

VAI TRÒ, ỨNG DỤNG CỦA ENDOTHELIN-1 TRONG TĂNG HUYẾT ÁP VÀ BỆNH THẬN MẠN

Ths.Bs.Mai Huỳnh Ngọc Tân
Trưởng ĐHYD Cần Thơ



NỘI DUNG



Mở đầu

MỞ ĐẦU

- THA và là nguyên nhân, vừa là hậu quả BTM
- Chiếm khoảng 8% - 85% BTM
- THA là YMC **độc độc độc** BTM, phát triển và tiến trong lòng TM
- Ở BN THT mối quan hệ hình thái U giữa HA và tỷ lệ tử vong cả HA nhập và cao → tỷ lệ tử vong cao hơn so với HA trung bình
- **Nhiều cơ chế** tương tác phức tạp giữa THA và BTM, vai trò của **endothelin** được nghiên cứu nhiều hơn

1. Tổng quan về ET-1

1. TỔNG QUAN VỀ ET-1

- **1.1. Cấu trúc Endothelin**
- Phát hiện năm 1988 bởi nhóm Terumi Masaki, Yanagisawa
- Là **peptide** trong cơ thể, được sản xuất chủ yếu ở lớp nội mô, trong lòng mạch và khoảng 2400 Dalton
- **Đông phân**: ET-1, ET-2, ET-3 (**ET-1 phổ biến nhất**)
- Cấu trúc: **21 acid amin**, 2 cầu disulfide (Cys1-Cys15, Cys3-Cys11)
- **Tương đồng**: Saraloxin (chức năng), VIC (phức)

2. Cơ chế bệnh sinh ET-1 trong THA-BTM

2.1 CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ET-1 TRONG THA



3. Ứng dụng của ET-1 trong THA-BTM

3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

- THUỐC ĐỐI KHÁNG THụ THỂ ET
- ERA là thuốc chặn các thụ thể ET → ngăn cản hoạt động của ET
- Chọn lọc: ET_A, sitaxentan, aprocletentan, acacetentan, aprocletentan, macletentan và zibotentan
- Chọn lọc ET_B: ít được ứng dụng do kích thích ETB gây tác dụng có lợi. Chỉ có BQ-788 được nghiên cứu 1994
- ERA không chọn lọc: bosentan, roscisetentan và aprocletentan
- ERA khác: Sarsentan (ức chế kép ERA + ARB (DEARA))

Kết luận

KẾT LUẬN

- ET-1 có mạch máu tham gia vào nhiều quá trình sinh lý quan trọng của cơ thể, liên quan nhiều cơ chế THA, đặc biệt THA kháng trị, tăng huyết áp, phì đại và xơ hóa tim mạch như sau đây:
- **BNH**: môi trường ở đây hạn chế, nhiều bằng chứng
- **EMA kháng trị**: aprocletentan được chuyển hóa (MACROSON **trẻ**)
- **Nhiều bằng chứng** cho thấy: PROTECT, tác dụng Sarsentan trong bệnh Đái tháo đường và đái tháo đường type 2, Sarsentan và aprocletentan
- **Nhiều bằng chứng** cho thấy: Sarsentan, bosentan và aprocletentan
- **Nhiều bằng chứng** cho thấy: Sarsentan và bosentan, aprocletentan, aprocletentan
- **Nhiều bằng chứng** cho thấy: Sarsentan và bosentan, aprocletentan, aprocletentan

MỞ ĐẦU

- THA vừa là nguyên nhân, vừa là hậu quả BTM
- Chiếm khoảng **80 – 85% BTM**
- THA là **YTNC tiến triển BTM**, phát triển và trầm trọng bệnh TM.
- Ở BN TNT: mối quan hệ hình chữ U giữa HA và tỷ lệ tử vong: cả HA thấp và cao → tỷ lệ tử vong cao hơn so với HA trung bình
- **Nhiều cơ chế** tương tác phức tạp giữa THA và BTM, vai trò của **endothelin** được nghiên cứu nhiều hơn

1. TỔNG QUAN VỀ ET-1

1.1. Cấu trúc Endothelin:

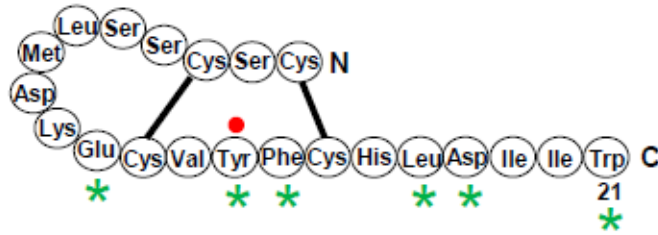
- Phát hiện năm **1988** bởi nhóm Tomoh Masaki, Yanagisawa
- **Là peptide** trong cơ thể, được sản xuất chủ yếu ở lớp nội mô, trọng lượng phân tử khoảng 2492 Dalton
- **3 đồng phân:** ET-1, ET-2, ET-3 (**ET-1 phổ biến nhất**).
- Cấu trúc: **21 acid amin**, 2 cầu disulfide (Cys1-Cys15, Cys3-Cys11).
- **Tương đồng:** Sarafotoxin (nọc rắn), VIC (chuột).

1. TỔNG QUAN VỀ ET-1

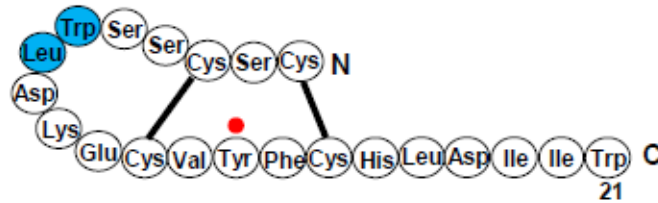
1.1. Cấu trúc

Endothelin:

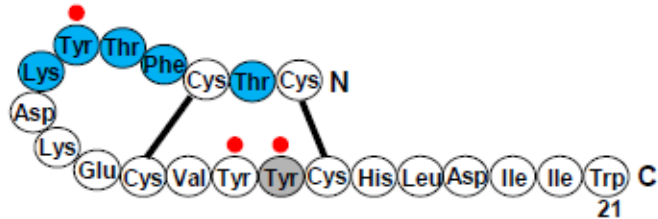
Endothelin-1



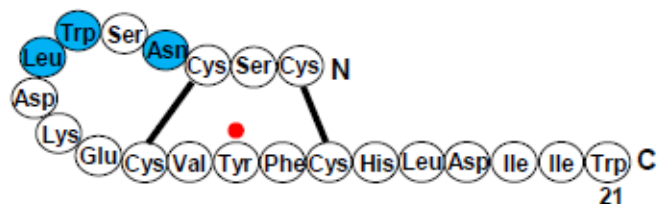
Endothelin-2



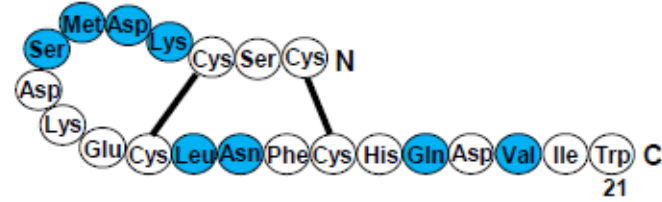
Endothelin-3



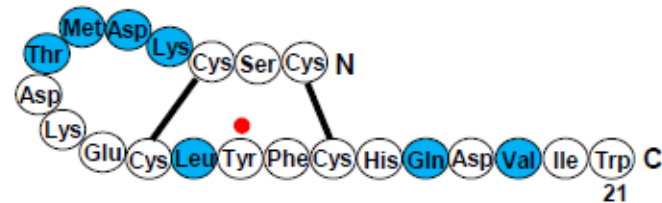
VIC (Mouse)



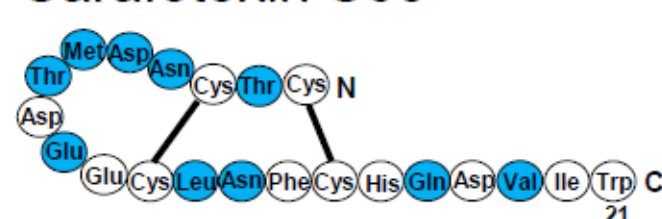
Sarafotoxin S6a



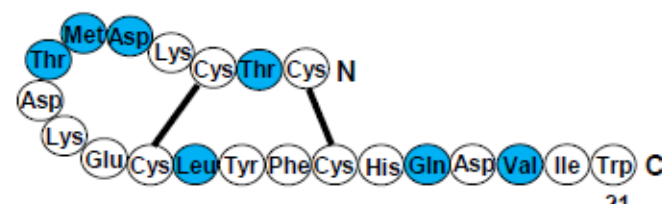
Sarafotoxin S6b



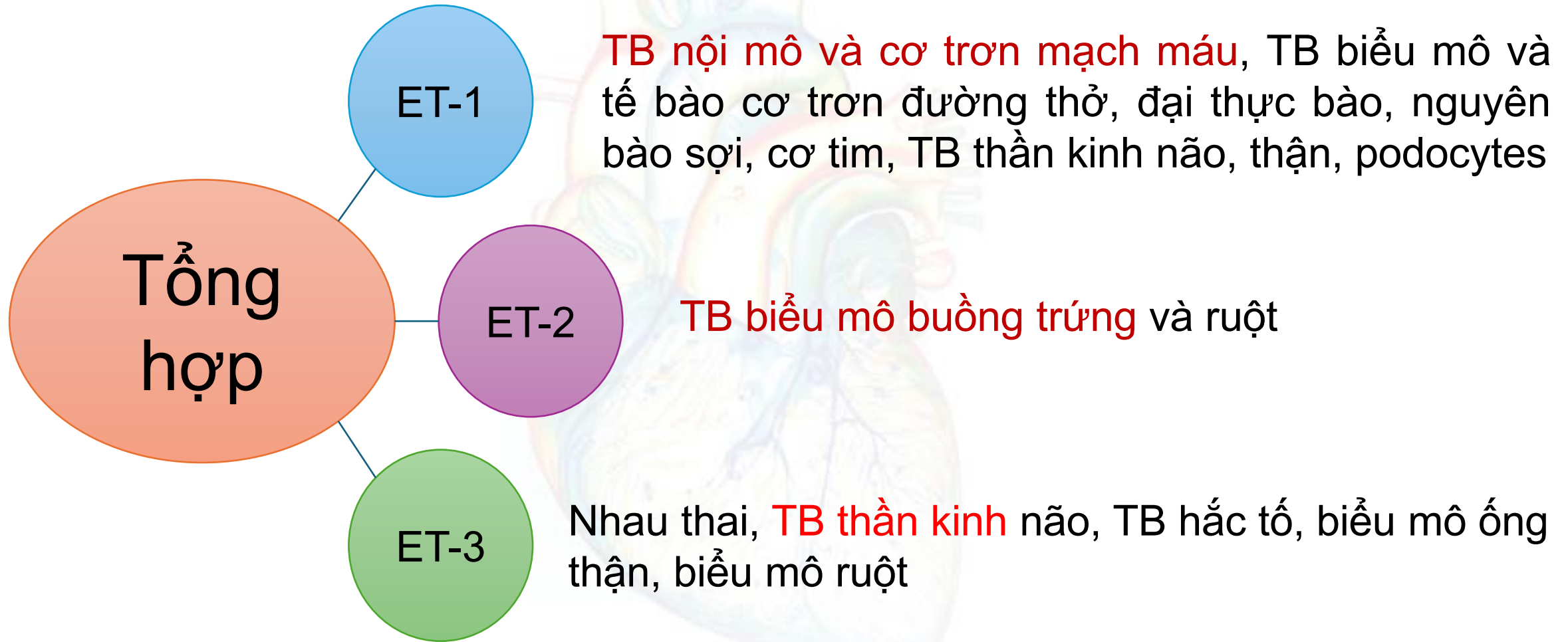
Sarafotoxin S6c



Sarafotoxin S6d



1. TỔNG QUAN VỀ ET-1



1. TỔNG QUAN VỀ ET-1

1.3. Thụ thể của ET

- Thụ thể liên kết với protein G (G-protein-coupled receptors - GPCR), 2 loại: **ET_A** và **ET_B**.

- Phân bố:

+ ET_A: cơ trơn mạch máu, tim, phổi và thận

+ ET_B: não, thận, gan và phổi.

- Liên kết:

+ ET_B liên kết với tất cả ET và sarafotoxin với ái lực ngang nhau.

+ ET_A chọn lọc đối với ET-1, ET-2 và một số sarafotoxin

1. TỔNG QUAN VỀ ET-1

Chức năng thụ thể ET

- **ET_A** tại TB cơ trơn mạch máu → co mạch mạnh khi gắn kết với ET-1
- **ET_B**:
 - + Tại TB cơ trơn mạch máu → co mạch khi gắn kết với ET, nhưng yếu hơn ET_A
 - + Tại TB nội mô → giãn mạch bằng cách giải phóng các chất giãn mạch (NO và prostacyclin) → chống lại tác dụng co mạch của ET_A
 - + **Thanh thải** khoảng 80% ET-1

1. TỔNG QUAN VỀ ET-1

Target	Receptor	Effects	Associated Pathology
Cardiovascular System	ETA	Coronary artery vasoconstriction ANP production	Heart failure, Fibrosis, Inotropy, Hypertrophy Arrhythmogenicity, Spontaneous coronary artery dissection
Vascular System	ETA	Sustained vasoconstriction, growth & proliferation Matrix production, Inflammation	Hypertension Atherosclerosis
Pulmonary Artery	ETA & ETB	Proliferation, pulmonary vasoconstriction	Pulmonary arterial hypertension
Adrenal glands	ETA & ETB	Increased aldosterone production & secretion	Hypertension
Kidneys	ETA	Vasoconstriction	Hypertension
		Decreased GFR	Diabetic nephropathy
	ETB	Diuresis Natriuresis	Glomerulonephritis Polycystic Kidney Disease
	ETA	Vasoconstriction	Hypertension
Fibroblasts	ETA	Fibrosis	Fibrosis
Central Nervous System	ETA ETB	Vasoconstriction ?Increased AVP production	Ischaemic/haemorrhagic stroke
Macrophages	ETA	Inflammation	Atherosclerosis



1. TỔNG QUAN VỀ ET-1

Sau 1988: nhiều NC về ET ở BN THA → có liên quan giữa ET và THA

Study	Results	Significance
Saito, 1990 [47]	Patients with essential HTN showed a significant elevation in the plasma ET-1 level compared with age-matched control subjects.	$p < 0.01$
Shichiri, 1990 [48]	Patients with essential HTN had significantly higher plasma ET-1 levels than normal subjects.	$p < 0.025$
Oishi, 1994 [34]	In patients with pheochromocytoma, the hypertensive group had higher ET-1 than the normotensive group. Elevated plasma ET-1 concentrations returned to normal levels after surgical resection of the tumor.	Higher, but NS
Parrinello, 1996 [49]	ET-1 levels were significantly higher in obese hypertensives and obese normotensives than in lean normotensives. In addition, ET-1 levels were significantly higher in obese hypertensives than in obese normotensives.	$p < 0.05$
Amoroso, 1996 [50]	Patients with HTN had significantly higher plasma ET-1 concentration than normal subjects.	$p < 0.02$
Schneider, 2000 [51]	Basal ET-1 was significantly higher in hypertensive than in normotensive subjects, both in venous and arterial samples. There was no significant difference between venous and arterial ET-1 concentrations.	$p < 0.01$
Parissis, 2001 [52]	Patients with HTN showed significantly higher levels of ET-1 compared with normotensive controls.	$p < 0.01$
Kostov, 2014 [53]	Serum levels of ET-1 are significantly higher in patients with mild and severe HTN compared to the control group.	$p < 0.02$
Gu, 2015 [54]	Plasma ET-1 levels were higher in hypertensives than in controls.	$p < 0.001$
Kostov, 2016 [55]	Serum ET-1 concentrations were significantly higher in hypertensive patients with type 2 diabetes than in prehypertensive patients with diabetes and healthy normotensive controls.	$p < 0.05$



2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ET-1 TRONG THA

ET-1 và THA

Stress oxy hóa và viêm

Tăng độ cứng mạch máu

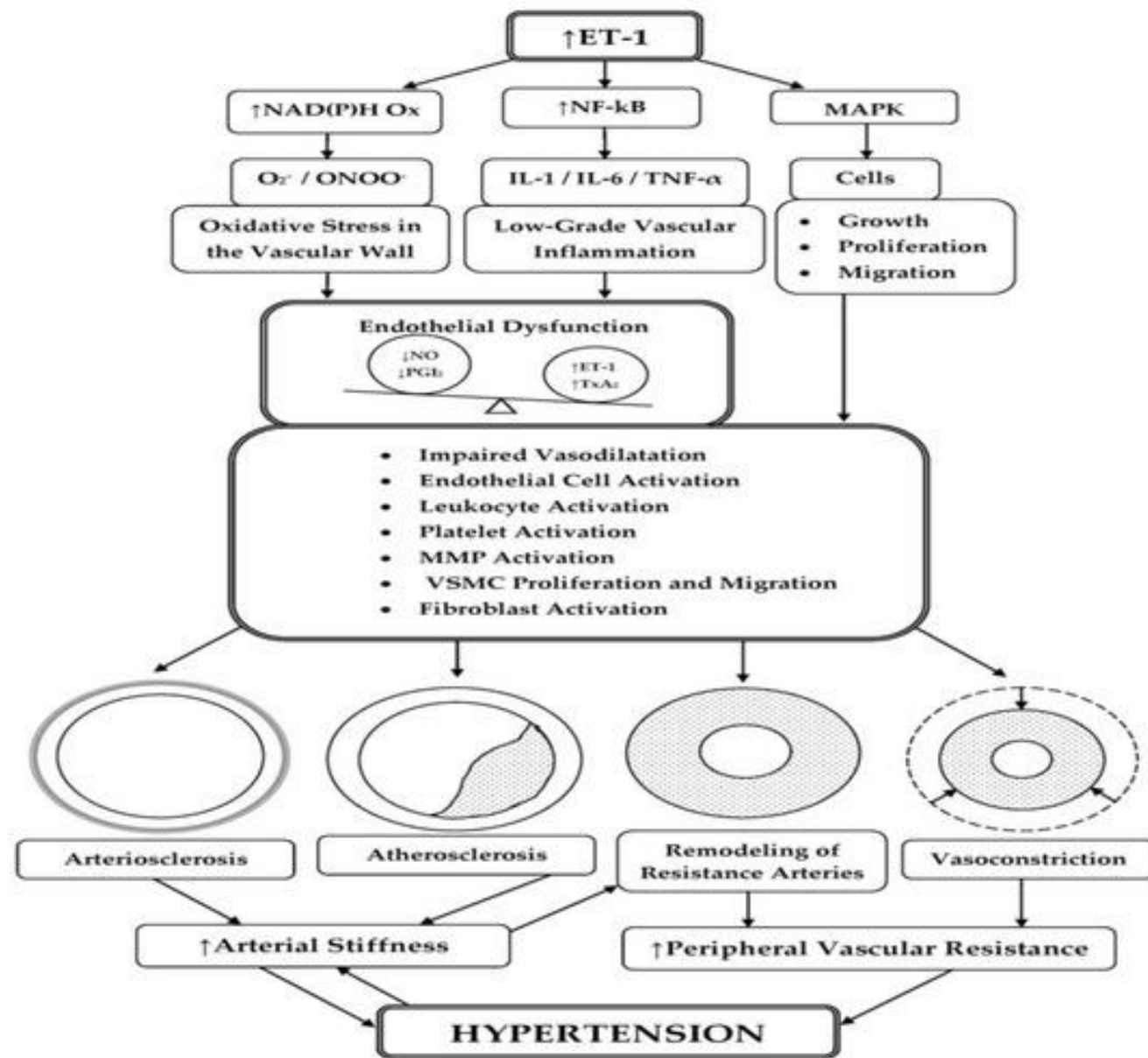
Xơ vữa mạch máu

Tác động lên các cơ chế
điều hòa HA

2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ET-1 TRONG THA

Tăng độ cứng mạch máu

- Tăng ET-1
- Giảm NO
- Xơ vữa động mạch



2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ET-1 TRONG THA

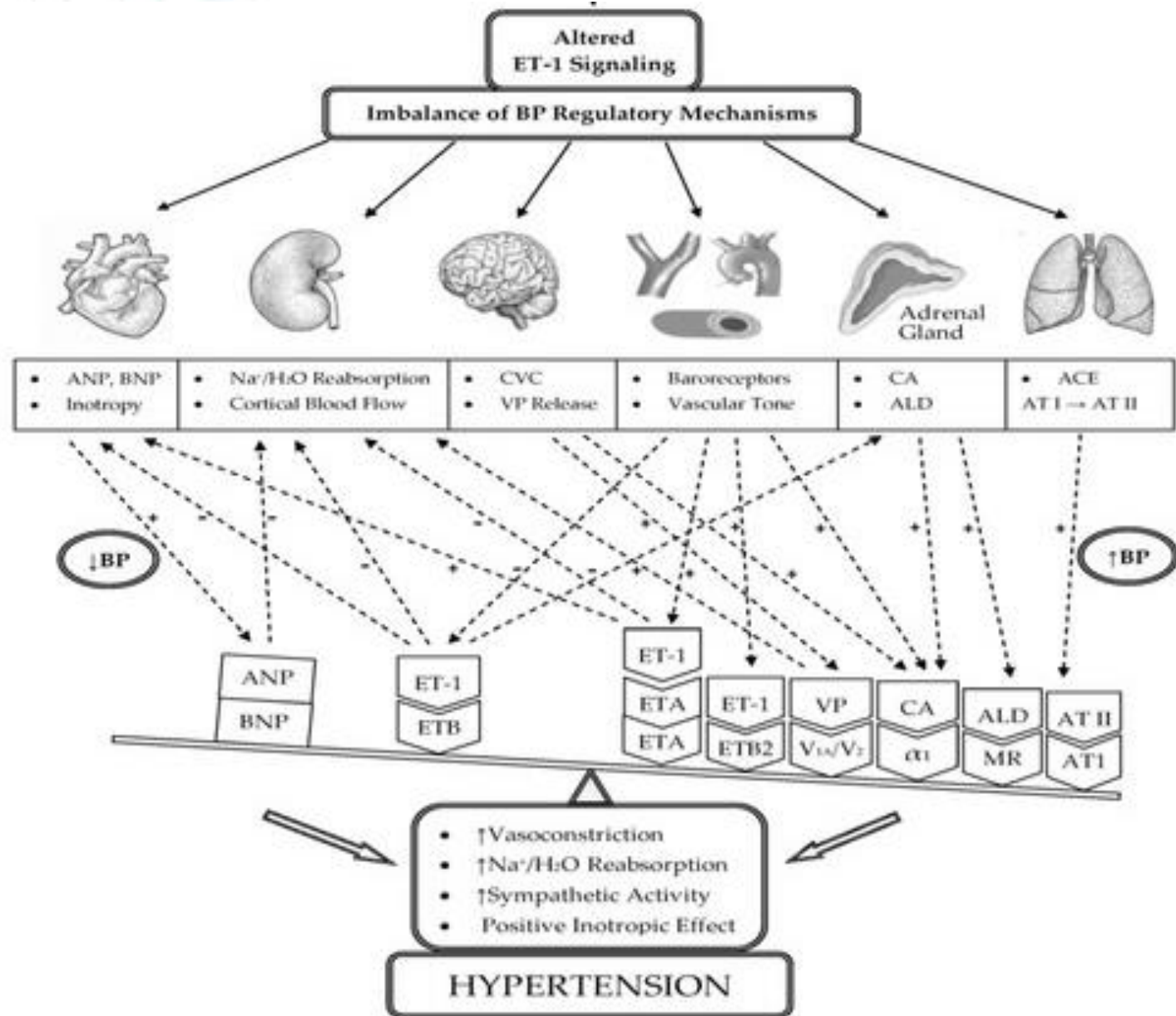
Xơ vữa mạch máu

- Tác động huyết động trực tiếp
- Stress oxy hóa mạch máu
- Viêm
- Kích thích tăng sinh tế bào nội mạch, xơ hóa
- Kích thích tổng hợp collagen bởi nguyên bào sợi
- Trung gian kích hoạt yếu tố tăng trưởng chuyển đổi beta

2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ET-1 TRONG THA

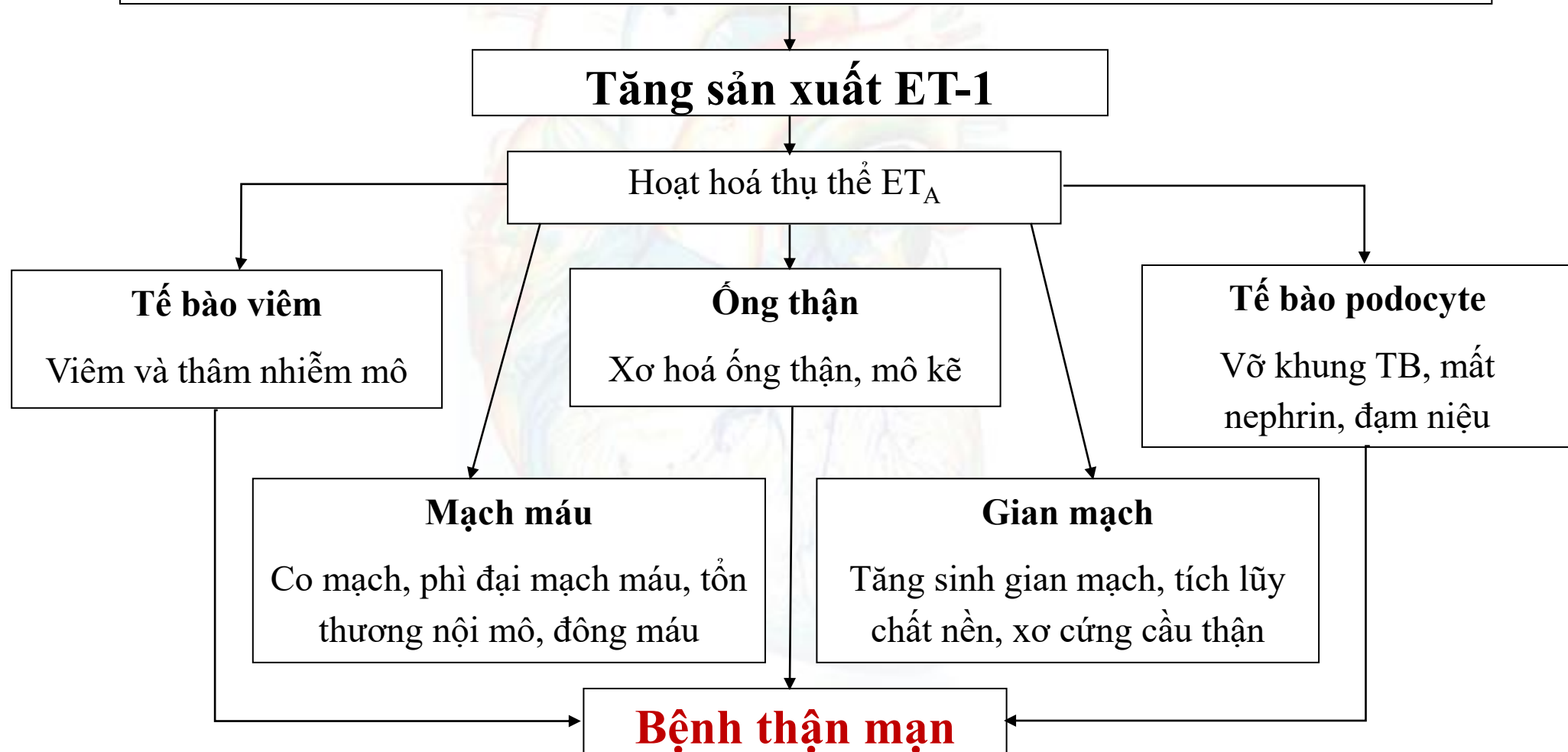
Tác động lên các cơ chế điều hòa HA

- Mạch máu
 - Tuyến thượng thận
 - Thận
 - Hệ thần kinh
 - Tim
- Tăng co mạch, giữ muối nước, tăng hoạt hệ TK giao cảm, tăng co bóp cơ tim



2.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ET-1 TRONG BTM

ĐTĐ, béo phì, đề kháng insulin, stress oxy hoá, thiếu NO, rối loạn lipid máu, kích hoạt hệ miễn dịch, thiếu oxy, lớn tuổi, chất đông máu, aldosterol, angiotensin II, yếu tố tăng trưởng, chất co mạch, cytokine, protein niệu



2.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ET-1 TRONG BTM

Trong **bệnh thận đái tháo đường**:

- Tăng đường huyết → tăng sản xuất ET-1:

→ thoái hóa bộ khung tế bào của tế bào cầu thận → chết tế bào, từ đó làm tổn thương cầu thận tiến triển

→ dày màng đáy cầu thận, tăng sản gian mạch, mất các chân giả

→ Thúc đẩy xơ hóa cầu thận và ống thận

- Nhiều NC về **ERA có hiệu quả** trong DKD

2.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ET-1 TRONG BTM

Bệnh thận IgA:

ET-1 tăng cao có **tương quan với albumin niệu** và nguy cơ tiến triển bệnh thận IgA, do:

- cơ chế trơn mạch máu, tăng sản xuất angiotensin II → tăng protein niệu
- mất nephron và suy giảm tế bào podocyte
- sản xuất cytokine → tăng sinh tế bào gian mạch, tích tụ ma trận ngoại bào → thúc đẩy xơ hóa

ERA: sparsentan → giảm protein niệu ở người lớn mắc bệnh thận IgA nguyên phát

3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

THUỐC ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ ET

ERA là thuốc chặn các thụ thể ET → **ngăn cản hoạt động của ET**

- **Chọn lọc ET_A**: sitaxentan, ambrisentan, avosentan, atrasentan, macitentan và zibotentan
- **Chọn lọc ET_B**: ít được ứng dụng do kích thích ETB gây tác dụng có lợi. Chỉ có BQ-788 được nghiên cứu 1994.
- ERA **không chọn lọc**: bosentan, tezosentan và aprocitentan
- ERA khác: Sparsentan ức chế kép **ERA + ARB (DEARA)**

3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

Nghiên cứu	ERA	Thiết kế	Kết quả
Krum và cs 1998	Bosentan	293 BN THA: - bosentan: 100, 500, 1000mg x1 hoặc 1000mg 2 lần/ngày - enalapril 20mg - giả dược	Bosentan hiệu quả hạ HA tương đương enalapril. TD phụ: rối loạn chức năng gan và giữ nước
Nakov và cs 2002	Darusentan	392 BN: - darusentan 10, 30, hoặc 100 mg - giả dược.	Darusentan so với giả dược: - Giảm HA tâm trương, liều 10 mg: -3,7 mmHg, 30 mg: -4,9 mmHg, 100 mg: -8,3 mmHg, P<0,001 - Giảm HA tâm thu, liều 10 mg: -6,0 mmHg; 30 mg: -7,3 mmHg; 100 mg: -11,3 mmHg, P <0,05. TD phụ: phù ngoại biên, đau đầu, đỏ bừng mặt



3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

ERA trong THA kháng trị:

- DORADO trial:

+ Đa trung tâm, 379 BN THA kháng trị

+ So sánh: darusentan 50mg, 100mg, 300mg với giả dược, 14 tuần

+ KQ: **Darusentan giảm đáng kể HATT và HATTr so giả dược**

→ giảm HA thêm 10mmHg ở BN THA kháng trị đã dùng nhiều loại thuốc THA liều khuyến cáo

TD phụ: giữ nước, nguy cơ trầm trọng thêm suy tim

3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

DORADO trial

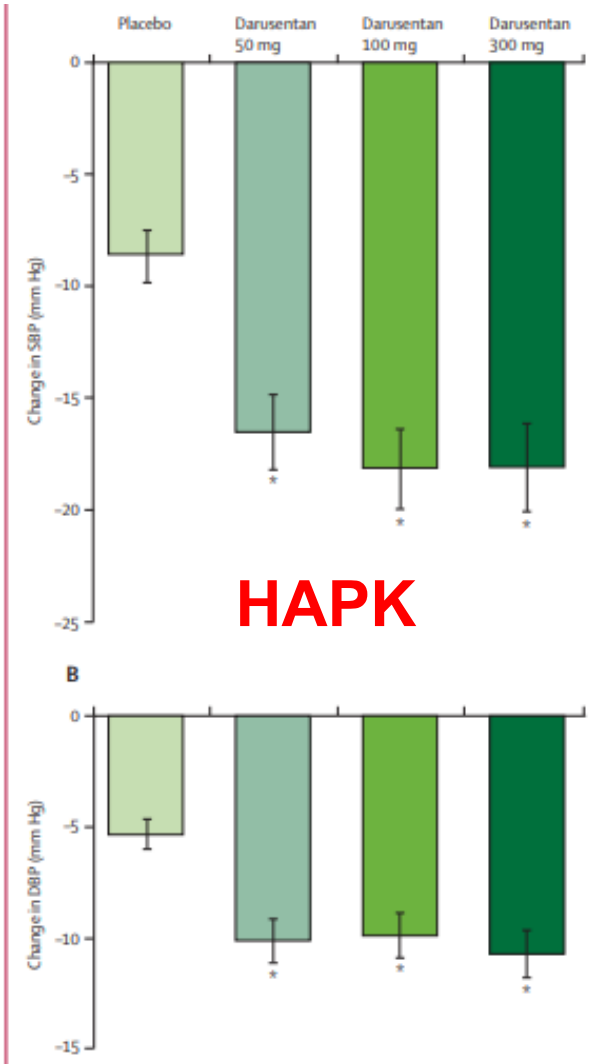


Figure 2: Changes from baseline in clinic seated blood pressure after 14 weeks of treatment

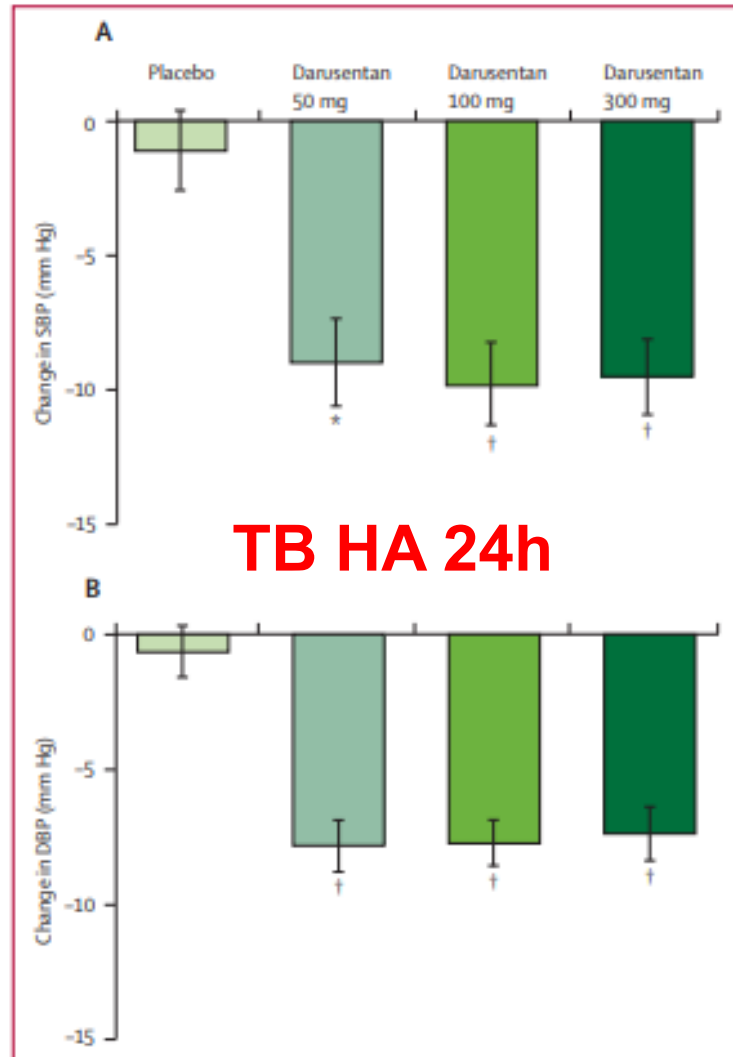


Figure 3: Changes from baseline in mean 24-h ambulatory blood pressure after 14 weeks

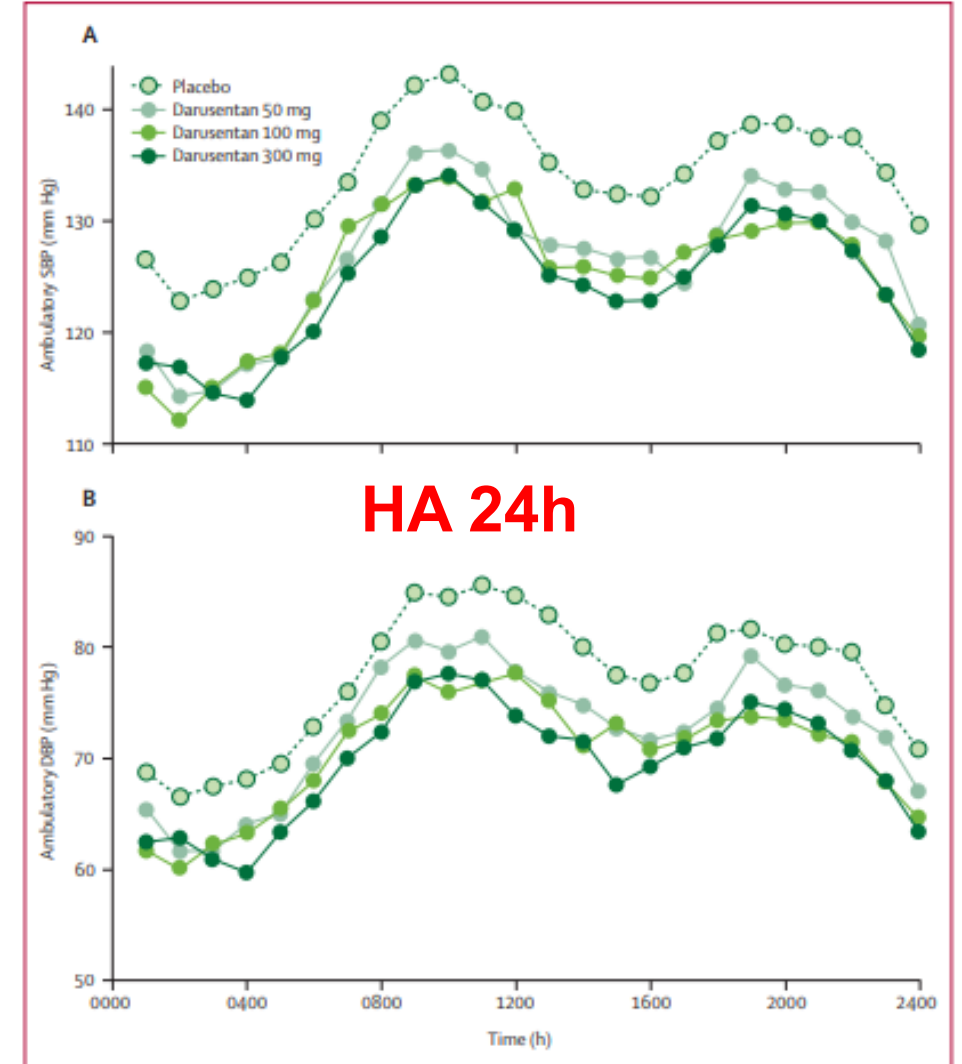


Figure 4: Ambulatory blood pressure (expressed as hourly means for each treatment group) over 24 h, measured at end of trial

3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

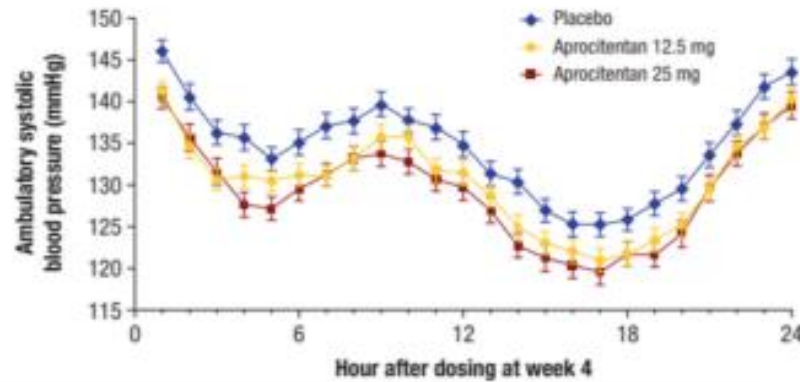
PRECISION trial

- Mục đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm ở Châu Âu, Bắc Mỹ, Châu Á và Úc
- Chọn BN: HA >140mmHg dù đã điều trị 3 loại thuốc HA, có lợi tiểu
- Dùng Aprocitentan: ức chế kép ET_A và ET_B → giảm nguy cơ TD phụ
- Gồm **3 phần** liên tiếp:
 - + Phần 1 (4 tuần): aprocitentan 12,5, aprocitentan 25mg hoặc giả dược tỷ lệ 1:1:1
 - + Phần 2: (32 tuần) tất cả BN đều được dùng aprocitentan 25mg
 - + Phần 3: (12 tuần) aprocitentan 25mg hoặc giả dược theo tỷ lệ 1:1
- **Kết cục chính:** thay đổi HATT tại phòng khám từ lúc bắt đầu đến tuần thứ 4 và từ lúc bắt đầu ngưng thuốc đến tuần 40

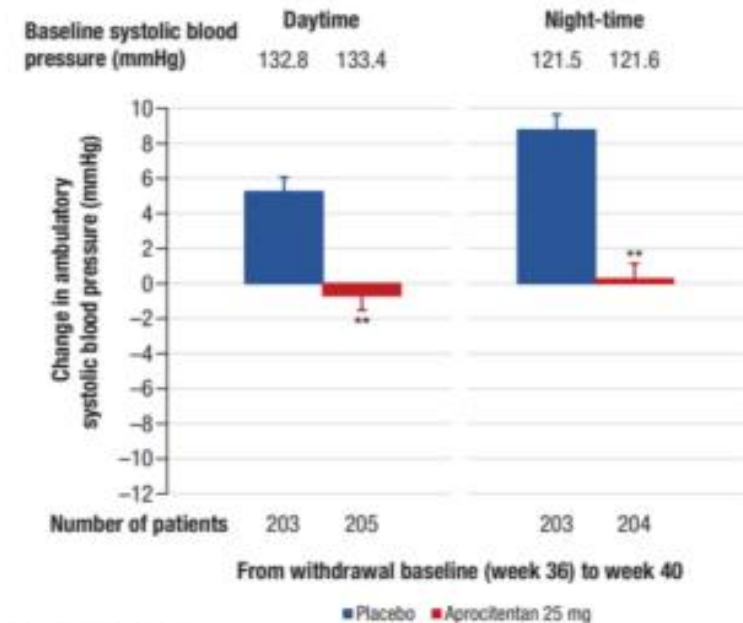
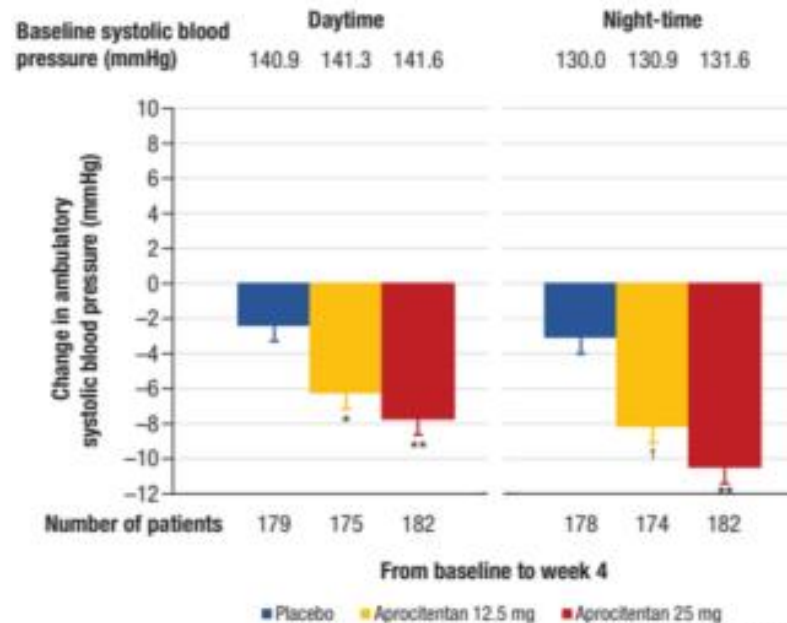
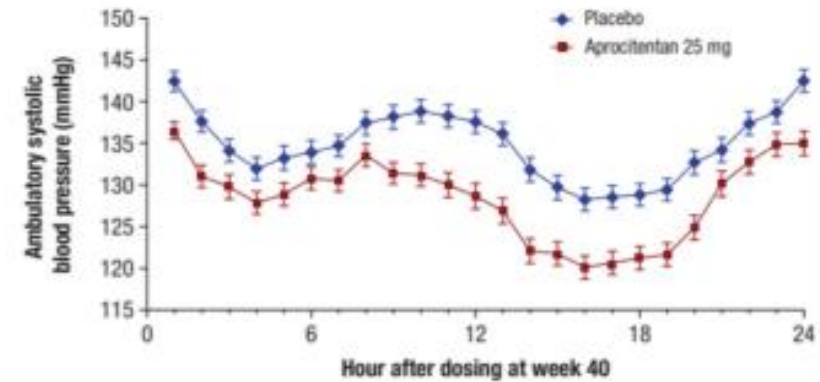
3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

PRECISION trial

Part 1: Double-blind



Part 3: Double-blind withdrawal



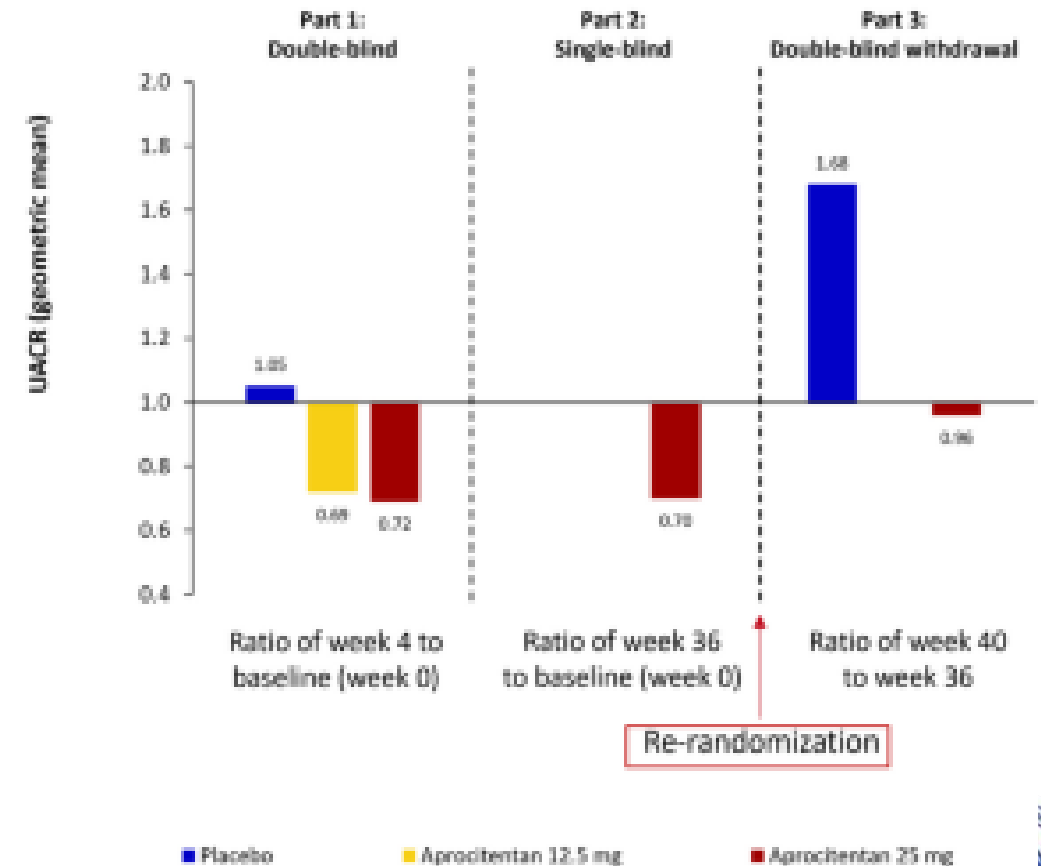
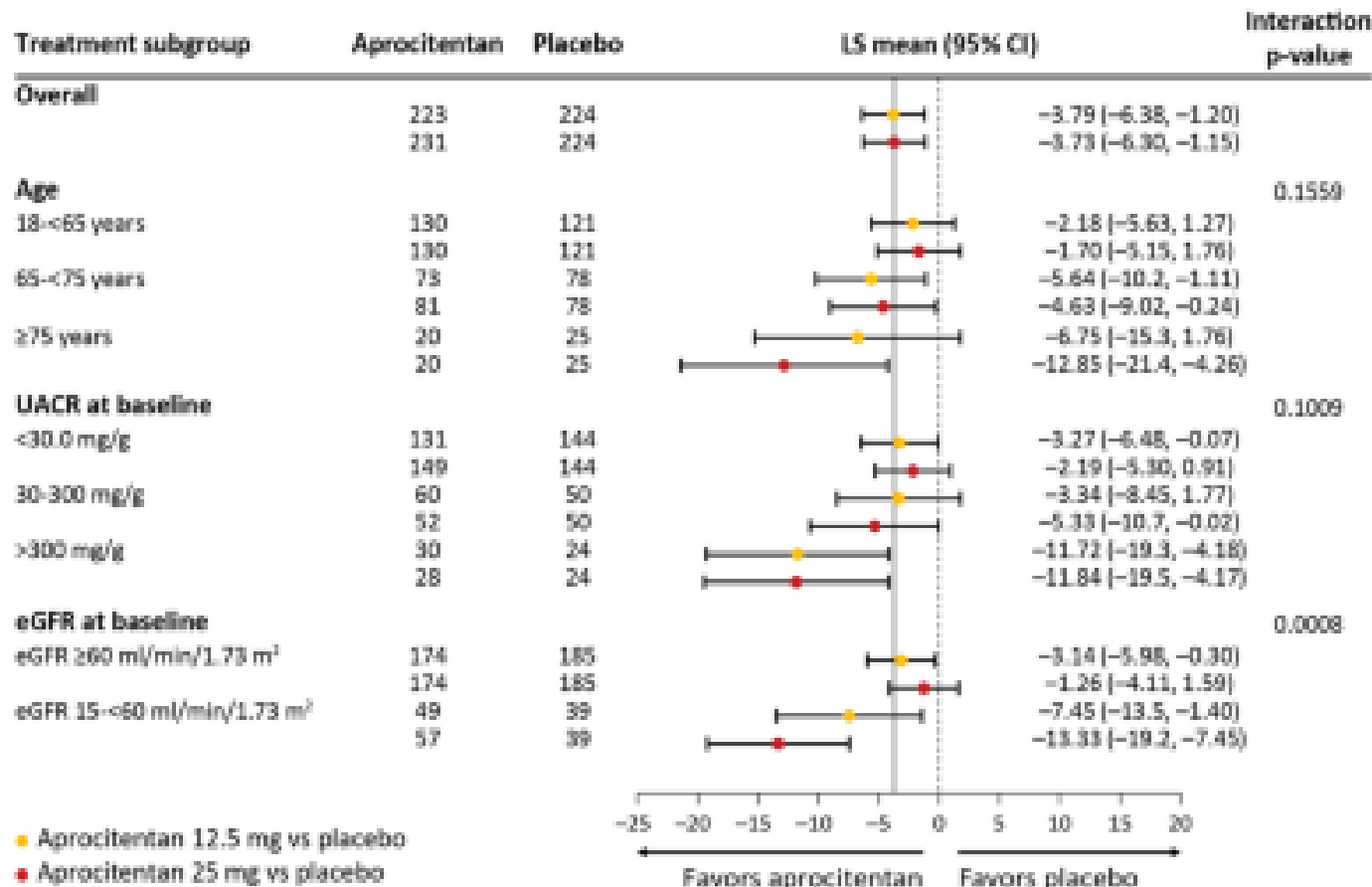
Bars are standard error of the mean.

*p=0.003. †p=0.0002. **p<0.0001 (for comparison with placebo). No correction for multiplicity was applied.



3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

Phân tích dưới nhóm cho thấy aprocitentan hiệu quả ở BN trên 75 tuổi, có UACR > 300 mg/g và eGFR < 60 ml/phút/1,73 m²



4. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

19/3/2024 FDA phê duyệt **aproцитentan** (TRYVIO™) để điều trị tăng huyết áp kháng trị

March 19, 2024

FDA Approves Aproцитentan (TRYVIO) for Hypertension Not Adequately Controlled with Other Agents

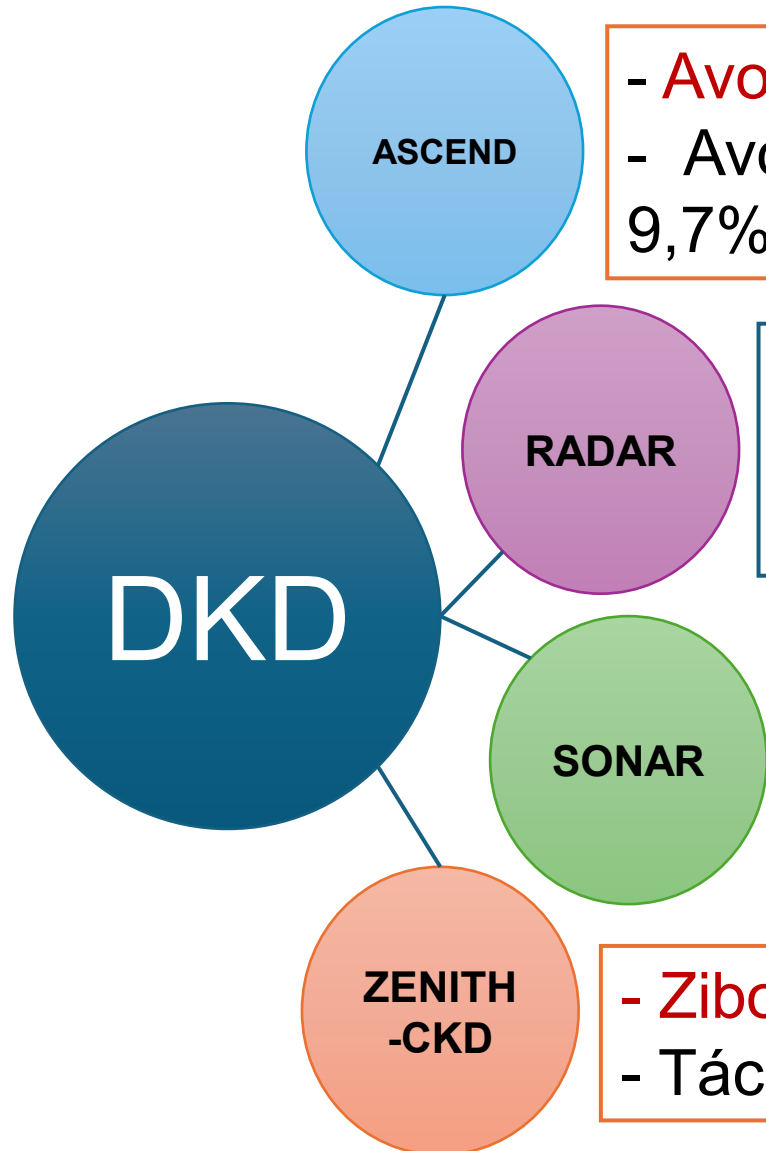
The FDA has approved aproцитentan oral tablet (TRYVIO) for use in combination with other antihypertensives in adult patients for the treatment of hypertension not adequately controlled on other drugs.

Aproцитentan is the **first endothelin receptor antagonist** for the treatment of hypertension which is the first new antihypertensive class to be approved in **nearly 4 decades**.

Aproцитentan has a **boxed warning for embryo-fetal toxicity** and is **contraindicated in pregnancy**. It will only be available through the TRYVIO REMS program.

3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

ERA TRONG DKD



- **Avosentan** 25/50mg hoặc giả dược
- Avosentan **giảm đáng kể ACR**: ↓44,3%, 49,3% so với 9,7%- Nhiều biến cố tim mạch: quá tải dịch, suy tim

- **Atrasentan** 0,75/1,25mg hoặc giả dược
- ACR giảm đáng kể: 35% và 38%
- Tác dụng phụ: quá tải dịch, tăng cân và giảm Hb

- **Atrasentan** → **giảm nguy cơ biến cố thận**
- Còn tác dụng phụ giữ nước và thiếu máu

- **Zibotentan + dapagliflozin** → **giảm ACR đáng kể**
- Tác dụng phụ giữ nước ít hơn

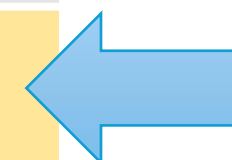
3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

ERA TRONG CKD

Is Zibotentan Safe and Efficacious in Retarding Chronic Kidney Disease Progression? (ZENITH-CKD)



	Randomized into three groups 2:1:2	All were on Dapagliflozin 10 mg		
		Zibotentan 1.5 mg	Zibotentan 0.25 mg	Placebo
Number of patients		179	91	177
% Mean change in UACR (baseline to 12 weeks)		-52.5% (-59 to -44.9) (P<0.0001)	-47.7% (-55.7 to -38.2) (P=0.0022)	-28.3% (-37.8 to -17.4) (ref)
Fluid retention events		18%	9%	8%



Conclusion: Zibotentan reduced albuminuria with an acceptable tolerability and safety profile in chronic kidney disease patients already receiving currently recommended therapy

Heerspink HJL et al, Lancet
2023
VA by
Dr Sabarinath S MD DM FASN
✕ @sabarivenus



3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

ERA TRONG IgAN

- Sparsentan: đối kháng thụ thể **endothelin và angiotensin** kép
- Nhiều nghiên cứu: **PROTECT**, *SPARTACUS*, *ALIGN* (đang diễn ra)
- Tháng **2/2023**, sparsentan đã được **FDA chấp thuận** trong điều trị bệnh thận IgA để làm giảm protein niệu

[Home](#) > [Drugs](#) > [Article](#)

Sparsentan: First Approval

AdisInsight Report | [Open access](#) | Published: 06 April 2023
Volume 83, pages 563–568, (2023) [Cite this article](#)



[Drugs](#)

3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

IgAN: PROTECT TRIAL



SPARSENTAN in IgA Nephropathy. Does it PROTECT?

A prespecified interim analysis



#NephJC

COHORT	METHODS	RESULTS
<p>134 sites 18 countries</p> <p>404 Randomized</p> <p>Biopsy-proven primary IgAN</p> <p>Proteinuria >1 g/d despite max RAASi for 12 weeks</p> <p>eGFR > 30 ml/min</p>	<p>SPARSENTAN</p> <p>200 mg 2 Weeks</p> <p>400 mg Week 2-110</p> <p>IRBESARTAN</p> <p>150 mg 2 Weeks</p> <p>300 mg Week 2-110</p> <p>Interim analysis at Week 36</p>	<p>-49.8%</p> <p>88% 14% 14% 4%</p> <p>least sq mean % change in uPCR</p> <p>Adverse Events</p> <p>Edema</p> <p>BP ↓</p> <p>AKI</p> <p>-15.1%</p> <p>78% 9% 6% 1%</p> <p>Least sq mean ratio 0.59 [95% CI 0.5, 0.69]</p>

Conclusion: Once-daily treatment with sparsentan produced meaningful reduction in proteinuria compared with irbesartan in adults with IgA nephropathy. Safety of sparsentan was similar to irbesartan.

Heerspink HJ et al. The Lancet. 2023 Apr 1.

VA by Saumya Vishnoi @nephvishnoi



3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

ERA TRONG IgAN

KDIGO 2025: **Recommendation 1.4.4.2:** We suggest that patients who are at risk of progressive loss of kidney function with IgAN be treated with **sparsentan**

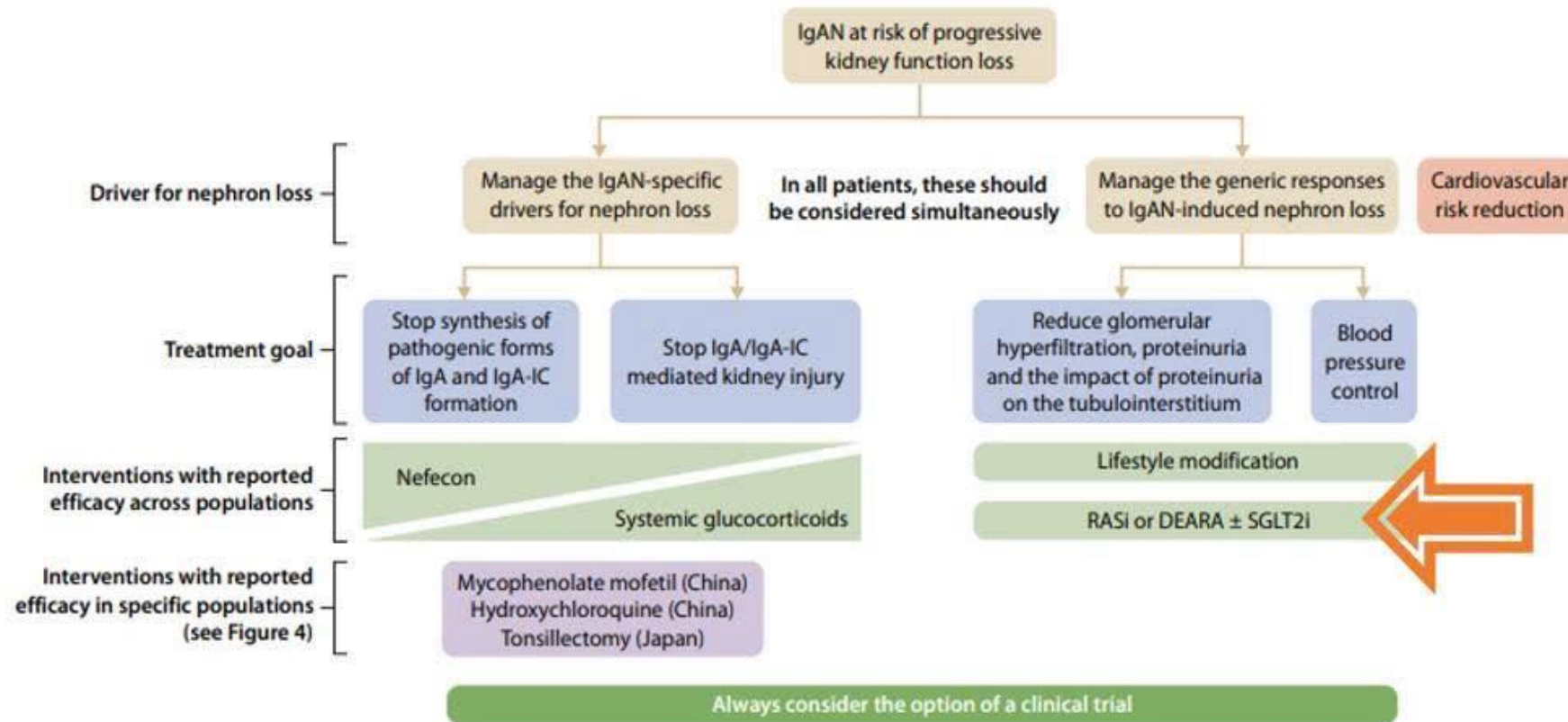


Figure 3 | Treatment targets in immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and the positioning of drugs included in this guideline.

3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

ERA TRONG FSGS

FSGS

DUET

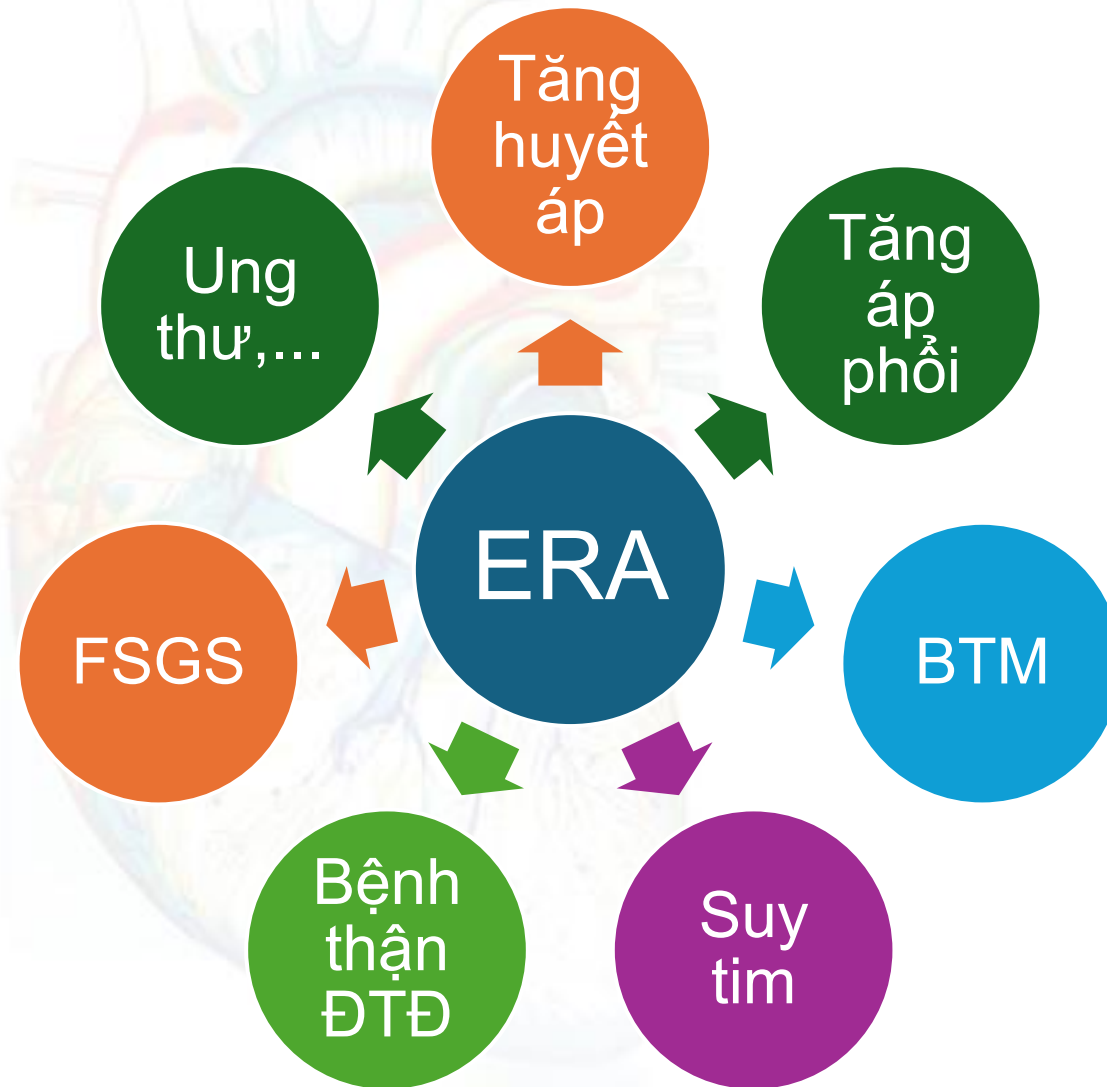
- **Sparsentan** so với irbesartan
- KQ: sparsentan **giảm protein niệu**, duy trì tốt sau 4,6 năm theo dõi
- Tác dụng phụ: nhức đầu, phù ngoại biên, nhiễm trùng đường hô hấp trên, tăng kali máu và hạ huyết áp, **giảm tỷ lệ tử năm thứ 2**

DUPLEX

- **Sparsentan** so với irbesartan
- KQ: tuần 36: **giảm protein niệu 42,0%** ở nhóm sparsentan và 26,0% ở nhóm irbesartan. Không có sự khác biệt về mức giảm eGFR giữa 2 nhóm
- Hồ sơ **an toàn tương đương** với irbesartan

3. ỨNG DỤNG CỦA ET-1 TRONG THA-BTM

ỨNG DỤNG TRONG
NHIỀU BỆNH LÝ KHÁC



KẾT LUẬN

- **ET-1: co mạch mạnh** tham gia vào nhiều quá trình sinh lý quan trọng của cơ thể, liên quan nhiều cơ chế THA, đặc biệt THA kháng trị, thúc đẩy viêm, phì đại và xơ hóa ở mạch máu và thận.
- **ERA**: một hướng đi đầy hứa hẹn, nhiều bằng chứng:
 - + **THA kháng trị**: apocitentan được khuyến cáo (**PRECISION trial**)
 - + Nhiều bệnh lý khác: **PROTECT** sử dụng sparsentan trong **IgAN**; **DUET, DUPLEX** sử dụng sparsentan ở **FSGS**; **SONAR, ZENITH-CKD** trong **DKD**,...
- Nhiều hướng NC mới: **kết hợp ERA với SGLT2i, ARB, MRA**,...
- **Lo ngại**: giá tiền, tác dụng phụ

An anatomical illustration of a human heart, showing the major blood vessels and the four chambers. The heart is rendered in a semi-transparent, light blue and yellow color scheme. The text "CHÂN THÀNH CẢM ƠN!" is overlaid in a bold, dark blue font across the center of the heart.

CHÂN THÀNH CẢM ƠN!