Thuốc lợi tiểu trong điều trị tăng huyết áp

Diuretics for the Treatment of Hypertension

TS. Tạ Mạnh Cường

MCC

www.cardionet.vn

Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

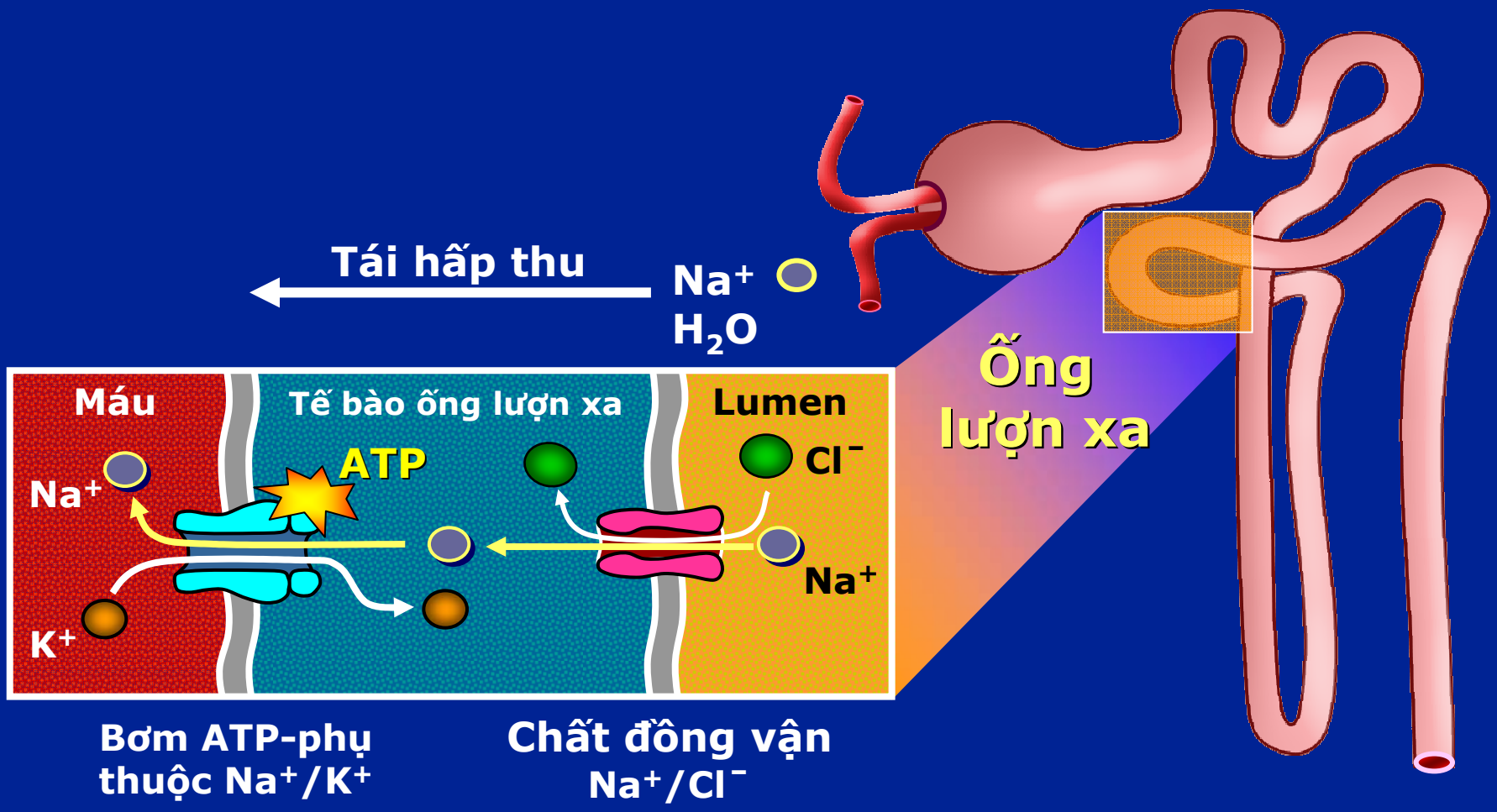
Sử dụng thuốc lợi tiểu trong điều trị tăng huyết áp và các bệnh lý tim mạch khác

		Vị trí tác động
Lợi tiểu Thiazide và giống Thiazide (Thiazide-like)	Hydrochlorothiazide	Ống lượn xa
	Chlorthalidone	Ống lượn xa
	Chlorothiazide	Ống lượn xa
	Bendroflumethiazide	Ống lượn xa
	Indapamide	Ống lượn xa
	Metolazone	Ống lượn gần và Ống lượn xa
Lợi tiểu quai	Bumetanide	Quai Henle
	Furosemide	Quai Henle
	Torsemide	Quai Henle
Lợi tiểu giữ kali	Amiloride	Ống góp
	Triamterene	Ống góp
	Spironolactone	Ống góp
	Eplerenone	Ống góp
Lợi tiểu ức chế men Anhydrase Carbonic	Acetazolamide	Ống lượn gần

Padilla MCA, et al. *Am J Ther.* 2007;14:154-160;
Brater DC. *Am J Med Sci*. 2000;319-38-50.

Trao đổi điện giải ở ống lượn xa

Vị trí tác động của lợi tiểu Thiazide



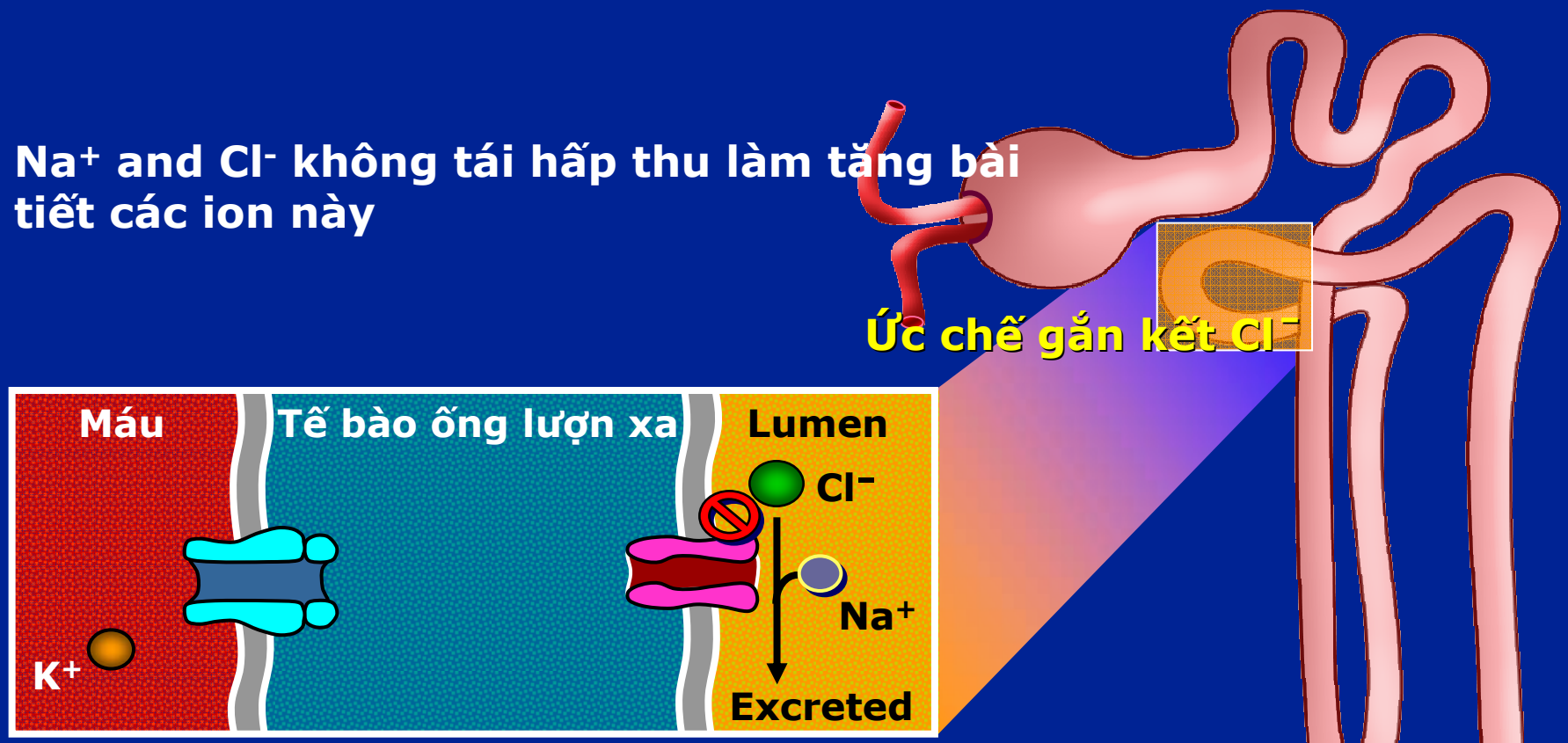
ATP = adenosine triphosphate

Brater DC. In: *Principles of Pharmacology: Basic Concepts and Clinical Applications*. 1995;657-672.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Lợi tiểu Thiazide
Cơ chế tác động

Na^+ and Cl^- không tái hấp thu làm tăng bài tiết các ion này



Bơm ATP-phụ thuộc Na+/K+

Chất đồng vận Na+/Cl^-

ATP = adenosine triphosphate

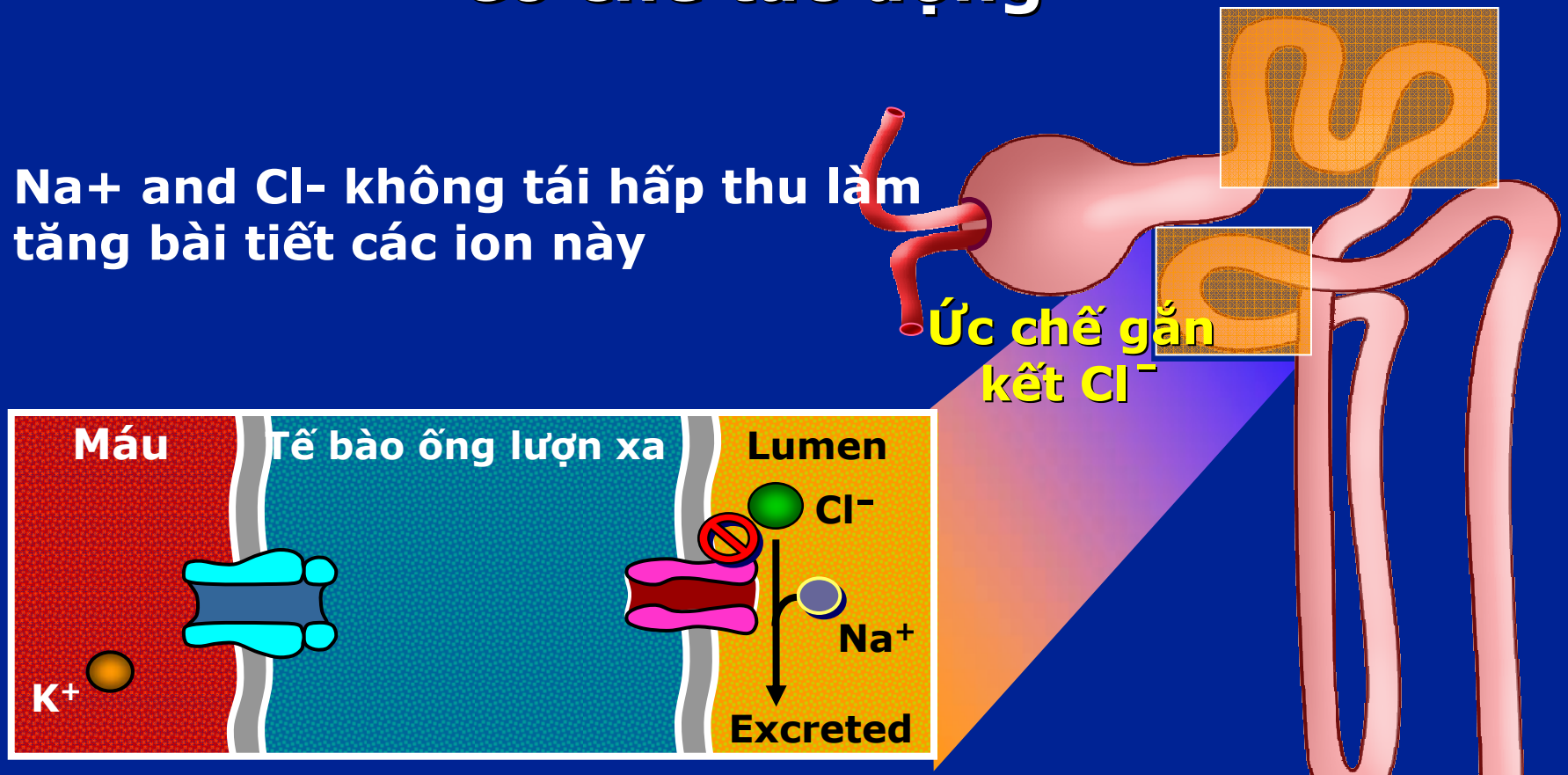
Morrison RT. *Med Clin North Am*. 1997;81:689-704.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Metolazone

Cơ chế tác động

Na+ and Cl- không tái hấp thu làm tăng bài tiết các ion này



Bơm ATP-phụ thuộc Na+/K+

Chất đồng vận Na+/Cl⁻

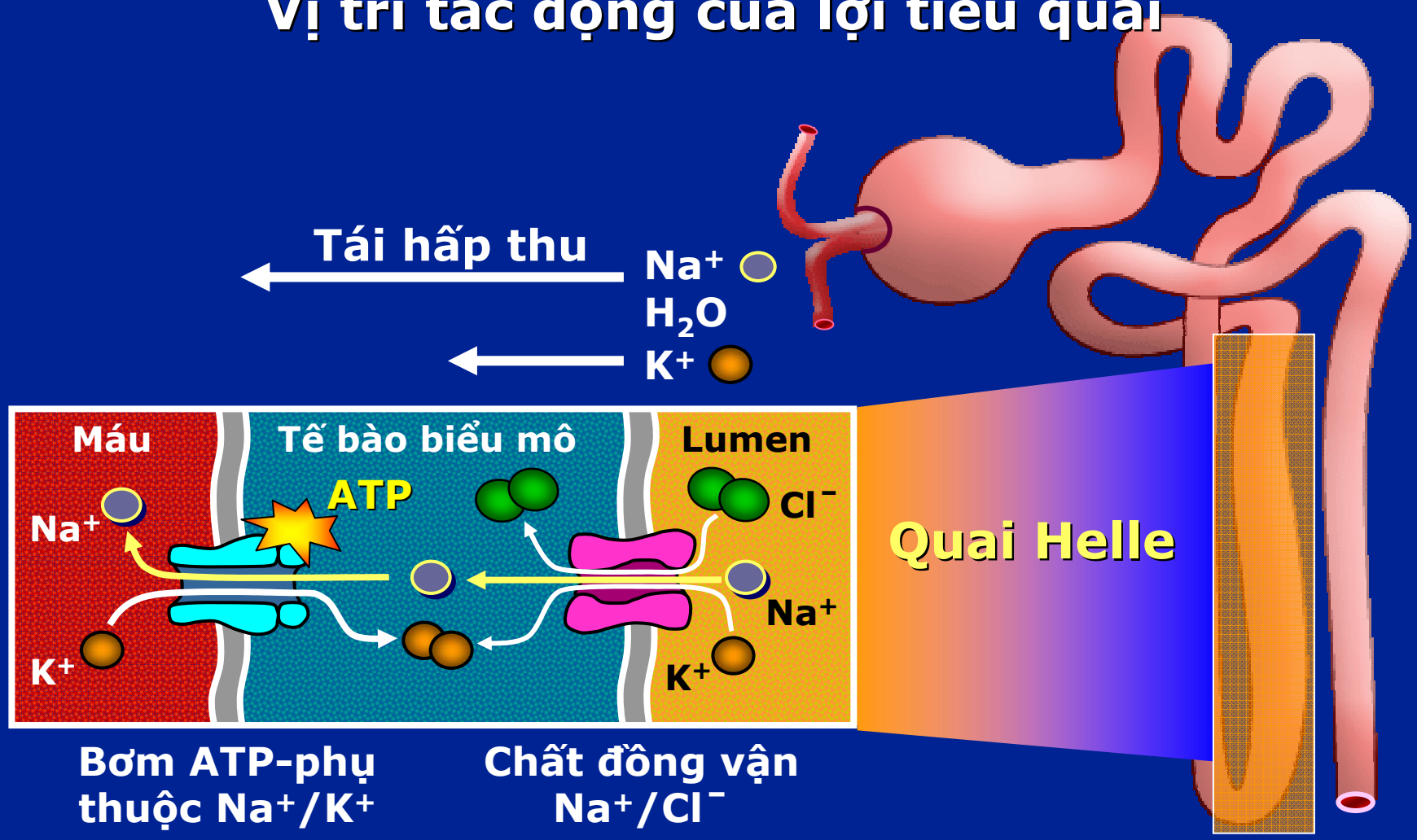
ATP = adenosine triphosphate

Sica DA, et al. *Congest Heart Fail*. 2003;9:100-105.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Trao đổi điện giải ở quai Henle

Vị trí tác động của lợi tiểu quai



ATP = adenosine triphosphate

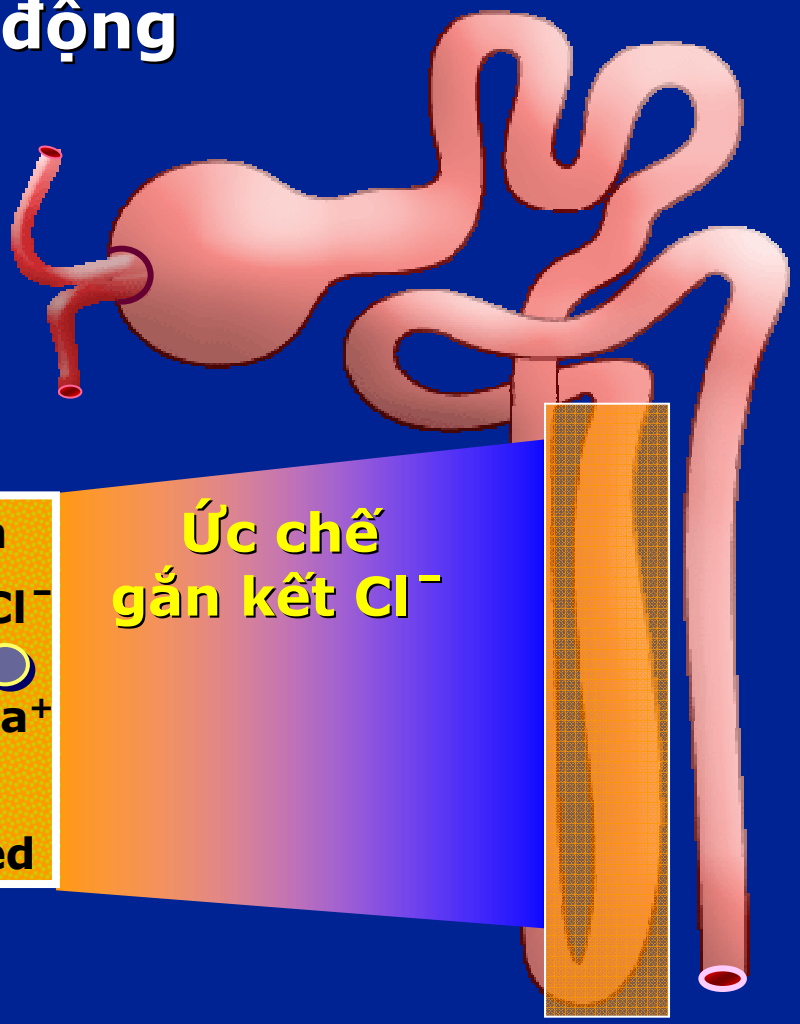
Morrison RT. *Med Clin North Am*. 1997;81:689-704;
Brater DC. *Am J Med Sci*. 2000;319:38-50.

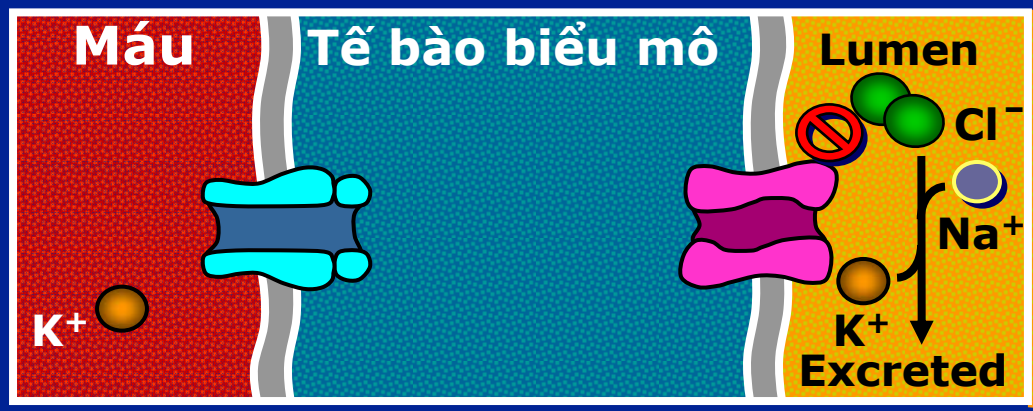
www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Lợi tiểu quai

Cơ chế tác động

Na+ and Cl- không tái hấp thu làm tăng bài tiết các ion này





Ức chế gắn kết Cl^-

Bơm ATP-phụ thuộc Na+/K+

Chất đồng vận Na^+/Cl^-

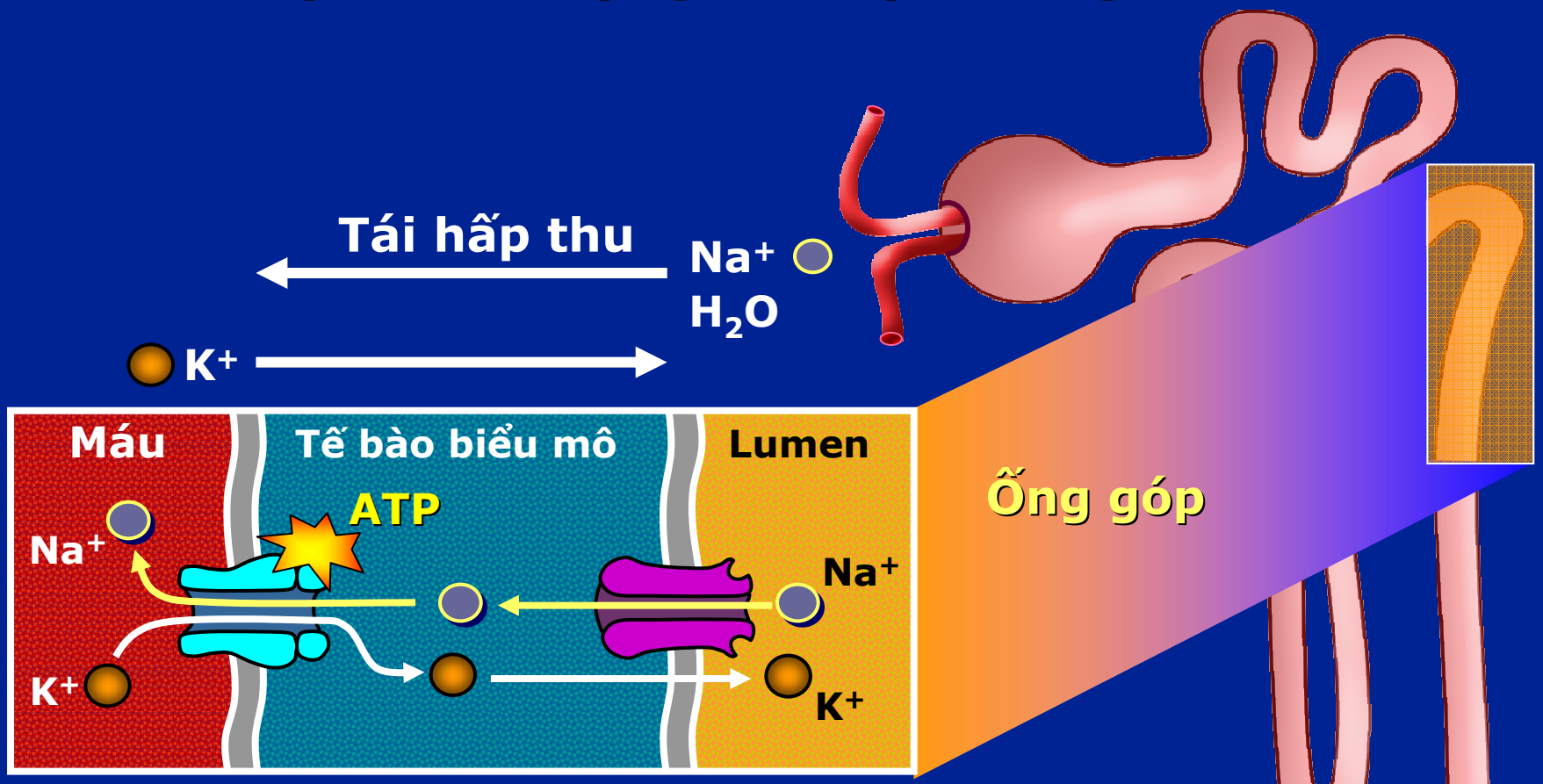
ATP = adenosine triphosphate

Morrison RT. *Med Clin North Am*. 1997;81:689-704;
Brater DC. *Am J Med Sci*. 2000;319:38-50.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Trao đổi điện giải ở ống góp

Vị trí tác động của lợi tiểu giữ kali



Bơm ATP-phụ thuộc Na+/K+(Amiloride; Triamterene)

Kênh Na nhạy cảm Aldosterone (Spironolactone; Eplerenone)

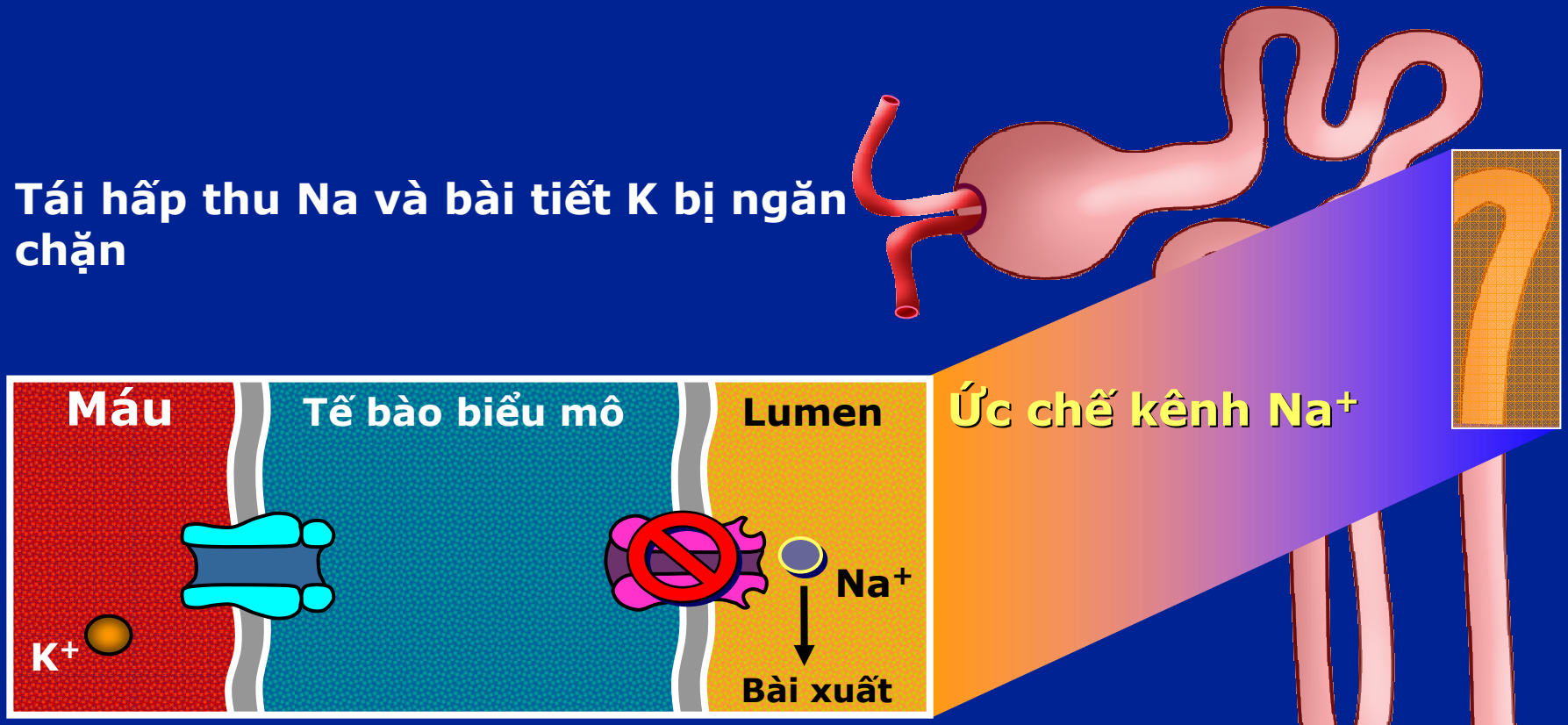
ATP = adenosine triphosphate

Morrison RT. *Med Clin North Am*. 1997;81:689-704;
Palmer BF. *N Engl J Med*. 2004;351:585-592.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Lợi tiểu giữ ka li
Cơ chế tác động

Tái hấp thu Na và bài tiết K bị ngăn chặn



Bơm ATP-phụ thuộc Na+/K+(Amiloride; Triamterene)

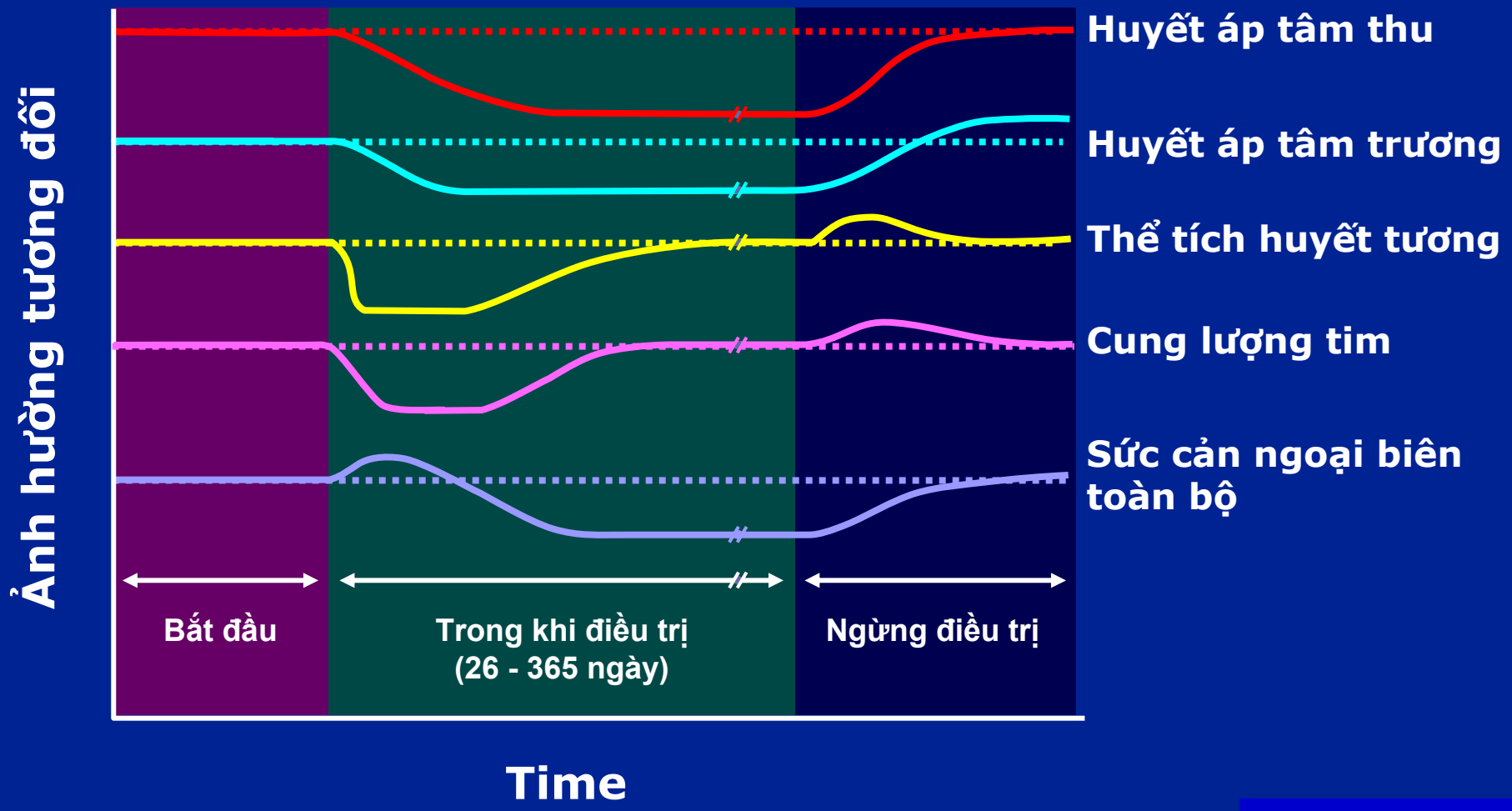
Kênh Na nhạy cảm Aldosterone (Spironolactone; Eplerenone)

ATP = adenosine triphosphate

Morrison RT. *Med Clin North Am*. 1997;81:689-704;
Palmer BF. *N Engl J Med*. 2004;351:585-592.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Ảnh hưởng huyết động của lợi tiểu Thiazide



Tarazi RC, Dustan HP. *Contrib Nephrol*. 1977;8:162-170.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Những lợi tiểu sử dụng điều trị tăng huyết áp

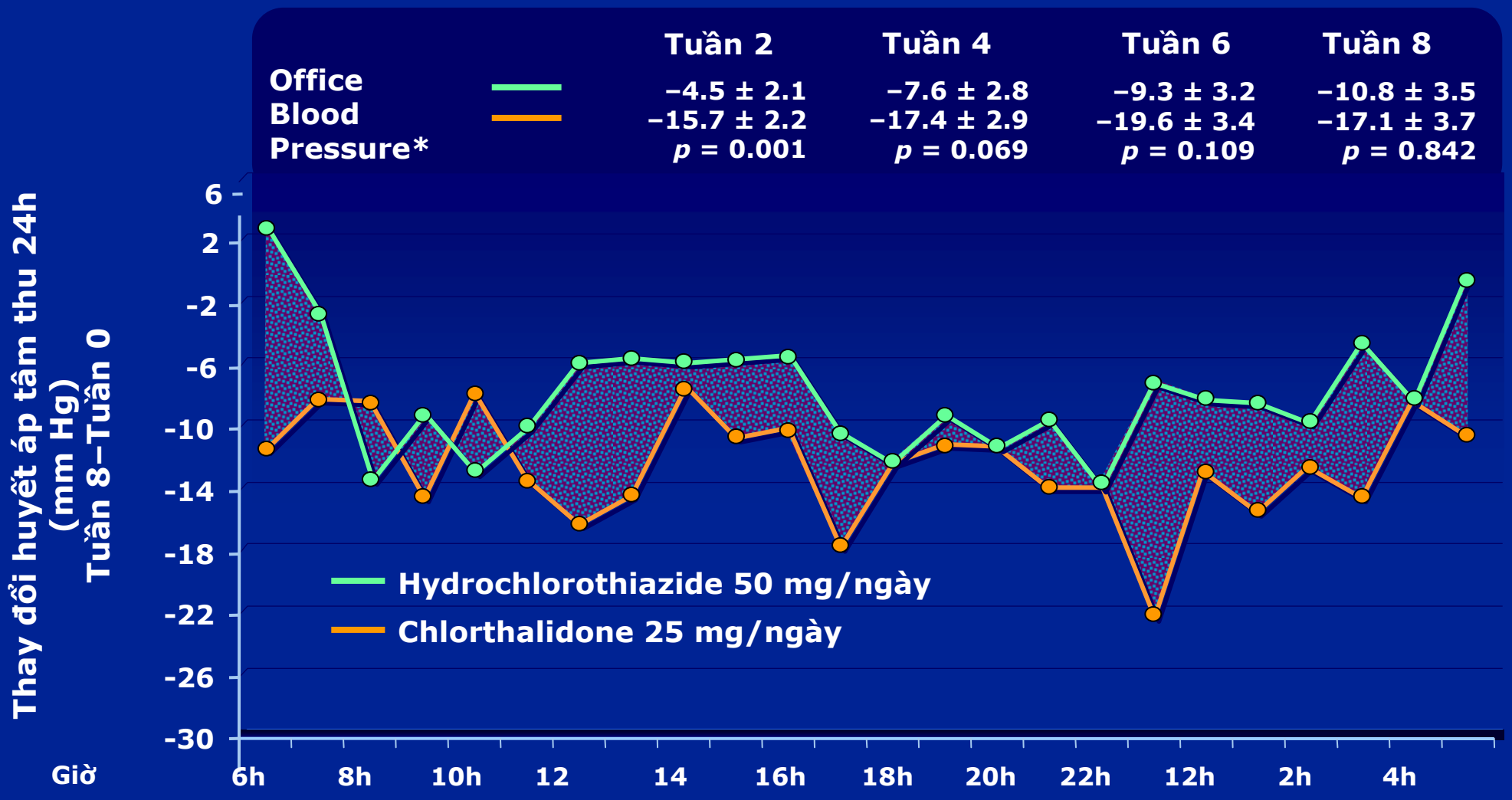
		BA (%)	$T_{½}$ (h)	DOA (h)
Lợi tiểu thiazide và giống thiazide	Hydrochlorothiazide	65 – 75	3.0 – 10.0	6 – 12
	Chlorothiazide	30 – 50	15.0 – 25.0	6 – 12
	Chlorthalidone	65	24.0 – 55.0	24 – 72
	Bendroflumethiazide	90	2.5 – 5.0	18 – 24
	Indapamide	90	6.0 – 15.0	24 – 36
	Metolazone	65	14	12 – 24
Lợi tiểu quai	Bumetanide	80 – 90	0.3 – 1.5	4-6
	Furosemide	10 – 100	0.3 – 3.4	6-8
	Torsemide	80 – 100	3.0 – 4.0	6-8
Lợi tiểu giữ ka li	Amiloride	15-20	17.0 – 26.0	24
	Triamterene	83 (55)*	3.0 (3.0)*	7-9
	Spironolactone	>90	1.5 – 15.0†	48-72
	Eplerenone	69	2.2 – 9.4	NA

*Chuyển hóa tại ruột; †: nửa đời sống của một hoạt chất, canrenoate kali là 15 h; BA = sinh khả dụng (bioavailability); $T_{½}$ = nửa đời sống (half-life); DOA = thời gian tác dụng (duration of action); NA = chưa biết.

Reprinted from Brater DC. In: *Principles of Pharmacology: Based Concepts and Clinical Applications*. 1995:657-672, with permission from Springer Science and Business Media; Delyani JA, et al. *Cardiovasc Drug Rev*. 2001;19:185-200; Rosenberg J, et al. *Cardiovasc Drug Ther*. 2005;19:301-306; Sica DA. *Congest Heart Fail*. 2003;9:100-105.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

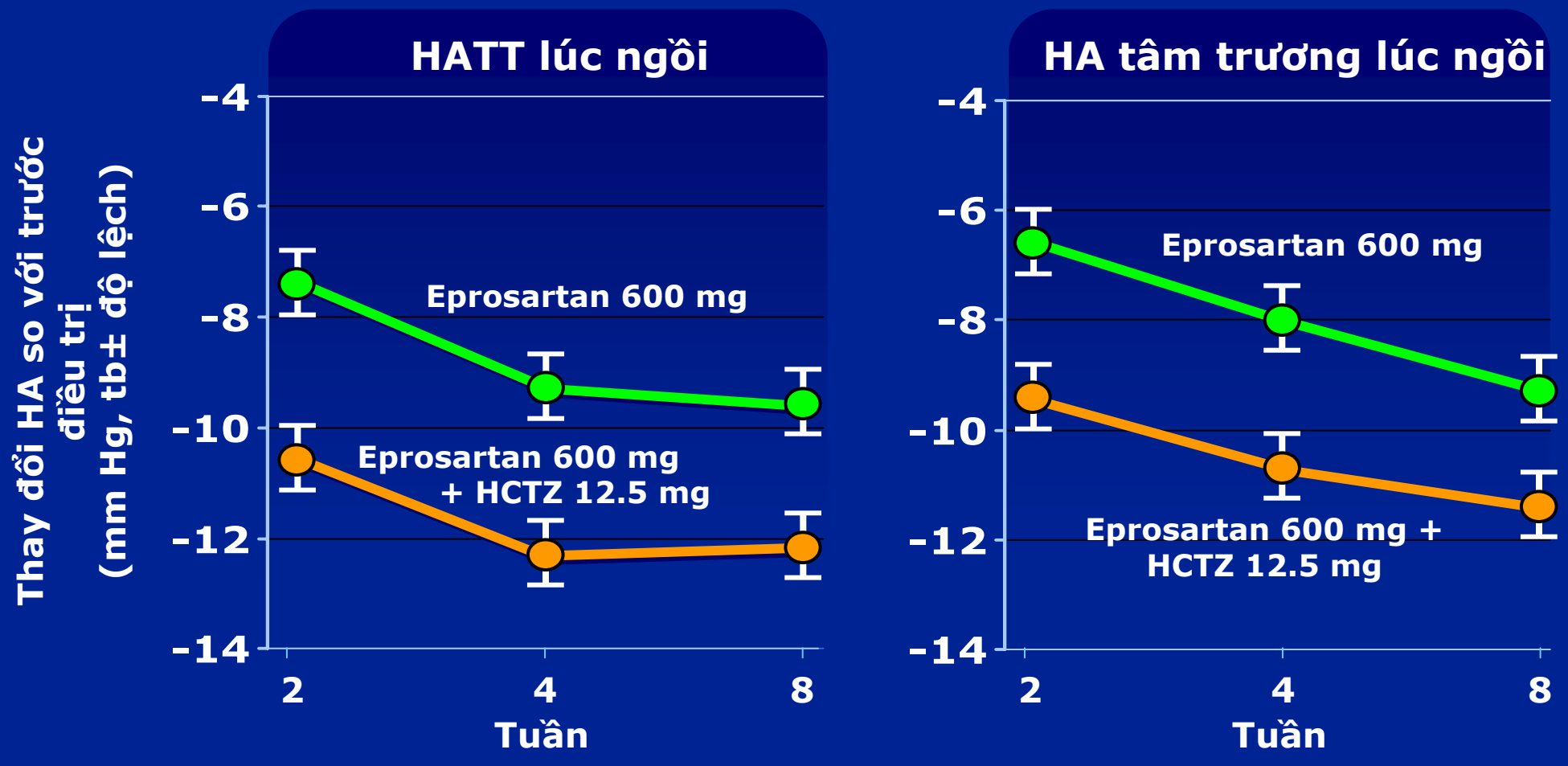
Khác nhau về tác dụng hạ áp của các thuốc lợi tiểu



Reprinted from Ernst ME, et al. *Hypertension*. 2006;47:352-358, with permission from Lippincott Williams & Wilkins.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

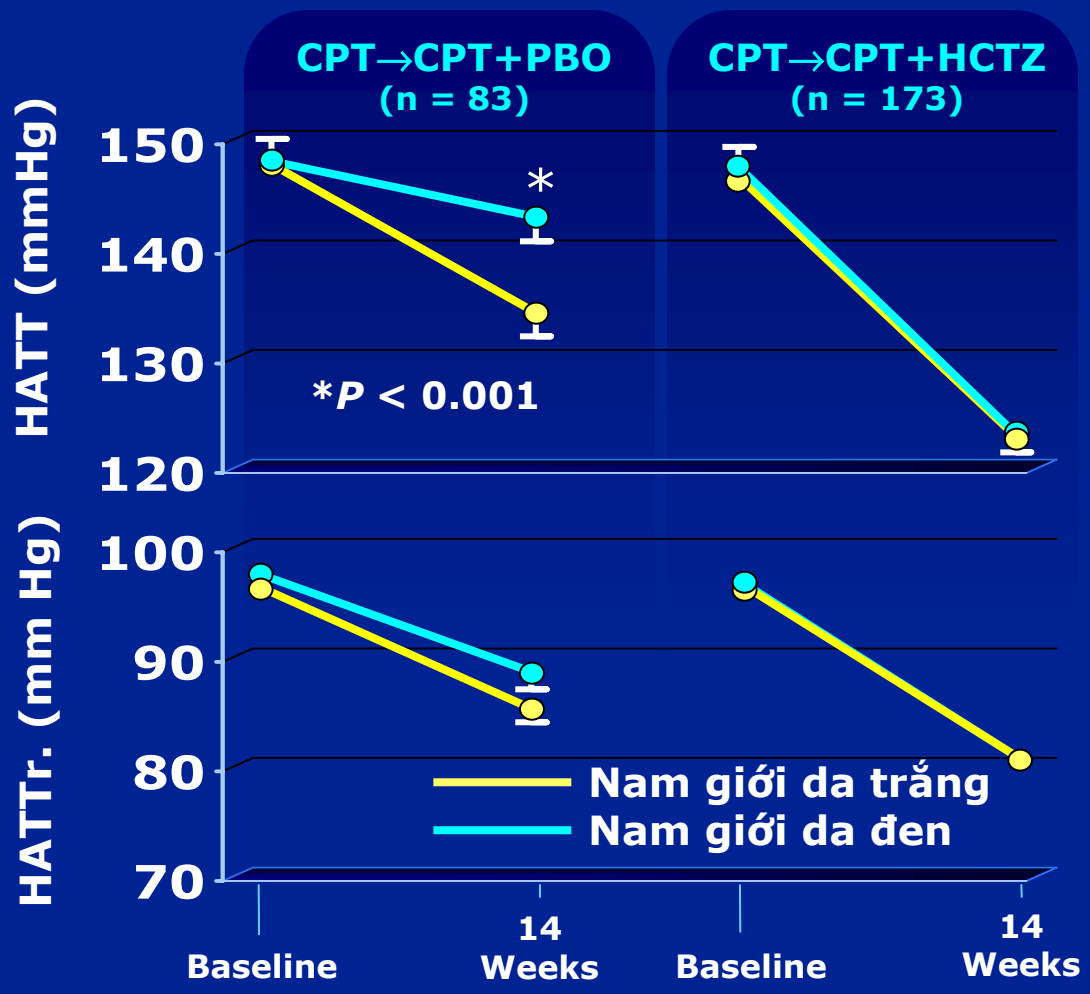
Phối hợp thuốc lợi tiểu với các thuốc hạ áp khác làm giảm huyết áp



HCTZ = hydrochlorothiazide

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Sachse A, et al. *J Hum Hypertens*. 2002;16:169-176, copyright 2002.

Sự khác biệt về chủng tộc trong đáp ứng với lợi tiểu Thiazide



CPT = captopril; HATTr. = huyết áp tâm trương; HCTZ = hydrochlorothiazide; PBO = placebo; HATT = huyết áp tâm thu

VA Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;14:97S-101S.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

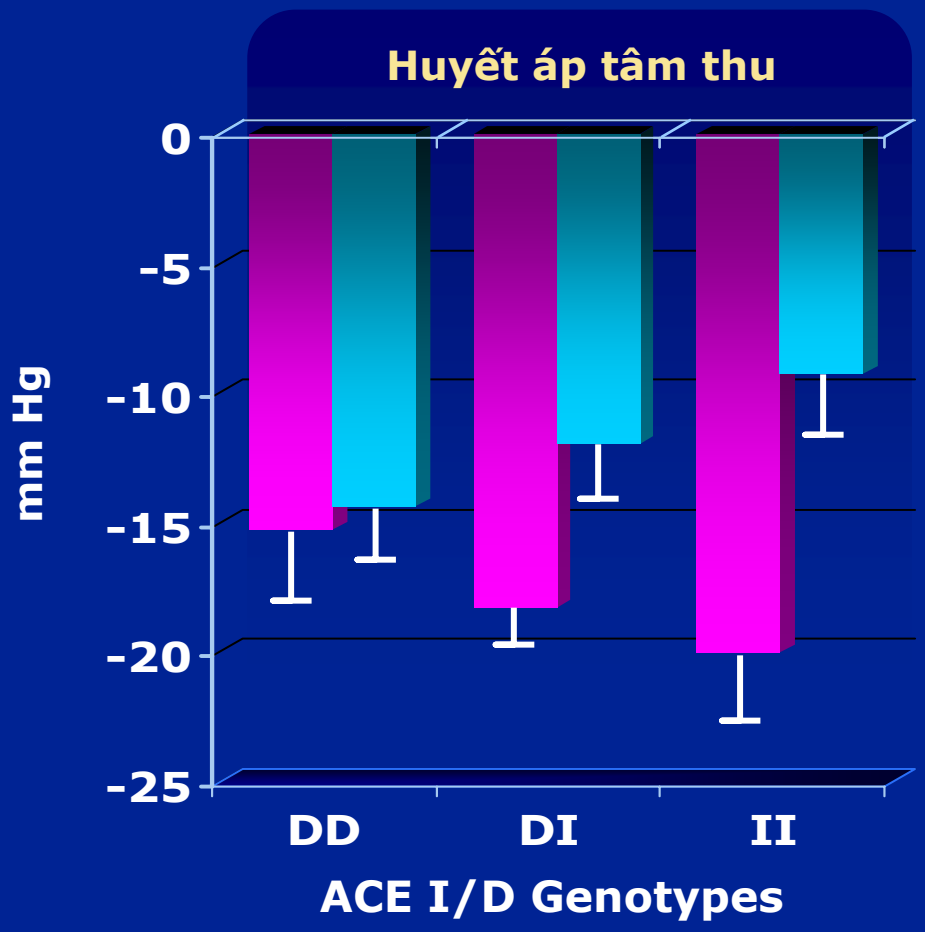
Những yếu tố dự đoán đáp ứng hạ áp với liều lợi tiểu chuẩn *

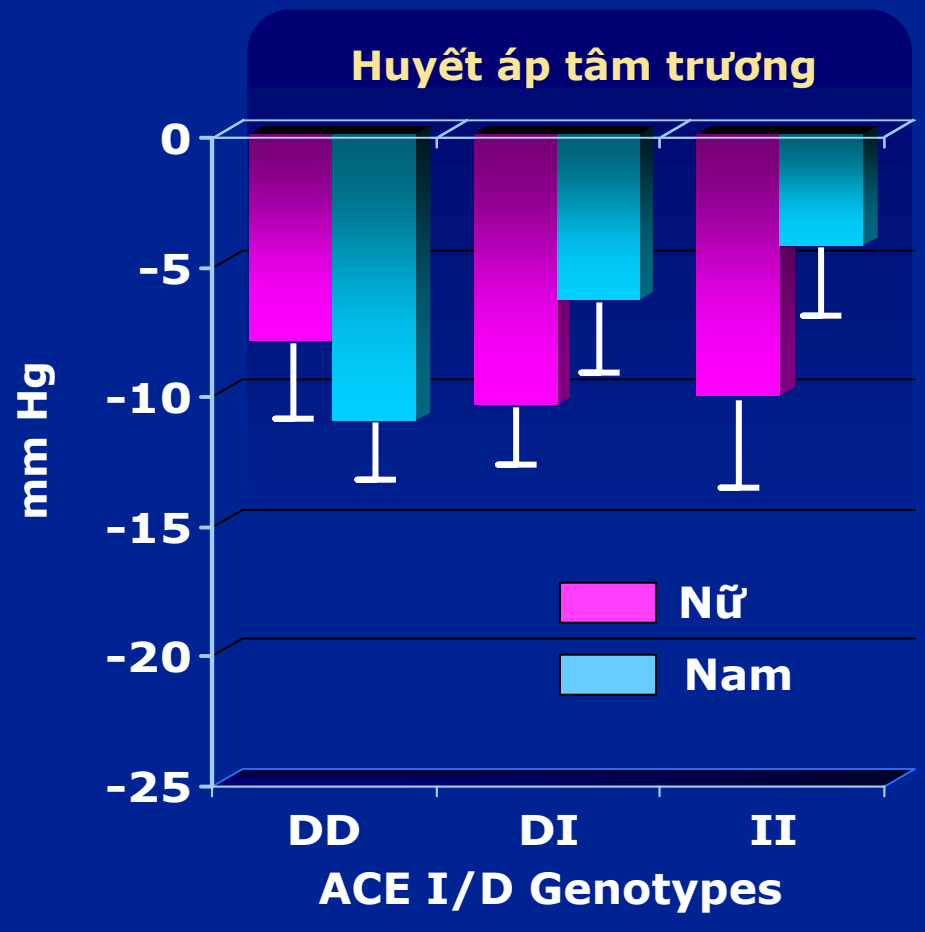
Yếu tố dự đoán xác định bởi phép phân tích hồi quy đa biến	HATT *P* Value	HATTr *P* Value
Chủng tộc	0.011	<0.001
Giới tính	0.054	0.014
Tuổi	NAC	0.0001
Thời gian mắc bệnh	<0.001	NAC
Thời gian điều trị	NAC	<0.0001
Huyết áp nền	<0.0001	<0.001
Hoạt tính renin huyết tương khi ngồi	<0.001	0.047
Bài tiết aldosterone niệu 24h	<0.0001	0.002
Thay đổi cân nặng	<0.001	0.003
Bài tiết Na niệu 24h	0.004	NAC

* Phối hợp các yếu tố dự đoán giải thích cho 38% sự biến thiên giữa các cá thể về đáp ứng của HATT và 20% đối với HATTr ($P < 0.0001$ đối với cả 2) với liều chuẩn (25 mg/ngày) của hydrochlorothiazide.
NAC =Không làm thay đổi đáp ứng điều trị.

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Chapman AB, et al. *Kidney Int*. 2002;61:1047-1055, copyright 2002.

Giới tính và kiểu gen đối với đáp ứng hạ áp với thuốc lợi tiểu Thiazide





ACE I/D = đa kiểu hình thêm vào/mất đi tìm được trong intron (những đoạn DNA bên trong một gene nhưng không tham gia vào việc mã hoá protein) 16 của gene mã hóa men chuyển dạng angiotensin; DD, DI, và II = 3 kiểu hình khác nhau của gene ACE

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Schwartz GL, et al. *Kidney Int*. 2002;62:1718-1723, copyright 2002.

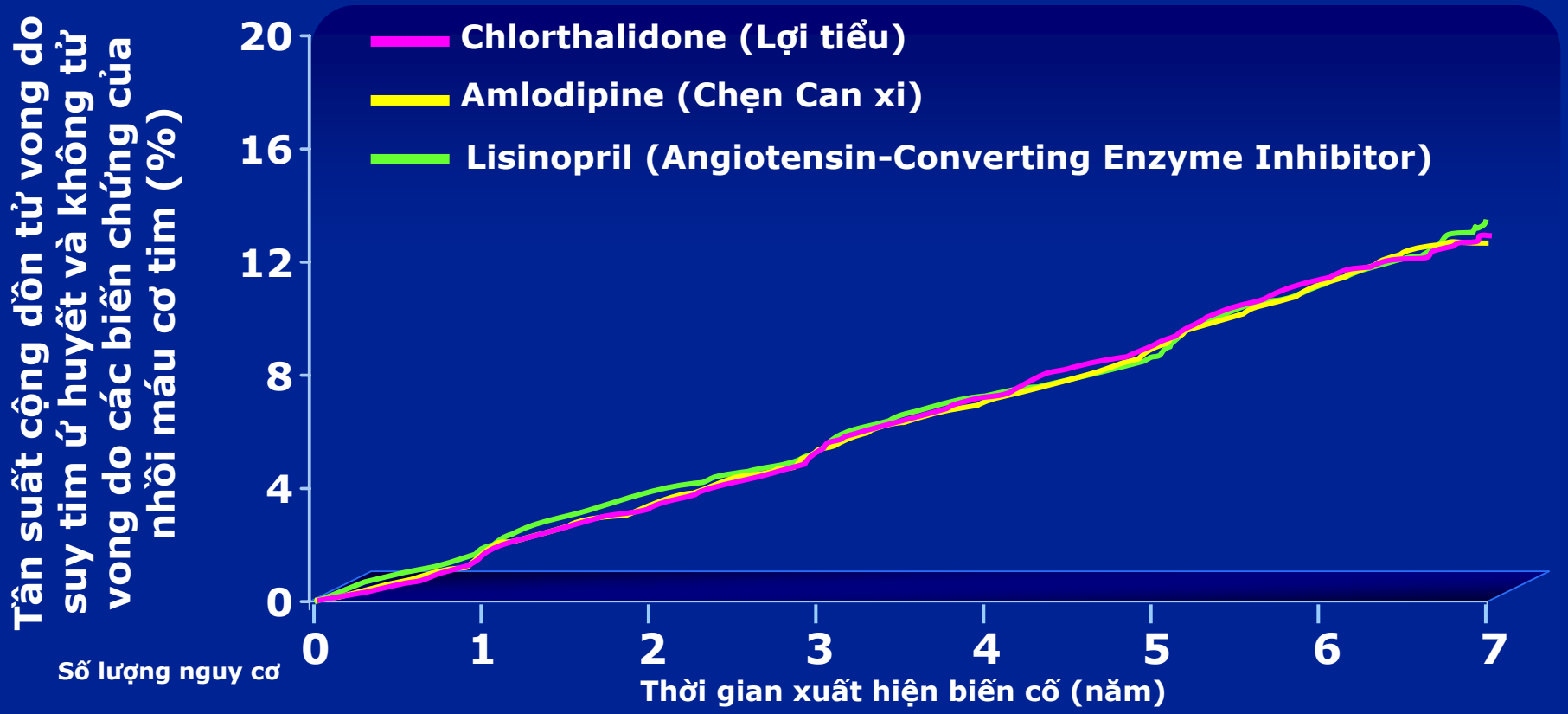
www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Hiệu quả của thuốc lợi tiểu Thiazide phụ thuộc và không phụ thuộc vào mức độ giảm huyết áp

- Giảm đột quỵ
- Giảm nhồi máu cơ tim
- Giảm phì đại thất trái
- Có thể phòng ngừa gẫy xương ở người có tuổi
- Có thể phòng ngừa sa sút trí tuệ
- Giá thành hạ

ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000;283:1967-1975; ALLHAT Collaborative Research Group. *Hypertension*. 2003;42:239-246; Bolland MJ, et al. *Osteoporos Int*. 2007;18:479-486; Forette F, et al. *Arch Intern Med*. 2002;162:2046-2052; Papademetriou V, et al. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1802-1808; Reid IR, et al. *Am J Med*. 2000;109:362-370; Ramsey SD, et al. *J Am Board Fam Pract*. 1999;12:105-114.

Thuốc lợi tiểu cũng hiệu quả như thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế Can xi trong giảm biến cố mạch vành: ALLHAT



Số lượng nguy cơ

15255	14477	13820	13102	11362	6340	2956	209
9048	8576	8218	7843	6824	3870	1878	215
9054	8535	8123	7711	6662	3832	1770	195

ALLHAT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial;

ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2002;288:2981-2997.

Copyright © 2002 American Medical Association. All rights reserved.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Network Meta-analysis của những biến cố tim mạch trong thử nghiệm thuốc chống tăng huyết áp

Kết quả (Outcome)	Nguy cơ tương đối (95% CI)	*Giá trị P*	Lợi tiểu liều thấp tốt	Placebo tốt
BMV	0.79 (0.69-0.92)	0.002		
Suy tim	0.51 (0.42-0.62)	<0.001		
Đột quỵ	0.71 (0.63-0.81)	<0.001		
Biến cố BMV	0.76 (0.69-0.83)	<0.001		
Tử vong do BMV	0.81 (0.73-0.92)	0.001		
Tử vong toàn bộ	0.90 (0.84-0.96)	0.002		

CI = khoảng tin cậy

0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4

Nguy cơ tương đối

Psaty BM, et al. *JAMA*. 2003;289:2534-2544. Copyright
© 2003 American Medical Association. All rights reserved.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Những tác dụng không mong muốn của thuốc lợi tiểu

Dự báo

- Hạ kali/tăng kali máu
- Hạ Natri máu
- Tăng can xi máu
- Hạ Ma giê máu
- Tăng a xít Uric máu
- Rối loạn thăng bằng kiềm toan

Thứ phát:

- Loạn nhịp tim
- Tăng lipid máu
- Tăng đường máu
- Nguy cơ tiểu đường
- Liệt dương

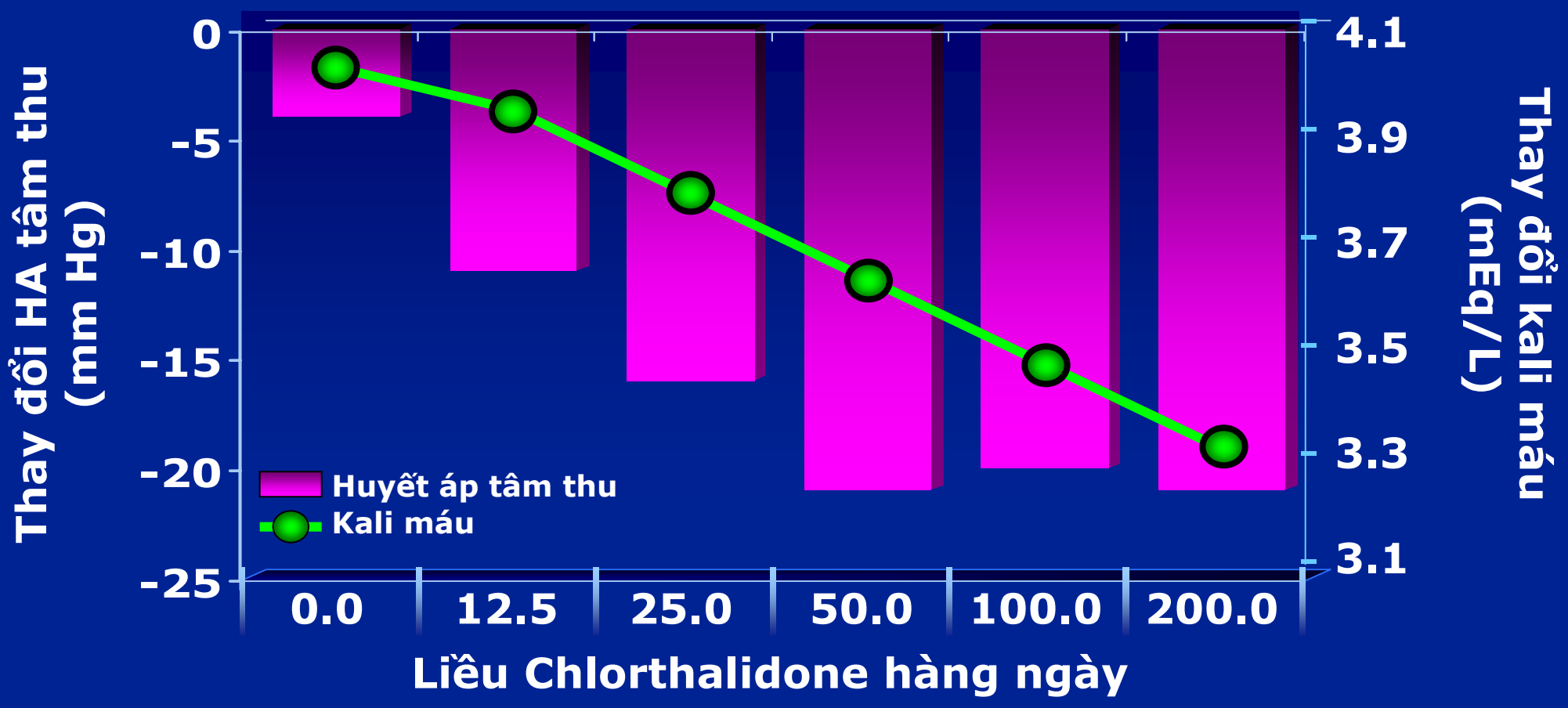
Đặc ứng (Idiosyncratic)

- Viêm da do nhạy cảm với ảnh sáng
- Độc tính đối với tai
- Sỏi thận do tăng a xít U ríc (Nephrolithiasis)
- Sỏi thận do muối can xi (Nephrocalcinosis)
- Viêm thận kẽ cấp tính
- Viêm tụy
- Phù phổi
- Những triệu chứng về cơ xương
- Ung thư đường sinh dục – tiết niệu.

Greenberg A. *Am J Med Sci*. 2000;319:10-24; Sica DA. *J Clin Hypertens*. 2004;6:532-540; Barzilay JI, et al. *Arch Intern Med*. 2006;166:2191-2201; Maitland-van der Zee A-H, et al. *Am J Hypertens*. 2005;18:1077-1083.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

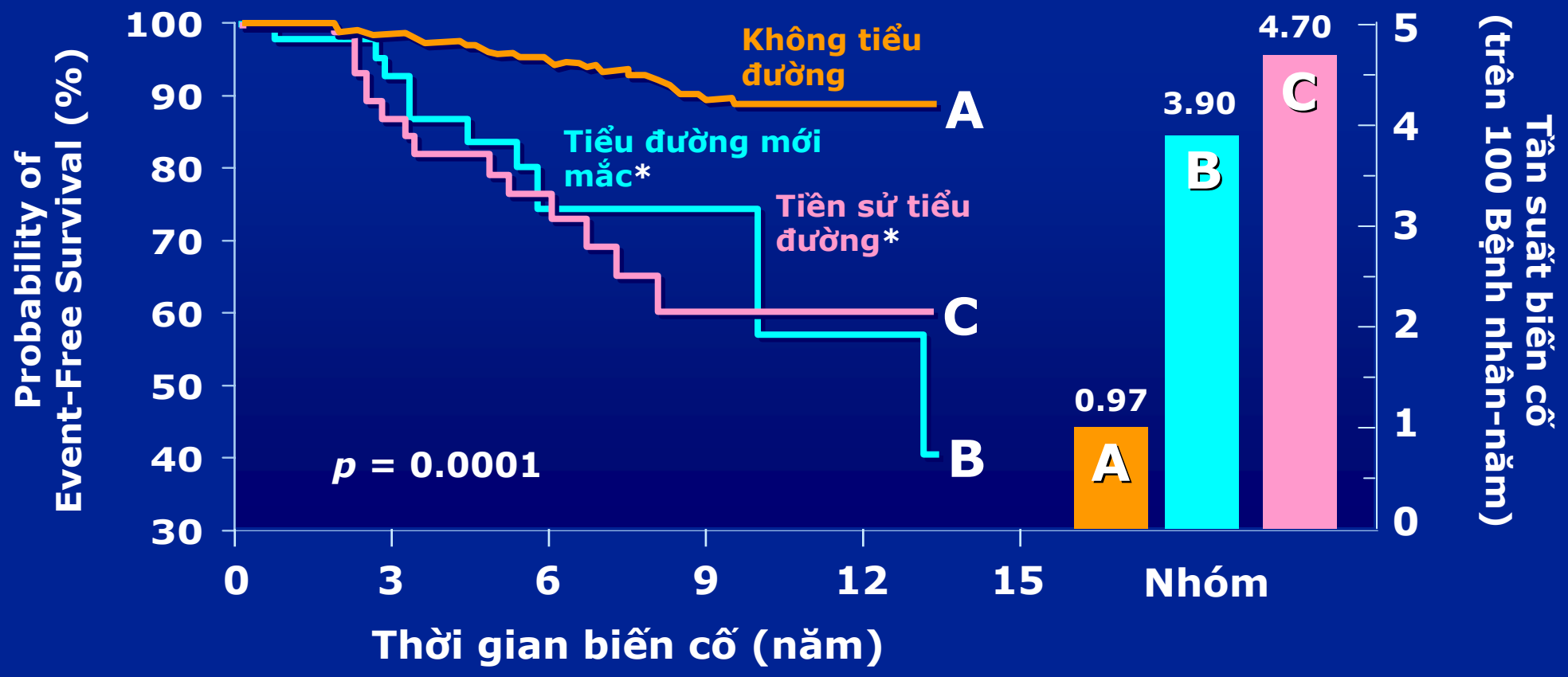
Thay đổi huyết áp tâm thu và kali máu khi tăng liều Chlorthalidone



Carney S, et al. *Med J Aust*. 1976;2:692-693.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Những biến cố tim mạch ở bệnh nhân tăng HA-tiểu đường



*Bệnh nhân mới mắc tiểu đường hoặc đã bị tiểu đường mắc biến cố tim mạch cao gấp 3 lần bệnh nhân không mắc tiểu đường.

Reprinted from Verdecchia P, et al. *Hypertension.* 2004;43:963-969, with permission from Lippincott Williams & Wilkins.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Tỷ lệ tiểu đường mới mắc trong các thử nghiệm điều trị tăng huyết áp

Thử nghiệm	Điều trị 1	Bệnh nhân không mắc tiểu đường khi mới bắt đầu tham gia nghiên cứu (% NOD Cases)	Điều trị 2 (so sánh điều trị)	Bệnh nhân không tiểu đường lúc bắt đầu điều trị (% NOD Cases)	Khác biệt tuyệt đối trong % NOD Cases
ALLHAT	D	4,343 (14.6%)	ACEI	2,567 (9.5%)	5.1%
ALLHAT	D	4,343 (14.6%)	CCB	2,692 (11.1%)	3.5%
ASCOT	BB + D	7,040 (11.4%)	ACEI + CCB	7,072 (8.0%)	3.4%
CAPPP	BB + D	5,230 (7.3%)	ACEI	5,183 (6.5%)	0.8%
INSIGHT	D	2,511 (5.5%)	CCB	2,508 (3.8%)	1.7%
INVEST	BB + ACEI ± D	8,078 (8.2%)	CCB + ACEI ± D	8,098 (7.0%)	1.2%
LIFE	BB ± D	3,979 (8.0%)	ARB ± D	4,019 (6.0%)	2.0%
NORDIL	BB + D	5,471 (4.6%)	CCB	5,410 (4.0%)	0.6%
STOP-2	BB ± D	1,961 (4.9%)	ACEI	1,969 (4.7%)	0.2%
STOP-2	BB ± D	1,961 (4.9%)	CCB	1,965 (4.8%)	0.1%

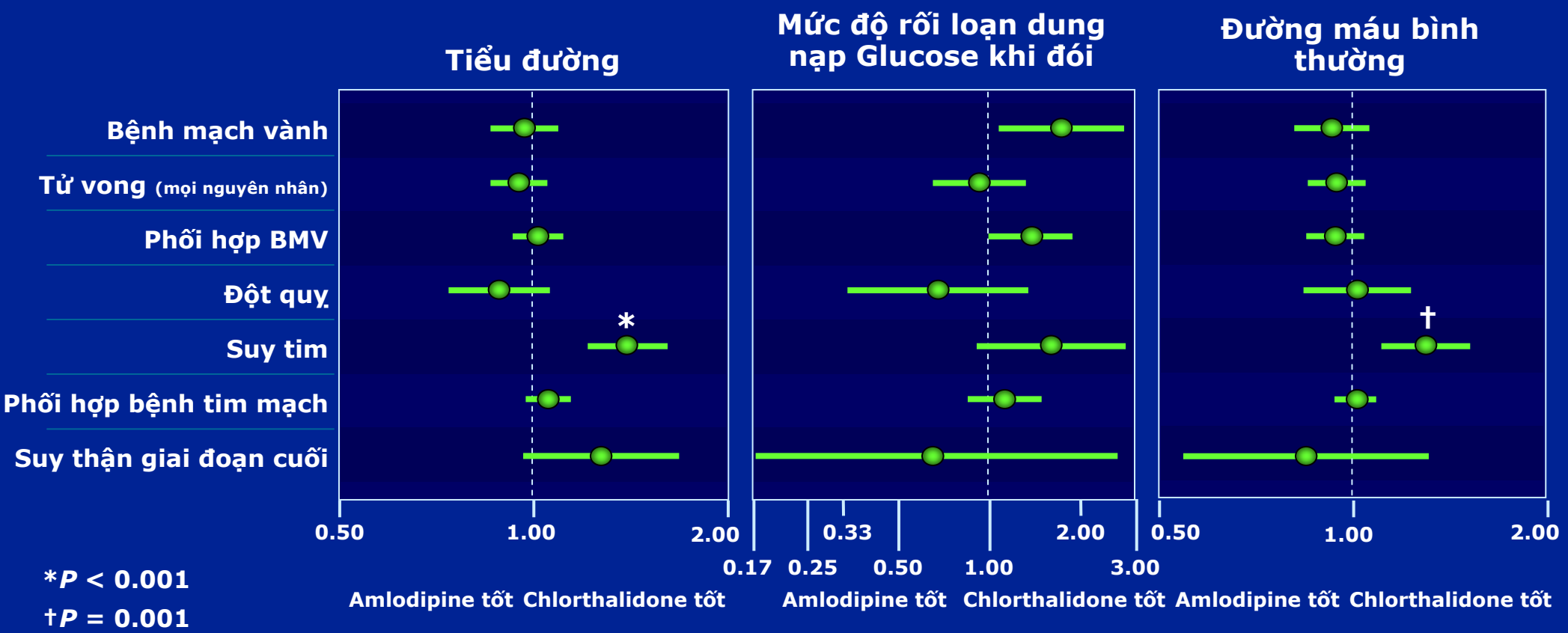
ACEI = thuốc ức chế men chuyển angiointensin II; BB = chẹn bê ta; CCB = chẹn can xi; D = diuretic; DM =tiểu đường; NOD = tiểu đường mới mắc

Adapted from: Papadopoulos DP, Papademetriou V. *Clin Exp Hpertens*. 2007;29:503-516.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Điều trị hạ áp và tiểu đường: Kết quả từ thử nghiệm ALLHAT

Chlorthalidone và Amlodipine



*$P < 0.001$

†$P = 0.001$

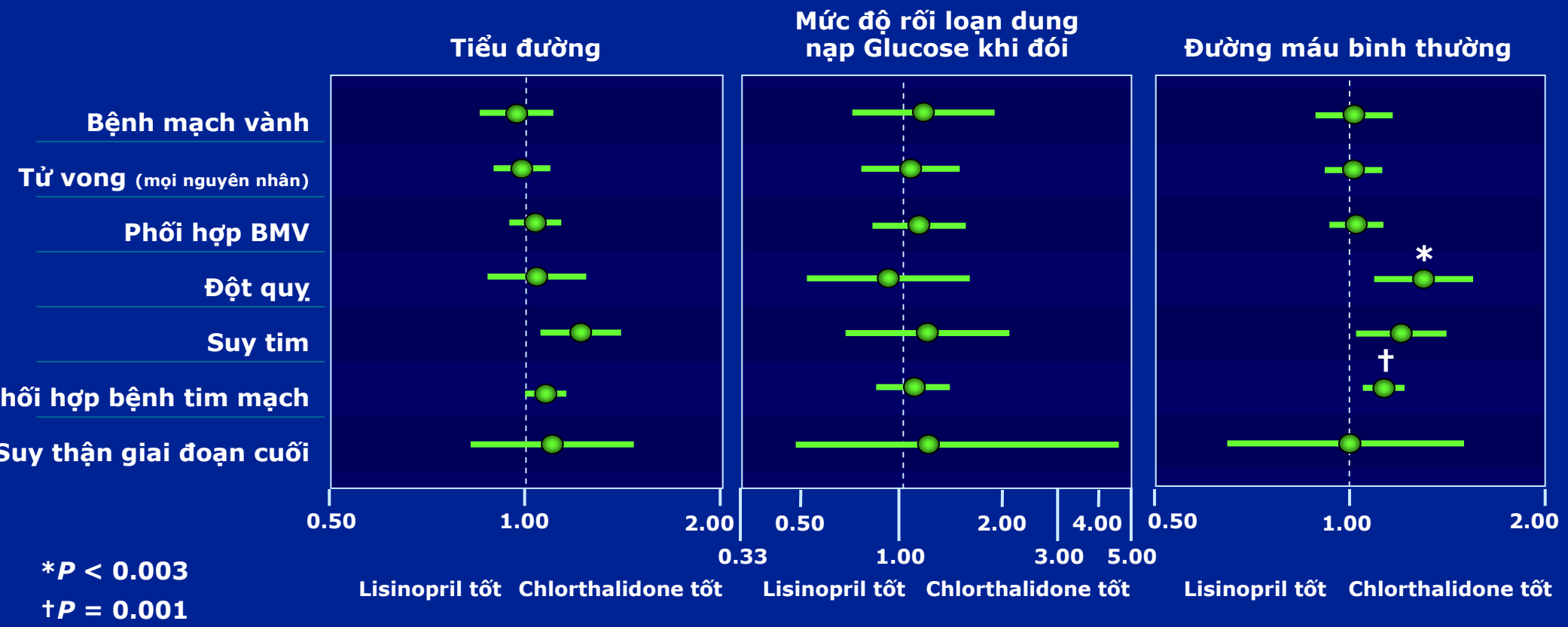
ALLHAT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

Whelton PK, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. *Arch Intern Med.* 2005;165:1401-1409. Copyright © 2005 American Medical Association. All rights reserved.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Điều trị hạ áp và tiểu đường: Kết quả từ thử nghiệm ALLHAT(tiếp)

Chlorthalidone và Lisinopril



*$P < 0.003$

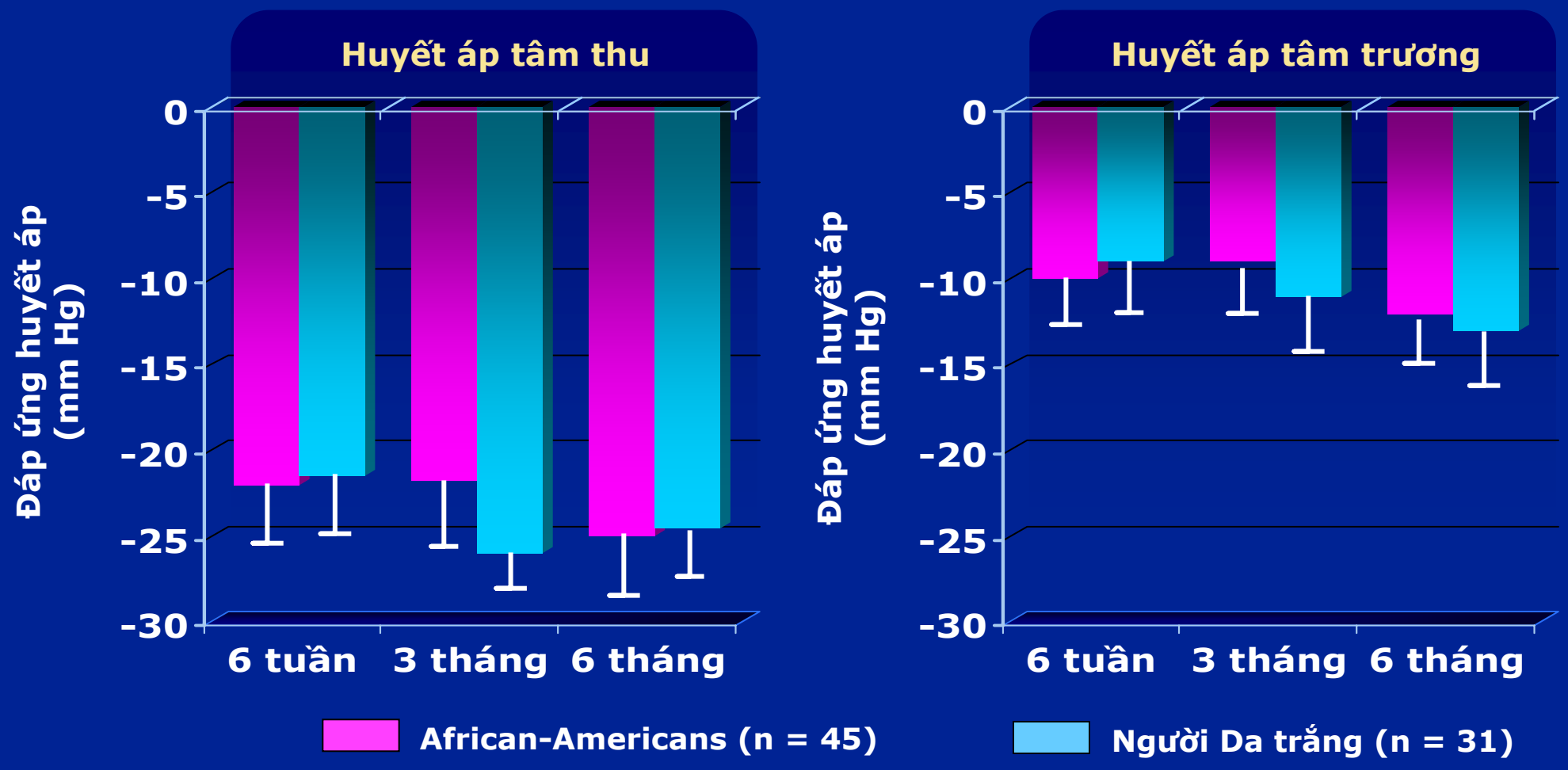
†$P = 0.001$

ALLHAT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

Whelton PK, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. *Arch Intern Med.* 2005;165:1401-1409. Copyright © 2005 American Medical Association. All rights reserved.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Tác dụng của Spironolactone liều thấp đối với THA kháng thuốc



Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nishizaka MK, et al. *Am J Hypertens*. 2003;16:925-930, copyright 2003.

www.cardionet.vn
Bệnh học Tim Mạch Trực tuyến VN

Tóm tắt

- Lợi tiểu Thiazide có hiệu quả hạ huyết áp và làm giảm tỷ lệ tử vong và đột tử do nguyên nhân tim mạch ở bệnh nhân tăng huyết áp.
- Lợi tiểu quai hiệu quả hơn lợi tiểu Thiazide ở những bệnh nhân suy thận nặng hoặc bị phù.
- Thêm thuốc kháng Aldosterone vào phác đồ điều trị của những bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị có thể làm giảm hoặc bình thường hóa huyết áp ở 30% số bệnh nhân.
- Đôi khi cả thày thuốc và bệnh nhân không chấp nhận điều trị thuốc lợi tiểu do thuốc có một số tác dụng phụ trên lâm sàng và cận lâm sàng.
- Và đặc biệt là quan niệm cho rằng lợi tiểu có thể không có khả năng hoặc thất bại trong dự phòng tiến triển của tiểu đường và kèm theo làm tăng nguy cơ tim mạch.
- Nhưng đã có những thử nghiệm lâm sàng cho thấy chlorthalidone không làm tăng tỷ lệ tử vong và đột tử do nguyên nhân tim mạch khi so sánh với thuốc chẹn dòng can xi loại amlodipine hoặc với thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin loại lisinopril.