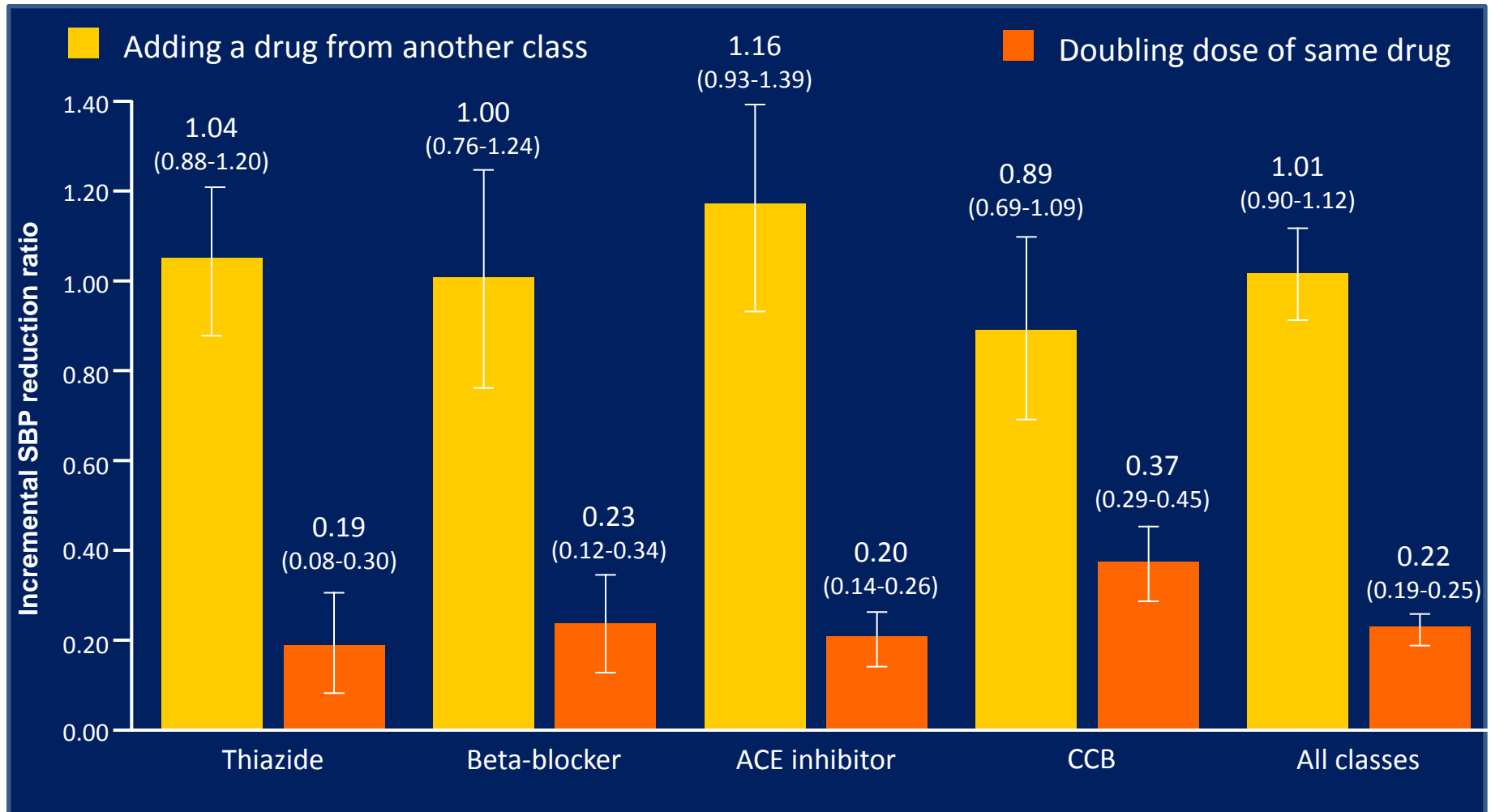


- Hệ thống TK giao cảm
- Hệ thống Renin-angiotensin
- Thể tích tuần hoàn

Cần ít nhất hơn 2 thuốc để đạt được mục tiêu của các nghiên cứu lớn

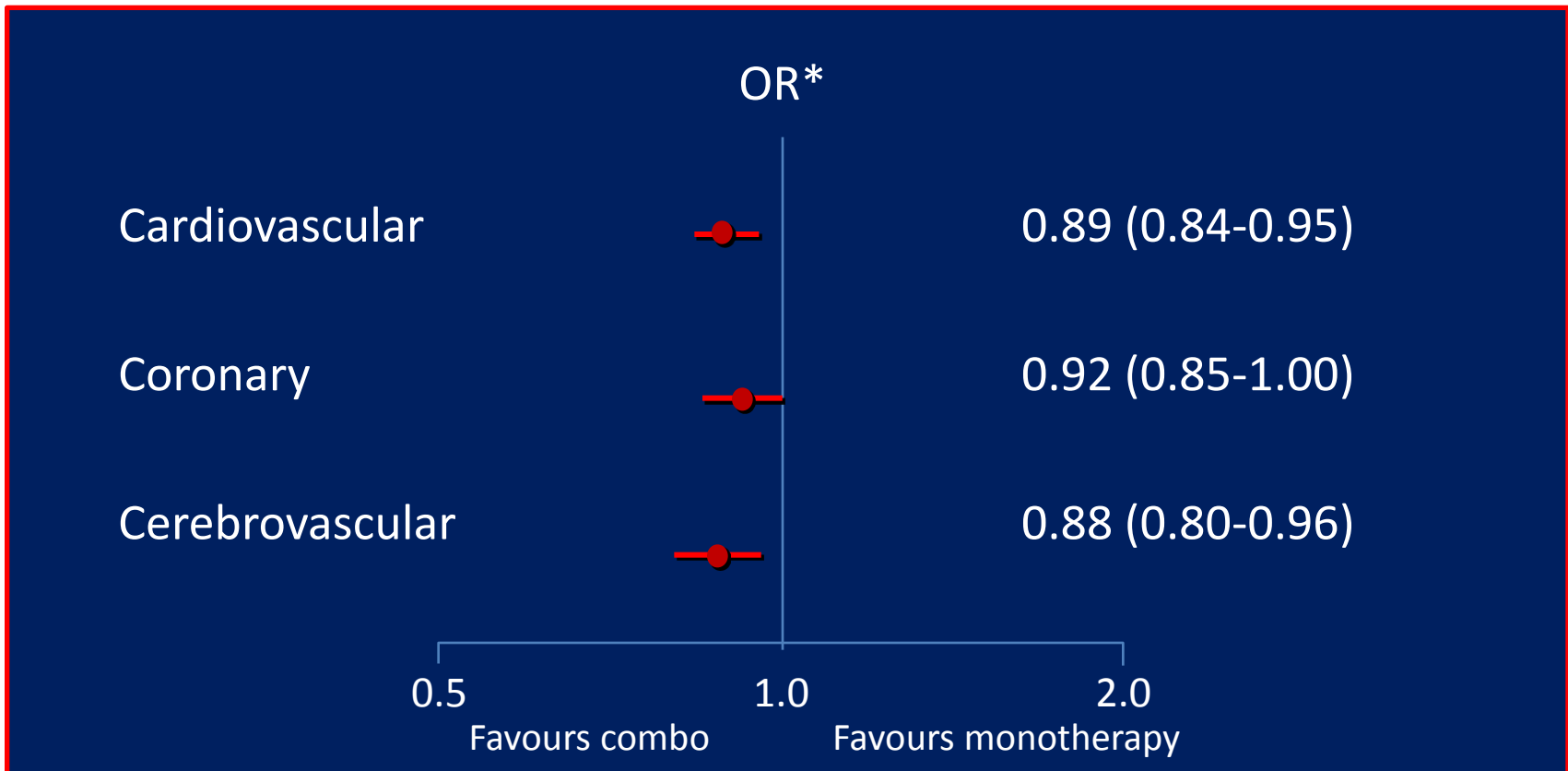


Hiệu quả của phối hợp thuốc so với đơn trị liệu: meta-analysis trên 11000 BN từ 42 nghiên cứu



Combination versus doubling dose: $P < 0.05$ for all comparisons

Giảm biến cố TM trong các n/c dùng đơn trị liệu so với kết hợp thuốc từ đầu (≥ 2 thuốc) (n = 209650)



* Adjusted for age / gender / number of BP lowering drug classes during FU / concomitant use of drugs for CHF / CAD / diabetes etc.

HA \geq 140/90 mmHg ở BN $>$ 18 tuổi
(BN $>$ 80 tuổi: HA \geq 150/90 mmHg hoặc HA \geq 140/90 mmHg ở BN ĐTĐ, bệnh thận mạn)

Khuyến Cáo VSH/VNHA 2014

Thay đổi lối sống

Điều trị thuốc

Tăng HA độ I

Lợi tiểu, ỨCMC, CTTA, CKCa, BB *

Phối hợp 2 thuốc khi HATThu $>$ 20 mmHg hoặc HATTr $>$ 10 mmHg trên mức mục tiêu **

Phối hợp 3 thuốc
Ưu tiên ỨCMC/CTTA + lợi tiểu + CKCa

Phối hợp 4 thuốc, xem xét thêm chẹn beta, kháng aldosterone hay nhóm khác

Tham khảo chuyên gia về
THA, điều trị can thiệp

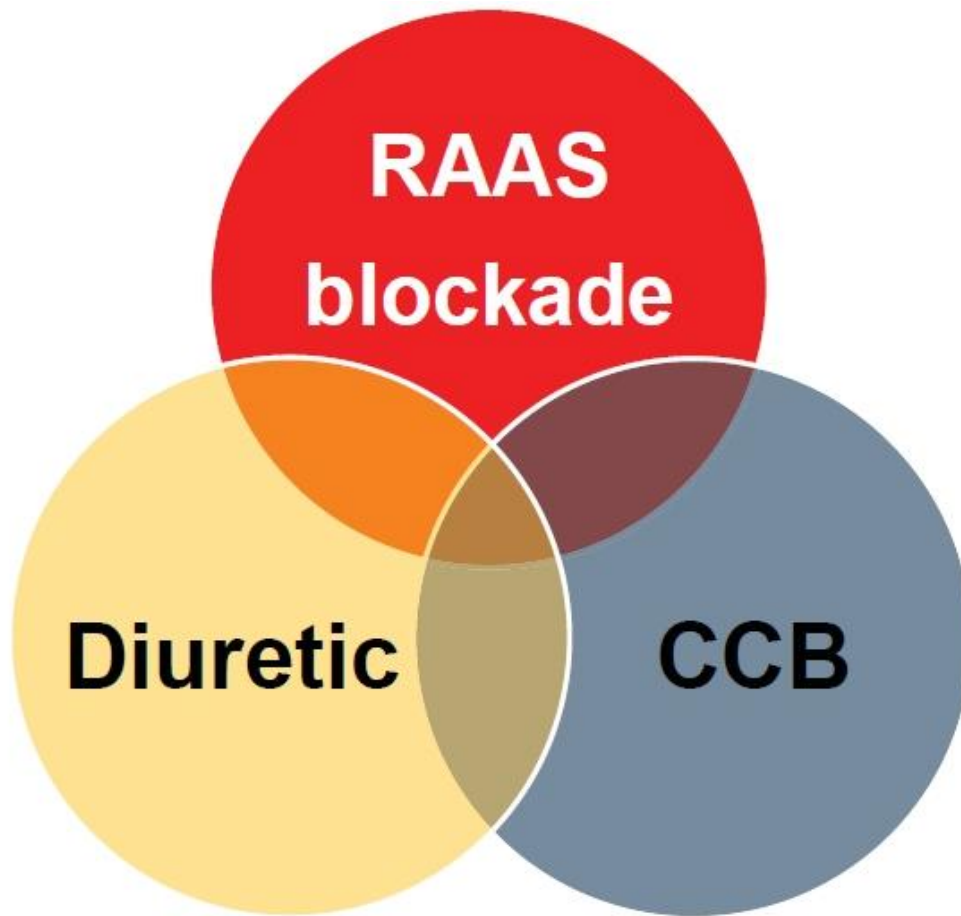
Tăng HA độ II, III

Tăng HA có chỉ
định điều trị bắt
buộc

- Bệnh thận mạn: ỨCMC/CTTA
- ĐTĐ: ỨCMC/CTTA
- Bệnh mạch vành: BB + ỨCMC/CTTA, CKCa
- Suy tim: ỨCMC/CTTA + BB, Lợi tiểu, kháng aldosterone
- Đột quỵ: ỨCMC/CTTA, lợi tiểu

- * - THA độ I không có nhiều YTNC đi kèm có thể chậm dùng thuốc sau một vài tháng thay đổi lối sống
- $>$ 60 tuổi: ưu tiên lợi tiểu, CKCa và không nên dùng BB
 - $<$ 60 tuổi: ưu tiên ỨCMC, CTTA
- ** - Khi 1 thuốc nhưng không đạt mục tiêu sau 1 tháng
- ưu tiên phối hợp: ỨCMC/CTTA + CKCa hoặc lợi tiểu

Tóm tắt các quan điểm hiện nay về phối hợp thuốc điều trị tăng huyết áp



RAAS blockade: thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone (ức chế men chuyển hoặc chặn thụ thể angiotensin)
Diuretic: lợi tiểu (thiazide, giống thiazide)
CCB: thuốc chặn canxi

Tỷ lệ tuân thủ điều trị tăng lên với viên thuốc kết hợp liều cố định

Trials

Schweizer et al, 2007

Asplund et al, 1984

Subtotal (I-squared=45.6%, p=0.175)

Cohort Studies

Taylor et al, 2003

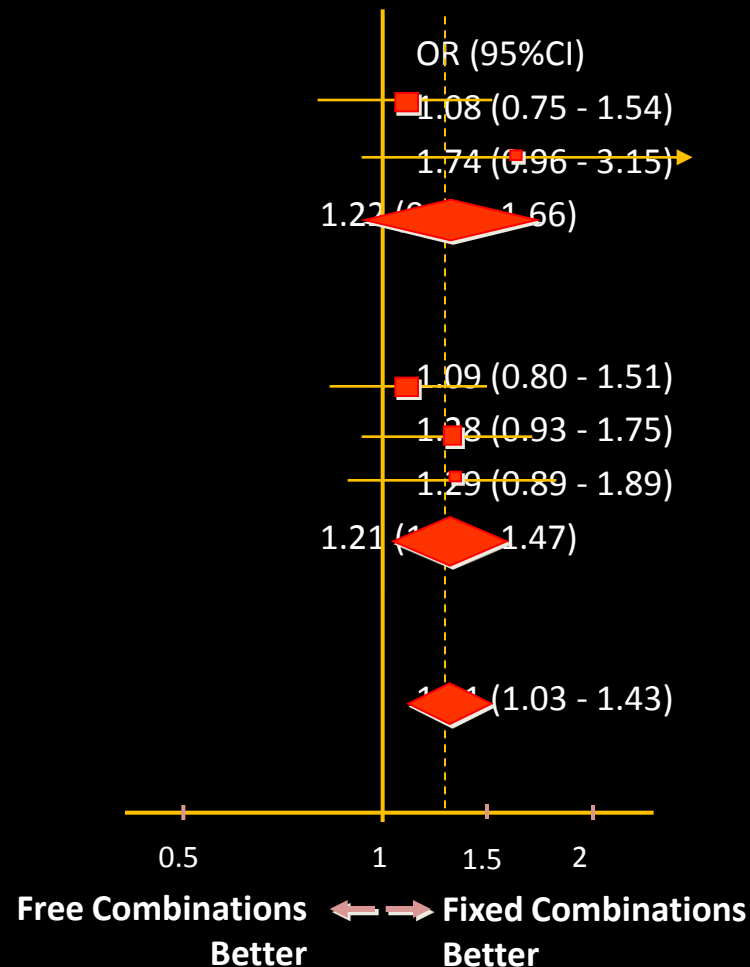
Gerbino et al, 2004

Dickson et al, 2008

Subtotal (I-squared=0.0%, p=0.740)

Heterogeneity among groups: p= 0.960

Overall (I-squared=0.0%, p=0.655)



Phối hợp ARB với lợi tiểu

- Losartan + HCTZ
- Irbesartan + HCTZ
- Telmisartan + HCTZ

Phối hợp ARB với lợi tiểu

- Losartan + HCTZ
- Irbesartan + HCTZ
- Telmisartan + HCTZ

Và....

Phối hợp ARB với CCB

- Losartan + Amlodipine
- Valsartan + Amlodipine
- Telmisartan + Amlodipine

Và....

Tại sao thường chọn là amlodipine

Amlodipine
(một CCB tác
động kéo dài)
có hiệu quả hạ
huyết áp tốt và
được chứng
minh hiệu quả
qua nhiều
nghiên cứu

Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events

Bertram Pitt, MD; Robert P. Byington, PhD; Curt D. Furberg, MD, PhD;
Donald B. Humminghake, MD, G.B. **for the PREVENT Investigators***

Circulation 2000

Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

JAMA 2002

Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial

JAMA 2004

@ Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial

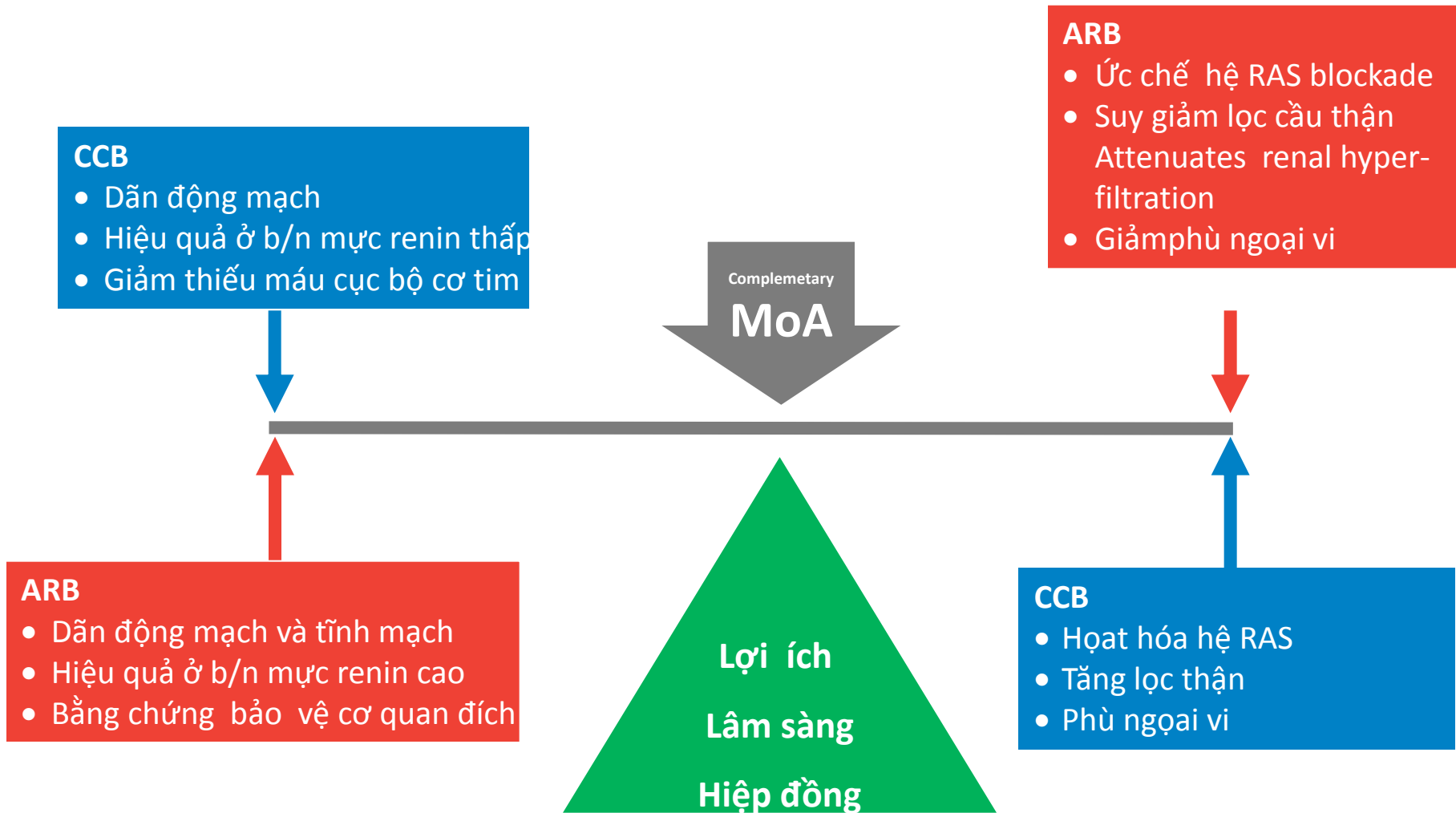
Lancet 2004

Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial

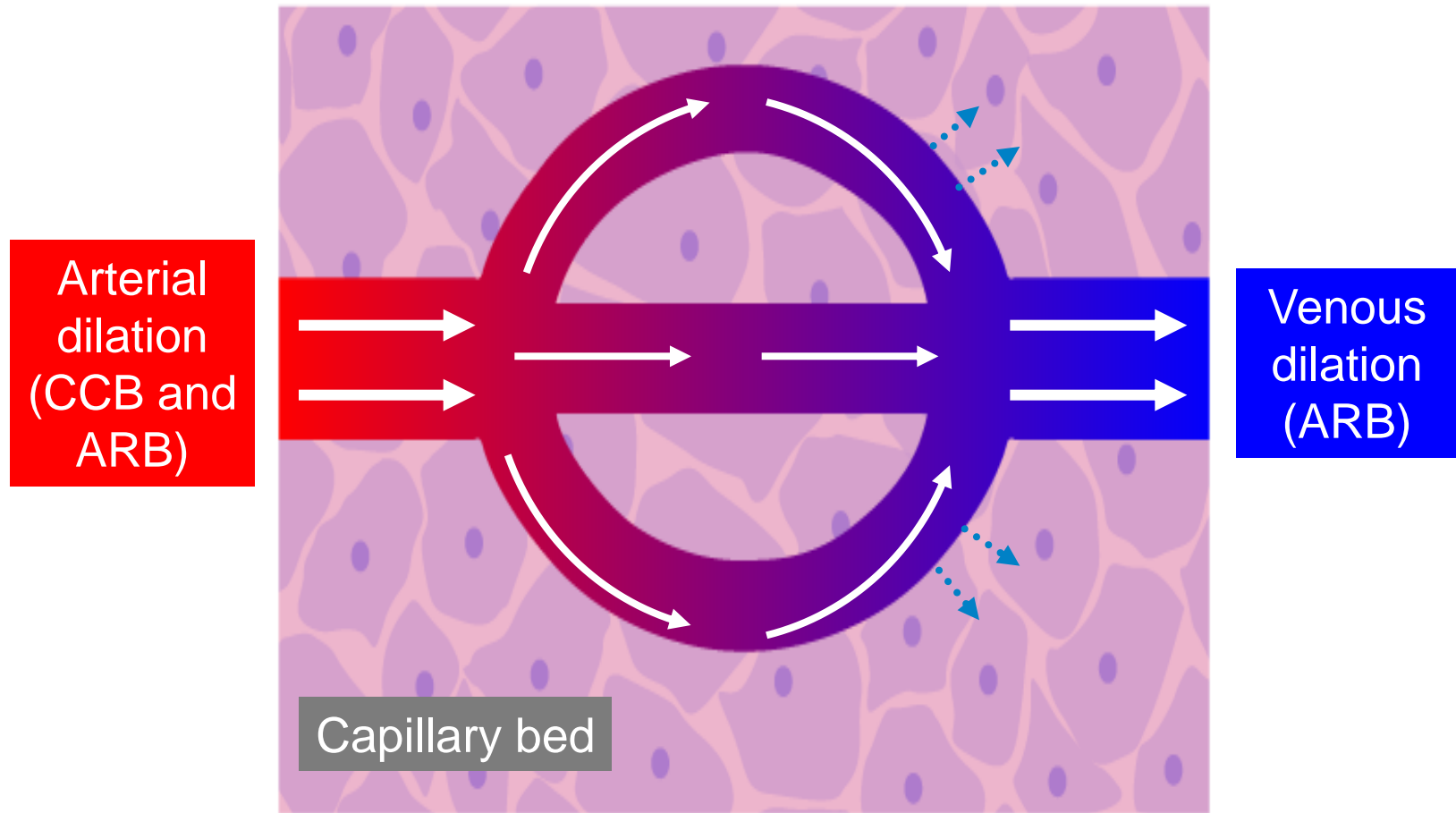
Lancet 2005

Bijan Dalaj, Peter S. Sever, Neil R. Poulter, Hans Wedel, D. Gareth Beevers, Mark Caulfield, Rory Collins, Sverre E Kjeldsen, Ami Dabassian, Gordon T. McInnes, Jasper Mahfuz, Markku Nieminen, Eoin O'Brien, Jan Ostergren, for the ASCOT investigators*

Hiệu ứng hiệp đồng

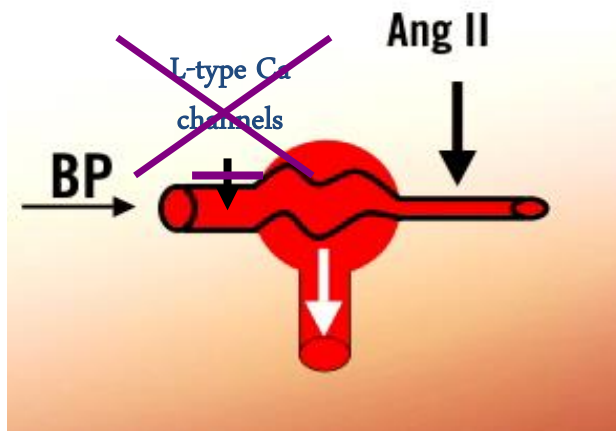


Giảm phù ngoại biên do tác dụng phụ của amlodipine nhờ phối hợp với ARBs



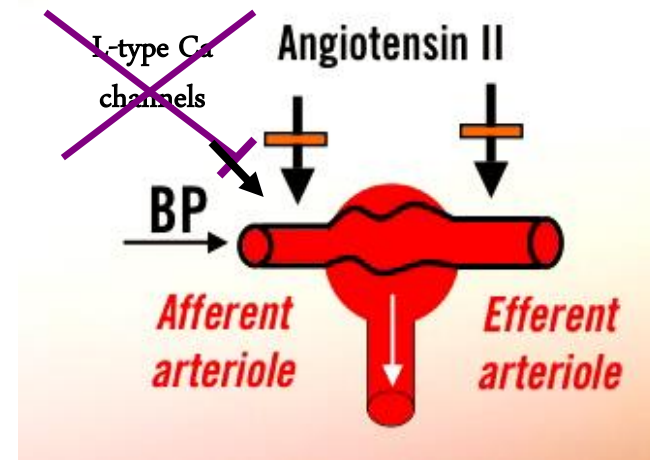
Giảm tăng áp lực lọc cầu thận quá mức do CCB nhờ phối hợp với ARB

Amlodipine



Increased
Glomerular pressure
and filtration

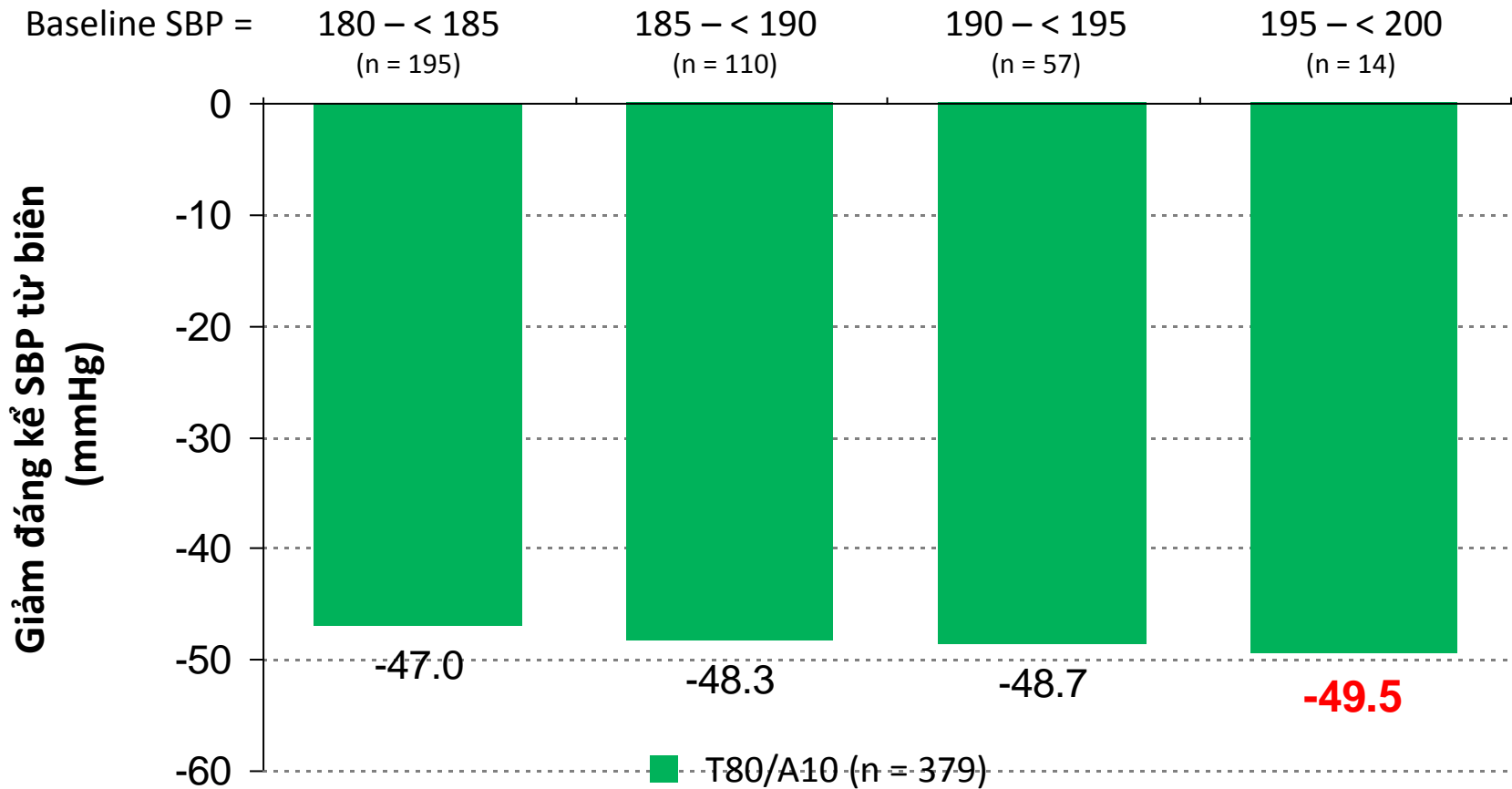
Amlodipine + Telmisartan



Decreased
Glomerular pressure
and filtration

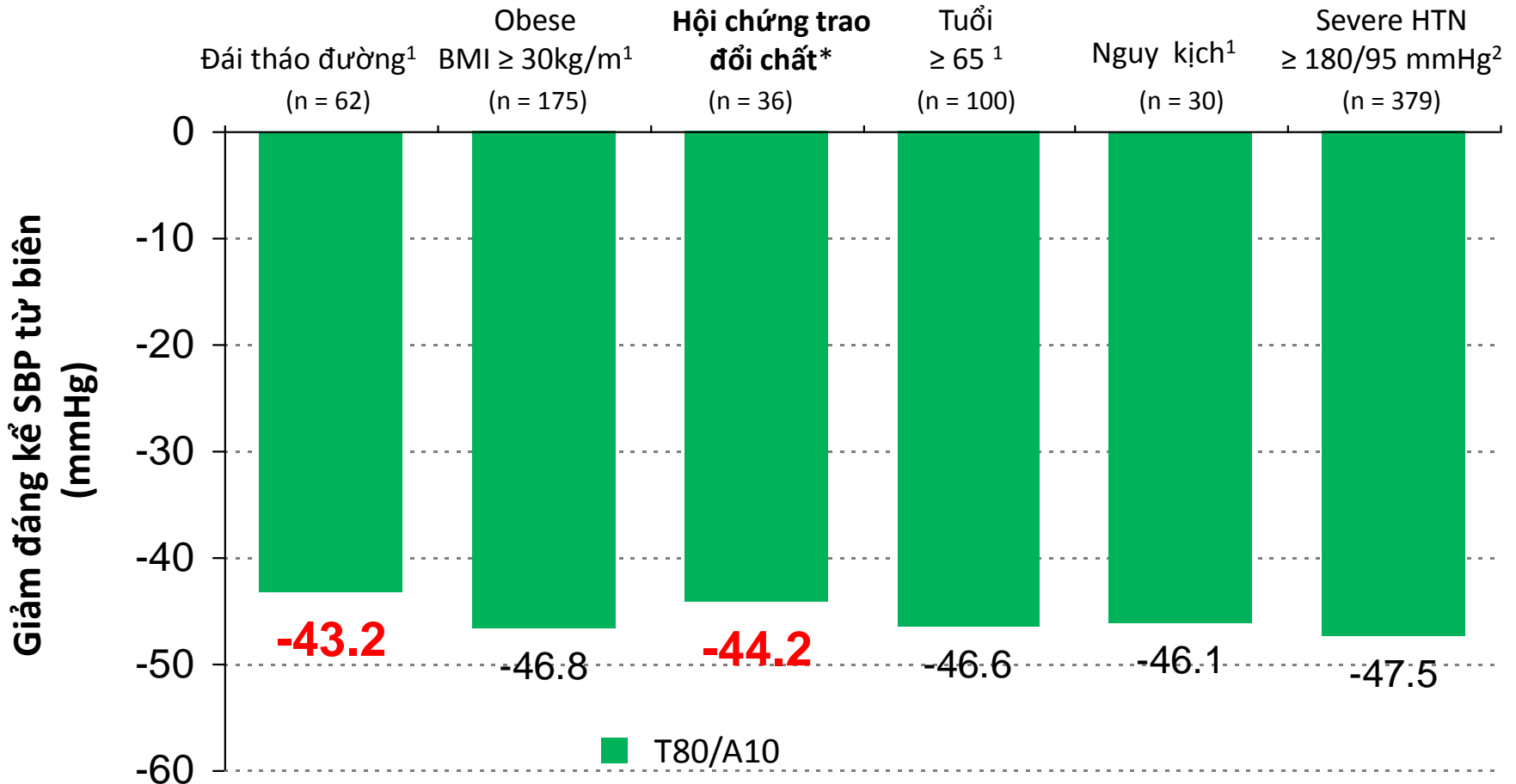
Một ví dụ về thuốc ARB phối hợp với amlodipine (Telmisartan/Amlodipine) làm giảm đáng kể con số HA ở b/nh THA nặng (Nghiên cứu TEAMSTA SEVERE)

Severe HTN*



* SBP \geq 180 – < 200 mmHg; mean baseline BP = 185.4/103.2 mmHg

Phối hợp Telmisartan/Amlodipine giúp hạ huyết áp hiệu quả ở bệnh nhân THA có nguy cơ tim mạch cao

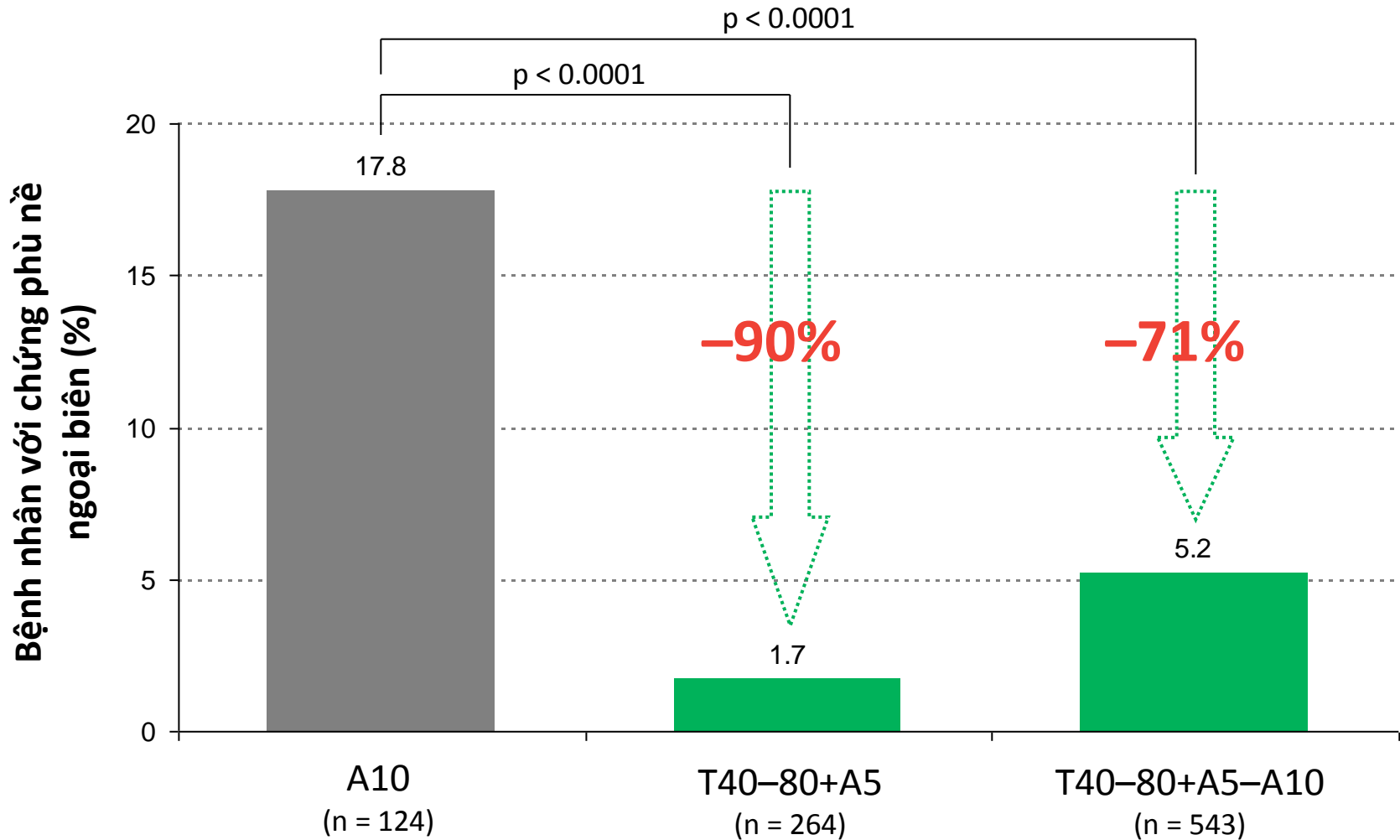


Mean baseline BP = 185.4/103.2 mmHg

* Diabetes, obesity (BMI ≥ 30kg/m²), and HTN

1. TEAMSTA Severe HTN study (data on file; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc);
2. Neutel et al. *J Clin Hypertens*. 2010: In press; ASH 2010 poster presentation (LB-PO-10).

Việc kết hợp Telmisartan với Amlodipine làm giảm tác dụng phụ phù nề so với chỉ dùng Amlodipine 10 mg đơn trị



Tóm tắt

- Thuốc ức chế hệ RAAS (ƯCMC và ƯCTT) là những nhóm thuốc được lựa chọn ưu tiên trong điều trị THA thể thông thường hoặc trong nhiều thể THA có chỉ định bắt buộc giúp cải thiện các biến cố tim mạch
- Thuốc ƯCTT (ARB) có thể khắc phục được nhược điểm của ƯCMC
- Việc phối hợp thuốc là yêu cầu khách quan trong điều trị
- Thuốc ARB là một trong những lựa chọn hàng đầu trong điều trị và trong phối hợp với các thuốc khác (lợi tiểu hoặc CCB)

Xin trân trọng cảm ơn

**TIM MẠCH HỌC
TRONG KỶ NGUYÊN MỚI**

Thu Hạp Mọi Khoảng Cách

Các thời điểm cần ghi nhớ:

05/05/2016	05/07/2016	05/08/2016
Nhận đăng ký báo cáo	Nhận đăng ký Hội nghị và khách sạn	Hết hạn nộp báo cáo tóm tắt

Chương trình khoa học: 9-11/10/2016

- Cập nhật khuyến cáo mới của Hội Tim mạch học Việt Nam
- Cấp cứu trước khi đến viện
- Hồi sinh tim phổi cơ bản và nâng cao
- Hội chứng vành cấp
- Hội chứng động mạch chủ cấp
- Hội chứng suy tim cấp
- Thuyên tắc phổi cấp
- Đột quỵ cấp
- Rối loạn nhịp
- Ngất và đột tử do tim
- Tăng huyết áp
- Tăng áp lực mạch phổi cấp
- Các bệnh lý van tim và tim bẩm sinh
- Phẫu thuật tim mạch
- Điều dưỡng tim mạch
- Một số chủ đề khác

	Đến 20/9/2016	Sau 20/9/ và đăng ký tại chỗ
Hội viên HTMHVN	500.000 VND	700.000 VND
Không phải hội viên	700.000 VND	900.000 VND
KTV, Y tá, Triền lâm	300.000 VND	500.000 VND
Người đi kèm	200.000 VND	400.000 VND

ĐẠI HỘI
TIM MẠCH TOÀN QUỐC
Lần thứ 15

www.vnha.org.vn



HỘI TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM

ĐẠI HỘI TIM MẠCH TOÀN QUỐC Lần thứ 15

Ngày 9-11 tháng 10 năm 2016

Trung tâm Hội nghị quốc gia, đường Phạm Hùng, TP. Hà Nội

**TIM MẠCH HỌC
TRONG KỶ NGUYÊN MỚI**

Thu Hạp Mọi Khoảng Cách



HỘI TIM MẠCH HỌC QUỐC GIA VIỆT NAM

Địa chỉ: Bệnh viện Bạch Mai, 78 đường Giải Phóng, Đống Đa, Hà Nội

Tel: (84-4) 3 8688 488 - Fax: (84-4) 3 8688 488

Website: www.vnha.org.vn - Email: congress@vnha.org.vn