ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP KHÁNG TRỊ: TẦM QUAN TRỌNG CỦA PHỐI HỢP THUỐC

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

Pham Nguyen Vinh

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

Pham Nguyen Vinh

Qui trình điều trị THA kháng trị

Khởi đầu điều trị THA

↓

Nếu HA tth ≥ 20 mmHg/ HA mục tiêu khởi đầu bằng thuốcphối 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 ↓

Xem xét việc thêm chẹn bêta có tính dãn mạch. Sử dụng thuốc đối kháng thụ thể aldesterone nếu béo phì hoặc ngưng thở khi ngủ

Có ↓

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 chẹn bêta có tính dãn mạch sử dụng thuốc chẹn 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

Pham Nguyen Vinh

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

. Chẹn bêta có tính dãn mạch: carvedilol, nebivolol

Tầm soát và điều trị Tăng huyết áp có nguyên nhân

Pham Nguyen Vinh

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: Mancia 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 velocitry/peak systolic velocity

Pham Nguyen Vinh

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

Pham Nguyen Vinh

TL: Braunwald's Heart Disease, 10th ed, 2015, p 1361

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.

Pham Nguyen Vinh

Nghiên cứu gộp dựa trên các nghiên cứu phân phối 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).

Pham Nguyen Vinh

Bavry AA, et al. *JAMA Intern Med.* 2014;174(11):1849-1851.

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)

Pham Nguyen Vinh

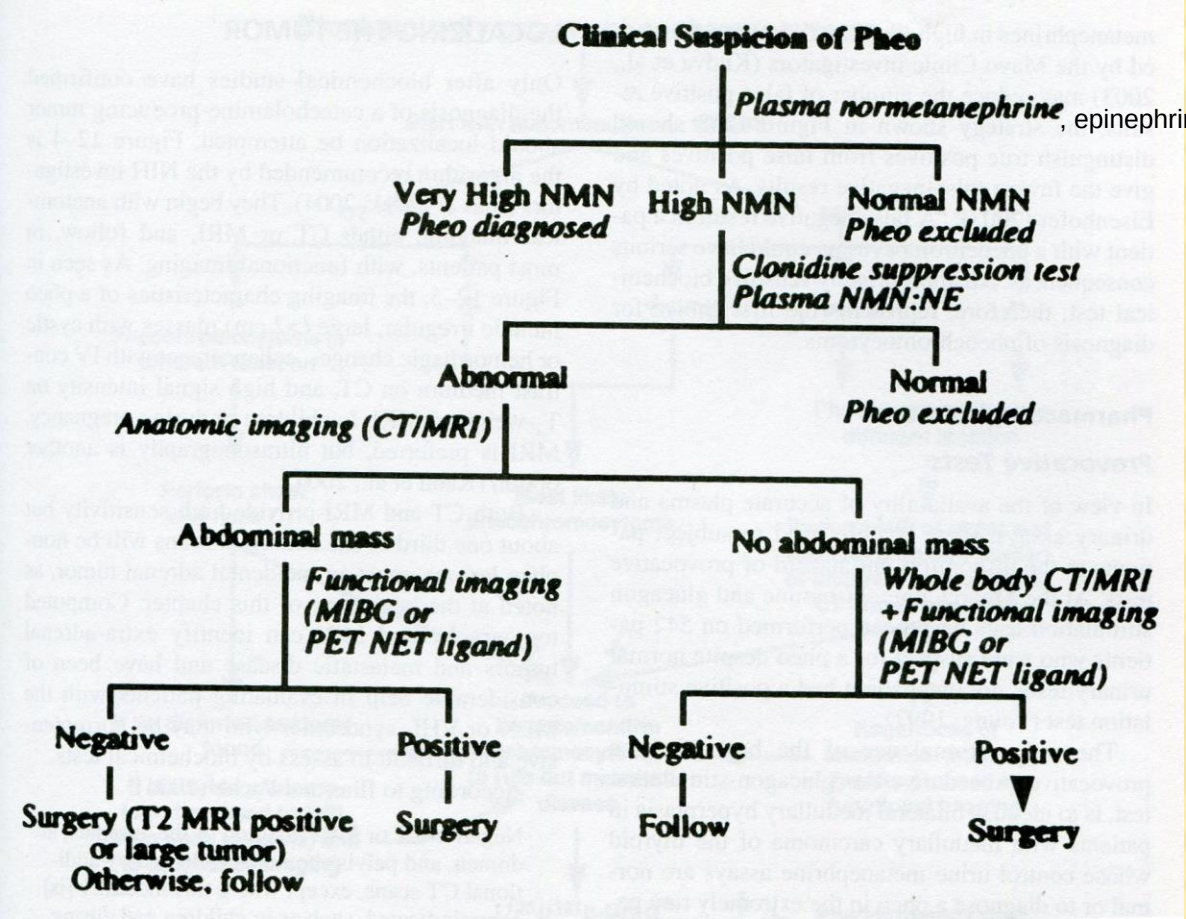
U tủy thượng thận (Pheochromocytoma)

- 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
- Do metanephnines niệu hoặc catecholamines niệu: trắc nghiệm tầm soát
- Đo epinephrine hoặc nor-epinephrine máu
- Xác định vị trí bướu: MSCT (độ nhậy 98 – 100%), MRI (độ nhậy cao, độ đặc hiệu cao hơn MSCT)

TL: -Mancia G et al. European Heart Journal June 11, 2007
-Klein I, Braunwald is Heart Disease, 2008, 8th ed, p 2033-2046
- Braunwald's Heart Disease 2015, 10th ed, p 1806

Pham Nguyen Vinh

Qui trình chẩn đoán pheochromocytoma



- TL: Kaplan MN. Kaplan's Clinical Hypertension, 9th ed, 2006, Lippincolt Williams & Wilkins, p 369-403
- Braunwald' s Heart Disease 2015, p 1806
- MIBG (I-metalodobenzylguanidine): khu trú tổn thương tiết cate cholamine
- Clonidine suppession test: ức chết plasma norepinephine/> 50% THA tiên phát

Pham Nguyen Vinh

Điều trị THA do u tủy thượng thận

- Chẹn alpha, sau đó chẹn bêta
- 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, 10th ed, p 1806

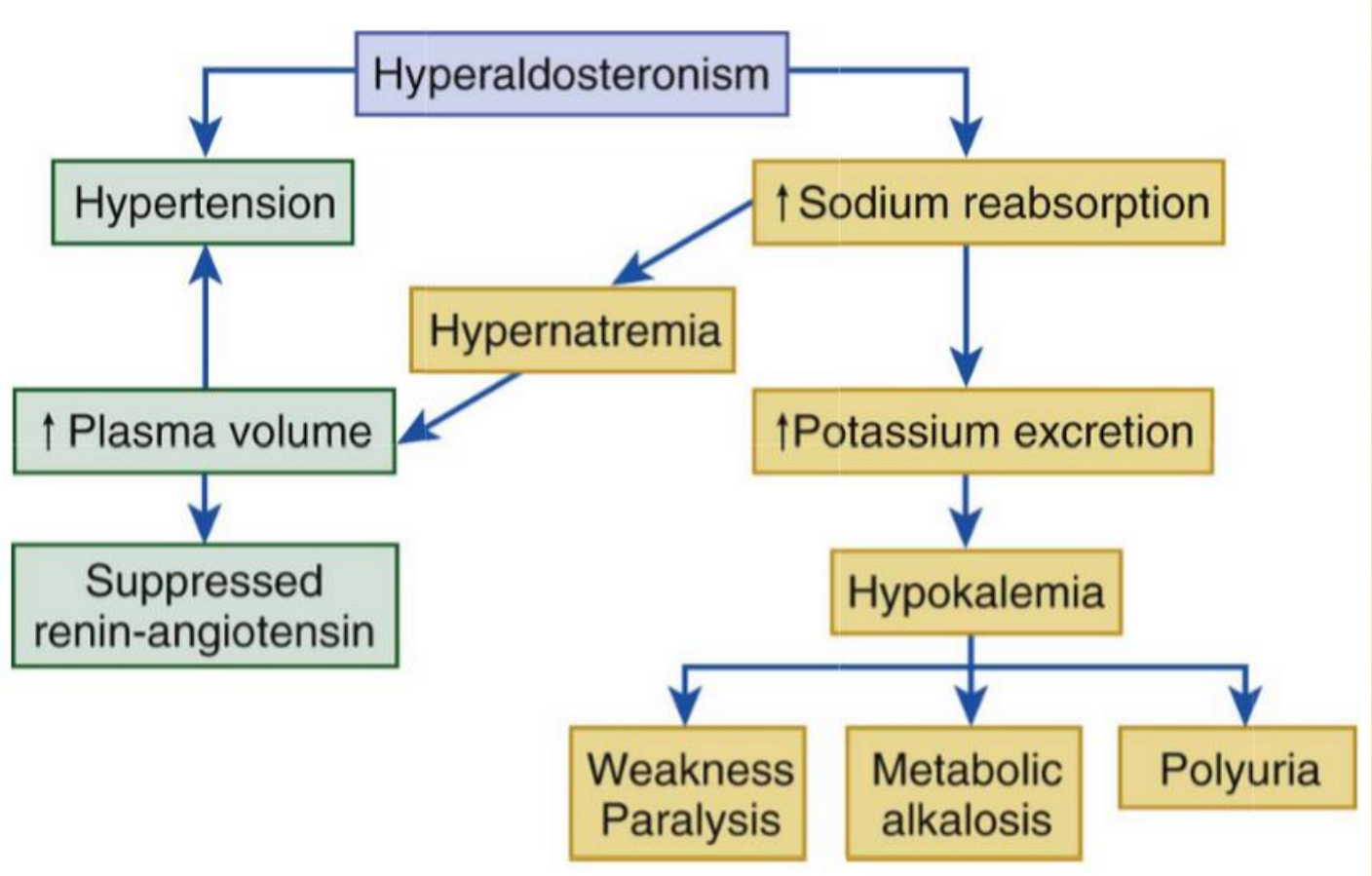
Pham Nguyen Vinh

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

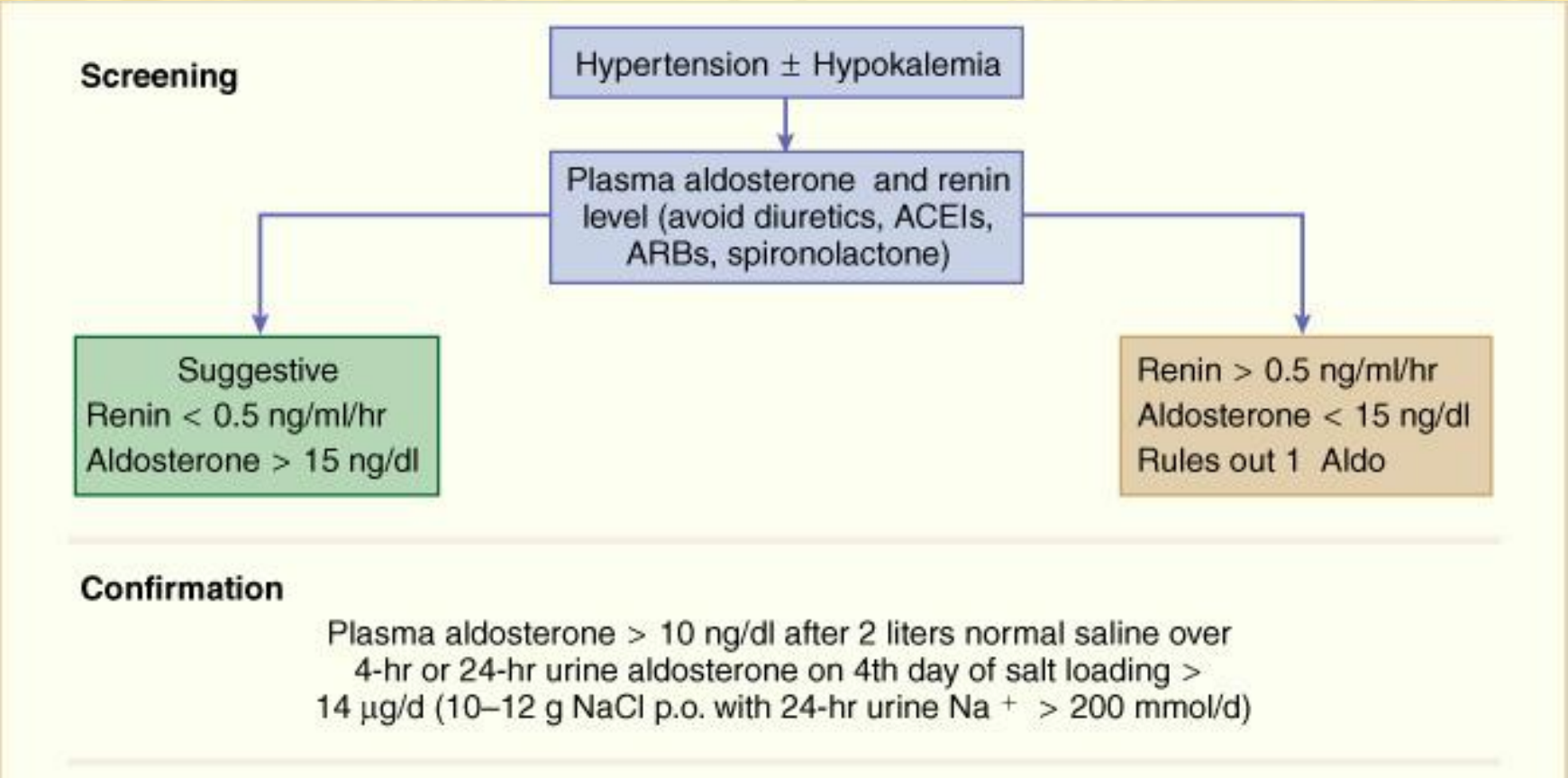
Pham Nguyen Vinh

Sinh lý bệnh của cường aldosterone nguyên phát



TL: Braunwald's Heart Disease 2015, 10th ed, p 1806

Quy trình chẩn đoán THA do cường Aldosterone tiên phát



TL : Kaplan NM. In Braunwald's Heart Disease, Saunders 2005, 7th ed, p. 980
TL: Braunwald's Heart Disease 2015, 10th ed, p 1806

Quy trình chẩn đoán THA do cường Aldosterone tiên phát

Localization		
Procedure	Unilateral mass > 1 cm	Bilateral enlargement
CT or MRI	Aldosterone-producing adenoma	Bilateral hyperplasia*
If above are ambiguous, refer to experienced investigators for:		
Adrenal venous sampling	Lateralize = APA	Equal = BAH
Therapy		
	Unilateral adrenalectomy	Spironolactone, eplerenone, or amiloride + thiazide

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

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

TL: Braunwald's Heart Disease 2015, 10th ed, p 1806

Chẩn đoán THA do hội chứng Cushing

- Overnight dexamethasone syppression 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

Pham Nguyen Vinh

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)

Pham Nguyen Vinh

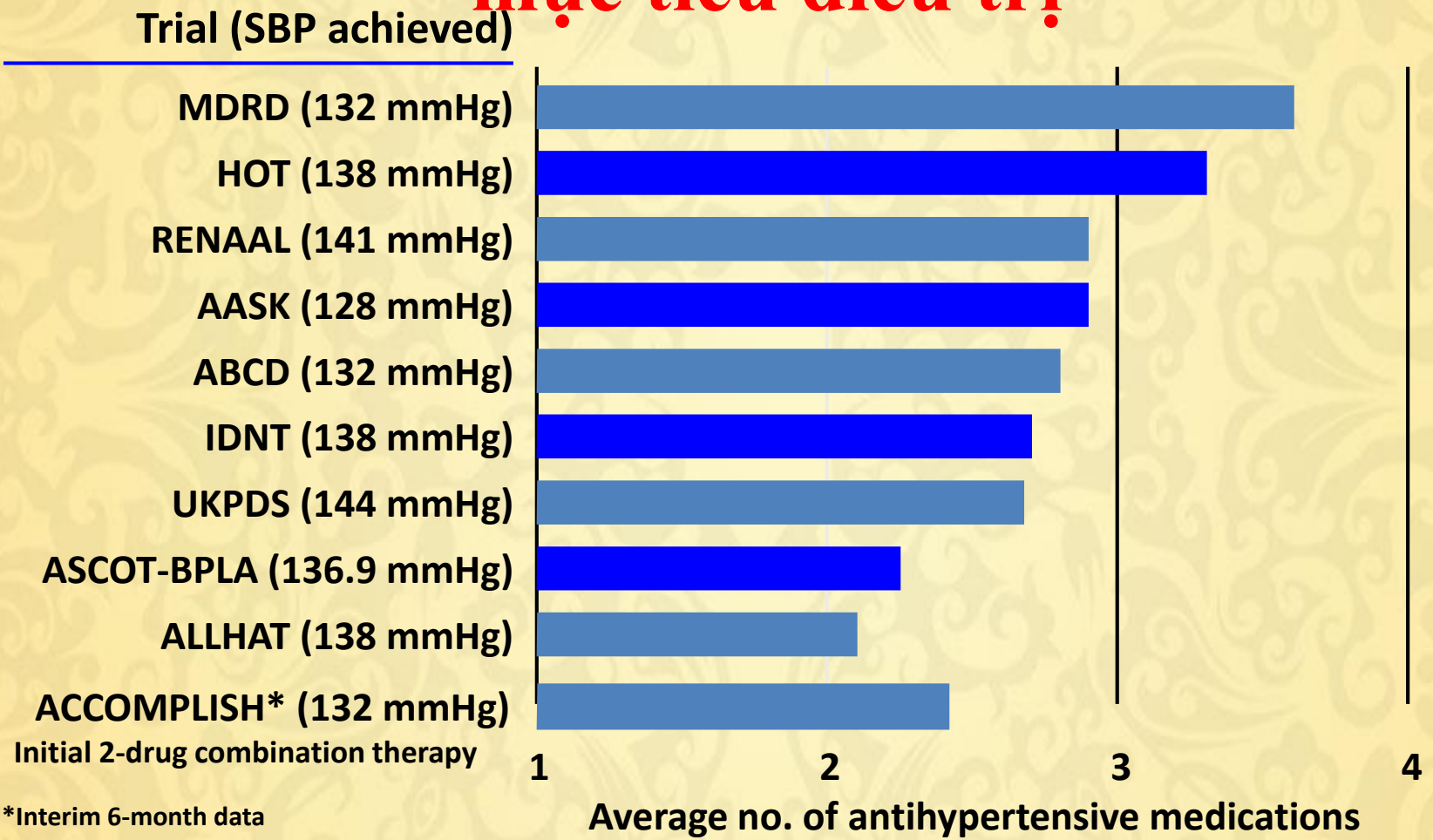
Tăng huyết áp kháng trị/ khuyến cáo ESC 2013 (1)

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

Pham Nguyen Vinh

Tại sao cần phối hợp thuốc trong điều trị THA?

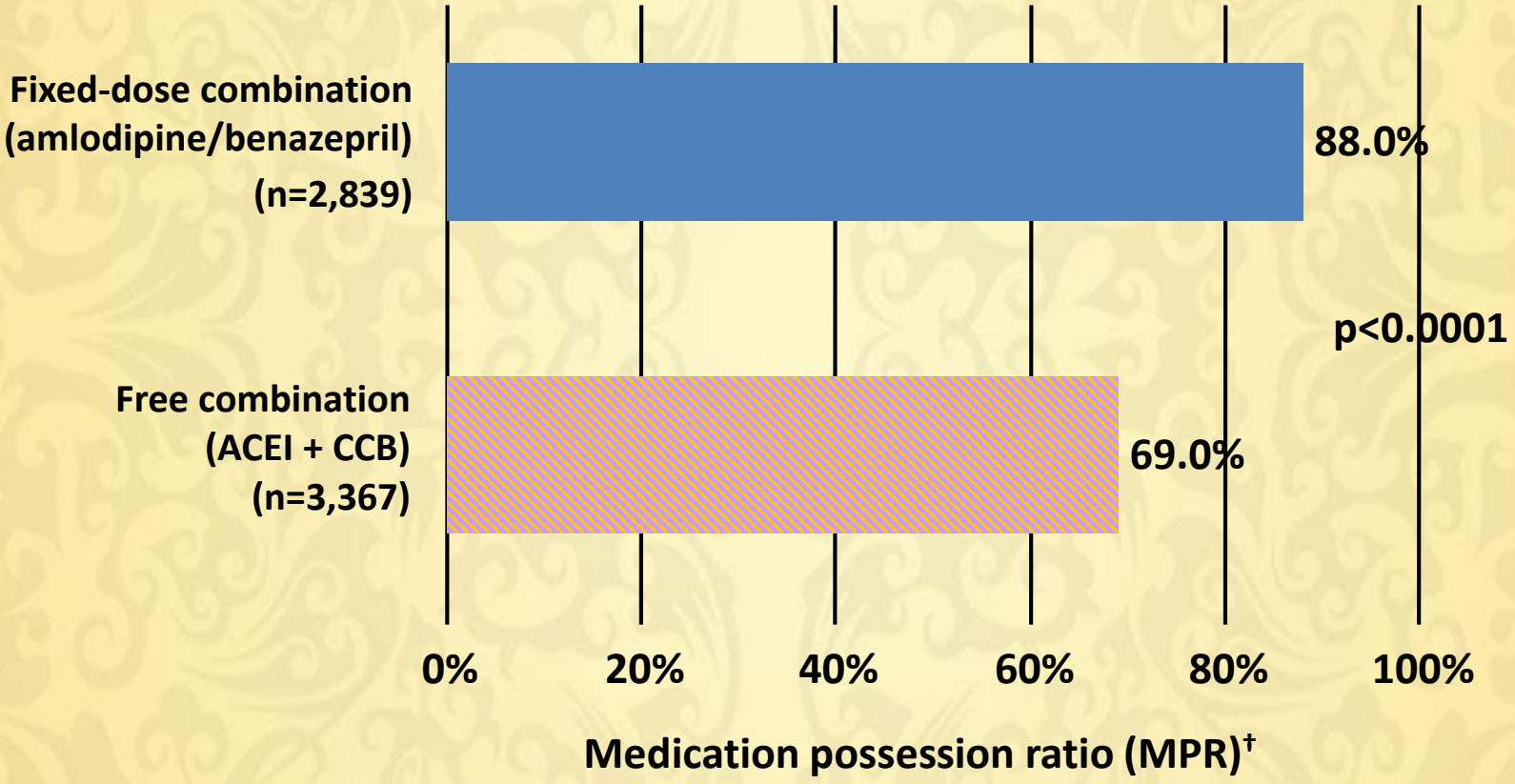
Cần nhiều thuốc hạ áp phối hợp để đạt mục tiêu điều trị



*Interim 6-month data

Bakris et al. Am J Med 2004;116(5A):30S–8
Dahlöf et al. Lancet 2005;366:895–906; Jamerson et al. Blood Press 2007;16:80–6

Tăng tuân thủ điều trị phối hợp cố định 2 thuốc

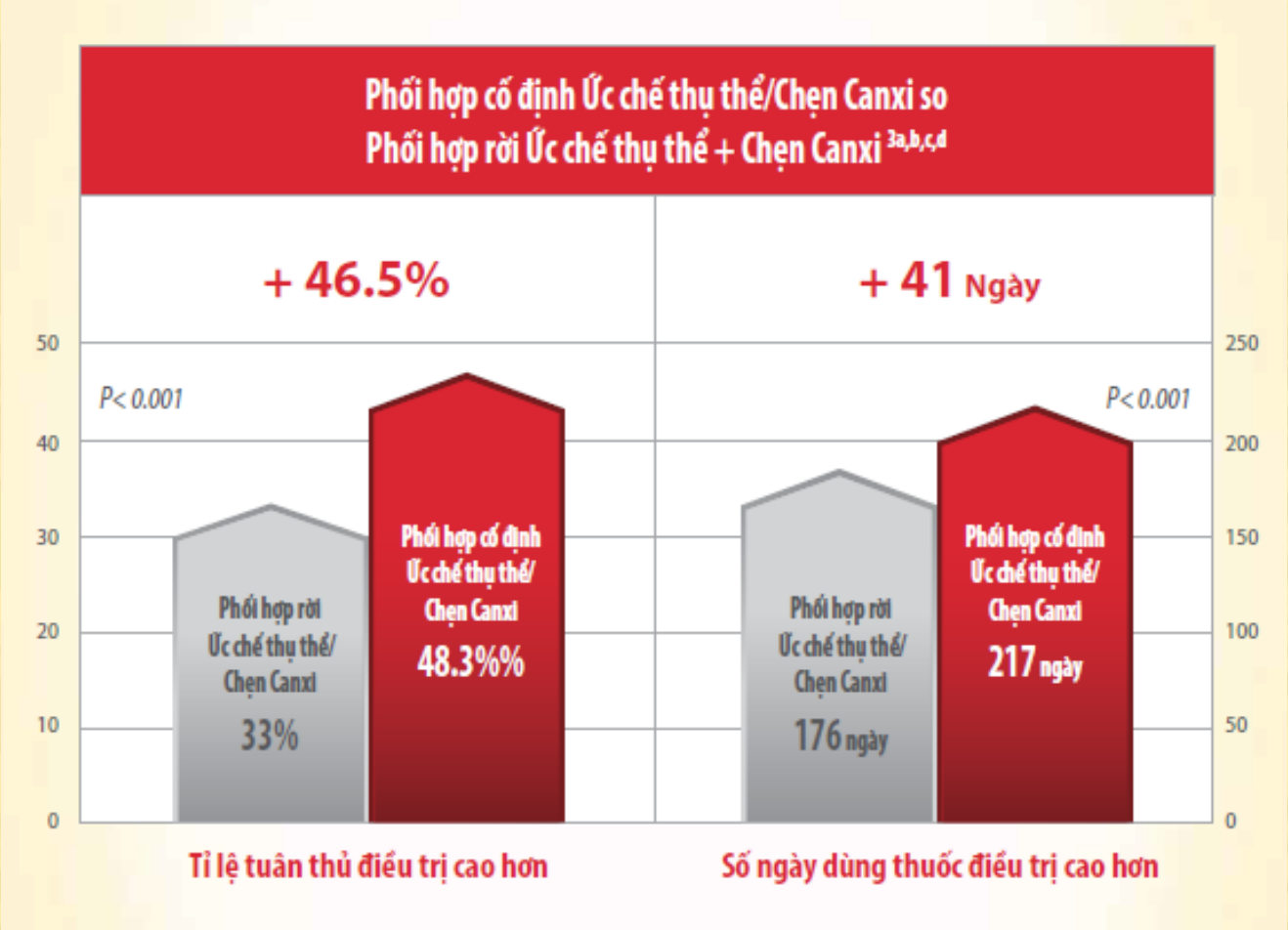


†Defined as the total number of days of therapy for medication dispensed/365 days of study follow-up

Wanovich et al. Am J Hypertens 2004;17:223A (poster)

Phối hợp liều cố định (FDC) ARB/CCB

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



Pham Nguyen Vinh

Tài liệu tham khảo: 3. Zeng F, Patel BV, Andrews L, et al. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. Curr Med Res Opin. 2010;26(12):2877-2887

Các kết hợp hiệu quả

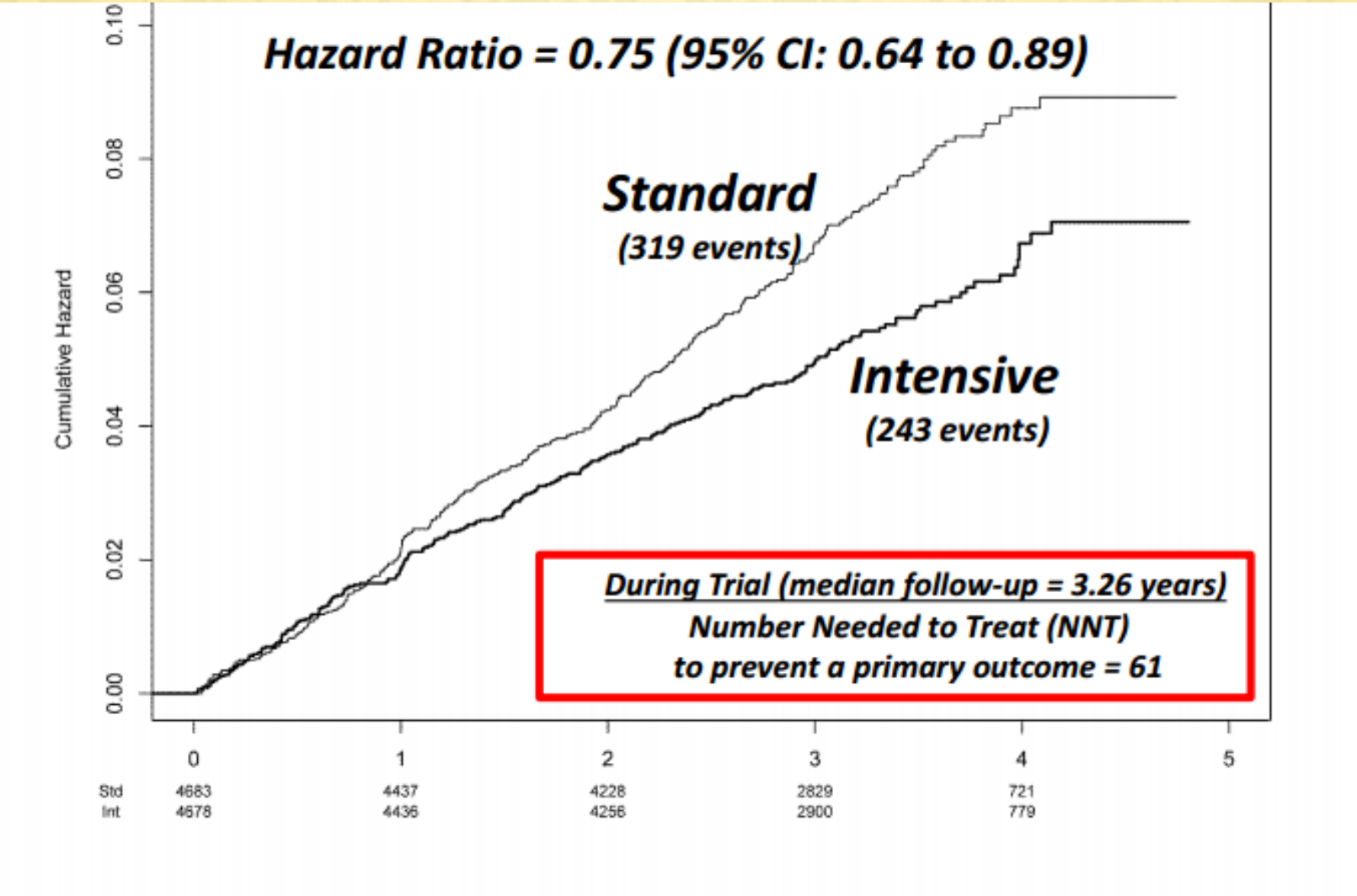
- UCMC + lợi tiểu
- Chẹn thụ thể AT1 (ARB) + lợi tiểu
- UCMC + đối kháng calci
- Chẹn thụ thể AT1 (ARB) + đối kháng calci
- Phối phợp 3 thuốc:
  - Lợi tiểu + chẹn beta + đối kháng calci
  - Lợi tiểu + đối kháng calci + UCMC
  - Lợi tiểu + đối kháng calci + chẹn thụ thể AT1 (ARB)

Pham Nguyen Vinh

Làm thế nào tăng hiệu quả điều trị để kiểm soát huyết áp?

Pham Nguyen Vinh

SPRINT Primary Outcome Cumulative Hazard



Pham Nguyen Vinh

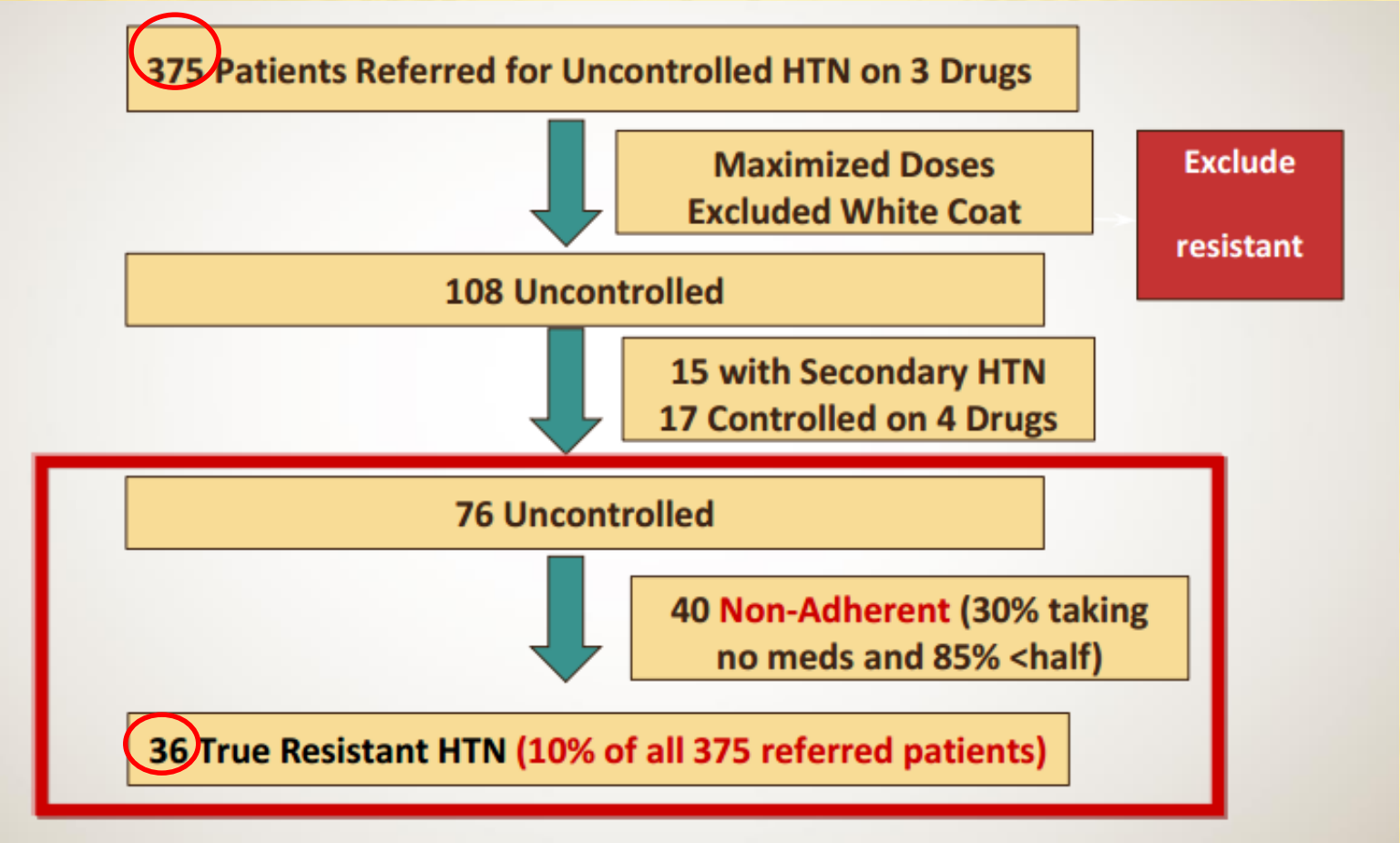
Các thuốc sử dụng thêm có thể giảm kiểm soát huyết áp

- 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)

Calhoun et al. AHA Scientific Statement: *Hypertension* 2008;51:1403-1419.

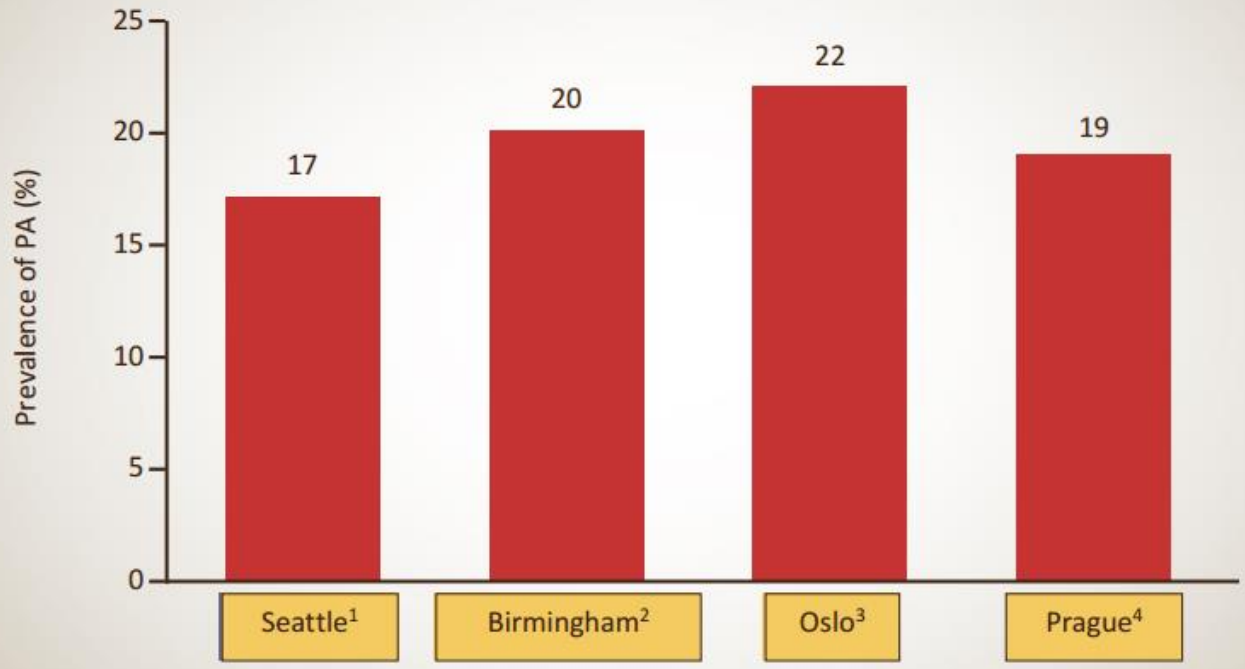
Pham Nguyen Vinh

Nghiên cứu về THA kháng trị có kiểm soát tuân thủ qua phân tích nước tiểu



Jung O. et al. J Hypertension 2013; 31: 766-774

Tần suất cường aldosterone vô căn/bệnh nhân THA kháng trị



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.

PA = primary aldosteronism

Pham Nguyen Vinh

Điều trị bằng thuốc THA kháng trị

***Standard triple therapy*:**

RAS blocker + CCB + thiazide in optimal doses

***Then as needed, sequentially test*:**

MRAs: Spironolactone/eplerenone

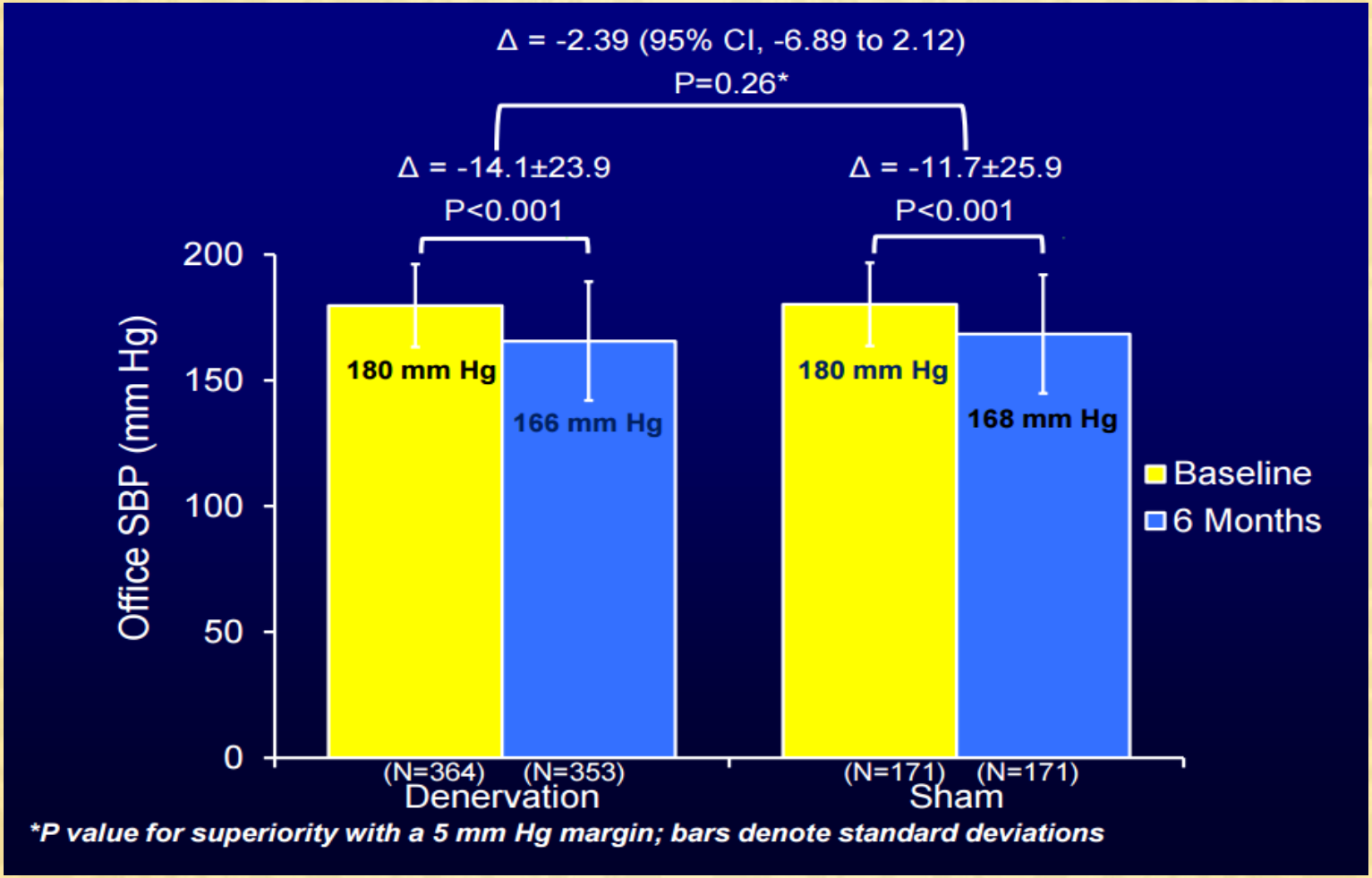
SNS inhibitors: alpha blockers; beta blockers; clonidine

Vasodilators: Hydralazine/ minoxidil

Loop diuretics: Furosemide/torsemide

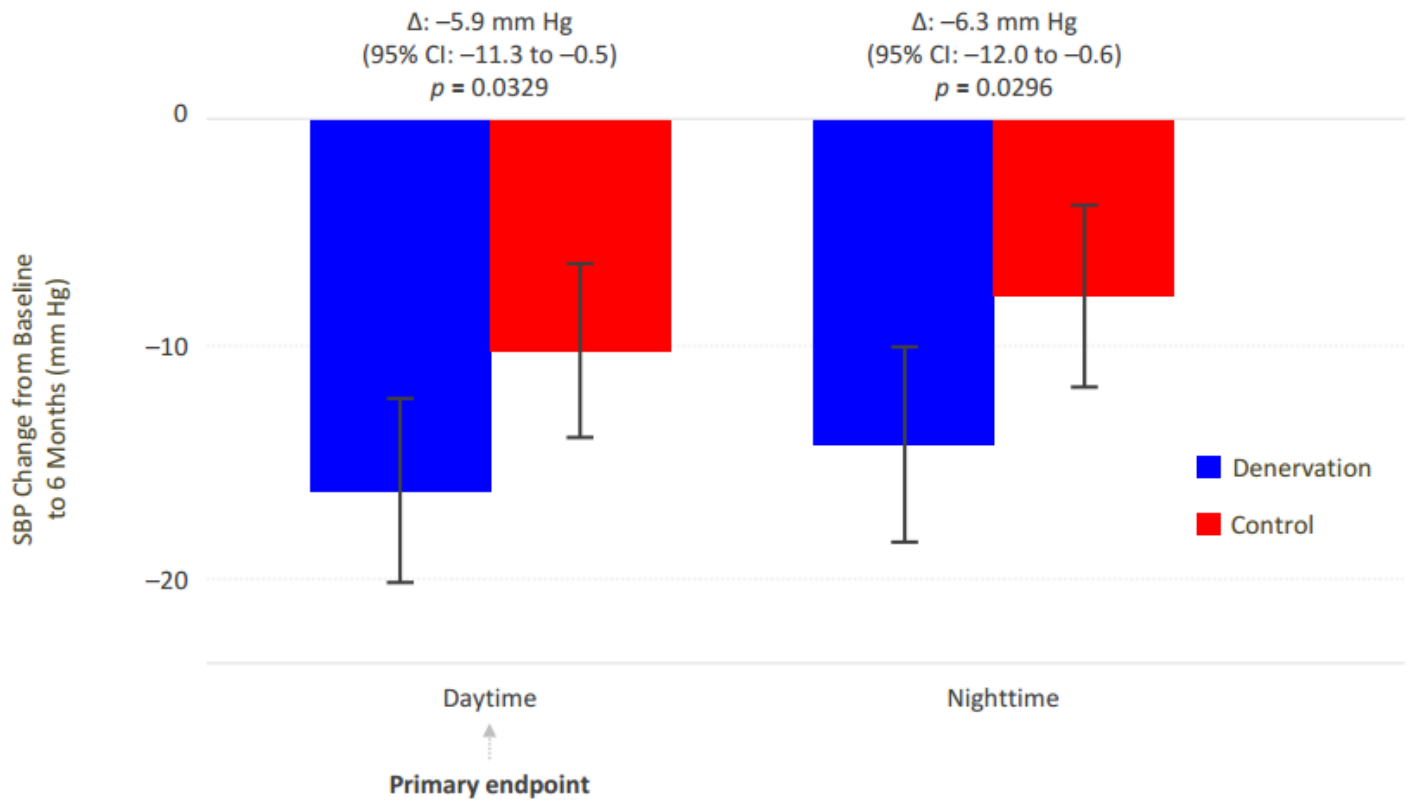
Pham Nguyen Vinh

Nghiên cứu Symplicity 3 so sánh giữa nhóm RDN với nhóm chứng kiểu Sham



RDN: Renal denervation (huỷ thần kinh giao cảm ĐM Thận)

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.

Pham Nguyen Vinh

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: Twynsta*)
  - Lợi tiểu + ức chế RAAS + CCB
- THA kháng tri:
  - Cần tìm nguyên nhân THA
  - Huỷ giao cảm ĐM Thận

Pham Nguyen Vinh