



## TRYVIO (APROCITENTAN) - FDA CHẤP THUẬN THUỐC MỚI CHO ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP KHÁNG THUỐC

Hà Nguyễn Trâm Anh<sup>1\*</sup>, Lê Thiện Chí<sup>1</sup>,  
Ngô Trần Ái Linh<sup>2</sup>, Trần Hoàng Lâm<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

Tăng huyết áp là một trong những yếu tố gây ra nguy cơ tim mạch phổ biến nhất và tỷ lệ lưu hành của nó đang tiếp tục tăng. Theo một nghiên cứu gần đây, trên thế giới có hơn 1,3 tỷ người mắc bệnh tăng huyết áp – một con số đáng kinh ngạc và con số này đã tăng gần gấp đôi trong 40 năm qua. Nếu tình trạng bệnh không được kiểm soát sẽ dẫn đến nguy cơ đe dọa tính mạng cao hơn như cơn đau tim, đột quỵ và bệnh thận mạn. Bệnh nhân thường có thể kiểm soát huyết áp bằng cách kết hợp dùng thuốc và lối sống lành mạnh. Tuy nhiên, khoảng 15% bệnh nhân bị tăng huyết áp kháng thuốc (Resistant hypertension – RH), huyết áp vẫn ở mức cao dù đã dùng ít nhất ba loại thuốc hạ áp thuộc các nhóm dược lý khác nhau bao gồm cả thuốc lợi tiểu ở liều tối ưu. Theo nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III (NCT03541174), đã làm sáng tỏ tiềm năng của aprocitentan, một chất đối kháng thụ thể ET-1 kép (Endothelin-1), có tác dụng hạ huyết áp đáng kể ở những người mắc bệnh RH. Trong bài viết này, chúng tôi tóm tắt cơ chế hoạt động và tiềm năng điều trị của aprocitentan như một phương pháp đổi mới để điều trị RH.

**Từ khóa:** Aprocitentan, thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3, nghiên cứu precision, tăng huyết áp kháng thuốc.

### ABSTRACT

Hypertension is one of the most common cardiovascular risk factors and its prevalence is continuing to increase. According to a recent study, there are more than 1,3 billion people in the world with high blood pressure - a staggering number that has nearly doubled in the past 40 years. If the condition is not controlled, it leads to higher life-threatening risks such as heart attack, stroke and chronic kidney disease. Patients can usually control their blood pressure with a combination of medication and a healthy lifestyle. However, about 15% of patients have resistant hypertension (RH), where blood pressure remains high despite taking at least three antihypertensive drugs from different pharmacological groups including diuretics. at optimal dose. Recent research, particularly a Phase III clinical trial (NCT03541174), has shed light on the potential of aprocitentan, a dual ET-1 (Endothelin-1) receptor antagonist, to lower blood pressure significantly in people with RH. In this review, we summarize the mechanism of action and therapeutic potential of aprocitentan as an innovative approach for the treatment of RH.

**Keywords:** Aprocitentan, phase 3 clinical trials, precision, resistant hypertension.

<sup>1</sup> Trường Đại học Cửu Long

<sup>2</sup> Trường Cao đẳng Y tế Cần Thơ

<sup>3</sup> Trường Đại học Cần Thơ



## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp (THA) là yếu tố nguy cơ chính có thể thay đổi được đối với bệnh tim mạch. Nghiên cứu gánh nặng bệnh tật toàn cầu năm 2019 cho thấy tăng huyết áp được xếp là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây tử vong có thể quy cho phụ nữ và là yếu tố nguy cơ quan trọng thứ 2 sau thuốc lá ở nam giới, gây ra hơn 10 triệu ca tử vong hàng năm (Wang W, 2021). Tại Việt Nam, năm 2000 có khoảng 16,3% người trưởng thành mắc bệnh THA, đến năm 2009 là 25,4% và năm 2016 tỷ lệ này ở mức báo động 48%. Cho đến nay, số người mắc THA vẫn ngày càng tăng và có dấu hiệu giảm dần về độ tuổi. Với tình hình số lượng người THA ngày càng nhiều, Bộ Y tế đã đưa bệnh này vào chương trình phòng chống các bệnh không lây nhiễm (giai đoạn 2015 – 2025). Theo một thống kê năm 2017 mang tên May Measure Month – MMM cho thấy có 28,7% người được khảo sát mắc THA và 37,7% bệnh nhân dùng thuốc hạ huyết áp (HA) nhưng không kiểm soát được (Van Minh H, 2019). Năm 2018 và 2019, chiến dịch MMM được tiếp tục thực hiện, tỷ lệ bệnh nhân THA trong số người khảo sát lần lượt là 30,3% và 33,8%, và tỷ lệ không kiểm soát được huyết áp ở người có điều trị tăng lần lượt 46,6% và 48,8% (Minh H V, 2021), (Van Minh H, 2020). THA có liên quan đến một số yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được và không thể thay đổi được, bao gồm di truyền, tuổi tác, chế độ ăn uống và chế độ tập luyện thể thao. Một lối sống lành mạnh có thể ngăn ngừa và cải thiện tình trạng THA một cách hiệu quả (Hall M E, 2018).

Hiện có một số loại thuốc hàng đầu để điều trị THA, bao gồm thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB), thuốc ức

chế men chuyển (ACEi), thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridine (CCB) và thuốc lợi tiểu thiazide. Cả ARB và ACEi đều kiểm soát huyết áp bằng cách tác động đến hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAS). Theo hướng dẫn, thuốc bổ sung thuộc dòng thứ tư là spironolactone - thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid, được khuyến cáo để điều trị cho bệnh nhân mắc RH. Tuy nhiên, việc sử dụng spironolactone trên lâm sàng cũng còn hạn chế vì nó có liên quan đến một số tác dụng phụ, bao gồm nguy cơ tăng kali máu, suy thận và chứng vú to ở nam giới. Mặc dù có sẵn nhiều loại thuốc hạ HA khác nhau, nhưng khoảng 15% bệnh nhân THA có HA cao trên mức mục tiêu mong muốn ngay cả sau khi điều trị bằng thuốc kết hợp. RH làm tăng đáng kể nguy cơ tổn thương cơ quan giai đoạn cuối, chẳng hạn như bệnh võng mạc, dày nội mạc động mạch cảnh, phì đại thất trái, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, suy tim và suy giảm chức năng thận (Xu J, 2023).

Endothelin-1 (ET-1) là một chất co mạch mạnh đóng vai trò then chốt trong quá trình điều hòa HA và chức năng mạch máu. Nghiên cứu gần đây, đặc biệt là thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn III (NCT03541174), đã làm sáng tỏ tiềm năng của aprocitentan, một chất đối kháng thụ thể ET-1 kép, trong việc làm giảm đáng kể huyết áp ở những BN bị RH. Trong bài viết này, chúng tôi tóm tắt cơ chế hoạt động, đặc tính dược động học và tiềm năng điều trị của aprocitentan như một phương pháp tiếp cận mới để điều trị RH.

## 2. NỘI DUNG

### 2.1. Endothelin-1 và tăng huyết áp kháng thuốc

ET-1 là một peptide gồm 21 axit amin



chủ yếu được sản xuất bởi các tế bào nội mô co mạch mạnh. Sự tăng lên của ET-1 để đáp ứng với một số kích thích bao gồm tình trạng thiếu oxy, áp lực xé, angiotensin II, glucose và các cytokine gây viêm. Nó hoạt động theo cách cận tiết, tạo ra tác dụng co mạch mạnh và thể hiện các tác động kéo dài đáng kể. ET-1 gây ra rối loạn chức năng nội mô và tái cấu trúc mạch máu và tim và cũng góp phần vào quá trình điều hòa natri và nước trong thận. Ở những bệnh nhân bị THA nặng, biểu hiện ET-1 trong nội mô tăng và nó cũng đóng vai trò trong quá trình sinh bệnh của chứng phì đại mạch máu. Ngoài ra nó cũng tăng ở những đối tượng THA nhạy cảm với muối, đái tháo đường, béo phì và bệnh thận mạn. Việc phong tỏa các thụ thể của ET-1 đã chứng minh hiệu quả trong nhiều mô hình THA (Schiffrin E L, 1997).

Theo Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ, RH được định nghĩa khi huyết áp của bệnh nhân (BN) liên tục vượt quá mức mục tiêu mặc dù đã dùng đồng thời ba thuốc điều trị tăng huyết áp (thường bao gồm CCB, ACEi, ARB và cả thuốc lợi tiểu), mỗi thuốc phải được dùng ở liều tối đa hoặc liều dung nạp tối đa phù hợp với tần suất dùng thuốc được khuyến cáo. Nguyên nhân của RH được cho là bao gồm không dung nạp thuốc, chế độ điều trị y tế dưới mức tối ưu, THA thứ phát chưa được chẩn đoán trước đó, thay đổi lối sống, tương tác thuốc, không tuân thủ dùng thuốc và kháng thuốc tại phòng khám. RH do không tuân thủ dùng thuốc và kháng thuốc tại phòng khám thường được định nghĩa là giả RH. Mặc dù có một số lựa chọn điều trị hiệu quả, nhưng vẫn có khoảng 10 – 20% dân số toàn cầu bị tăng huyết áp kháng thuốc và các loại thuốc hiện có không thể giải quyết được tất cả các con đường bệnh lý tiềm ẩn liên quan đến dạng tăng huyết áp

này. Tiên lượng của những BN bị RH nghiêm trọng hơn rất nhiều so với những BN bị THA không kháng thuốc, với nguy cơ tổn thương cơ quan đích và bệnh tật cũng như tử vong do tim mạch cao hơn nhiều. Điều này cho thấy trong nghiên cứu Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), những người tham gia bị tăng huyết áp kháng thuốc có nguy cơ mắc bệnh mạch vành, đột quỵ, bệnh động mạch ngoại biên, suy tim, bệnh thận giai đoạn cuối và tử vong do mọi nguyên nhân cao hơn lần lượt là 44%, 57%, 23%, 88%, 95% và 30% so với những người tham gia không bị tăng huyết áp kháng thuốc trong suốt thời gian nghiên cứu gần 5 năm (Muntner P, 2014).

Một số nhóm dân số có nguy cơ đặc biệt cao mắc RH ở giai đoạn nửa sau của cuộc đời như BN có chỉ số khối cơ thể cao, người Mỹ gốc Phi, phụ nữ sau mãn kinh và những BN ngưng thở khi ngủ. Điều đáng chú ý là những BN có các yếu tố nguy cơ này có ET cao. Ngoài ra, các bệnh thường liên quan đến chứng tăng huyết áp kháng thuốc, chẳng hạn như bệnh tiểu đường và bệnh thận mãn tính, cũng liên quan đến việc tăng sản xuất ET-1. Trong nghiên cứu của Parrinello (1996) cho thấy nồng độ ET-1 tăng đáng kể ở BN THA có béo phì so với BN THA có thể trạng bình thường hoặc gầy, và ET được báo cáo là có liên quan trực tiếp với HA động mạch trung bình và khối lượng thất trái ở BN THA béo phì. Những dữ liệu này cho thấy THA liên quan đến béo phì được đặc trưng bởi rối loạn chức năng nội mô có thể góp phần làm tăng nguy cơ tim mạch ở những BN này (Parrinello G, 1996). Ở người Mỹ gốc Phi bị THA, nồng độ ET-1 trong huyết tương cao hơn đáng kể so với người Mỹ gốc Phi có huyết áp bình



thường, trong khi sự khác biệt giữa người da trắng có huyết áp bình thường và người da trắng bị THA nhỏ hơn nhiều (Ergul S, 1996). Những mức tăng này đi kèm với sự gia tăng hoạt động của ET-1 và sự tăng điều hòa thụ thể ET<sub>B</sub> trong mạch ngoại vi của bệnh nhân THA người Mỹ gốc Phi, điều này có thể góp phần làm tăng tỷ lệ THA ở nhóm bệnh nhân này. Từ các mô hình nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng nồng độ ET-1 tăng cao và rối loạn chức năng nội mô có liên quan đến lão hóa (Barton M, 1992). Và trong nghiên cứu của Carey (2019) cho thấy yếu tố nguy cơ của RH là tuổi cao đặc biệt là phụ nữ (Carey R M, 2019). Về yếu tố nguy cơ ngưng thở khi ngủ, nghiên cứu của Phillips (1992) cho thấy những đối tượng BN không chỉ bị THA mà còn làm tăng nồng độ ET-1 trong huyết tương (đặc biệt là trong tình trạng thiếu oxy) (Phillips B G, 1999). Mối liên quan giữa ET-1 với các yếu tố nguy cơ đã đề cập thông qua các nghiên cứu cho thấy vai trò quan trọng của ET-1 trong các dạng THA khó điều trị. Việc chặn hệ thống ET bằng chất đối kháng thụ thể endothelin kép (endothelin receptor antagonist – ERA) kép trong các dạng THA này do đó nó có khả năng đại diện cho một phương thức hoạt động mới để giảm huyết áp và có thể ngăn ngừa các biến chứng của THA ở những BN THA dạng này.

## **2.2. Thử nghiệm giai đoạn 3 của aprocitentan trong điều trị tăng huyết áp kháng thuốc**

PRECISION là một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên, nhóm song song, giai đoạn 3, được thực hiện tại các bệnh viện hoặc trung tâm nghiên cứu ở Châu Âu, Bắc Mỹ, Châu Á và Úc. Cục Quản lý Thực phẩm và

Được phẩm Hoa Kỳ đã phê duyệt aprocitentan (Tryvio) để điều trị THA kết hợp với các thuốc điều trị THA khác, nhằm mục đích hạ áp ở những bệnh nhân trưởng thành không kiểm soát đầy đủ bằng các loại thuốc khác. Được công bố bởi Idorsia Ltd. vào ngày 20 tháng 3 năm 2024, quyết định của FDA dựa trên dữ liệu từ thử nghiệm PRECISION giai đoạn 3 cho thấy tác nhân này có thể hữu ích trong việc kiểm soát tăng huyết áp kháng thuốc, nhưng chỉ ra tỷ lệ phù nề và giữ nước đáng lo ngại. Quyết định này được đưa ra hơn một năm sau khi nộp đơn xin cấp bằng thuốc mới lần đầu vào tháng 12 năm 2022 và chỉ hơn 6 tháng sau khi Idorsia mua lại quyền đối kháng thụ thể endothelin kép dạng uống trên toàn thế giới từ đơn vị Janssen Biotech của Johnson & Johnson vào tháng 9 năm 2023.

BN đủ điều kiện được phân nhóm ngẫu nhiên nếu huyết áp tâm thu khi ngồi của họ là 140 mm Hg trở lên mặc dù đã dùng liệu pháp ba loại thuốc điều trị THA. Nghiên cứu bao gồm ba phần: phần 1 là phần mù đôi, ngẫu nhiên và có đối chứng giả dược kéo dài 4 tuần, trong đó bệnh nhân được dùng aprocitentan 12,5 mg, aprocitentan 25 mg hoặc giả dược theo tỷ lệ 1:1:1; phần 2 là phần mù đơn (BN) kéo dài 32 tuần, trong đó tất cả BN được dùng aprocitentan 25 mg; và phần 3 là phần cai thuốc kéo dài 12 tuần, mù đôi, ngẫu nhiên và có đối chứng giả dược, trong đó BN được phân nhóm ngẫu nhiên lại thành aprocitentan 25mg hoặc giả dược theo tỷ lệ 1:1. Nghiên cứu được đăng ký trên ClinicalTrials.gov, NCT03541174.

Nghiên cứu PRECISION được thực hiện từ ngày 18 tháng 6 năm 2018 đến ngày 25 tháng 4 năm 2022. Có 730 BN với 704 (96%)



đã hoàn thành phần 1 của nghiên cứu; trong số đó, có 613 (87%) đã hoàn thành phần 2 và 577 (94%) đã hoàn thành phần 3 của nghiên cứu. Sự giảm huyết áp trung bình trong huyết áp tâm thu tại phòng khám sau 4 tuần là -15,3 (SE 0,9) mm Hg đối với aprocitentan 12,5 mg, -15,2 (SE 0,9) mm Hg đối với aprocitentan 25 mg và -11,5 (0,9) mm Hg đối với giả dược; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giả dược so với aprocitentan 12,5 mg và aprocitentan 25 mg lần lượt là  $p = 0,0042$   $p = 0,0046$ . Sau 4 tuần ngừng thuốc, huyết áp tâm thu tại phòng khám tăng đáng kể khi dùng giả dược so với aprocitentan (5,8 mm Hg, 95% CI 3,3-7,9,  $p < 0,0001$ ). Tác dụng phụ thường gặp nhất là phù nề nhẹ đến trung bình hoặc giữ nước, xảy ra ở 9%, 18% và 2% đối với những bệnh nhân dùng aprocitentan 12,5 mg, 25 mg và giả dược trong giai đoạn mù đôi kéo dài 4 tuần. Sự kiện này dẫn đến việc ngừng thuốc ở bảy bệnh nhân được điều trị bằng aprocitentan. Trong suốt quá trình thử nghiệm, tổng cộng có 11 trường hợp tử vong liên quan đến điều trị, không trường hợp nào được các nhà khảo sát coi là có liên quan đến phương pháp điều trị nghiên cứu. Nghiên cứu cho thấy ở những BN mắc RH, aprocitentan được dung nạp tốt và có tác dụng hạ huyết áp tốt hơn giả dược ở tuần thứ 4 và duy trì hiệu quả ở tuần thứ 40 (Schlaich M P, 2022).

### 3. KẾT LUẬN

Hiện tại, aprocitentan là loại thuốc duy nhất trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 PRECISION (mã số thử nghiệm lâm sàng: NCT03541174) đối với RH và được cho là ứng cử viên đầy hứa hẹn cho ứng dụng lâm sàng nhằm giải quyết những thách thức hiện tại trong điều trị RH. Tuy nhiên, thời gian thử

nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 hiện được giới hạn 48 tuần vì vậy nó khiến các phản ứng bất lợi lâu dài tiềm ẩn ở những bệnh nhân cần sử dụng thuốc thời gian dài vẫn chưa được xác định. Aprocitentan có thể nổi lên như một phương pháp điều trị thay thế mới cho RH trong tương lai gần.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Van Minh H, Lan V, Sinh C, Nam P, et al, (2019), “Blood pressure screening during the May Measurement Month 2017 programme in Vietnam—South-East Asia and Australasia”, *European Heart Journal Supplements*, 21 pp. D127-D129.
- [2] Barton M, Cosentino F, Brandes R P, Moreau P, et al, (1997), “Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin”, *Hypertension*, 30 (4), pp. 817-824.
- [3] Carey R M, Sakhuja S, Calhoun D A, Whelton P K, et al, (2019), “Prevalence of Apparent Treatment-Resistant Hypertension in the United States”, *Hypertension*, 73 (2), pp. 424-431.
- [4] Ergul S, Parish D C, Puett D, Ergul A, (1996), “Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension”, *Hypertension*, 28 (4), pp. 652-655.
- [5] Muntner P, Davis B R, Cushman W C, Bangalore S, et al, (2014), “Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)”, *Hypertension*, 64 (5), pp. 1012-1021.



- [6] Parrinello G, Scaglione R, Pinto A, Corrao S, et al, (1996), “Central obesity and hypertension: the role of plasma endothelin”, *Am J Hypertens*, 9 (12 Pt 1), pp. 1186-1191.
- [7] Phillips B G, Narkiewicz K, Pesek C A, Haynes W G, et al, (1999), “Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure”, *J Hypertens*, 17 (1), pp. 61-66.
- [8] Schiffrin E L, Deng L Y, Sventek P, Day R, (1997), “Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension”, *J Hypertens*, 15 (1), pp. 57-63.
- [9] Schlaich M P, Bellet M, Weber M A, Danaïetash P, et al, (2022), “Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial”, *Lancet*, 400 (10367), pp. 1927-1937.
- [10] Minh H V, Poulter N R, Viet N L, Sinh C T, et al, (2021), “Blood pressure screening results from May Measurement Month 2019 in Vietnam”, *European Heart Journal Supplements*, 23 (Supplement\_B), pp. B154-B157.
- [11] Van Minh H, Lan Viet N, Sinh C T, Hung P N, et al, (2020), “May Measurement Month 2018: an analysis of blood pressure screening results from Vietnam”, *European Heart Journal Supplements*, 22 (Supplement\_H), pp. H139-H141.
- [12] Wang W, Hu M, Liu H, Zhang X, et al, (2021), “Global Burden of Disease Study 2019 suggests that metabolic risk factors are the leading drivers of the burden of ischemic heart disease”, *Cell Metabolism*, 33 (10), pp. 1943-1956.e1942.
- [13] Xu J, Jiang X, Xu S, (2023), “Aprocitentan, a dual endothelin-1 (ET-1) antagonist for treating resistant hypertension: Mechanism of action and therapeutic potential”, *Drug Discovery Today*, 28 (11), pp. 103788.
- [14] Hall M E, Hall J E. 5 - Pathogenesis of Hypertension In: Bakris G L, Sorrentino M J, *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Third Edition)*. Elsevier, pp. 33-51