



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ
CÂU LẠC BỘ SINH VIÊN DƯỢC LÂM SÀNG

THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN - ACEI THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ ANGIOTENSIN II - ARB

trong điều trị tăng huyết áp

MỤC LỤC

I. Hệ Renin –Angiotensin – Aldosterol

II. Thuốc ức chế men chuyển - ACEIs

III. Thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II - ARBs

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

I. Hệ RAA

Renin - Angiotensin - Aldosterol

1

Đại cương

1.1. Renin

1.2. Angiotensin

1.3. Aldosterone

2

Cơ chế gây tăng huyết áp của hệ RAA.

3

Các nhóm thuốc tác động lên hệ RAA.

I. Hệ RAA

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Renin

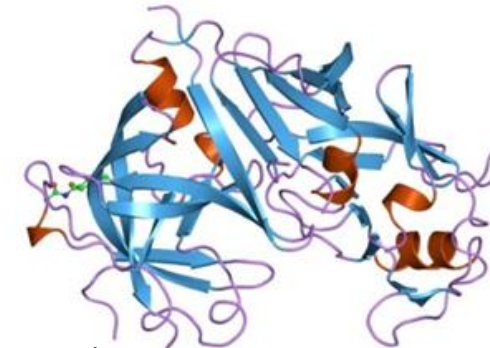


Prorenin

phân giải protein
đầu N

Renin

(protease aspartyl)

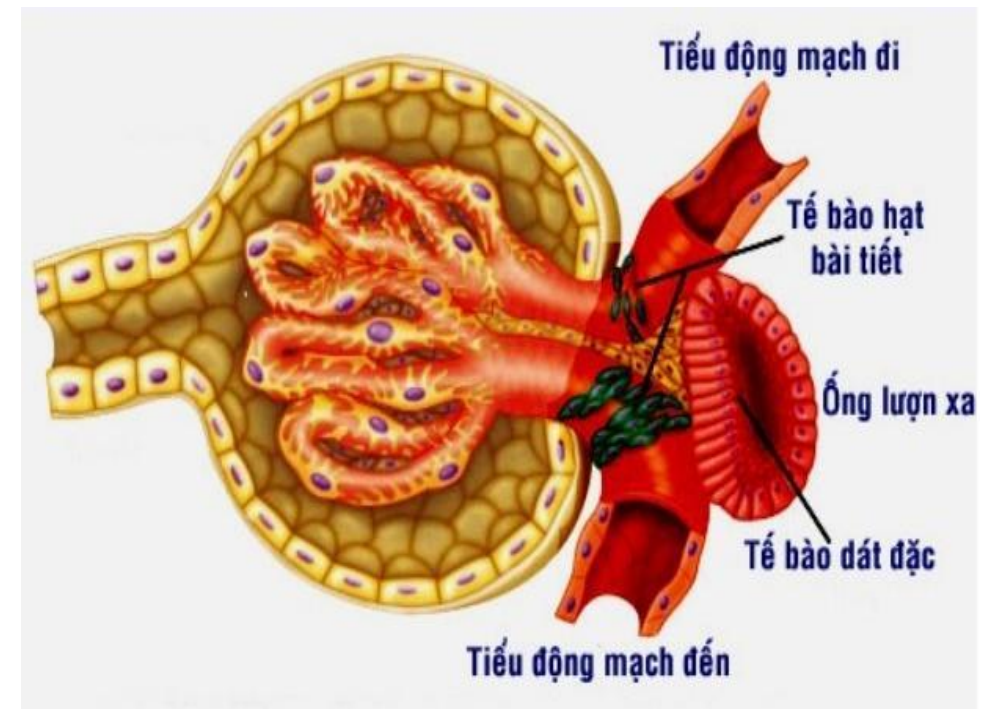


Cấu trúc không gian của renin

BỘ MÁY CẠNH CẦU THẬN

Tế bào dát đặc (*macula densa cells*):
cảm nhận sự thay đổi
nồng độ Na^+ , Cl^- cũng
như mức lọc cầu thận.

Tế bào hạt bài tiết:
trong bào tương
chứa nhiều hạt mịn
(tiền chất của renin).

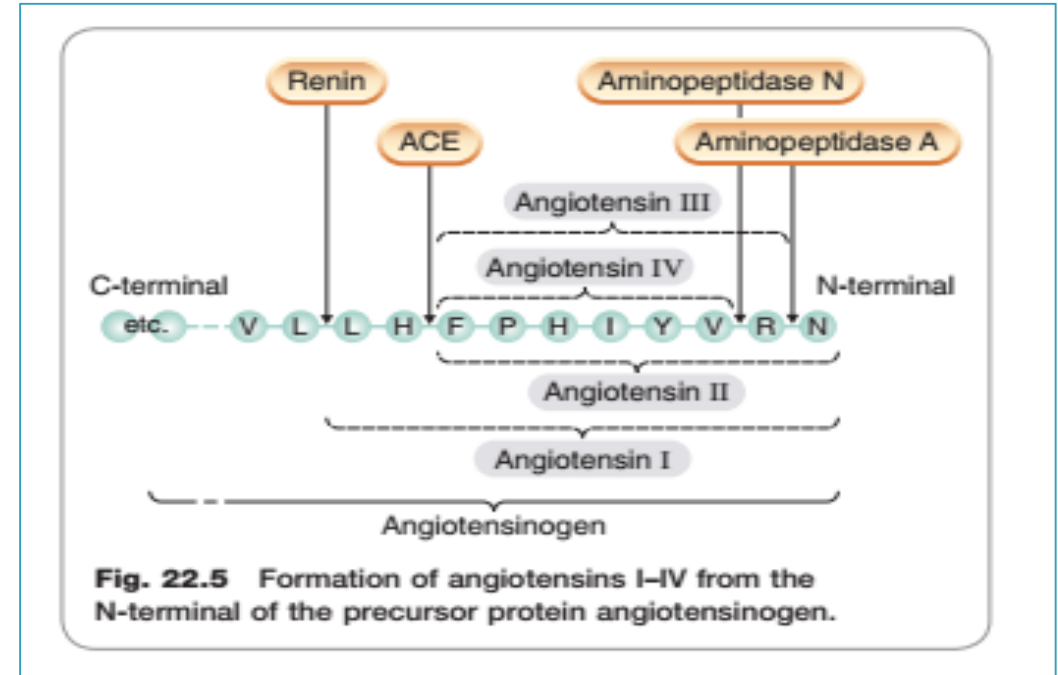
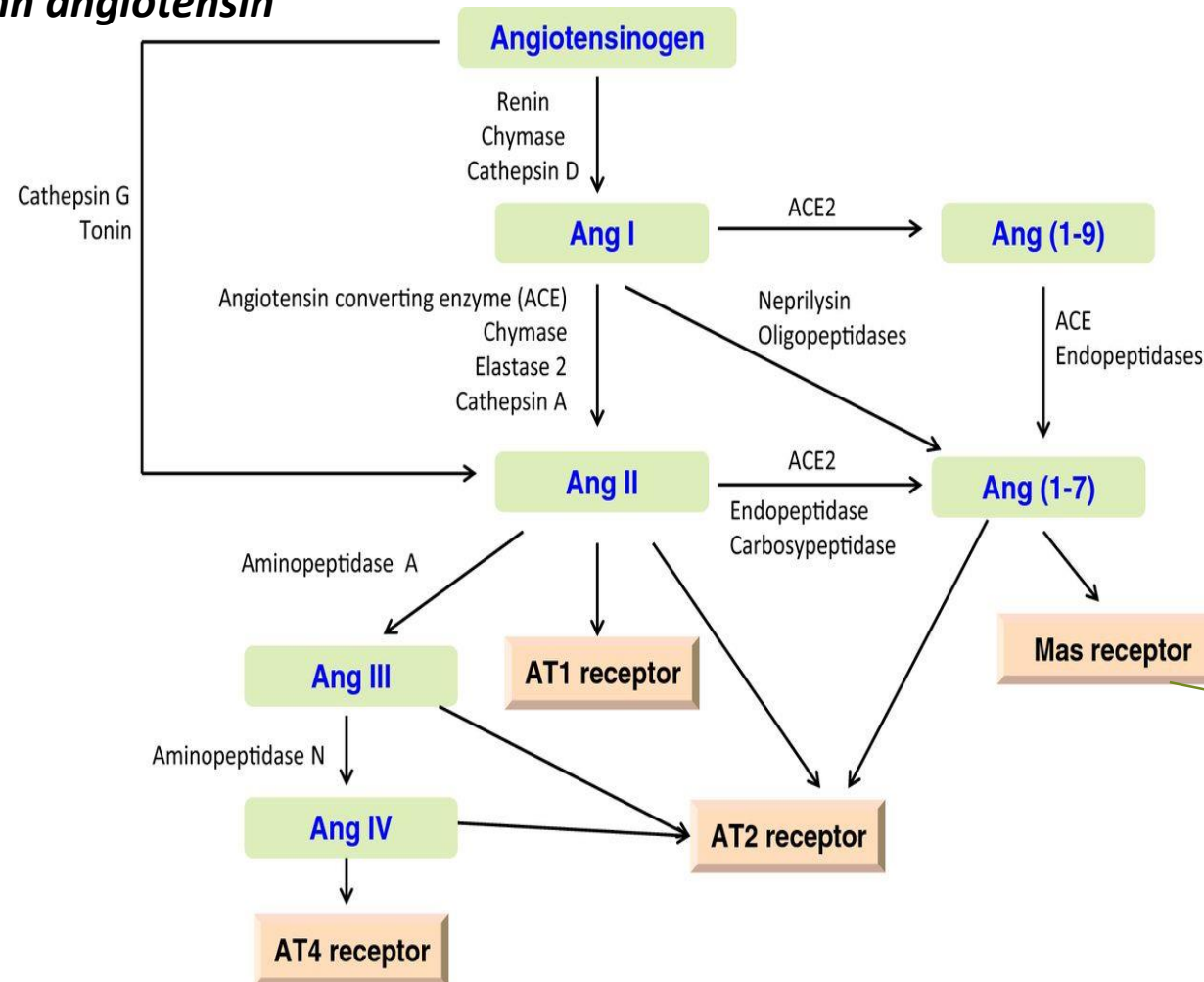


I. Hệ RAA

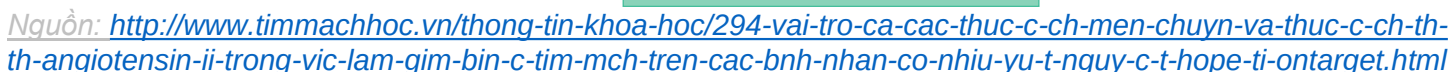
1. ĐẠI CƯƠNG

1.2. Angiotensin

Gia đình angiotensin



Giảm các receptor AT1.



I. Hệ RAA

1. ĐẠI CƯƠNG

1.3. Aldosterone

Nguồn gốc: Hormone do vỏ thượng thận tiết ra

Vai trò:

Tăng tái hấp thu Na^+ và bài tiết K^+ , Cl^- ở ống thận

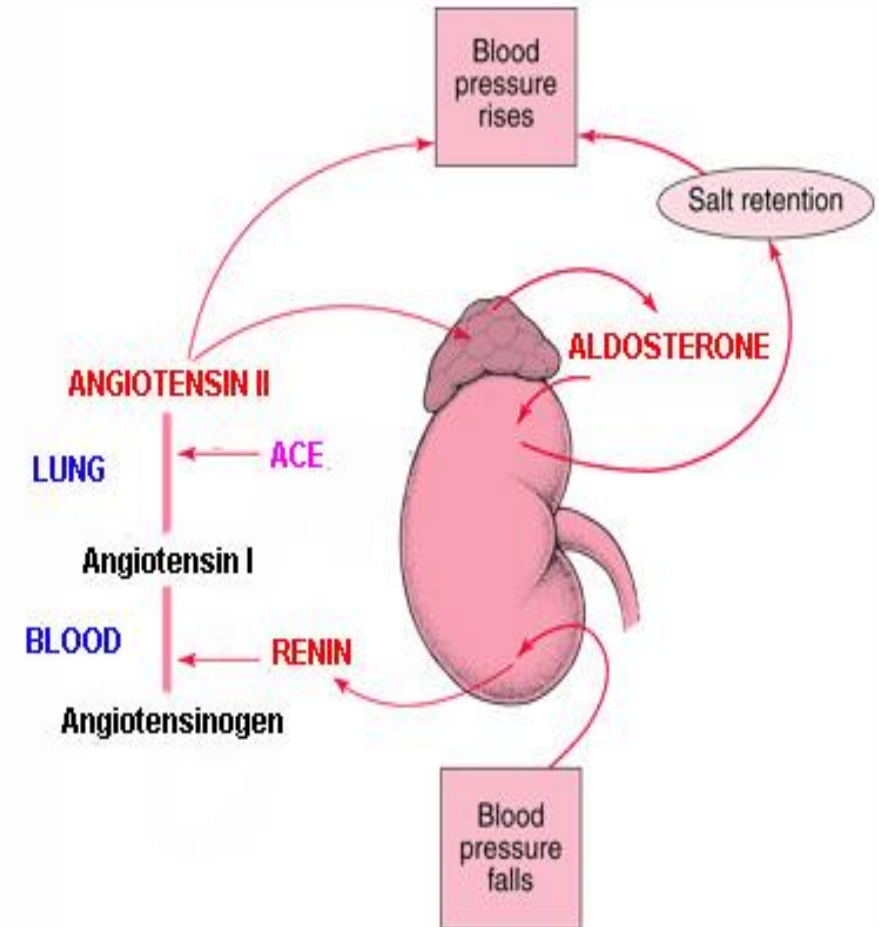
⇒ Tái hấp thu nước (chủ yếu qua trung gian ADH)

⇒ Tăng thể tích ngoại bào

Nồng độ aldosterol tăng cao

→ Tăng thể tích dịch ngoại bào từ 5-15%

→ Tăng HA động mạch lên 15-25%.



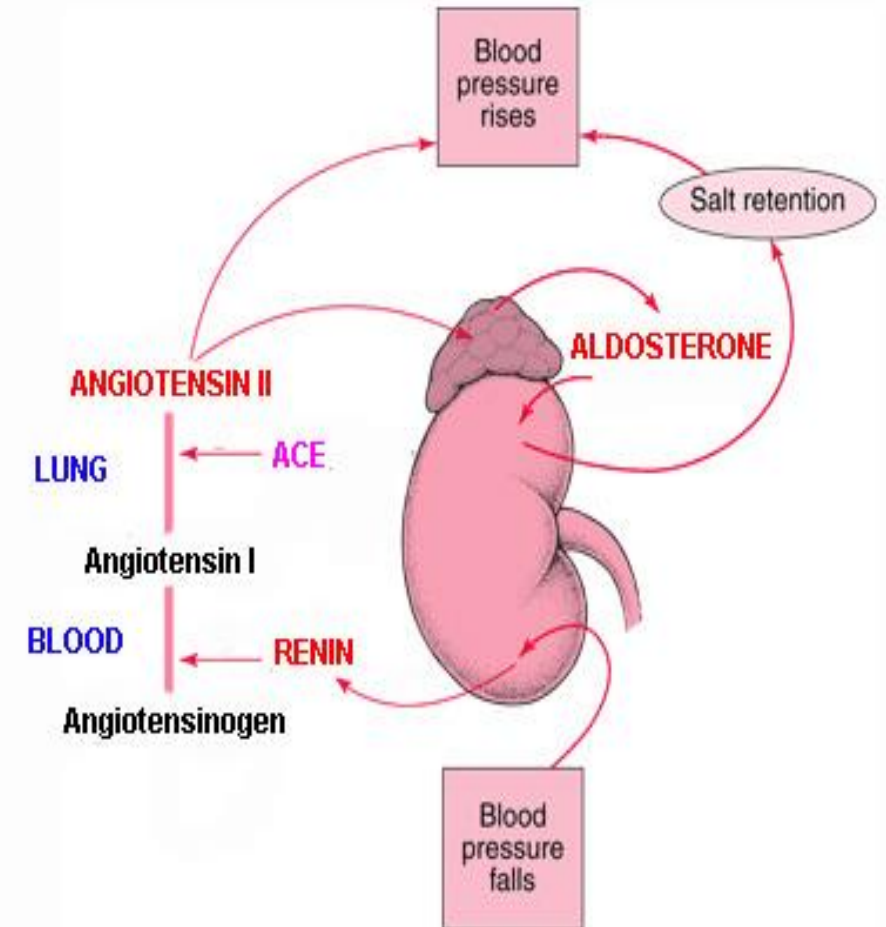
I. Hệ RAA

1. ĐẠI CƯƠNG

1.3. Aldosterone

Điều hòa bài tiết:

- khi **natri máu cao**, thì sẽ **giảm** aldosterol máu, natri được bài tiết ra ngoài và ngược lại.
- Nồng độ **kali cao** trong dịch ngoại bào sẽ **tăng** tiết aldosterol.
- Thông qua hệ RAA



I. Hệ RAA

2. CƠ CHẾ GÂY TĂNG HUYẾT ÁP CỦA HỆ RAA

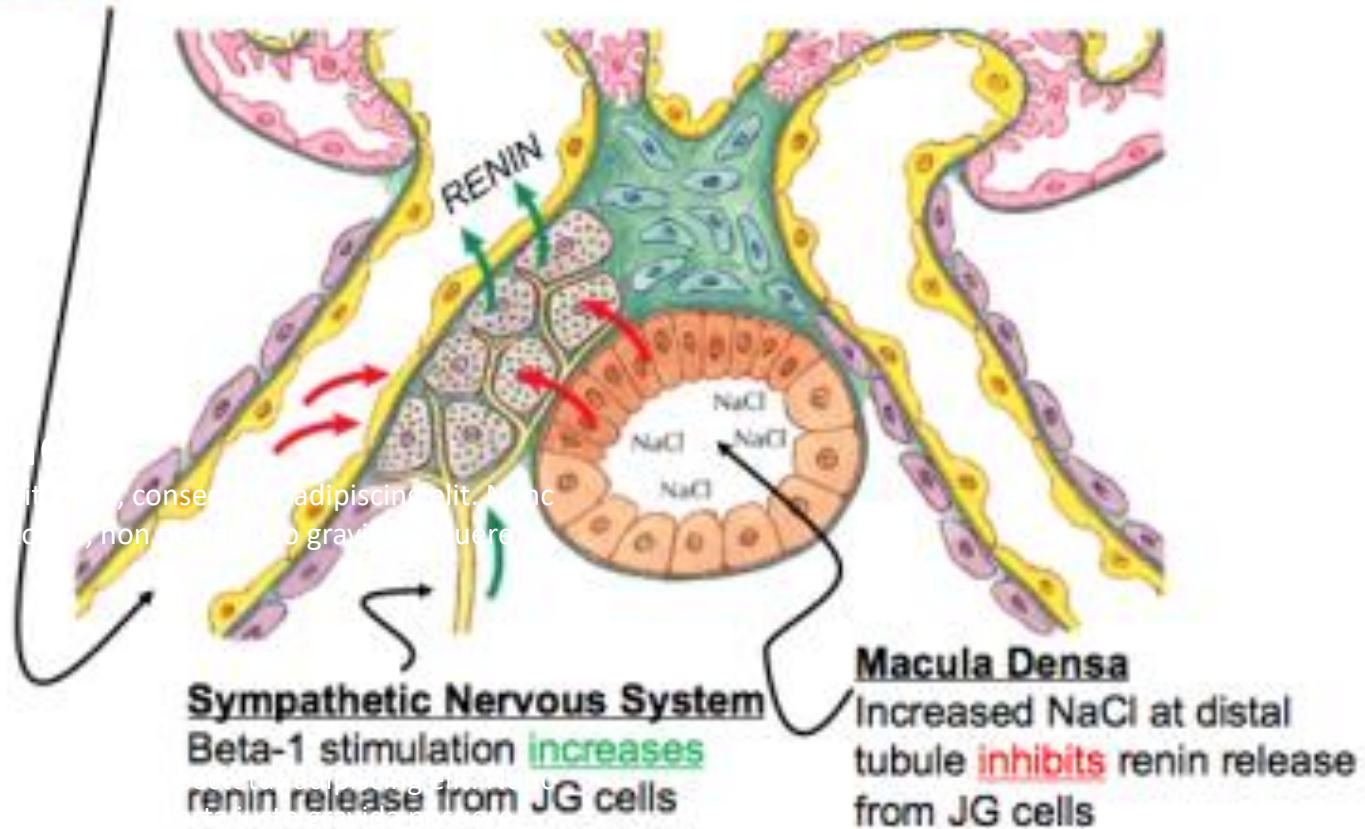
Thụ thể áp suất của tiểu ĐM đến

↓ áp lực - ↑ tiết

Receptor β_1 adrenergic

Kích thích - ↑ tiết

Intrarenal Baroreceptor of Afferent Arteriole
Increased pressure (stretch) in afferent arteriole **inhibits** renin release

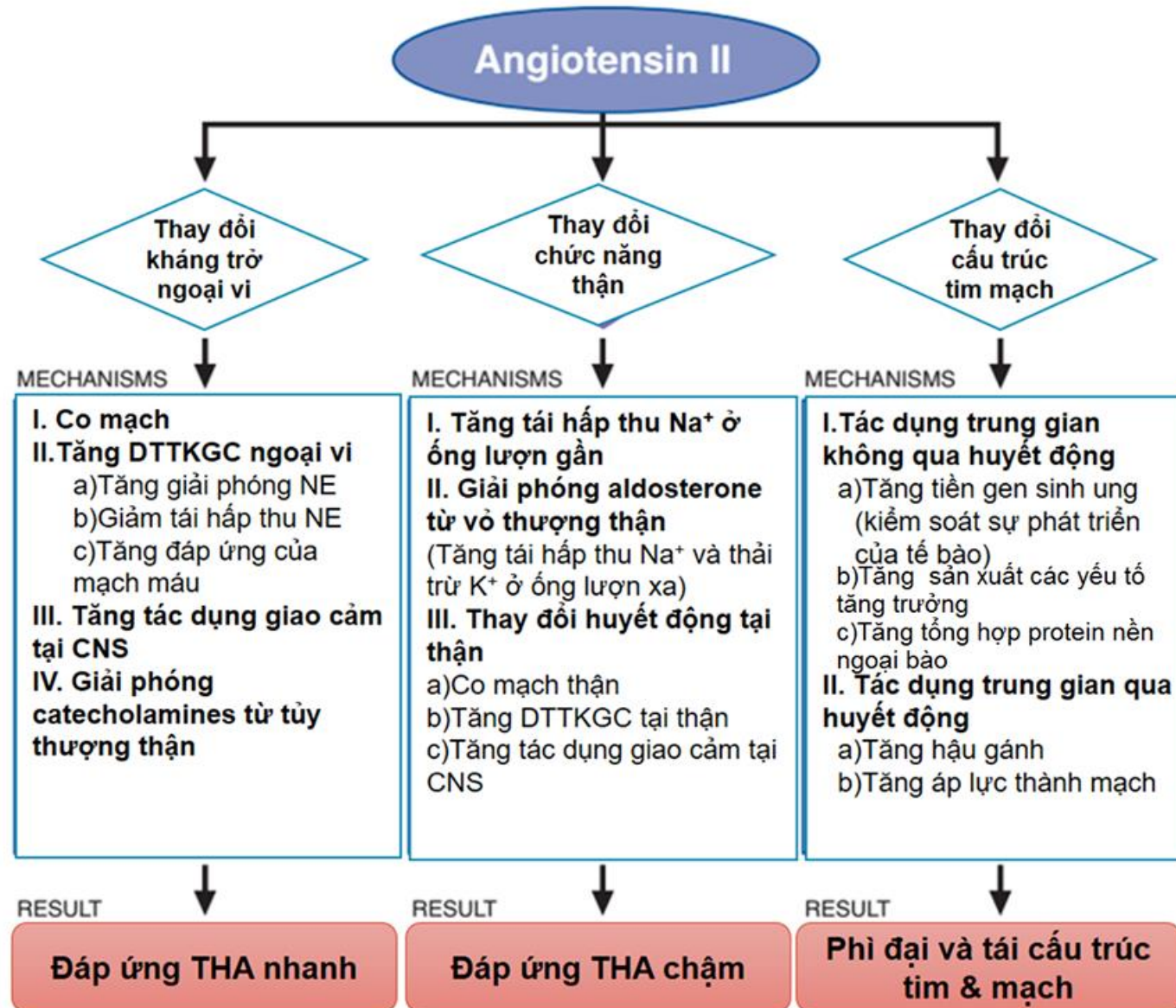


Tế bào
dát đặc

↓ NaCl- ↑ tiết

I. Hệ RAA

2. CƠ CHẾ GÂY TĂNG HUYẾT ÁP CỦA HỆ RAA



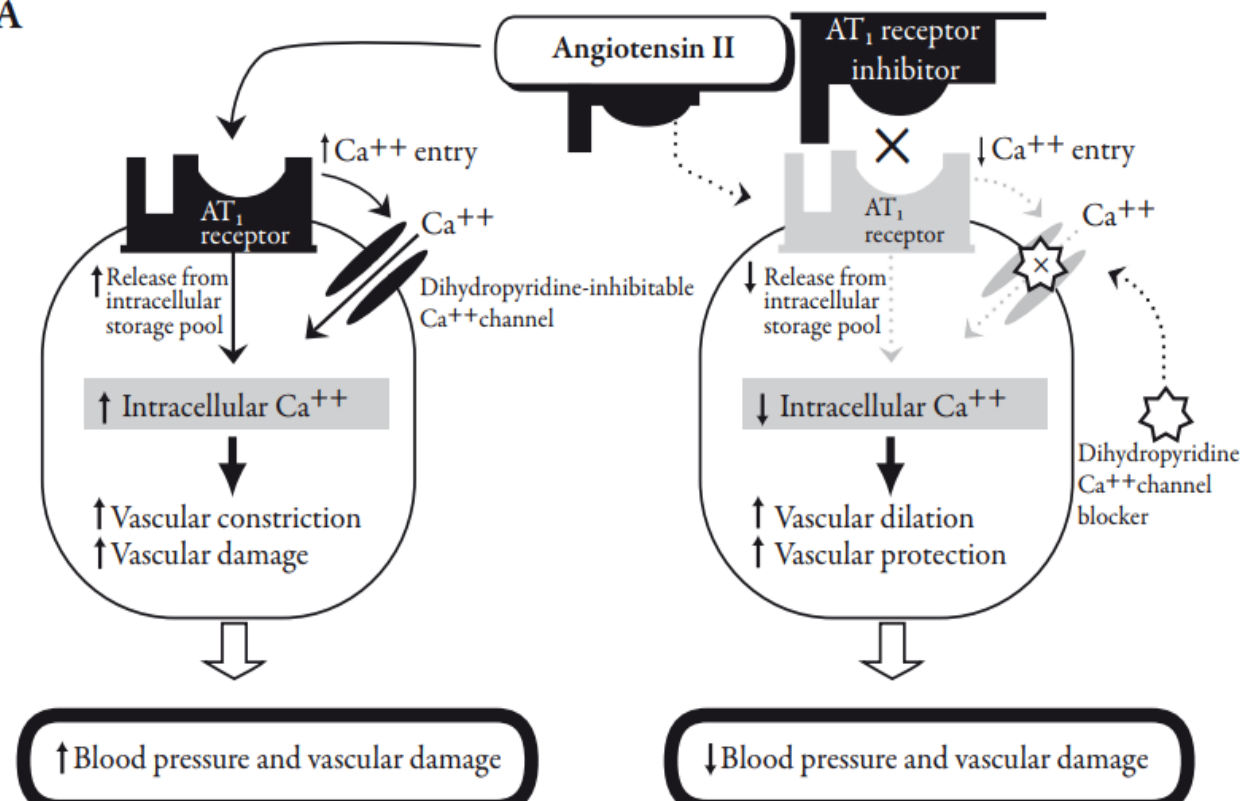
I. Hệ RAA

2. CƠ CHẾ GÂY TĂNG HUYẾT ÁP CỦA HỆ RAA

CO MẠCH

Vasoconstrictive role of angiotensin II: co-operative antagonism by AT_1 receptor and dihydropyridine Ca^{++} blockers

A



- Sự co mạch phụ thuộc vào Ca^{2+} sẵn có trong nội bào
- AngII gây co mạch bằng cách tăng lượng Ca^{2+} trong nội bào

Tăng lượng Ca^{2+} đi vào thông qua kênh dihydropyridine ức chế.

Tăng Ca^{2+} qua trung gian AT_1 từ các kho dự trữ ở nội bào

Cơ mạch mạnh nhất ở tiểu ĐM, đặc biệt là ở THẬN

Nguồn: Goodman and Gilman the pharmacological basis of therapeutics

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18449492>

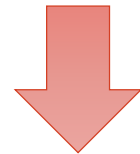
I. Hệ RAA

2. CƠ CHẾ GÂY TĂNG HUYẾT ÁP CỦA HỆ RAA

Huyết áp – Natri niệu

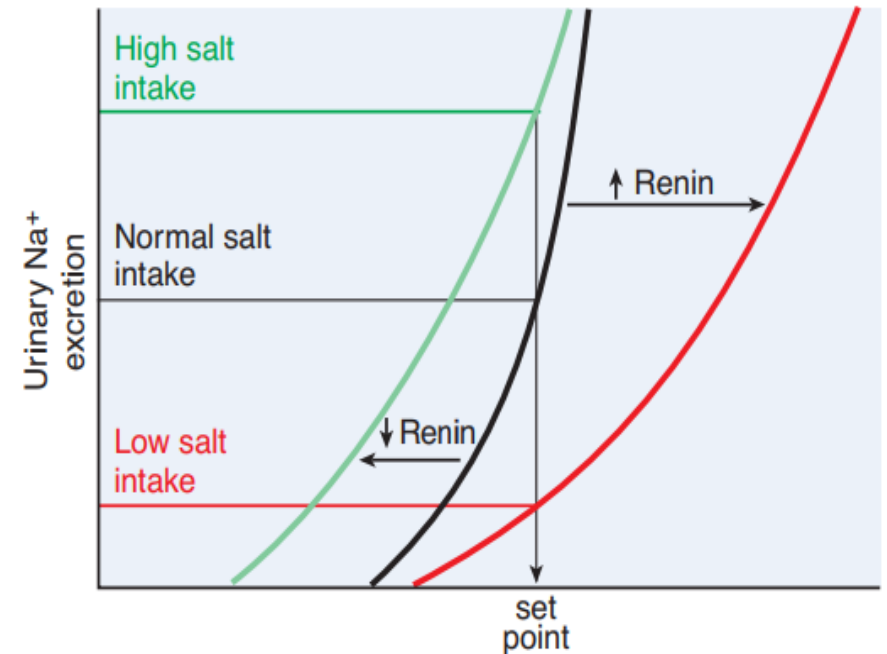
Huyết áp động mạch là yếu tố quyết định của sự bài tiết natri.

Khi chế độ ăn có Na^+ thấp sẽ kích thích sự phóng thích renin và AngII



Đường cong HA-Natri niệu về bên **phải**.

Ức chế hệ RA sẽ gây tụt huyết áp mạnh ở BN thiếu hụt Na^+



Đường cong HA- Natri niệu

I. Hệ RAA

2. CƠ CHẾ GÂY TĂNG HUYẾT ÁP CỦA HỆ RAA

THAY ĐỔI HUYẾT ĐỘNG THẬN

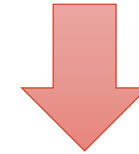
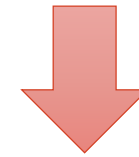
Co tiểu động mạch đến, làm giảm áp suất bên trong cầu thận

Sự co các tế bào gian mạch, làm giảm diện tích bề mặt mao mạch cần thiết cho lọc máu

Co tiểu động mạch đi, làm tăng áp suất bên trong cầu thận

Trong khi hạ HA động mạch thận, tác dụng của AngII lên tiểu động mạch đi là ưu thế hơn

Tốc độ lọc cầu

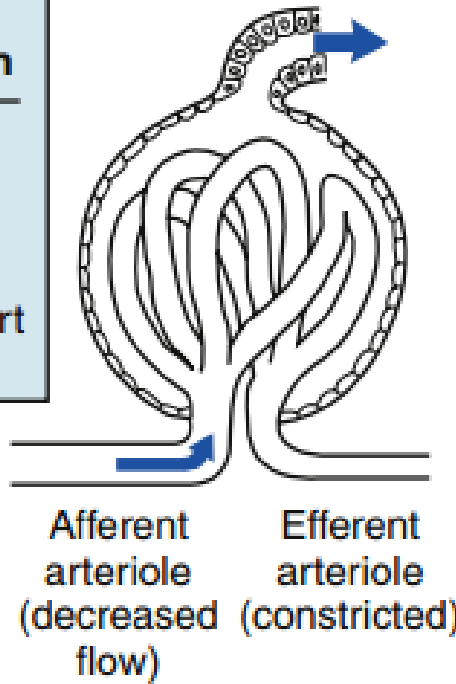


Giảm
nhẹ

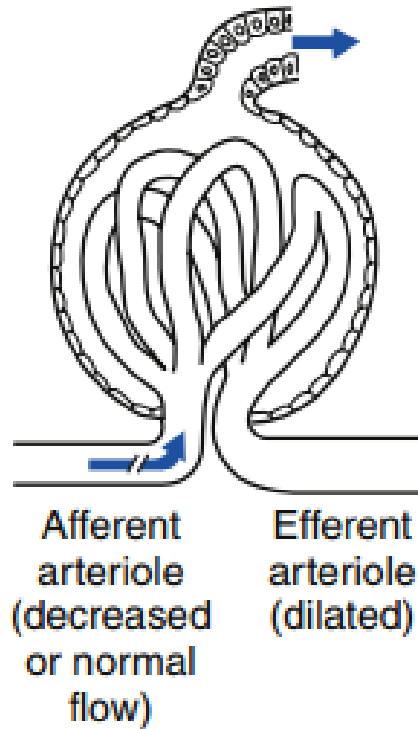
Conditions Causing Hypoperfusion

Hypotension
Renal arterial disease
Dehydration
Congestive heart failure

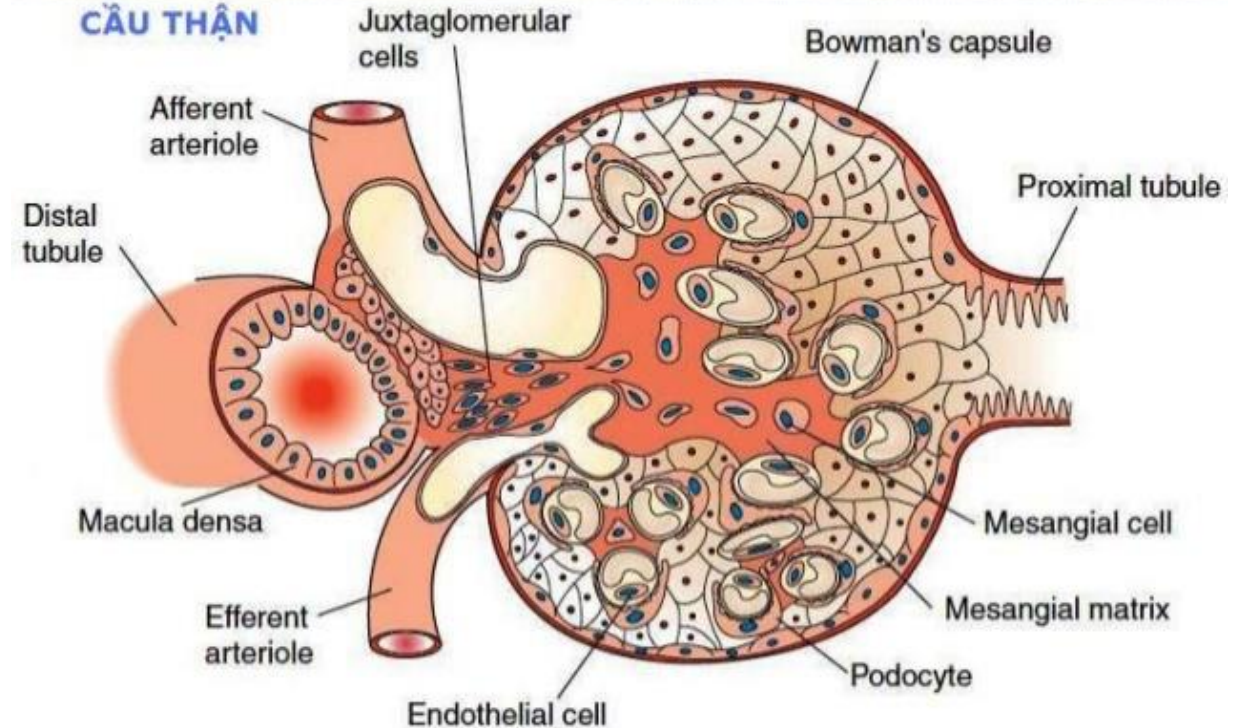
Hypoperfusion

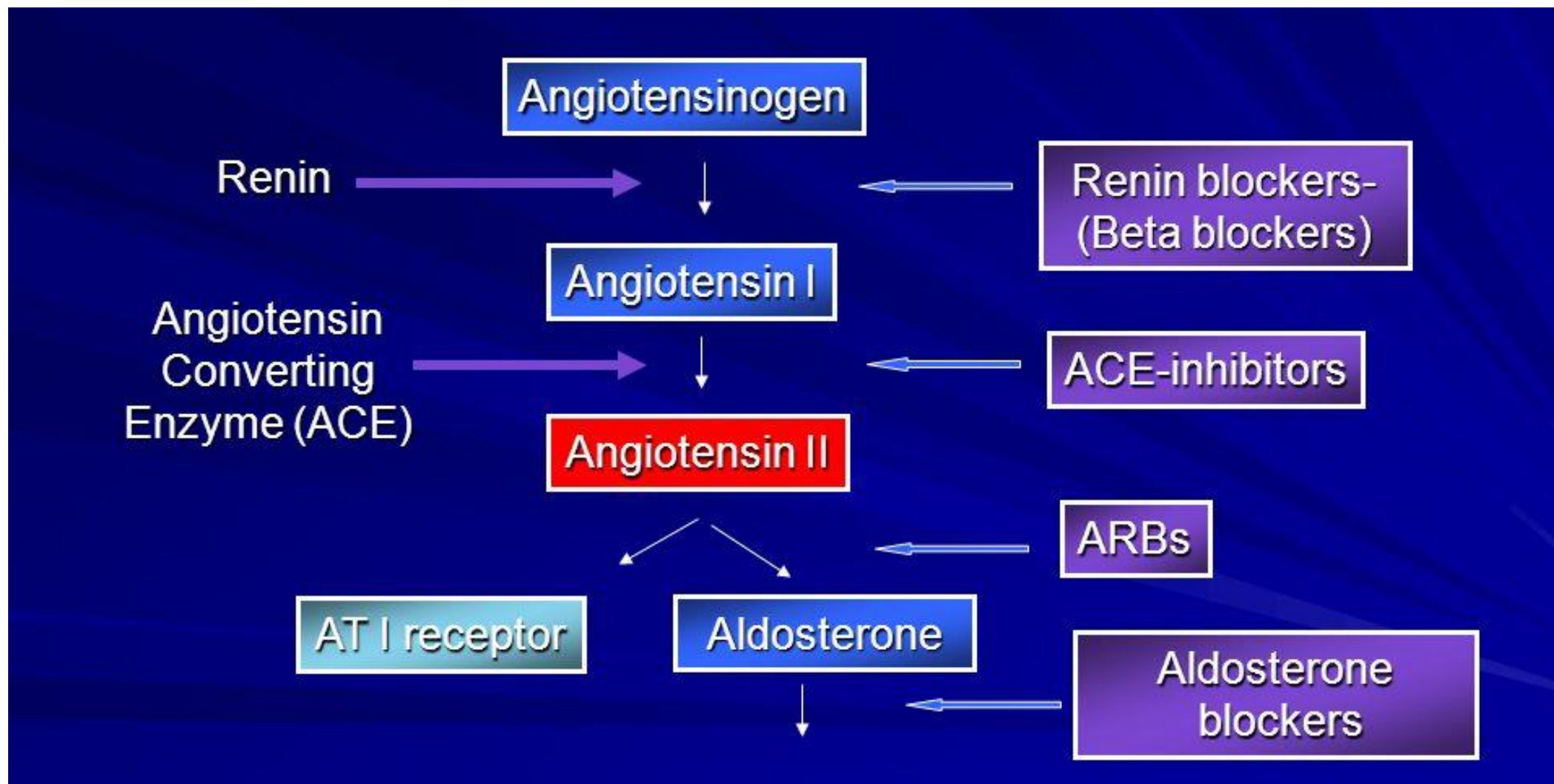


ACE Inhibitor Treated



CẦU THẬN





1 Ức chế renin trực tiếp: Aliskiren
(DRI: Direct renin inhibitor)

2 Ức chế men chuyển: -pril
(ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitor)

3 Ức chế thụ thể AT1: -sartan
(ARB: Angiotensin II receptor blocker)

4 Đối kháng thụ thể aldosterone
(MRB: Mineralocorticoid receptor blocker):

5 β -blocker

II. ACE INHIBITOR

THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN ANGIOTENSIN

1

LỊCH SỬ RA ĐỜI

2

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

3

TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

4

PHÂN LOẠI

5

DƯỢC ĐỘNG HỌC



Action: ↓ Peripheral vascular resistance without:

- ⊗ ↑ Cardiac output
- ⊗ ↑ Cardiac rate
- ⊗ ↑ Cardiac contractility

Side Effects: Dizziness
Orthostatic hypotension
GI distress
Cough
Headache

ACE INHIBITOR

THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN ANGIOTENSIN

6

LIỀU DÙNG

7

TƯƠNG TÁC THUỐC

8

CHỈ ĐỊNH

9

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

10

ADR



Action: ↓ Peripheral vascular resistance without:

- ⊗ ↑ Cardiac output
- ⊗ ↑ Cardiac rate
- ⊗ ↑ Cardiac contractility

Side Effects: Dizziness
Orthostatic hypotension
GI distress
Cough
Headache

1960



- ✓ nọc độc của rắn *Bothrops jararaca* chứa yếu tố tăng cường tác dụng với bradykinin = ức chế kininase II
- ✓ ACE và kininase II là giống nhau, chúng đều xúc tác cả quá trình tổng hợp của AngII và phân hủy của bradykinin.
- ✓ Tổng hợp và thử nghiệm trên người.

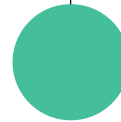
1977



Kham phá ra chất ức chế men chuyển đường uống đầu tiên là **captopril**



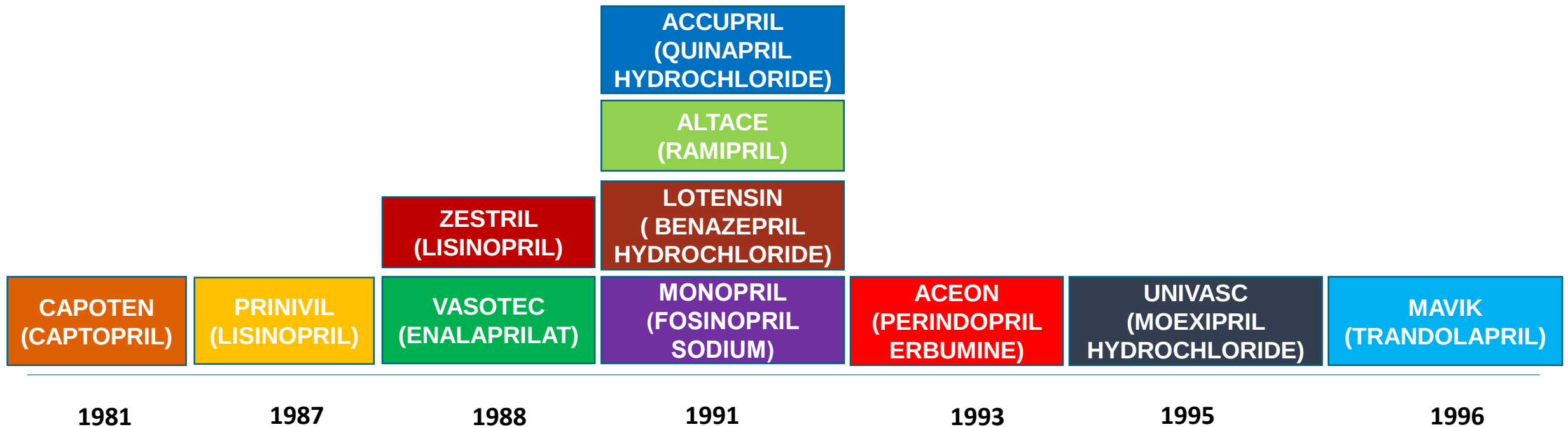
1981



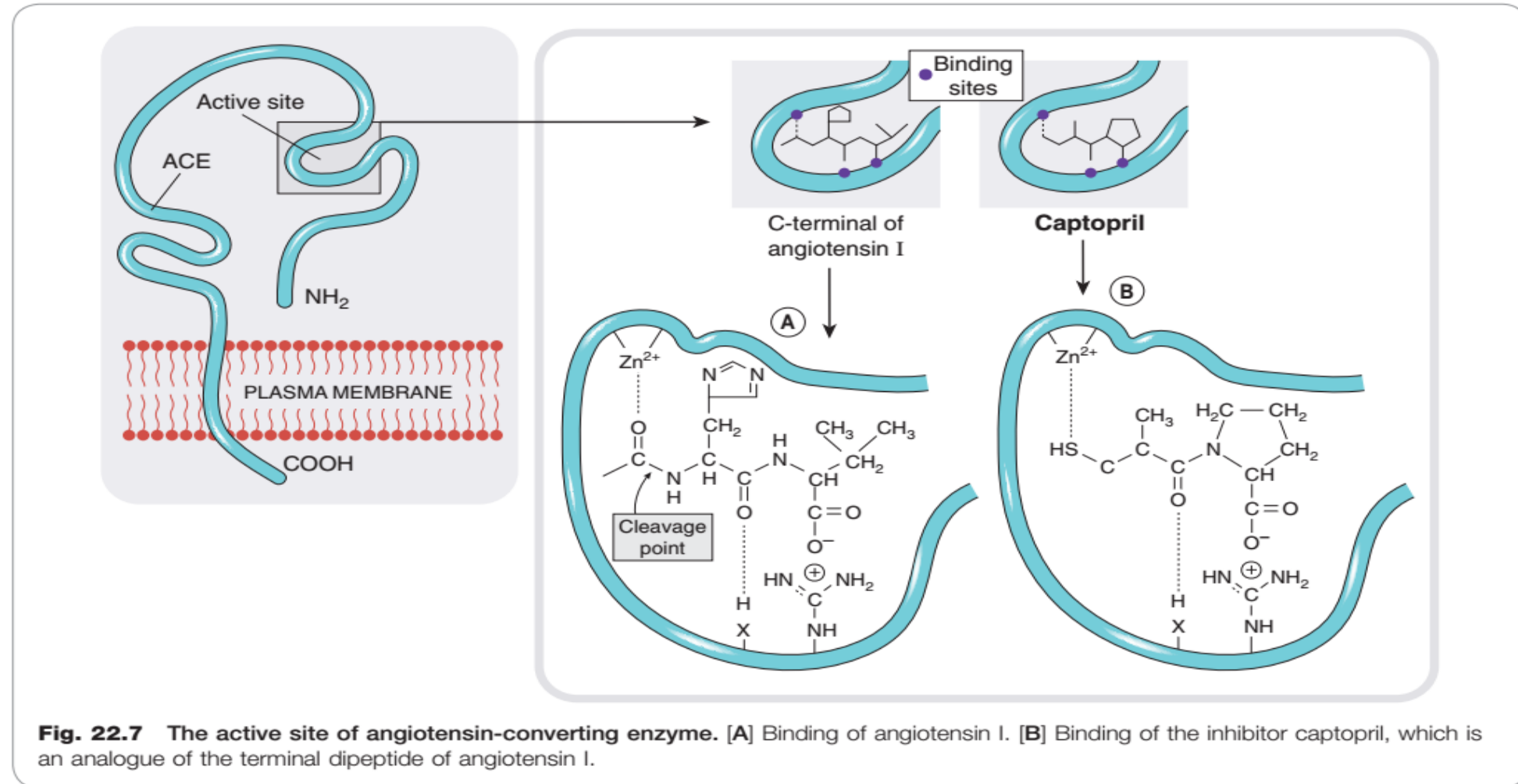
Captopril được ra mắt lần đầu tiên

II- ACEI

1. LỊCH SỬ RA ĐỜI

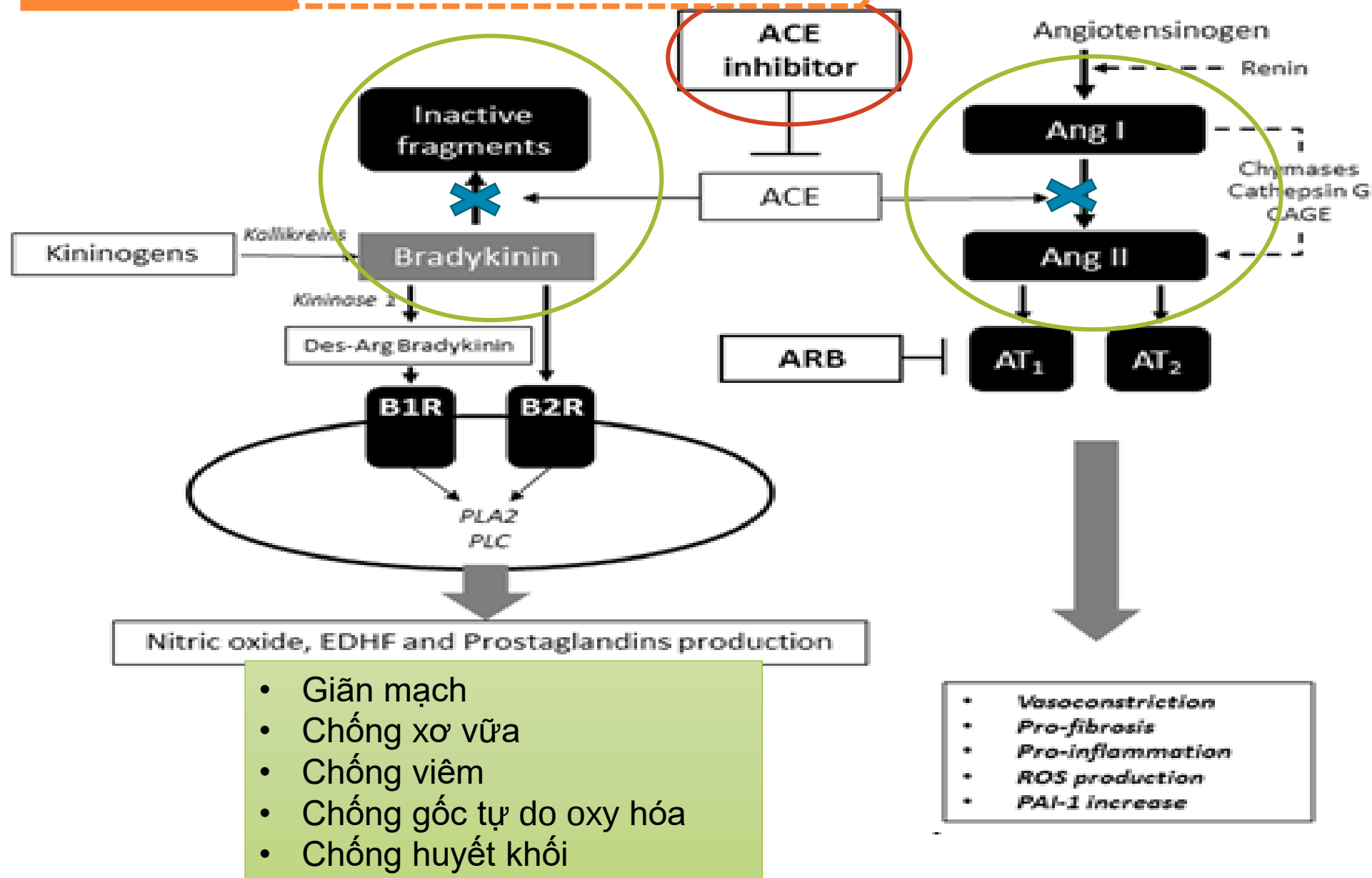


THỜI GIAN FDA CHẤP NHẬN CÁC HOẠT CHẤT ACEI



II- ACEI

2. CƠ CHẾ TÁC DỤNG



II- ACEI

3. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

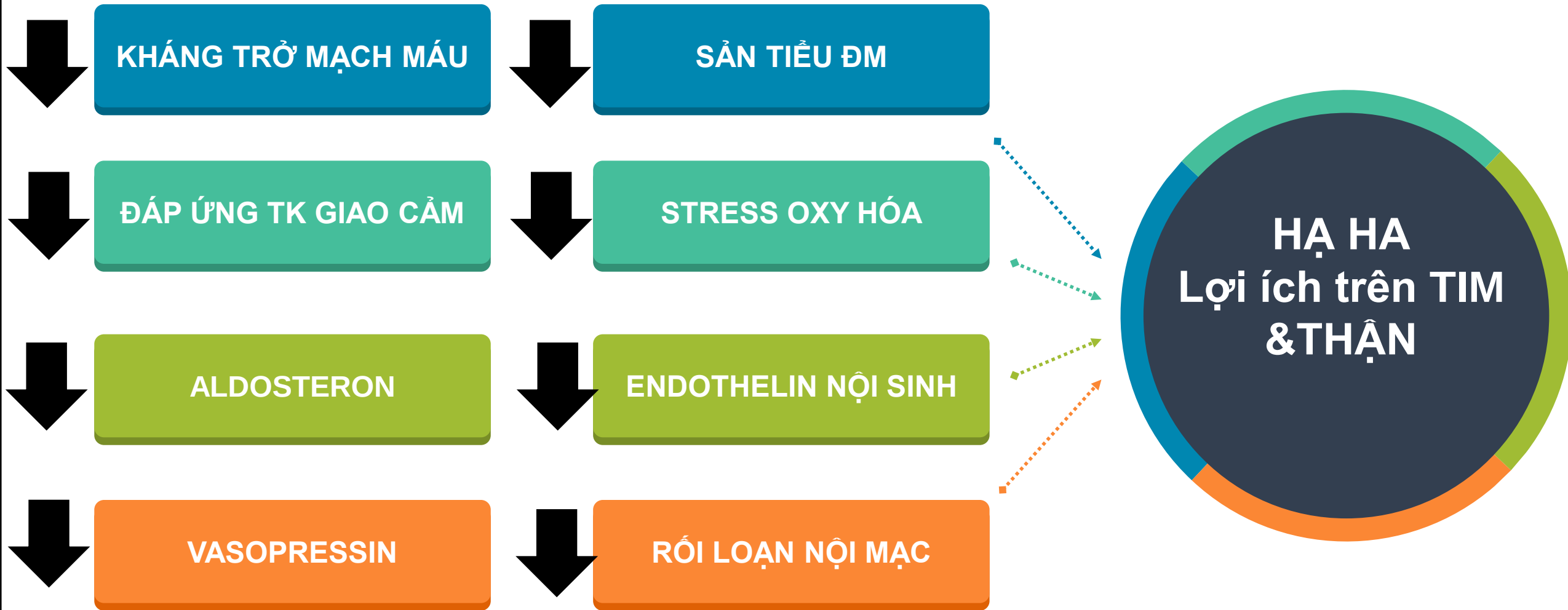


TABLE 7.10 Characteristics of ACEIs

Drug	Zinc Ligand	Prodrug	Rate of Elimination	Duration of Action, h	Dose Range, mg
Benazepril	Carboxyl	Yes	Renal	24	5–40
Captopril	Sulfhydryl	No	Renal	6–12	25–150
Cilazapril	Carboxyl	Yes	Renal	24+	2.5–5.0
Enalapril	Carboxyl	Yes	Renal	18–24	5–40
Fosinopril	Phosphoryl	Yes	Renal-hepatic	24	10–40
Lisinopril	Carboxyl	No	Renal	24	5–40
Moexipril	Carboxyl	Yes	Renal	12–18	7.5–30
Perindopril	Carboxyl	Yes	Renal	24	4–16
Quinapril	Carboxyl	Yes	Renal	24	5–80
Ramipril	Carboxyl	Yes	Renal	24	1.25–20
Spirapril	Carboxyl	Yes	Hepatic	24	12.5–50
Trandolapril	Carboxyl	Yes	Renal	24+	1–8

Có 2 cách phân loại chính:

01

Dựa vào nhóm tương tác với ion Zn của ACE

02

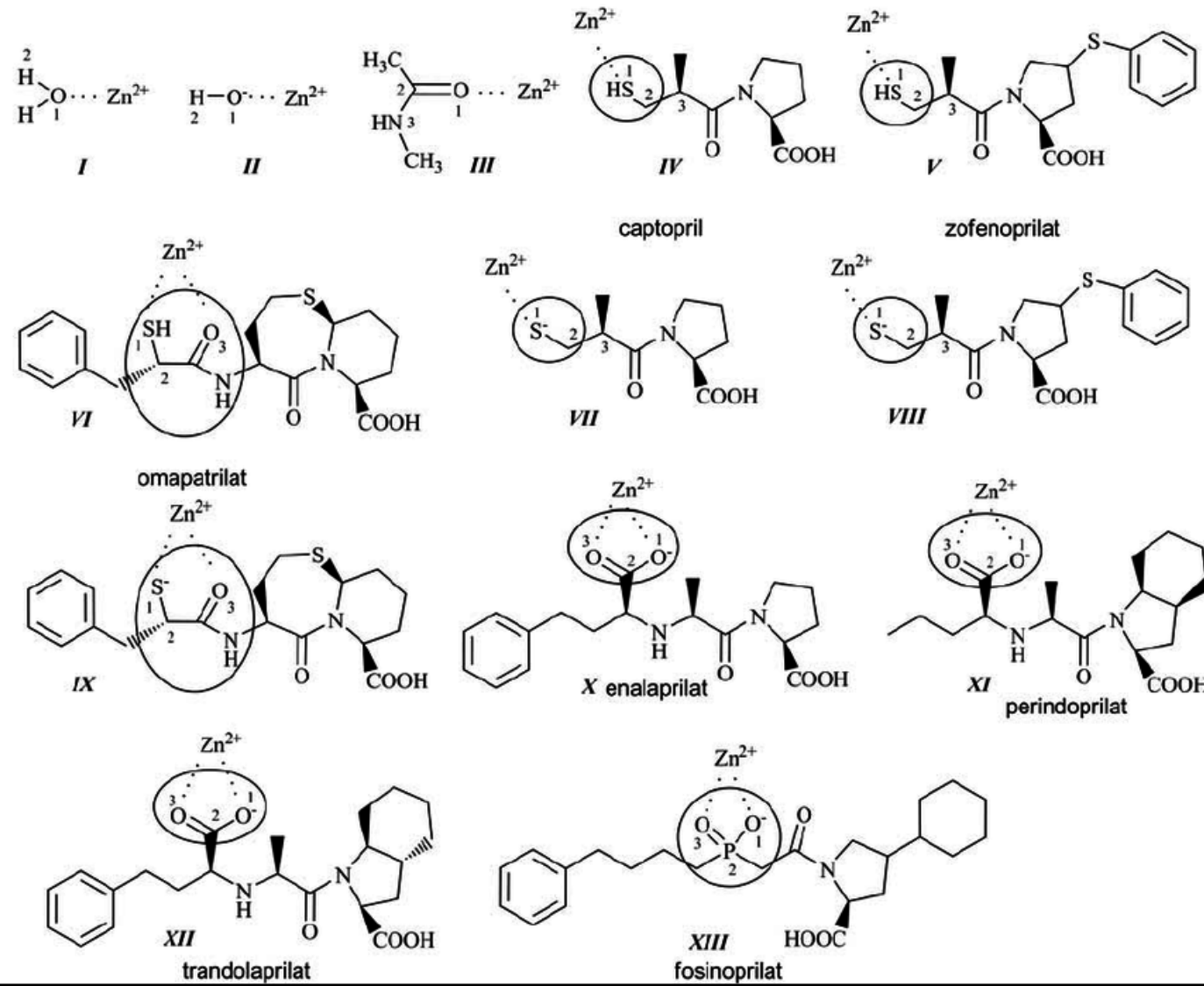
Dựa vào sự chuyển hóa của thuốc trong cơ thể

II- ACEI

4. PHÂN LOẠI

4.1. DỰA VÀO NHÓM TƯƠNG TÁC VỚI ION ZN CỦA ACE

1. ACEI chứa nhóm sulfhydryl-
captopril
2. ACEI chứa nhóm dicarboxyl-
enalapril, lisinopril, benazepril,
quinapril, moexipril, ramipril,
trandolapril, perindopril
3. ACEI chứa nhóm phosphorus-
fosinopril



II- ACEI

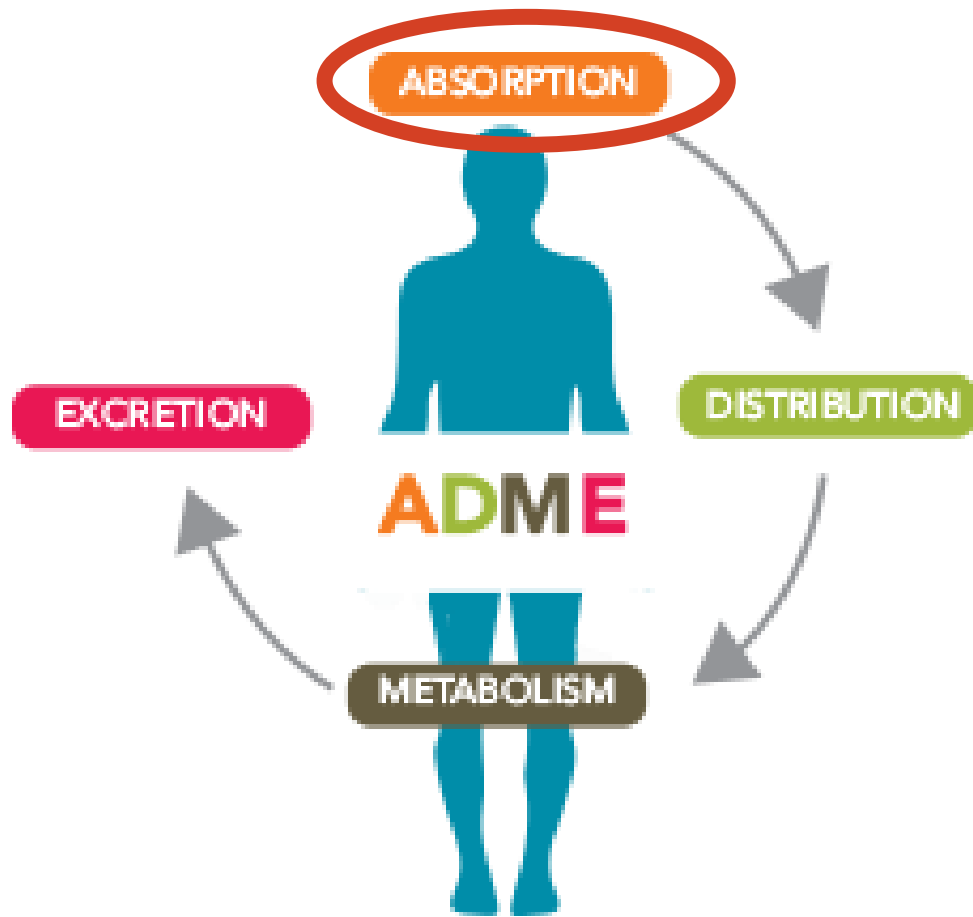
4. PHÂN LOẠI

4.2. DỰA VÀO SỰ CHUYỂN HÓA CỦA THUỐC TRONG CƠ THỂ

- ❑ **Nhóm I:** **Captopril** không phải là một tiền thuốc; nó là có hoạt tính, nhưng với sự chuyển hóa trong cơ thể, các chất chuyển hóa của captopril cũng có hoạt tính.
- ❑ **Nhóm II:** Tất cả các thuốc là dạng tiền thuốc và trở thành dạng hoạt động chỉ sau khi chuyển hóa gan cho diaxit
- ❑ **Nhóm III:** **Lisinopril** không phải là một tiền thuốc và là tác nhân thân nước duy nhất; nó được bài tiết qua thận ở dạng không đổi.

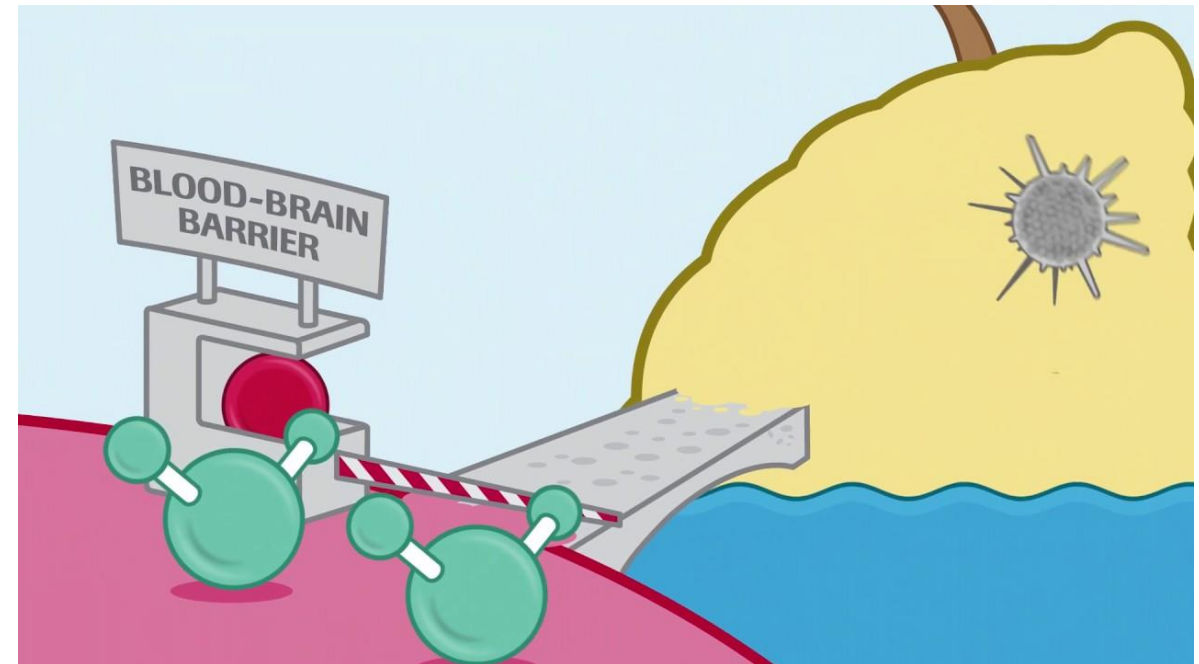
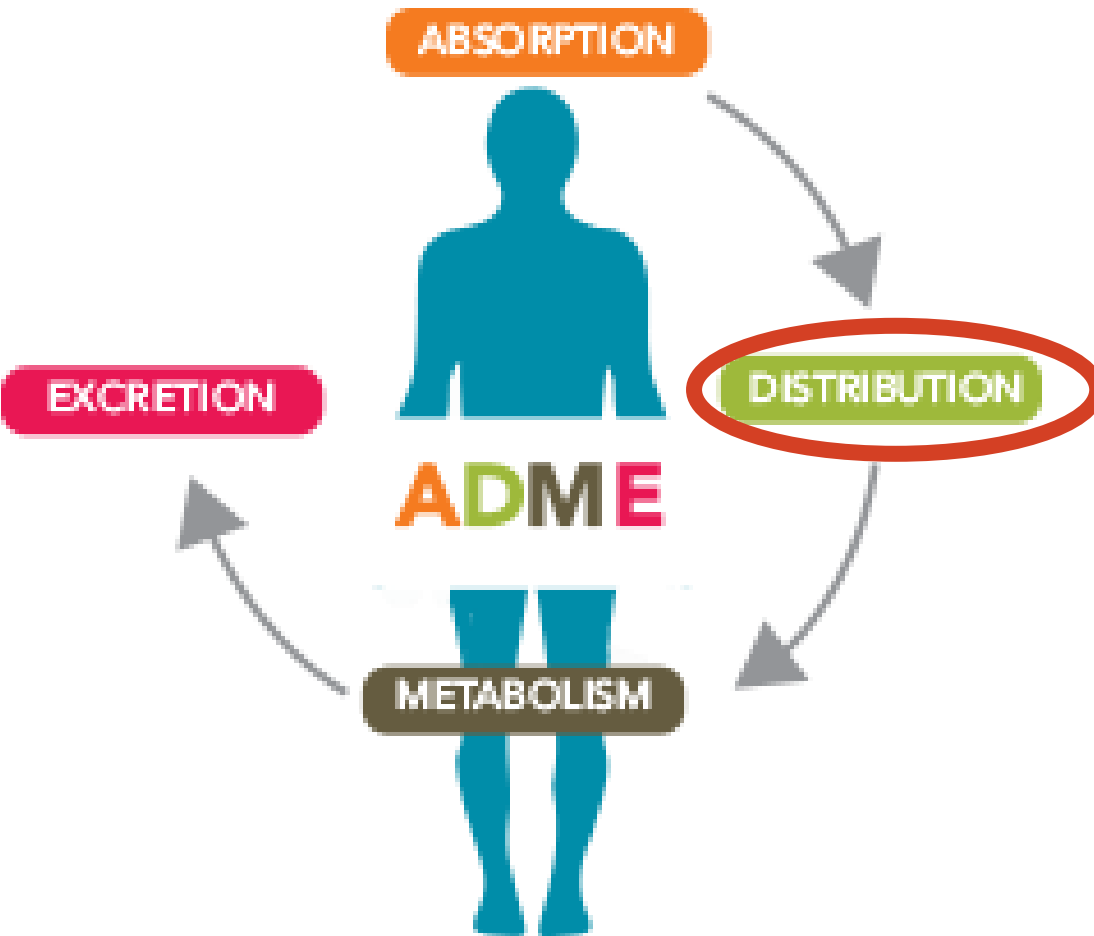
TABLE 7.10 Characteristics of ACEIs

Drug	Zinc Ligand	Prodrug
Benazepril	Carboxyl	Yes
Captopril	Sulfhydryl	No
Cilazapril	Carboxyl	Yes
Enalapril	Carboxyl	Yes
Fosinopril	Phosphoryl	Yes
Lisinopril	Carboxyl	No
Moexipril	Carboxyl	Yes
Perindopril	Carboxyl	Yes
Quinapril	Carboxyl	Yes
Ramipril	Carboxyl	Yes
Spirapril	Carboxyl	Yes
Trandolapril	Carboxyl	Yes



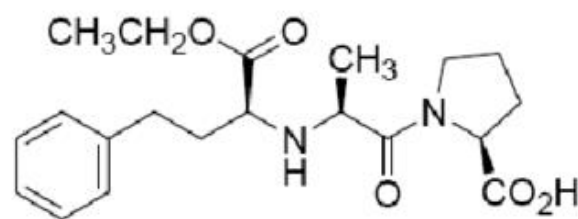
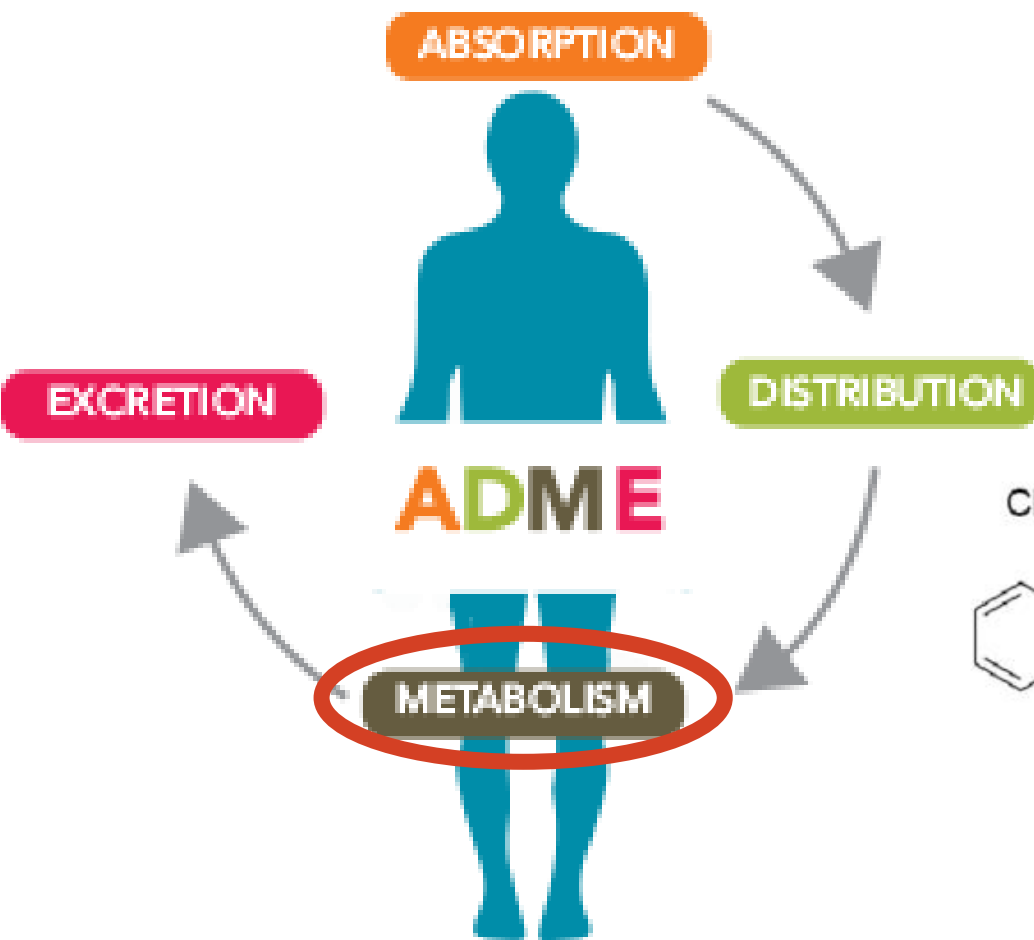
- **Enalapril** là thuốc ACEI duy nhất **tiêm tĩnh mạch**, nó sử dụng cho THA phẫu thuật và THA cấp cứu.
- **Dạng tiền thuốc** (dạng este của dạng có hoạt tính) có tác dụng **kém hơn** dạng thuốc có hoạt tính **100-1000 lần** nhưng có **sinh khả dụng đường uống cao hơn**.

➤ ACEI không qua được hàng rào máu não



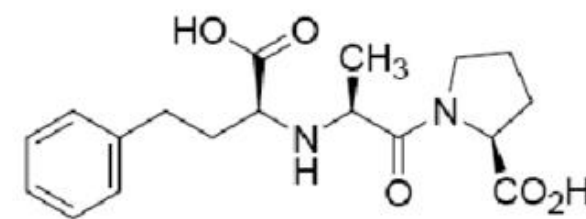
➤ Các dạng tiền thuốc cần được chuyển

hóa qua gan để thành dạng có hoạt tính



Enalapril, 1

Esterases



Enalaprilat, 2

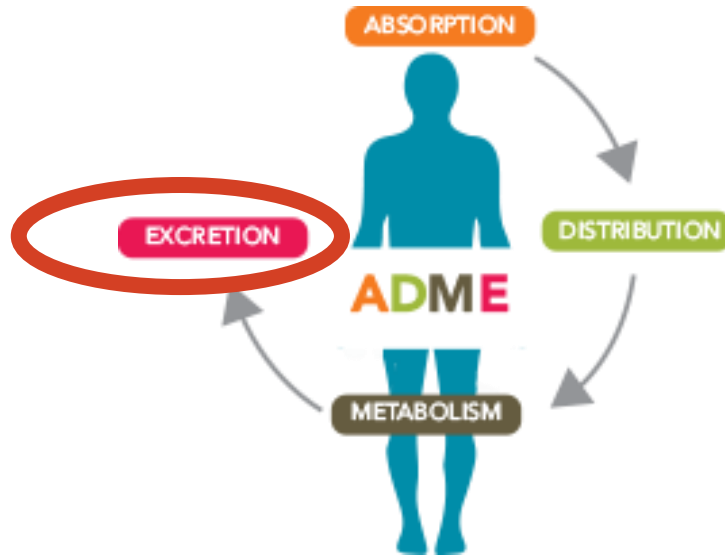
ACE inhibitors name	Metabolites	Enzymes
Benazepril	Benazeprilat	Carboxylesterases
	Benazeprilat glucuronic acid	UDP-Glucuronosyltransferase
Captopril	Cysteine-captopril disulfide	
	Capropril dimer disulfide	
Cilazapril	Cilazaprilat	Carboxylesterases
Enalapril	Enalaprilat	Carboxylesterases
Fosinopril	Fosinoprilat	Carboxylesterases
	p-Hydroxy fosinopril metabolite	
	Glucuronides of fosinopril	UDP-Glucuronosyltransferase
Lisinopril	Not metabolized	
Moexipril	Moexiprilat	Carboxylesterases
Perindopril	Perindoprilat	Carboxylesterases
	Perindopril glucuronides	UDP-Glucuronosyltransferase
	Perindoprilat glucuronides	UDP-Glucuronosyltransferase
Quinapril	Quinaprilat	Carboxylesterases

Ramipril	Ramiprilat	Carboxylesterases
	Diketopiperazine ester	
	Diketopiperazine acid	
	Glucuronides of ramipril	UDP-Glucuronosyltransferase
	Glucuronides of ramiprilat	UDP-Glucuronosyltransferase
Rescinnamine	No information available	
Spirapril	Spiraprilat	Carboxylesterases
Trandolapril	Trandolaprilat	Carboxylesterases
	Diketopiperazine ester	
	Diketopiperazine acid	
	Trandolapril glucuronides	UDP-Glucuronosyltransferase
	Trandolaprilat glucuronides	UDP-Glucuronosyltransferase

II- ACEI

5. DỰ_ỢC Đ_ỘNG H_ỌC

5.4. THẢ TRỪ



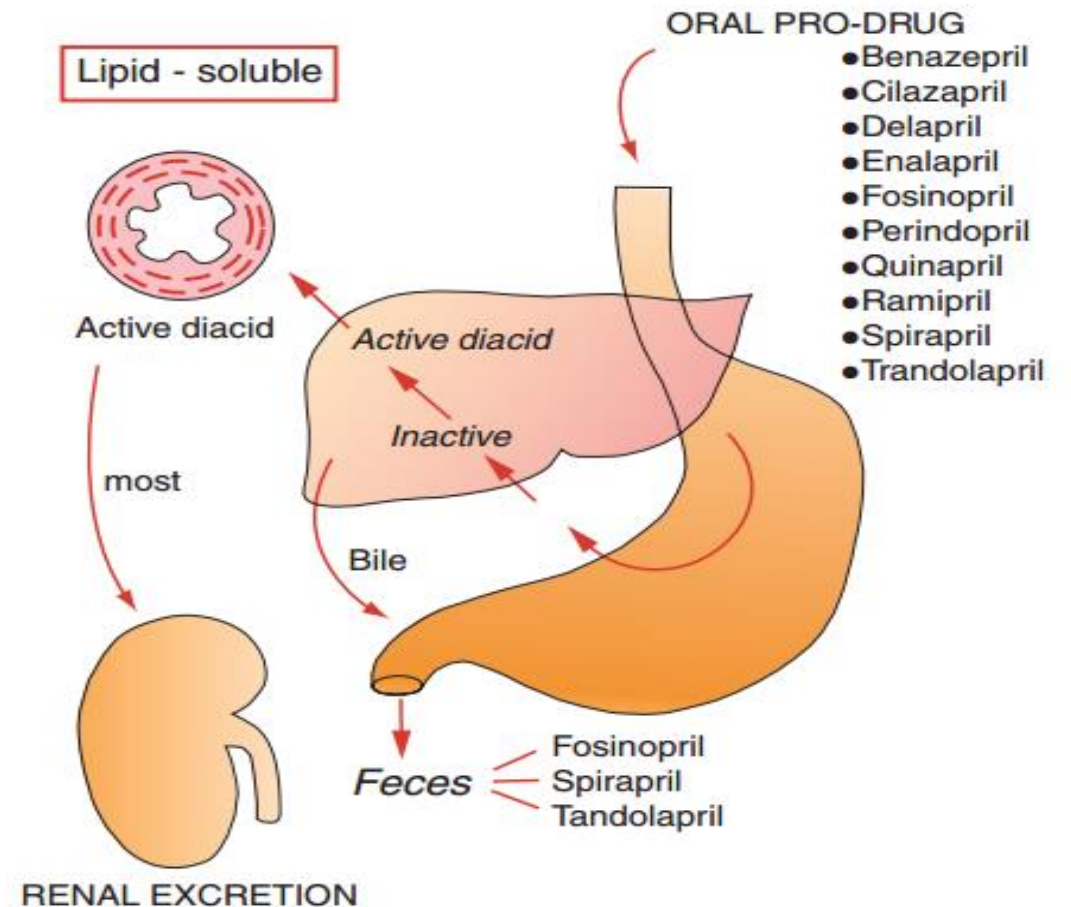
GIẢM LIỀU:

- Suy thận
- BN có nồng độ renin cao
- BN thiếu muối

Tiền thuốc (nhóm II): Hầu hết là thải trừ qua thận, ngoại trừ Fosinopril, Spirapril, Tandolapril chủ yếu thải trừ qua phân và mật.

KINETIC GROUP: PRO-DRUGS

Opie 2012



II- ACEI

5. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thuốc	Nhóm liên kết Zinc	Dạng thuốc có hoạt tính	Sinh khả dụng	Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong máu	Thời gian bán hủy T1/2	Thải trừ qua
Nhóm I : Captopril						
Captopril	SH	Captopril	75%	1h	2h	Nước tiểu
Nhóm II: Tiền thuốc						
Benazepril	Carboxyl	Benazeprilat	37%	0,5 -1h (benazepril) 1-2h (benazeprilat)	10-11h (benazeprilat)	Nước tiểu
Enalapril	Carboxyl	Enalaprilat	60%	3-4h (enalaprilat)	1,3h (enalapril) 11h (enalaprilat)	Nước tiểu
Fosinopril	Phosphoryl	Fosinoprilat	36%	3h (fosinoprilat)	11,5h (fosinoprilat)	Nước tiểu và mật
Perindopril	Carboxyl	Perindoprilat	75%	3-7h (perindoprilat)	3-10h (perindoprilat) 30-120h (dạng gắn với ACE)	Nước tiểu
Quinapril	Carboxyl	Quinaprilat	60%	2h (quinaprilat)	2h (quinaprilat) 25h (dạng gắn với ACE)	Nước tiểu (61 %) Phân (37%)
Ramipril	Carboxyl	Ramiprilat	50-60%	3h (ramiprilat)	9-18h (ramiprilat) >50h (dạng gắn với ACE)	Nước tiểu
Trandolapril	Carboxyl	Trandolaprilat	40-60%	4-10h (trandolaprilat)	10h (trandolaprilat)	Nước tiểu (33%) Phân (66%)
Nhóm III: Thân nước						
Lisinopril	Carboxyl	Lisinopril	30%	7h	12h	Nước tiểu

II- ACEI 6. LIỀU DÙNG

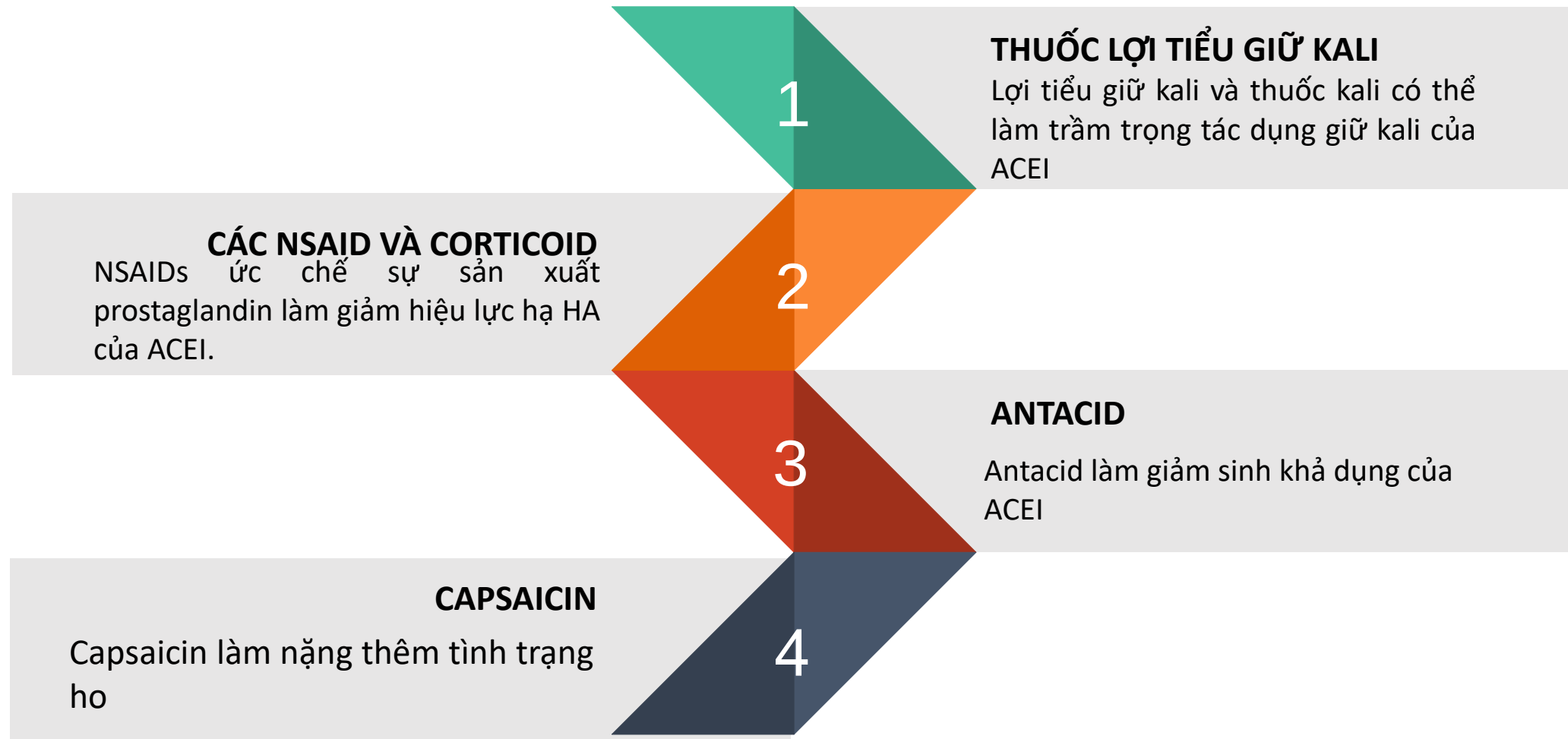
Tên thuốc	Liều khởi đầu	Liều đích	Liều cho bệnh nhân suy thận
Benazepril (Lotensin)	10mg/ ngày	20-40 mg/ngày chia 1-2 liều	CrCl < 30 mL/phút hay bệnh nhân đang dung thuốc lợi tiểu, khởi đầu với 5mg/ ngày
Captopril (Capoten)	6.25-25 mg 3 lần/ngày	25-150 mg 2 - 3 lần/ngày	Giảm liều khởi đầu và tăng liều chậm để chuẩn độ lại trong 1-2 tuần. Sau đó, quay lại dùng liều thấp nhất có hiệu quả. - CrCl 10-50 ml/min: giảm liều 25% liều dùng - CrCl < 10 ml/min: Giảm 50% liều dùng. Loại bỏ bằng thẩm tách máu, xem xét đưa ra liều trong vòng 4 giờ sau khi chạy thận. - Đối với bệnh thận đái tháo đường (protein niệu >500 mg/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 mắc bệnh võng mạc): 25 mg 3 lần/ngày
Enalapril (Vasotec)	5 mg mỗi ngày	10-40 mg mỗi ngày chia 1-2 liều	- Tăng huyết áp: Khởi đầu với 2.5 mg/day nếu CrCL ≤ 30 mL/phút; - 2.5 mg trong ngày thẩm tách máu ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo (liều những ngày không thẩm tách máu dựa trên huyết áp) - Suy tim sung huyết: Khởi đầu với 2.5mg/ngày dưới sự giám sát chặt chẽ nếu nồng độ Na huyết thanh < 130mEq/L hoặc nồng độ Cr huyết thanh >1.6 mg/dL. Có thể định lượng theo khoảng thời gian ≥ 4 ngày đến 2,5 mg 2, sau đó 5 mg và cao nếu cần lên đến 40mg/ngày. - Loại bỏ bằng thẩm tách máu, xem xét đưa ra liều trong vòng 4 giờ sau khi chạy thận.
Fosinopril (Monopril)	10 mg mỗi ngày	20-40 mg mỗi ngày	- Không bắt buộc điều chỉnh liều, bài tiết mật tăng rối loạn chức năng thận. - Khởi đầu với 5 mg/day với bệnh nhân suy tim sung huyết (CHF) và suy thận - Không loại bỏ bằng thẩm tách máu.

II- ACEI 6. LIỀU DÙNG



Tên thuốc	Liều khởi đầu	Liều đích	Liều cho bệnh nhân suy thận
Lisinopril (Prinivil, Zestril)	10 mg mỗi ngày	20-40 mg mỗi ngày	- Tăng huyết áp : Khởi đầu với 5 mg/day nếu CrCl 10-30 mL/minute. Liều tối đa là 40 mg/day. - CrCl < 10mL/min: Giảm liều khởi đầu 2,5mg liều mỗi ngày - Suy tim sung huyết: Khởi đầu với 2.5 mg mỗi ngày nếu CrCl < 30mL/phút. - Nhồi máu cơ tim cấp: dùng cẩn trọng nếu nồng độ CrCl > 2mg/dL. - Loại bỏ bằng thẩm tách máu, xem xét đưa ra liều trong vòng 4 giờ sau khi chạy thận.
Moexipril (Univasc)	7.5 mg mỗi ngày	7.5-30 mg mỗi ngày chia 1-2 liều	- Tăng huyết áp: Khởi đầu với 3.75 mg mỗi ngày nếu CrCl ≤ 40 mL/phút. Liều tối đa là 15 mg/ngày. Không loại bỏ bằng thẩm tách máu.
Perindopril (Aceon)	4 mg mỗi ngày	4-16 mg mỗi ngày chia 1-2 liều	- Không an toàn và hiệu quả khi CrCl < 30 mL/ phút. Với CrCl > 30 mL/phút, liều khởi đầu là 2 mg/ngày và liều tối đa là 8 mg/ngày. - Loại bỏ bằng thẩm tách máu, xem xét đưa ra liều trong vòng 4 giờ sau khi chạy thận.
Quinapril (Accupril)	10-20 mg mỗi ngày	20-80 mg mỗi ngày chia 1-2 liều	- Tăng huyết áp: Khởi đầu với 10 mg/ngày nếu CrCl > 60 mL/phút; 5 mg/ngày nếu CrCl là 30-60 mL/phút; và 2.5 mg/ngày nếu CrCl là 10-30 mL/minute. - Suy tim sung huyết: Khởi đầu với 5 mg/ngày nếu CrCl > 30 mL/phút; 2.5 mg/ngày nếu CrCl 10-30 mL/phút. - Không loại bỏ bằng thẩm tách máu

II- ACEI 7. TƯƠNG TÁC THUỐC



II- ACEI

7. TƯƠNG TÁC THUỐC



II- ACEI 8. CHỈ ĐỊNH



- Tăng huyết áp.
- Suy tim.
- Sau nhồi máu cơ tim (đặc biệt khi có là rối loạn chức năng tâm thất).
- Ở những người có nguy cơ mắc bệnh tim thiếu máu cao.
- Bệnh thận ĐTĐ
- Suy thận mãn tính để ngăn ngừa sự tiến triển.

II- ACEI 9. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- hẹp động mạch thận ở 1 bên thận hoặc 2 bên thận đáng kể
- bệnh cơ tim phì đại và bệnh cơ tim hạn chế, viêm màng ngoài tim co thắt

Bệnh nhân **suy thận**

Bệnh nhân **đau thắt ngực kèm suy tim hoặc THA** vì ACEI có thể làm tăng cơn đau.

Bệnh nhân thiếu máu nặng

➤ Chống chỉ định với các thuốc giãn mạch

Giảm BC trung tính đã có sẵn vì ảnh hưởng của ACEI trên BC.

Sỏi acid uric thận vì ACEI tăng đào thải acid uric.

Mang thai và cho con bú bởi vì ACEI gây ra thương tích và tử vong ở thai nhi.

Bệnh rối loạn chuyển hóa **Porphyria**

Bệnh thận liên quan đến miễn dịch hoặc khi **dùng tác nhân ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch**





Các tác dụng phụ được công nhận của ACEI có thể được chia thành ba loại:

- Tác dụng phụ đặc hiệu do tác dụng dược lý
- Ảnh hưởng liên quan đến cấu trúc hóa học
- Tác dụng phụ không đặc hiệu của các thuốc hạ HA

II- ACEI

10. TÁC DỤNG PHỤ

10.1. TÁC DỤNG PHỤ ĐẶC HIỆU DO TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

Hạ huyết áp khi dùng liều khởi đầu

HẠ HA MẠNH => Người có nồng độ renin cao, suy tim, suy thận, dùng kèm thuốc lợi tiểu, đang dùng chế độ ăn giới hạn muối, đang thẩm tách, bị tiêu chảy, nôn mửa.

Xử trí

- Bắt đầu từ liều thấp và điều chỉnh liều từ từ.
- Liều đầu tiên nên uống vào buổi tối, các liều về sau chuyển sang buổi sáng.

Hạ đường huyết

ACEI làm tăng nhạy cảm insulin, hạ đường huyết cả phụ thuộc vào insulin và không phụ thuộc vào insulin đối với bệnh nhân tiểu đường

II- ACEI

10. TÁC DỤNG PHỤ

10.1. TÁC DỤNG PHỤ ĐẶC HIỆU DO TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

Tăng kali huyết

10
%

Nhiều lý do, chủ yếu là do giảm áp lực máu đến thận, giảm tiết aldosterone, giảm chức năng ống thận

Xử trí

Ngưng thuốc làm tăng lượng kali hoặc can thiệp vào sự bài tiết của thuốc.

Yếu tố nguy cơ tăng kali huyết với việc sử dụng thuốc liên quan đến hệ Renin – Angiotensin – Aldosterone system

- Bệnh thận mạn tính, đặc biệt với GFR <30
- Hẹp động mạch thận hai bên
- Đái tháo đường
- Giảm thể tích máu
- Tuổi cao
- Thuốc được sử dụng đồng thời can thiệp vào bài tiết kali thận: Thuốc kháng viêm không steroid, chất β -, blockers, Heparin, Ketoconazole, Lợi tiểu giữ kali, Trimethoprim, Pentamidine
- Các chất bổ sung kali, bao gồm các chất thay thế muối và một số loại thảo mộc

II- ACEI

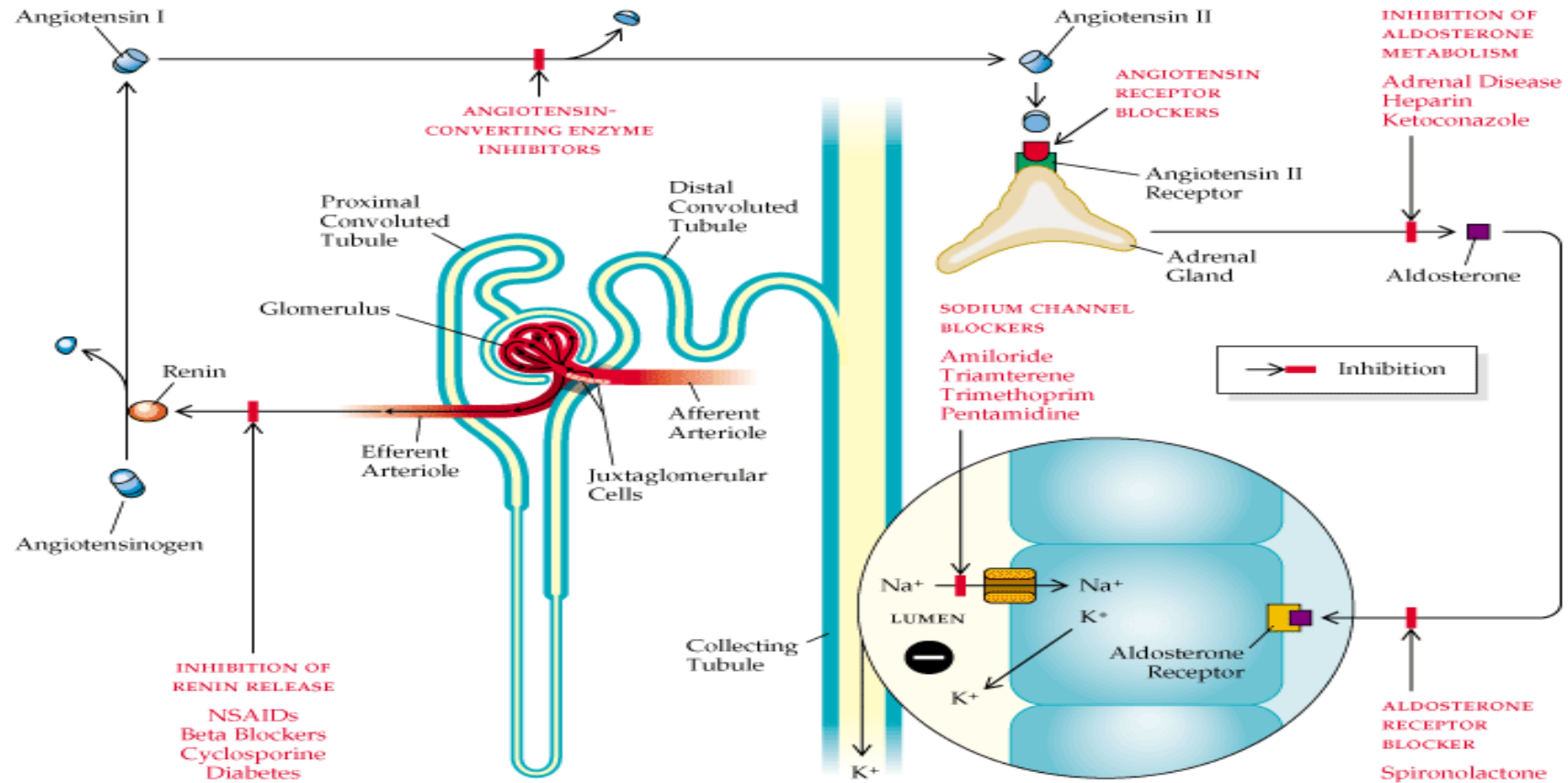
10. TÁC DỤNG PHỤ

10.1. TÁC DỤNG PHỤ ĐẶC HIỆU DO TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

Tăng kali huyết

K máu tăng khi nồng độ K máu $>5,5\text{mmol/l}$.

Cơ chế:



II- ACEI 10. TÁC DỤNG PHỤ

10.1. TÁC DỤNG PHỤ ĐẶC HIỆU DO TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

Sự suy giảm chức năng thận

GFR ở những bệnh nhân này phụ thuộc chủ yếu vào **sự co tiểu động mạch đi**

ACEI làm giãn tiểu ĐM đến và đi, đặc biệt là tiểu ĐM đi

=> ↓ **Áp lực cầu thận**, ↓ **GFR**, ↓ **tiết albumin**

Xảy ra ở BN Suy giảm chức năng thận trước đây

Sự gia tăng cấp tính creatinine huyết thanh đến 30% và ổn định trong vòng hai tháng đầu tiên của liệu pháp ACEI thường có liên quan với sự bảo vệ thận dài hạn tốt hơn

Xử trí

- Nên kiểm soát nồng độ creatinine máu, nồng độ kali và cân nhắc khả năng hẹp động mạch thận với những bệnh nhân mà có sự gia tăng creatinine đáng kể (20%).
- Ngưng thuốc kịp thời, đặc biệt là khi có sự suy giảm chức năng thận.

II- ACEI

10. TÁC DỤNG PHỤ

10.1. TÁC DỤNG PHỤ ĐẶC HIỆU DO TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

Mang thai

ACEIs chống chỉ định trong thai kỳ, bởi vì gây ra thương tích và tử vong ở thai nhi.

Ho và co thắt phế quản

- ☐ Ho khô, ho khan, không có đờm là tác dụng phụ thường gặp nhất – 5-20 %
- ☐ Co thắt phế quản

Nguyên nhân: sự tích lũy bradykinin ở đường hô hấp

Xử trí

**Bắt đầu bằng giảm liều.
Thay thế ACEI bằng ARB.**

II- ACEI

10. TÁC DỤNG PHỤ

10.1. TÁC DỤNG PHỤ ĐẶC HIỆU DO TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

0,2%

Phù mạch



Acute angio-oedema caused by enalapril in an African-Caribbean patient *Cardiac Drug Therapy*, 8E (2015)

Kaplan's Clinical Hypertension 10th edition 2010

- Không giống như phù mạch dị ứng, phù mạch do thuốc ức chế men chuyển **không xuất hiện mề đay**

Tăng hoạt động chất chuyển hóa **bradykinin** và các tác dụng vận mạch. => tăng tích lũy dịch và gây phù mạch.

Xử trí

dừng thuốc và
cung cấp điều trị hỗ trợ.

II- ACEI

10. TÁC DỤNG PHỤ

10.2. ẢNH HƯỞNG LIÊN QUAN ĐẾN CẤU TRÚC HÓA HỌC

❑ Có thể gặp nhiều hơn và phổ biến hơn với **Captopril** - sulfhydryl ACEIs.

❑ Bao gồm:

- ❖ Mất vị giác
- ❖ Phát ban dát sần
- ❖ Giảm bạch cầu

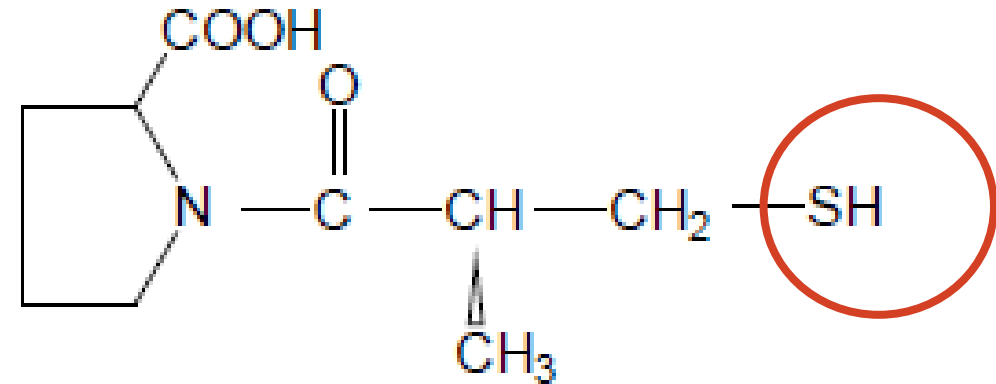
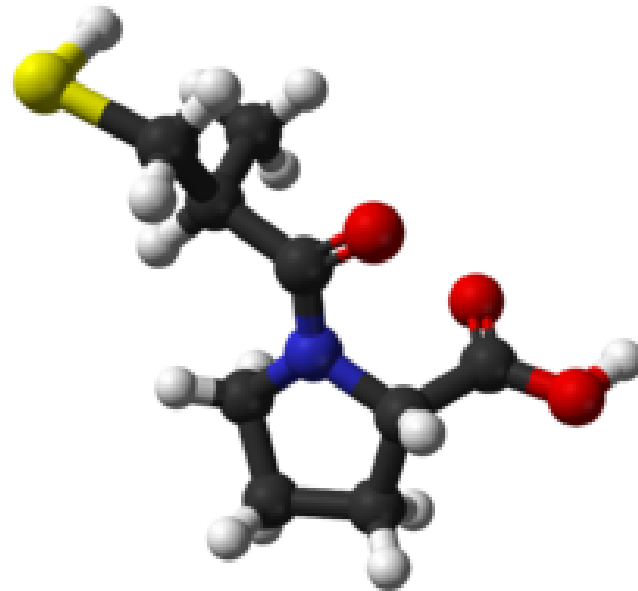


Figure 1: Structure of Captopril.



Giảm liều **Captopril**, chuyển sang dùng một thuốc khác trong nhóm ACEI

II- ACEI

10. TÁC DỤNG PHỤ

10.3. TÁC DỤNG PHỤ KHÔNG ĐẶC HIỆU CỦA CÁC THUỐC HẠ HA

- Viêm tụy
- Vàng da ứ mật

Suy giảm chức năng nhận thức

Nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, tiêu chảy, và buồn nôn



ACE inhibitor side effects
(CAPTOPRIL)

C	Cough
A	Angioneurotic oedema
P	Proteinuria
T	Taste disturbance/ Teratogenic in 1st trimester
O	Other (fatigue, headache)
P	Potassium increased
R	Renal impairment
I	Itch
L	Low BP (1st dose)

Tác dụng phụ của ACEI

- Ho
- Phù mạch
- Protein niệu
- Rối loạn vị giác
- ADR khác (đau đầu, mệt mỏi)
- Tăng Kali
- Suy thận
- Ngứa
- Hạ huyết áp

1

LỊCH SỬ RA ĐỜI

2

CƠ CHẾ VÀ TÁC
DỤNG DƯỢC LÝ

3

PHÂN LOẠI

4

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Angiotensin Receptor Blockers



ARBs

CELL - HEALTHCARE.ORG

5

LIỀU DÙNG

6

TƯƠNG TÁC THUỐC

7

CHỈ ĐỊNH
CHỐNG CHỈ ĐỊNH

8

ADR

Angiotensin Receptor Blockers

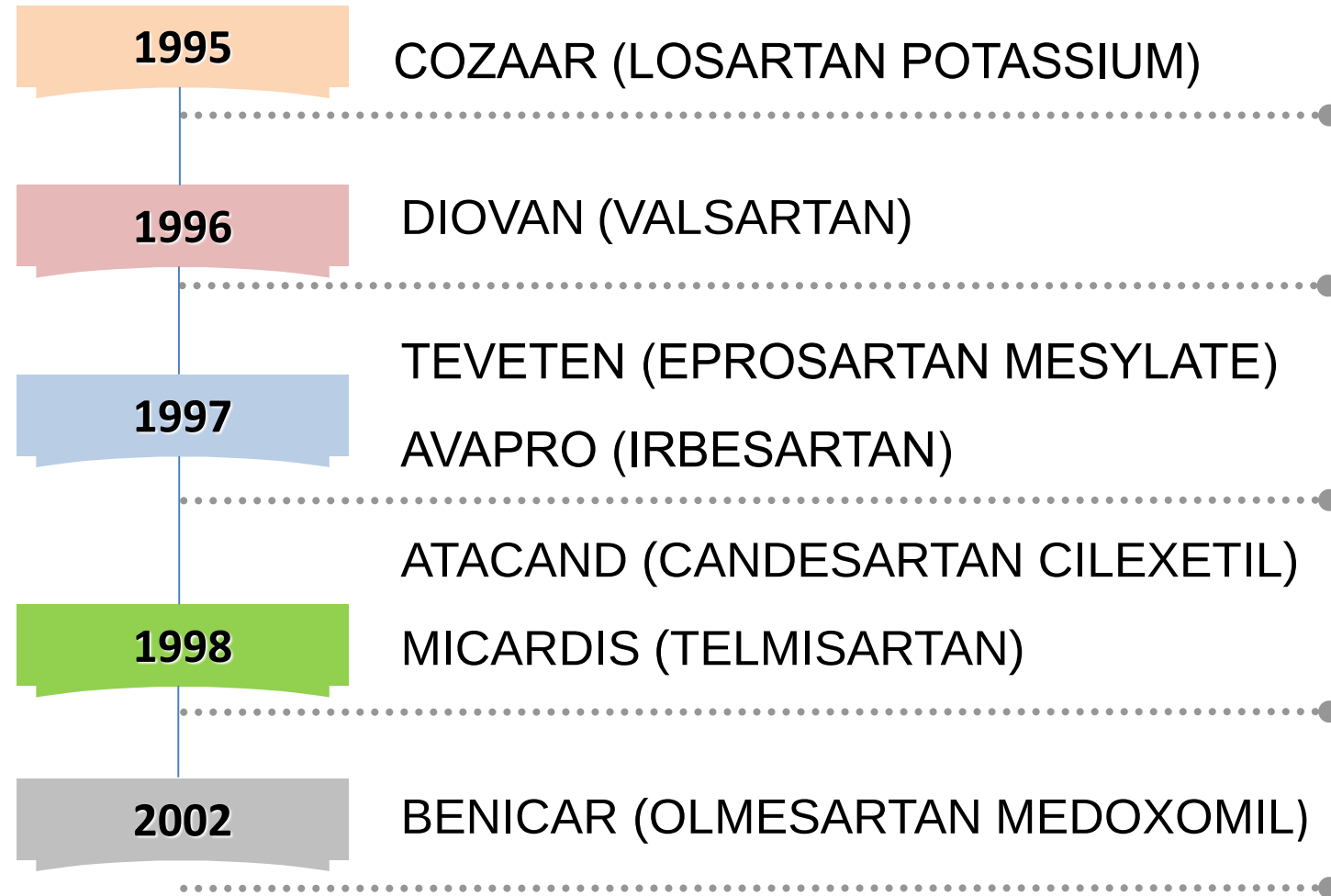


ARBs

CELL - HEALTHCARE.ORG

III- ARBs

1. LỊCH SỬ RA ĐỜI

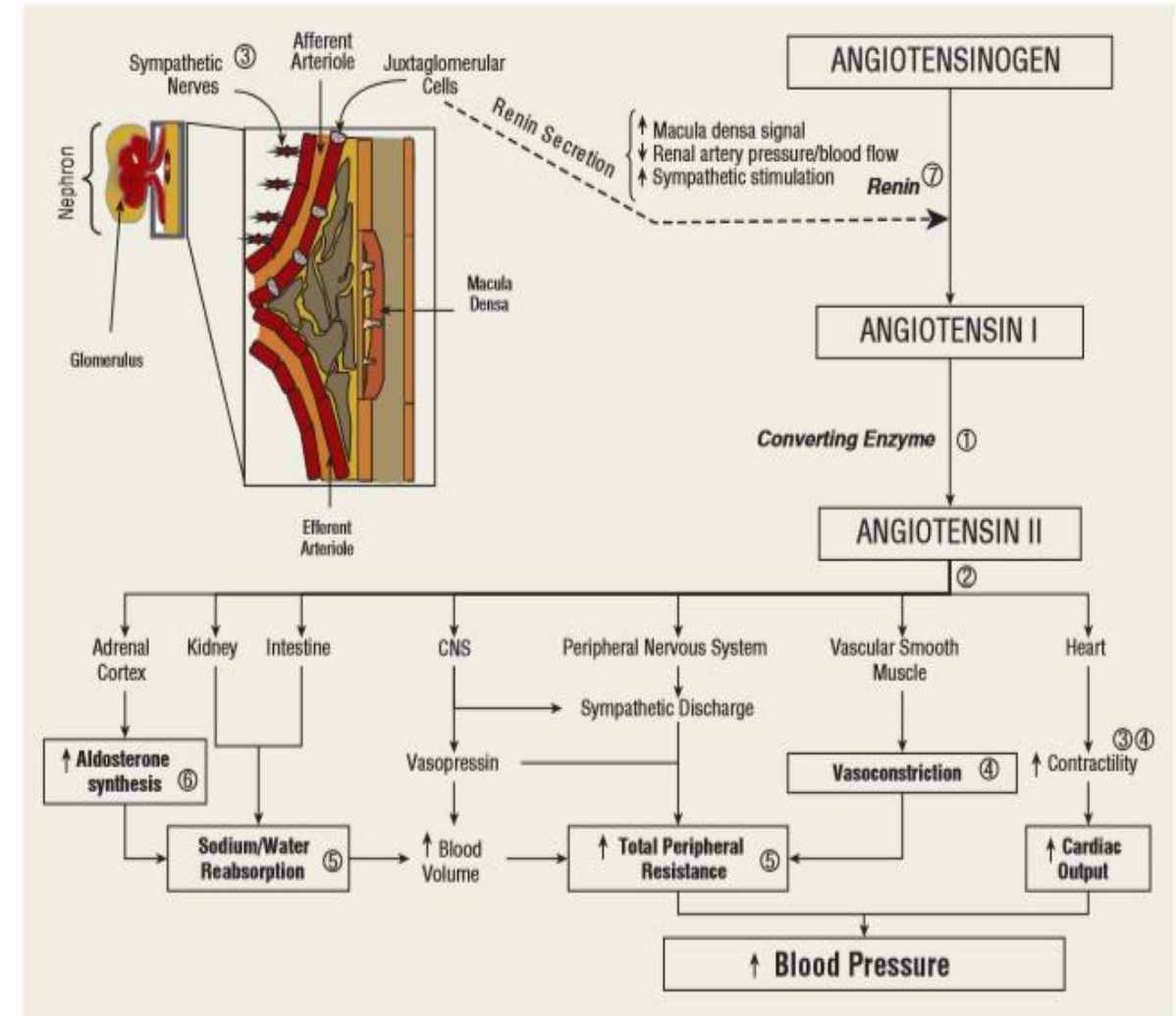


III- ARBs

2. CƠ CHẾ VÀ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

- Các thuốc chặn thụ thể AngII gắn với receptor AT1 với ái lực và độ chọn lọc cao hơn 10.000 lần đối với receptor AT2.
- Mức độ ái lực của receptor AT1 đối với ARBs là

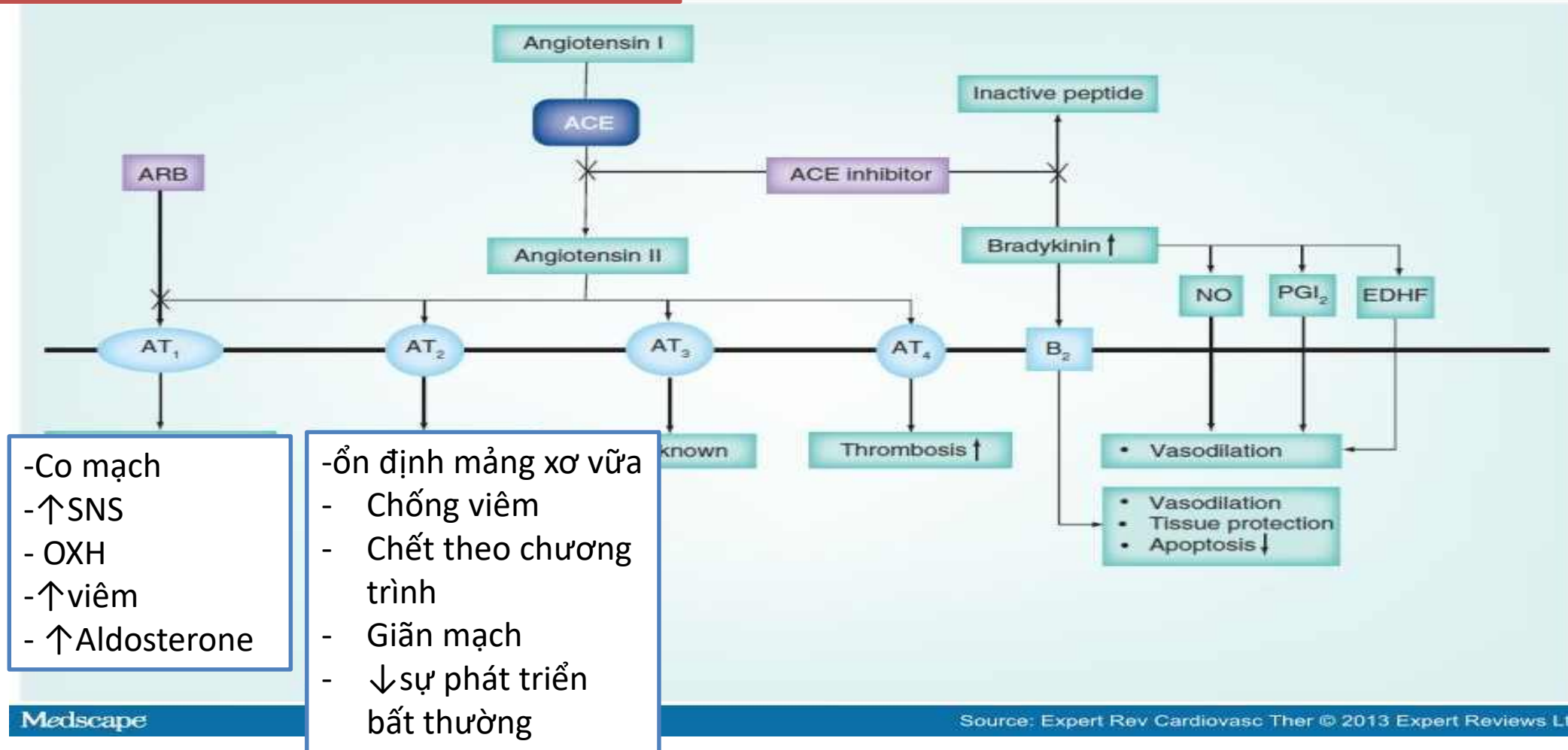
candesartan > irbesartan = eprosartan > telmisartan = valsartan = EXP 3174 (chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan) > losartan.



III- ARBs

2. CƠ CHẾ VÀ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

SO SÁNH GIỮA ACEI VÀ ARB



III- ARBs

2. CƠ CHẾ VÀ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

SO SÁNH GIỮA ACEI VÀ ARB

	ACEI	ARB
Kinin	Làm tăng bradykinin	Không
AT1 receptor	Kém hiệu quả hơn do có hiện tượng "lọt lưới" AngII	Giảm hoạt hiệu quả hơn ACEI
AT2 receptor	Không	Kích hoạt AT2
Mức Ang	Tăng nhiều hơn	Tăng ít hơn.

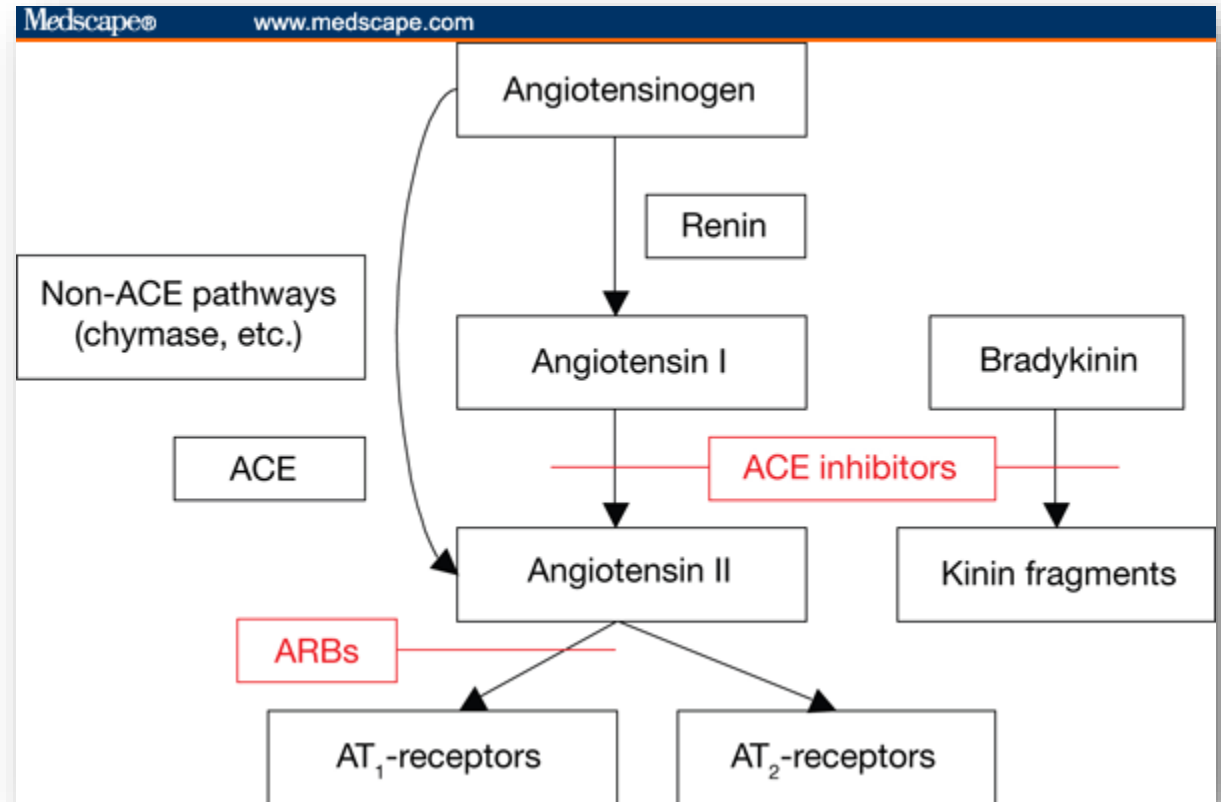
III- ARBs

2. CƠ CHẾ VÀ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

So sánh trực tiếp giữa ACEIs và ARBs cho thấy ***ít có sự khác biệt*** về hiệu quả hạ huyết áp (Matchar và cộng sự, 2008) hoặc bảo vệ thận lâu dài (Kunz và cộng sự, 2008)



Liệu sự khác biệt dược lý giữa ARBs và ACEIs có dẫn đến những khác biệt đáng kể trong kết quả trị liệu hay không?



III- ARBs

2. CƠ CHẾ VÀ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

- ✓ Sự khác biệt rõ ràng giữa ARBs và ACEIs là **ARB không làm tăng mức kinin**
- ✓ **ACEI ức chế sự thoái hóa bradykinin hiệu quả hơn ức chế sự chuyển hóa tạo AngII.**
- ✓ Bradykinin giúp
 - cải thiện trương lực và cấu trúc mạch máu,
 - tăng khả năng ly giải huyết khối
 - bảo vệ mạch máu chống lại sự kết tập tiểu cầu và bạch cầu được hoạt hóa



Hiệu quả bảo vệ tim mạch của thuốc ức chế men chuyển là do **tăng tác dụng bradykinin** hơn là do **giảm tác dụng của AngII.**

III- ARBs

3. PHÂN LOẠI

Dựa vào cấu trúc của các ARB

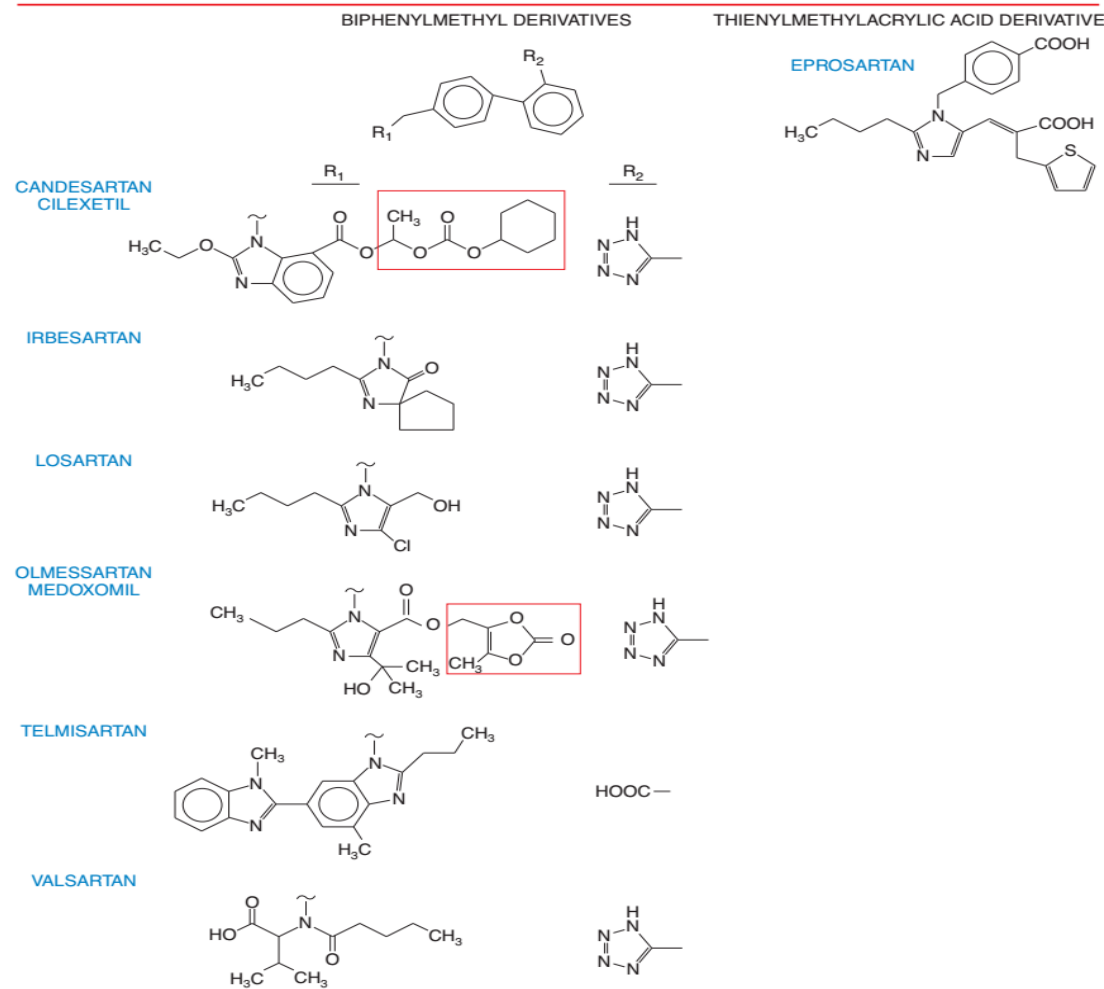


Figure 26-10. *AngII* receptor antagonists. Structures within red boxes are removed by esterases and replaced with a hydrogen atom to form the active molecule *in vivo*. “~” indicates point of attachment to biphenyl core.

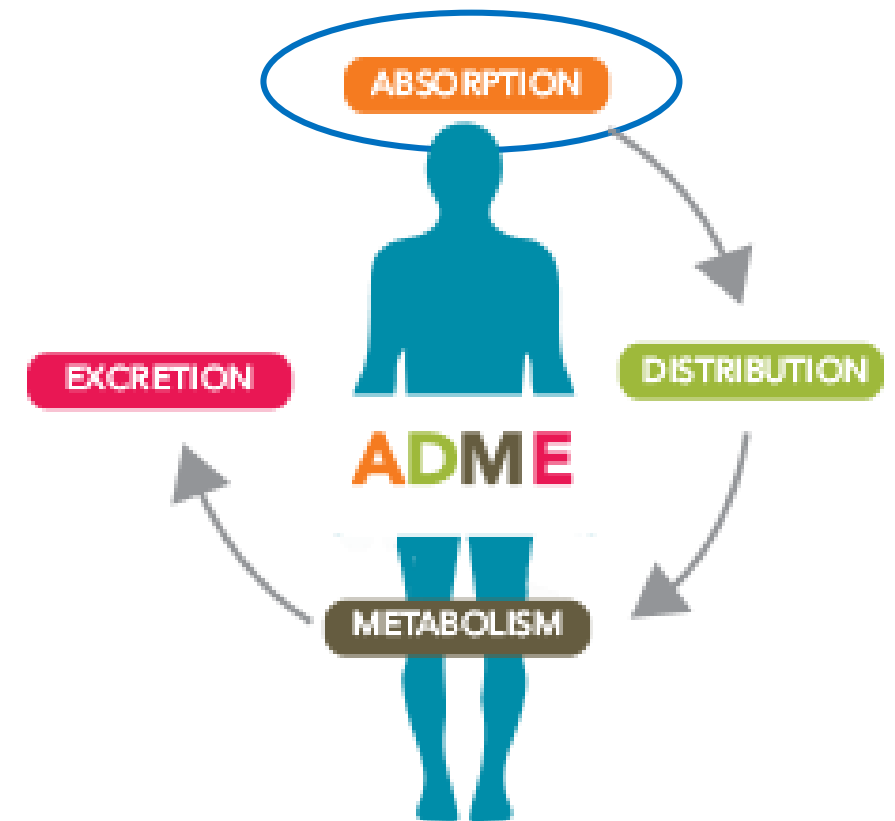
Cấu trúc khác nhau của các ARBs dẫn đến sự khác nhau về độ tan, ái lực gắn kết với AT1 receptor cũng như các đặc tính dược động học.

III- ARBs

4. DƯỢC ĐỘNG HỌC

4.1 HẤP THU

- ❖ ARBs **hấp thu nhanh** qua đường uống (đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 0.5- 4h) nhưng **sinh khả dụng khác nhau** (từ chỉ có 13% đối với eprosartan lên đến 60-80% đối với irbersartan).
- ❖ Thức ăn **không ảnh hưởng** đến sinh khả dụng, ngoại trừ valsartan (giảm 40-50%) và eprosartan (tăng)

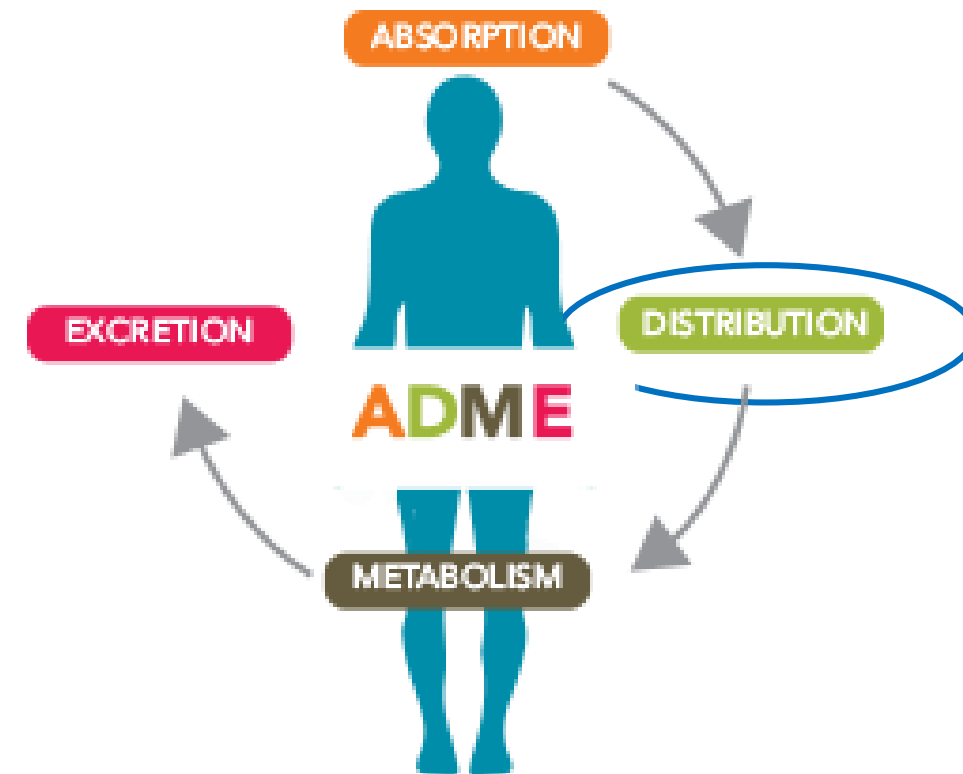


III- ARBs

4. DƯỢC ĐỘNG HỌC

4.2 PHÂN BỐ

- ❖ Hầu hết các thuốc trong nhóm có **tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương cao** (95-100%); irbesartan có tỷ lệ gắn kết thấp nhất trong nhóm (90%)

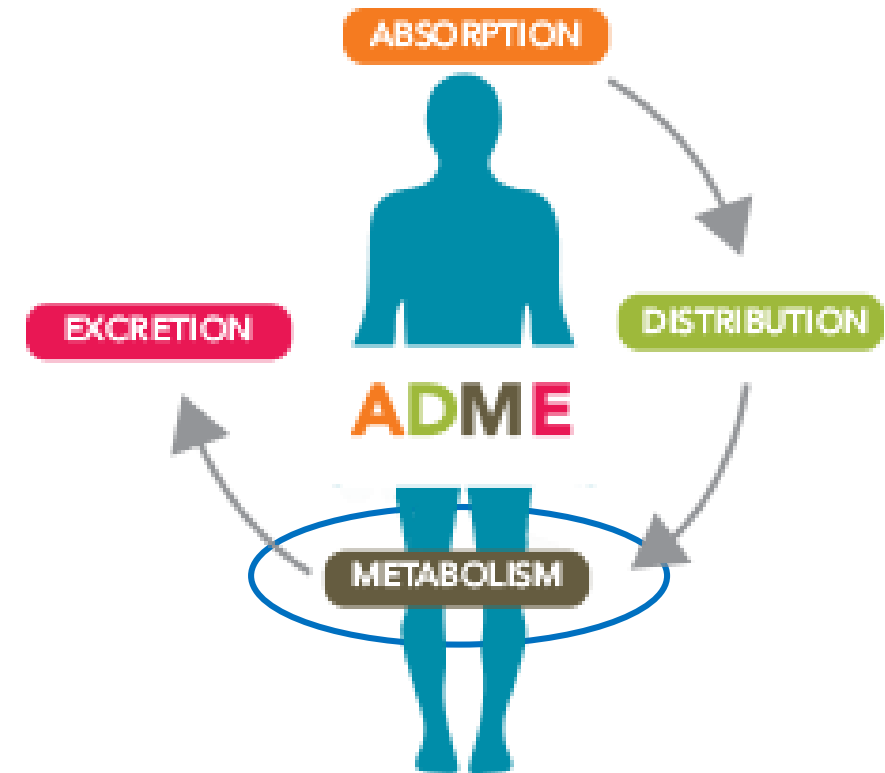


III- ARBs

4. DƯỢC ĐỘNG HỌC

4.3 CHUYỂN HÓA

- ❖ ARBs và các chất chuyển hoá có hoạt tính của chúng không gây ra sự tích lũy đáng kể khi dùng liều lặp lại, ngoại trừ telmisartan (100%)

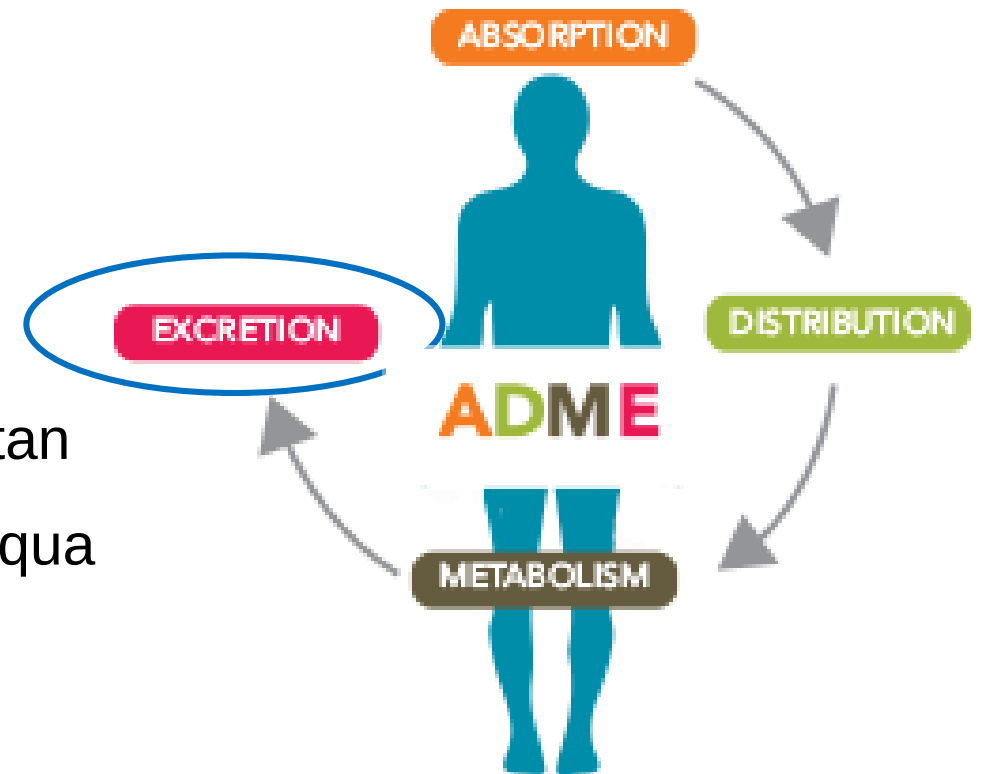


III- ARBs

4. DƯỢC ĐỘNG HỌC

4.4 THẢI TRỪ

- ❖ Thời gian bán huỷ của các ARBs thay đổi:
 - **Ngắn** (1-4h): candesartan cilexetil và losartan
 - **Trung bình** (5-10h) : eprosartan và valsartan
 - **Dài** (11-38h) : candesartan, irbesartan và telmisartan
- ❖ Hầu hết các ARBs dùng đường uống thải trừ qua **phân và nước tiểu.**



III- ARBs

4. DƯỢC ĐỘNG HỌC

KẾT LUẬN

- ❖ Sinh khả dụng đường uống của ARB thường **thấp** (<60%, ngoại trừ irbesartan là 70%) và mức độ gắn kết protein huyết tương **cao** (>90%)
- ❖ Trong đa số các trường hợp, các thay đổi về đặc tính dược động học của thuốc do tuổi, bệnh thận nhẹ đến trung bình và suy tim **không cần yêu cầu sự điều chỉnh liều.**

III- ARBs

4. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Table 6 Pharmacokinetic parameters of angiotensin receptor blockers

(a)	T _{max} (h)	Bioav. (%)	Effect of food	Protein binding ^a	Vd (L)	T _½ (h)
Candesartan cilexetil		15	No	99.5		3–4
Candesartan ^M	2–5			99.5	9	6–13
Eprosartan	1–3	13	↑ C _{max} /AUC	98.0	13	5–9
Irbesartan	1.3–3	60–80	No	90.0	53–93	11–18
Losartan	1–1.5	29–43	↓ C _{max}	98.7	28–47	1–3
EXP3174 ^M	3–6			99.8	10–12	5–10
Telmisartan	0.5–1	30–60	Min	99.5	500	21–38
Valsartan	2–4	10–35	↓ C _{max} /AUC	95.0	17	6–10

(b)	Dose (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0–∞} (ng.hr/mL)	Clearance (mL/min)	Accum ^b (%)
Candesartan ^M	12 ^P	100	1000	26	20
Eprosartan	350	1250	5050	130	no
Irbesartan	150	3300	16600	167	15
Losartan	50	250	420	600	no
EXP3174 ^M	50 ^P	220	1330	50	no
Telmisartan	80	280	1970	>800	100
Valsartan	80	2000	6480	37	20

M = active metabolite; Min = minimum; ^aprotein binding (%) mainly to albumin; ^bafter repeated dosing; P = parent drug.

III- ARBs

5. LIỀU DÙNG

Tên thuốc	Liều khởi đầu	Liều duy trì	Liều dành cho bệnh nhân suy thận	Liều dành cho bệnh nhân suy gan
Candesartan (Atacand)	16mg (đơn trị liệu)	2-32mg x 1-2 lần /1 ngày	8mg đường uống mỗi ngày đối với bệnh nhân suy thận vừa và nhẹ ≤8mg đối với bệnh nhân suy thận nặng.	Suy gan nhẹ: Không cần điều chỉnh liều lượng Suy gan vừa: bắt đầu với liều thấp (8mg) Suy gan nặng: chống chỉ định
Eprosartan (Teveten)	600mg mỗi ngày (đơn trị liệu)	400-800mg x 1-2 lần/1 ngày	Không cần điều chỉnh liều, theo dõi bệnh nhân cẩn thận, liều dùng không vượt quá 600mg/ngày	Không cần điều chỉnh liều, theo dõi bệnh nhân cẩn thận, liều dùng không vượt quá 600mg/ngày
Irbesartan (Avapro)	150mg mỗi ngày	150-300mg mỗi ngày	Không cần điều chỉnh liều trừ khi bệnh nhân có dấu hiệu suy giảm thể tích	Không cần điều chỉnh liều
Losartan (Cozaar)	25-50mg mỗi ngày	25-100mg x 1-2 lần/1 ngày	Không cần điều chỉnh liều trừ khi bệnh nhân có dấu hiệu suy giảm thể tích	Suy gan vừa và nhẹ: liều khởi đầu 25mg/ngày

III- ARBs

5. LIỀU DÙNG

Olmesartan (Benicar)	20mg mỗi ngày (đơn trị liệu)	20-40 mg mỗi ngày	CrCl <40 mL / phút: không cần điều chỉnh CrCl <20 mL / phút: Xem xét sử dụng liều lượng ban đầu thấp hơn và không quá 20 mg / ngày	Không cần điều chỉnh liều
Telmisartan (Micardis)	40mg mỗi ngày	40-80mg mỗi ngày	Không cần điều chỉnh liều	Bắt đầu với liều thấp và theo dõi cẩn thận
Valsartan (Diovan)	80 hoặc 160mg mỗi ngày	80-320mg mỗi ngày	CrCl ≥30 mL / phút: Không cần điều chỉnh liều ở người lớn CrCl <30 mL / phút: Cần theo dõi cẩn thận	Suy gan vừa và nhẹ: không cần điều chỉnh liều, sử dụng thận trọng.

Nguồn:

<http://www.primaris.org/sites/default/files/resources/Chronic%20Kidney%20Disease/ACEARBDising09.pdf>

<https://reference.medscape.com>

III- ARBs

6. TƯƠNG TÁC THUỐC



ACEI

Nguy cơ gia tăng tình trạng hạ HA, tăng Kali huyết và thay đổi chức năng về thận

NSAID

Sự giảm tác dụng điều trị tăng huyết áp của ARB và tăng nguy cơ hủy hoại chức năng của thận

Thuốc lợi tiểu

Tình trạng hạ huyết áp trầm trọng do giảm thể tích chất lỏng và đồng thời làm tăng kali máu

Cyclosporine

Tăng khả năng tăng kali máu

III- ARBs

6. TƯƠNG TÁC THUỐC

- **Losartan** có khả năng gây ra tương tác thuốc cao nhất do có liên quan đến hệ enzym cytochrome P450.
- **Olmesartan** không được chuyển hóa bởi enzym cytochrome P450 nên giảm nguy cơ tương tác với các thuốc bị chuyển hóa bởi enzyme này.
- Những thuốc còn lại như valsartan, irbesartan, hoặc candesartan không có tương tác thuốc đáng kể.

Table 4. Interactions of angiotensin II receptor blockers with other drugs*

Precipitant drug	Object drug	CYP450 substrates	Effect
Cimetidine	Losartan	—	↑ losartan no effect EXP3174
Fluconazole	Losartan	3A4, 2C9	↑ losartan
Indomethacin	Losartan	—	↓ hypotensive effect
Phenobarbital	Losartan	—	↓ losartan ↓ active metabolite
Rifampin	Losartan	3A4, 2C9	↓ losartan
Telmisartan	Digoxin	—	↑ digoxin

*Adapted from references 3 and 5.

Nguồn: Baylor University Medical Center Proceedings (Pubmed Central)

III- ARBs

7. CHỈ ĐỊNH VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

CHỈ ĐỊNH

Clinical uses of angiotensin II subtype 1 receptor antagonists (sartans)



The AT₁ antagonists are extremely well tolerated but are teratogenic. Their uses include the following:

- Hypertension, especially in:
 - young patients (who have higher renin than older ones)
 - diabetic patients
 - hypertension complicated by left ventricular hypertrophy.
- Heart failure.
- Diabetic nephropathy.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tương tự như ACEI

III- ARBs

8. ADR

Side Effects of ACEIs & ARBs

ARBs ít gây
ho khan và
phù mạch
hơn so với
ACEI

	Annoying	Harmful	Contraindication
ACE Inhibitor	Dizziness, faintness, lightheadedness, cough, taste changes	Hypotension (elderly), skin rash (disappear or discontinue), proteinuria , leukopenia	Bilateral renal stenosis, volume depletion, hyponatremia, pregnancy
ARBs	As ACEIs Except cough	Same as ACEIs	Same as ACEIs

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

1

Vị trí của ACEI và ARB trong các guideline điều trị tăng huyết áp

2

Liệu pháp đơn trị

3

Liệu pháp phối hợp

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

1. Vị trí của ACEI và ARB



Guideline	Population	Goal BP, mm Hg	Initial Drug Treatment Options
2014 Hypertension guideline	General ≥ 60 y	$<150/90$	Nonblack: thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB; black: thiazide-type diuretic or CCB
	General <60 y	$<140/90$	
	Diabetes	$<140/90$	Thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB
ESH/ESC 2013 ³⁷	CKD	$<140/90$	ACEI or ARB
	General nonelderly	$<140/90$	
	General elderly <80 y	$<150/90$	Diuretic, β -blocker, CCB, ACEI, or ARB
	General ≥ 80 y	$<150/90$	
	Diabetes	$<140/85$	ACEI or ARB
	CKD no proteinuria	$<140/90$	ACEI or ARB
CHEP 2013 ³⁸	CKD + proteinuria	$<130/90$	
	General <80 y	$<140/90$	Thiazide, β -blocker (age <60 y), ACEI (nonblack), or ARB
	General ≥ 80 y	$<150/90$	
	Diabetes	$<130/80$	ACEI or ARB with additional CVD risk; ACEI, ARB, thiazide, or DHPCCB without additional CVD risk
	CKD	$<140/90$	ACEI or ARB
ADA 2013 ³⁹	Diabetes	$<140/80$	ACEI or ARB
KDIGO 2012 ⁴⁰	CKD no proteinuria	$\leq 140/90$	
	CKD + proteinuria	$\leq 130/80$	ACEI or ARB
NICE 2011 ⁴¹	General <80 y	$<140/90$	<55 y: ACEI or ARB
	General ≥ 80 y	$<150/90$	≥ 55 y or black: CCB
ISHIB 2010 ⁴²	Black, lower risk	$<135/85$	
	Target organ damage or CVD risk	$<130/80$	Diuretic or CCB

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

1. Vị trí của ACEI và ARB



Chọn Lựa Thuốc điều trị THA

THA đơn thuần, không có tình huống lâm sàng đi kèm

Loại bệnh nhân	Thuốc đầu tiên* nhưng xem xét ưu tiên	Thêm thuốc thứ 2 nếu cần đạt HA <140/90 mmHg	Thêm thuốc thứ 3 cần đạt HA < 140/90 mmHg**
THA: < 60 tuổi	CTTA/ ƯCMC	CKCa hoặc thiazide	CKCa + ƯCMC/CTTA + lợi tiểu thiazide
THA > 60 tuổi	CKCa hoặc thiazide (mặc dù ƯCMC/CTTA cũng thường hiệu quả)	CTTA/ƯCMC (hoặc CKCa hoặc thiazide, nếu ƯCMC/CTTA đã sử dụng đầu tiên)	CKCa + ƯCMC/CTTA + lợi tiểu thiazide

***Chọn 1 trong 5 nhóm: ƯCMC, CTTA, CKCa, BB, Lợi tiểu thiazide**

**** Không đạt mục tiêu phối hợp 4 thuốc: xem xét thêm chẹn beta, kháng aldosterone hay nhóm khác (giãn mạch, chẹn alpha, kháng alpha trung ương...)**

CKCa: chẹn kênh Canxi; ƯCMC: ức chế men chuyển; CTTA: chẹn thụ thể angiotensin II; BB: chẹn beta



HỘI SINH VIÊN DƯỢC VIỆT NAM

HỘI NGHỊ TIM MẠCH TOÀN QUỐC

2015

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

1. Vị trí của ACEI và ARB

VSH/VNHA 2015: Chọn Lựa Thuốc DT THA

Có Tình Huống Lâm Sàng Đi Kèm (Chỉ định bắt buộc)

Loại bệnh nhân	Thuốc đầu tiên ưu tiên	Thêm thuốc thứ 2 nếu cần để đạt HA < 140/90mmHg	Thêm thuốc thứ 3 để đạt HA < 140/90 mmHg*
THA và ĐTD	CTTA /ƯCMC	CKCa hay thiazide;	Thuốc thứ 2 thay thế (thiazide hay CKCa)
THA và bệnh thận mạn	CTTA/ƯCMC	CKCa hay lợi tiểu thiazide**	Thuốc thứ 2 thay thế (thiazide** hay CKCa)
THA và bệnh ĐMV lâm sàng	BB***+ CTTA/ƯCMC	CKCa hay thiazide	Thuốc thứ 2 thay thế (thiazide hay CKCa)
THA và tiền sử đột quỵ	ƯCMC /CTTA	Lợi tiểu thiazide hay CKCa	Thuốc thứ 2 thay thế (CKCa hay lợi tiểu thiazide)
THA và suy tim	CTTA/ƯCMC + BB*** + spironolactone khi suy tim độ II- IV + lợi tiểu thiazide, quai khi ứ dịch. CKCa nhóm Dihydropyridine có thể thêm vào nếu cần kiểm soát HA		

* Không đạt mục tiêu phối hợp 4 thuốc: xem xét thêm chẹn BB, kháng aldosterone hay nhóm khác (giãn mạch, chẹn alpha, kháng alpha trung ương...)

** Nếu mức lọc cầu thận < 40ml/phút một lợi tiểu quai (furosemide) thay thế thiazide

*** Các BB thế hệ mới có tính chọn lọc cao và giãn mạch: bisoprolol, metoprolol succinate, carvedilol, nebivolol được ưu

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, chặn kênh calci, ƯCTT</i> <i>Chẹn 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>Chẹn beta, ƯCMC, ƯCTT</i> <i>Chẹn beta, chặn kênh calci</i> <i>Lợi tiểu, chẹn beta, ƯCMC/ƯCTT, kháng aldosterone</i> <i>Chẹn beta</i> <i>ƯCTT, ƯCMC, chẹn beta, kháng aldosterone</i> <i>Chẹn beta, chặn kênh calci không DHP</i> <i>ƯCMC, ƯCTT</i> <i>ƯCMC, chặn kênh calci</i>
Các bệnh lý đặc thù khác	THA tâm thu đơn độc (cao tuổi) Hội chứng chuyển hóa Đái tháo đường THA ở phụ nữ có thai Người da đen	<i>Lợi tiểu, chặn kênh calci</i> <i>ƯCMC, ƯCTT, chặn kênh calci</i> <i>ƯCMC, ƯCTT</i> <i>Methyldopa, chẹn beta, chặn calci</i> <i>Lợi tiểu, chặn kênh calci</i>



ACEI/ARB là lựa chọn đầu tay cho BN **THA nguyên phát**, đặc biệt đi kèm với nguy cơ:

- Bệnh thận mãn tính.
- Bệnh mạch vành cao, Suy tim hoặc sau nhồi máu cơ tim.
- ĐTĐ kèm bệnh thận mãn tính hoặc protein niệu

Giảm HA yếu hơn ở người có hoạt tính renin thấp: người da đen, người già.

Giảm HA mạnh ở người có hoạt tính renin cao: da trắng hoặc trẻ tuổi hơn.

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

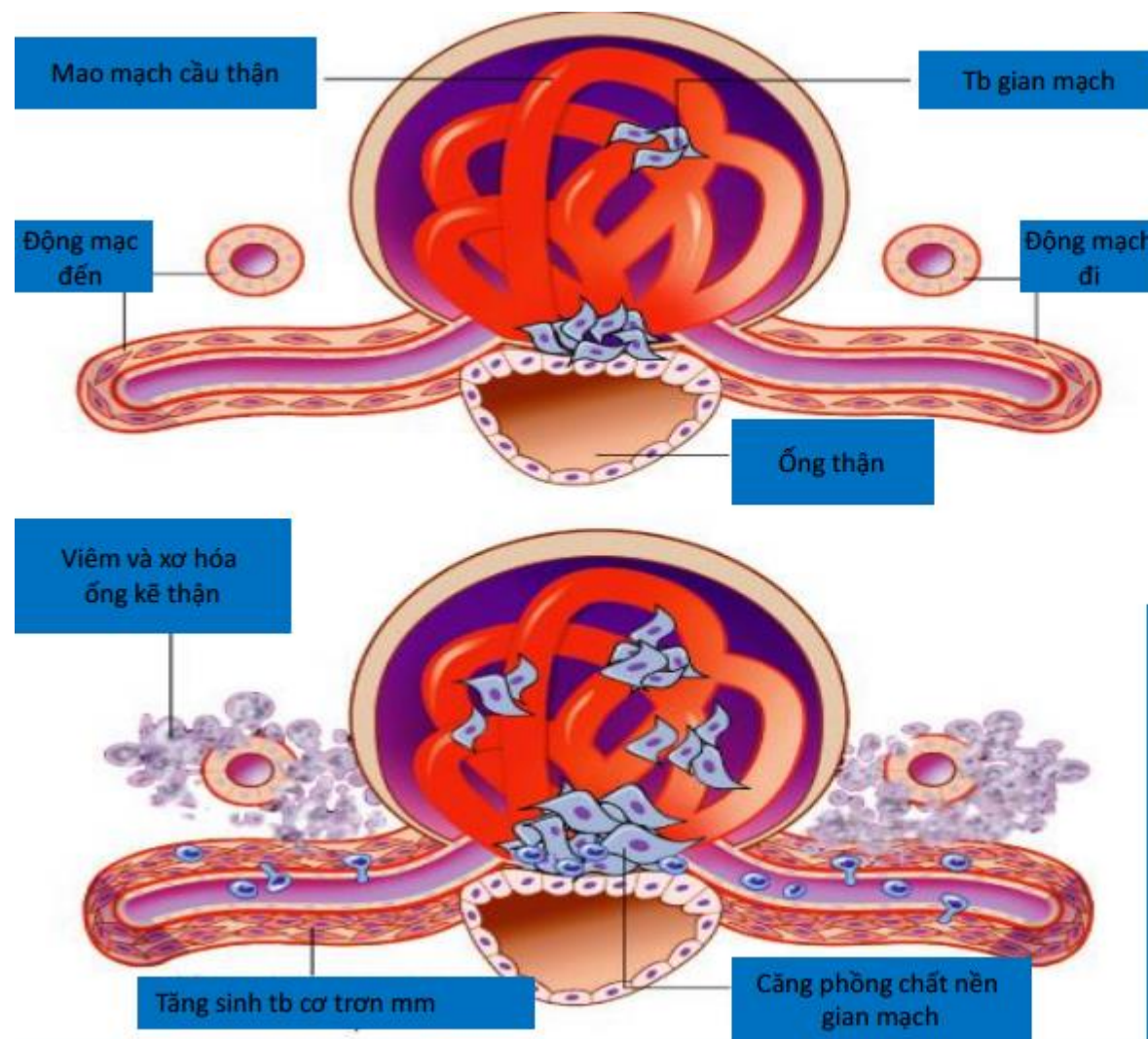
2. Liệu pháp đơn trị



THẬN

Bệnh thận mạn tính – kèm protein niệu.

Trừ những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận 2 bên, ACEI thường hiệu quả và dung nạp tốt ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.



Bình thường

THA

Tăng áp lực cầu thận
Tăng áp lực lọc
Mất chức năng cản của cầu thận
Protein niệu
Tăng sinh TB gian mạch
Viêm thận
Mất chức năng màng lọc
Tăng sinh cơ trơn mm
Xơ hóa cầu thận
Xơ hóa ống kẽ thận

THẬN

Bệnh thận mạn tính – kèm protein niệu.

RÀO CẢN

Tăng Creatinin huyết (hay giảm GFR) khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều ACE/ARB.

Tăng kali huyết tương (K+máu)

Chỉnh liều trên BN suy thận

CHỈ ĐỊNH: Suy thận mức độ 3

Suy thận mức độ 1,2 kèm albumin niệu.

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

2. Liệu pháp đơn trị



TIM MẠCH

THA – suy tim, sau nhồi máu cơ tim, nguy cơ TM cao.

AngII: gây xơ hoá, chết tế bào theo chương trình, phì đại cơ tim, gây ra những bất thường về cấu trúc cũng như chức năng mạch máu, gây rối loạn chức năng nội mạc, liên quan đến hiện tượng viêm và đề kháng insulin

ACEI/ARB

Bảo vệ tim mạch

Giảm tỷ lệ tử vong

Nghiên cứu HOPE : Ramipril làm giảm nguy cơ tương đối được 22% và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân giảm 16%

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

2. Liệu pháp đơn trị



ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

THA – ĐTĐ/bệnh thận ĐTĐ

60-80% người mắc T2DM chết vì các biến chứng tim mạch và lên đến 70% các biến chứng tim mạch đặc biệt là do tăng huyết áp.

ACEI/ARB

Giảm Huyết áp

Bảo vệ cơ quan đích (tim, thận)

Cải thiện sự nhạy cảm insulin

làm giảm cholesterol và lipoprotein ở bệnh thận.

Trong phân tích meta bao gồm 21871 bệnh nhân cao huyết áp mắc kèm T2DM, ACEI hoặc ARBs làm **giảm 10% các biến cố tim mạch và 17% tỷ lệ tử vong do tim mạch** khi được so sánh với các thuốc khác trong phác đồ trị THA.

Lựa chọn hàng đầu để điều trị cho bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường

So sánh về chi phí ACEI và ARB



Sử dụng thuốc nào để khởi trị?
Điều trị bằng thuốc nào đảm bảo hiệu quả điều trị nhưng chi phí thấp hơn?

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

2. Liệu pháp đơn trị



So sánh về chi phí ACEI và ARB

GoodRx	
ACE Inhibitors	
ACE inhibitors are used to treat hypertension, diabetic nephropathy, heart attack, heart failure, migraines, and coronary artery disease. They work by relaxing blood vessels, allowing blood to flow easier to the heart and brain.	
MOST POPULAR DRUGS	
Featuring GoodRx Fair Price	
Prinivil lisinopril	\$7.34 >
Zestril lisinopril	\$7.34 >
Lotensin benazepril	\$8.31 >
Vasotec enalapril	\$14.79 >
Altace ramipril	\$9.27 >
Accupril quinopril	\$10.17 >

GoodRx	
ARBs	
ARBs are used to lower blood pressure to treat hypertension, heart failure, diabetic nephropathy, coronary artery disease, and heart attack. They work by relaxing blood vessels allowing more efficient pumping of the heart.	
MOST POPULAR DRUGS	
Featuring GoodRx Fair Price	
Cozaar losartan	\$7.97 >
Diovan valsartan	\$13.21 >
Avapro irbesartan	\$10.31 >
Benicar olmesartan	\$18.45 >
Micardis telmisartan	\$25.12 >
Atacand candesartan	\$71.93 >

➤ Thường sử dụng ACE để khởi trị vì chi phí điều trị thấp hơn ARB (giá ACEI thấp hơn ARB)



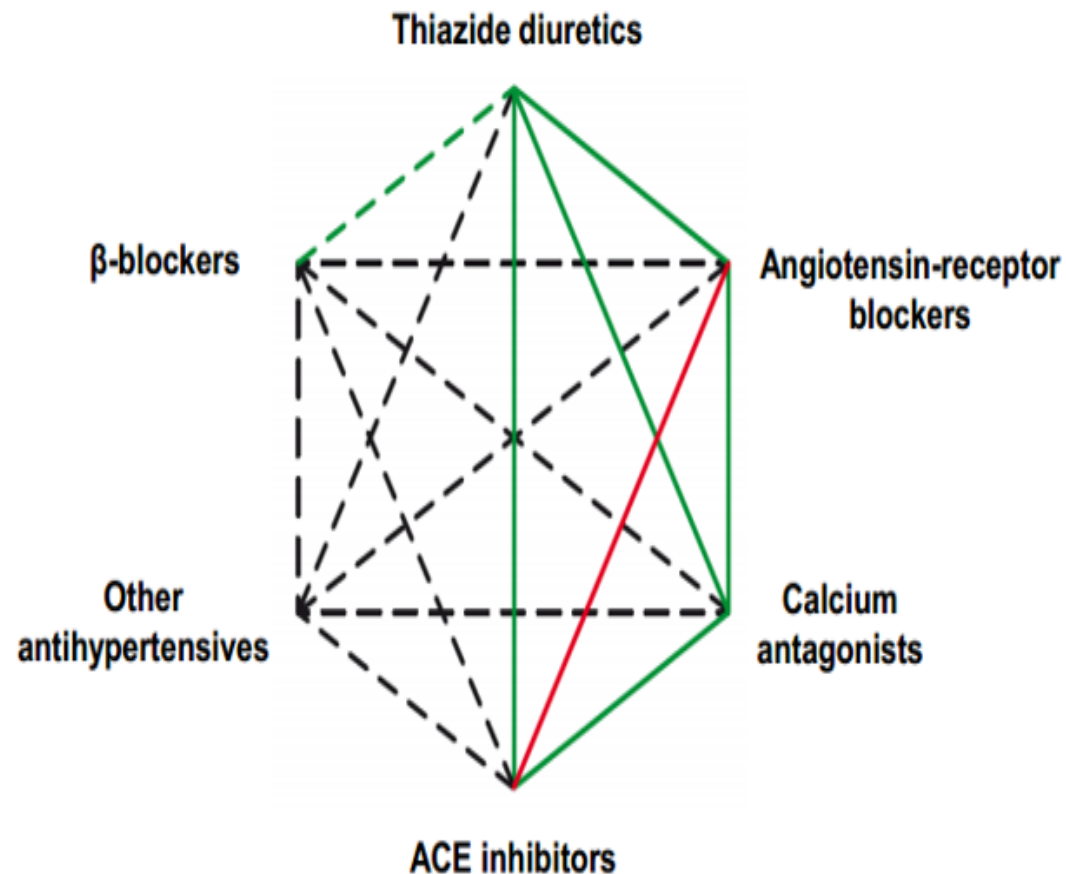
ACEI Lisinopril 5-10mg x 1 lần/ngày, biệt dược Prinivil lọ 30 viên nén 10mg giá 7,34\$



ARB Losartan 50mg x 1 lần/ngày, biệt dược Cozaar lọ 30 viên nén 50mg giá 7,97\$

Ví dụ với thuốc và liều dùng như trên thì chi phải chi trả cho việc điều trị khi sử dụng thuốc thuộc nhóm ACEI sẽ thấp hơn thuốc thuộc nhóm ARB.

CHIẾN LƯỢC PHỐI HỢP THUỐC THEO ESH/ESC 2013



Đường màu xanh: phối hợp ưu tiên

Đường nét đứt màu xanh: phối hợp hữu ích (có một số hạn chế)

Đường nét đứt màu đen: có thể phối hợp nhưng các phối hợp đã được test không tốt lắm

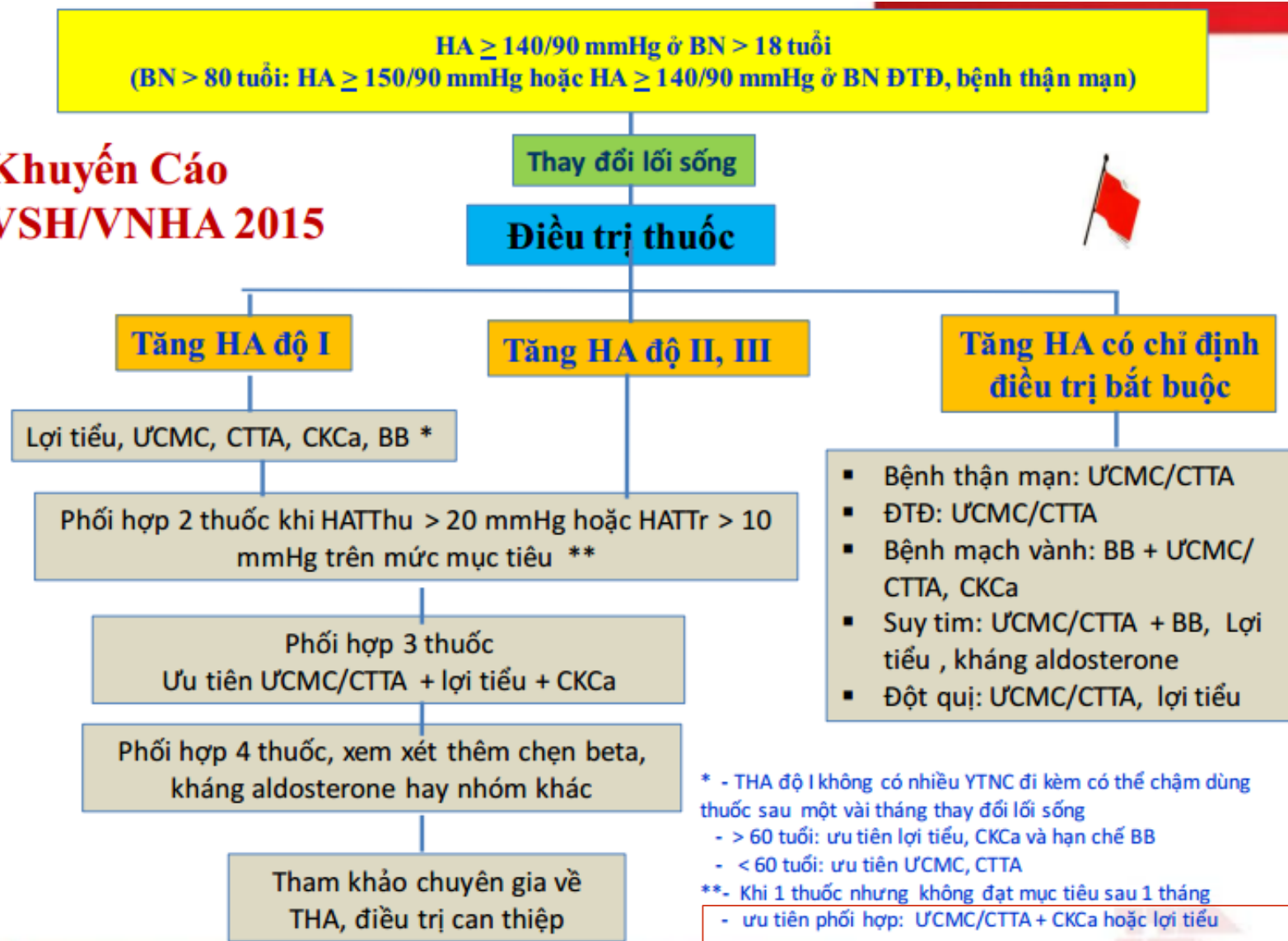
Đường màu đỏ: phối hợp không được khuyến cáo.

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

3. Liệu pháp phối hợp



Khuyến Cáo VSH/VNHA 2015



Lợi tiểu Lợi tiểu Thiazide (thậm chí với lợi tiểu quai và Indapamide)



- Cải thiện kiểm soát huyết áp
- Giảm việc kích hoạt hệ thống RAA do lợi tiểu gây ra
- Giảm nguy cơ rối loạn điện giải (VD: siêu hạ hoặc hạ kali máu, hạ magie máu)
- Giảm tác dụng phụ trên chuyển hóa do lợi tiểu gây ra.
- Hiệp đồng tác dụng chống protein niệu, đặc biệt là khi có sự hiện diện của lượng Natri lớn.

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

3. Liệu pháp phối hợp



CCB



- Tác dụng hiệp đồng trong việc kiểm soát HA
- Ức chế hệ RAA : hạn chế sự gia tăng phản xạ của hoạt tính giao cảm do chẹn can xi gây ra
- Tăng tổng hợp NO và giảm sinh cytokine
- Ảnh hưởng thuận lợi về mặt chuyển hóa (có thể giúp làm giảm tỷ lệ đái tháo đường mới mắc trong một số nghiên cứu)
- Tăng tính đàn hồi động mạch giúp giảm xơ vữa ĐM
- Tác dụng hiệp đồng trong việc giảm đạm niệu
- Giảm hiện tượng phù ngoại vi

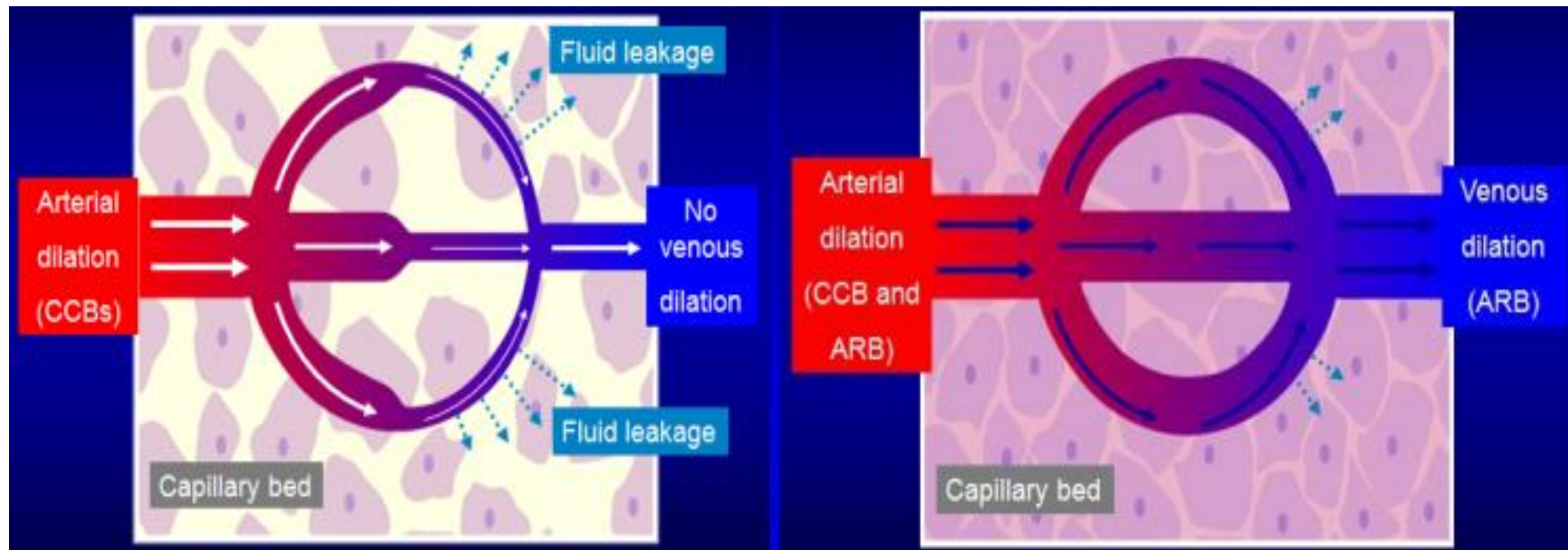
Là phối hợp được ứng dụng nhiều nhất cho số đông bệnh nhân THA có nguy cơ kèm bệnh thận mạn, bệnh mạch vành, đái tháo đường typ 2, béo phì hoặc hội chứng chuyển hóa

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

3. Liệu pháp phối hợp



CCB



IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

3. Liệu pháp phối hợp



Beta-Blocker

Không phải là một sự kết hợp lý tưởng vì cả hai loại thuốc đều hoạt động trong hệ thống RAA.

VSH/VNHA 2015: Chọn Lựa Thuốc DT THA Có Tình Huống Lâm Sàng Đi Kèm (Chỉ định bắt buộc)

Loại bệnh nhân	Thuốc đầu tiên ưu tiên	Thêm thuốc thứ 2 nếu cần để đạt HA < 140/90mmHg	Thêm thuốc thứ 3 để đạt HA < 140/90 mmHg*
THA và ĐTD	CTTA /ƯCMC	CKCa hay thiazide;	Thuốc thứ 2 thay thế (thiazide hay CKCa)
THA và bệnh thận mạn	CTTA/ƯCMC	CKCa hay lợi tiểu thiazide**	Thuốc thứ 2 thay thế (thiazide** hay CKCa)
THA và bệnh ĐMV lâm sàng	BB***+ CTTA/ƯCMC	CKCa hay thiazide	Thuốc thứ 2 thay thế (thiazide hay CKCa)
THA và tiền sử đột quỵ	ƯCMC /CTTA	Lợi tiểu thiazide hay CKCa	Thuốc thứ 2 thay thế (CKCa hay lợi tiểu thiazide)
THA và suy tim	CTTA/ƯCMC + BB*** + spironolactone khi suy tim độ II- IV + lợi tiểu thiazide, quai khi ứ dịch. CKCa nhóm Dihydropyridine có thể thêm vào nếu cần kiểm soát HA		

* Không đạt mục tiêu phối hợp 4 thuốc: xem xét thêm chẹn BB, kháng aldosterone hay nhóm khác (giãn mạch, chẹn alpha, kháng alpha trung ương...)

** Nếu mức lọc cầu thận <40ml/phút một lợi tiểu quai (furosemide) thay thế thiazide

***Các BB thế hệ mới có tính chọn lọc cao và giãn mạch: bisoprolol, metoprolol succinate, carvedilol, nebivolol được ưu

IV. Lợi ích lâm sàng của ACEI và ARB

3. Liệu pháp phối hợp

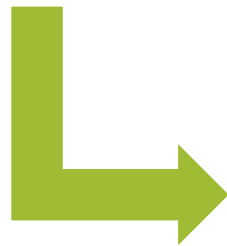


ACEI+ ARB



Ngày 23/05/2014, Ủy ban các sản phẩm thuốc sử dụng cho người (CHMP) đã chấp thuận về **chống chỉ định kết hợp**: chẹn thụ thể angiotensin (ARB), ức chế men chuyển angiotensin (ACE-i) và ức chế trực tiếp renin như aliskiren.

Đặc biệt không được kết hợp thuốc ARB với thuốc ACE-i trên bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng trên thận



**Không tăng lợi ích tim mạch
Tăng nguy cơ tác dụng phụ
Bỏ điều trị**

Câu hỏi ôn tập

Câu 1: Tác dụng nào sau đây là tác dụng dược lý của thuốc ức chế men chuyển ACEI

- A. Tăng kháng trở mạch máu
- ☒ B. Giảm đáp ứng thần kinh giao cảm
- C. Tăng Aldosterol
- D. Tăng Vasopressin
- E. Tăng Endothelin nội sinh



Câu 2: Giải thích tương tác thuốc giữa NSAID và ACEI

Đáp án:

NSAIDs, ức chế prostaglandins và bradykinin, gây ra sự co thắt mạch động mạch thận và tăng lưu lượng máu cầu thận.

=> Giảm tác dụng hạ HA của ACEI



Câu 3: Điểm khác nhau giữa phù mạch dị ứng và phù mạch do thuốc ức chế men chuyển

Đáp án:

Phù mạch dị ứng: Xuất hiện mề đay

Phù mạch do thuốc ức chế men chuyển: Không xuất hiện mề đay



Câu 4: Sự khác nhau về tác dụng dược lý của ACEI và ARB là:

	ACEI	ARB
Kinin	Làm tăng bradykinin	Không
AT1 receptor	Kém hiệu quả hơn do có hiện tượng “lọt lưót” AngII	Giảm hoạt hiệu quả hơn ACEI
AT2 receptor	Không	Kích hoạt AT2
Mức Ang	Tăng nhiều hơn	Tăng ít hơn.



Câu 5: So với ACEI, ARB ít gây ... và ... hơn

Đáp án:

Ho khan – phù mạch



Câu 6: KHÔNG PHẢI LÀ TIỀN THUỐC ?

- A. Enalapril, Lisinopril
- B. Lisinopril, Benazepril
- C. Benazepril, Catopril
- ☒ D. Catopril, Lisinopril
- E. Enalapril, Benazepril



Câu 7: Phối hợp thuốc điều trị THA nào được ưu tiên trong TH kèm bệnh thận, bệnh mạch vành, đái tháo đường?

- A ACEI /ARB + CCB
- B. Beta blocker + ACEI /ARB
- C. ACEI /ARB + Thuốc lợi tiểu
- D. Beta blocker + CCB
- E. CCB + Thuốc lợi tiểu



Câu 8: Giải thích cơ chế gây ho khan của ACEI

Đáp án: sự tích lũy bradykinin ở đường hô hấp



Câu 9: Nêu 5 cơ chế gây tăng huyết áp của Angiotensin II

Co mạch

1.

Giao cảm

2.

Aldosteron

3.

ADH

4.

THT Na

5.



Câu 10: Hãy nêu các thuốc điều trị tăng huyết áp tác dụng lên hệ RAA

1. Ức chế thụ thể AT₁ (ARB)

4. Đối kháng thụ thể Aldosterol

2. Ức chế men chuyển (ACEI)

5. β blocker

Ức chế renin trực tiếp (DRI)



Câu 11: Kể tên các ADR của ACEI trong chữ CAPTOPRIL

ACE inhibitor side effects (CAPTOPRIL)

C	Cough
A	Angioneurotic oedema
P	Proteinuria
T	Taste disturbance/ Teratogenic in 1st trimester
O	Other (fatigue, headache)
P	Potassium increased
R	Renal impairment
I	Itch
L	Low BP (1st dose)

Tác dụng phụ của ACEI

- Ho
- Phù mạch
- Protein niệu
- Rối loạn vị giác
- ADR khác (đau đầu, mệt mỏi)
- Tăng Kali
- Suy thận
- Ngứa
- Hạ huyết áp

Câu 12: Nêu các phối hợp thuốc được khuyến cáo ưu tiên và không được khuyến cáo

Đáp án:

Được khuyến cáo: ACEI/ARB + CCB/lợi tiểu

Không được khuyến cáo: ACEI + ARB



Thank you