

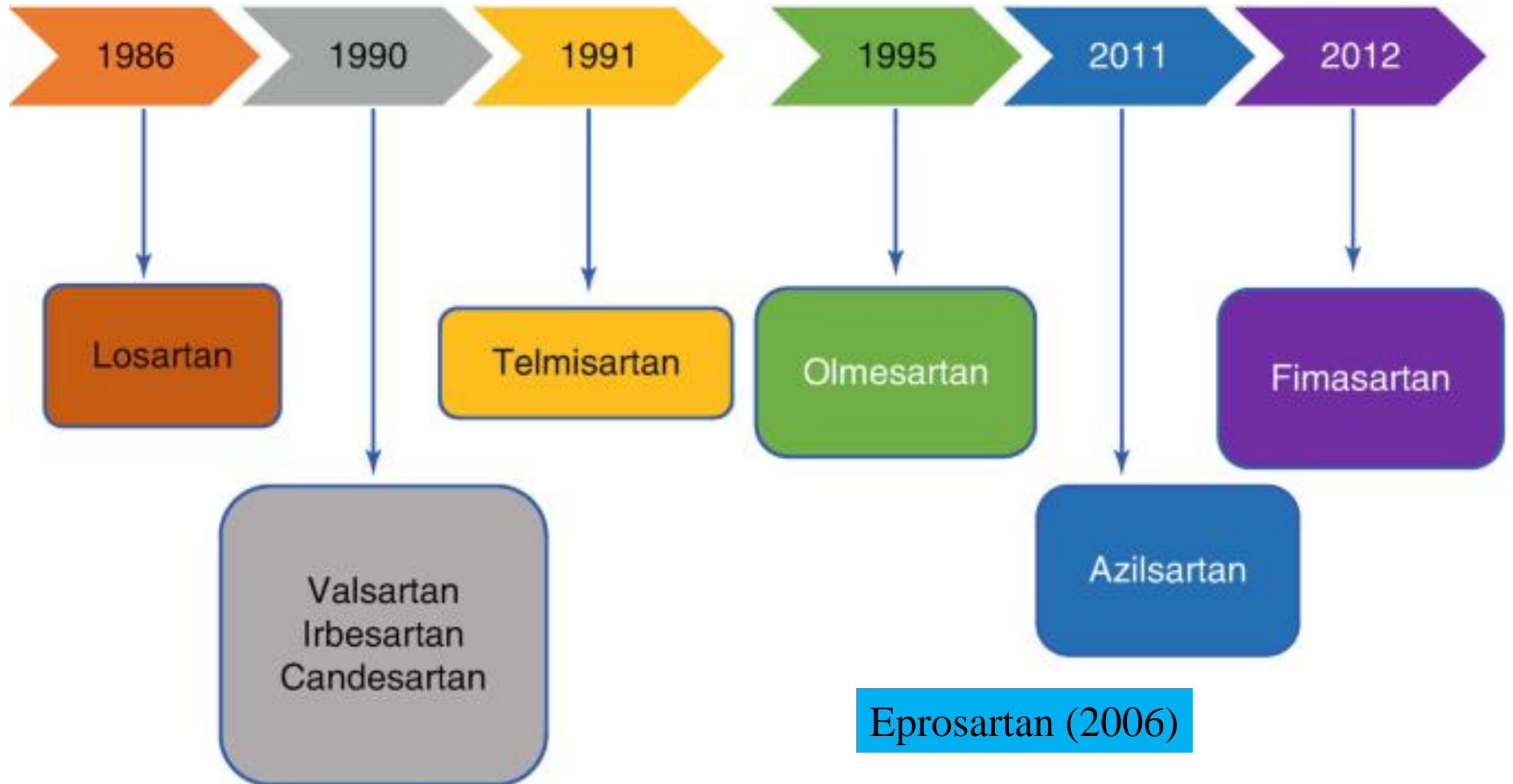
Dược lý lâm sàng:

**Có phải các thuốc ARB đều
hiệu quả như nhau cho bệnh
nhân tăng huyết áp?**

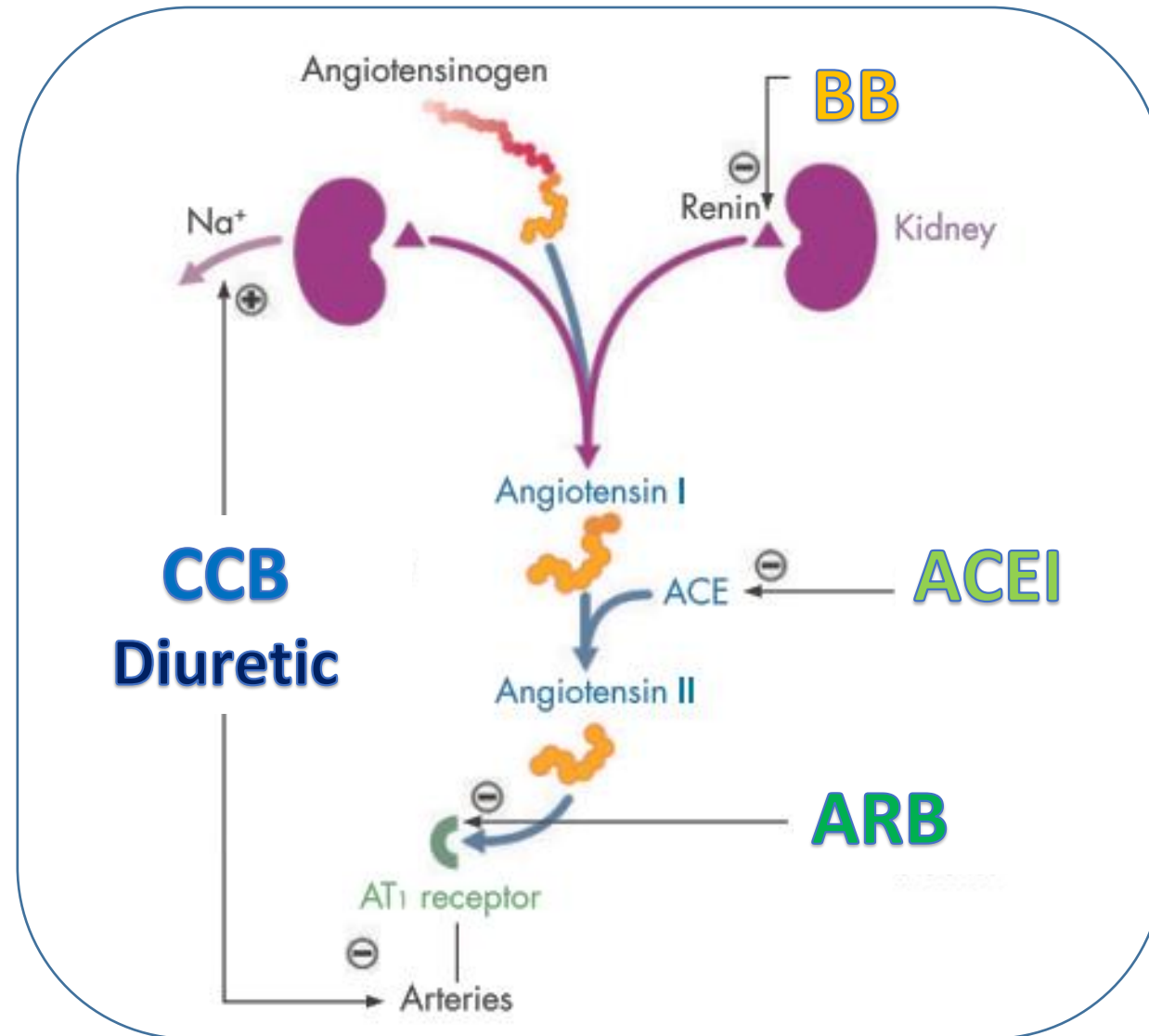
PGS.TS.BS ĐINH HIẾU NHÂN

Đại Học Y Dược TP. HCM

Lịch sử phát triển của các thuốc ARB



Vị trí tác động của các nhóm thuốc ức chế hệ RAA trong điều trị tăng huyết áp



BB = thuốc chẹn beta

ACEI = thuốc ức chế men chuyển

ARB = thuốc chẹn thụ thể angiotensin

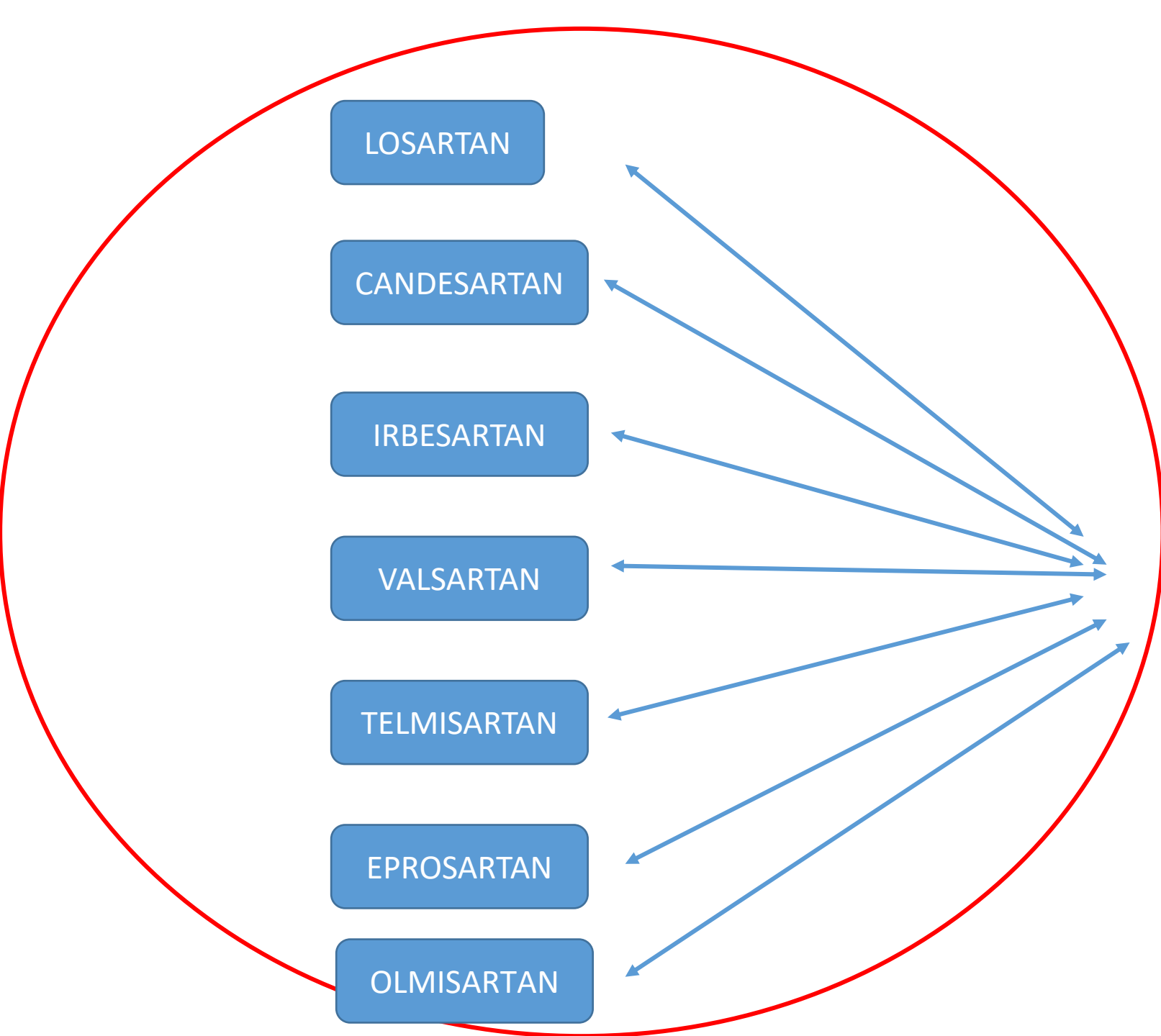
CCB = thuốc chẹn kênh calci

Telmisartan là ARB duy nhất được chấp thuận dùng để phòng ngừa biến cố tim mạch ở bệnh nhân nguy cơ cao

	Tăng huyết áp			Phòng ngừa tim mạch				Suy tim hoặc RLCN thất trái
	Tăng huyết áp	Bệnh thận do tăng huyết áp và đái tháo đường týp 2	Giảm đột quy do tăng huyết áp có phi đại thất trái	Đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích	Bệnh mạch vành	Đột quy	Bệnh động mạch ngoại biên	
Telmisartan	✓			✓	✓	✓	✓	
Candesartan	✓							✓
Valsartan	✓							✓
Olmesartan	✓							
Azilsartan	✓							
Eprosartan	✓							
Irbesartan	✓	✓						
Losartan	✓	✓	✓					✓

Product information according to EMA (www.ema.europa.eu) or eMC (www.medicines.org.uk) for locally registered products.

This presentation is for scientific purpose only. Please consult the approved local prescribing information before product use.



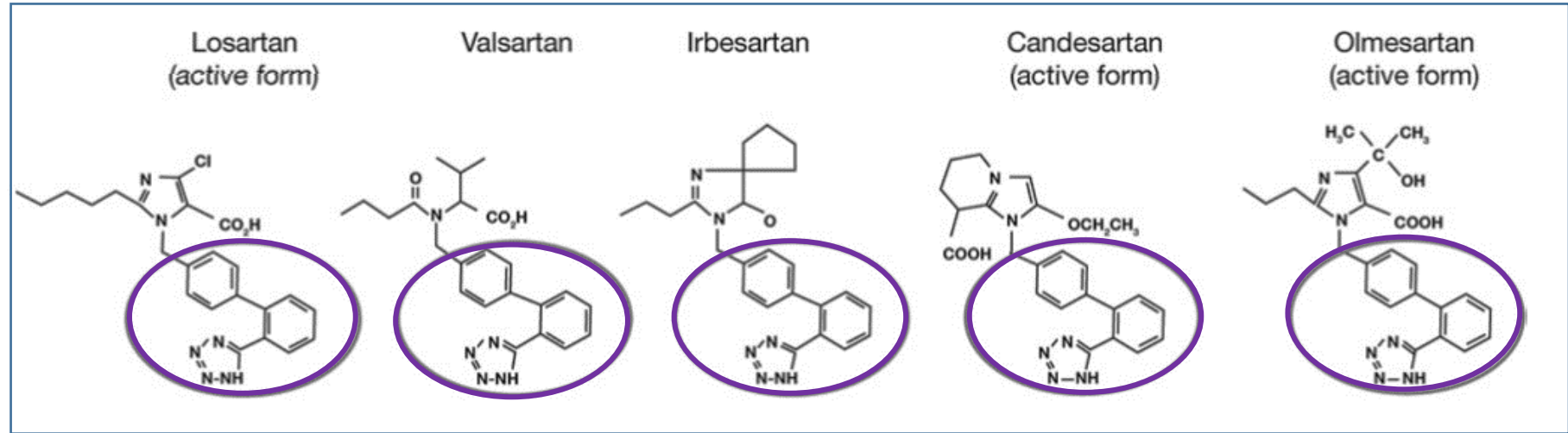
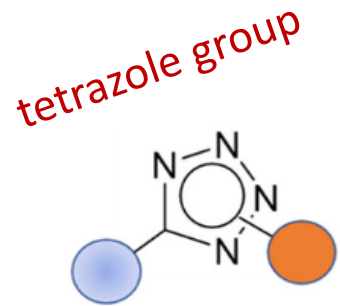


Cơ chế tác động của thuốc trong cùng 1 nhóm là như nhau...

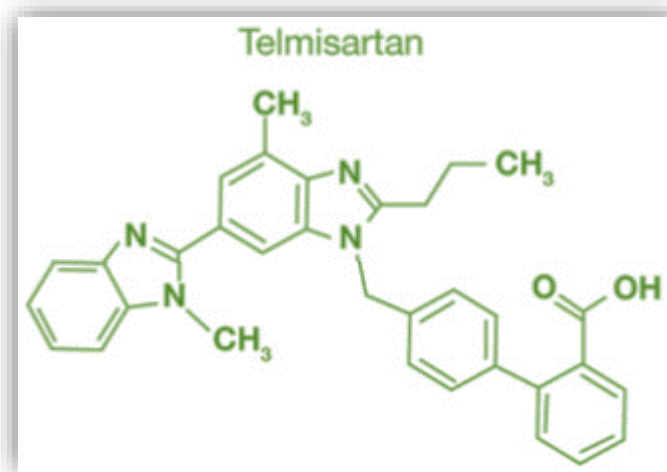
.. nhưng cấu trúc hóa học của mỗi thuốc khác nhau

Có hay không sự khác biệt về dược lý lâm sàng?

Cấu trúc hóa học của các thuốc nhóm ARB # Sartans



Telmisartan:
Cấu trúc hóa học khác biệt
trong nhóm thuốc ARB



DỰỢC ĐỘNG THUỐC ARBs

Table 1

Pharmacological and Pharmacokinetic Interactions of Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)

	Food Interactions	Drug Interactions	Dose in Hepatic Impairment	Dose in Renal Impairment	Cellular Effects*	AT ₁ -Receptor Binding
<i>Losartan</i>	10% decrease in bioavailability	Rifampin, fluconazole	↓Initial dosage	No change in dose	↓URAT1, ↑PPAR-γ, ↓TxA ₂ /PGH ₂	Surmountable
<i>Valsartan</i>	≈50% decrease in AUC (NS)	None	No change in dose	No change in dose	None	Insurmountable
<i>Irbesartan</i>	No	None	No change in dose	No change in dose	↓TxA ₂ /PGH ₂ , ↑PPAR-γ, ↓ cell growth	Insurmountable
<i>Candesartan</i>	No	None	↓Initial dosage in patients with moderate impairment	No change in dose	PPAR-γ	Insurmountable
<i>Telmisartan 80 mg</i>	6%-20% decrease in bioavailability	Digoxin	Use with caution	No change in dose	↑PPAR-γ, ↓↓cell growth, ↓Oxidative stress	Insurmountable
<i>Eprosartan</i>	Delayed absorption (NS)	None	No change in dose	No change in dose (mild-to-moderate renal dysfunction, exercise care in severe disease; no data available)	None	Surmountable
<i>Olmesartan</i>	No	None	No change in dose	No change in dose	None	Insurmountable

AT = angiotensin; AUC = area under the curve; PGH₂ = prostaglandin H₂; PPAR-γ = peroxisome proliferator-activated receptor-γ; NS = not significant; TxA₂ = thromboxane A₂; URAT1 = urate transporter 1.

*PPAR-γ activity occurs at therapeutic dosages only with telmisartan, whereas ↑PPAR-γ activity with other ARBs cannot be achieved with therapeutic dosages.

DỰỢC ĐỘNG THUỐC ARBs

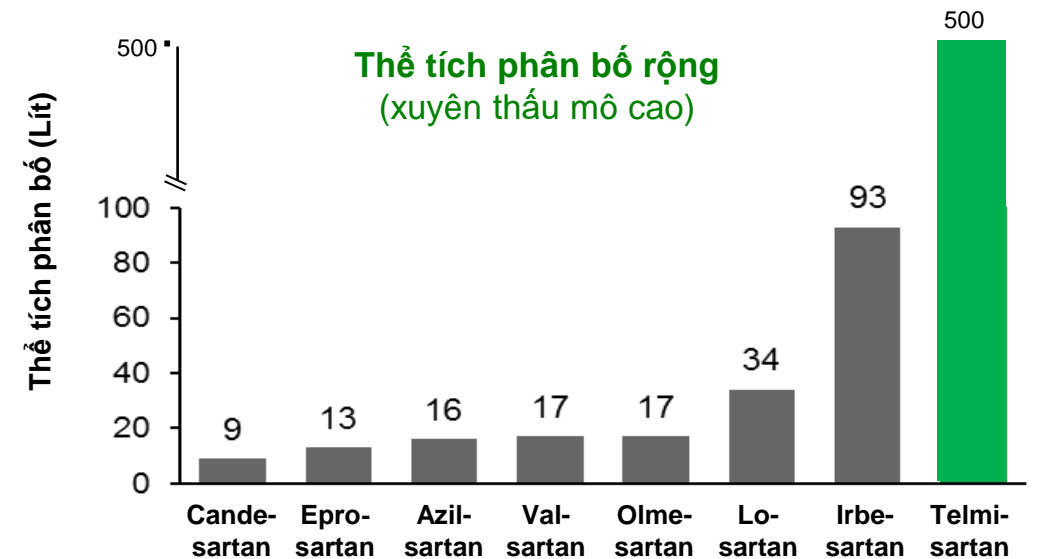
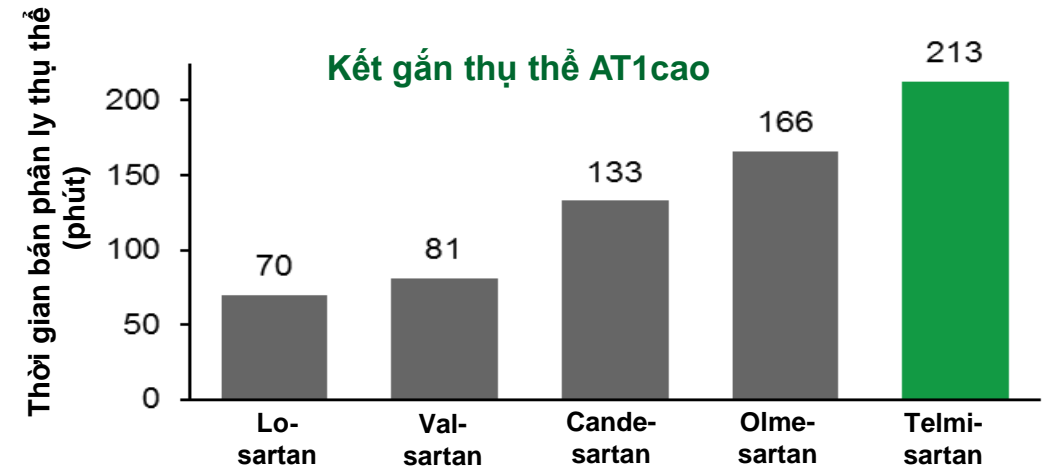
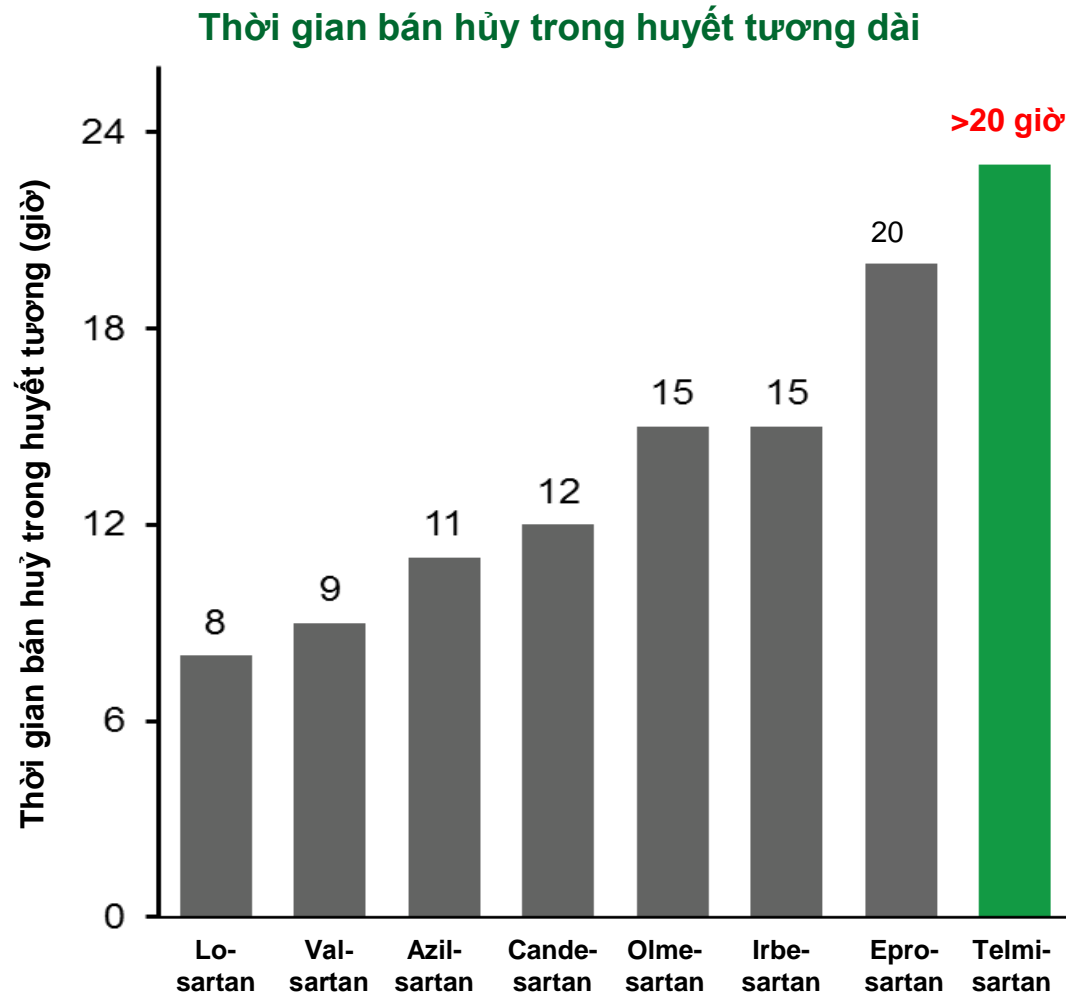
Pharmacology and Pharmacokinetics of Angiotensin Receptor Blockers

ARB	Inhibition of Pressor Effect of Angiotensin II	AT ₁ Affinity vs. AT ₂	Half-life (Hours)	Time to BP Effect (Weeks)	P450 Metabolism	Elimination (Approximate)	F%	T _{max} (Hours)	ABPM 24-hour Mean BP Reduction From Baseline (Systolic BP/Diastolic BP [mm Hg])
<i>Losartan</i>	25-40%	1,000-fold	6-9	3-6	Yes (CYP 2C9 and 3A4)	35% renal 60% hepatobiliary	33	1 (metabolite 3-4)	11-9/7-5
<i>Valsartan</i>	30%	20,000-fold	6	4	Unknown	13% renal 83% hepatobiliary	10-35	2-4	19-8/12-5
<i>Irbesartan</i>	40%	8,500-fold	11-15	2	Yes (CYP 2C9)	20% renal 80% hepatobiliary	60-80	1.5-2	11-10/7-6
<i>Candesartan</i>	TK	10,000	9	2-4	Not significant	33% renal 67% hepatobiliary	15	3-4	13-11/9-8
<i>Telmisartan 80 mg</i>	40%	3,000-fold	24	4	No	<1% renal >97% hepatobiliary	42-58	0.5-1	15-11/11-7
<i>Eprosartan</i>	30%	1,000	20	2-3	No	7% renal 90% hepatobiliary	13	1-2	None
<i>Olmesartan</i>	61%	12,500-fold	13	1-2	No	35%-50% renal 50%-65% hepatobiliary	26	1-3	15-13/11-9

ABPM = 24-hour blood pressure monitoring; ARB = angiotensin receptor blocker; AT₁ = angiotensin type 1 receptor; BP = blood pressure; CYP = cytochrome; F% = bioavailability; T_{max} = time to peak concentration.

Data from Zaman MA, et al. *Nat Rev Drug Discov* 20021:621-636¹² and Barra S, et al. *Exp Opin Pharmacother* 200910:173-189.¹³

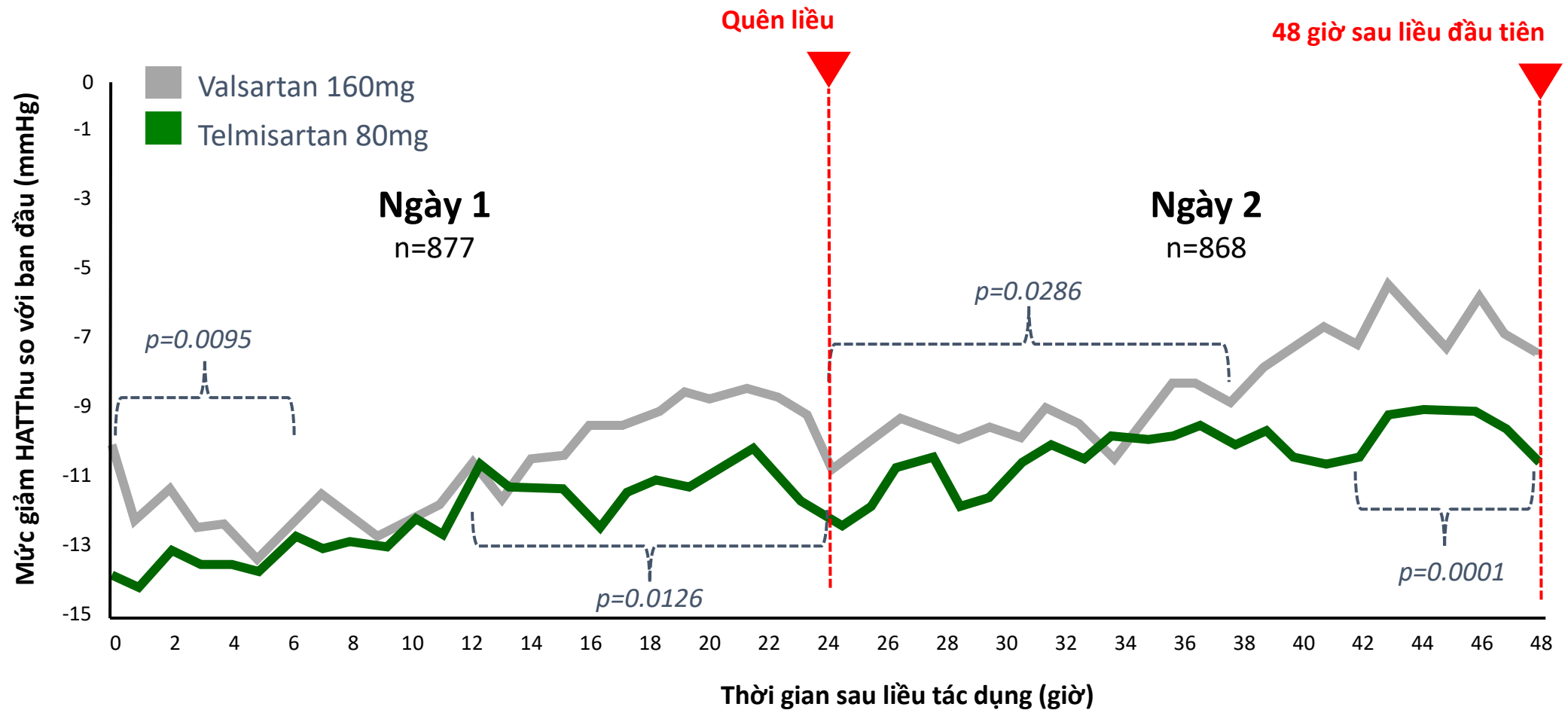
Cấu trúc đặc biệt dẫn đến tính chất dược lý học của Telmisartan nổi trội so với các ARB khác



Tỷ lệ đáy đỉnh (T:P) càng gần 1 hiệu quả điều trị càng tối ưu suốt 24 giờ

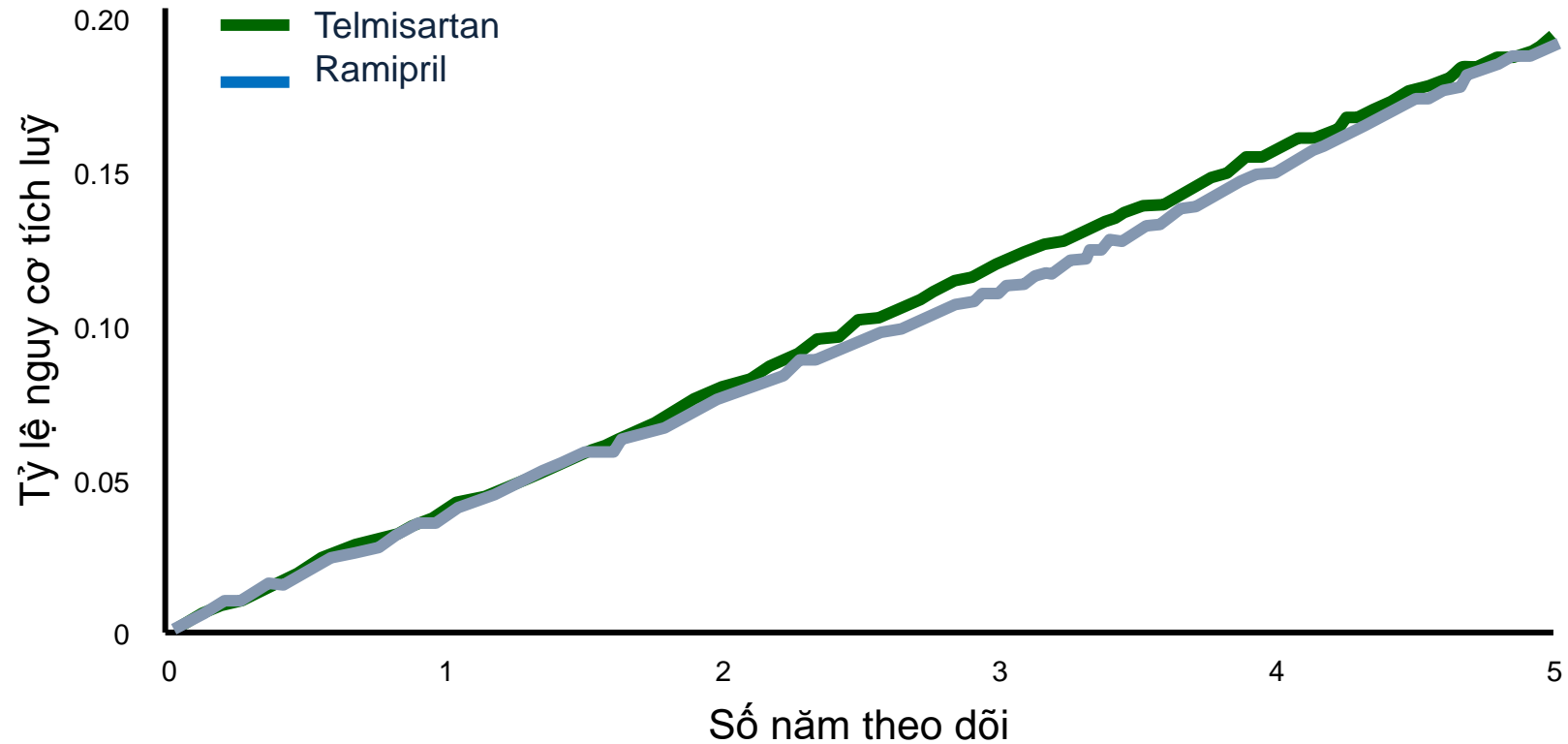
<i>Drug class</i>	<i>Monotherapy</i>	<i>SBP T:P ratio or range thereof</i>	<i>t_{1/2}, or range thereof (h)</i>	<i>Source</i>
ARB	Azilsartan	0.95 ^a	11	58, 81
	Telmisartan	0.92 ^b	Up to 24	62, 82
	Candesartan	0.82 ^a	9	58, 83
	Olmesartan	0.60–0.80 ^c	13	65, 65
	Valsartan	0.65 ^a	6	66, 84
	Losartan	0.62 ^a	2 (6–9 for metabolite)	62, 85
	Irbesartan	0.57 ^a	11–15	62, 84
CCB	Amlodipine	0.85 ^a	35–50	70, 86
	Diltiazem SR	0.20–0.80 ^a	6–8	87, 88
	Nitrendipine	0.10–0.80 ^a	12–14	87, 89
ACE inhibitor	Lisinopril	0.63 ^d	12.6	90, 91
	Ramipril	0.50–0.63 ^a	13–17	87, 92
	Captopril	0.25 ^a	2	87, 93

Telmisartan kiểm soát huyết áp hiệu quả suốt 24-48 giờ



Nghiên cứu ONTARGET: Chứng cứ **bảo vệ tim mạch** của Telmisartan ở bệnh nhân nguy cơ cao TM

Giảm nguy cơ tim mạch trên tiêu chí gộp *

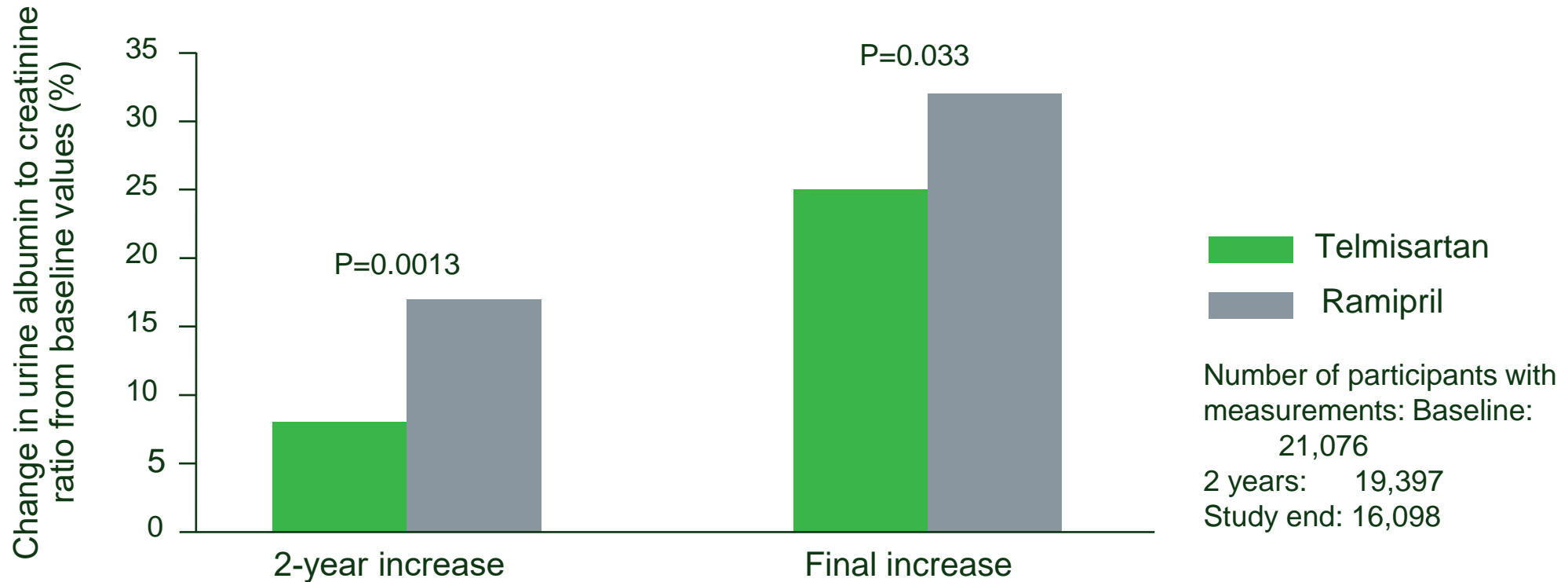


Số bệnh nhân

Telmisartan	8,452	8,177	7,778	7,420	7,051	1,687
Ramipril	8,576	8,214	7,832	7,472	7,093	1,703

*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

Nghiên cứu ONTARGET: Chứng cứ **bảo vệ thận** của Telmisartan ở bệnh nhân nguy cơ cao TM

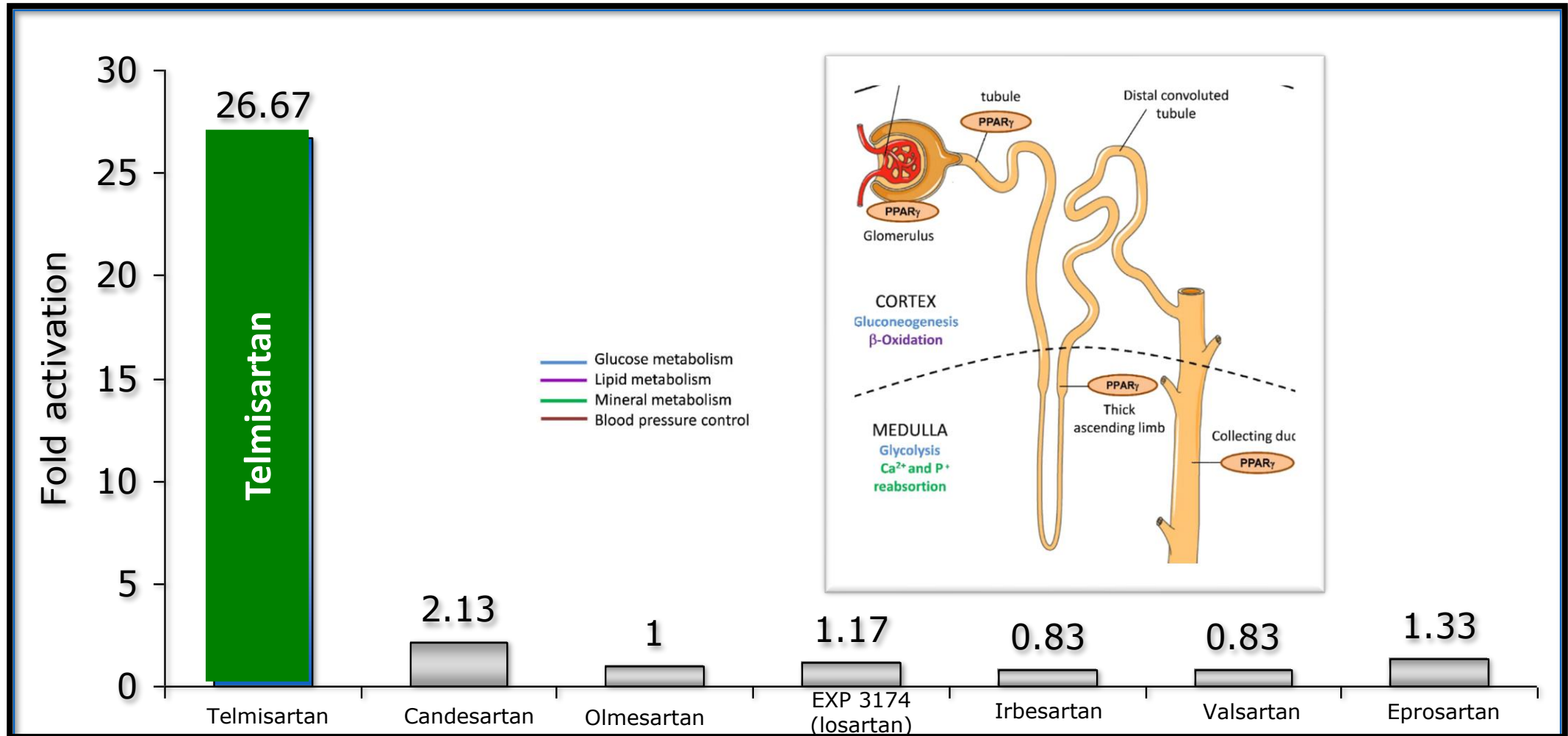


Urine albumin increased at 2 years and at study end to a lesser extent in participants assigned telmisartan vs those assigned ramipril

The geometric mean of urine albumin excretion at baseline ranged between 0.81 mg/mmol and 0.83 mg/mmol creatinine and was not different between the randomized groups.

Mann et al. Lancet. 2008

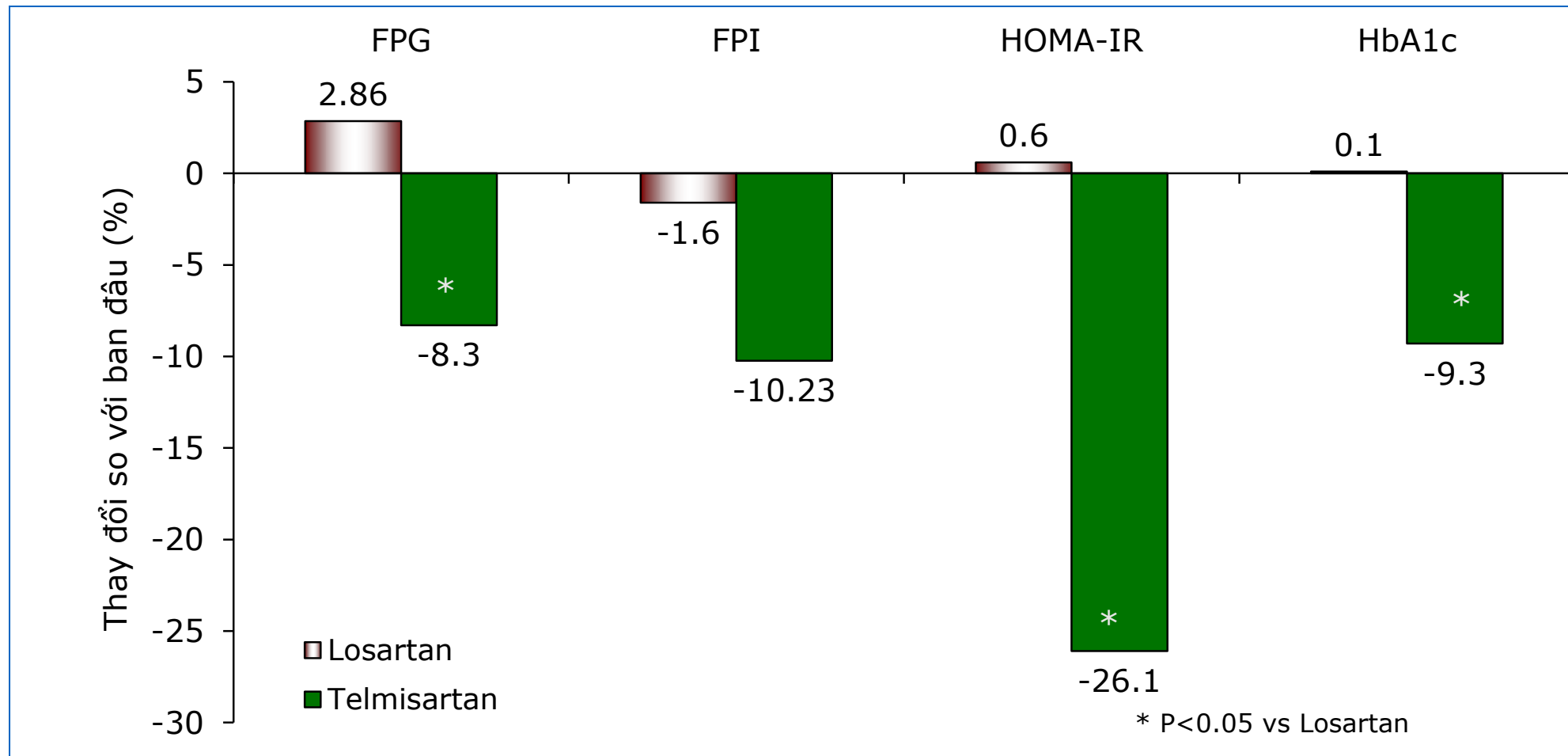
Cấu trúc hóa học khác nhau dẫn đến khả năng hoạt hóa thụ thể PPAR γ của các thuốc ARB khác nhau



Hoạt hóa thụ thể PPAR- γ càng cao làm tăng nhạy insuline và cải thiện sự chuyển hóa glucose, càng có lợi cho bệnh nhân đái tháo đường

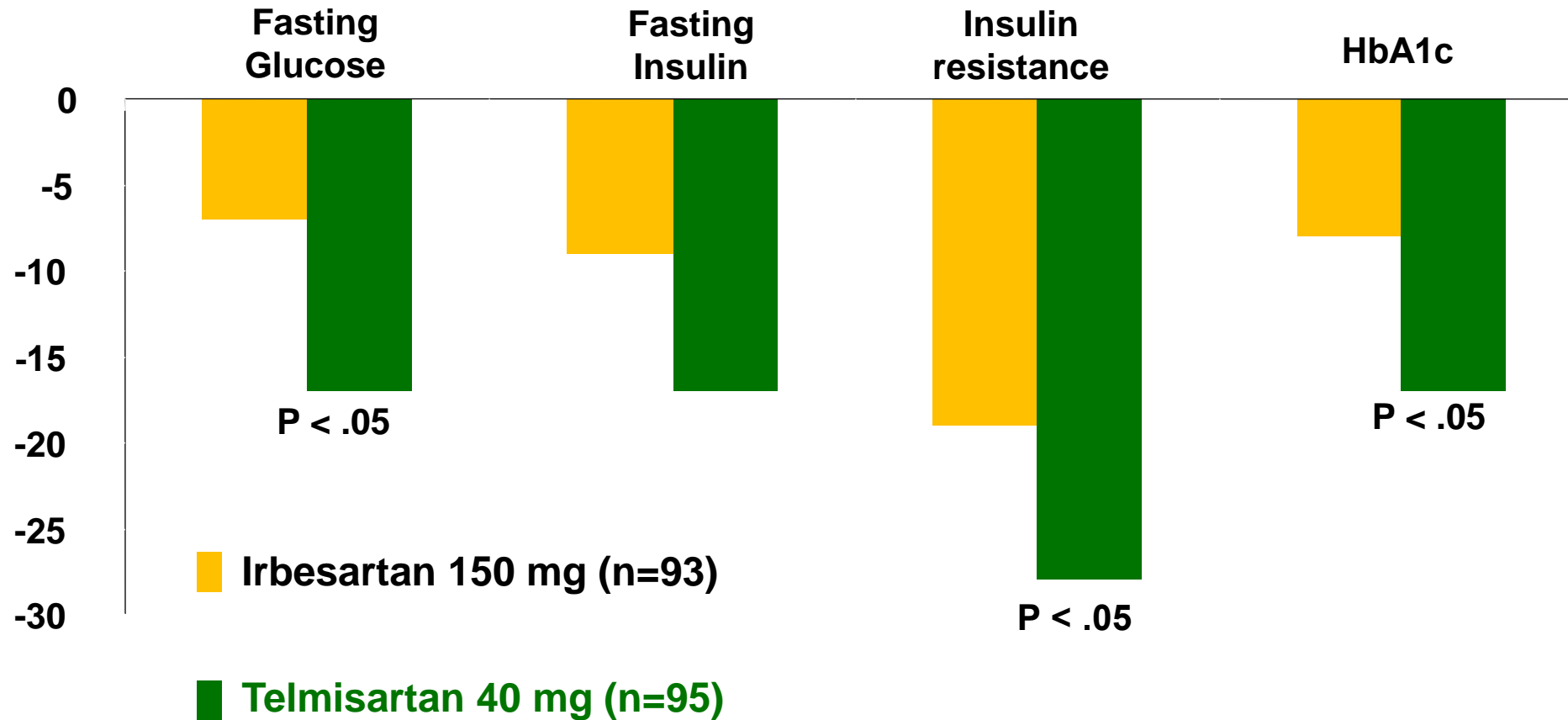
Sự thay đổi các chỉ số đường huyết telmisartan vs losartan

40 bệnh nhân tăng HA có hội chứng chuyển hóa, điều trị trong 3 tháng

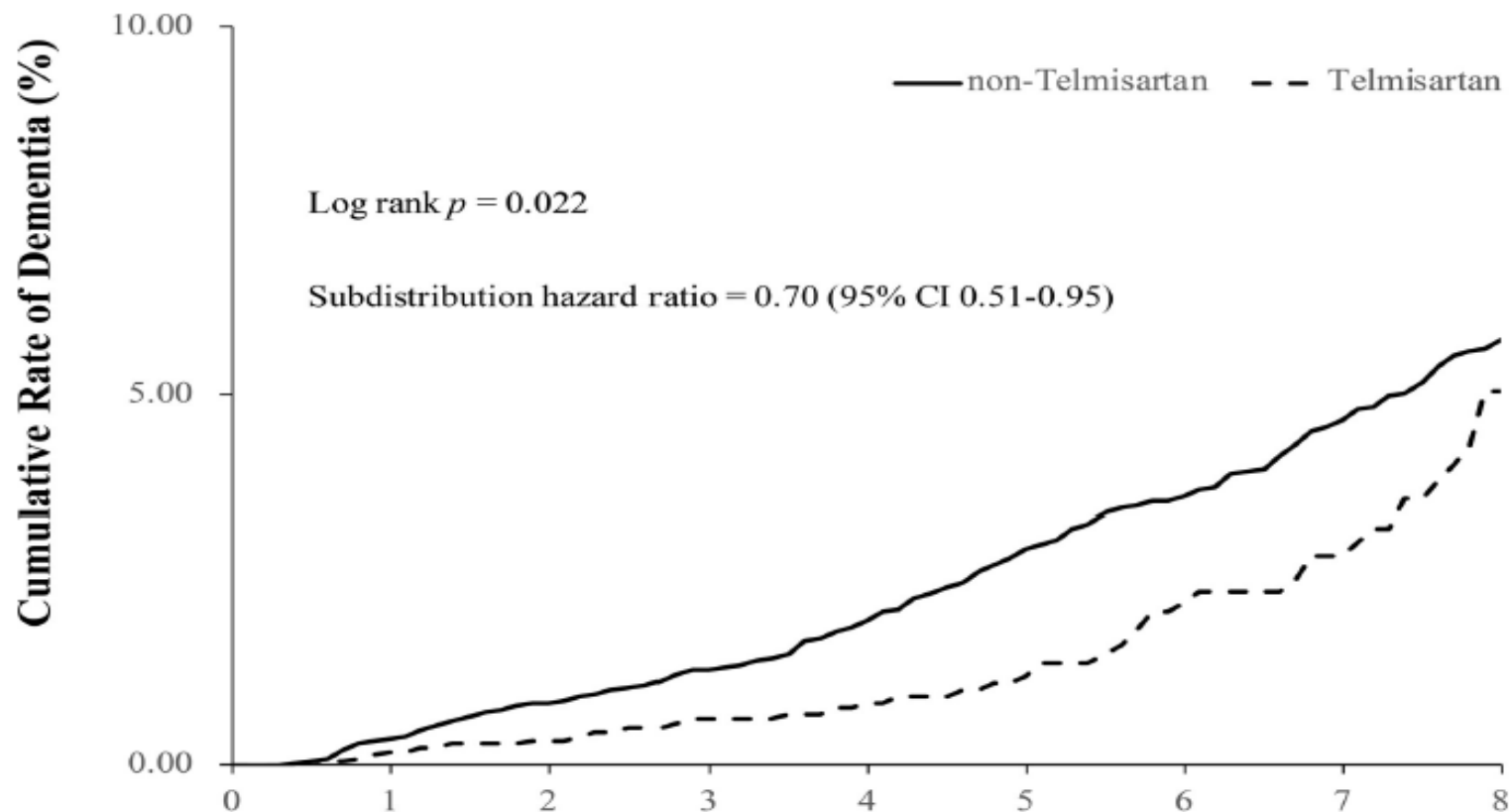


So sánh ảnh hưởng của telmisartan và irbesartan trên chuyển hóa glucose

188 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 kèm hội chứng chuyển hóa, điều trị trong 12 tháng



Telmisartan: hiệu quả giảm nguy cơ sa sút trí tuệ trên bệnh nhân đái tháo đường tăng huyết áp



Num. of Risk

non-Telmisartan

9120

8309

Telmisartan

2280

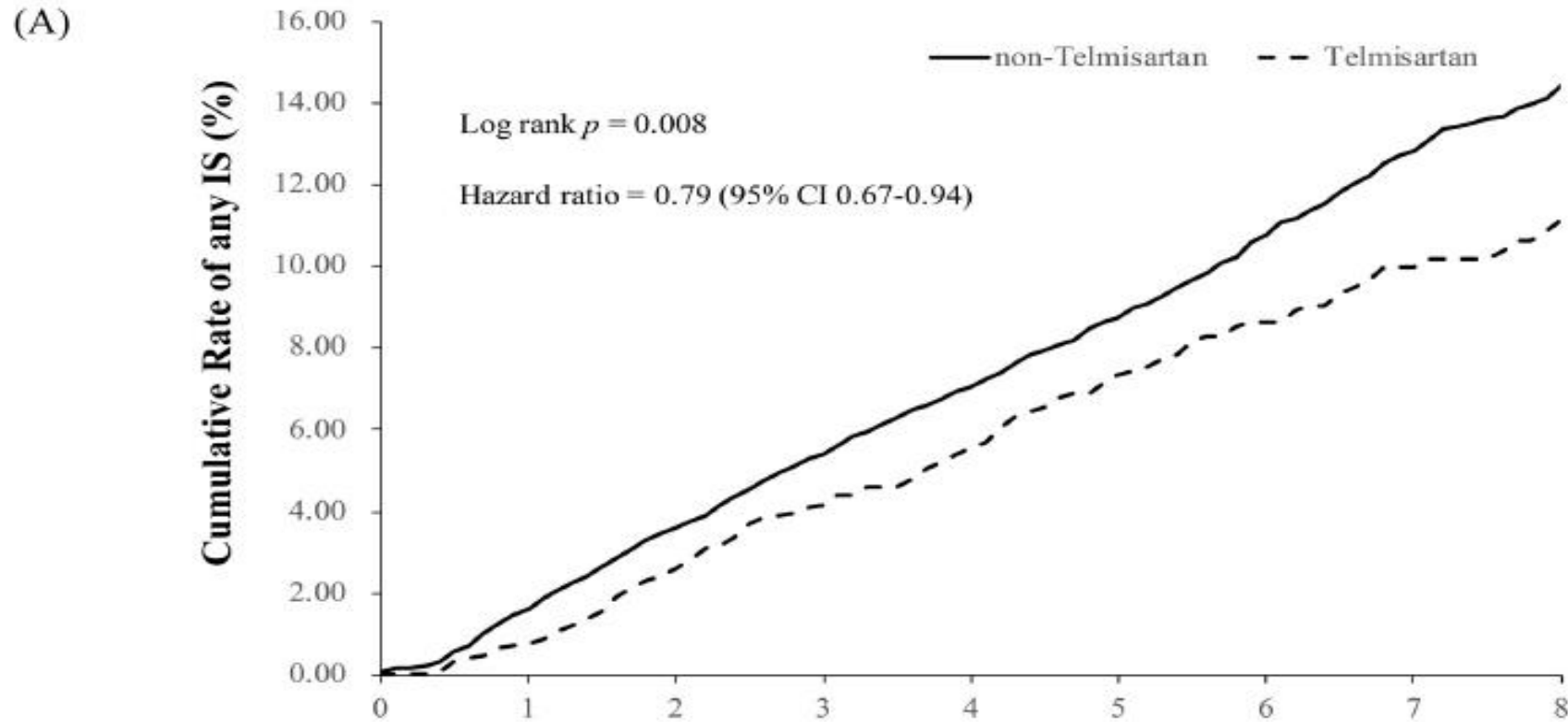
2158

Telmisartan use and risk of dementia in type 2 diabetes patients with hypertension: A population-based cohort study

Chi-Hung Liu, Pi-Shan Sung, Yan-Rong Li, Wen-Kuan Huang, Tay-Wey Lee, Chin-Chang Huang, Tsong-Hai Lee, Tien-Hsing Chen ✉, Yi-Chia Wei ✉

Published: July 19, 2021 • <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003707>

Hiệu quả giảm nguy cơ **đột quy** thuyên tắc trên bệnh nhân đái tháo đường tăng huyết áp



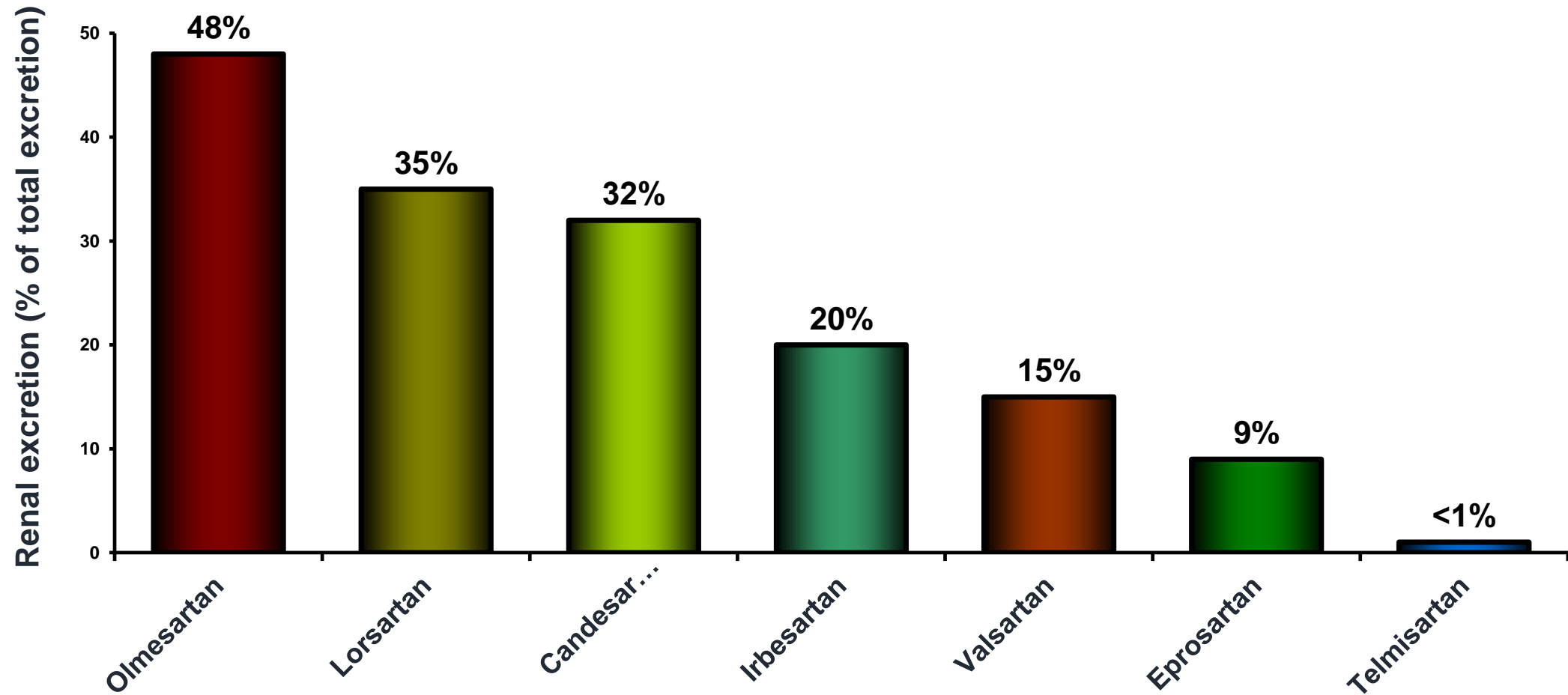
Num. of Risk		
non-Telmisartan	9120	8158
Telmisartan	2280	2138

Telmisartan use and risk of dementia in type 2 diabetes patients with hypertension: A population-based cohort study

Chi-Hung Liu, Pi-Shan Sung, Yan-Rong Li, Wen-Kuan Huang, Tay-Wey Lee, Chin-Chang Huang, Tsong-Hai Lee, Tien-Hsing Chen ✉, Yi-Chia Wei ✉

Published: July 19, 2021 • <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003707>

Telmisartan tỉ lệ đào thải qua thận thấp nhất trong nhóm ARB (Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân người già, suy thận và đang lọc thận nhân tạo)



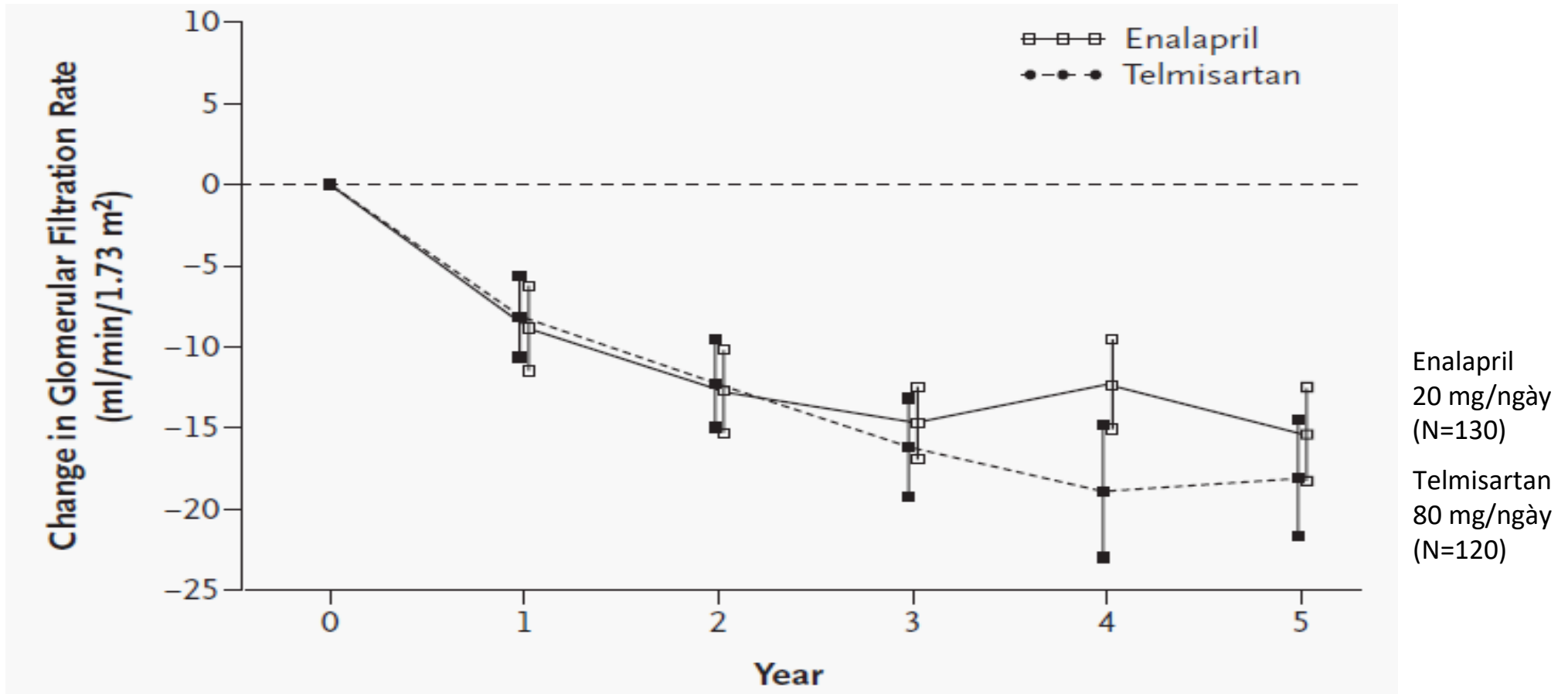
*Telmisartan is metabolised hepatically, and should be used with caution in patients with mild-to-moderate hepatic impairment

Song J.C. & White C.M., Formulary 2001;36:487-499;
Stangier J., et al. J Int Med Res 2000;28:149-167

Nghiên cứu **DETAIL**:

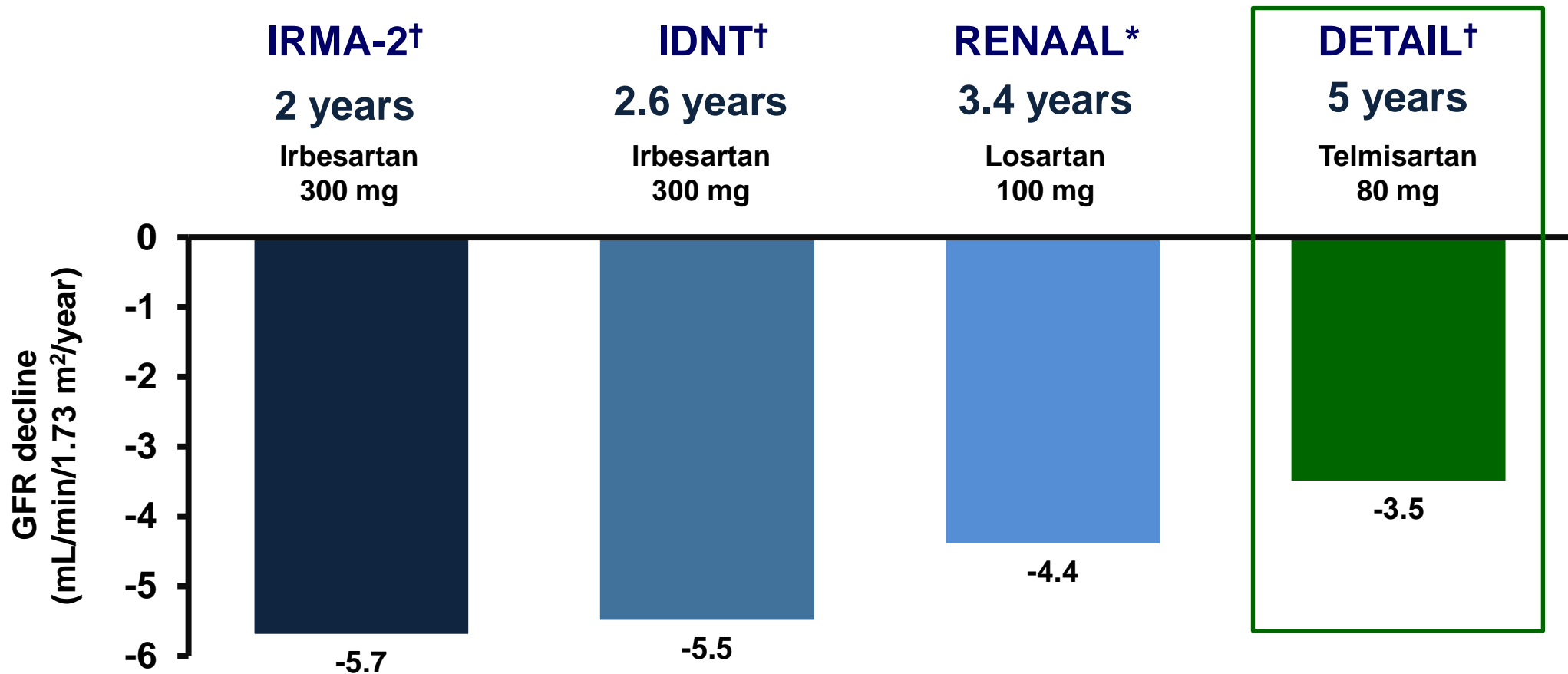
Telmisartan làm chậm tiến trình giảm độ lọc cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường

Đối tượng: BN ĐTD típ 2, có tiểu albumin vi/đại lượng



Hiệu quả bảo vệ thận của ARBs:

Mức giảm GFR trong DETAIL, IRMA-2, IDNT và RENAAL



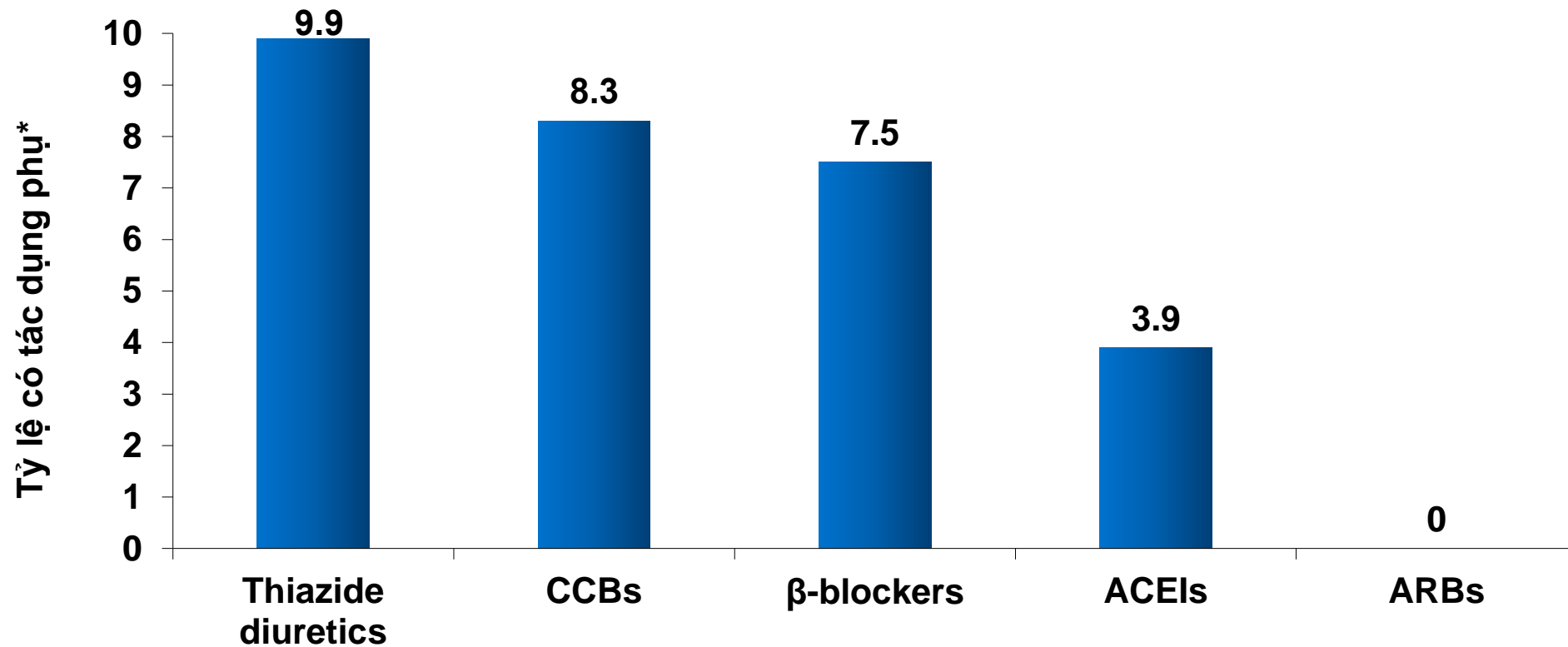
*Median

†Mean

Parving et al. N Engl J Med 2001;345:870–878;
Brenner et al. N Engl J Med 2001;345:861–869
Lewis et al. N Engl J Med 2001;345:851–860;
Barnett AH, Bain SC et al. N Engl J Med 2004;351:1952–1961

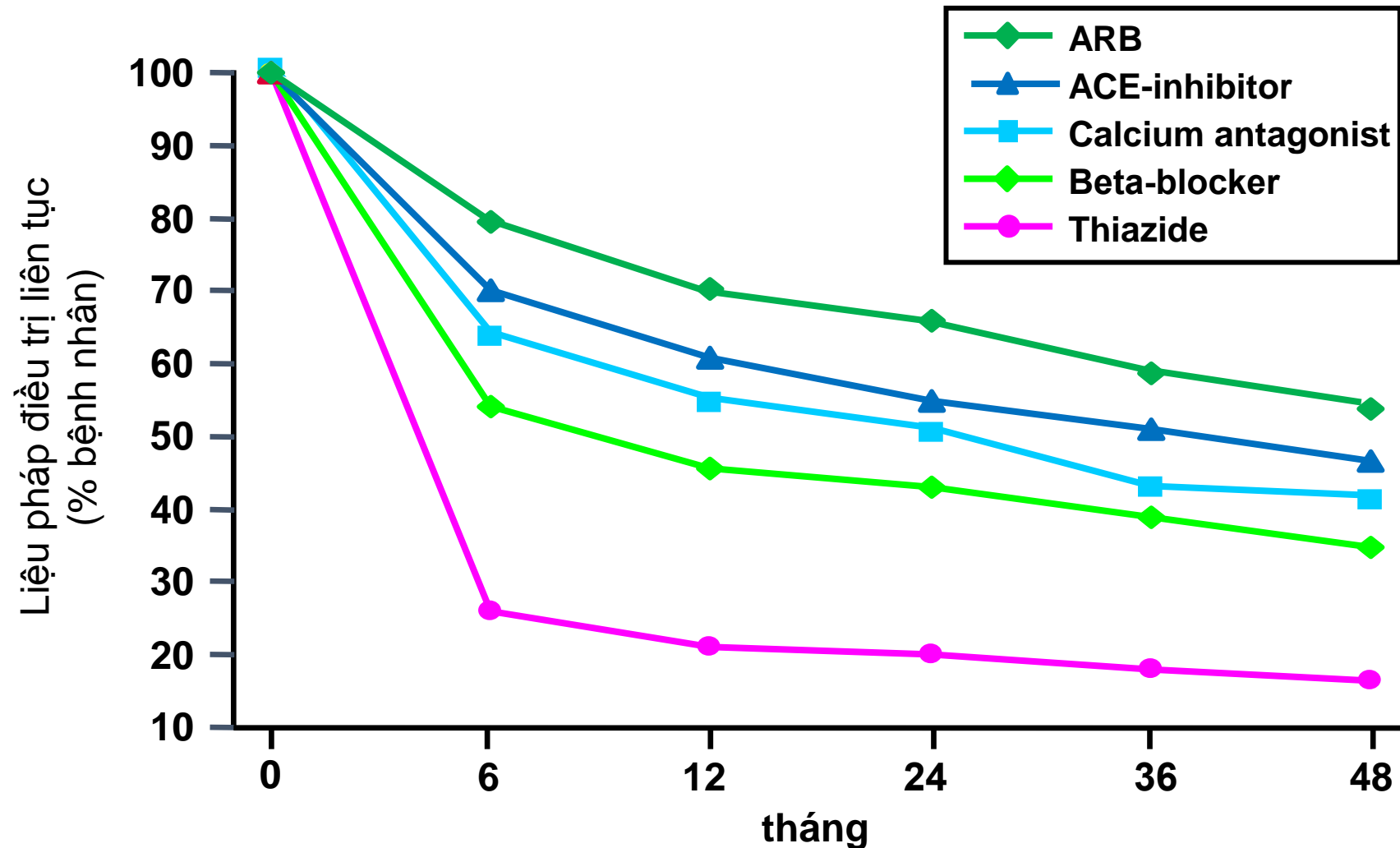
Tác dụng phụ dẫn đến ngưng điều trị của các nhóm thuốc

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



*Treated minus placebo

Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị lâu dài ở nhóm ARB cao nhất



Thông điệp chia sẻ

- ARBs có cơ chế tác động là như nhau
- Trong cùng nhóm thuốc, cấu trúc phân tử khác nhau có thể dẫn đến đặc tính dược lý học khác nhau → hiệu quả trên lâm sàng có thể khác nhau.
- Y học Cá thể hoá (suy thận, suy gan, người lớn tuổi,..)
- Chú ý đến tuân thủ điều trị, một yếu tố quan trọng trong đánh giá hiệu quả điều trị

Cám ơn sự chú ý lắng nghe của Quý vị

