

# ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP KHÁNG TRỊ: PHỐI HỢP THUỐC VÀ ĐIỀU TRỊ NGUYÊN NHÂN

**PGS. TS. Phạm Nguyễn Vinh**  
**Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch**  
**Đại học Y khoa Tân Tạo**  
**Bệnh viện Tim Tâm Đức**  
**Viện Tim Tp. HCM**

# Định nghĩa Tăng Huyết Áp kháng trị

- **JNC VIII, ESC 2013: không đạt mục tiêu huyết áp dù đã sử dụng 3 thuốc liều tối đa, trong đó có lợi tiểu**

# Tầm quan trọng của Tăng Huyết Áp kháng trị

- **Dữ kiện National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004 (USA):**
  - **58%** bệnh nhân THA điều trị đạt **< 140/90 mmHg**
  - **< 40%** bệnh nhân THA kèm ĐTĐ hoặc bệnh thận mạn đạt **< 130/ 80**
- **Châu Âu : đạt mục tiêu HA 19-40%**

TL: Sarafidis PA, Bakris GL. I . Am Coll cardiol 2008; 52: 1749- 1757

# Tiên lượng của bệnh nhân THA kháng trị

- Không có nghiên cứu riêng biệt
- Tuy nhiên, mức huyết áp liên quan trực tiếp
  - NMCT
  - Đột quỵ
  - Suy tim
  - Suy thận

# Quy trình điều trị THA kháng trị

Khởi đầu điều trị THA

Nếu HA tth  $\geq 20$  mmHg/ HA mục tiêu khởi đầu bằng thuốc phối hợp nhóm chống renin angiotensis (bao gồm lợi tiểu thiazide hoặc ức chế caki)

Kiểm tra lại sau 3-4 tuần

Nếu vẫn không đạt mục tiêu và đã dùng liều thuốc cao nhất dung nạp được

Kiểm tra HA tại nhà hoặc Holter HA 24 giờ. Loại trừ các chất có thể làm tăng HA và THA thứ cấp

Không

Có

Xem xét việc thêm **chen beta có tính dẫn mạch**. Sử dụng thuốc đôi kháng thụ thể aldesterone nếu béo phì hoặc ngưng thở khi ngủ

Xem xét thay đổi giờ uống thuốc. Nếu dạng **non-dipper**, uống thuốc vào tối **trước ngủ hoặc** sau ăn tối. Nếu cần thêm thuốc, xem xét sử dụng **chen beta có tính dẫn mạch** sử dụng thuốc **chen thụ thể aldosterone nếu** bệnh nhân béo phì hoặc hội chứng ngưng thở khi ngủ

Chưa đạt mục tiêu HA

Kiểm tra lại sau 3-4 tuần

Hội chẩn chuyên gia THA

TL: Sarafidis PA, Bakris GL. I. Am Coll cardiol 2008; 52: 1749- 1757

. Chen beta có tính dẫn mạch: carvedilol, nebivolol

# Tầm soát và điều trị Tăng huyết áp có nguyên nhân

# Bệnh nhu mô thận

- Nguyên nhân thường gặp nhất của THA thứ phát
- Siêu âm thận: đã thay thế chụp thận cản quang (UIV)
- Khảo sát nước tiểu, creatinine máu: bình thường, ít nghĩ đến THA do bệnh nhu mô thận

*TL: Mancina G et al. European Heart Journal June 11, 2007*

# THA do bệnh mạch máu thận

- Nguyên nhân thường gặp thứ 2 của THA thứ phát
- Siêu âm mạch máu thận +++
- Chỉ số kháng lực thận (RRI: renal resistive index) < 0,8: nong có hiệu quả?
- MRI mạch máu thận dùng gadolinium: ++++
- Chụp ĐM thận: tiêu chuẩn vàng
- Điều trị nội khoa là chính\*/ Hẹp động mạch thận do XVĐM
- Hẹp ĐM thận do loạn sản cơ sợi: Nong ĐM thận

*TL: Mancia G et al. European Heart Journal June 11, 2007*

*\* CHEP Guidelines 2015*

*RRI: peak systolic end diastolic velocity/peak systolic velocity*



# Các dấu hiệu lâm sàng gợi ý THA/hẹp ĐM thận

1. Khởi phát THA < 30t hoặc > 55t
2. THA kháng trị hoặc ác tính, tiến triển
3. Rối loạn chức năng thận không cắt nghĩa được
4. Tăng azote máu hoặc giảm chức năng thận khi điều trị thuốc UCMC hoặc chẹn thụ thể AG2
5. Phù phổi “giảm nhanh” (Flash pulmonary edema) một thận teo > 1,5 cm so với thận bên
6. Có bệnh nhiều nhánh ĐMV hoặc bệnh ĐM ngoại vi

# Các điểm mới trong 2015 CHEP guideline

1. Khảo sát huyết áp nên dùng HA kế điện tử
2. Chẩn đoán THA: phải dựa vào trị số huyết áp ngoài phòng khám (ABPM hoặc đo tại nhà)
3. Điều trị THA: toàn diện và bảo vệ mạch máu (aspirin, ngưng thuốc lá...)
4. Điều trị THA do hẹp ĐM thận nguyên nhân xơ vữa: chủ yếu nội khoa

# U tủy thượng thận (Pheochromocytoma)

- Hiếm, 0,2 – 0,4%/ tất cả các trường hợp THA
- Tần suất mới mắc hằng năm: 2 – 8/ 1 triệu dân
- Di truyền hoặc mắc phải
- Lâm sàng: có thể có cơn tăng huyết áp rất cao, ngoài cơn bình thường
- Đo metanephrines niệu hoặc catecholamines niệu: trắc nghiệm tầm soát
- Đo epinephrine hoặc nor-epinephrine máu
- Xác định vị trí bướu: MSCT (độ nhạy 98 – 100%), MRI (độ nhạy cao, độ đặc hiệu cao hơn MSCT)

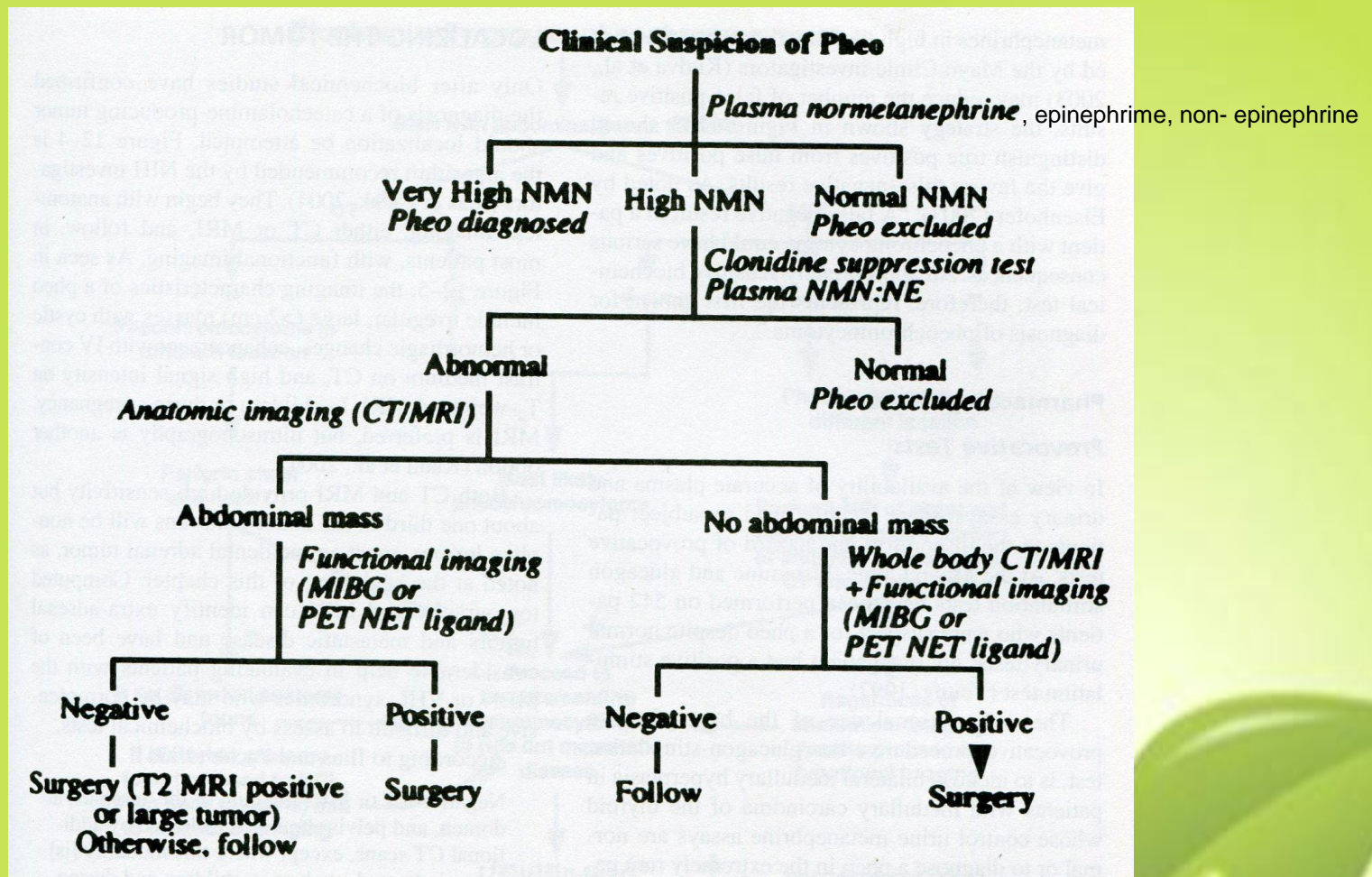
TL: -Mancia G et al. *European Heart Journal* June 11, 2007

-Klein I, *Braunwald's Heart Disease*, 2008, 8<sup>th</sup> ed, p 2033-2046

- *Braunwald's Heart Disease* 2015, 10<sup>th</sup> ed, p 1806



# Quy trình chẩn đoán pheochromocytoma



- TL: Kaplan MN. Kaplan's Clinical Hypertension, 9<sup>th</sup> ed, 2006, Lippincott Williams & Wilkins, p 369-403
- Braunwald's Heart Disease 2015, p 1806
- MIBG (I-metalodobenzylguanidine): khu trú tổn thương tiết catecholamine
- Clonidine suppression test: ức chế plasma norepinephrine > 50% THA tiên phát

# Điều trị THA do u tủy thượng thận

- Chẹn alpha, sau đó chẹn beta
- Labetalol
- Điều trị nội trước để chuẩn bị cho phẫu thuật
- Cần bảo đảm đủ dịch khi phẫu thuật

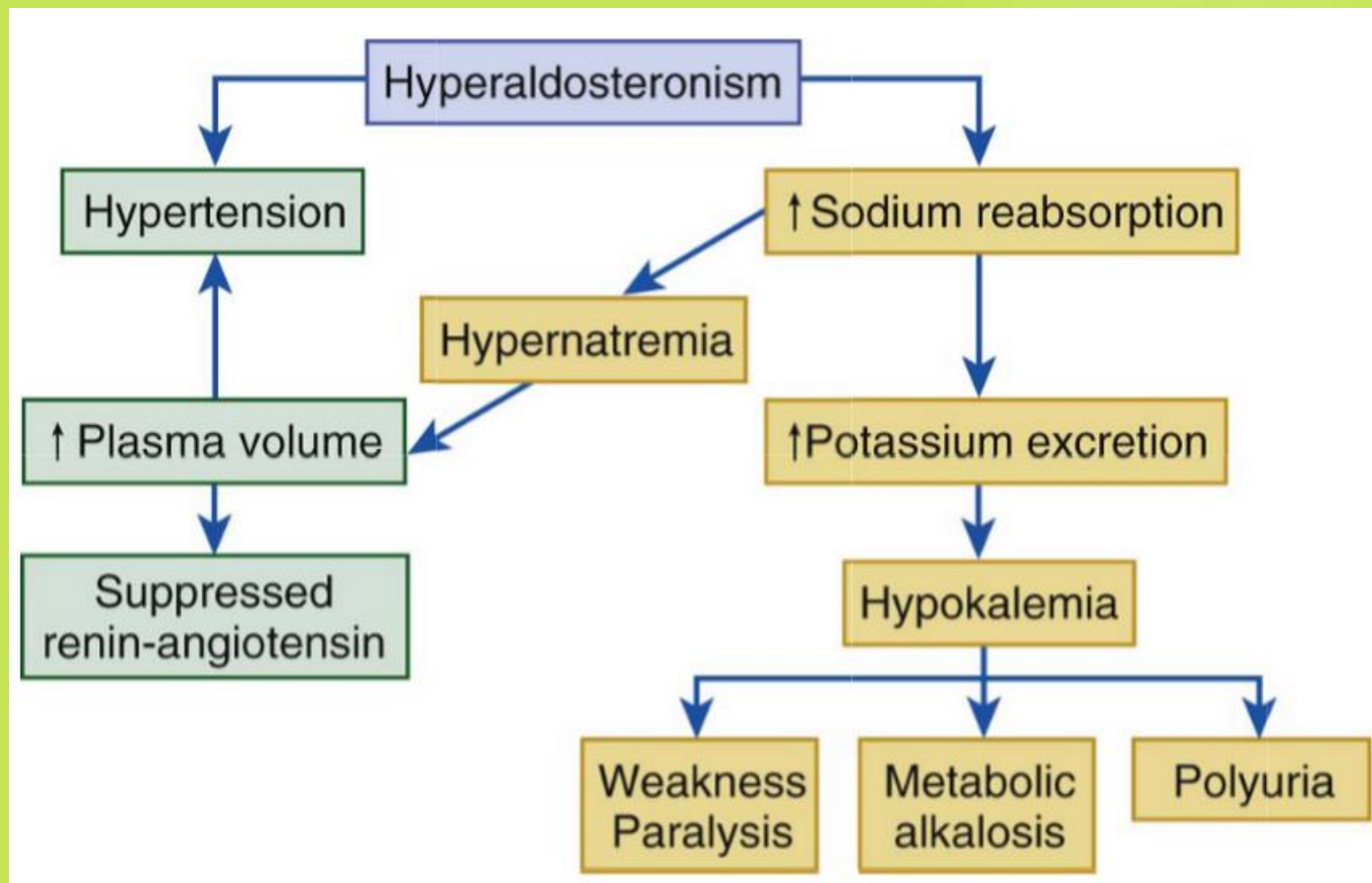
*TL: Braunwald's Heart Disease 2015, 10<sup>th</sup> ed, p 1806*



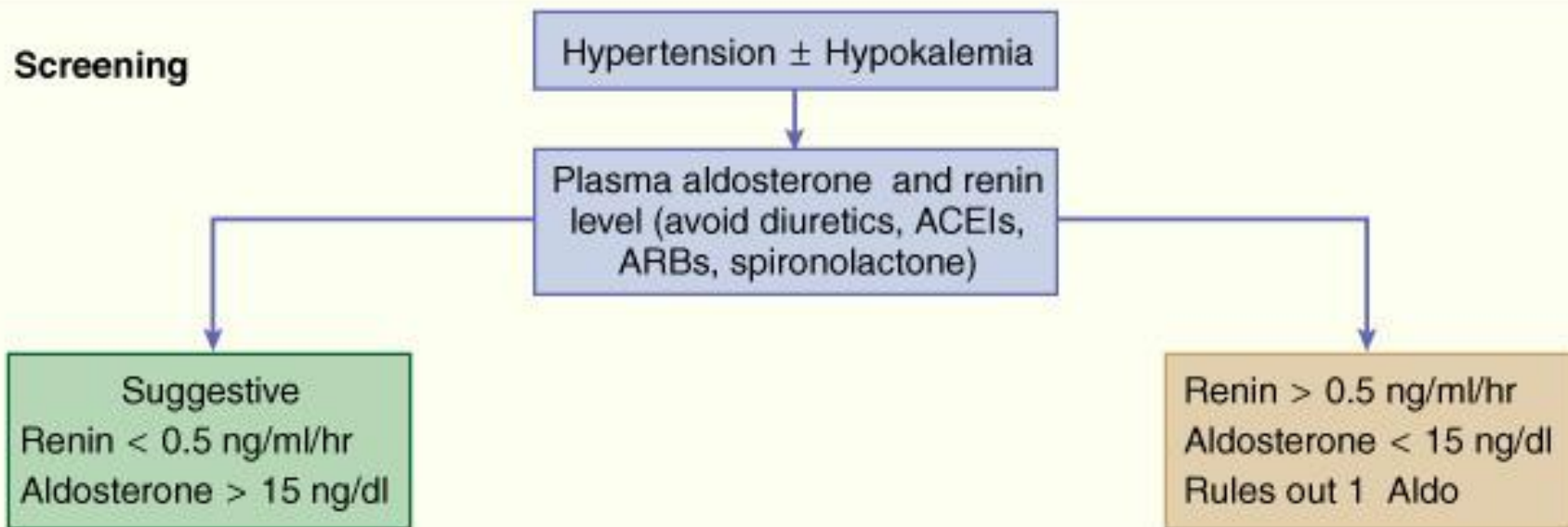
# Cường aldosterone nguyên phát

- **30% adenomas, 70% adrenal hyperplasia**
- **Hiếm: adrenal carcinoma, glucocorticoid remediable aldosteronism**
- **Có phối hợp cường aldosterone nguyên phát với u tủy thượng thận, cường tuyến cận giáp, acromegaly**
- **Dấu gợi ý:**
  - **Hạ kali máu tự nhiên**
  - **THA kháng trị: 20% THA kháng trị do cường aldosterone nguyên phát**

# Sinh lý bệnh của cường aldosterone nguyên phát



# Quy trình chẩn đoán THA do cường Aldosterone tiên phát



## Confirmation

Plasma aldosterone > 10 ng/dl after 2 liters normal saline over  
4-hr or 24-hr urine aldosterone on 4th day of salt loading >  
14 µg/d (10–12 g NaCl p.o. with 24-hr urine Na<sup>+</sup> > 200 mmol/d)

*TL : Kaplan NM. In Braunwald's Heart Disease, Saunders 2005, 7th ed, p. 980*

*TL: Braunwald's Heart Disease 2015, 10<sup>th</sup> ed, p 1806*



# Quy trình chẩn đoán THA do cường Aldosterone tiên phát

## Localization

Procedure

CT or MRI

Unilateral mass > 1 cm

Aldosterone-producing adenoma

Bilateral enlargement

Bilateral hyperplasia\*

If above are ambiguous, refer to experienced investigators for:

Adrenal venous sampling

Lateralize  
= APA

Equal  
= BAH

## Therapy

Unilateral adrenalectomy

Spirolactone, eplerenone, or amiloride + thiazide

\*Consider glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism in young patients with family history of aldosteronism; confirm by genetic testing.

# Chẩn đoán THA do hội chứng Cushing

- **Overnight dexamethasone suppression test (DST)**
- **Free cortisol và creatinine/nước tiểu 24 giờ**
- **DST : uống 1mg dexamethasone vào 11 giờ tối đo plasma cortisol vào 8 giờ sáng ; nồng độ cortisol <5microg/dL : loại trừ chẩn đoán Cushing**
- **Xác định bướu thượng thận (MSCT) và điều trị phẫu thuật**

# Vài điểm cần chú ý trong điều trị bằng thuốc THA kháng trị (1)

- Cơ thể tăng Hydrochlorothiazide từ 12,5 mg/ngày lên 50 mg/ngày (THA kháng trị thường có quá tải thể tích)
- Chlorthalidone liều 25 mg hạ huyết áp mạnh hơn Hydrochlorothiazide 50 mg
- Furosemide: cần ít nhất 2 lần/ngày
- Spironolactone hoặc eplerenone: hiệu quả cao với THA kháng trị trên người béo phì hoặc hội chứng ngưng thở khi ngủ

## Vài điểm cần chú ý trong điều trị bằng thuốc THA kháng trị (2)

- **Phối hợp thêm Nifedipine XL: hiệu quả cao giảm huyết áp**
- **Thuốc thứ tư: methyldopa, clonidine, rilmenidine, moxonidine**

TL: Sarafidis PA, Bakris GL. I . Am Coll cardiol 2008; 52: 1749- 1757

# KHUYẾN CÁO 2013 CỦA HỘI TIM MẠCH CHÂU ÂU/ HỘI THA CHÂU ÂU VỀ XỬ TRÍ BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP

## 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

**The Task Force for the management of arterial hypertension of the  
European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society  
of Cardiology (ESC)**

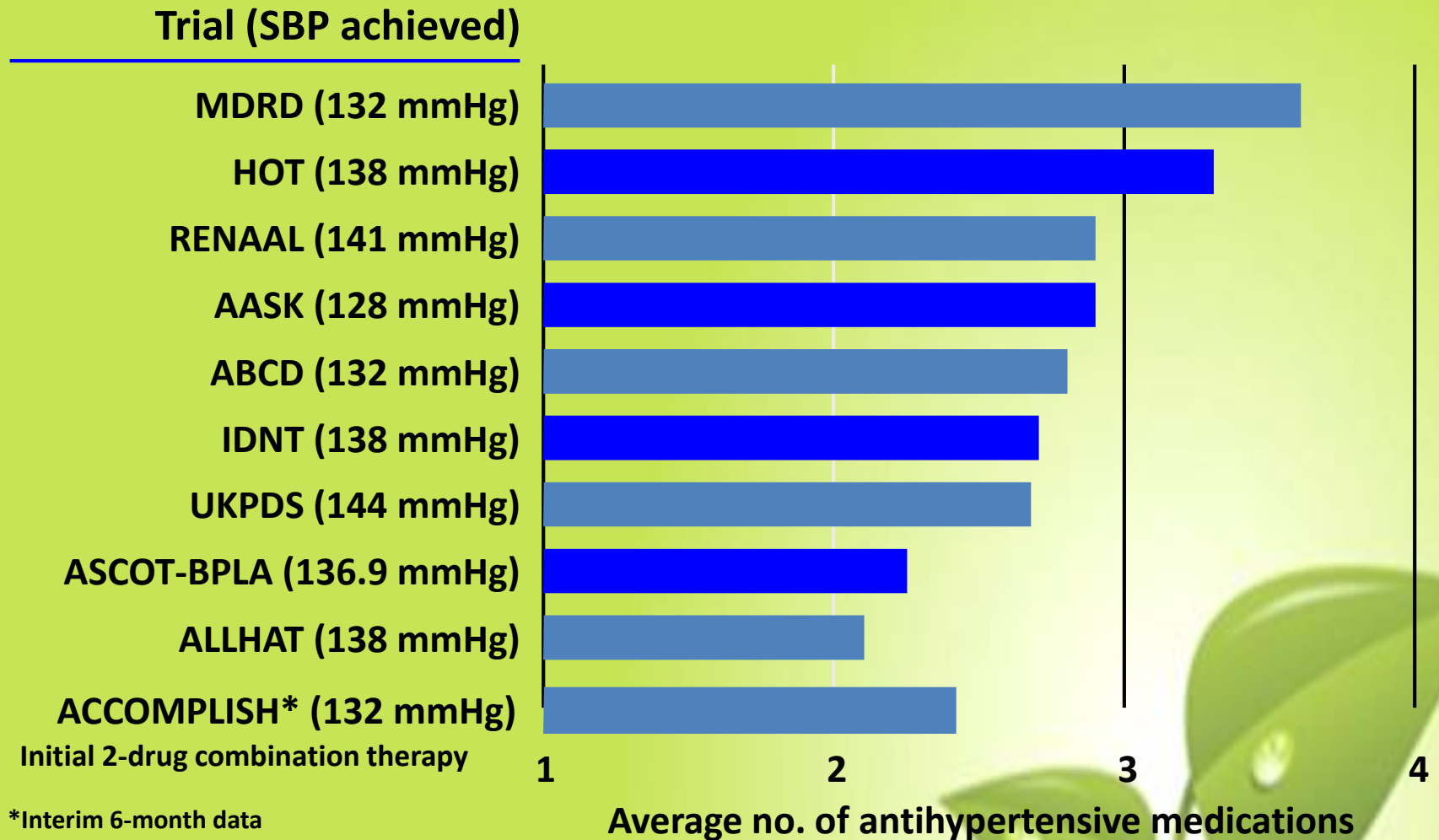
# Tăng huyết áp kháng trị/ khuyến cáo ESC 2013 (1)

Recommendations	Class	Level
In resistant hypertensive patients it is recommended that physicians <b>check</b> whether <b>the drugs</b> included in the existing multiple drug regimen have any BP lowering effect, and withdraw them if their effect is absent or minimal.	I	C
<b>Mineralocorticoid receptor antagonists</b> , amiloride, and the <b>alpha-1-blocker</b> doxazosin should be considered, if no contraindication exists.	IIa	B
In case of ineffectiveness of drug treatment <b>invasive procedures</b> such as renal denervation and baroreceptor stimulation may be considered.	IIb	C



# Tại sao cần phối hợp thuốc trong điều trị THA?

# Cần nhiều thuốc hạ áp phối hợp để đạt mục tiêu điều trị



\*Interim 6-month data

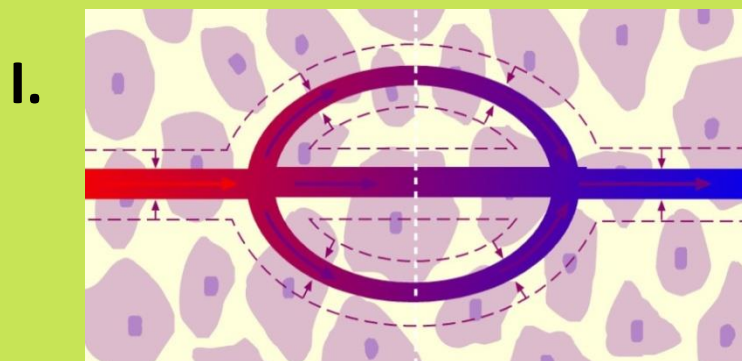




# Lợi điểm của điều trị đa cơ chế

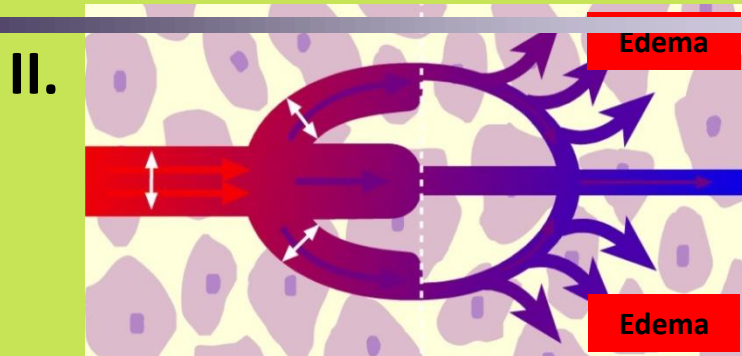
- Gia tăng hiệu quả hạ áp
- Giảm tác dụng phụ : phối hợp liều thấp
- Tăng tuân thủ (viên thuốc phối hợp)
- Giảm chi phí

# Hiệu quả phụ trợ của UCMC phối hợp ức chế calci : giảm phù do ức chế calci<sup>++</sup>



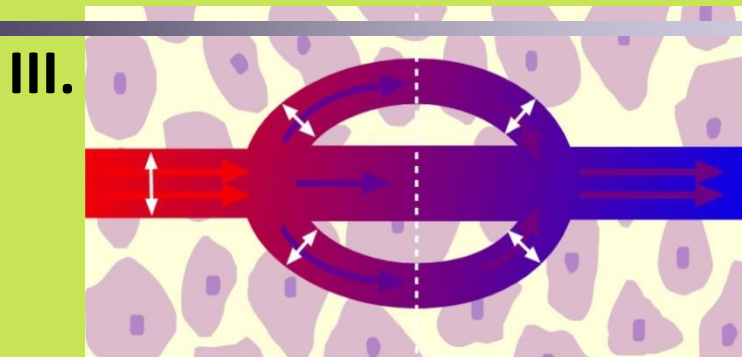
Arterial hypertension

- Constricted blood vessels, high resistance



CCBs

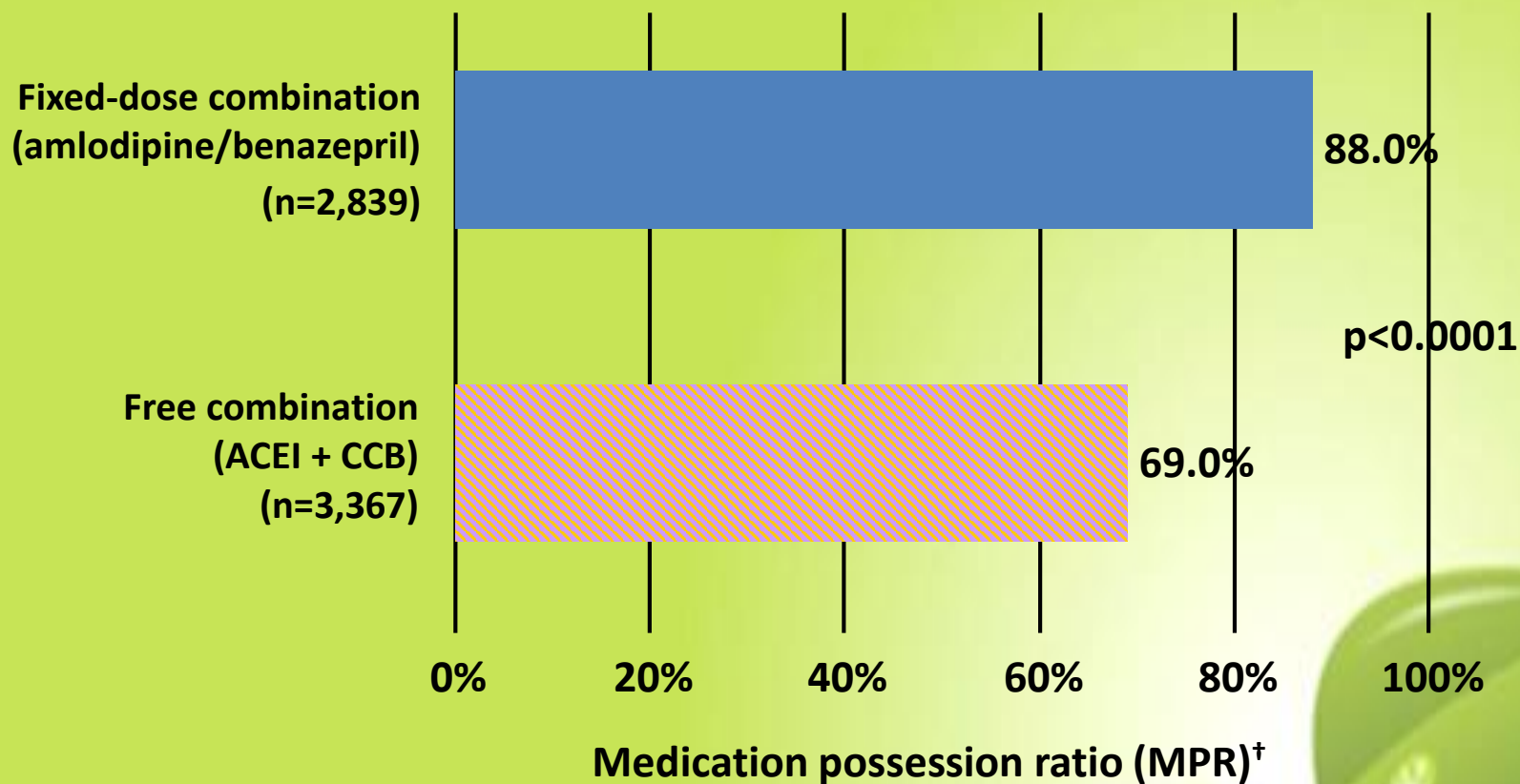
- BP reduction due to arterial vasodilation
- Tendency towards edema due to absent venodilation
- BP reduction stimulates RAS and increases angiotensin II level



CCBs + RAS inhibitors\*

- Blockade of RAS inhibits effects of angiotensin II, giving rise to additional BP reduction
- Additional venodilation by RAS inhibitors reduces edema

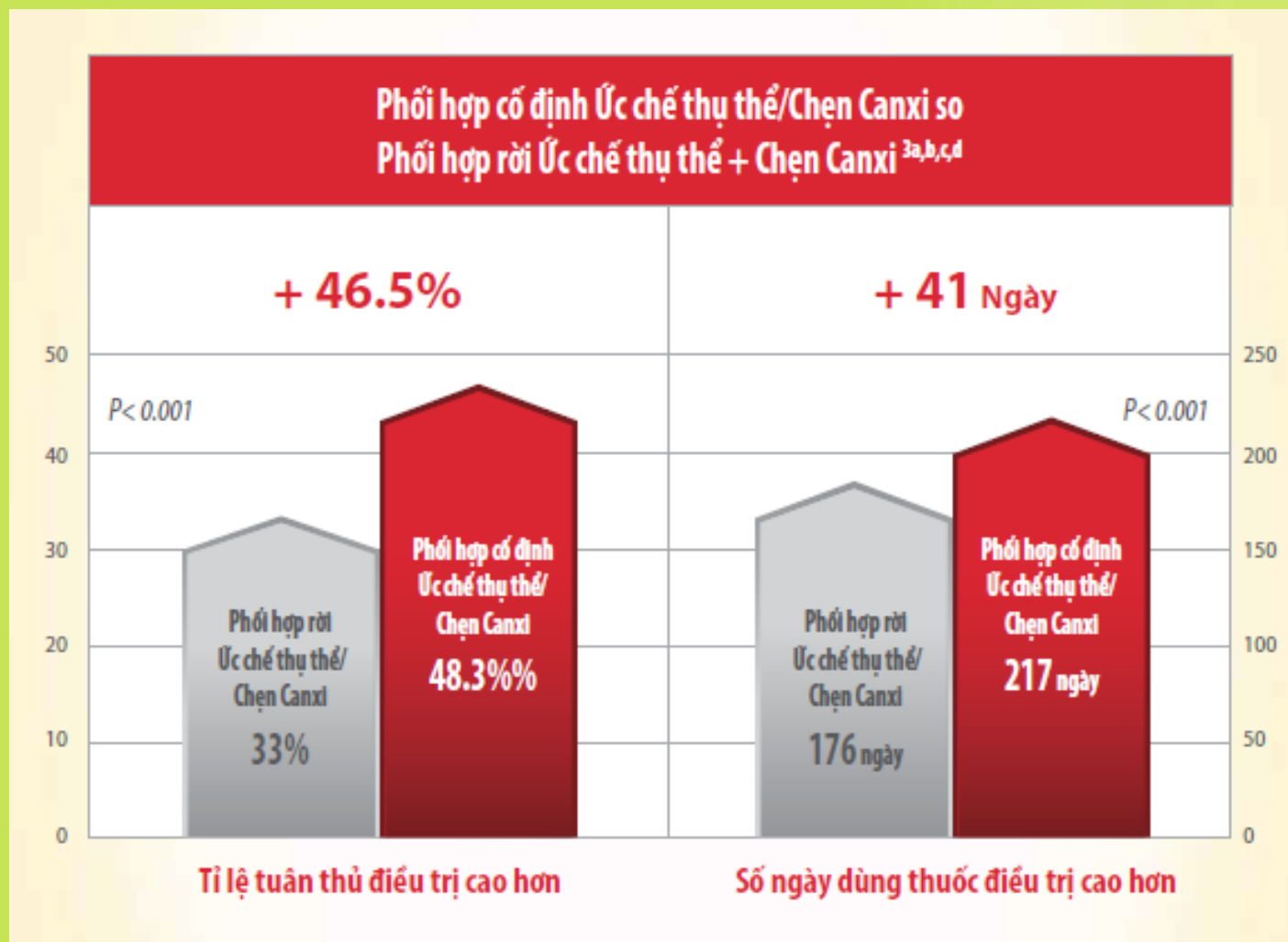
# Tăng tuân thủ điều trị phối hợp cố định 2 thuốc



†Defined as the total number of days of therapy for medication dispensed/365 days of study follow-up

# Phối hợp liều cố định (FDC) ARB/CCB

Giúp BN theo đuổi điều trị tốt hơn so với sử dụng phối hợp rời

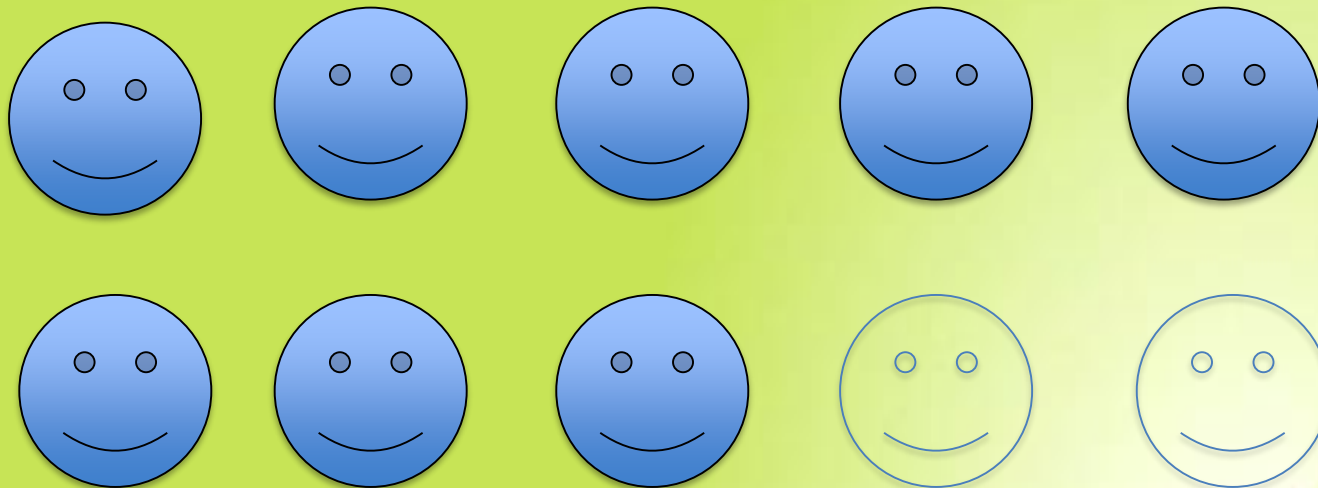


# Các kết hợp hiệu quả

- UCMC + lợi tiểu
- Chẹn thụ thể AT1 (ARB) + lợi tiểu
- UCMC + đối kháng calci
- Chẹn thụ thể AT1 (ARB) + đối kháng calci
- Phối hợp 3 thuốc:
  - Lợi tiểu + chẹn beta + đối kháng calci
  - Lợi tiểu + đối kháng calci + UCMC
  - Lợi tiểu + đối kháng calci + chẹn thụ thể AT1 (ARB)

# Khảo sát nguy cơ tim mạch toàn diện trên tất cả bệnh nhân THA

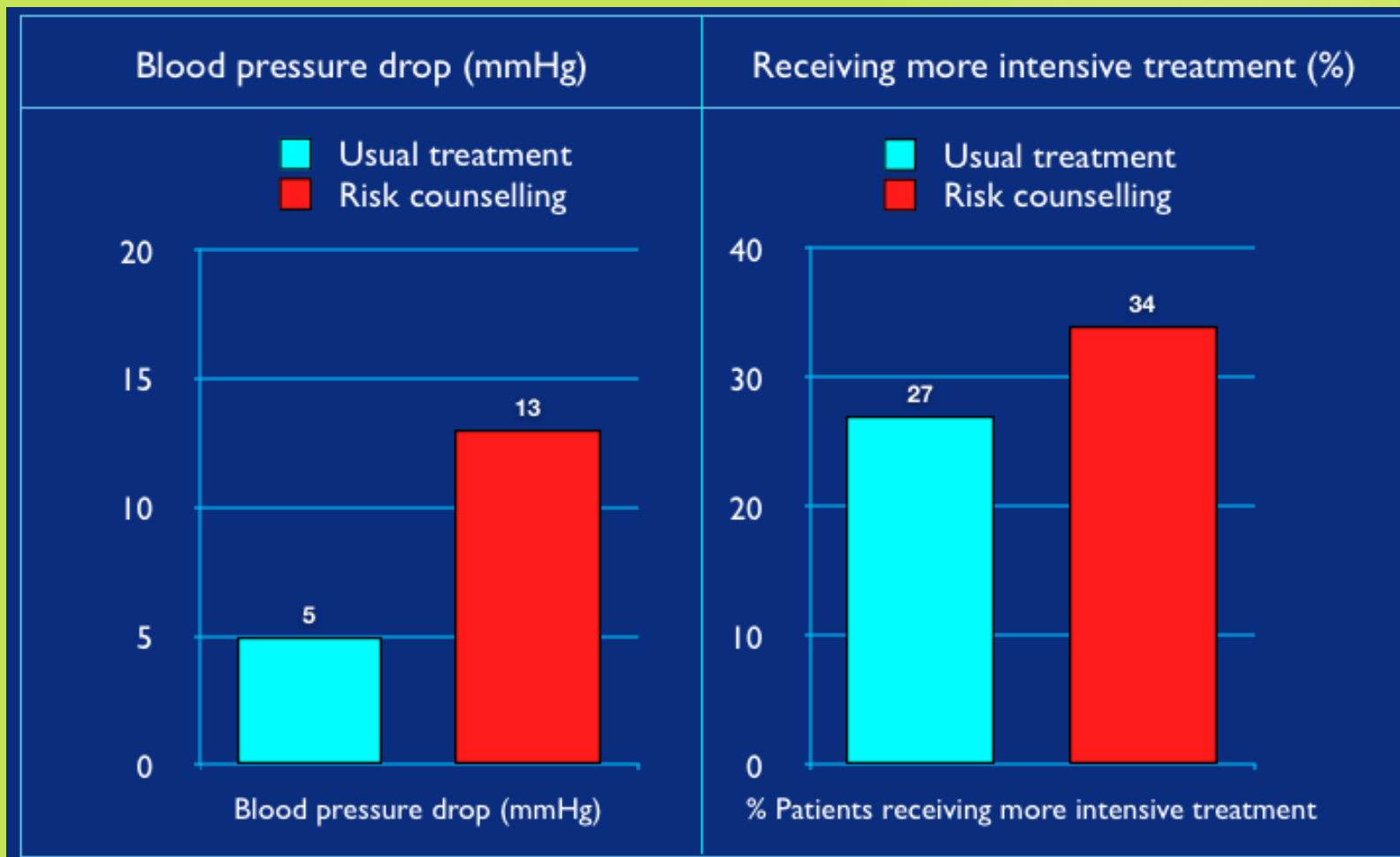
8 out of 10 hypertensive patients have at least 1 additional risk factor



↑ Risk factors = ↑ Global CV risk

Gee ME, Bienek A, McAlister FA, et al. Factors Associated With Lack of Awareness and Uncontrolled High Blood Pressure Among Canadian Adults With Hypertension. *Can J Cardiol.* 2012;28:375-382.

# Hiệu quả điều trị THA khi bàn luận với bệnh nhân về nguy cơ bệnh ĐMV





# Điều trị THA cần toàn diện, bao gồm bảo vệ mạch máu

*Statins are recommended in high risk hypertensive patients based on having established atherosclerotic disease or at least 3 of the following:*

- **Male**
- **55 y or older**
- **Smoking**
- **Type 2 Diabetes**
- **Total-C/HDL-C ratio of 6 or higher**
- **Premature Family History of CV disease**
- **Previous Stroke or TIA**
- **LVH**
- **ECG abnormalities**
- **Microalbuminuria or Proteinuria**
- **Peripheral Vascular Disease**



# Aspirin: bảo vệ mạch máu bệnh nhân THA

**Low dose ASA in hypertensive patients  $\geq 50$  years**

***Caution should be exercised if BP is not controlled.***

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.

## **Bảo vệ mạch máu: hướng dẫn mới 2015**

**Tobacco use status of all patients should be updated on a regular basis and health care providers should clearly advise patients to quit smoking.**

## **Bảo vệ mạch máu: hướng dẫn mới 2015**

**Advice in combination with pharmacotherapy (e.g., varenicline, bupropion, nicotine replacement therapy) should be offered to all smokers with a goal of smoking cessation.**

## **CHEP Recommendations 2015: *Therapy***

**Patients with hypertension attributable to atherosclerotic renal artery stenosis (RAS) should be primarily medically managed because renal angioplasty and stenting offer no benefits over optimal medical therapy alone.**

## **Nghiên cứu gộp dựa trên các nghiên cứu phân phổi ngẫu nhiên về hẹp động mạch thận**

- **Summary Estimates of CV Outcomes for Revascularization vs Medical Therapy:**
  - **Mortality: 14.0% vs 15.3% (P = 0.37)**
  - **Hospitalization for CHF: 9.4% vs 10.4% (P = 0.40)**
  - **Stroke: 4.1% vs 5.1% (P = 0.30)**
  - **Worse renal function: 15.3% vs 16.1% (P = 0.67).**

# Chỉ định điều trị tái lưu thông động mạch thận 2015

- **Ba chỉ định của đặt stent ĐM thận khi nghẽn do XVĐM có ý nghĩa:**
  1. **THA không kiểm soát được**
  2. **Chức năng thận giảm dần**
  3. **Phù hợp cấp/ cơn (flash pulmonary edema)**

# Có gì mới về THA trong Hội Nghị ACC 2016





***SHOULD ADULTS OVER AGE 60  
HAVE A HIGHER BP TARGET?***

**NOPE!!**

**Jackson T. Wright, Jr., MD, PhD, FACP, FASH**  
Emeritus Professor of Medicine  
Director, Clinical Hypertension Program



# Recent Hypertension Guideline Recommendations

Guideline	Evidence Review Methodology	BP Target in General Adult Population	BP Target in High CVD Risk Grps	BP Target in CKD and DM
JNC-7	Consensus (Graded)	<140/90 mmHg	<140/90 mmHg	<130/80 mmHg
ISHIB (2010)	Consensus	<135/85	<130/80	<130/80
AHA/ACC HTN in Elderly (2011)	Consensus	Age < 80: ≤140/90 Age ≥ 80: ≤140-145/90	(CHD only <130/80)	<130/80
NICE (2011)	Systematic Review	Age < 80: <140/90 Age ≥ 80: <150/90	Age < 80: <140/90 Age ≥ 80: <150/90	<140/90
NKF-KDOQI (2012)	Consensus (Graded)	<140/90	NR	<140/90
ESH/ESC (2013)	Consensus (Graded)	Age < 80: <140/90 Age ≥ 80: <150/90	Age < 80: <140/90 Age ≥ 80: <150/90	<140/90
ASH/ISH (2014)	Consensus	Age < 80: <140/90 Age ≥ 80: <150/90	Age < 80: <140/90 Age ≥ 80: <150/90	<140/90
JAMA 2014 HTN Guideline	Systematic Review	Age < 60: <140/90 Age ≥ 60: <150/90	Age < 60: <140/90 Age ≥ 60: <150/90	<140/90
VA/DOD 2014	Systematic Review	<150/90 (initiate meds at >160/90)	<150/90 (140/90 in CVA)	<150/85
CHEP (2015)	Consensus	Age < 80: <140/90 Age ≥ 80: <150/90	Age < 80: <140/90 Age ≥ 80: <150/90	<130/80

# Sprint Research Question

*Examine effect of more intensive high blood pressure treatment than is currently recommended*

**Randomized Controlled Trial**  
**Target Systolic BP**

*Intensive Treatment*  
*Goal SBP < 120 mm Hg*

*Standard Treatment*  
*Goal SBP < 140 mm Hg*

***SPRINT design details available at:***

- *ClinicalTrials.gov (NCT01206062)*
- *Ambrosius WT et al. Clin. Trials. 2014;11:532-546.*
- *Wright JT Jr et al. NEJM 2015; 373: 2103-2116*

# Pre- specified Subgroups of Special Interest

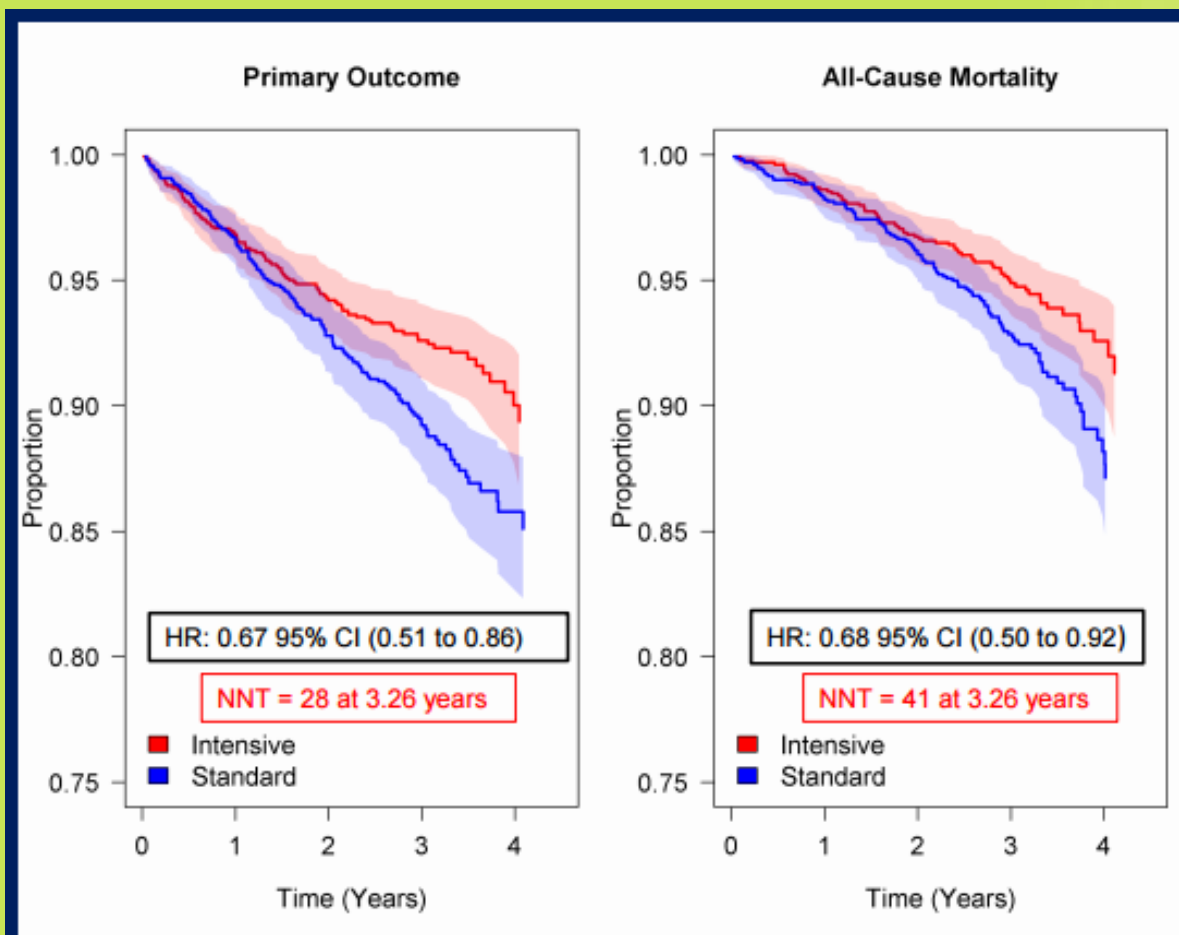
- *Age (<75 vs. ≥75 years)*
- *Gender (Men vs. Women)*
- *Race/ethnicity (African-American vs. Non African-American)*
- *CKD (eGFR <60 vs. ≥60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)*
- *CVD (CVD vs. no prior CVD)*
- *Level of BP (Baseline SBP tertiles: ≤132, 133 to 144, ≥145 mm Hg)*

# SPRINT Primary Outcome and its Components

## Event Rates and Hazard Ratios

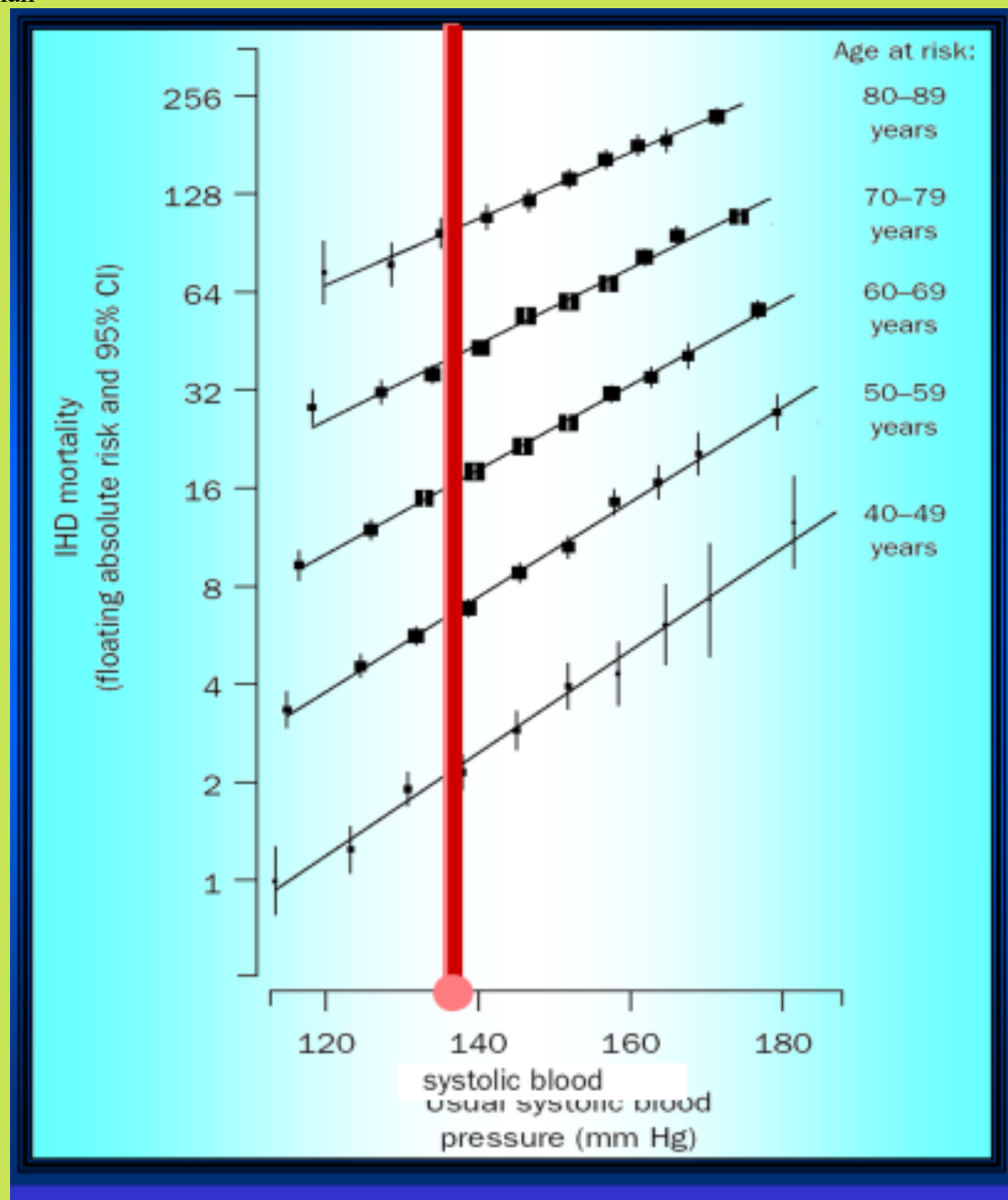
	<i>Intensive</i>		<i>Standard</i>		<i>HR (95% CI)</i>	<i>P value</i>
	<i>No. of Events</i>	<i>Rate, %/year</i>	<i>No. of Events</i>	<i>Rate, %/year</i>		
<b>Primary Outcome</b>	<b>243</b>	<b>1.65</b>	<b>319</b>	<b>2.19</b>	<b>0.75 (0.64, 0.89)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>All MI</i>	<i>97</i>	<i>0.65</i>	<i>116</i>	<i>0.78</i>	<i>0.83 (0.64, 1.09)</i>	<i>0.19</i>
<i>Non-MI ACS</i>	<i>40</i>	<i>0.27</i>	<i>40</i>	<i>0.27</i>	<i>1.00 (0.64, 1.55)</i>	<i>0.99</i>
<i>All Stroke</i>	<i>62</i>	<i>0.41</i>	<i>70</i>	<i>0.47</i>	<i>0.89 (0.63, 1.25)</i>	<i>0.50</i>
<i>All HF</i>	<i>62</i>	<i>0.41</i>	<i>100</i>	<i>0.67</i>	<i>0.62 (0.45, 0.84)</i>	<i>0.002</i>
<i>CVD Death</i>	<i>37</i>	<i>0.25</i>	<i>65</i>	<i>0.43</i>	<i>0.57 (0.38, 0.85)</i>	<i>0.005</i>
<b>Total Mortality</b>	<b>155</b>	<b>1.03</b>	<b>210</b>	<b>1.40</b>	<b>0.73 (0.60, 0.90)</b>	<b>0.003</b>

# Kaplan – Meier Survival Curves for SPRINT Primary Outcome and All- Cause Mortality in Participants 75 and older



Presented  
Gerontological Soc of Am  
Meeting, Nov, 2015

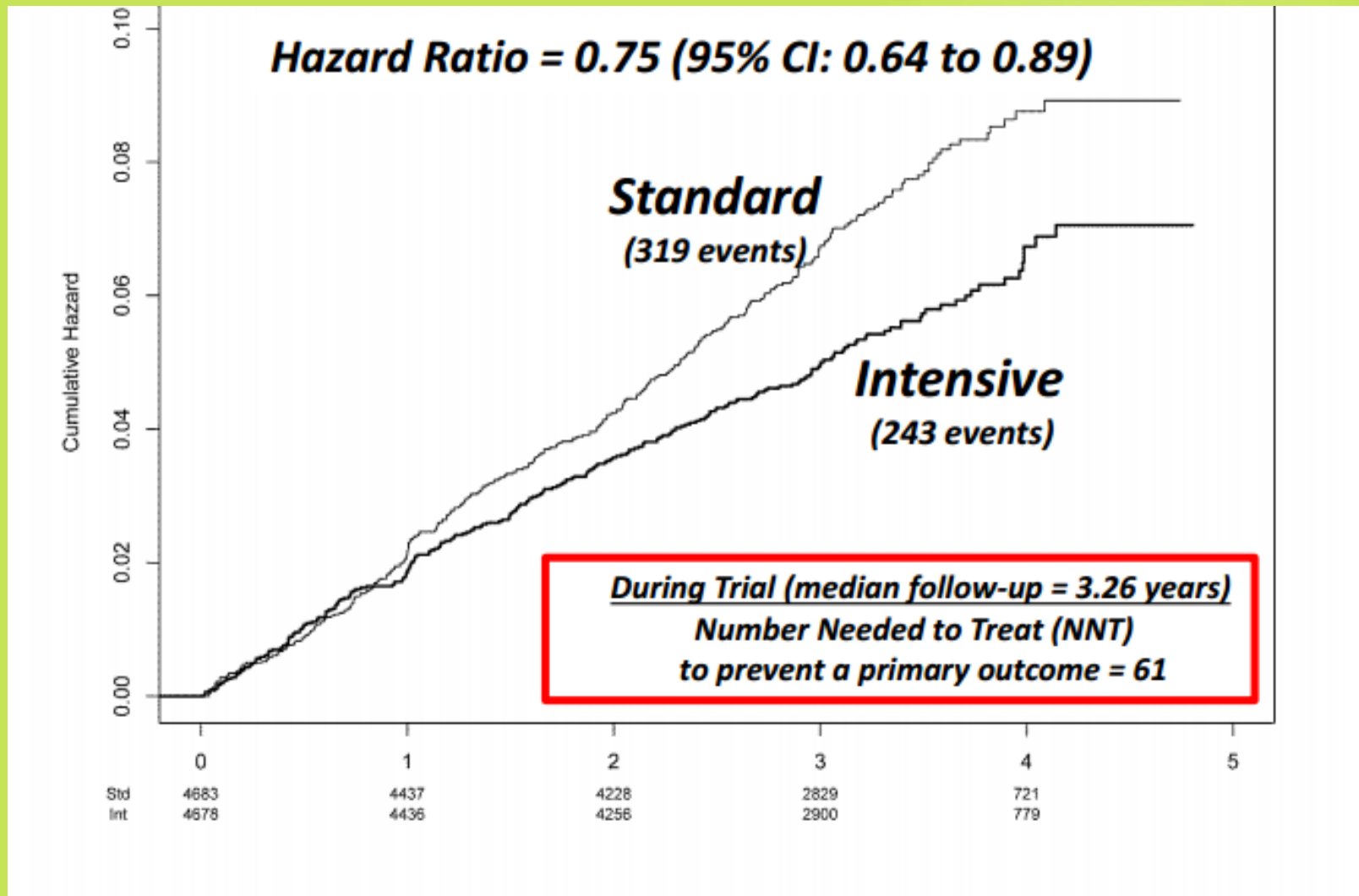
# Ischemic Heart Disease



# How to Intensify Treatment When Blood Pressure Remains Uncontrolled

Michael A. Weber, MD, FACC  
SUNY Downstate College of Medicine

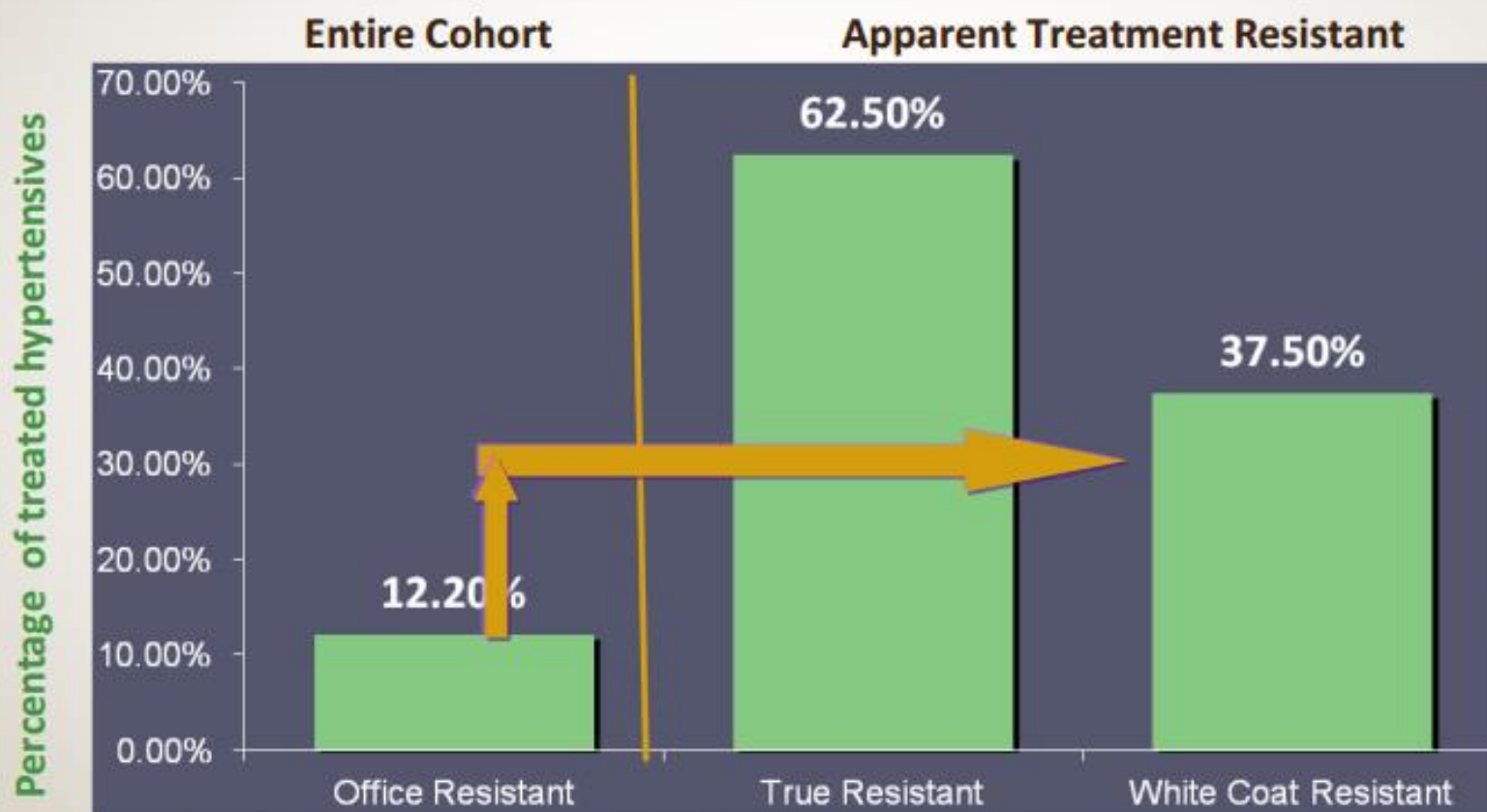
# SPRINT Primary Outcome Cumulative Hazard





# 1/3 of “Office Resistant Hypertension” Is Actually White- Coat Hypertension by ABPM

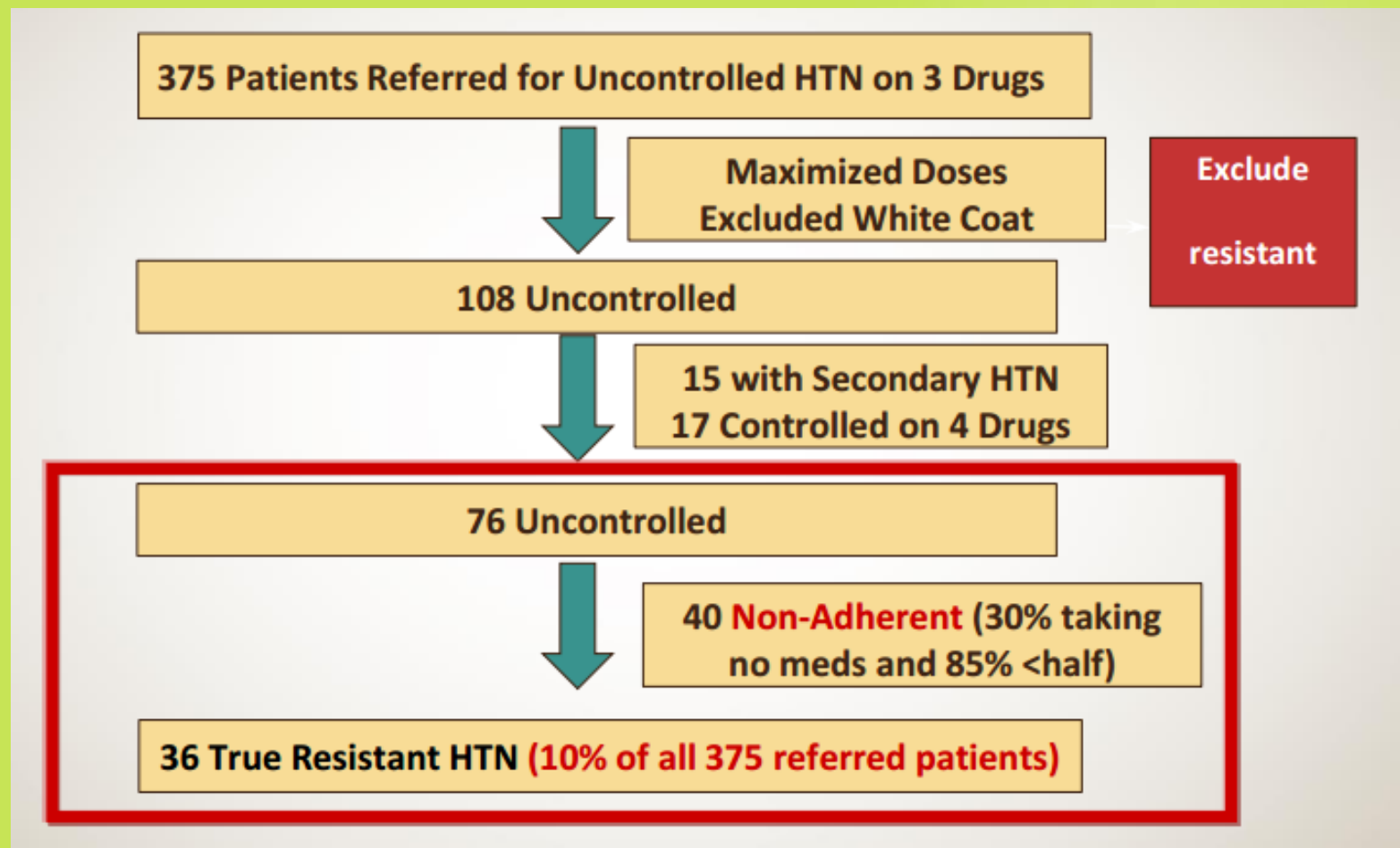
*Spanish APBM Registry of 8295 Patients*



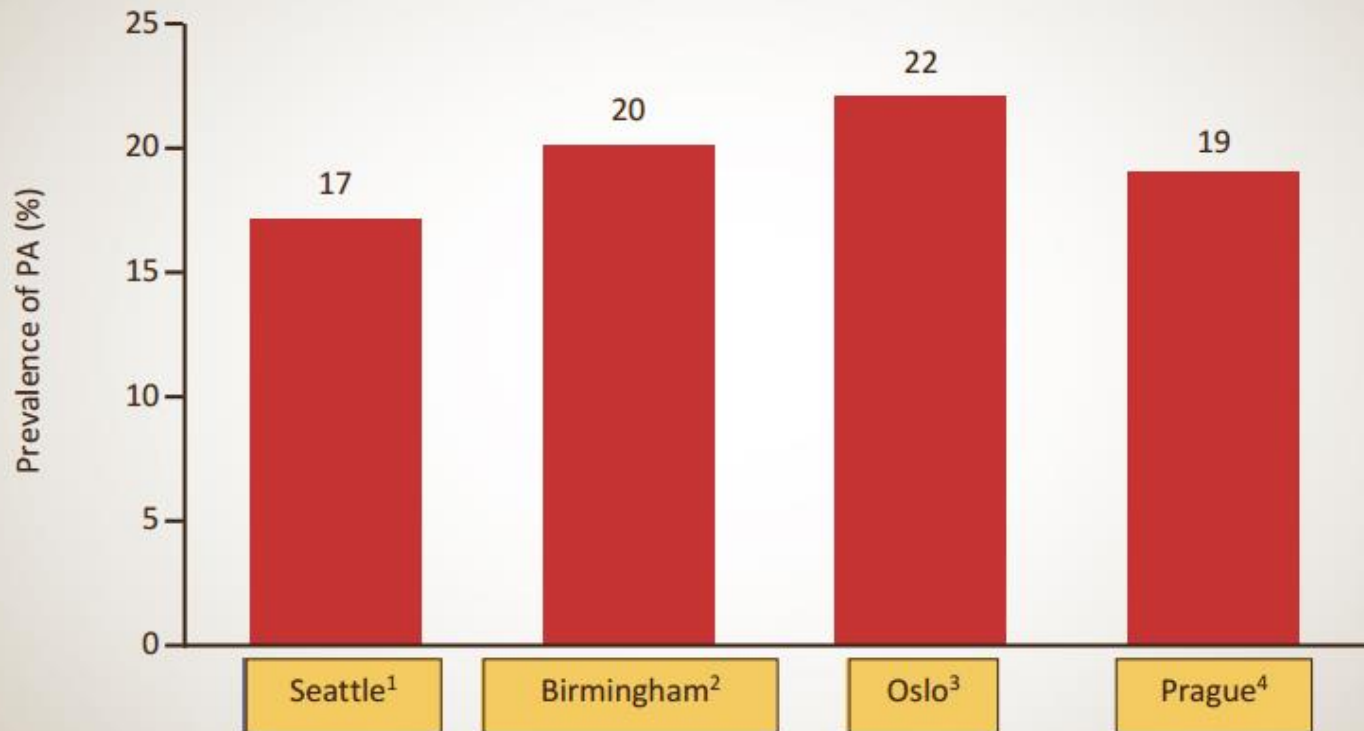
# Drug- Induced (Medications) that Can Interfere with BP Control

- NSAIDs/COX-2 inhibitors
- Oral contraceptives (estrogen predominant)
- Sympathomimetic agents (decongestants, diet pills, cocaine)
- Stimulants (amphetamines, methylphenidate)
- Alcohol
- Anti-depressants (TCAs and SNRIs)
- Cyclosporine
- Erythropoietin
- Natural licorice
- Herbal compounds (ephedra or ma huang)

# Resistant hypertension? Assessment of Adherence by Urine Sample Analysis



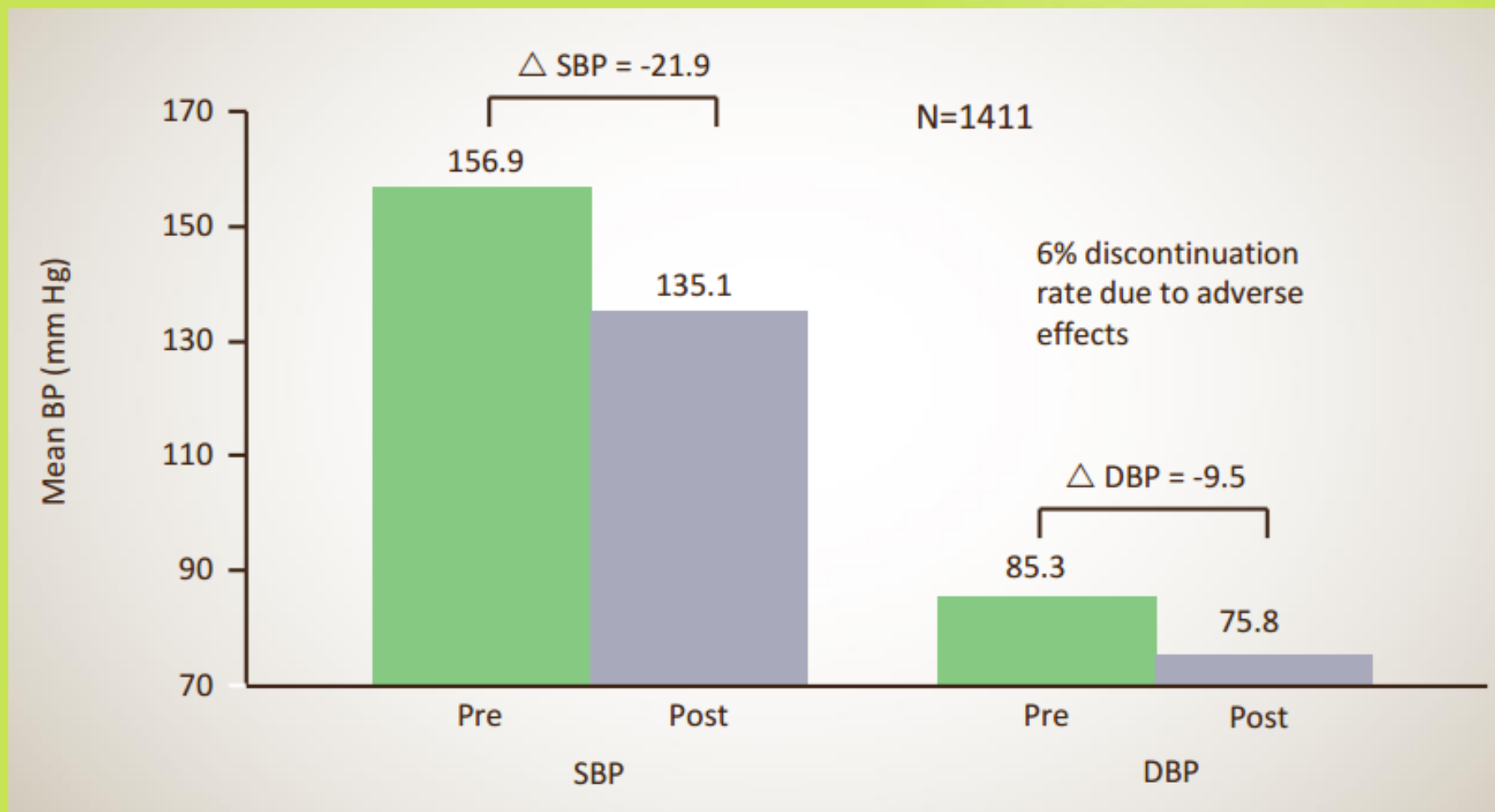
# Prevalence of Idiopathic Hyperaldosteronism in Subjects with Resistant Hypertension



PA = primary aldosteronism

1. Gallay BJ et al. *Am J Kidney Dis* 2001;37:699-705.
2. Calhoun DA et al. *Hypertension* 2002;40:892-896.
3. Eide IK et al. *J Hypertens* 2004;22:2217-2226.
4. Strauch B et al. *J Hum Hypertens* 2003;17:349-352.

# BP Response with Spironolactone 25-50 mg as 4<sup>th</sup> Drug: ASCOT Results



# Drug Treatment of Hard- to- Control Hypertension

*Standard triple therapy:*

**RAS blocker + CCB + thiazide in optimal doses**

*Then as needed, sequentially test:*

**MRAs:** Spironolactone/eplerenone

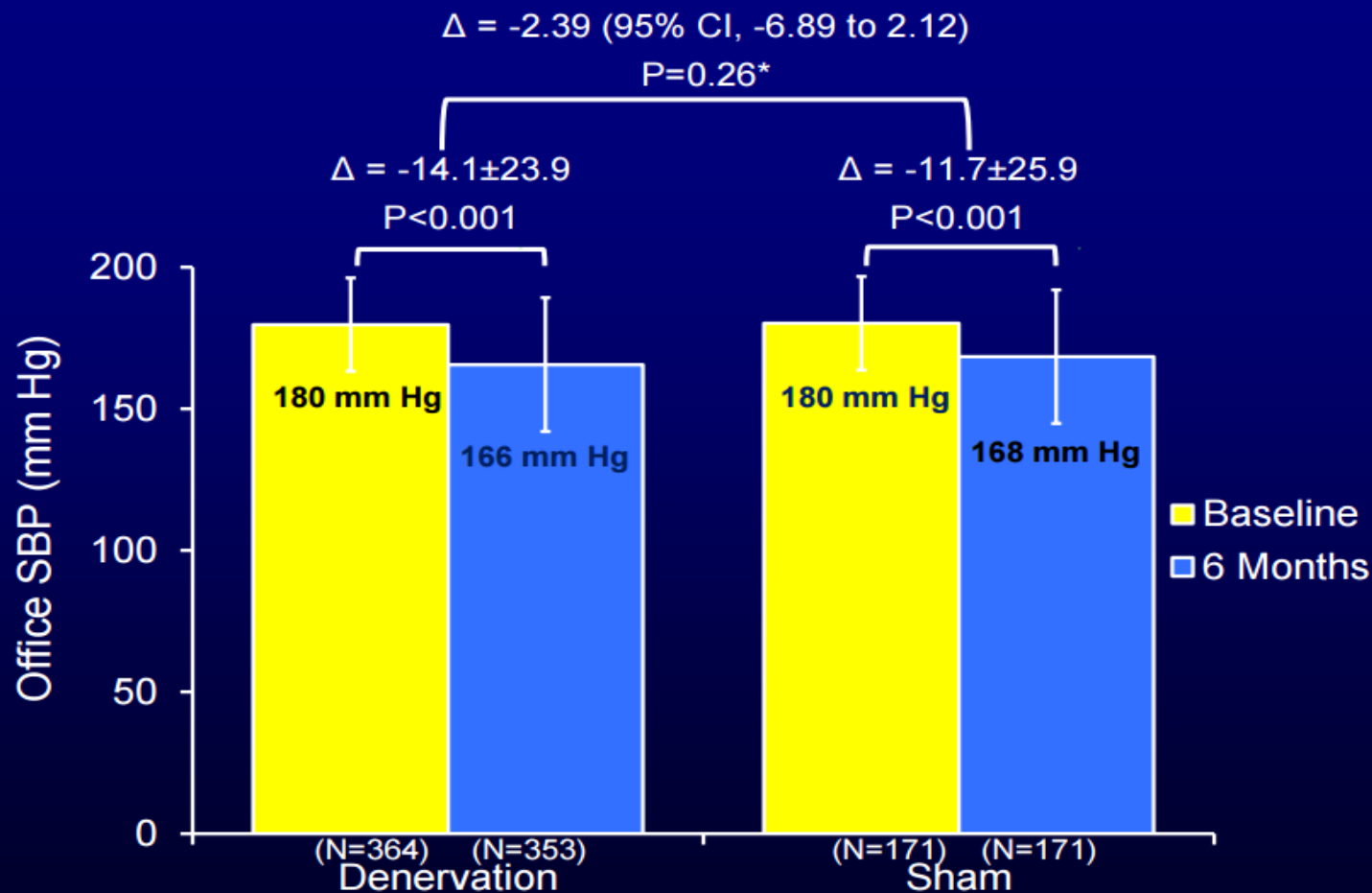
**SNS inhibitors:** alpha blockers; beta blockers; clonidine

**Vasodilators:** Hydralazine/ minoxidil

**Loop diuretics:** Furosemide/torsemide

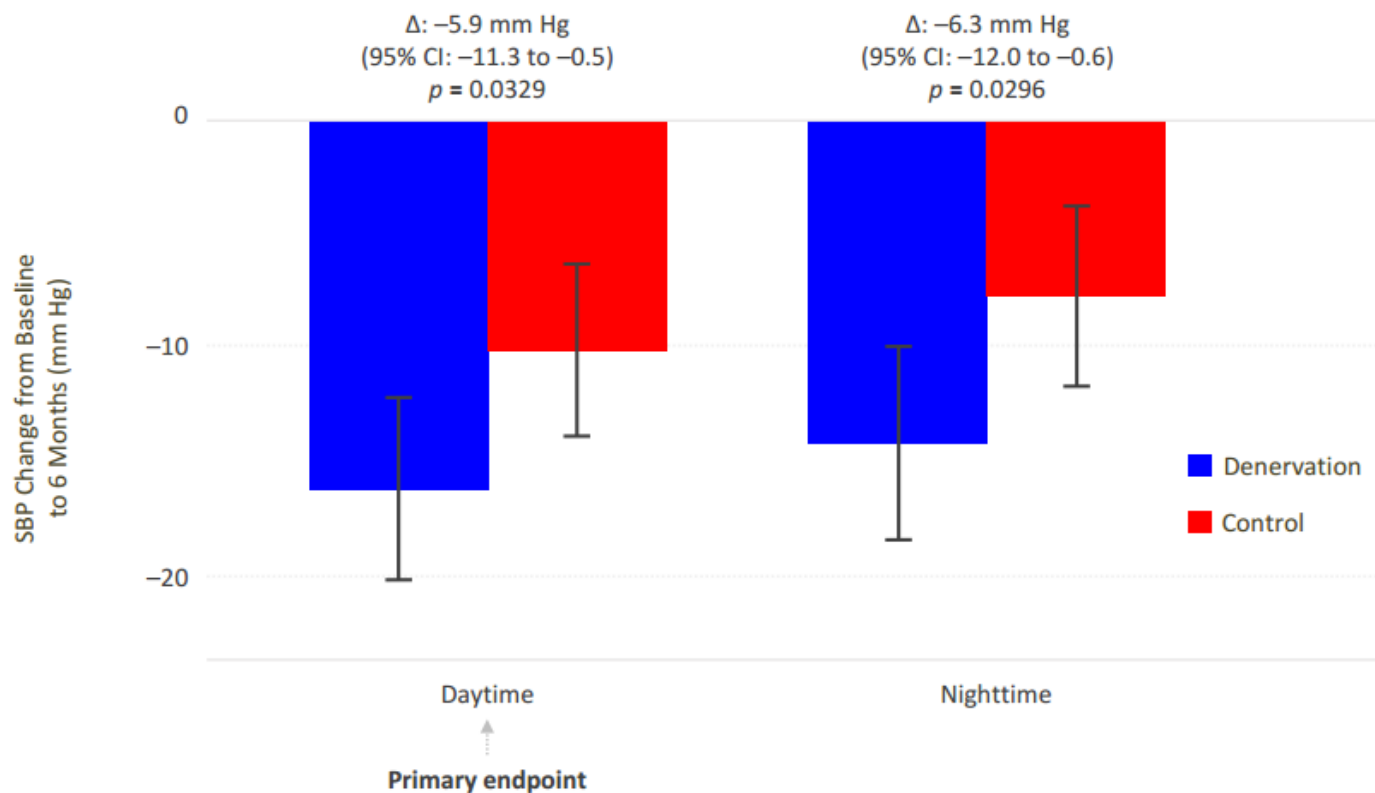


# Symplificity 3: RDN vs. Sham in Treatment Resistant HTN



\*P value for superiority with a 5 mm Hg margin; bars denote standard deviations

# DENER HTN: The First Successful Controlled Trial of Renal Denervation in Treatment Resistant Hypertension\*



**\*It required 1416 referred resistant patients to yield 106 eligible for the trial (1:13)**

Azizi M et al. The Lancet. 2015 Jan 23.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61942-1945](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61942-1945).



# Kết luận

- **Điều trị THA 2016:**
  - Điều trị toàn diện
  - Mục tiêu huyết áp: có thể thấp hơn
  - Phối hợp thuốc là cần thiết
- **Phối hợp ưu tiên:**
  - Thuốc tác động RAAS + CCB (TD: Tuynsta\*)
  - Lợi tiểu + ức chế RAAS + CCB

