

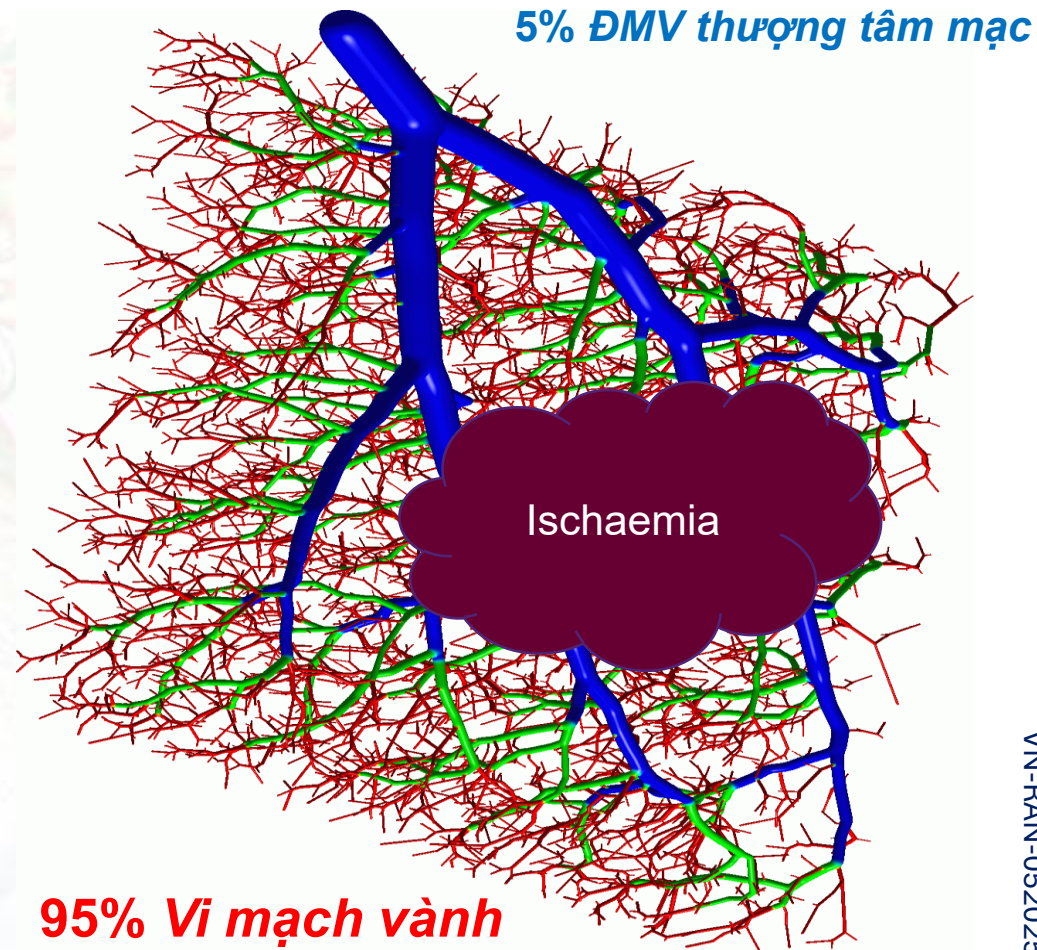
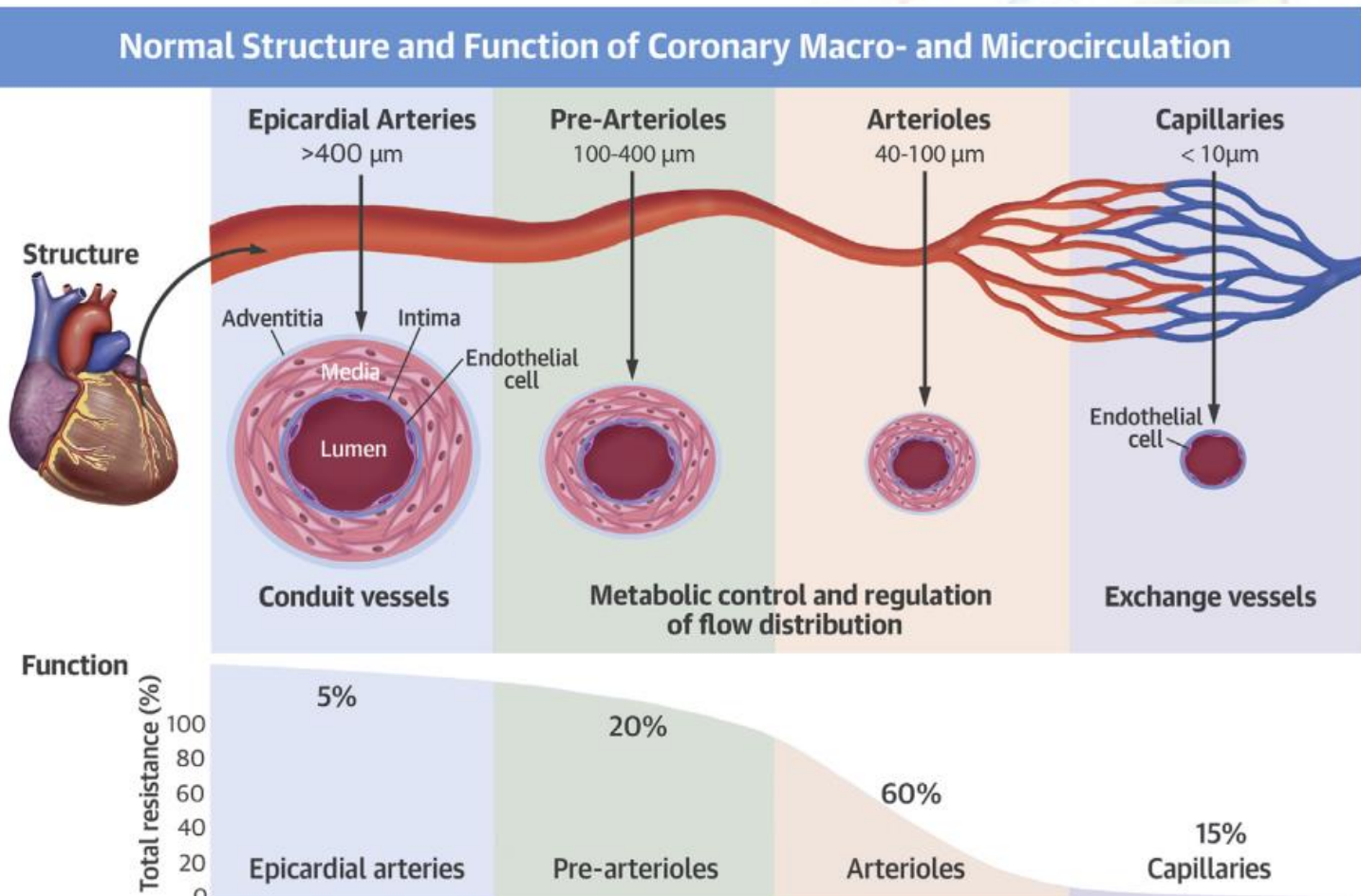


Điều trị đau thắt ngực trong hội chứng vành mạn: Mảnh ghép mới trong tiếp cận kim cương

GS.TS.BS. Võ Thành Nhân
Hội Tim mạch Can Thiệp TP HCM

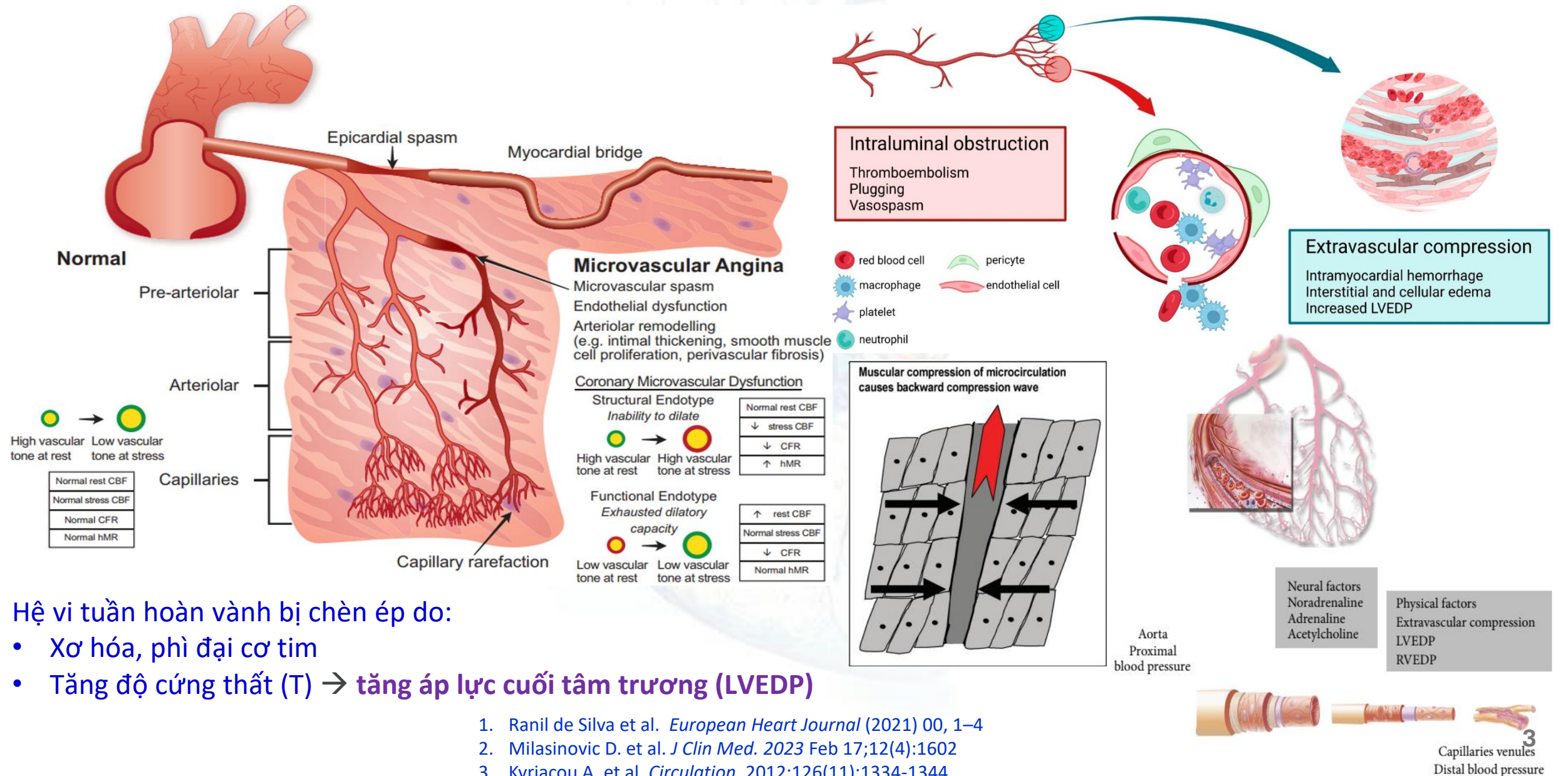
Hệ vi tuần hoàn vành

- Mạch máu có đường kính < 200 μ m: tiểu động mạch và mao mạch
- Có rất ít cơ trơn (tiểu ĐM) hoặc không có cơ trơn (mao mạch) \rightarrow đáp ứng kém/không đáp ứng với CCB, nitrate \rightarrow **Tới hạn của các can thiệp về huyết động**



1. Taqueti VR. et al. JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2625-2641
2. Braunwald's Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine 12th. Chapter 34: Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia

Rối loạn chức năng của vi tuần hoàn vành

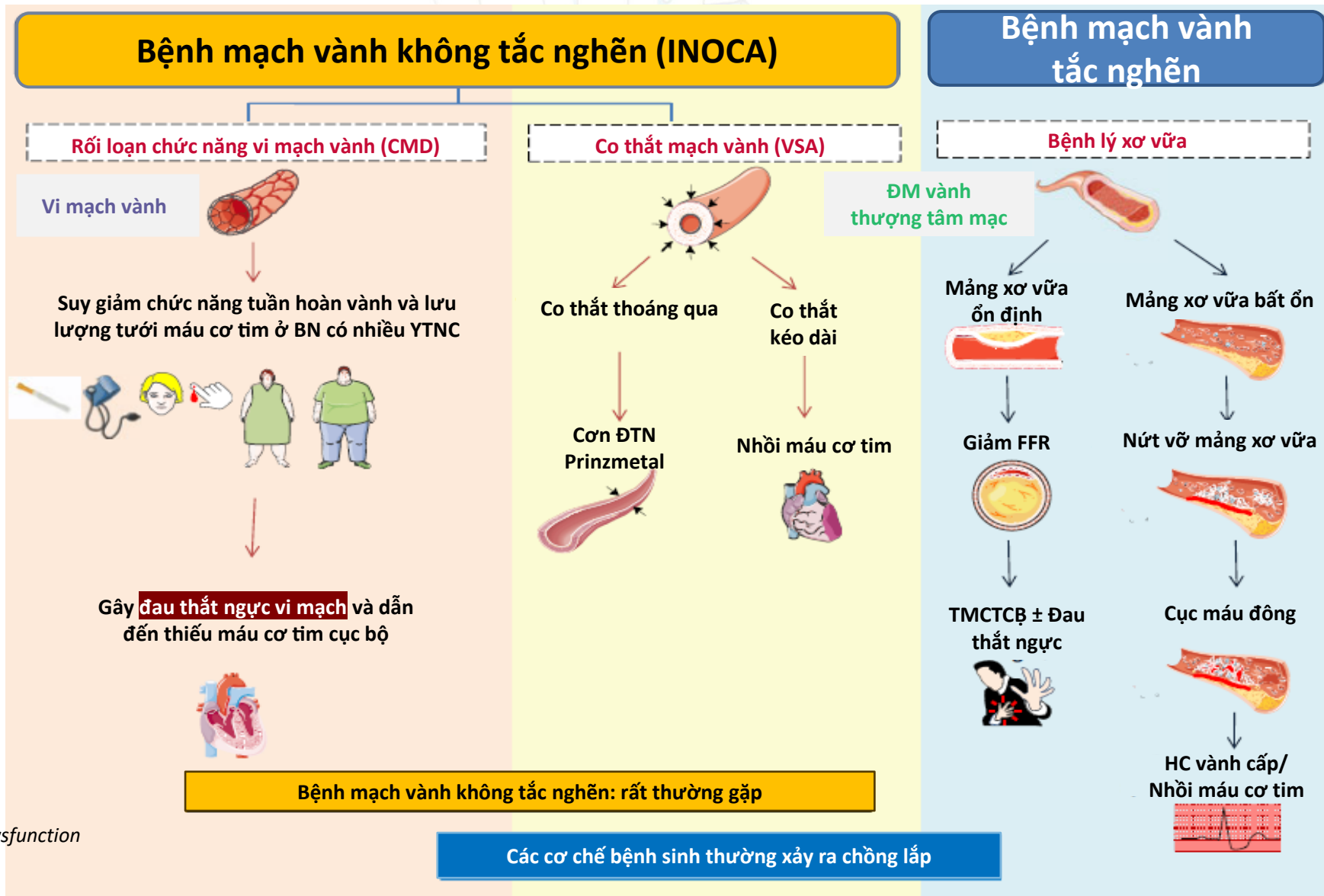


Hệ vi tuần hoàn vành bị chèn ép do:

- Xơ hóa, phì đại cơ tim
- Tăng độ cứng thất (T) → tăng áp lực cuối tâm trương (LVEDP)

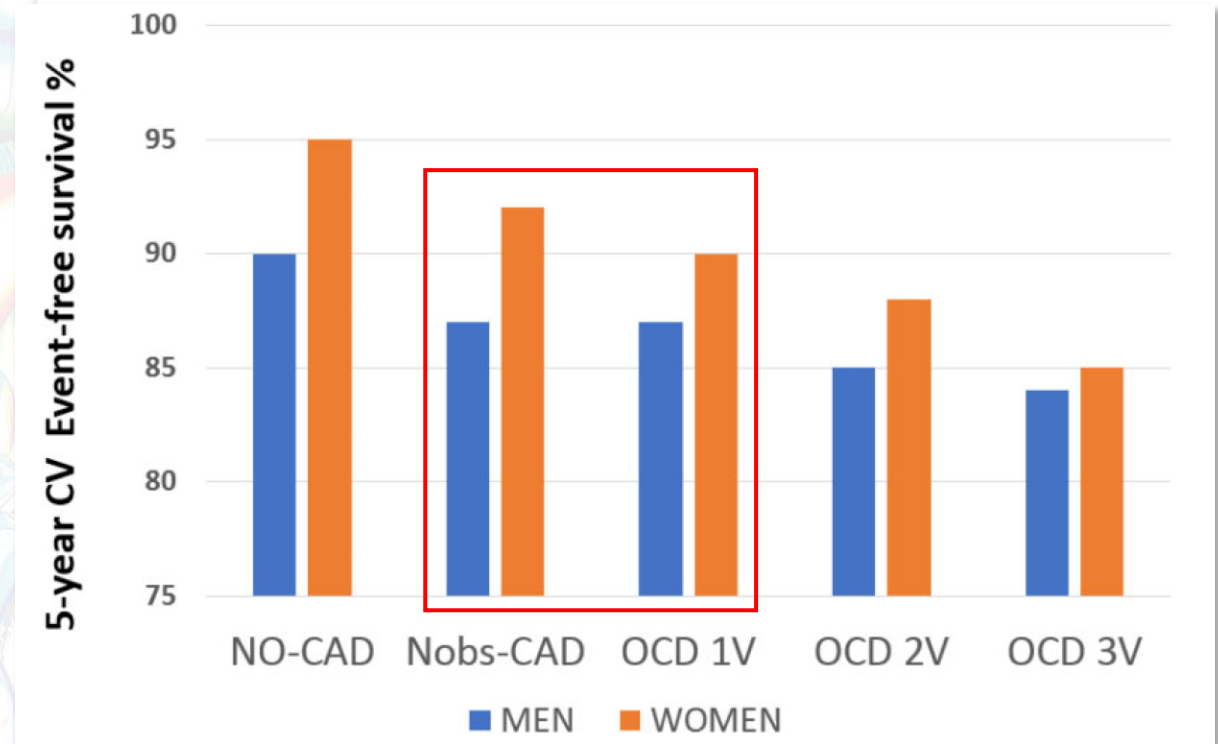
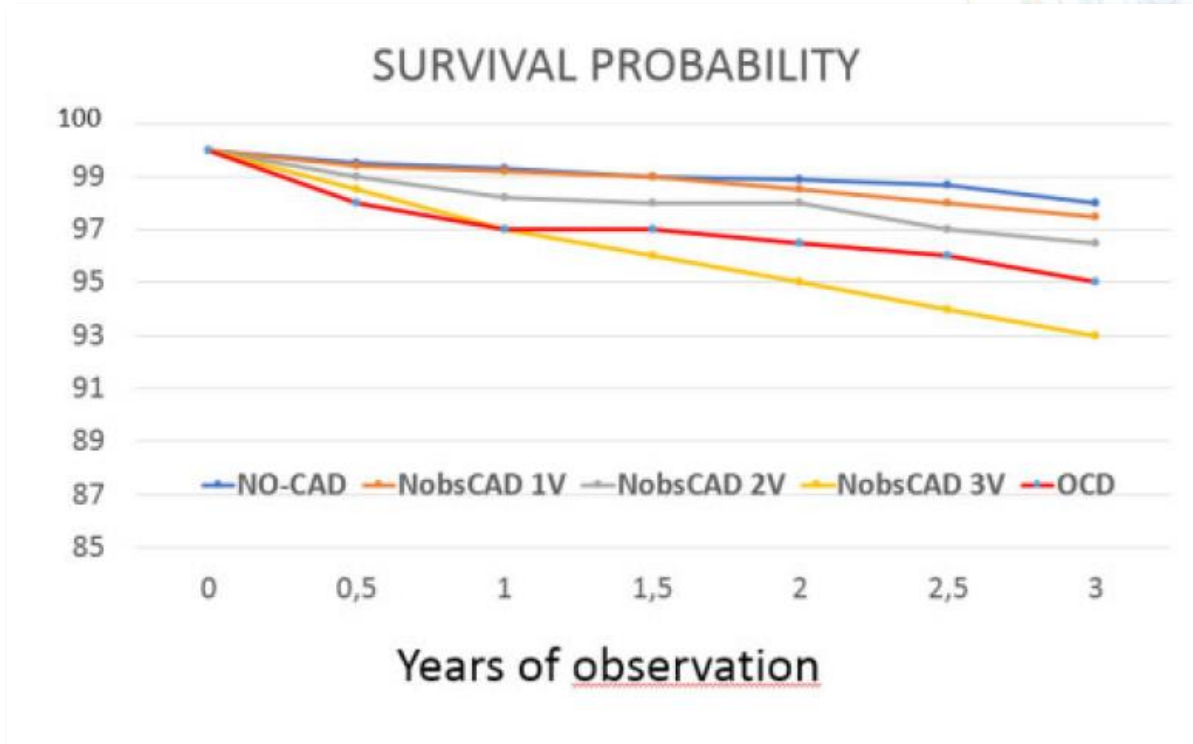
1. Ranil de Silva et al. *European Heart Journal* (2021) 00, 1–4
2. Milasinovic D. et al. *J Clin Med.* 2023 Feb 17;12(4):1602
3. Kyriacou A. et al. *Circulation.* 2012;126(11):1334-1344

Sinh lý bệnh mạch vành tắc nghẽn và không tắc nghẽn



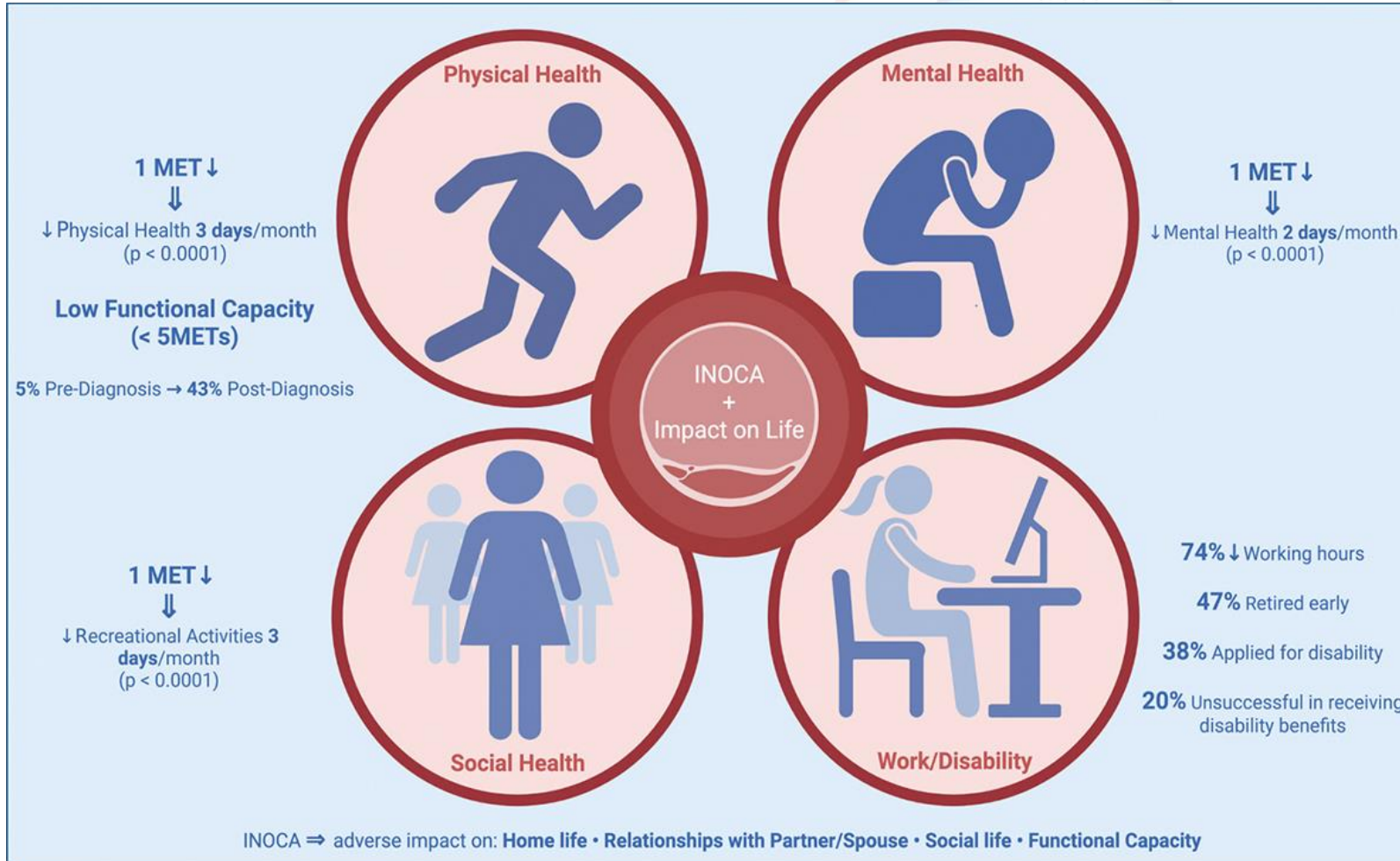
CMD: Coronary microvascular dysfunction
 VSA: Vasospastic angina
 FFR: Fractional Flow Reserve

Tiên lượng của bệnh mạch vành không tắc nghẽn



- ✓ **Tỉ lệ sống còn thấp hơn** so với không có BMV
- ✓ **Tỉ lệ sống còn** không biến cố **sau 5 năm # hẹp 1 nhánh mạch vành**
- ✓ Tỉ lệ sống còn **giảm tuyến tính** với số mạch vành bị hẹp không tắc nghẽn

INOCA khó chẩn đoán và điều trị ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân



328 bệnh nhân INOCA

34,4% mắc bệnh >3 năm trước chẩn đoán

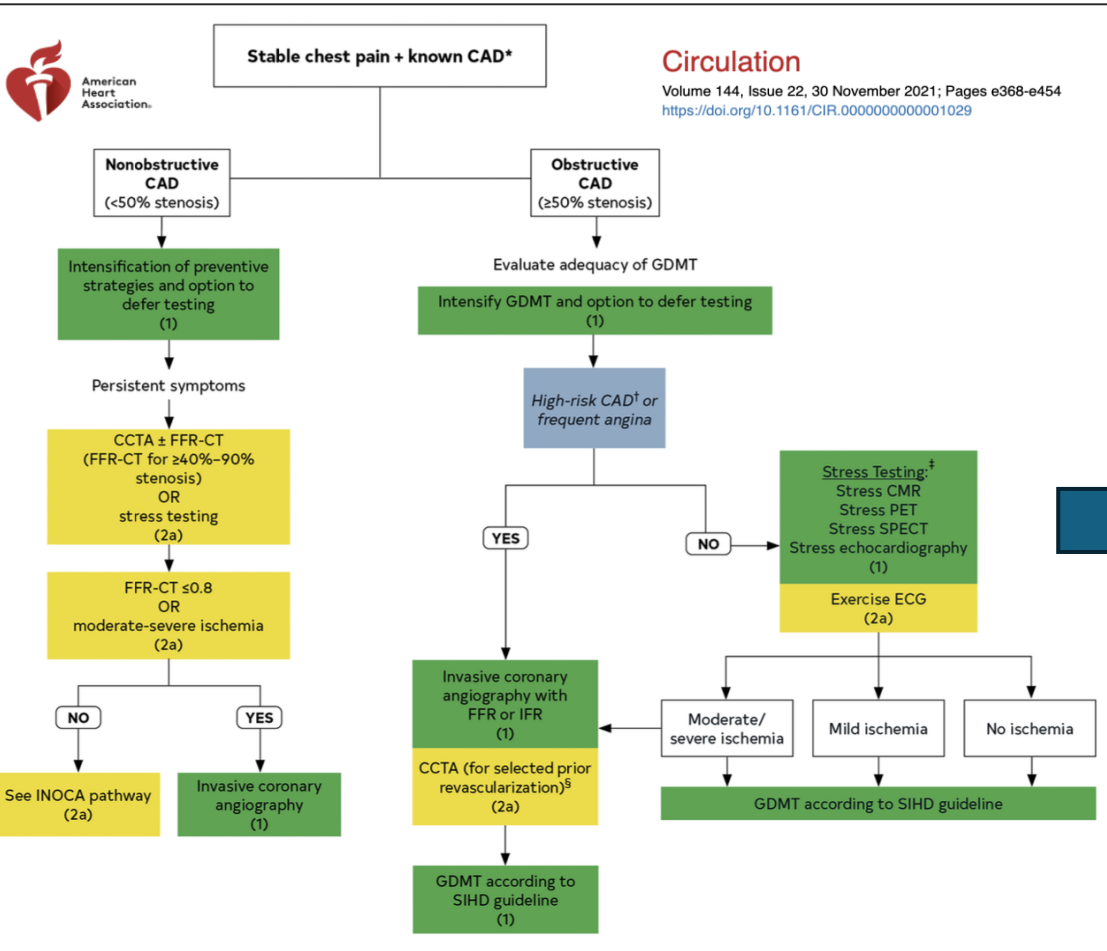
93.6% Thăm khám nhiều lần trước khi được chẩn đoán

77.8% khai báo triệu chứng của họ không phải do tim

69.4% số ca cấp cứu không được điều trị sau xuất viện

FC trung bình giảm từ 8,6 MET xuống 5,6 MET

Tiếp cận chẩn đoán ANOCA/INOCA



Circulation
 Volume 144, Issue 22, 30 November 2021; Pages e368–e454
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001029>

Ischaemia with non obstructive coronary arteries (INOCA)

Coronary Microvascular dysfunction (CMD)/Vasospastic angina (VSA)

Non-invasive evaluation

Step 1: Patient evaluation

Step 2: Non-invasive evaluation
 Functional Imaging ± Coronary CT Angiography

Invasive evaluation

Step 1: Invasive Coronary angiography

Step 2: FCA guidewire and Adenosine test

Step 3: FCA Vasoreactivity (ACH test)

Epicardial Vasospastic Angina

Microvascular Angina

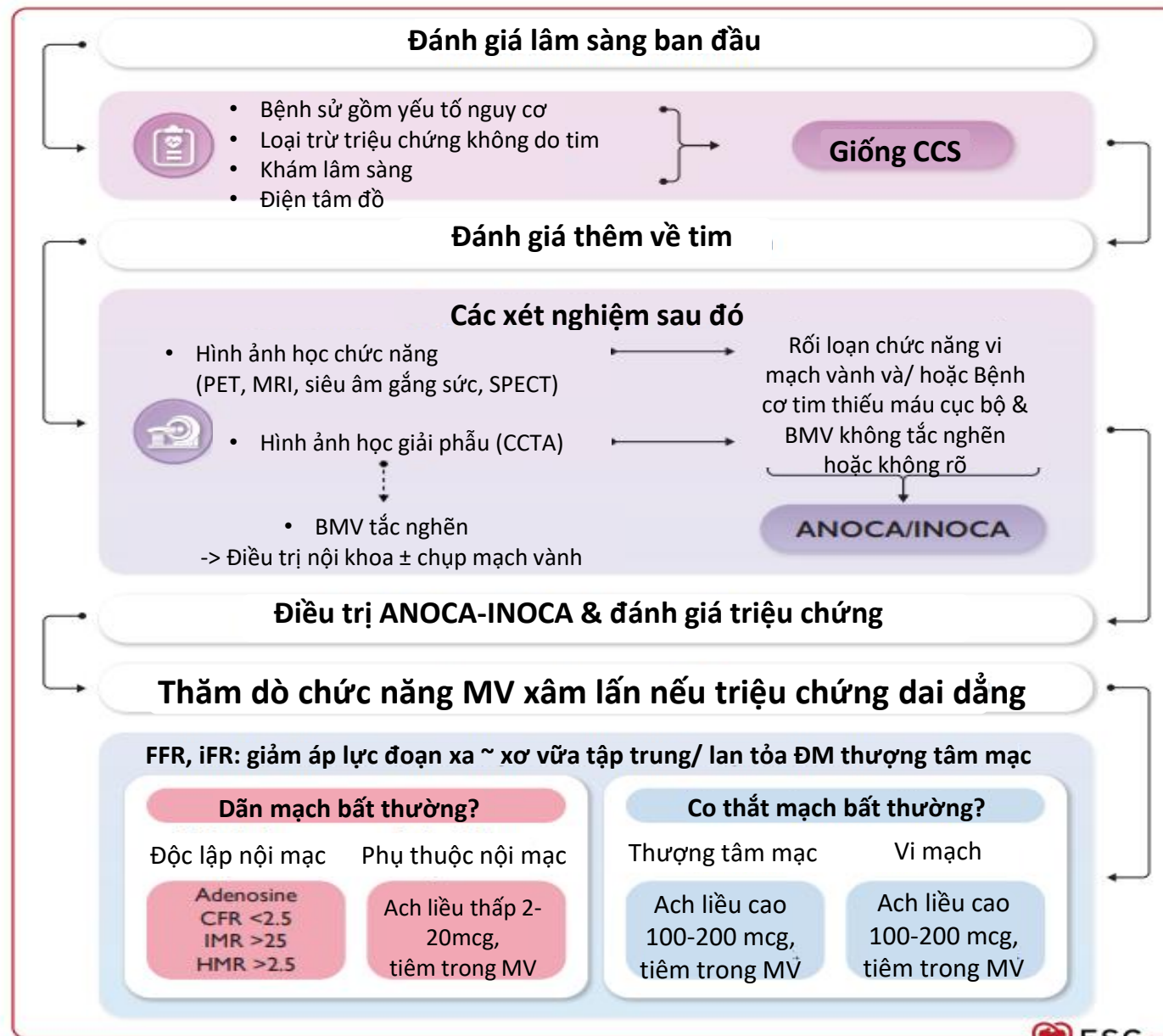
Microvascular And Epicardial Vasospastic Angina

INOCA ENDOTYPES

Management of INOCA

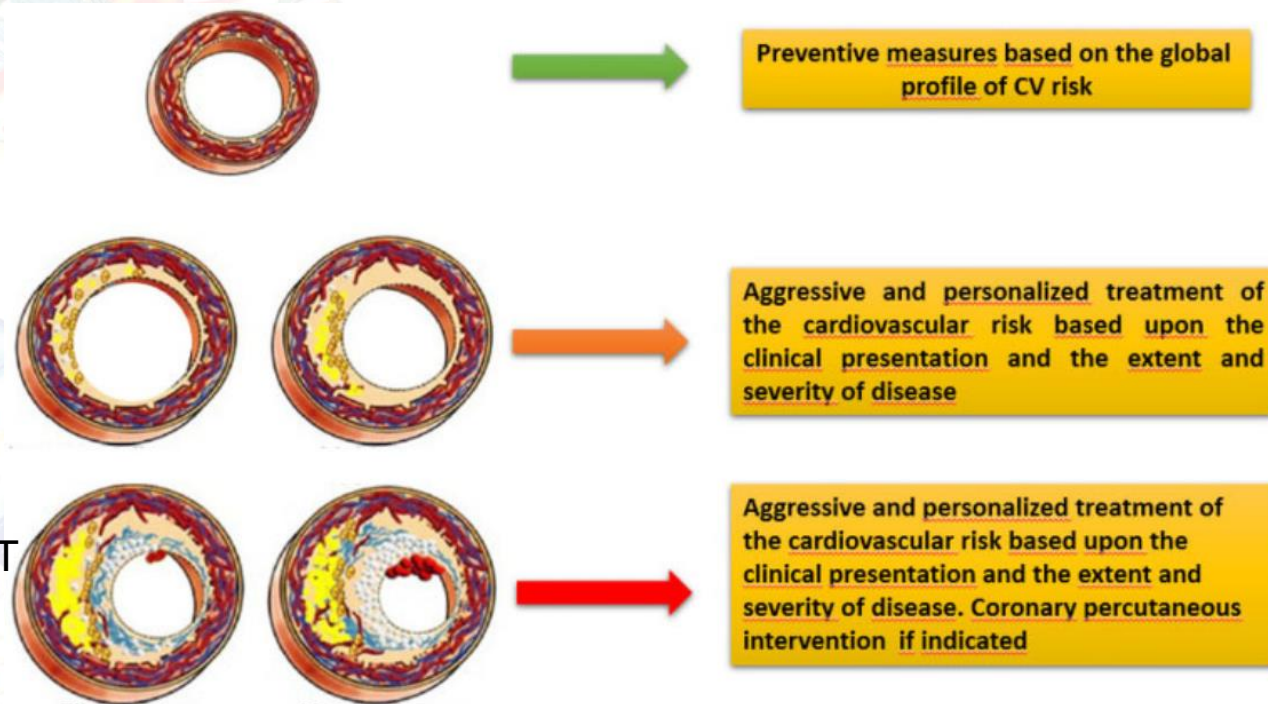
1. Lifestyle factors
2. Risk factor management
3. Antianginal medications

Chiến lược chẩn đoán bệnh nhân ANOCA/INOCA



Điều trị bệnh mạch vành không tắc nghẽn

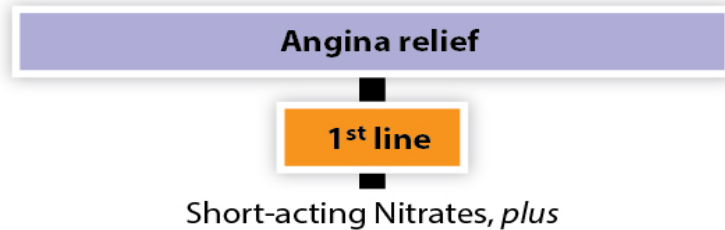
- Đánh giá và điều trị **yếu tố nguy cơ**
- Điều trị **cải thiện triệu chứng** đau thắt ngực
- **Nghiên cứu CONFIRM**: Aspirin không giảm tử vong
 - DAPT: không hiệu quả
 - Nitrate: không hiệu quả
- **SWEDHEART Registry**:
 - **Statin** giảm MACE 23% (95% CI 0.68– 0.87);
 - **ACEIs** giảm MACE 18% (95% CI 0.73–0.93)
- **Nghiên cứu KAMIR-NIH**:
 - Ức chế hệ RAS và statin: giảm tử vong cho BN NMCT không tắc nghẽn ĐMV
 - Điều trị với **ACEIs cho tỉ lệ NMCT tái phát thấp hơn so với ARBs** (2.1% vs. 10.4%, HR 0.18; p = 0.031)



Cách tiếp cận từng bước điều trị đau thắt ngực

Phù hợp với bằng chứng & mô hình tiếp cận theo sinh lí bệnh?

ESC guidelines 2013 - SCAD



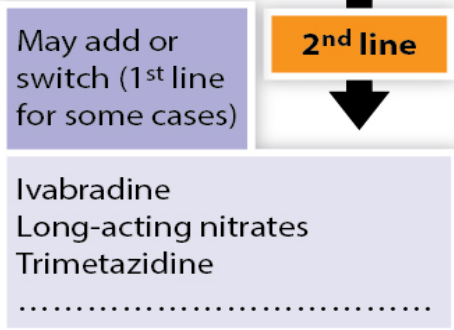
ESC guidelines 2019 - CCS

	Standard therapy	High heart rate (e.g. >80 bpm)	Low heart rate (e.g. <50 bpm)	LV dysfunction or heart failure	Low blood pressure
		REVIEWED		REVIEWED	REVIEWED
1 st step	BB or CCB ^a	BB or non-DHP-CCB	DHP-CCB	BB	Low-dose BB or low-dose non-DHP-CCB

CÁCH TIẾP CẬN CŨ, TỪNG BƯỚC ➤ ĐIỀU TRỊ CHƯA TỐI ƯU

> 50% BN còn triệu chứng²

> 50% BN kém tuân tri³

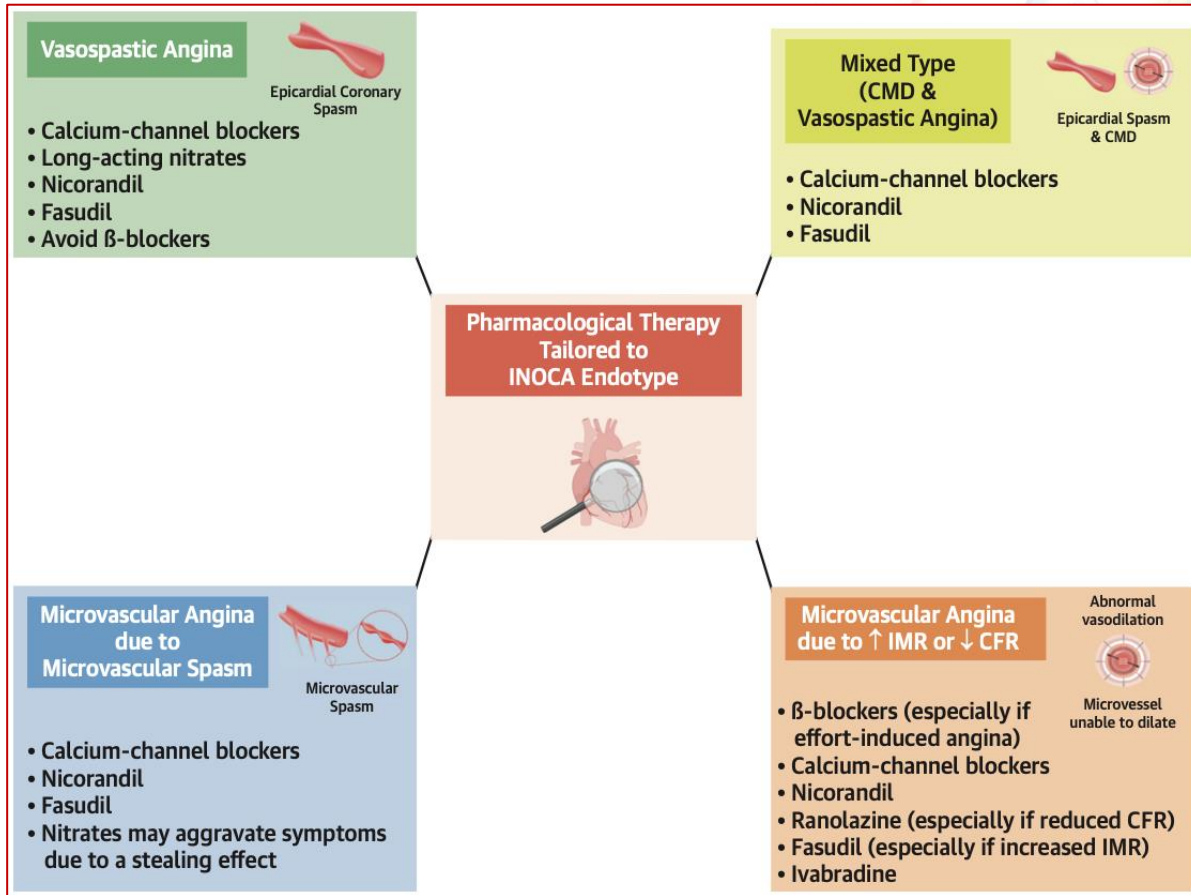


3 rd step	Add 2 nd line drug	BB + ivabradine ^d	DHP-CCB + LAN	Add another 2 nd line drug	Combine two 2 nd line drugs
4 th step	Add nicorandil, ranolazine or trimetazidine				

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* (2020) 41, 407477; 2. *Clinical Cardiology* 40.10 (2017): 797-806; 3. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021; 29: e3464

Điều trị ANOCA/ INOCA

ACC/AHA 2024

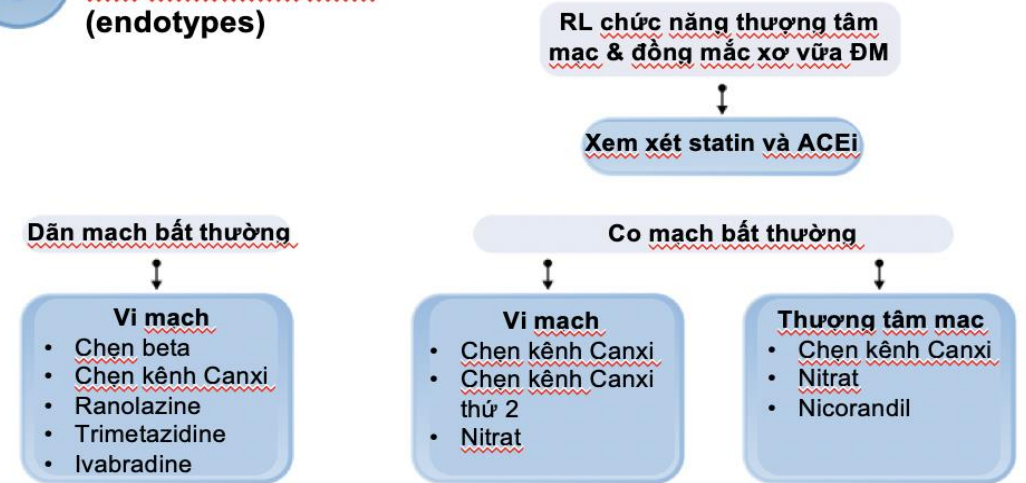


Điều trị ANOCA/ INOCA

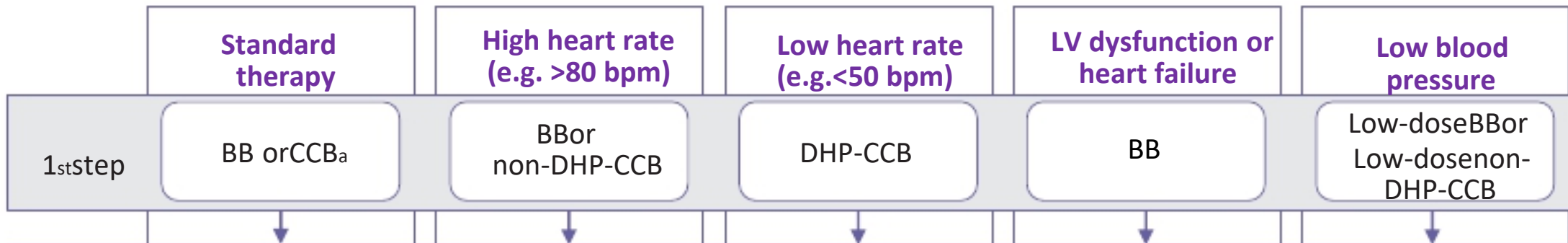
ESC 2024



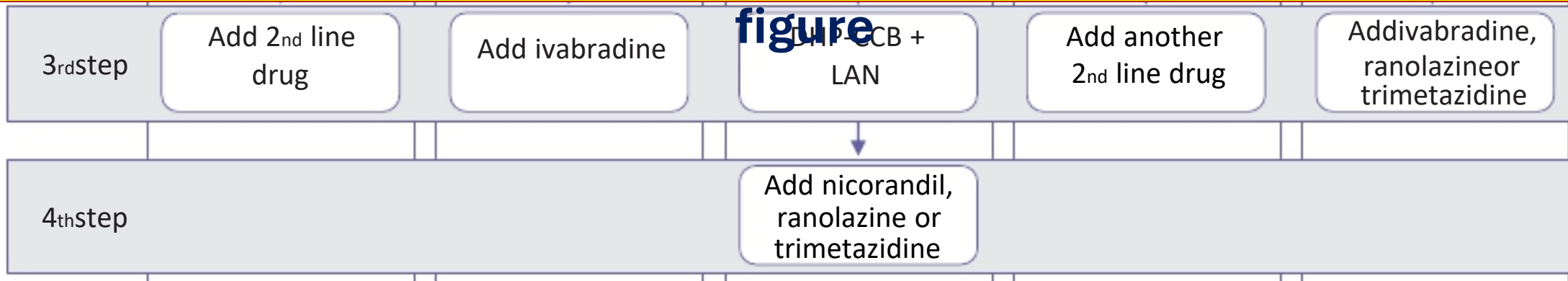
3 Điều trị bằng thuốc dựa trên các kiểu bệnh sinh (endotypes)



Chiến lược điều trị lâu dài các thuốc chống thiếu máu cơ tim: CÁ THỂ HÓA



The strategy must be adapted to each patient's characteristics and preferences, and does not necessarily follow the steps indicated in the



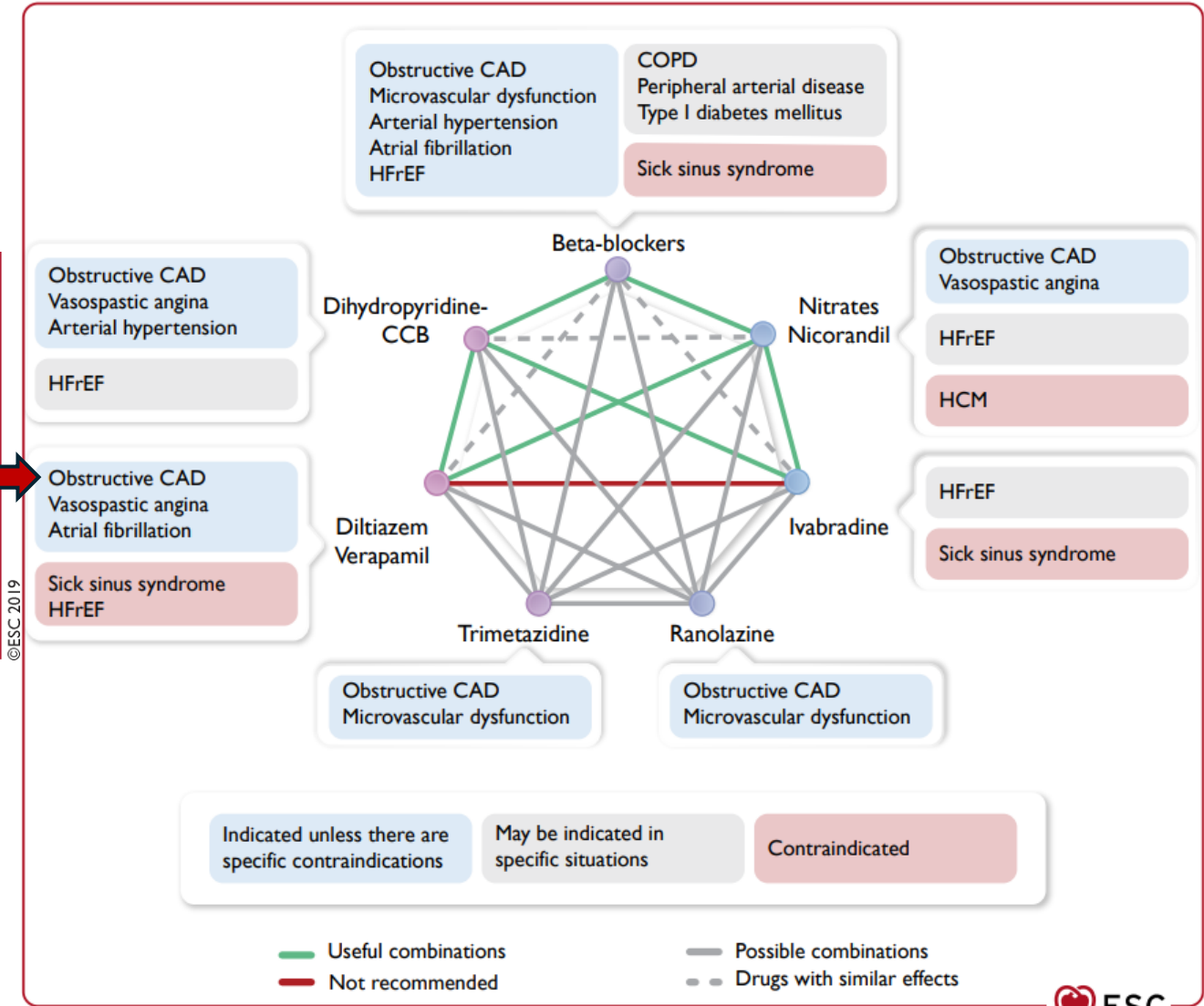
^aCombination of a BB with a DHP-CCB should be considered as first step; combination of a BB or a CCB with a second-line drug may be considered as a first step.

Phối hợp thuốc chống đau thắt ngực theo mô hình “kim cương”

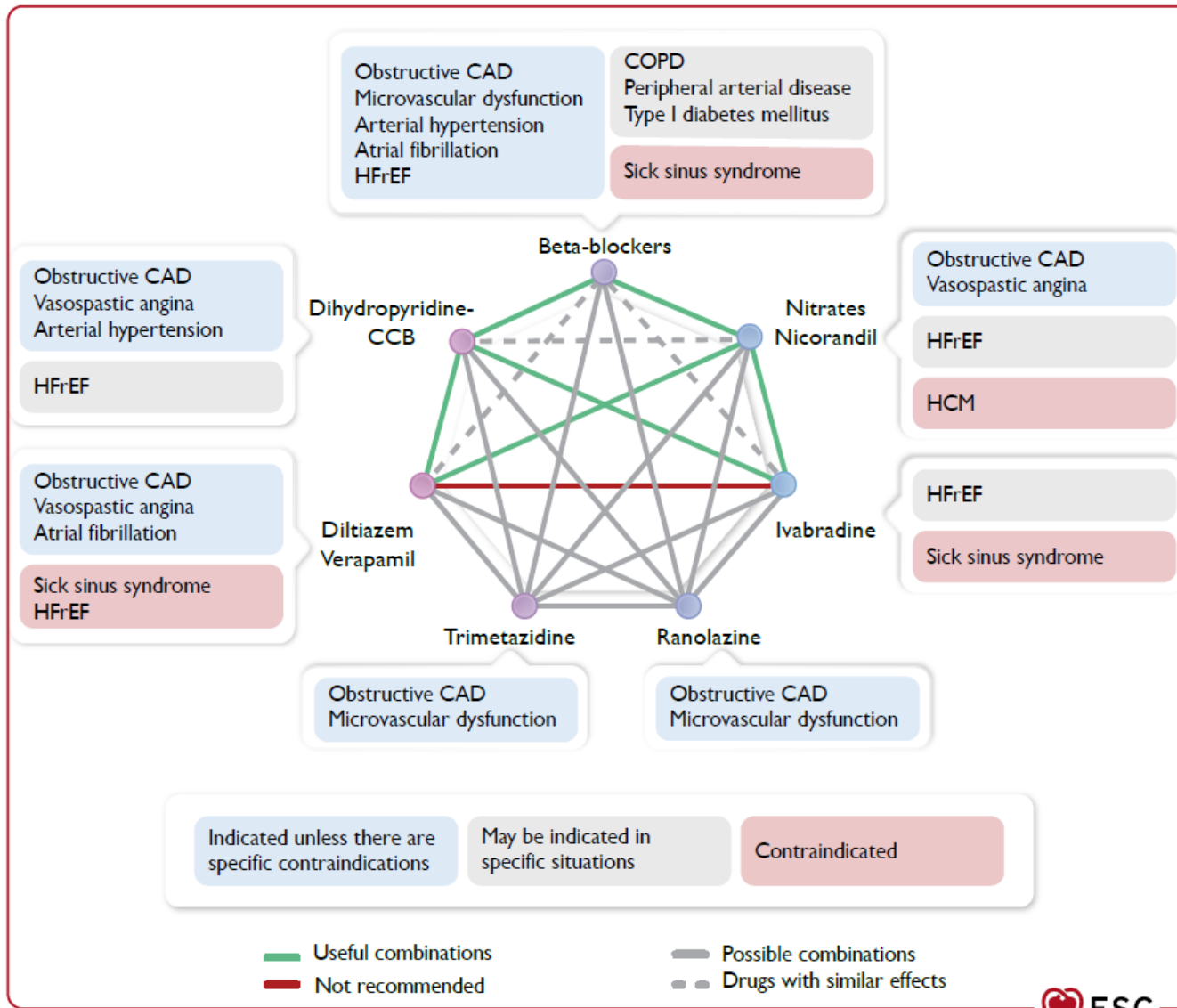
ESC 2024

ESC 2019

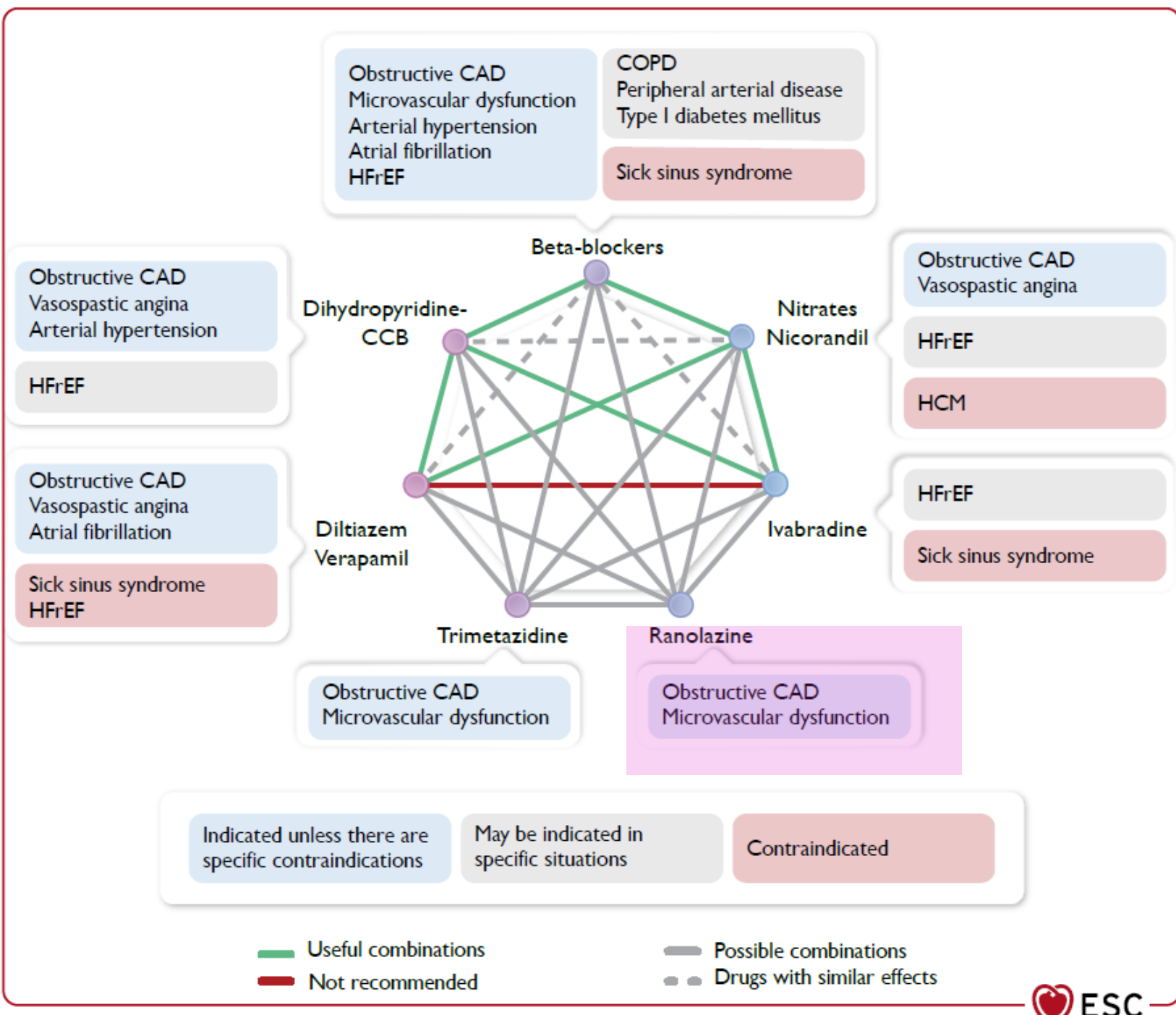
	Standard therapy	High heart rate (e.g. >80 bpm)	Low heart rate (e.g. <50 bpm)	LV dysfunction or heart failure	Low blood pressure
1 st step	BB or CCB ^a	BB or non-DHP-CCB	DHP-CCB	BB	Low-dose BB or low-dose non-DHP-CCB ^c
2 nd step	BB + DHP-CCB	BB + CCB ^b	Switch to LAN	BB + LAN or BB + ivabradine	Switch to ivabradine ^d , ranolazine or trimetazidine ^e
3 rd step	Add 2 nd line drug	BB + ivabradine ^d	DHP-CCB + LAN	Add another 2 nd line drug	Combine two 2 nd line drugs
4 th step			Add nicorandil, ranolazine or trimetazidine		



Tiếp cận kim cương trong điều trị đau thắt ngực



1. Dựa vào cơ chế bệnh sinh
2. Không còn các bước
3. Không còn khái niệm thuốc “2nd line”
4. Phối hợp ngay từ đầu



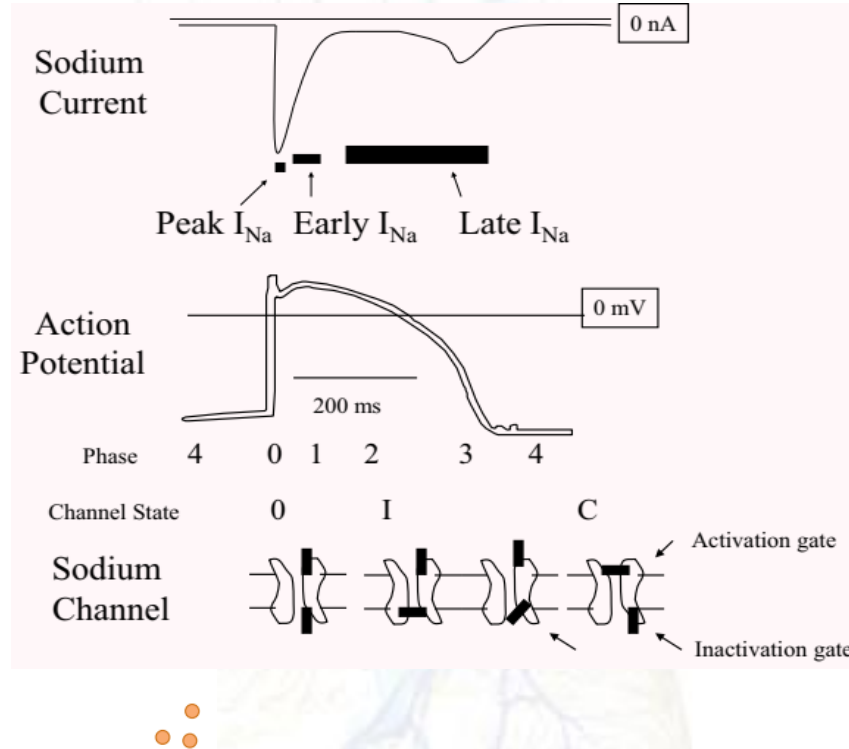
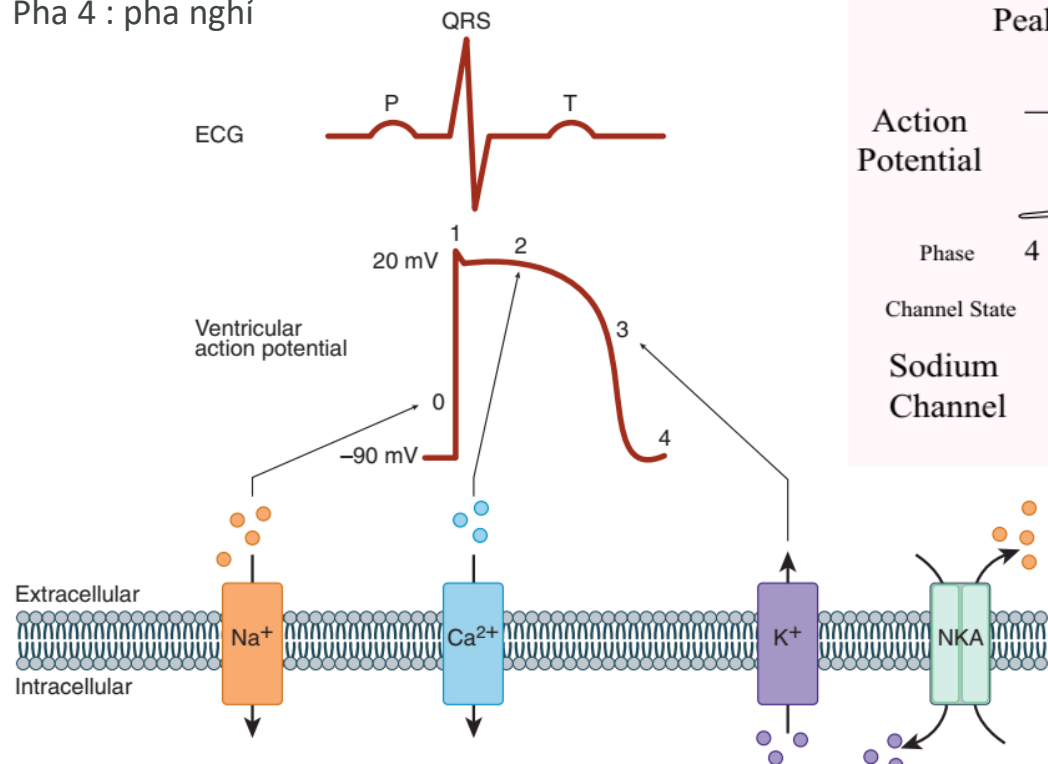
Ranolazine có thể được phối hợp với bất kỳ nhóm thuốc nào, tùy theo nhóm bệnh lý (nét liền)

Ranolazine: mảnh ghép mới cho đủ mô hình kim cương

Ranolazine mới xuất hiện ở Việt Nam: là mảnh ghép mới trong điều trị đau thắt ngực cho HC vành mạn

Dòng natri nhanh và dòng natri muộn

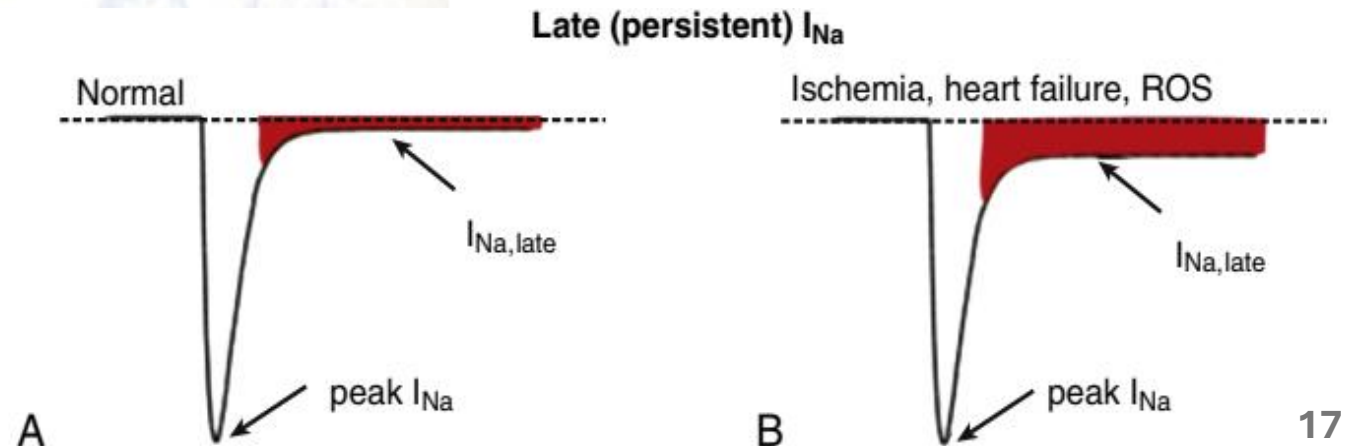
- Pha 0 : khử cực nhanh
- Pha 1 : tái cực sớm
- Pha 2 : bình nguyên
- Pha 3 : tái cực muộn
- Pha 4 : pha nghỉ



Kênh Natri đưa Natri vào tế bào cơ tim ở pha 0, và kênh trao đổi Natri/Calci (NCX) có vai trò quan trọng trong điện thế hoạt động của tim, bên cạnh các kênh khác.

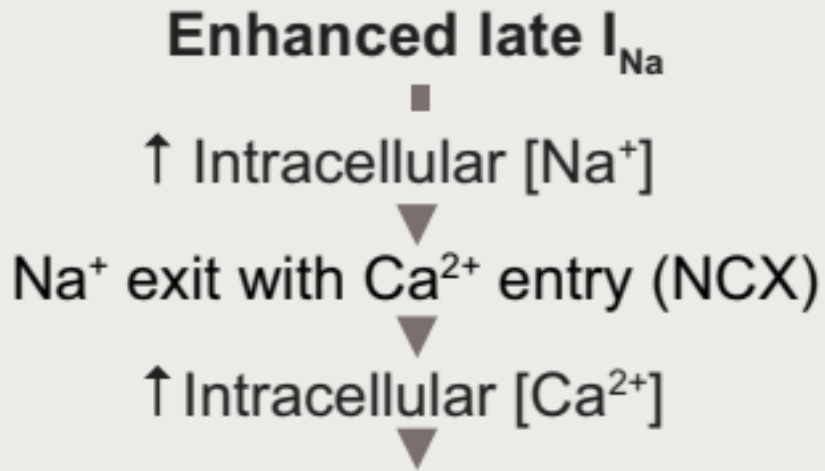
Kênh Natri muộn được mở ra khi có:

- *Thiếu máu cục bộ*
- *Suy tim*
- *ROS*



1. Goldman Cecil Medicine 26th. Chapter 47: Cardiac and Circulatory Function
2. Augustus O. Grant et al. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2009;2:185-194
3. Kistamás K. et al. *Channels (Austin).* 2021;15(1):1-19

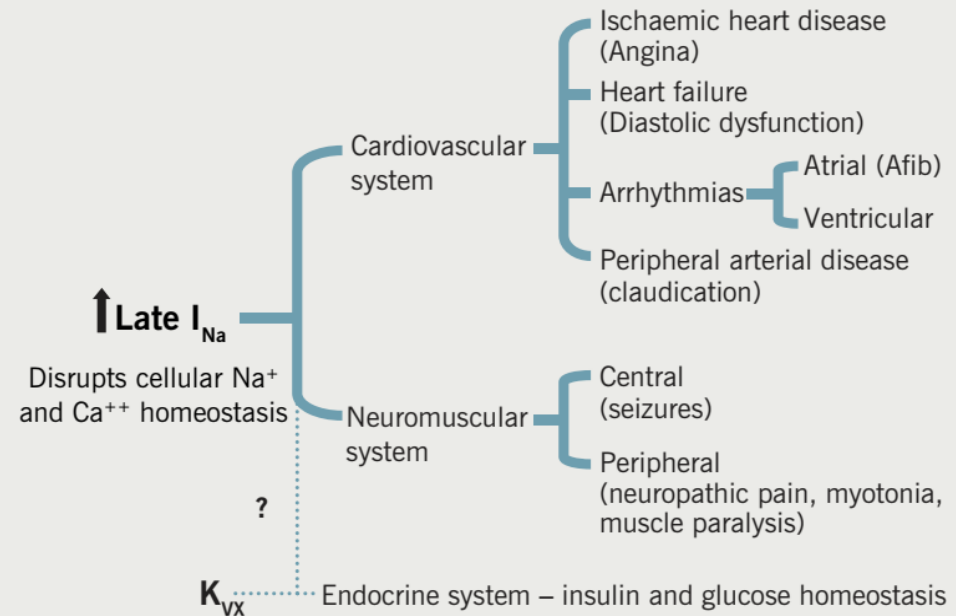
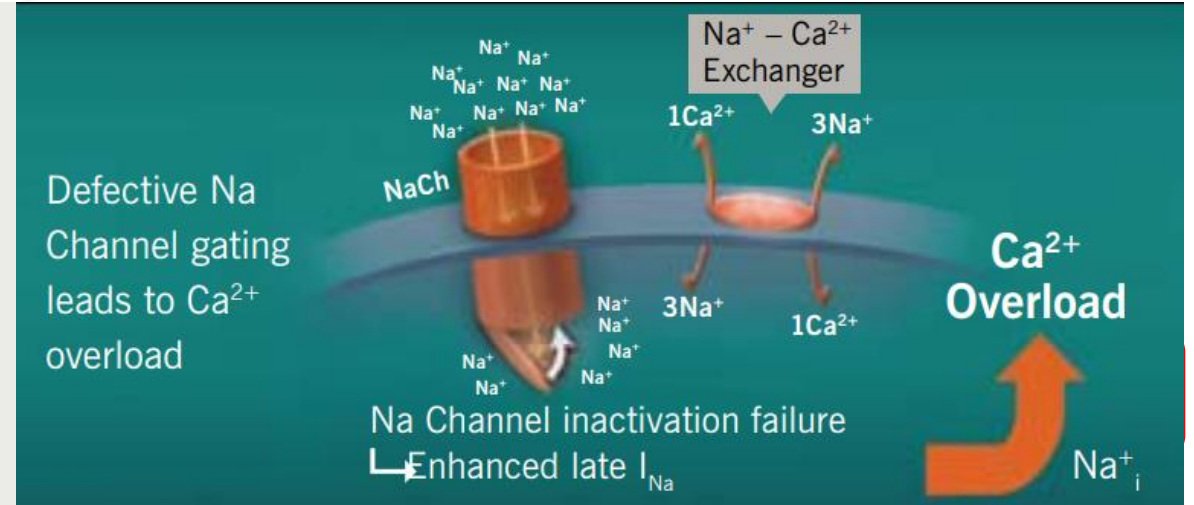
Tác động bất lợi của hoạt hóa dòng Na muộn



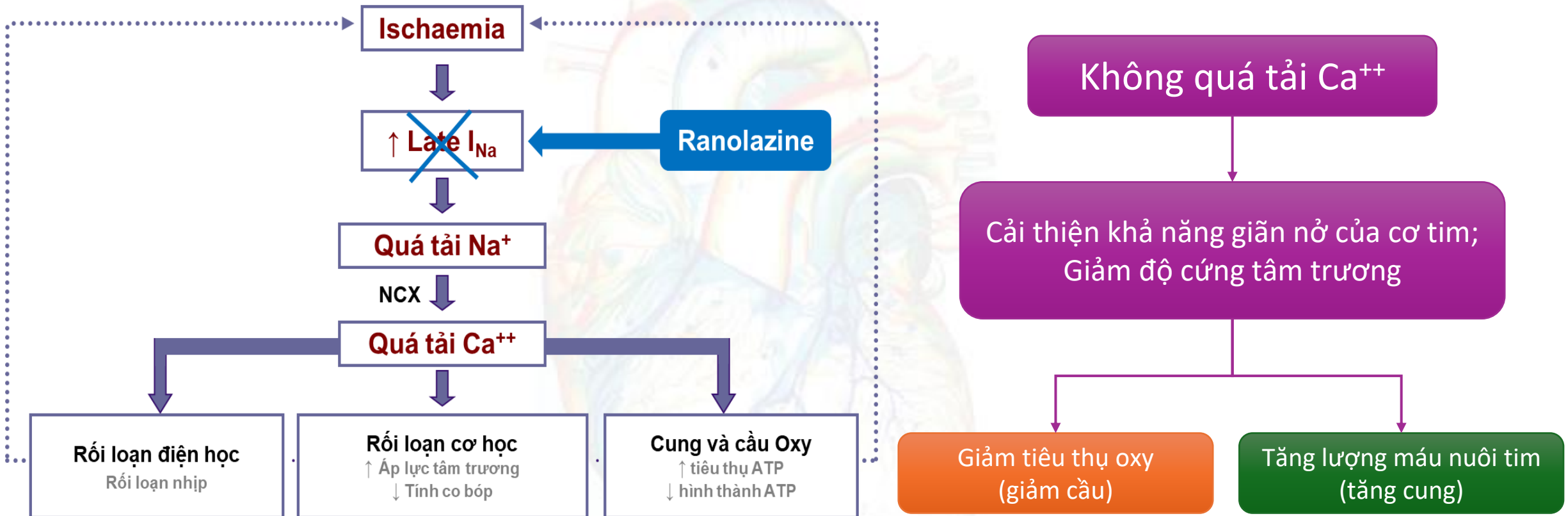
Cellular calcium overload

Electrical instability
Afterdepolarizations
Arrhythmias

Mechanical dysfunction
Abnormal contraction and relaxation
(e.g. ↑ diastolic tension)



Ranolazine ức chế dòng Natri muộn trên tế bào cơ tim thiếu máu cục bộ



NCX: sodium-calcium exchanger

Cơ chế của Ranolazine giúp ngăn ngừa rối loạn điện học, cải thiện khả năng giãn nở và từ đó bảo tồn dòng máu nuôi cơ tim bị thiếu máu cục bộ do gắng sức mà không làm thay đổi huyết áp & nhịp tim

Các nghiên cứu lâm sàng về đau thắt ngực

“Several RCTs have shown that ranolazine as a standalone therapy or on top of other antianginal drugs, decreases angina attacks, increases exercise tolerance, and hence, reduces the frequency of nitroglycerin consumption, compared to comparator arms.”

MARISA trial

Ranolazine ER 500,1000,1500mg BID
Vs Placebo (n=191)

Tăng tổng thời gian gắng sức
thêm 24, 33 và 46 giây (p<0,005)

CARISA trial

Standard antianginal therapy (n=823)
(Amlodipine 5mg / Atenolol 50 mg / Diltiazem 180 mg)
ADD-ON Ranolazine ER 750, 1000mg BID vs placebo

Tăng tổng thời gian gắng sức
thêm 23,9 giây (p<0,01)

ERICA trial

Optimal therapy (Amlodipine 10mg ± LAN) (n=565)
ADD-ON Ranolazine ER 500,1000 mg BID vs placebo

Giảm tần suất đau ngực hàng tuần
2,88 so với 3,31 lần (p=0,028)
Giảm tần suất dùng nitroglycerin
2,03 so với 2,68 (p=0,014)

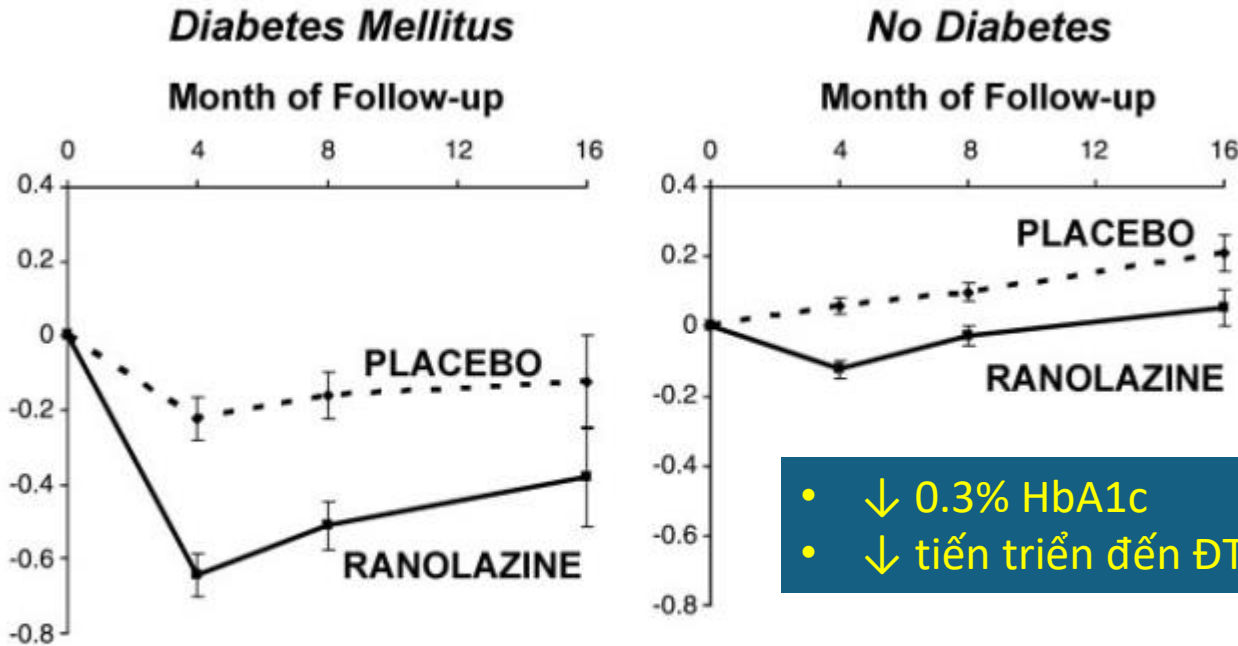
TERISA trial

CAD + Diabetes (n=949)
on 1-2 antianginals (CCB/BB/LAN)
ADD-ON Ranolazine ER 1000mg BID vs placebo

Giảm tần suất đau ngực hàng tuần
3,8 so với 4,3 (p=0,008)
Giảm tần suất dùng nitroglycerin
1,7 so với 2,1 (p=0,003)

Tác động có lợi trên đường huyết của Ranolazine: kết quả từ nghiên cứu MERLIN-TIMI 36

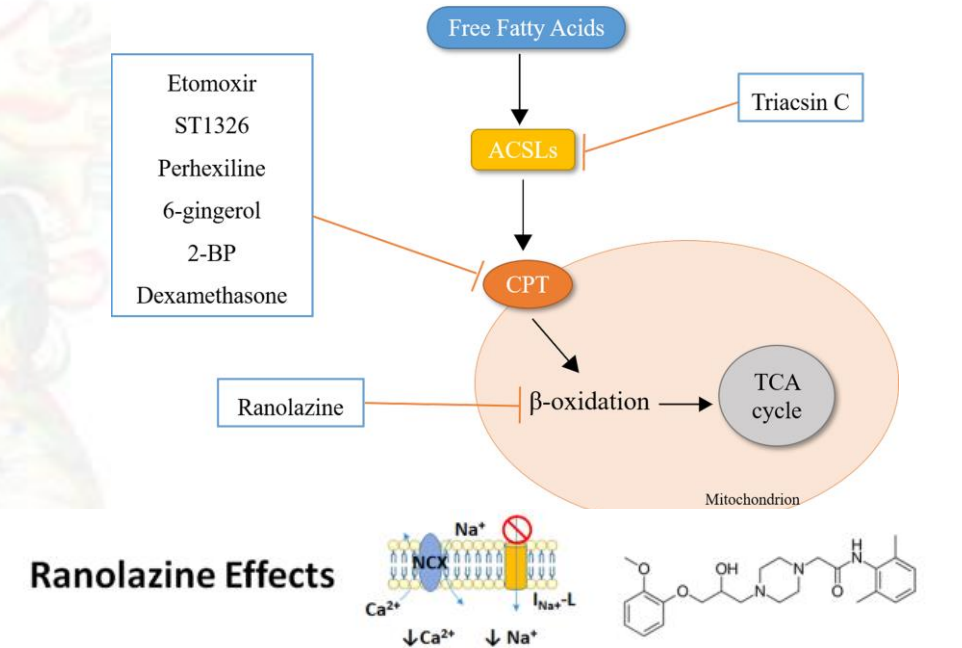
Change in HbA1c (%)



- ↓ 0.3% HbA1c
- ↓ tiến triển đến ĐTD

	<u>M4</u>	<u>M8</u>	<u>M16</u>	<u>M4</u>	<u>M8</u>	<u>M16</u>
Placebo	N = 770	N = 598	N = 122	N = 1428	N = 1113	N = 260
Ranolazine	N = 707	N = 535	N = 112	N = 1401	N = 1113	N = 266
P-value	<0.001	<0.001	0.16	<0.001	0.002	0.03

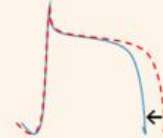
- Ức chế quá trình beta-oxy hóa acid béo tự do
- Tăng sử dụng glucose tại các tế bào



Ranolazine Effects

Ion Homeostasis

- ↓ AP duration
- ↓ QT intervals*
- ↓ EADS and DADs
- ↓ Electrical heterogeneity
- ↓ Spontaneous Ca²⁺ release



Mitochondrial Function



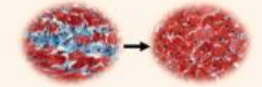
- ↑ Bioenergetics
- ↓ Ca²⁺ overload
- ↓ mPTP opening
- ↓ Cytochrome c release
- ↓ Oxygen consumption
- ↓ FAs oxidation
- ↓ ROS

Functional/Structural Remodeling

- ↑ Systolic function
- ↑ Diastolic function
- ↑ Sarcomere length
- ↑ Diastolic coronary flow
- ↓ Myocardial hypertrophy
- ↓ Myocardial stunning
- ↓ T-tubule disarray
- ↓ Chronic angina
- ↓ ANP and BNP
- ↓ Infarct size



Gene Expression/Fibrosis

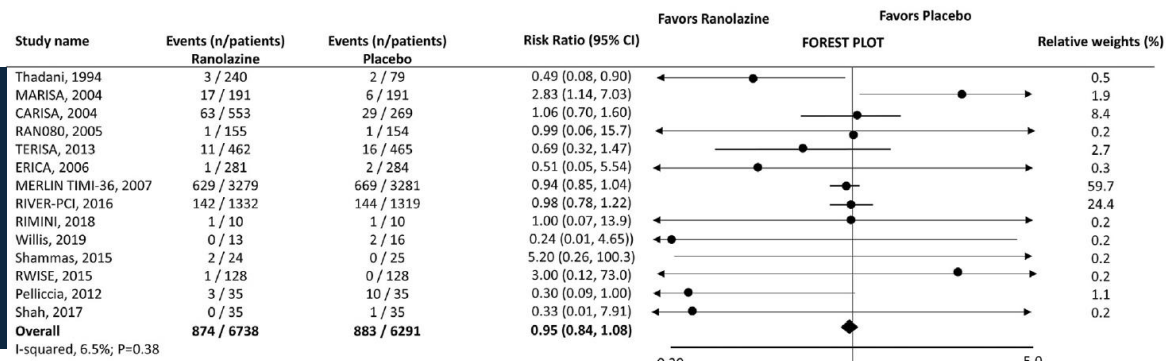


- ↓ CTGF expression
- ↓ MMP2 expression
- ↓ TGF-β expression
- ↓ Collagen 1a1 expression
- ↓ Myofibroblast transition
- ↓ Necrosis/apoptosis
- ↓ Collagen I/III ratio
- ↓ Myocardial fibrosis

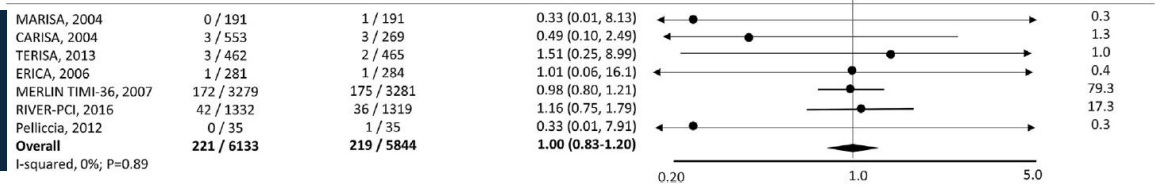
1. Kaplan A. et al. *Eur J Pharmacol*. 2022 Mar 15;919:174787
2. Morrow DA. et al. *Circulation*. 2009;119(15):2032-2039

Meta-analysis trên đau thắt ngực (18 RCT, 12995 patients)

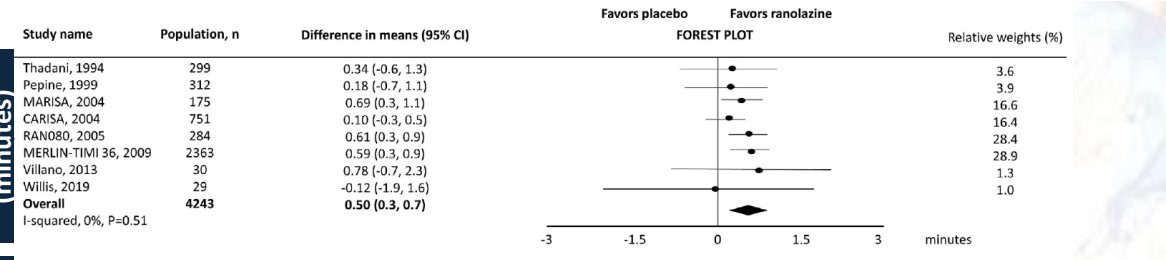
MACE



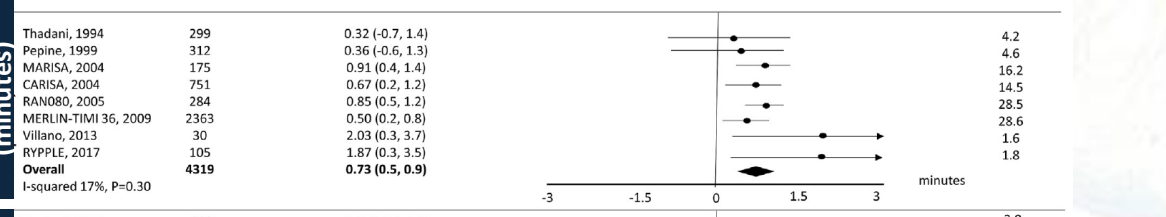
DEATH



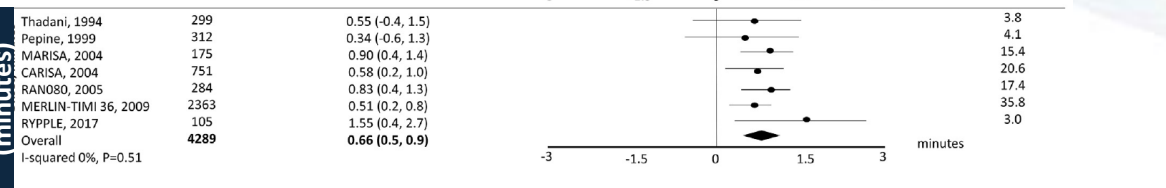
Total exercise Duration (minutes)



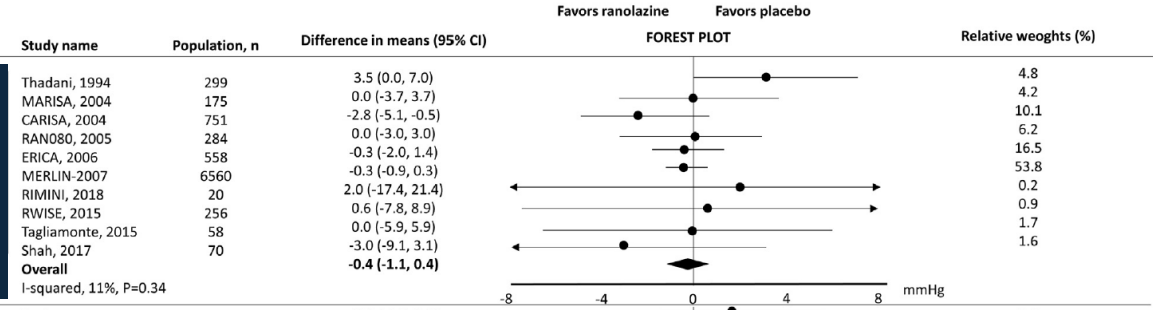
Time to 1mm ST-depression (minutes)



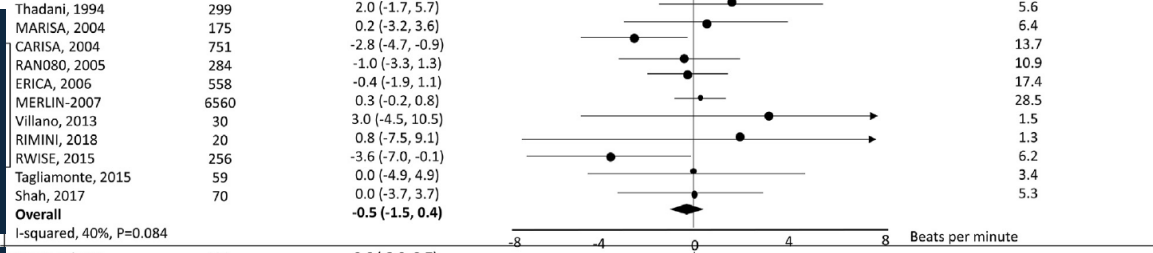
Time to Angina Onset (minutes)



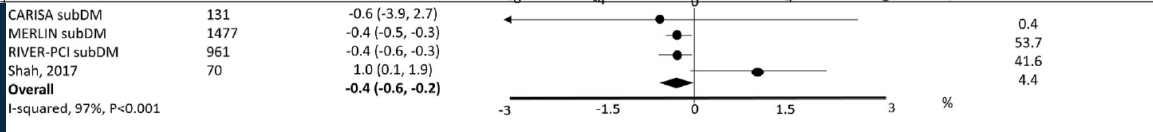
Systolic BP difference



Heart rate difference



HBA1c difference



RANOLAZINE VS PLACEBO

- Tổng thời gian gắng sức tăng thêm 30 giây (P<0,001)
- Thời gian đến khi ST chênh xuống 1MM tăng thêm 44 giây (P<0,001)
- Thời gian đến khi khởi phát đau ngực: tăng thêm 40 giây (P<0,001)
- Giảm HBA1c 0.4% (P < 0.001)
- Giảm rung nhĩ 25% (P<0,05)
- MACE: không có sự khác biệt (p=0,38)
- Tử vong: không có sự khác biệt (p=0,89)
- Huyết áp tâm thu: không có sự khác biệt (p=0,34)
- Nhịp tim: không có sự khác biệt (p=0,084)
- Ngừng thuốc: không có sự khác biệt về nguy cơ tuyệt đối

ERICA: ranolazine không làm thay đổi các thông số huyết động trên nền điều trị tối ưu

THÔNG SỐ	PLACEBO+AMLODIPINE	RANOLAZINE+AMLODIPINE	p VALUE*
Đo khi nằm			
Nhịp tim (bpm)	-1.6 ± 9.0	-2.0 ± 9.2	0.66
HA tâm thu (mmHg)	-1.7 ± 10.7	-2.0 ± 10.0	0.72
HA tâm trương (mmHg)	-0.6 ± 7.6	-1.0 ± 7.0	0.61
Đo khi đứng			
Nhịp tim (bpm)	-1.1 ± 8.7	-1.8 ± 9.7	0.39
HA tâm thu (mmHg)	-1.8 ± 11.6	-2.9 ± 10.9	0.24
HA tâm trương (mmHg)	-0.6 ± 7.9	-0.6 ± 7.2	0.99

Bpm (beats per minute): nhịp trên phút

Ghi chú: Tại Việt Nam Ranolazine được phê duyệt với liều tối đa là 750 mg hai lần mỗi ngày, với chỉ định để phối hợp điều trị triệu chứng bệnh đau thắt ngực ổn định ở người lớn mà không kiểm soát được hoặc không dung nạp được với các thuốc điều trị đau thắt ngực đầu tay (như chẹn beta và/hoặc chẹn kênh calci).

AHA/ACC Hoa Kỳ 2023 – Hướng dẫn điều trị bệnh động mạch vành mạn

Circulation

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

Developed in Collaboration With and Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society for Preventive Cardiology, National Lipid Association, and Preventive Cardiovascular Nurses Association

Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions

Ranolazine (Ranexicor) được khuyến cáo (1 B-R) phối hợp thêm vào với Chẹn Beta hoặc Chẹn kênh calci hoặc Nitrate tác dụng kéo dài.

Trimetazidine **không được FDA phê duyệt**
Ivabradine không khuyến cáo trên chức năng thất trái bình thường

4.3.6. Medical Therapy for Relief of Angina

Recommendations for Medical Therapy for Relief of Angina
Referenced studies that support the recommendations are summarized in the [Online Data Supplement](#).

COR	LOE	Recommendations
1	B-R	1. In patients with CCD and angina, antianginal therapy with either a beta blocker, CCB, or long-acting nitrate is recommended for relief of angina or equivalent symptoms.* ¹⁻³
1	B-R	2. In patients with CCD and angina who remain symptomatic after initial treatment, addition of a second antianginal agent from a different therapeutic class (beta blockers, CCB, long-acting nitrates) is recommended for relief of angina or equivalent symptoms.* ³⁻⁶
1	B-R	3. In patients with CCD, ranolazine is recommended in patients who remain symptomatic despite treatment with beta blockers, CCB, or long-acting nitrate therapies.* ^{7,8}
1	B-NR	4. In patients with CCD, sublingual nitroglycerin or nitroglycerin spray is recommended for immediate short-term relief of angina or equivalent symptoms.* ^{9,10}
3: Harm	B-R	5. In patients with CCD and normal LV function, the addition of ivabradine to standard anti-anginal therapy is potentially harmful.* ¹¹

*Modified from the 2012 ACC/AHA Multisociety Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With SIHD.¹²

ESC 2024 – Vị trí của các thuốc điều trị đau thắt ngực đã thay đổi mạnh mẽ

Recommendation Table 16 — Recommendations for antianginal drugs in patients with chronic coronary syndrome (see also Evidence Table 16)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
General strategy		
It is recommended to tailor the selection of antianginal drugs to the patient's characteristics, comorbidities, concomitant medications, treatment tolerability, and underlying pathophysiology of angina, also considering local drug availability and cost.	I	C
Selection of antianginal medication		
Short-acting nitrates are recommended for immediate relief of angina. ^{536,537}	I	B
Initial treatment with beta-blockers and/or CCBs to control heart rate and symptoms is recommended for most patients with CCS. ^{c 518,538}	I	B
If anginal symptoms are not successfully controlled by initial treatment with a beta-blocker or a CCB alone, the combination of a beta-blocker and a DHP-CCB should be considered, unless contraindicated. ^{505,538,539}	IIa	B
Long-acting nitrates or ranolazine should be considered as add-on therapy in patients with inadequate control of symptoms while on treatment with beta-blockers and/or CCBs, or as part of initial treatment in properly selected patients. ^{d 513,540}	IIa	B

When long-acting nitrates are prescribed, a nitrate-free or low-nitrate interval should be considered to reduce tolerance. ⁵⁴⁰	IIa	B
Ivabradine should be considered as add-on antianginal therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction (LVEF <40%) and inadequate control of symptoms, or as part of initial treatment in properly selected patients. ^{541,542}	IIa	B
Nicorandil or trimetazidine may be considered as add-on therapy in patients with inadequate control of symptoms while on treatment with beta-blockers and/or CCBs, or as part of initial treatment in properly selected patients. ^{543–550}	IIb	B
Ivabradine is not recommended as add-on therapy in patients with CCS, LVEF >40%, and no clinical heart failure. ⁵⁰⁹	III	B
Combination of ivabradine with non-DHP-CCB or other strong CYP3A4 inhibitors is not recommended. ⁵⁵¹	III	B
Nitrates are not recommended in patients with hypertrophic cardiomyopathy or in co-administration with phosphodiesterase inhibitors. ^{552,553}	III	B

Ranolazine **Trimetazidine** **Nicorandil**

IIa, B
Giữ nguyên

IIb, B
Hạ bậc

IIb, B
Hạ bậc

Ranolazine (Ranexicor) hoặc LAN được khuyến cáo **phối hợp thêm vào** với Chẹn Beta, Chẹn kênh calci **hoặc phối hợp điều trị đầu tay** trên đối tượng bệnh nhân phù hợp (IIa,B).
Mức khuyến cáo cao hơn Trimetazidine và Nicorandil (IIb,B)

BỘ Y TẾ 2023 – Tùy từng nhóm bệnh đồng mắc mà ưu tiên chỉ định, có thể chỉ định hoặc phối hợp ranolazine trong điều trị đau thắt ngực

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN	Tần số tim ≥ 80 lần/phút	Rung nhĩ	Suy tim	Rối loạn chức năng thất trái	Huyết áp thấp	Tăng huyết áp	Nhịp chậm < 50 lần/phút	Đái tháo đường	Đau thắt ngực vi mạch	Co thắt mạch vành	Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất	Bệnh động mạch ngoại biên	COPD	Bệnh thận mạn
Ưu tiên chỉ định	BB – VER – DILT – IVAB	BB – VER – DILT	BB – IVAB	BB		BB – DHP – VER – DILT – NITR – NIC			TRIM – RAN	DHP – VER – DILT – NITR – NIC				
Có thể chỉ định					TRIM – RAN – IVAB		DHP – NIC – NITR – TRIM – RAN	RAN – VER – IVAB – TRIM – DILT – NITR	BB – VER – DILT – NITR – NIC – IVAB		DHP – NITR – IVAB	TRIM – RAN – IVAB – VER – DILT	IVAB – VER – DILT – RAN – TRIM – NITR – NIC – Sel-BB	BB – VER – DILT – NITR – NIC – IVAB
Có thể phối hợp	TRIM – RAN	TRIM – RAN	TRIM – NITR – RAN	TRIM – IVAB – RAN – NITR		TRIM – RAN – IVAB				IVAB – RAN – TRIM				
CCĐ/Thận trọng	DHP – NITR – NIC	DHP – NITR – NIC – IVAB	DHP – VER – DILT – NIC	DHP – VER – DILT – NIC	BB – VER – DILT – DHP – NITR – NIC		BB – VER – DILT – IVAB	BB		BB	BB – VER – DILT	BB – DHP – NITR	Non Sel-BB	TRIM – RAN

BB – Chẹn beta; DHP – chẹn kênh Canxi nhóm dihydropyridine; DILT – diltiazem; IVAB – ivabradine; NIC – nicorandil; NITR – nitrates; Non Sel-BB – chẹn beta không chọn lọc; RAN – ranolazine; Sel-BB – chẹn beta chọn lọc β1; TRIM – trimetazidine; VER – verapamil.

Chú thích

	Ưu tiên chỉ định		Có thể chỉ định		Có thể phối hợp		Chống chỉ định/ Thận trọng
--	------------------	--	-----------------	--	-----------------	--	----------------------------

Kết luận

- Tỷ lệ INOCA/ANOCA lớn và khó khăn trong việc kiểm soát hoàn toàn triệu chứng cho bệnh nhân dù đã điều trị nội khoa tối ưu, hoặc can thiệp tim mạch với chi phí lớn.
- Đau thắt ngực trong HCVM đã từng được điều trị bằng cách tiếp cận: lựa chọn thuốc theo nhóm thuốc 1st → 2nd line, theo từng bước dựa vào bệnh cảnh lâm sàng, theo tiếp cận kim cương dựa vào cơ chế bệnh sinh.
- Ranolazine là loại thuốc có cơ chế tác dụng đặc biệt, có nhiều chứng cứ trong các nghiên cứu, có được khuyến cáo trong điều trị đau thắt ngực của HC vành mạn → là mảnh ghép mới cho điều trị đau thắt ngực của HC vành mạn.