

Câu chuyện :
TÌM RA THUỐC HIF-PHI
TRONG ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU
BỆNH THẬN MẠN

Từ Cơ Chế Cảm Biến Oxy Đến Ứng Dụng Lâm Sàng

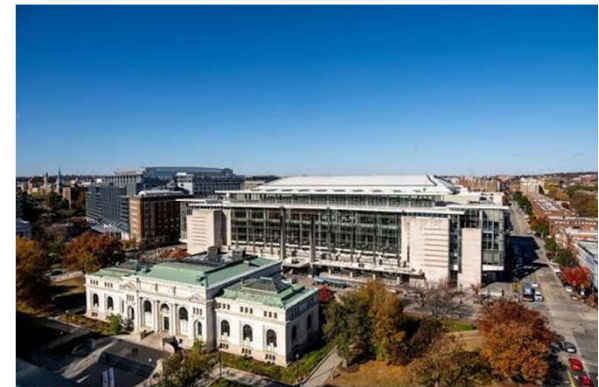
Bs Trương Đoàn Chí Trung

Phòng khám Nội Thận – Khu Kỹ thuật ban ngày



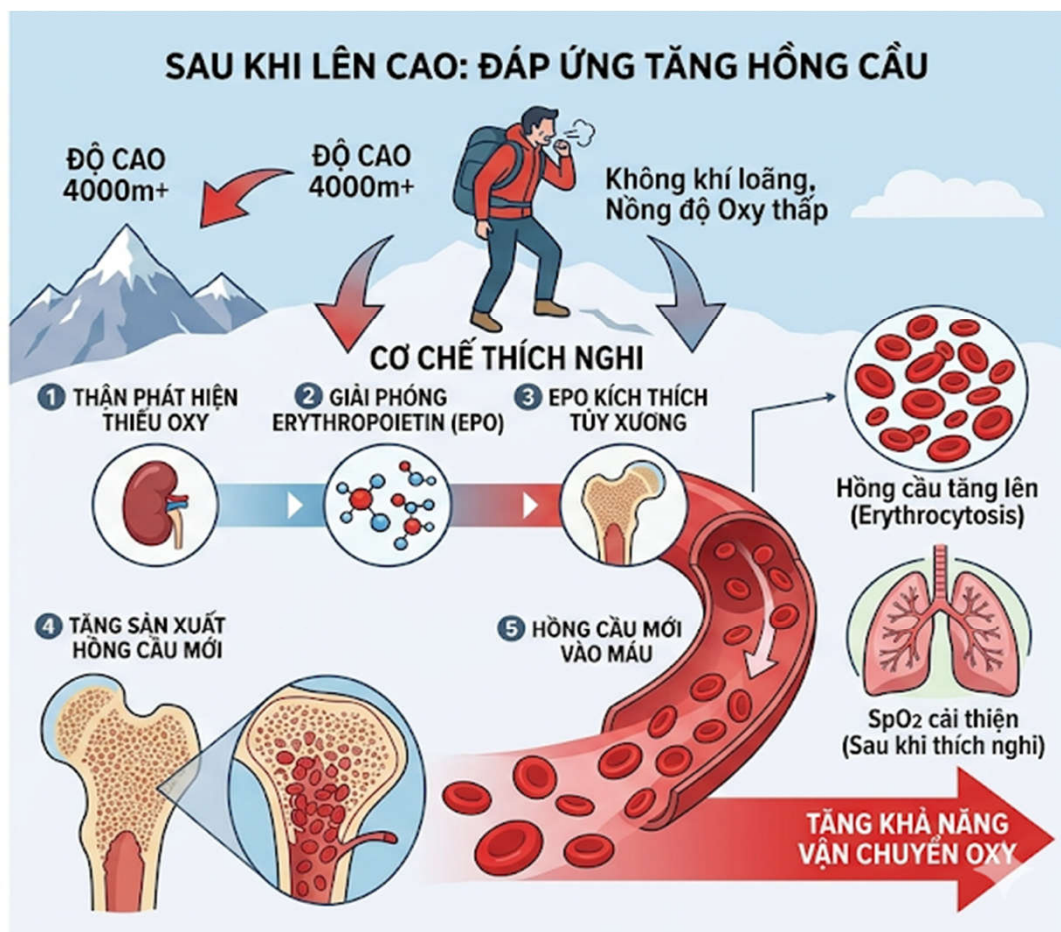
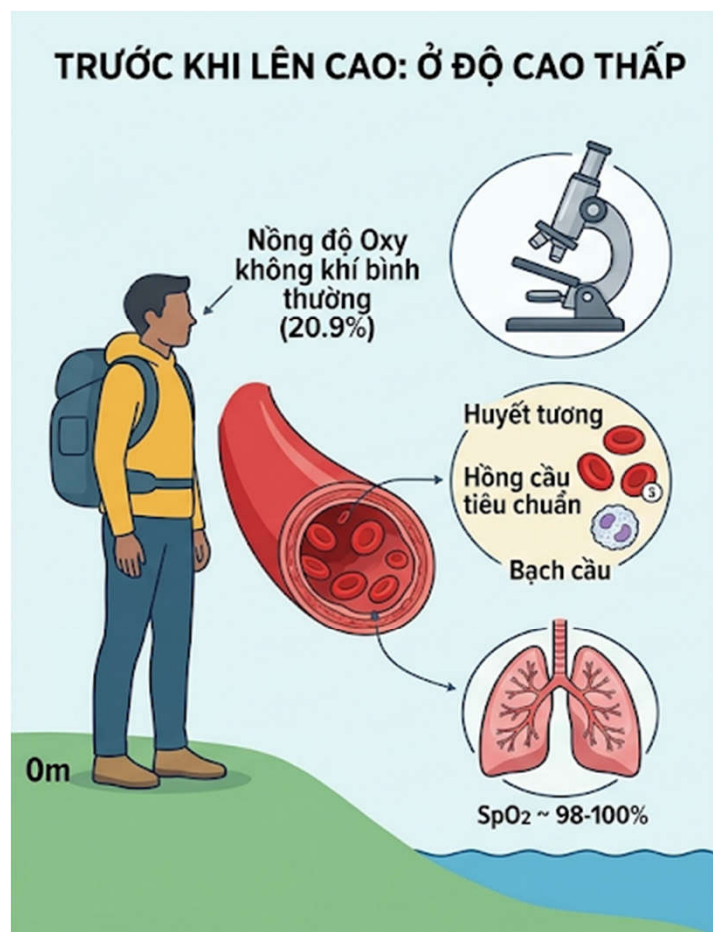
Sự kiện về HIF-PHi

- 08/11/2019 : tuần lễ thận học ASN 2019 tổ chức tại Hoa kỳ
- Sự kiện : công bố hiệu quả và an toàn tim mạch Roxadustat giai đoạn 3
- Kết quả trong điều trị thiếu máu /CKD:
 - Thuốc uống đầu tiên
 - Ổn định HIF
 - Hiệu quả điều trị thiếu máu
 - An toàn tim mạch





Hiện tượng “CẢM BIẾN OXY” → CƠ CHẾ tăng EPO ?





Những Nhà Khoa Học Tiên Phong : tìm ra HIF

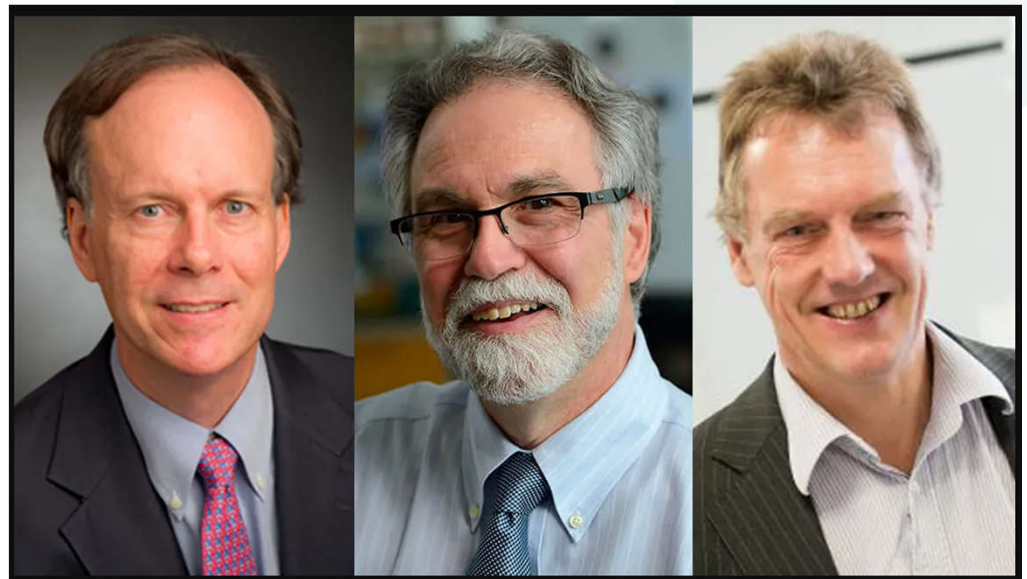
Gregg L. Semenza: Giáo sư tại Johns Hopkins, người phát hiện ra yếu tố HIF-1. (*Hypoxia-inducible factors* : HIF tác động nhiều gen dịch mã mRNA → EPO, DMT1, Dcysβ, transferrin, HAMP (ức chế)...)

Sir Peter J. Ratcliffe: Giáo sư tại Oxford, khám phá cơ chế bảo tồn của HIF.

William G. Kaelin Jr.: Giáo sư tại Đại học Harvard, tập trung vào protein VHL.

Cùng nhận giải Nobel 2019 :

khám phá "*Cách tế bào cảm nhận và thích nghi với tình trạng oxy.*"



William G. Kaelin Jr.

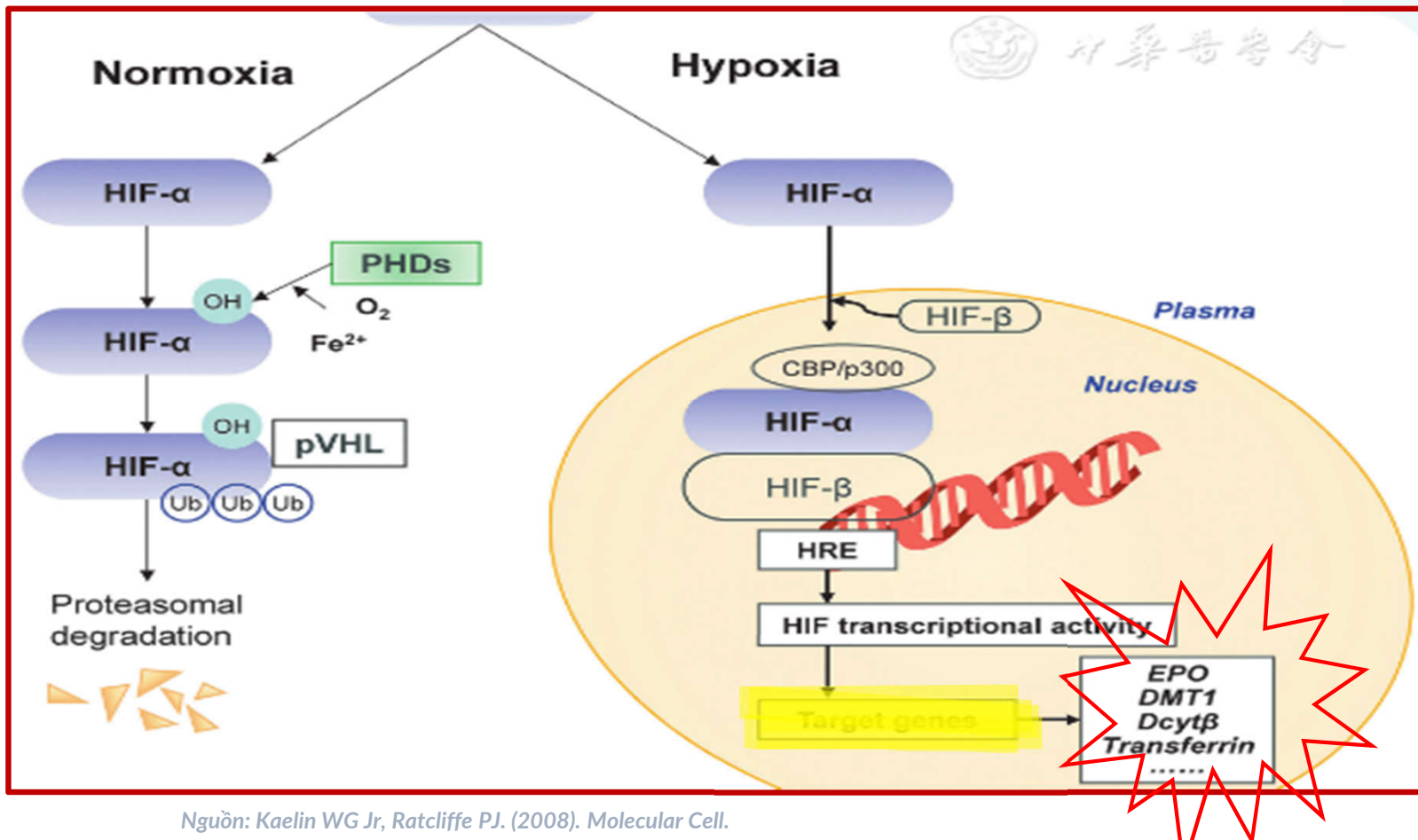
Gregg L. Semenza

Sir Peter J. Ratcliffe



- HIF :Hypoxia-Inducible Factor
- PHDs: Enzyme prolyl hydroxylase
- pVHL : protein Von Hippel Lindau
- HRE: Hypoxia response element

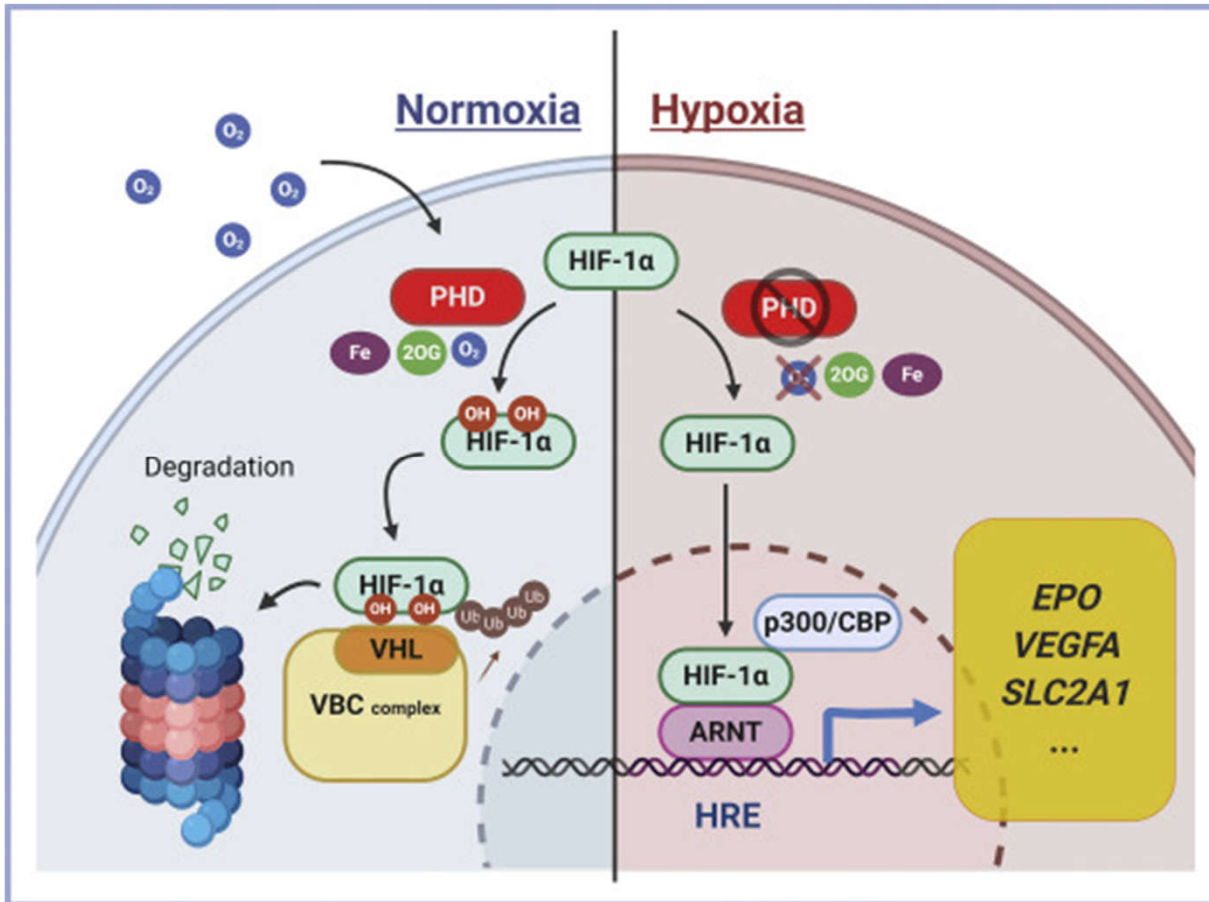
QUÁ TRÌNH CẢM BIẾN OXY TẾ BÀO



Nguồn: Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. (2008). Molecular Cell.

Sau này phát hiện ra :

HIF liên quan yếu tố tạo máu (EPO) , tăng sinh mạch máu(VEGFA) , chuyển hóa(SLC2A1→GLUT1)



Nghiên cứu các nhóm thuốc mới:

- Thuốc trị thiếu máu : Ổn định HIF -1α
- Thuốc ung thư : giảm hoạt động HIF -1α
- Thuốc tim mạch : Ổn định HIF -1α



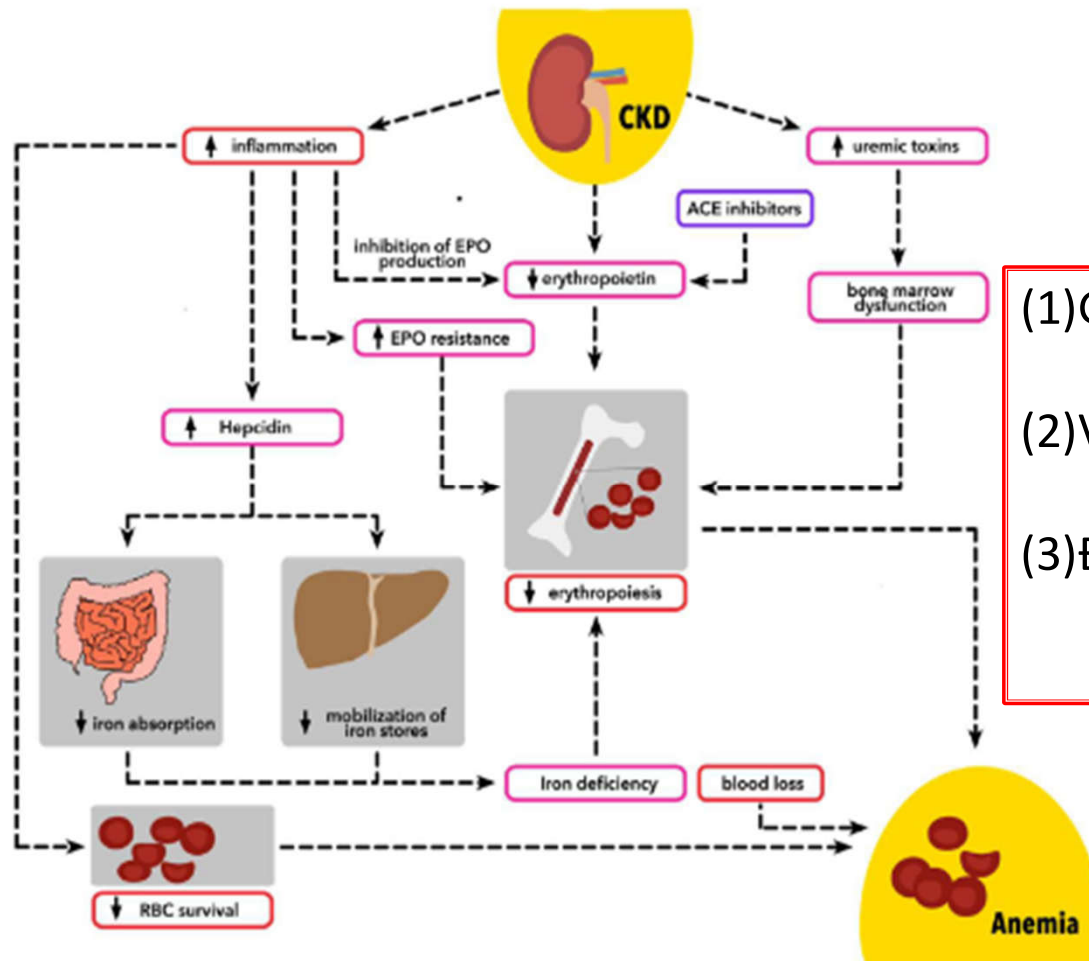
HIF-PHI Là Gì?

HIF-PHI (Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors)

- ☐ Là nhóm thuốc đường uống đầu tiên điều trị thiếu máu /CKD
- ☐ Mô phỏng phản ứng sinh lý đối với tình trạng thiếu oxy để sản sinh hồng cầu nội sinh.
- ☐ Ức chế men PHD
- ☐ Tác động toàn bộ “***quá trình chu chuyển sắt***”



Nhắc lại : Sinh bệnh học thiếu máu /CKD



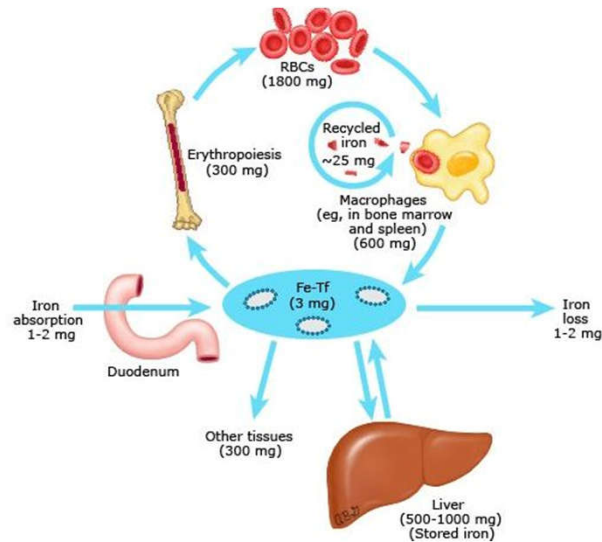
(1) Giảm tiết erythropoietin

(2) Viêm → thiếu sắt (vai trò của Hepcidin)

(3) Độc tố → rối loạn chức năng tủy

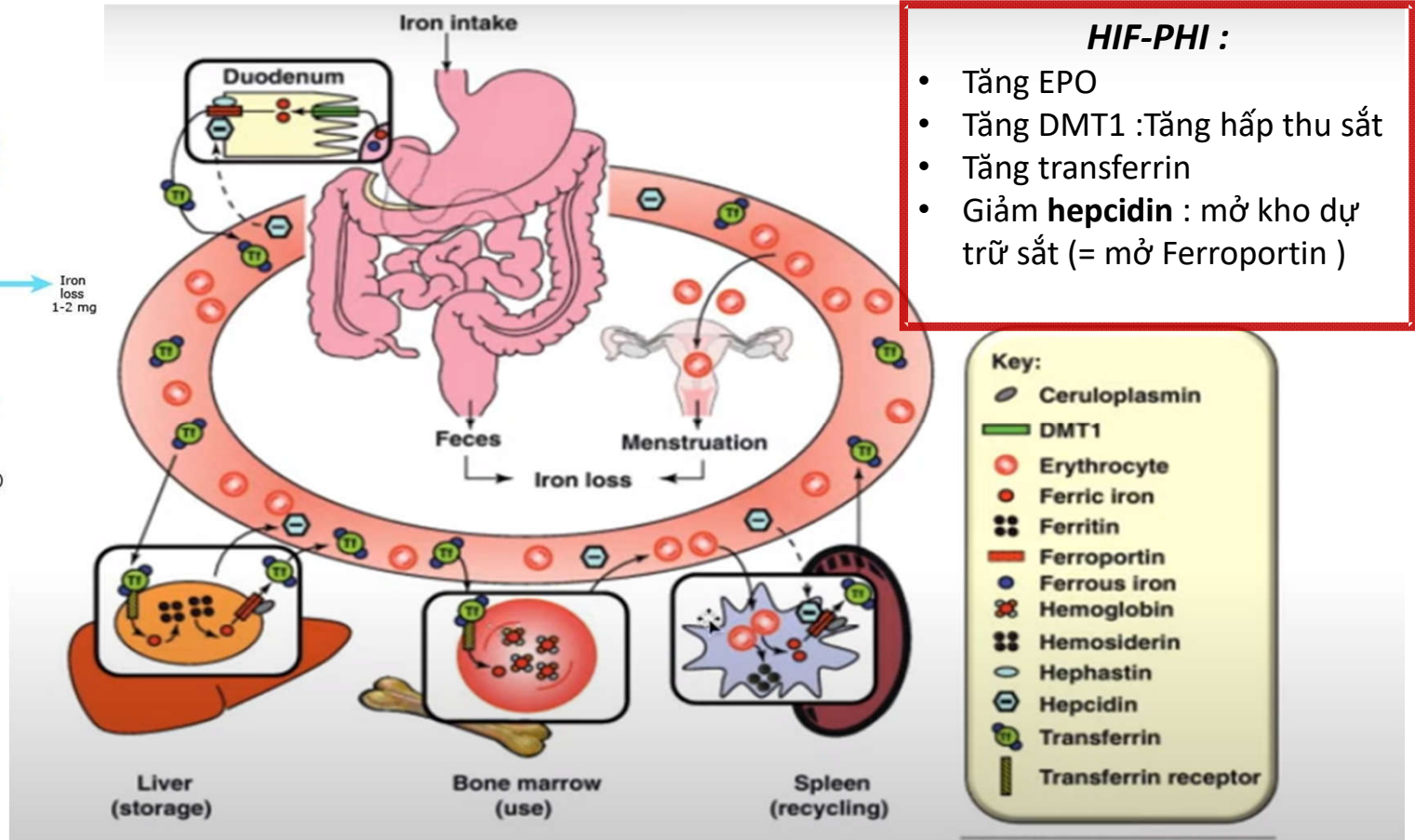


NHẮC LẠI CHU CHUYỂN SẮT → HIF-PHI tác động “toàn bộ chu chuyển sắt”



Nhận xét:

- Chỉ hấp thu ít tá tràng, khó hấp thu khi CKD
- Kho dự trữ sắt không phóng thích vào máu khi CKD (tăng hepcidin)



HIF-PHI :

- Tăng EPO
- Tăng DMT1 :Tăng hấp thu sắt
- Tăng transferrin
- Giảm **hepcidin** : mở kho dự trữ sắt (= mở Ferroportin)

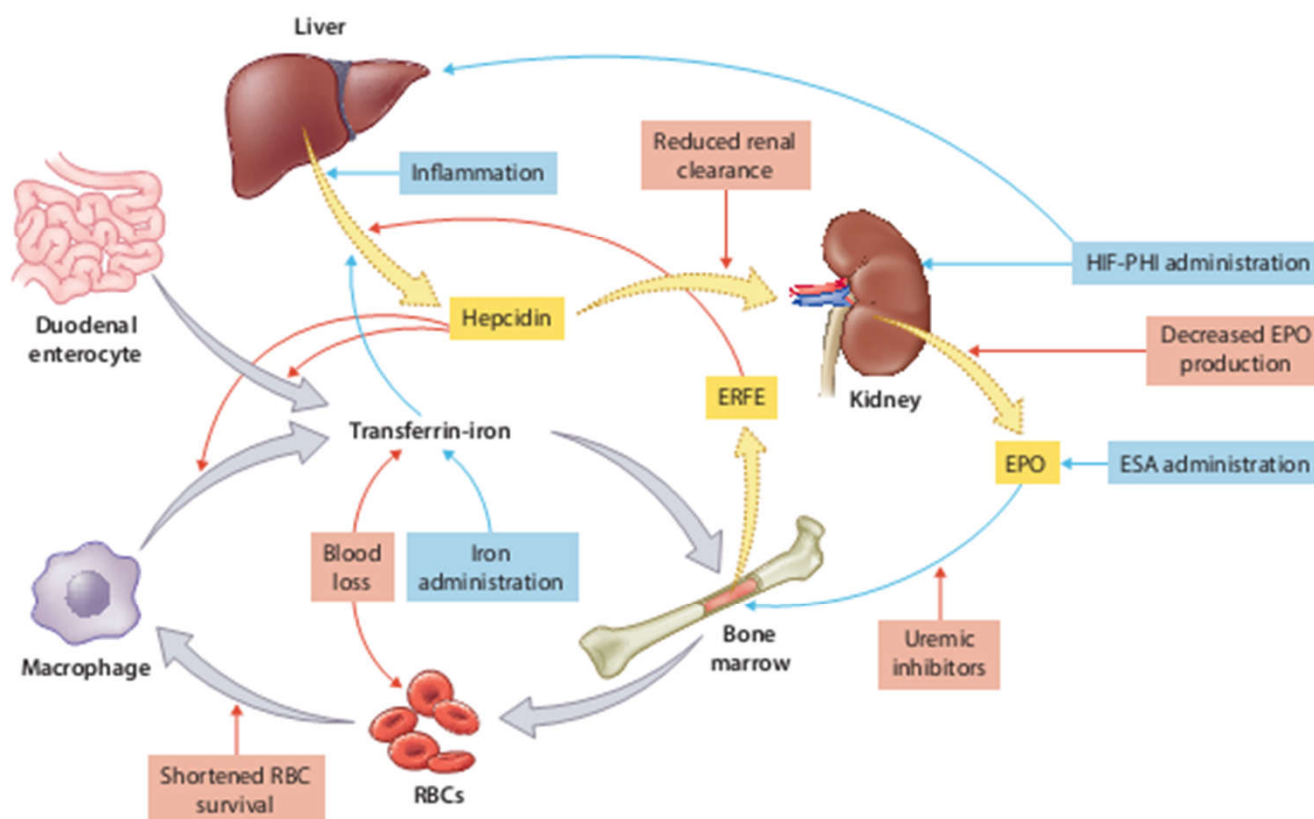


Figure 2 | Mechanisms underlying anemia of chronic kidney disease. The red color arrows indicate inhibitory effects, and the blue arrows indicate stimulatory effects. EPO, erythropoietin; ERFE, erythroferrone; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; HIF-PHI, hypoxia-inducible factor–prolyl hydroxylase inhibitor; RBC, red blood cell. Modified from Babitt and Lin.²⁹

Những bất lợi sắt , ESA

Sắt :

- Đường uống :
 - rối loạn tiêu hóa : khó uống
 - tương tác : PPI ,antacid,...
 - Kháng hấp thu : Heparin cao
 - Chậm
- Tiêm truyền :
 - Phản vệ
 - Quá tải : tổn thương mạch máu , gan , tim , tụy,...
 - Tăng nhiễm trùng

ESA

- Tiêm ;
- Bảo quản lạnh
- Huyết khối /đột quỵ : Hb >12-13g/L
- Tắc AVF
- Kháng thể chống EPO : hiếm



| Ưu Điểm Vượt Trội Của HIF-PHI

- ✓ **Đường uống tiện dụng:** Thay thế hoàn toàn thuốc tiêm ESA truyền thống, tăng tuân thủ điều trị.
- ✓ **Nồng độ EPO sinh lý:** Tránh các đỉnh nồng độ EPO quá cao, giảm nguy cơ huyết khối và tim mạch.
- ✓ **Cải thiện chuyển hóa sắt:** Giảm Hepcidin giúp cơ thể hấp thu sắt tốt hơn từ ruột và giải phóng sắt dự trữ.
- ✓ **Hiệu quả trong viêm mạn:** Hoạt động tốt ngay cả trên bệnh nhân có tình trạng viêm cao (kháng ESA).



Lịch Sử Phát Triển & Cột Mốc HIF-PHI

1995 – 2001

Khám phá cơ chế phân tử HIF
và PHD.

2018 – 2019

Giải Nobel Y Sinh &
Roxadustat được duyệt tại TQ.

2021

EU phê duyệt Roxadustat cho
bệnh nhân CKD.

2023 – 2024

FDA phê duyệt thuốc cho bệnh
nhân lọc máu.



CÁC CHẾ PHẨM HIF- PHI CHÍNH HIỆN NAY



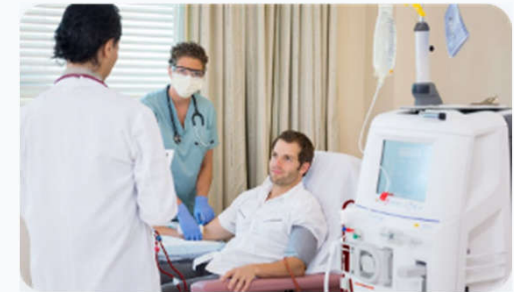
Roxadustat

Thế hệ đầu tiên. Dùng 3 lần/tuần. Phổ biến tại Trung Quốc, Nhật, EU.



Daprodustat

Dùng 1 lần/ngày. Được FDA chấp thuận cho bệnh nhân lọc máu năm 2023.



Vadadustat

Dùng 1 lần/ngày. Được FDA chấp thuận vào tháng 3/2024 (Vafseo).

Tình trạng phê duyệt & Lưu hành tại Việt Nam

- Chủ yếu hiện nay vẫn nằm ở dạng **tổng quan lý thuyết**

- **Cập nhật guideline quốc tế**

- Các báo cáo chuyên đề tại các hội nghị Thận học - Lọc máu toàn quốc (VNDA).

→ bước tiếp cận và hoàn thiện các thủ tục đăng ký lưu hành chính thức tại thị trường Việt Nam.

Take home message

- HIF-PHi :

thuốc uống mới ; hứa hẹn , hiệu quả, an toàn điều trị thiếu máu ckd

- Ứng dụng khác HIF :

Trong điều trị ung thư , tim mạch , thiếu máu cơ tim ,suy tim.,,,



TRÂN TRỌNG CẢM ƠN !