

# ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP KÈM ĐÁI THÁO ĐƯỜNG: Lựa chọn ức chế men chuyển<sup>2</sup> hay chẹn thụ thể angiotensin II

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



# Vấn đề của bệnh nhân THA kèm ĐTĐ 2016

- Lựa chọn thuốc điều trị
- Mục tiêu điều trị thấp < 130/80 mmHg hoặc < 140/90
- Phòng ngừa và phát hiện các biến chứng mạch máu của ĐTĐ và THA
- Điều trị toàn diện, quan tâm kiểm soát tất cả yếu tố nguy cơ khác



# Các biến chứng mạch máu của THA kèm ĐTĐ

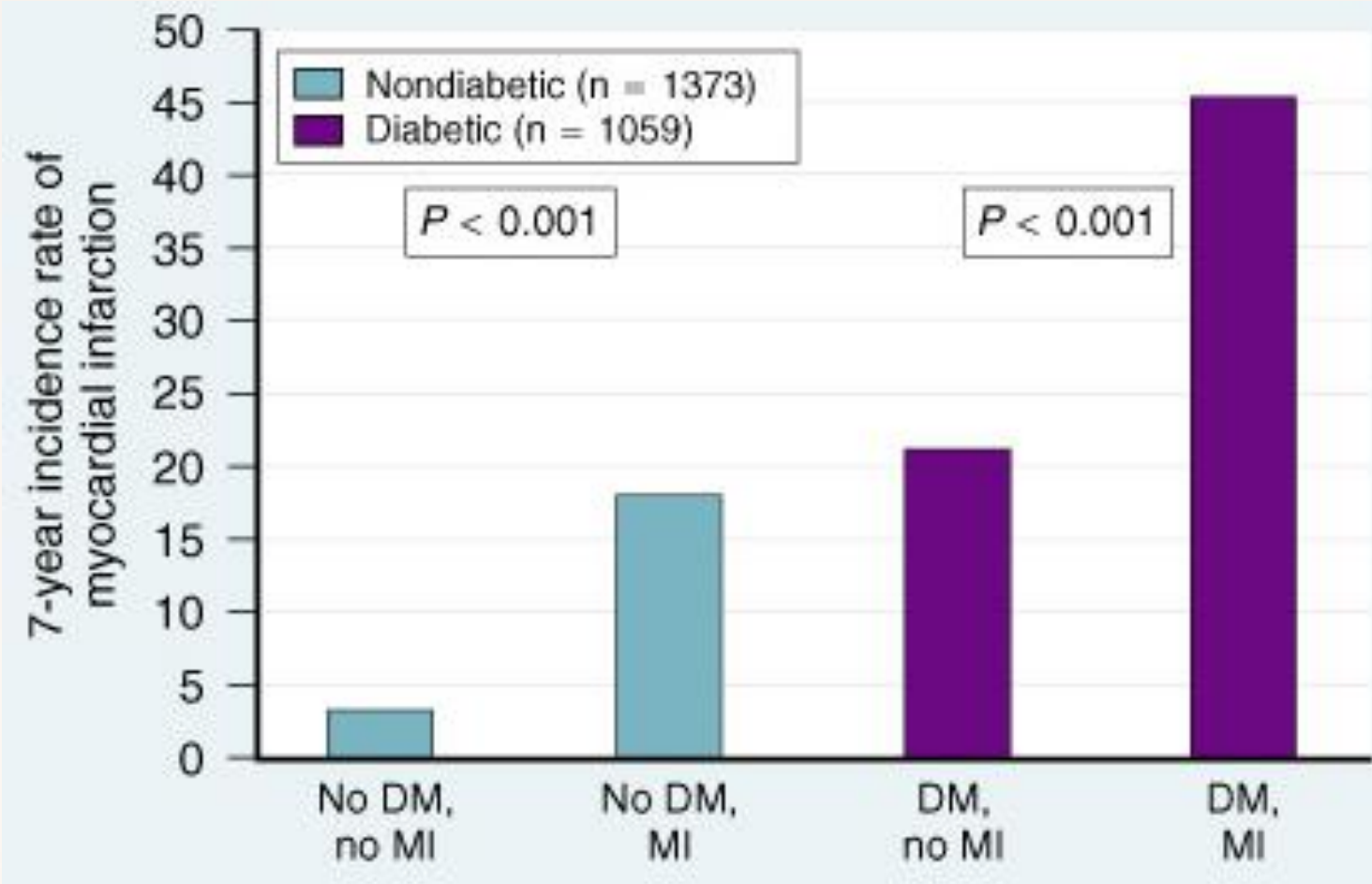
- Biến chứng vi mạch:
  - Bệnh võng mạc
  - Bệnh thận
  - Bệnh thần kinh
- Biến chứng mạch máu lớn
  - Bệnh động mạch vành
  - Bệnh mạch máu não
  - Bệnh động mạch ngoại vi
- Suy tim
- Loạn nhịp tim: rung nhĩ, loạn nhịp thất



# Tầm quan trọng của bệnh tim mạch trên b/n ĐTĐ

- Hầu hết b/n ĐTĐ tử vong vì bệnh tim mạch; 80% do xơ vữa động mạch
- 75% tử vong tim mạch/ĐTĐ do bệnh ĐMV, 25% do bệnh mạch máu não hay mạch ngoại vi
- 25% b/n THA có ĐTĐ

# Gia tăng nguy cơ bệnh động mạch vành ở b/n đái tháo đường type 2



TL: Haffner SM et al. N Engl J Med 1998; 339: 229 – 234

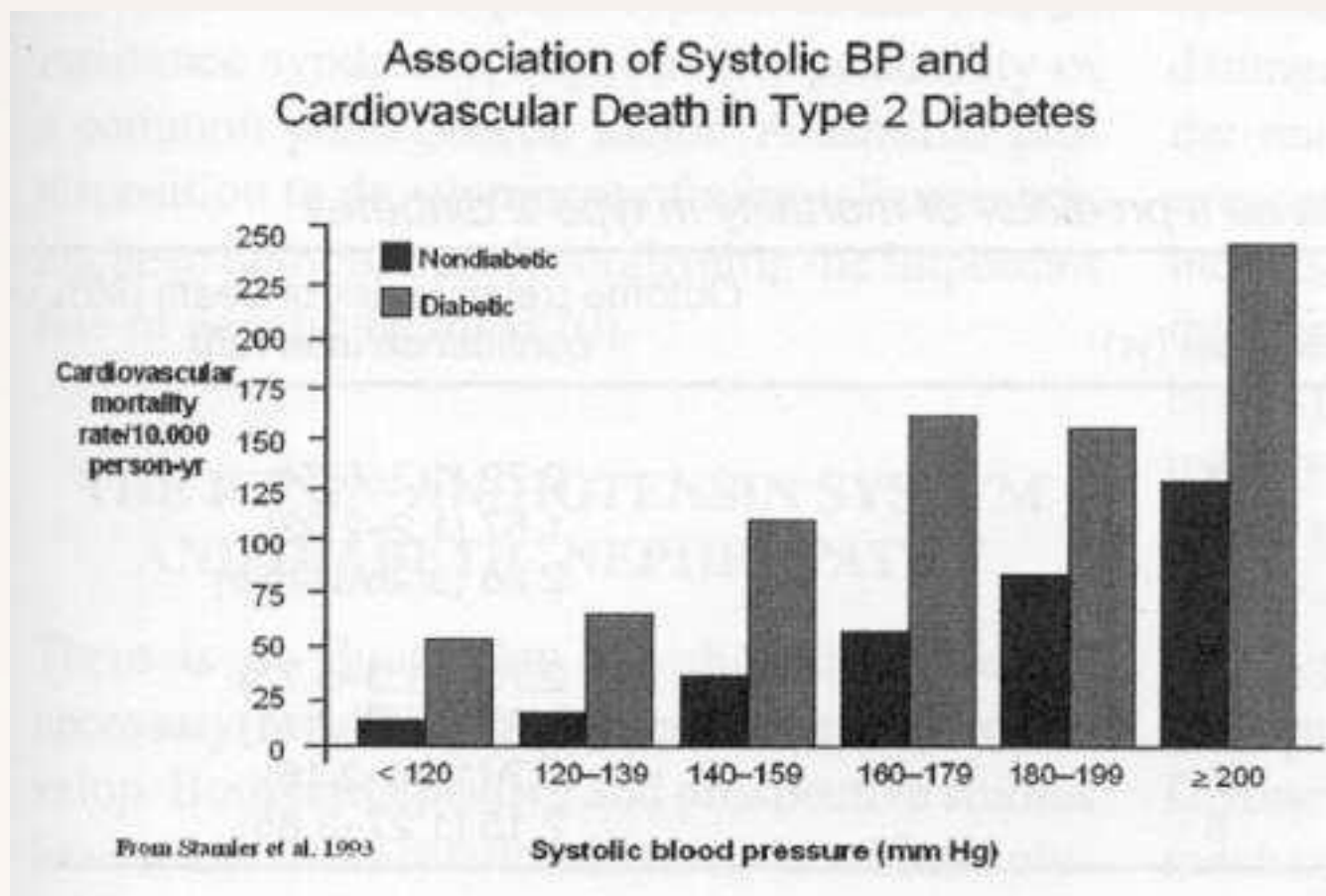
# **Cơ chế các bất thường mạch máu ở b/n ĐTĐ**

- Tăng đường máu
- Tăng Insulin máu
- Stress oxid hóa
- Rối loạn lipid máu
- Trạng thái tăng đông, chống tiêu sợi huyết
- Bất thường di truyền

*TL : Heart Disease; WB Saunders 6<sup>th</sup> ed 2001, p 2134*



# THA tâm thu kèm ĐTĐ gia tăng tử vong tim mạch



TL : Stamler J et al. Diabetes care 1993; 16: 434 - 444

## THA, Protein niệu: Yếu tố nguy cơ tử vong quan trọng nhất trên b/n ĐTĐ

- THA + protein niệu:
  - Tử vong x 5/ nam ĐTĐ 2
  - Tử vong x 8/ nữ ĐTĐ 2

*TL: Colhoun HM et al. Diabetologia 2001; 44 (Suppl 2): S 46 – S 53*



# Các nghiên cứu giúp xác lập mục tiêu huyết áp/ ĐTĐ2

- Nghiên cứu UKPDS
- Nghiên cứu ABCD
- Nghiên cứu HOT
- Nghiên cứu HOPE
- Nghiên cứu ACCORD
- Nghiên cứu ADVANCE



# Các nghiên cứu phòng ngừa tiên phát trên b/n THA kèm ĐTĐ

## Phòng ngừa tiên phát: phòng xuất hiện đái tháo

- Nghiên cứu UKPDS/ ĐTĐ 2\*: kiểm soát chặt HA bằng atenolol hoặc captopril -> giảm 33% albumin niệu
- Nghiên cứu ABCD/ ĐTĐ 2\*\*: ức chế calci hoặc UCMC -> giảm tử vong và giảm biến chứng thận.
- Mức huyết áp đạt được 132/78mmHg tốt hơn 138/86mmHg

TL: \* UKPDS study Group. *BMJ* 1998; 317: 703 – 713

\*\* Estacio RO et al. *N. Engl J Med* 1998; 338: 645 - 652

# Các nghiên cứu phòng ngừa thứ phát trên b/n THA kèm ĐTĐ

## Phòng ngừa thứ phát: ngăn microalbuminuria chuyển thành macroalbuminuria

- Nghiên cứu gộp\*: UCMC giảm được 62% / ĐTĐ1
- Parving và c/s\*\*: chẹn thụ thể AGII ngăn được 70%
- Nghiên cứu MARVAL\*\*\*: Valsartan hiệu quả hơn amlodipine (giảm 29,9% so với 14,5%)

Tài liệu: \* *The ACE Inhibitors in diabetic nephropathy trialist group. Ann Intern Med 2001; 134: 370 – 379*

\*\* *Parving HH et al. N Engl J Med 2001; 345: 870 – 878*

\*\*\* *Viberti GC et al. Circulation 2002; 106: 672 - 678*

# Nghiên cứu UKPDS (UK Prospective Diabetes study)

- 1148 bệnh nhân ĐTĐ2 (tuổi trung bình 56)
- 2 nhóm:
  - Nhóm kiểm soát chặt huyết áp ( $HA < 150/85$  mmHg)
  - Nhóm ít chặt ( $HA < 180/105$  mmHg)
- Ngẫu nhiên, có kiểm soát
- Nhóm kiểm soát chặt HA: thuốc hạ áp chính captopril và atenolol
- Nhóm kiểm soát ít chặt : thuốc khác
- Theo dõi trung bình 8,4 năm. Nhóm chặt 144/82 mmHg; nhóm không chặt 154/87 mmHg ( $p < 0,0001$ )

TL: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703-713

## Kết quả nghiên cứu UKPDS/b/n ĐTĐ2

- Nhóm kiểm soát chặt huyết áp (UCMC + chẹn beta)
  - Giảm 32% tử vong liên quan ĐTĐ ( $p < 0.005$ )
  - Giảm biến cố vi mạch (bệnh võng mạc, bệnh thận)
  - Giảm đột quy
- Giảm không ý nghĩa NMCT hoặc đột tử/ nhóm kiểm soát chặt huyết áp



# Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide ➡ (W) on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial

ADVANCE Collaborative Group\*

## Summary

**Background** Blood pressure is an important determinant of the risks of macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes, and guidelines recommend intensive lowering of blood pressure for diabetic patients with hypertension. We assessed the effects of the routine administration of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor-diuretic combination on serious vascular events in patients with diabetes, irrespective of initial blood pressure levels or the use of other blood pressure lowering drugs.

**Methods** The trial was done by 215 collaborating centres in 20 countries. After a 6-week active run-in period, 11140 patients with type 2 diabetes were randomised to treatment with a fixed combination of perindopril and indapamide or matching placebo, in addition to current therapy. The primary endpoints were composites of major macrovascular and microvascular events, defined as death from cardiovascular disease, non-fatal stroke or non-fatal myocardial infarction, and new or worsening renal or diabetic eye disease, and analysis was by intention-to-treat. The macrovascular and microvascular composites were analysed jointly and separately. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00145925.

Lancet 2007, 370: 829–40

Published Online

September 2, 2007

DOI:10.1016/S0140-6736(07)61303-8

See Comment page 804

\*Collaborators listed at end of paper

Correspondence to:

Dr Anushka Patel FRACP

Cardiovascular Division,

The George Institute for

International Health, University

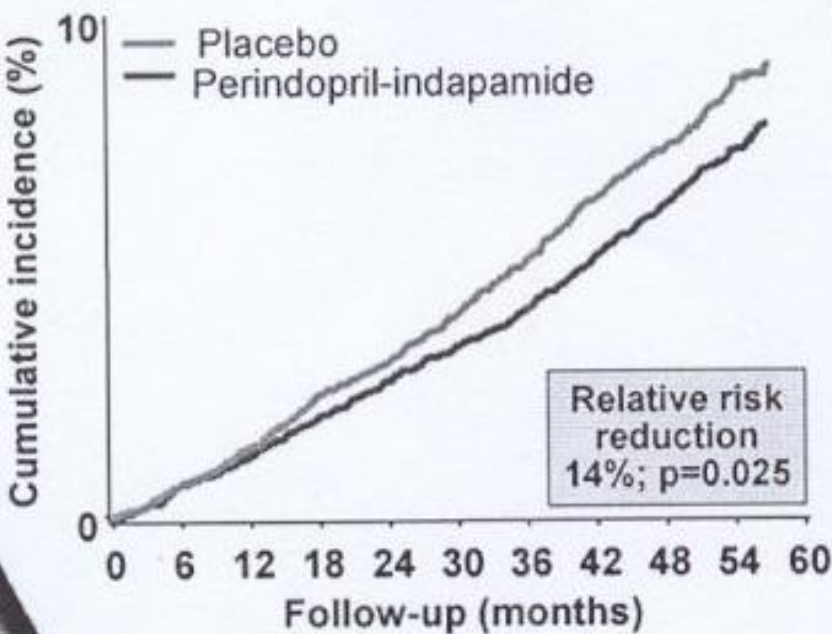
of Sydney, PO Box M201,

Missenden Road, Sydney,

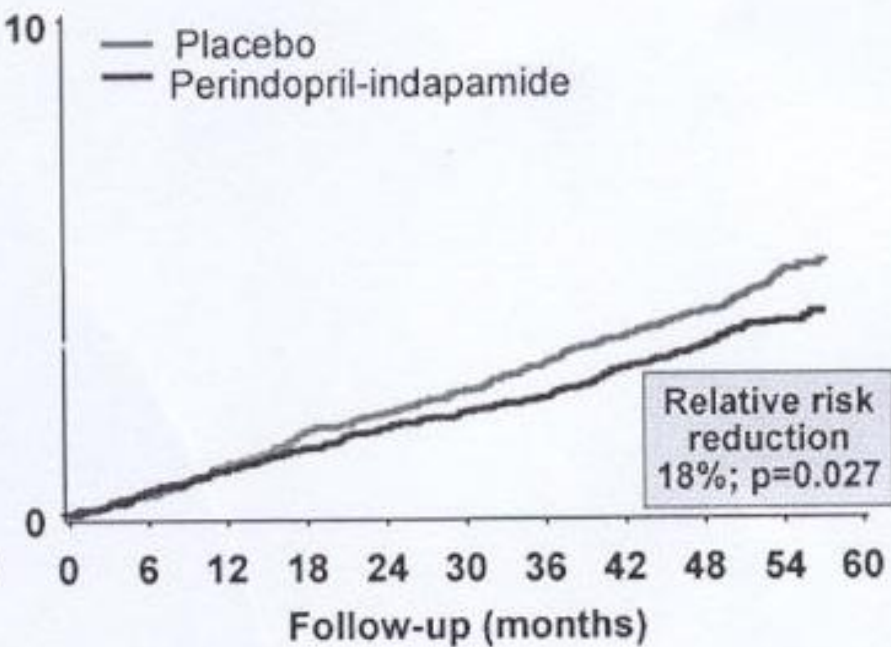
NSW 2050, Australia

# Effects on Mortality

All cause mortality

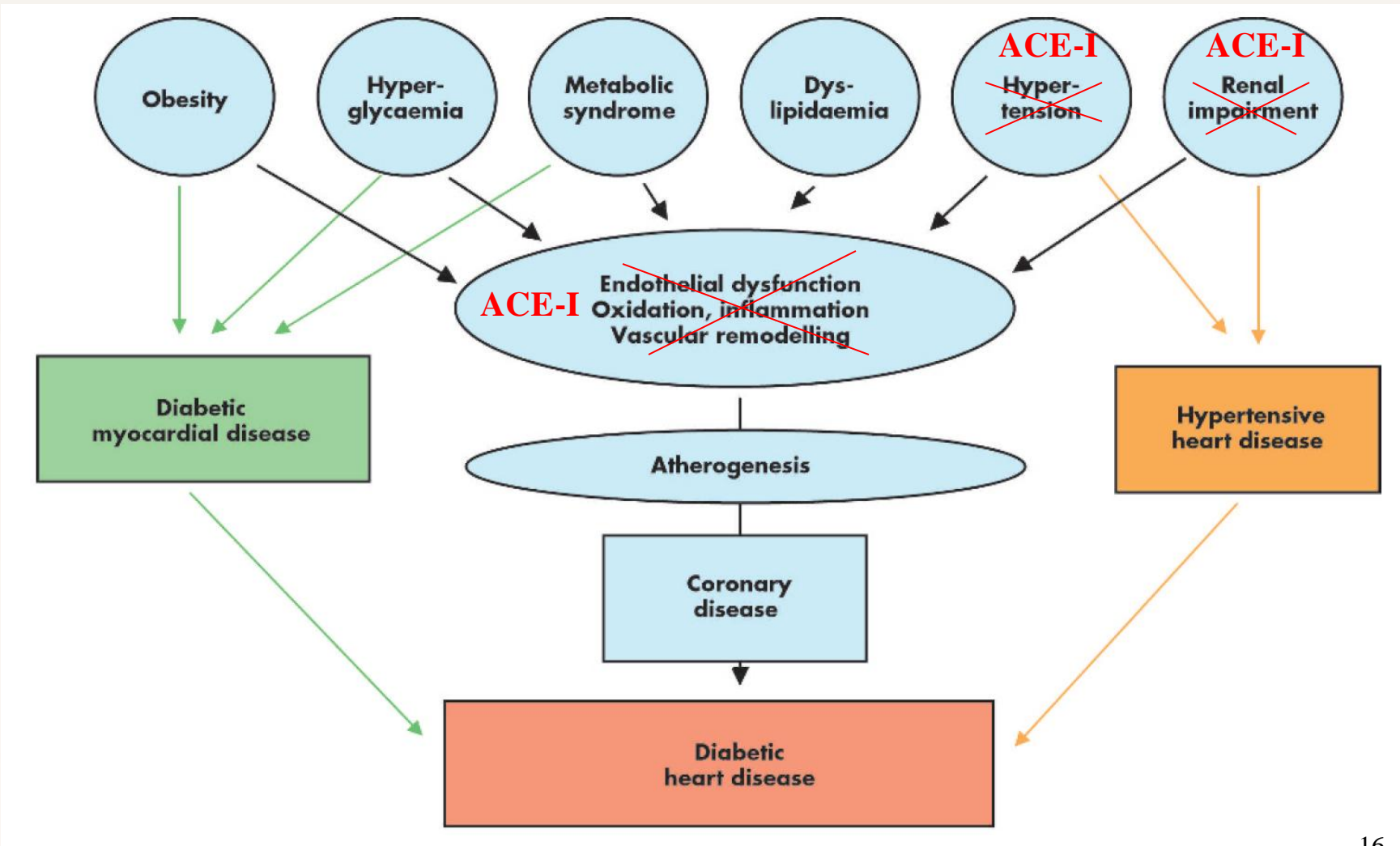


Cardiovascular death



Lancet 2007; 370: 829-40

# Cơ chế tổn thương tim trong đái tháo đường và tác dụng của thuốc ức chế men chuyển



(Heart 2006;92:296-300)

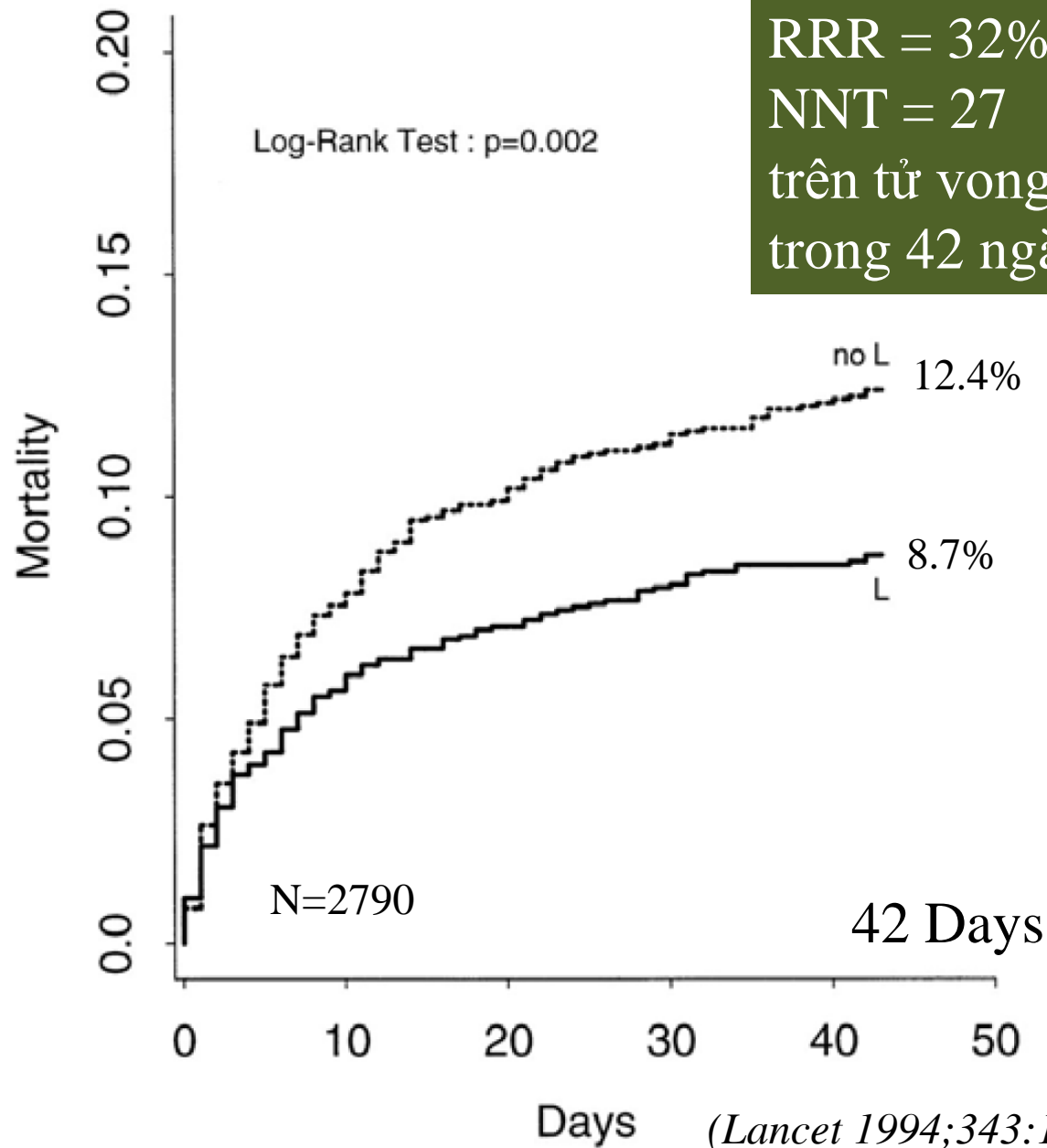


# GISSI-3

- Bệnh nhân: 18,895 trong vòng 24 giờ sau NMCT cấp
- Tiêu chí chính: Tử vong do mọi nguyên nhân
- Thời gian: 6 tuần (42 ngày)
  - Khởi đầu Lisinopril 5 mg, sau 48 h tăng lên 10 mg mỗi ngày
  - Hoặc Glyceryl nitrate
  - Hoặc Lisinopril và glyceryl nitrate
  - Hoặc chứng

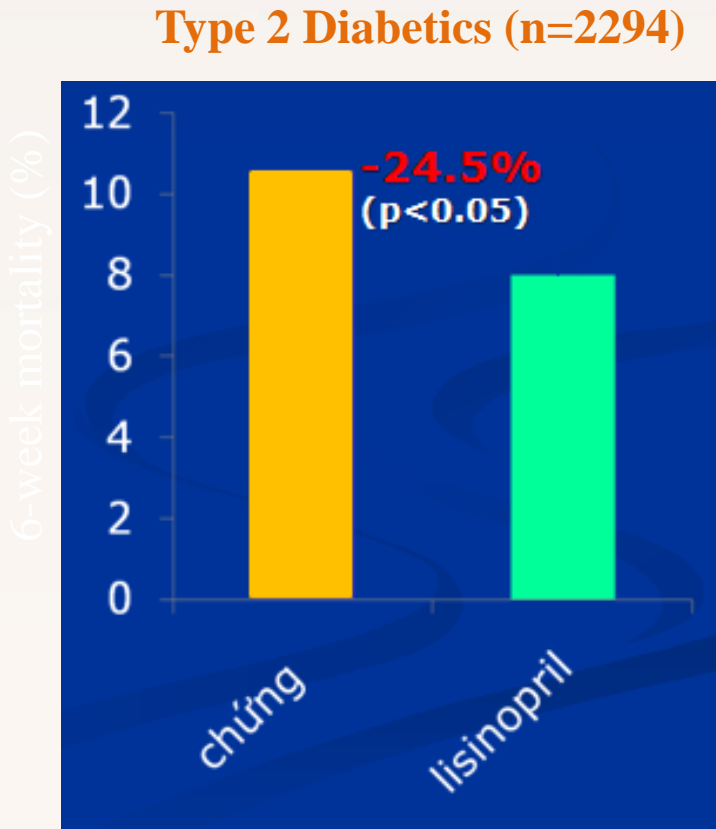
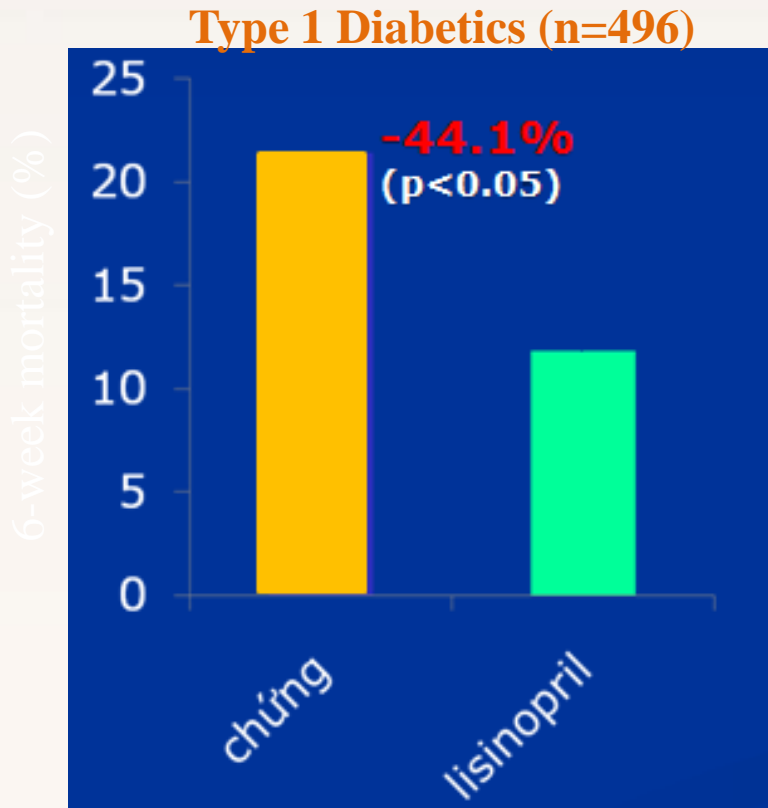
*(Lancet 1994;343:1115-1122)*

# Diabetic patients



# GISSI-3

## Tỉ lệ tử vong sau 6 tuần ở BN ĐTĐ type 1 và type 2



*(Journal of Diabetes and Its Complications 1997;11:131-136)*

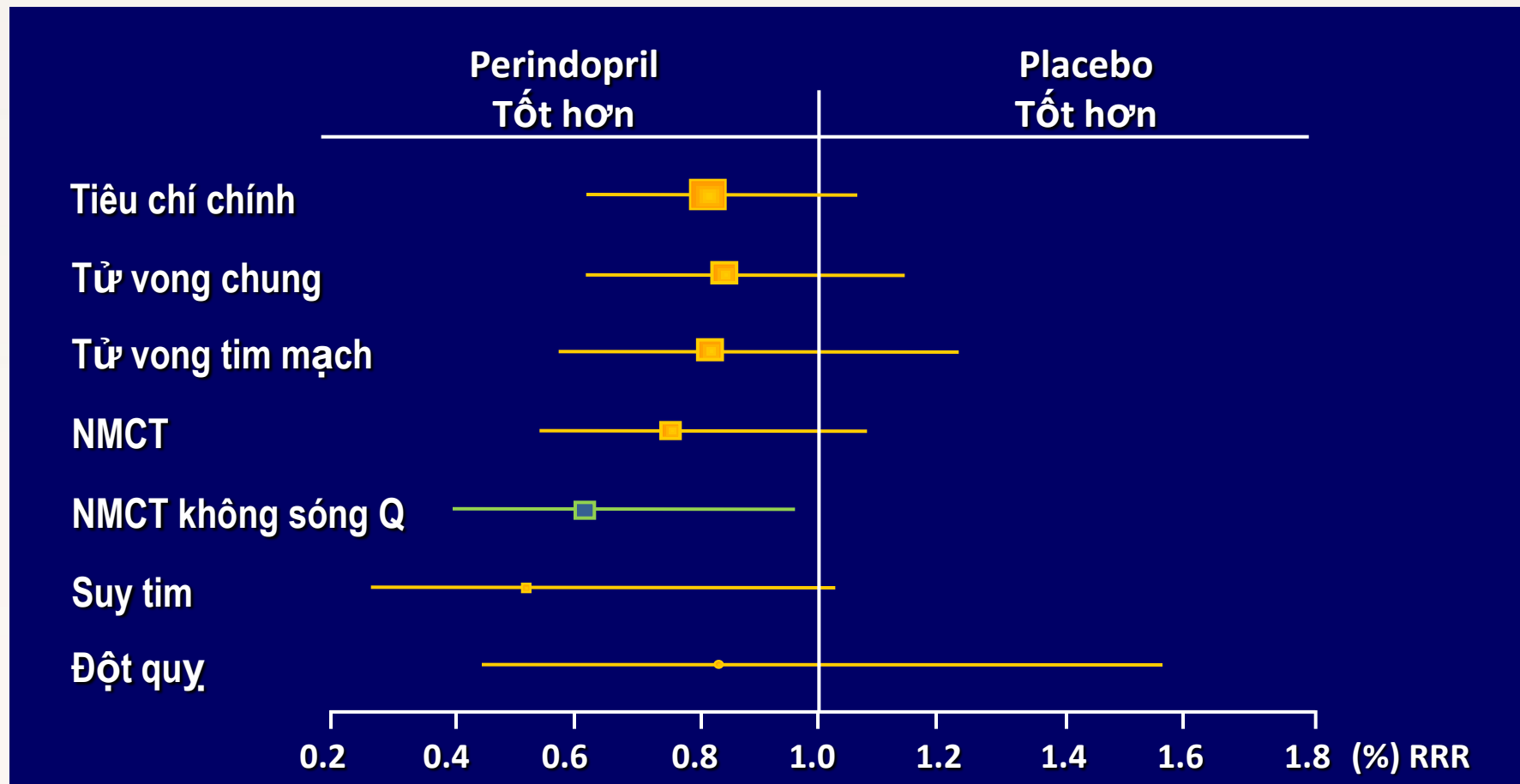
# PERSUADE

TRÊN BN ĐTĐ



**K Fox, W Remme, C Daly, M Bertrand, R Ferrari, M Simoons**  
**On behalf of the EUROPA investigators.**

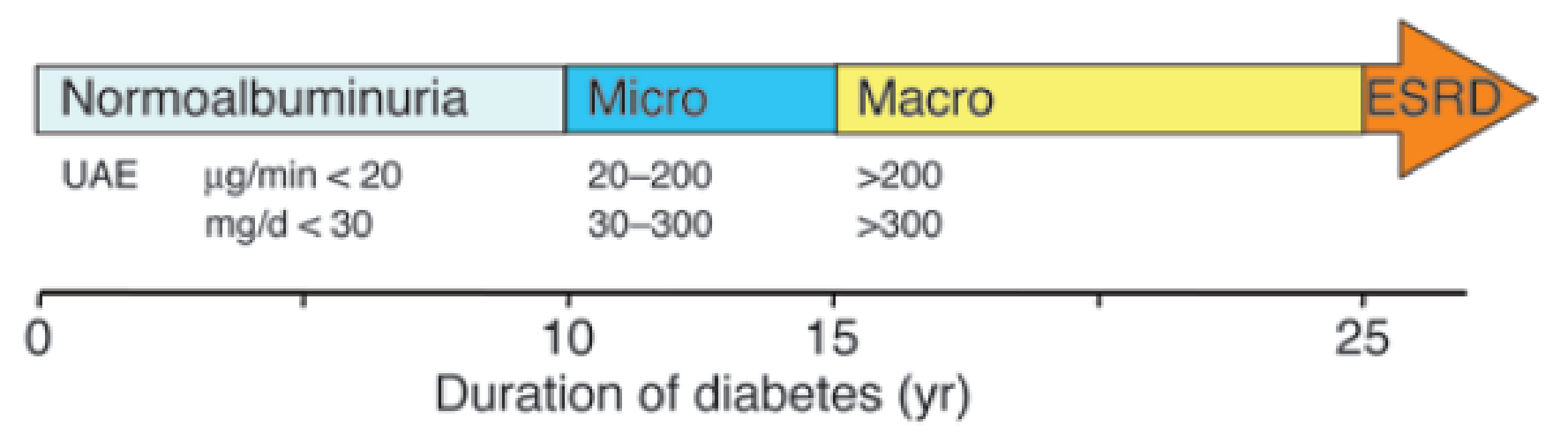
# RRR ở BN ĐTĐ với perindopril



# Ngăn ngừa biến chứng mạch máu nhỏ: Vị trí của thuốc ức chế men chuyển



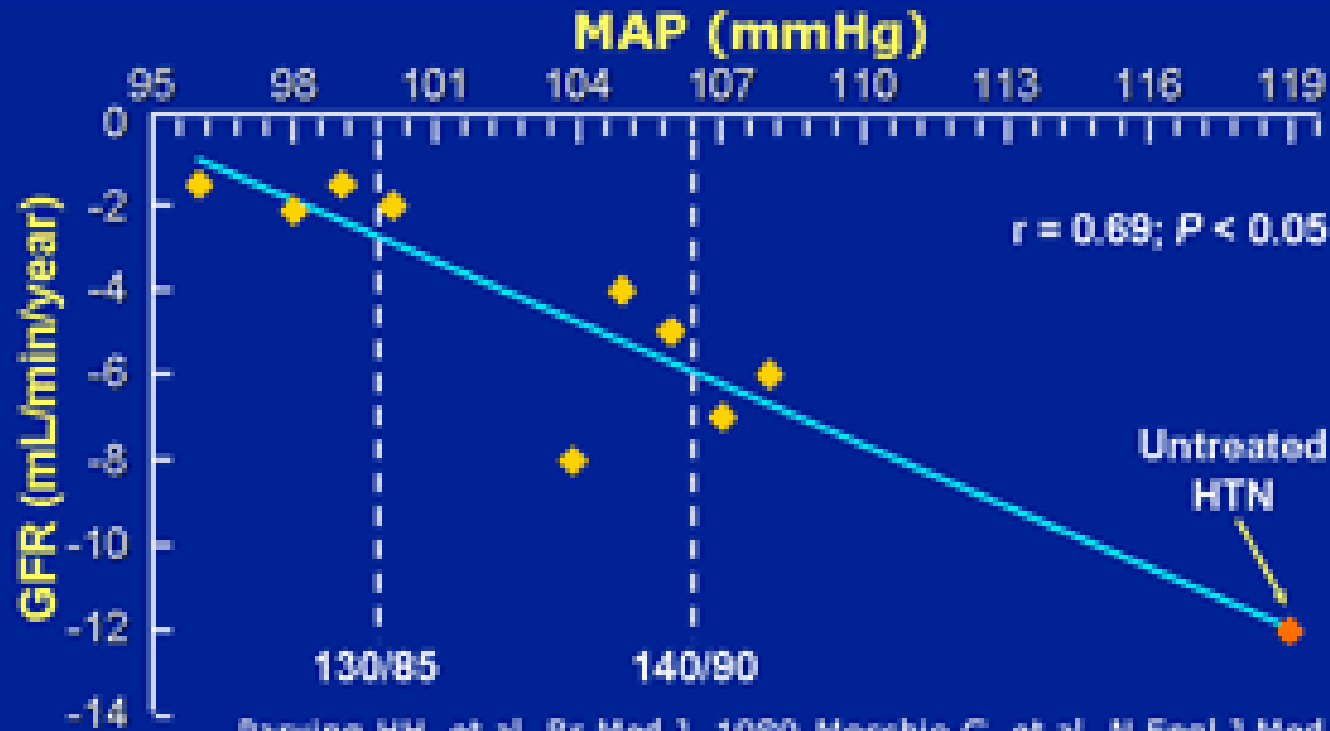
# Tiến triển của tổn thương thận trong đái tháo đường



Dấu hiệu sớm nhất của tổn thương thận trong ĐTĐ: albumin niệu vi lượng.  
Nếu không điều trị, 80-100% bệnh nhân ĐTĐ týp 1 và 20-40% bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có albumin niệu vi lượng sẽ tiến triển đến albumin niệu lượng lớn.



# Meta Analysis: Lower Mean BP Results in Slower Rates of Decline in GFR in Diabetics and Non-Diabetics



Parving HH, et al. Br Med J. 1989. Moschilo G, et al. N Engl J Med. 1996.  
Viberti GC, et al. JAMA. 1993. Bakris GL, et al. Kidney Int. 1996.  
Kjeldr S, et al. N Eng J. Med 1994. Bakris GL. Hypertension. 1997.  
Hebert L, et al. Kidney Int. 1994. The GISEN Group. Lancet. 1997.  
Lebovitz H, et al. Kidney Int. 1994.

Bakris GL, et al. Am J Kidney Dis. 2000;36(3):646-661.  
Reprinted by permission from WB Saunders.

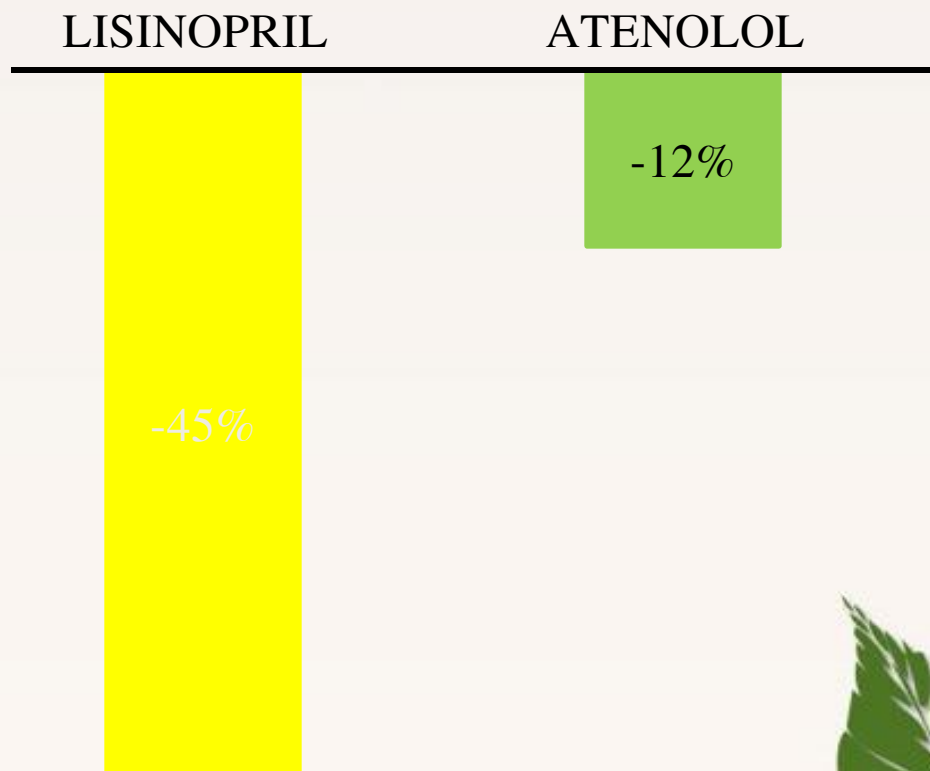
Slide Source  
HypertensionOnline  
[www.hypertensiononline.org](http://www.hypertensiononline.org)





## So sánh hiệu quả bảo vệ thận của UCMC và chẹn $\beta$ trong bệnh thận ĐTĐ týp 2

- TNLS phân nhóm ngẫu nhiên trên 43 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có tăng HA và bệnh thận.
- Can thiệp: Lisinopril 10-20 mg/ngày hoặc atenolol 50-100 mg/ngày.
- Kết quả: HA 2 nhóm giảm tương đương ( $12 \pm 2$  vs  $11 \pm 1$  mm Hg).



Mức giảm bài xuất albumin/nước tiểu sau 1 năm ( $p < 0,01$ )

(Nielsen FS et al. Diabetes 1994;43:1108-1113)

# **Bảo vệ thận bằng UCMC trong đái tháo đường týp 2**

## **Nghiên cứu BRILLIANT**

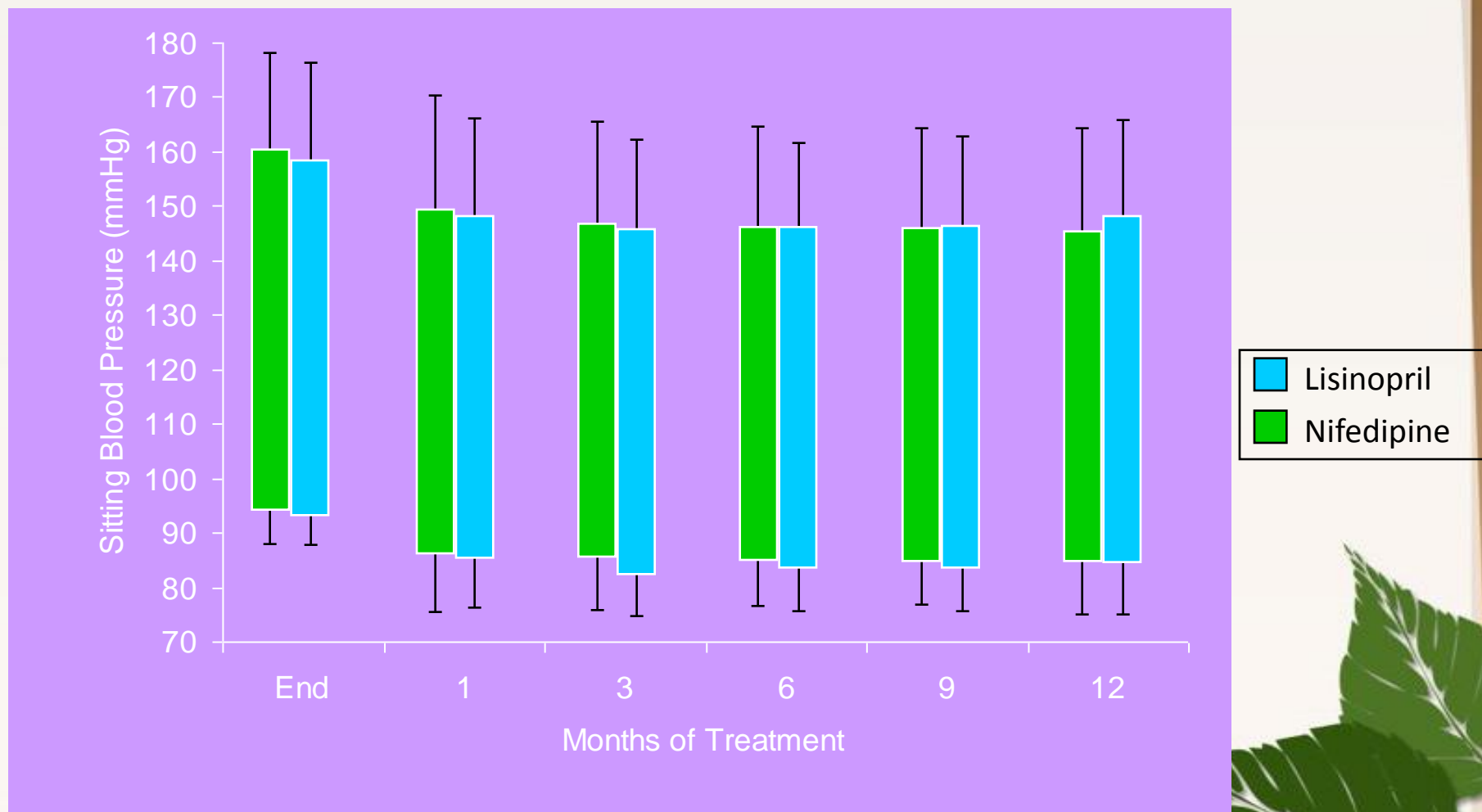
*(Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril And Nifedipine Trial)*

- TNLS đa trung tâm, phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi.
- Đối tượng: 335 người bệnh ĐTĐ týp 2 tuổi TB 59, có tăng HA và albumin niệu vi lượng.
- Can thiệp: Lisinopril 10-20 mg/ngày hoặc nifedipine retard 20-40 mg, 2 lần/ngày (thời gian điều trị 12 tháng).
- TCDG: Thay đổi HA và bài xuất albumin trong nước tiểu.

*(J Hum Hypertens 1996; 10: 185-192)*

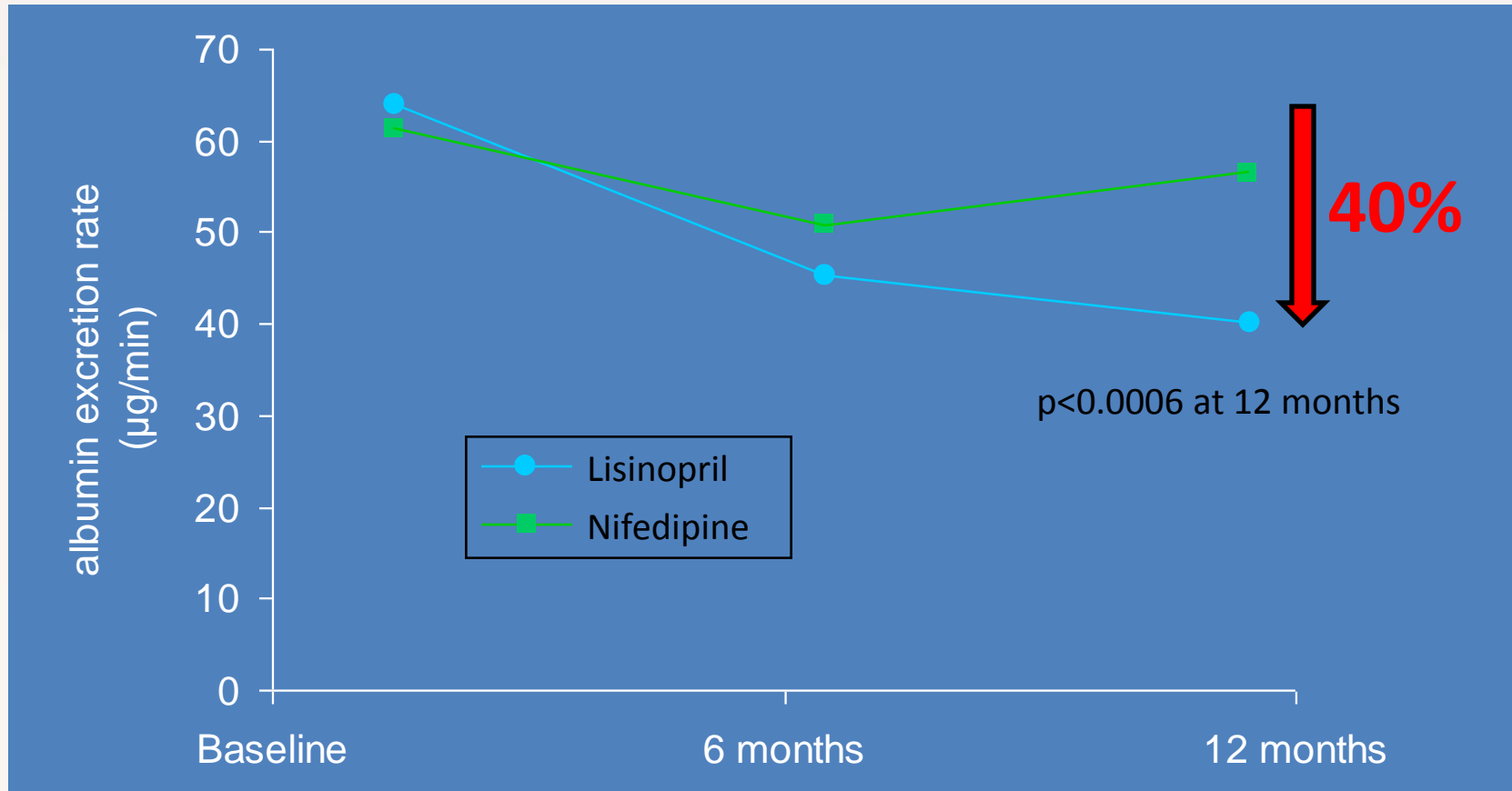
# Kết quả BRILLIANT

## Thay đổi huyết áp



# Kết quả BRILLIANT

## Thay đổi bài xuất albumin trong nước tiểu



## **EUCLID**

### **EUrodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes**

**Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive  
people with Type 1 diabetes**

Chaturvedi N, Sjolie A-K, Stephenson JM *et al.*

*Lancet* 1998; **351**: 28-31

## EUCLID

### Tiến triển của tổn thương võng mạc

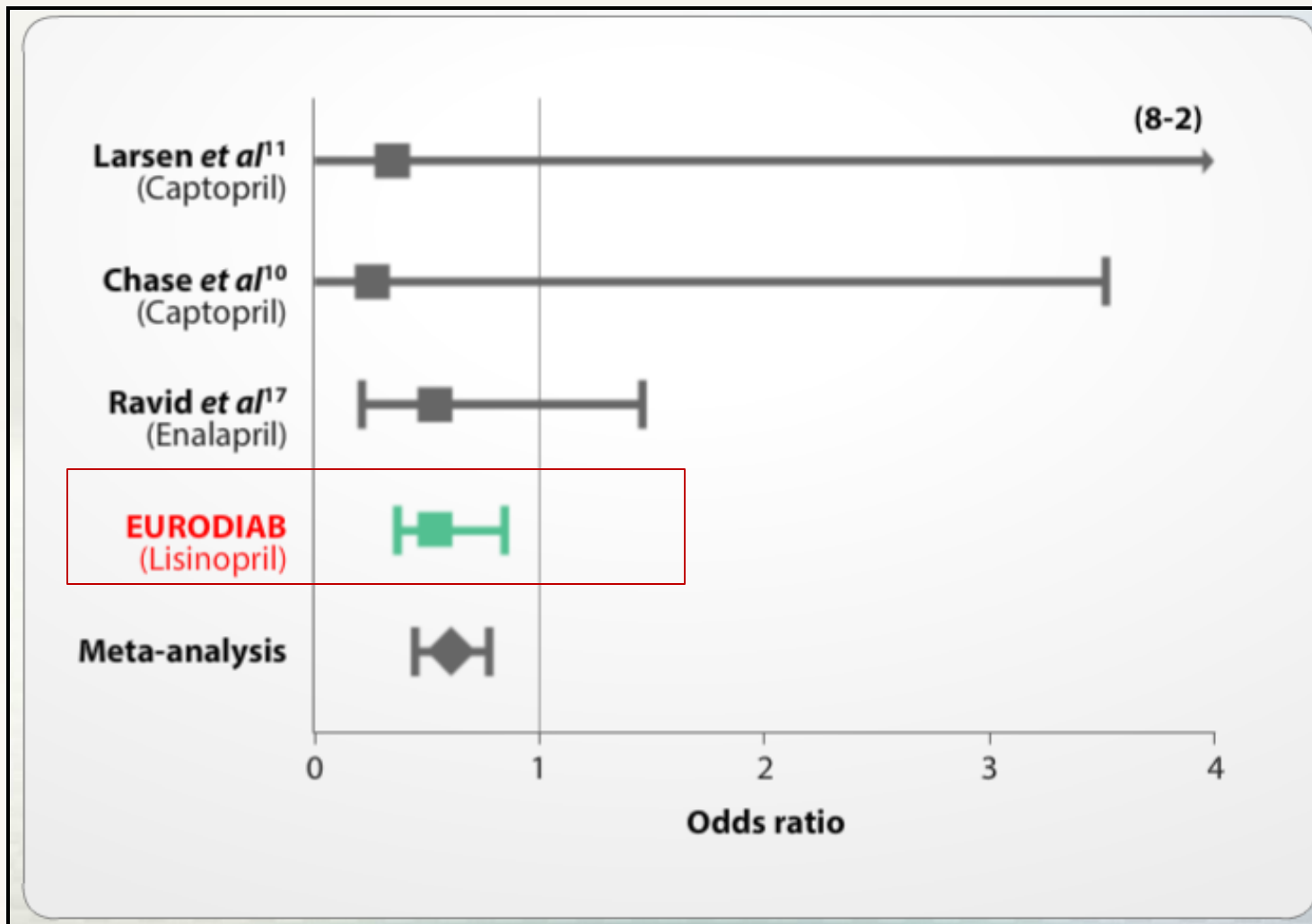
	Placebo	Lisinopril	OR	p
1 mức, mắt bị nặng hơn	39/166 (23%)	21/159 (13%)	0.50 (0.28, 0.89)	0.02
2 mức, mắt bị nặng hơn	11/166 (6.6%)	3/157 (1.9%)	0.27 (0.07, 1.00)	0.05
Thành bệnh VM TS	11/166 (6.6%)	2/159 (1.3%)	0.18 (0.04, 0.82)	0.03

Benefits independent of centre, glycaemic control, age, duration of diabetes, sex, baseline AER, baseline retinopathy status, BP at baseline

*Chaturvedi N, Sjolie A-K, Stephenson JM et al. Lancet 1998; 351: 28-31*

## EUCLID

### Làm chậm tiến triển của tổn thương võng mạc



# Điều trị THA/ĐTĐ: có gì mới trong các khuyến cáo mới nhất





# Mục tiêu điều trị

Condition	Target
SBP and DBP mmHg	
<b>Isolated systolic hypertension</b>	<140
<b>Systolic/Diastolic Hypertension</b>	
• Systolic BP	<140
• Diastolic BP	<90
<b>Diabetes or Chronic Kidney Disease</b>	
• Systolic	<130
• Diastolic	<80

TL: 2015 Canadian Hypertension Education Program (CHEP)

# Điều trị Tăng huyết áp trên bệnh nhân bệnh thận mạn không do ĐTĐ

**Target BP: < 130/80 mmHg**

**Chronic kidney disease  
and proteinuria \***

**ACEI or ARB (if ACEI tolerated)**

**Additive therapy:** Thiazide diuretic.  
**Alternate:** If volume overload: loop diuretic

**Combination with other agents**

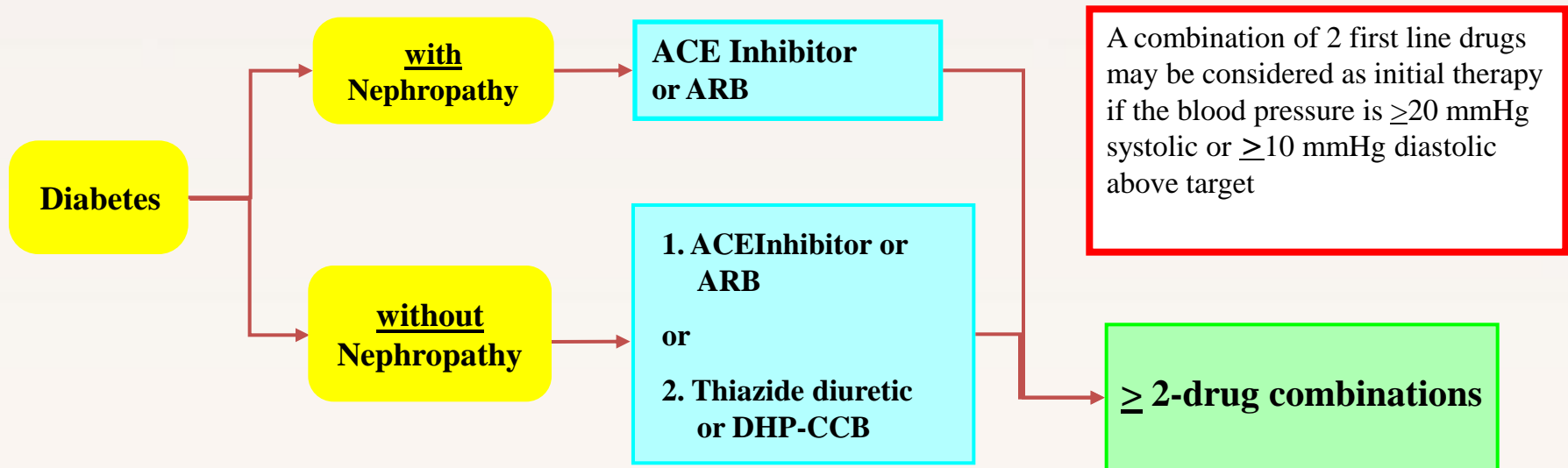
**\* albumin:creatinine ratio [ACR] > 30 mg/mmol  
or urinary protein > 500 mg/24hr**

~~ACEI/ARB:  
Bilateral renal  
artery stenosis~~

Monitor serum potassium and creatinine carefully in patients with CKD prescribed an ACEI or ARB  
Combinations of a ACEI and a ARB are specifically not recommended in the absence of proteinuria

# Điều trị Tăng huyết áp kèm đái tháo đường:

Threshold equal or over 130/80 mmHg and TARGET below 130/80 mmHg



Monitor serum potassium and creatinine carefully in patients with CKD prescribed an ACEI or ARB  
Combinations of an ACEI with an ARB are specifically not recommended in the absence of proteinuria

More than 3 drugs may be needed to reach target values for diabetic patients

If Creatinine over 150  $\mu\text{mol/L}$  or creatinine clearance below 30 ml/min ( 0.5 ml/sec), a loop diuretic should be substituted for a thiazide diuretic if control of volume is desired

# Bảo vệ mạch máu bệnh nhân Tăng Huyết Áp: ASA (aspirin)

**Consider low dose ASA**

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

TL: 2015 Canadian Hypertension Education Program (CHEP)

# Khuyến cáo CHEP 2015 về phối hợp thuốc

## THA kèm ĐTĐ

-UCMC phối hợp ức chế calci DHP > UCMC + lợi tiểu (Mức A)

# Kết luận

- Điều trị THA 2016: cần điều trị toàn diện
- Mục tiêu THA/ĐTĐ:  $< 130/80$  mmHg.
- Mục tiêu đường huyết: HbA1C  $\in [6.5\% - 7\%]$
- UCMC  $\pm$  ức chế calci DHP: lựa chọn đầu tiên.
- Lựa chọn thuốc tối ưu: phòng ngừa biến chứng tim mạch/ĐTĐ.