

Blood pressure can be affected  
by using, or stopping the use of,  
certain drugs or medications

# THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP



ThS.BS Lê Bảo Trân

BM Dược lý-khoa Y

ĐHYD TPHCM © ADAM, Inc.

# MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Nêu nguyên lý điều trị hạ áp.
2. Phân loại được các thuốc điều trị hạ áp theo vị trí và cơ chế tác dụng.
3. Trình bày về thuốc lợi tiểu trong điều trị tăng huyết áp.
4. Trình bày về thuốc liệt giao cảm trong điều trị tăng huyết áp.
5. Trình bày về thuốc ức chế kênh  $\text{Ca}^{2+}$  trong điều trị tăng huyết áp.
6. Trình bày về thuốc ức chế men chuyển trong điều trị tăng huyết áp.
7. Trình bày về thuốc ức chế thụ thể angiotensin trong điều trị tăng huyết áp.
8. Chọn lựa được thuốc hạ áp cho bệnh nhân tăng huyết áp.

# NỘI DUNG

➤ Đại cương

➤ Nguyên lý điều trị hạ áp

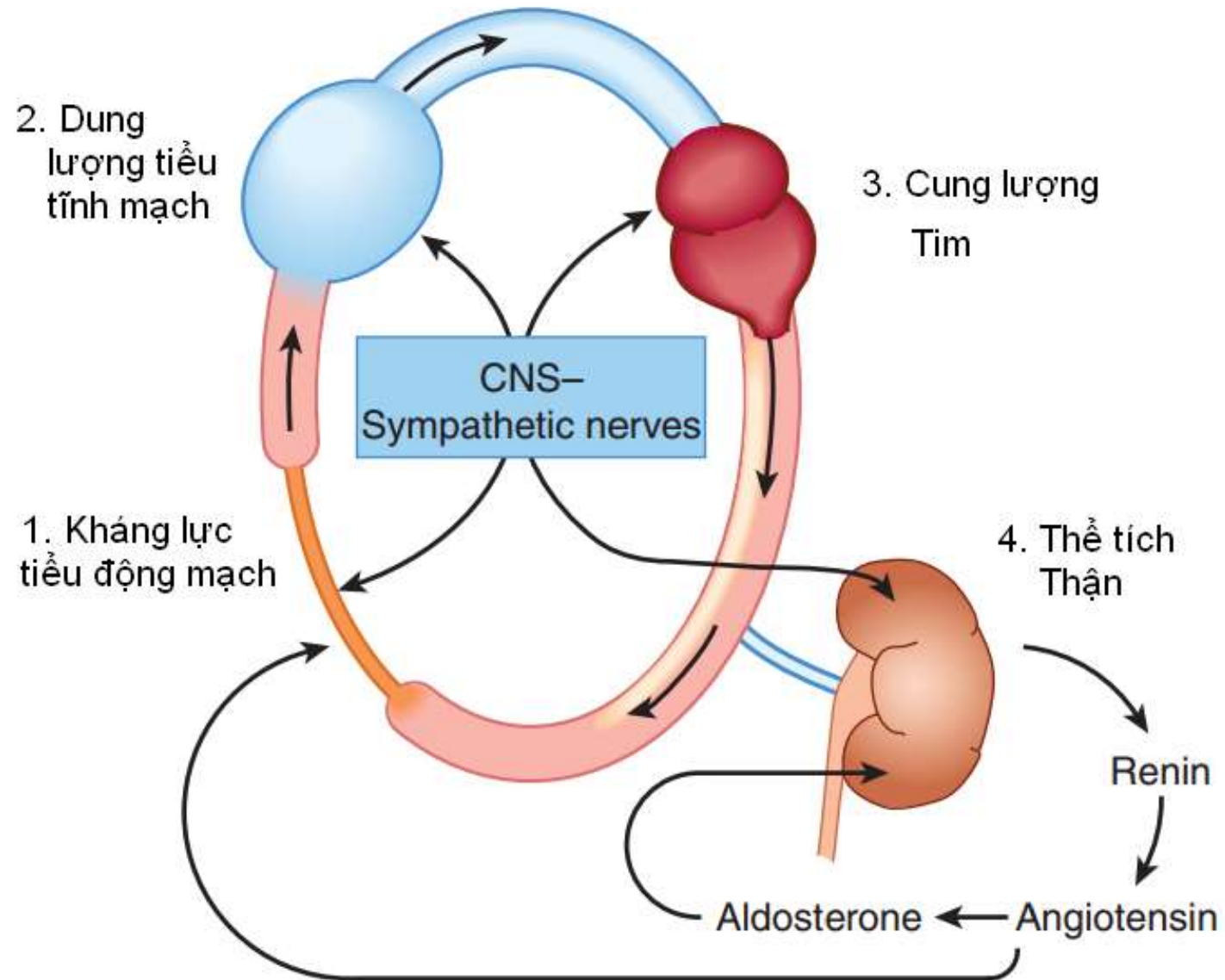
➤ Phân loại các thuốc hạ áp

➤ Các thuốc hạ áp

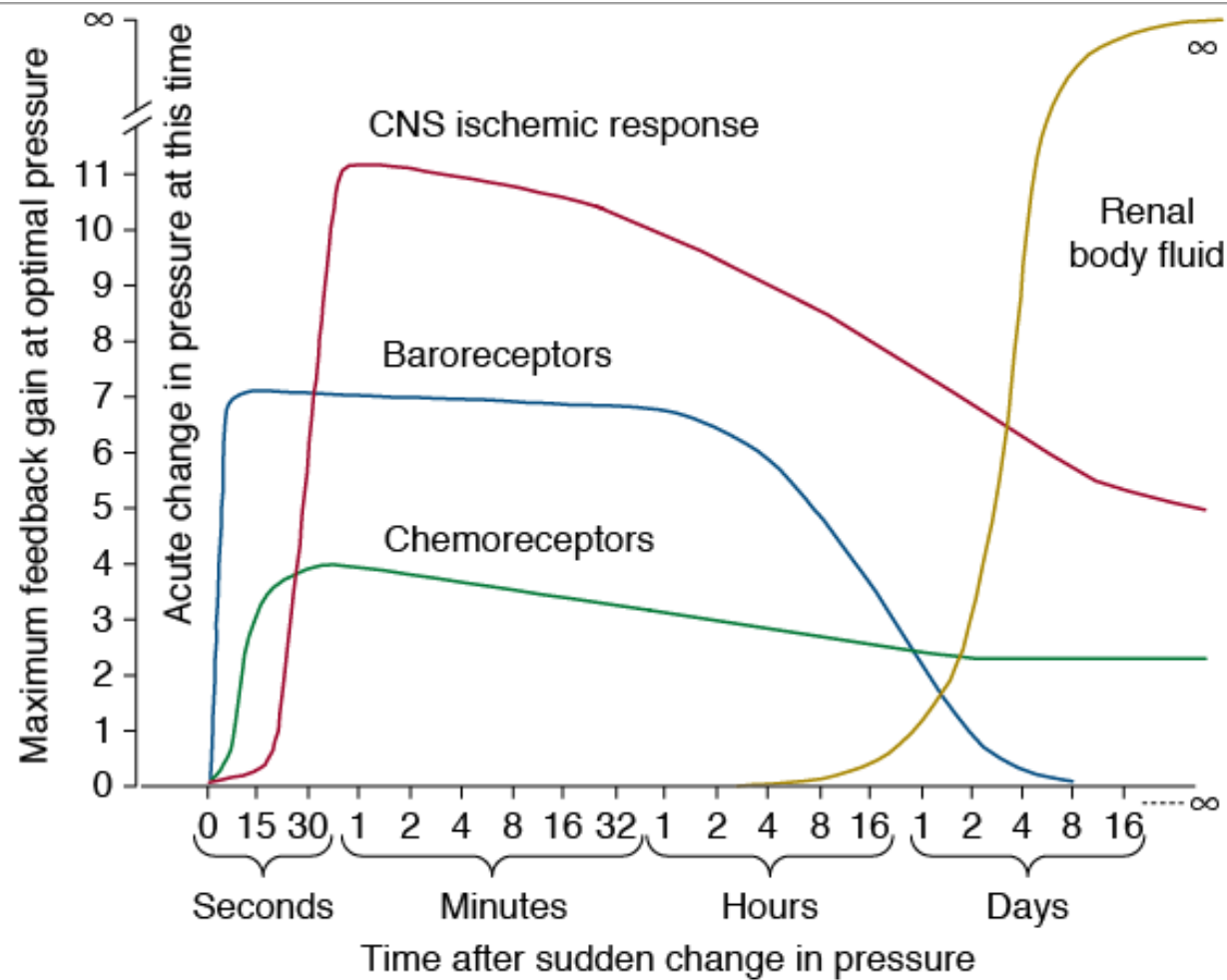
- THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN THỤ THỂ  $\alpha$  TRUNG ƯƠNG
- THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN DÂY THẦN KINH GIAO CẢM HẬU HẠCH
- THUỐC ỨC CHẾ CHỌN LỌC THỤ THỂ  $\alpha_1$
- THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ  $\beta$
- THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ  $\alpha\beta$
- THUỐC LỢI TIỂU
- THUỐC ỨC CHẾ KÊNH CALCIUM
- THUỐC DẪN MẠCH
- THUỐC CAN THIỆP LÊN HỆ RA
- THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN ACEI
- THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ ANGIOTENSIN II

➤ Kết luận

# ĐẠI CƯƠNG



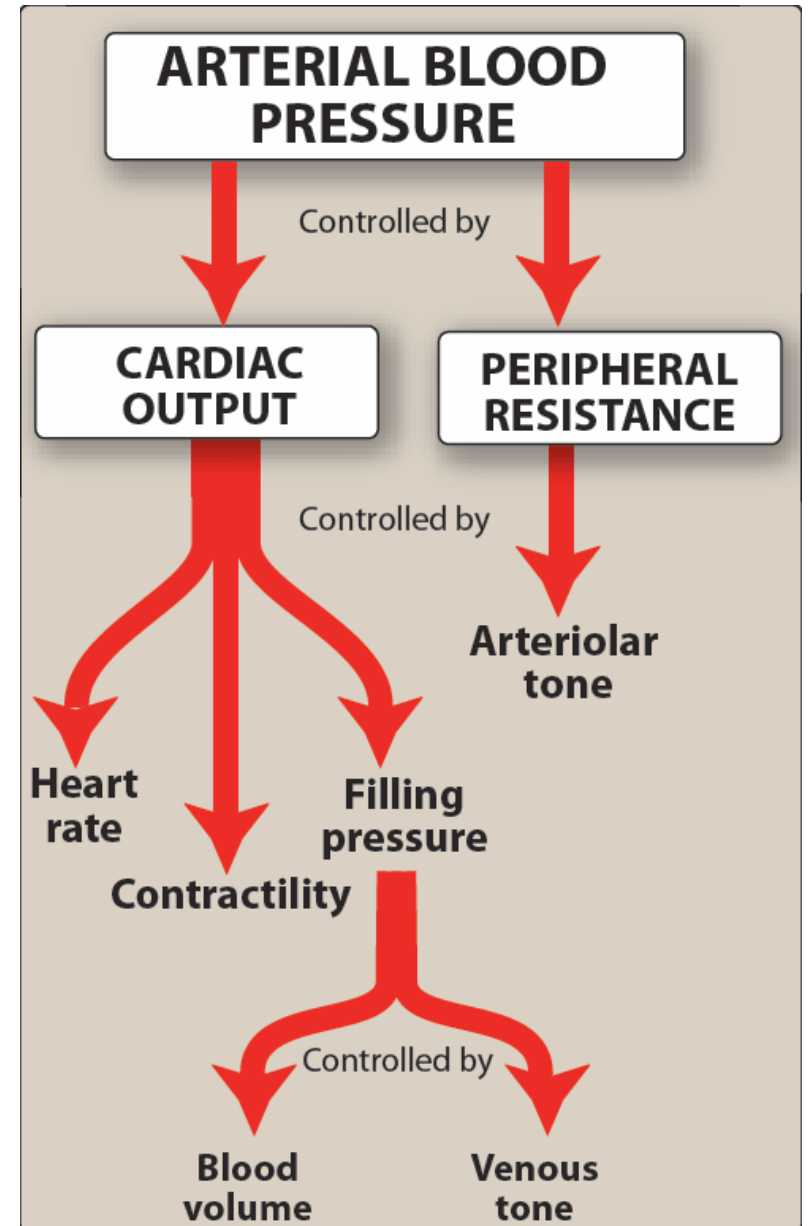
# ĐẠI CƯƠNG



# ĐẠI CƯƠNG

➤ Blood pressure =  $CO \times SVR$

- CO = cardiac output
- SVR = systemic vascular resistance



# CÁC YẾU TỐ ĐIỀU HOÀ HUYẾT ÁP

## ➤ Hệ thần kinh giao cảm

- Tăng sức co bóp cơ tim
- Tăng tần số tim
- Co TM và tiểu ĐM

## ➤ Ion $\text{Na}^+$

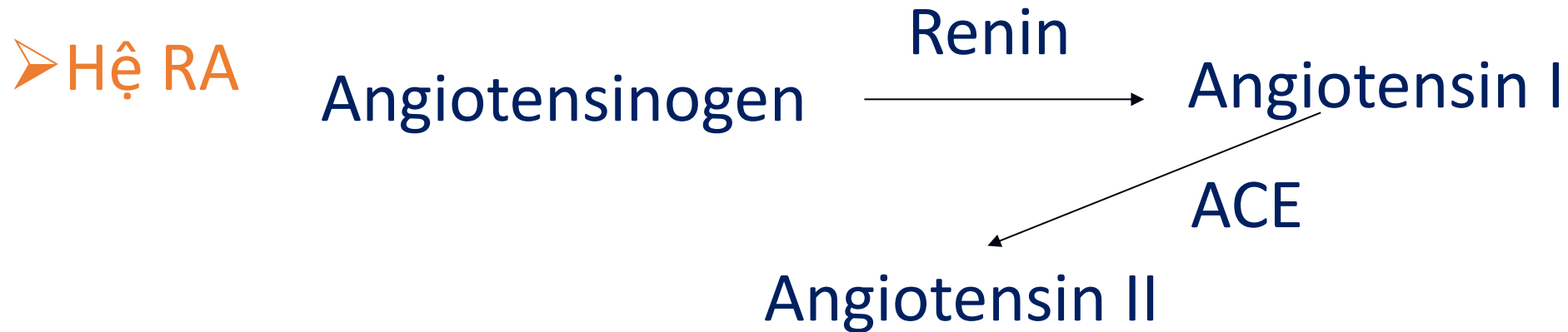
- Tăng  $\text{Na}^+$ /cơ thể
- Tăng  $\text{Na}^+$ /thành tiểu ĐM

## ➤ Ion $\text{Ca}^{2+}$

- Co cơ trơn thành mạch
- Co cơ tim



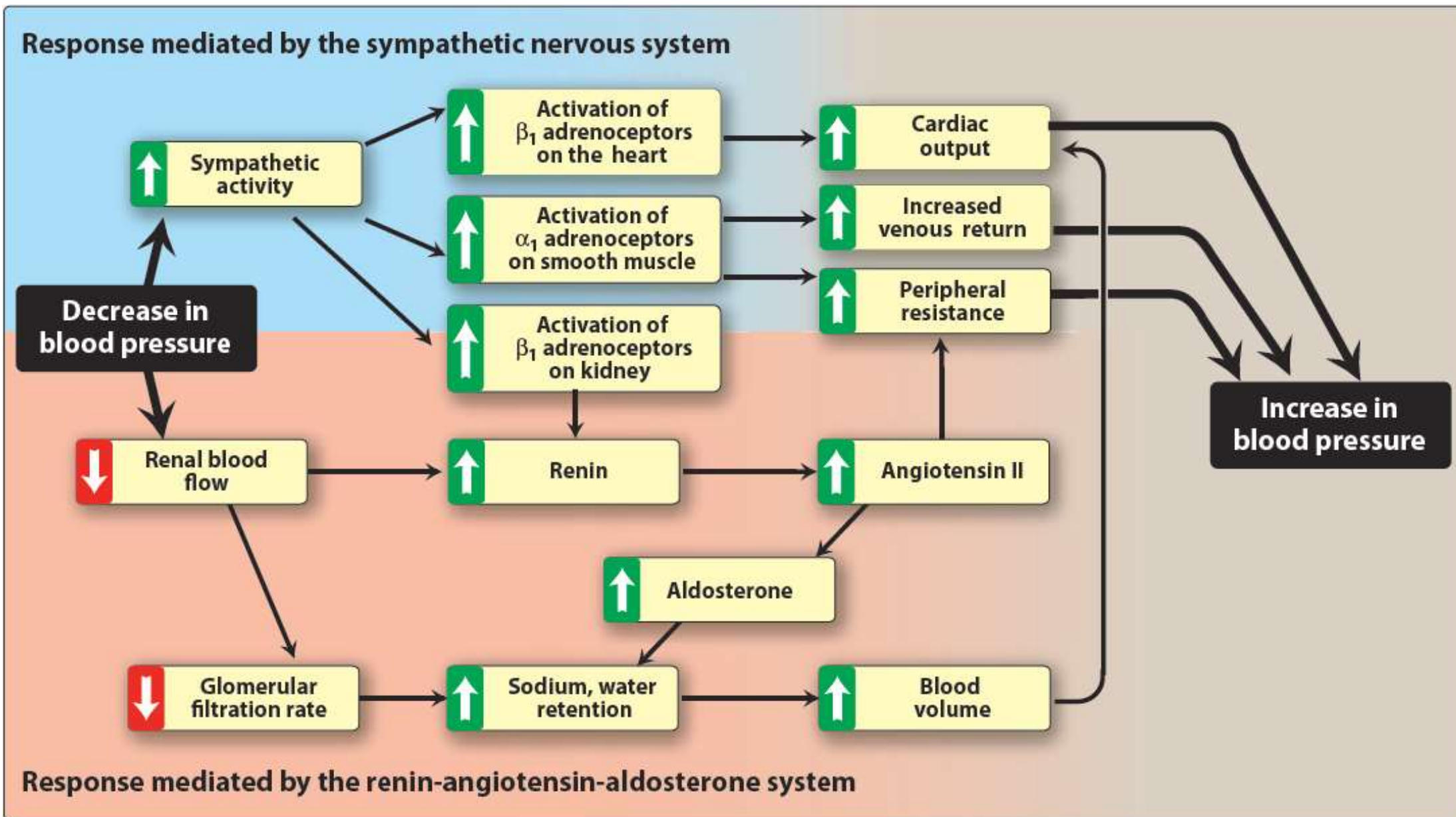
# CÁC YẾU TỐ ĐIỀU HOÀ HUYẾT ÁP



- ✓ Co mạch mạnh
- ✓ Tăng tiết catecholamine
- ✓ Kích thích tiết aldosterone



# ĐÁP ỨNG VỚI TÌNH TRẠNG HẠ ÁP



# NGUYÊN LÝ ĐIỀU TRỊ HẠ ÁP

## ➤ Điều trị không dùng thuốc

- Quan trọng
- Giảm cân, hạn chế muối, tăng tập thể dục, rượu?
- Kiểm soát HA tốt hơn

## ➤ Điều trị dùng thuốc

## ➤ Đáp ứng của bệnh nhân với thuốc?

# PHÂN LOẠI CÁC THUỐC HẠ ÁP

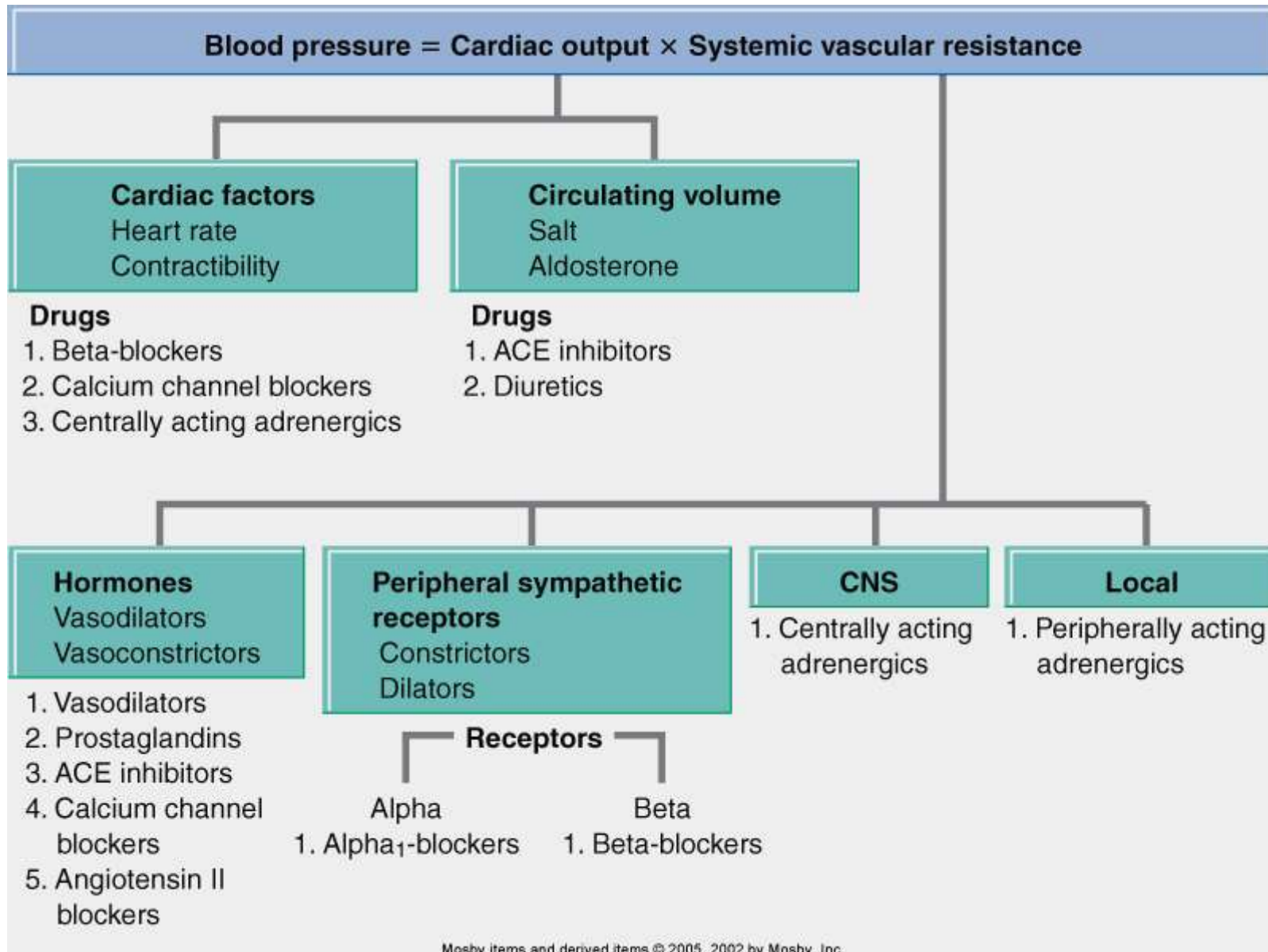
## ➤ Can thiệp vào các khâu huyết động

- Giảm CO
- Giảm SVR
- Cả hai

## ➤ Cơ chế

- Liệt giao cảm
- Giảm  $\text{Na}^+$  và thể tích dịch lưu hành
- Ức chế kênh  $\text{Ca}^{2+}$  và dẫn mạch trực tiếp
- Can thiệp hệ RA

# PHÂN LOẠI CÁC THUỐC HẠ ÁP



# PHÂN LOẠI CÁC THUỐC HẠ ÁP

## ➤ Cơ chế liệt giao cảm

- Kích thích thụ thể  $\alpha$  ở não
  - METHYLDOPA
  - CLONIDINE
  - GUANFACINE
  - GUANABENZ
- Tác dụng lên sợi thần kinh giao cảm hậu hạch
  - RESERPINE
  - GUANETHIDINE
  - GUANADREL
- Ngăn cản dẫn truyền thần kinh qua hạch
  - TRIMETHAPHAN
- Ức chế thụ thể giao cảm ngoại biên
  - $\alpha^-$ : PRAZOSIN, TERAZOSIN, DOXAZOSIN
  - $\beta^-$ : PROPRANOLOL, METOPROLOL
  - $\alpha\beta^-$ : LABETOLOL

# PHÂN LOẠI CÁC THUỐC HẠ ÁP

➤ Cơ chế giảm  $\text{Na}^+$  và thể tích dịch lưu hành

- Thuốc lợi tiểu

- Thiazide
- TLT quai
- TLT giữ  $\text{K}^+$

# PHÂN LOẠI CÁC THUỐC HẠ ÁP

## ➤ Thuốc ức chế kênh $\text{Ca}^{2+}$

- DIHYDROPYRIDINES
  - Amlodipine, Bepridil, Nicardipine
  - Nifedipine, Nimodipine
- BENZOTHIAZEPINES
  - Diltiazem
- PHENYLALKAMINES
  - Verapamil

## ➤ Thuốc dẫn mạch trực tiếp

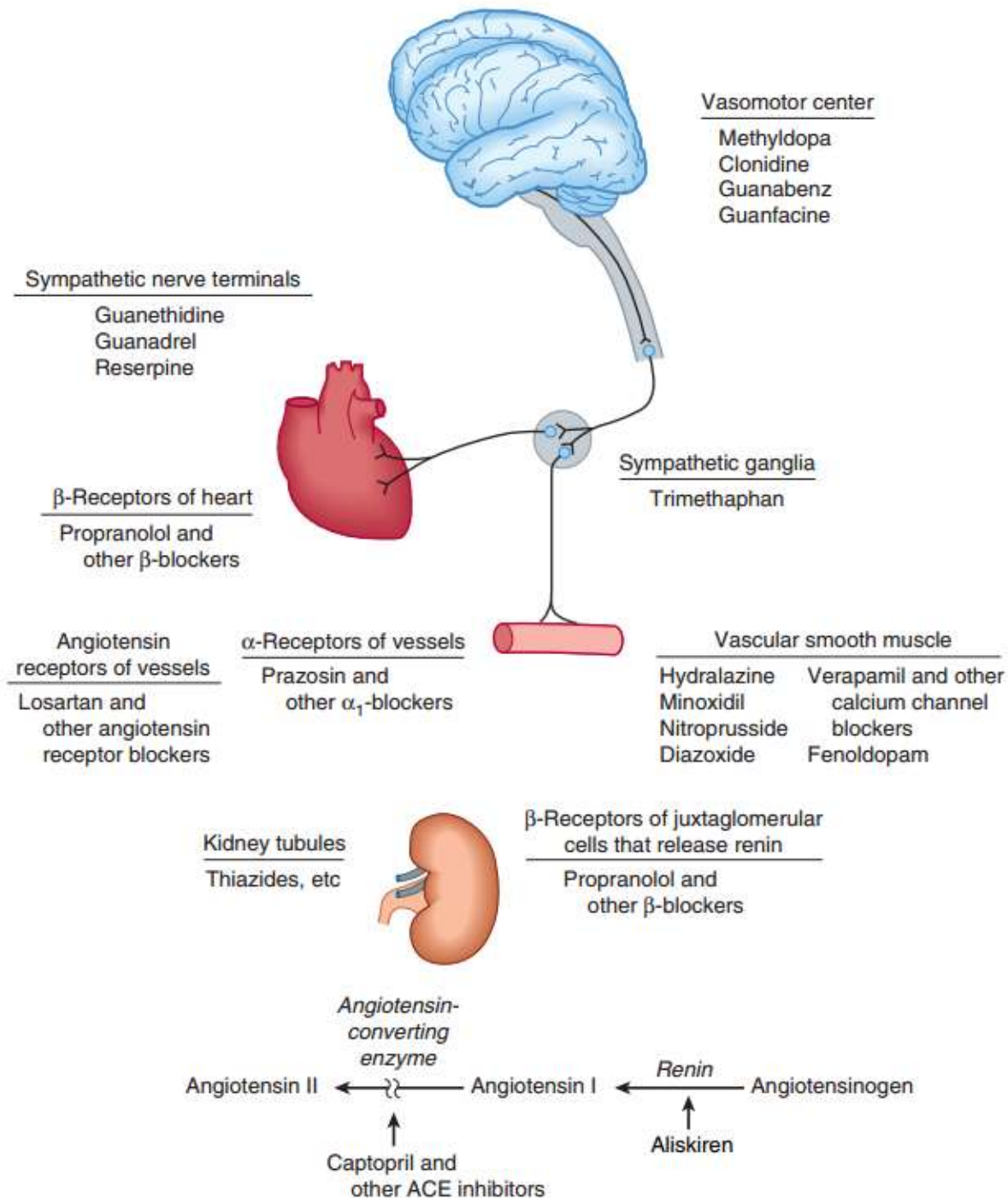
- Dẫn tiểu ĐM
  - HYDRALAZINE
  - MINOXIDIL
  - DIAZOXIDE
- Dẫn tiểu ĐM và TM
  - NITROPRUSSIDE



# PHÂN LOẠI CÁC THUỐC HẠ ÁP

## ➤ Can thiệp vào hệ RA

- Thuốc ức chế men chuyển (ACEI)
  - CAPTOPRIL
  - ENALAPRIL
- Thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II
  - LOSARTAN
  - VALSARTAN



## Vị trí tác động của các nhóm thuốc điều trị THA

# THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN THỤ THỂ $\alpha$ TRUNG ƯƠNG

## METHYLDOPA

- Chuyển thành  $\alpha_2$ -methyl NE ở CNS

### ➤ Cơ chế tác động

- Kích thích thụ thể  $\alpha_2$ -adrenergic ở não
- Giảm xung giao cảm từ CNS
- Giảm tạo NE

# THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN THỤ THỂ $\alpha$ TRUNG ƯƠNG

## METHYLDOPA

### ➤ Tác dụng

- Giảm SVR  $\rightarrow$   $\downarrow$  HA: tâm thu > tâm trương  
Hạ HA tư thế có triệu chứng: ít gặp
- CO, nhịp tim: thay đổi ít
- RBF, chức năng thận: không đổi
- Giữ muối và nước  $\rightarrow$  dung nạp giả

# THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN THỤ THỂ $\alpha$ TRUNG ƯƠNG

## METHYLDOPA

### ➤ Tác dụng bất lợi

- An thần, trầm cảm
- Khô miệng
- Dấu Parkinson, tăng prolactin máu
- Nhịp chậm xoang, ngưng xoang | rối loạn chức năng nút xoang
- Nhiễm độc gan
- Thiếu máu tán huyết

# THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN THỤ THỂ $\alpha$ TRUNG ƯƠNG

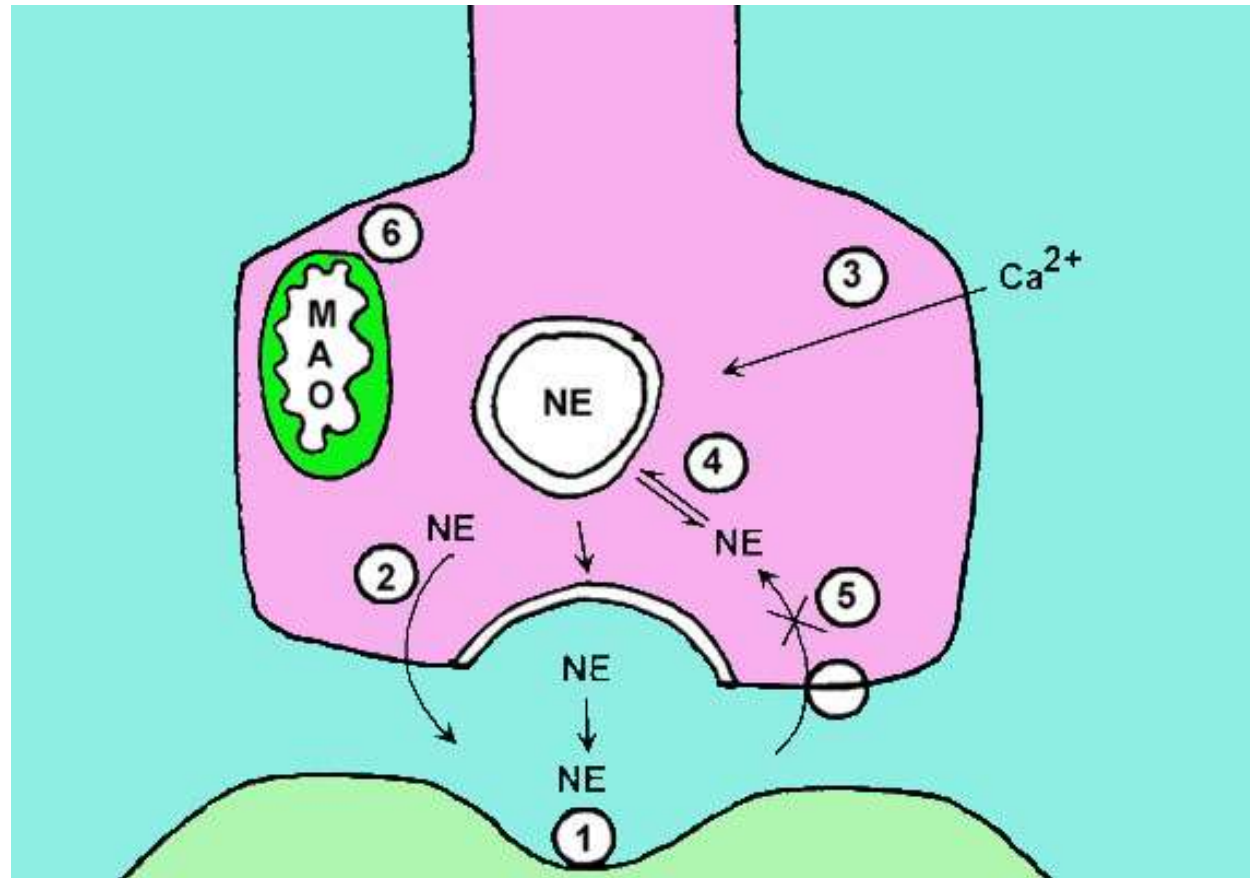
## METHYLDOPA

### ➤ Ứng dụng

- THA
- Phối hợp với thuốc lợi tiểu

# THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN DÂY THẦN KINH GIAO CẢM HẬU HẠCH

RESERPINE Cơ chế tác động





# THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN DÂY THẦN KINH GIAO CẢM HẬU HẠCH

## RESERPINE

### ➤ Tác dụng

- ↓ CO và ↓ SVR  
Hạ HA tư thế: thường không triệu chứng
- Giảm nhịp tim
- Giảm tiết renin
- Giữ muối và nước: dung nạp giả

# THUỐC TÁC ĐỘNG LÊN DÂY THẦN KINH GIAO CẢM HẬU HẠCH

## RESERPINE

### ➤ Tác dụng bất lợi

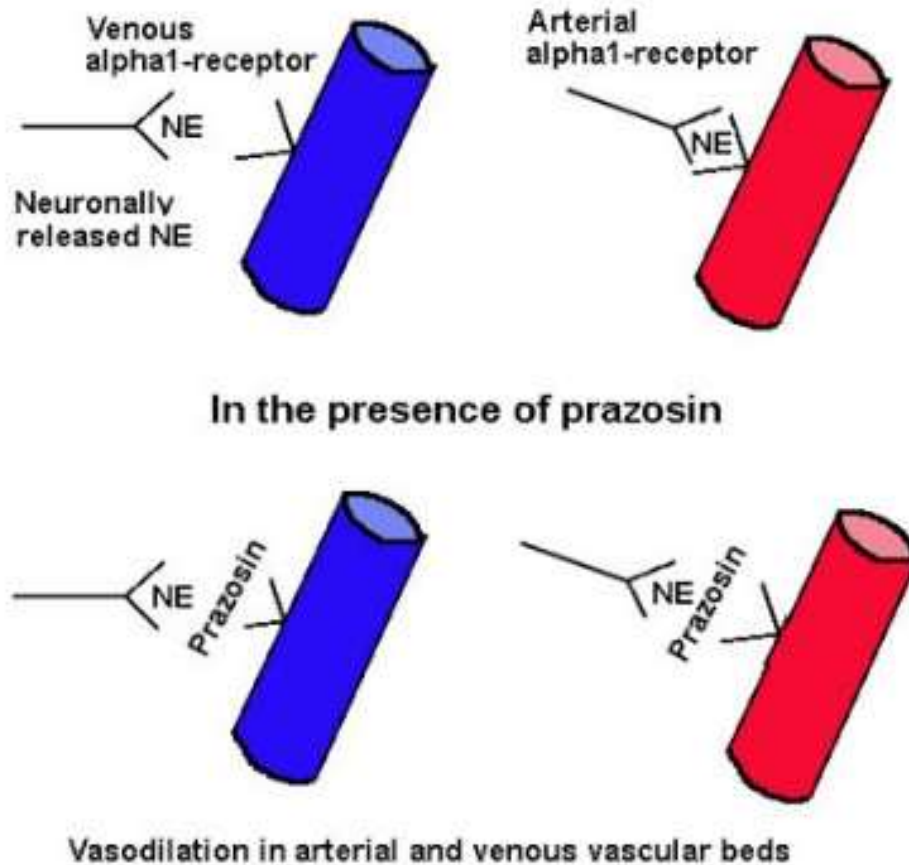
- CNS
  - An thần
  - Không thể tập trung
  - Trầm cảm
- Khác: ít gặp hơn
  - Nghẹt mũi
  - Loét tiêu hoá

### ➤ Ứng dụng

- Ít dùng do tác dụng bất lợi

# THUỐC ỨC CHẾ CHỌN LỌC THỤ THỂ $\alpha_1$

## ➤ Cơ chế tác động



# THUỐC ỨC CHẾ CHỌN LỌC THỤ THỂ $\alpha_1$

## ➤ Tác dụng

- $\downarrow$  SVR  $\rightarrow$   $\uparrow$  phản xạ giao cảm
  - ban đầu:  $\uparrow$  nhịp tim, hoạt tính renin/htương
  - lâu dài: CO, nhịp tim, hoạt tính renin: N
- Hạ HA tư thế: tùy thuộc thể tích huyết tương
- RBF không đổi
- $\downarrow$  TG và cholesterol, LDL-c và  $\uparrow$  HDL-c

# THUỐC ỨC CHẾ CHỌN LỌC THỤ THỂ $\alpha_1$

## ➤ Tác dụng bất lợi

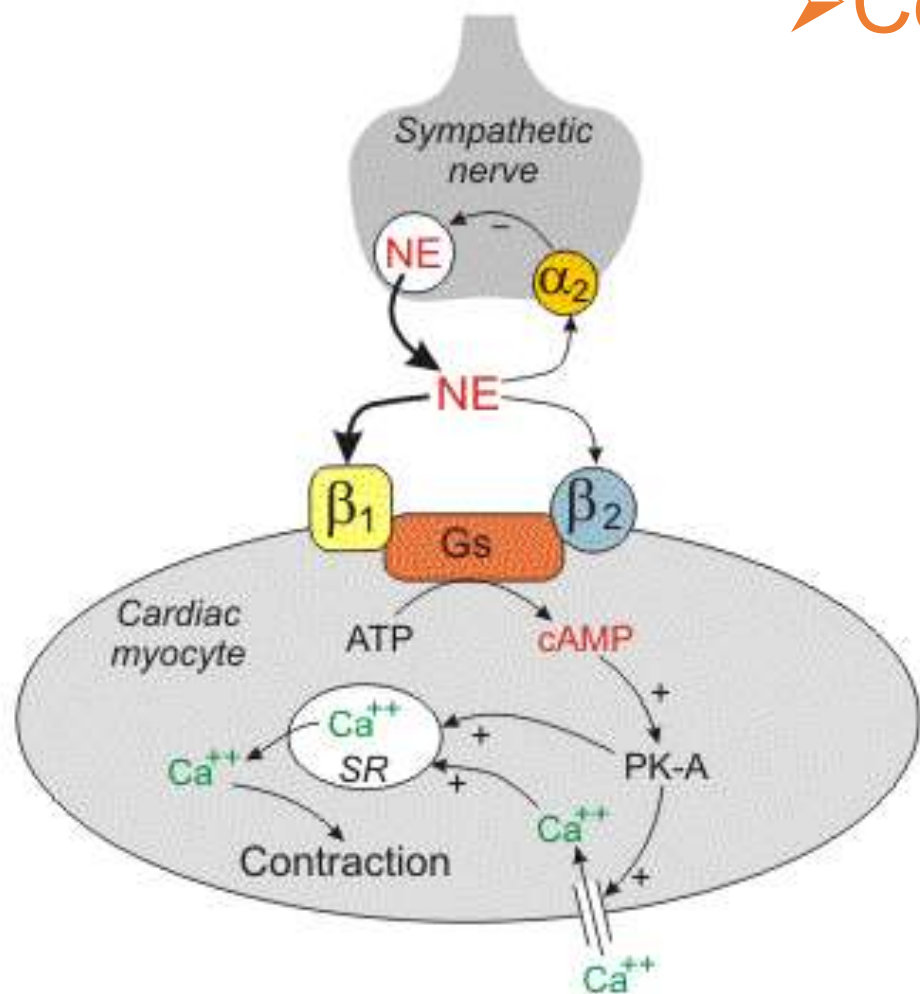
- Hiện tượng liều đầu:  
hạ HA tư thể có triệu chứng

## ➤ Ứng dụng

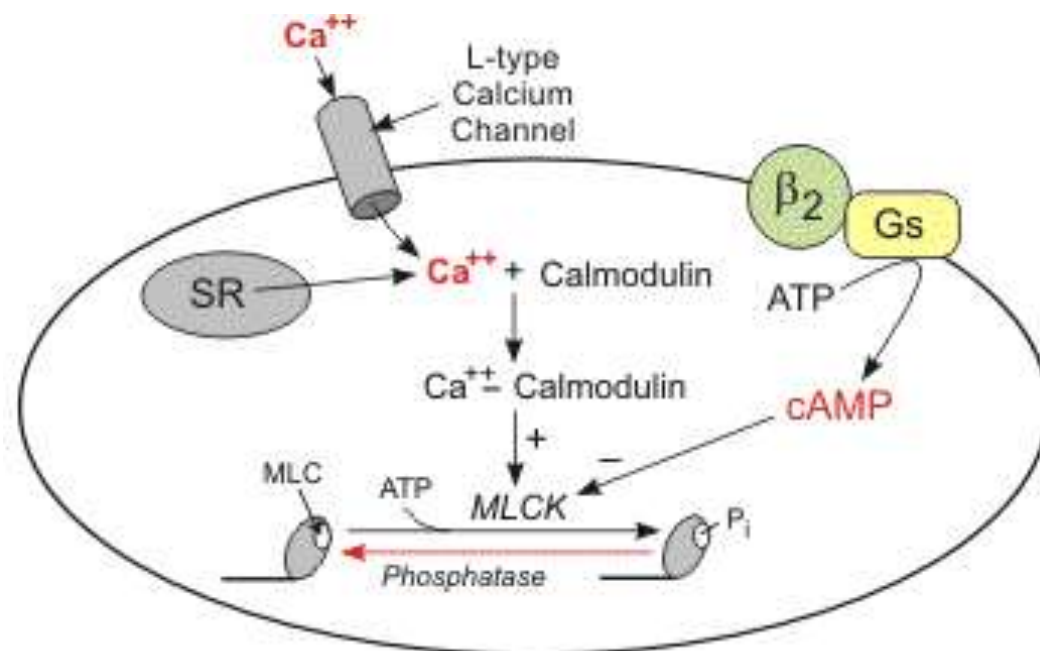
- THA
- Không dùng | pheochromocytoma ( $\alpha_2^+$  | mạch máu)

# THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ $\beta$

## ➤ Cơ chế tác động



Abbreviations: NE, norepinephrine; Gs, G-stimulatory protein; PK-A, cAMP-dependent protein kinase; SR, sarcoplasmic reticulum



Abbreviations: SR, sarcoplasmic reticulum; Gq, Gs-protein; MLC, myosin light chain; MLCK, myosin light chain kinase;  $P_i$ , myosin phosphorylation

# THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ $\beta$

## ➤ Phân loại

- Không chọn lọc: PROPRANOLOL, NADOLOL, PINDOLOL
- Chọn lọc  $\beta_1$ : ACEBUTOLOL, ATENOLOL, METOPROLOL

## ➤ Khái niệm

- *ISA* (intrinsic sympathomimetic activity): kích thích một phần thụ thể không cần catecholamines  
ACEBUTOLOL, PINDOLOL
- *MSA* (membrane stabilizing activity): tương tự tính ổn định màng của thuốc ức chế kênh  $\text{Na}^+$  (quinidine)  
PROPRANOLOL, PINDOLOL

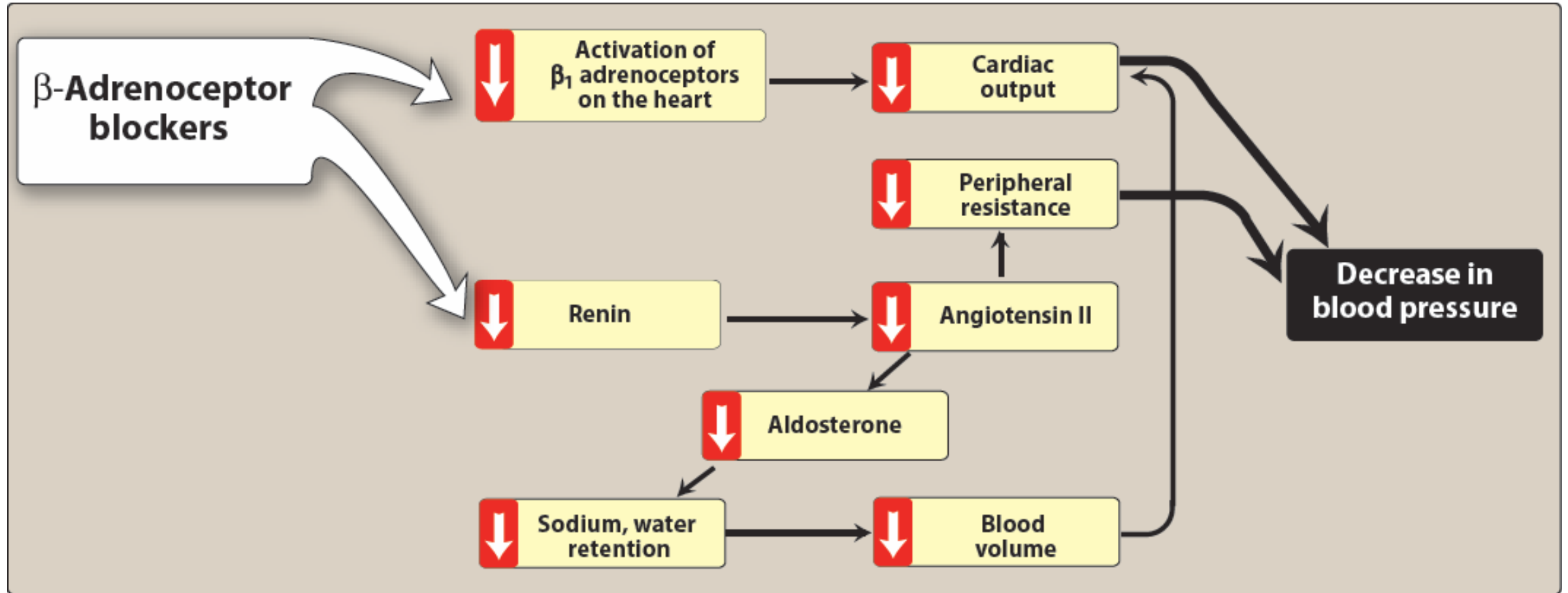


# THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ $\beta$

## ➤ Tác dụng

- ↓ co bóp cơ tim
  - ↓ nhịp tim
  - ↓ dẫn truyền
  - Co mạch nhẹ
- 
- Tất cả các thuốc ức chế  $\beta$ -adrenergic đều có tác dụng hạ áp như nhau
  - RBF giảm, hư hại chức năng thận: hiếm

# THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ $\beta$

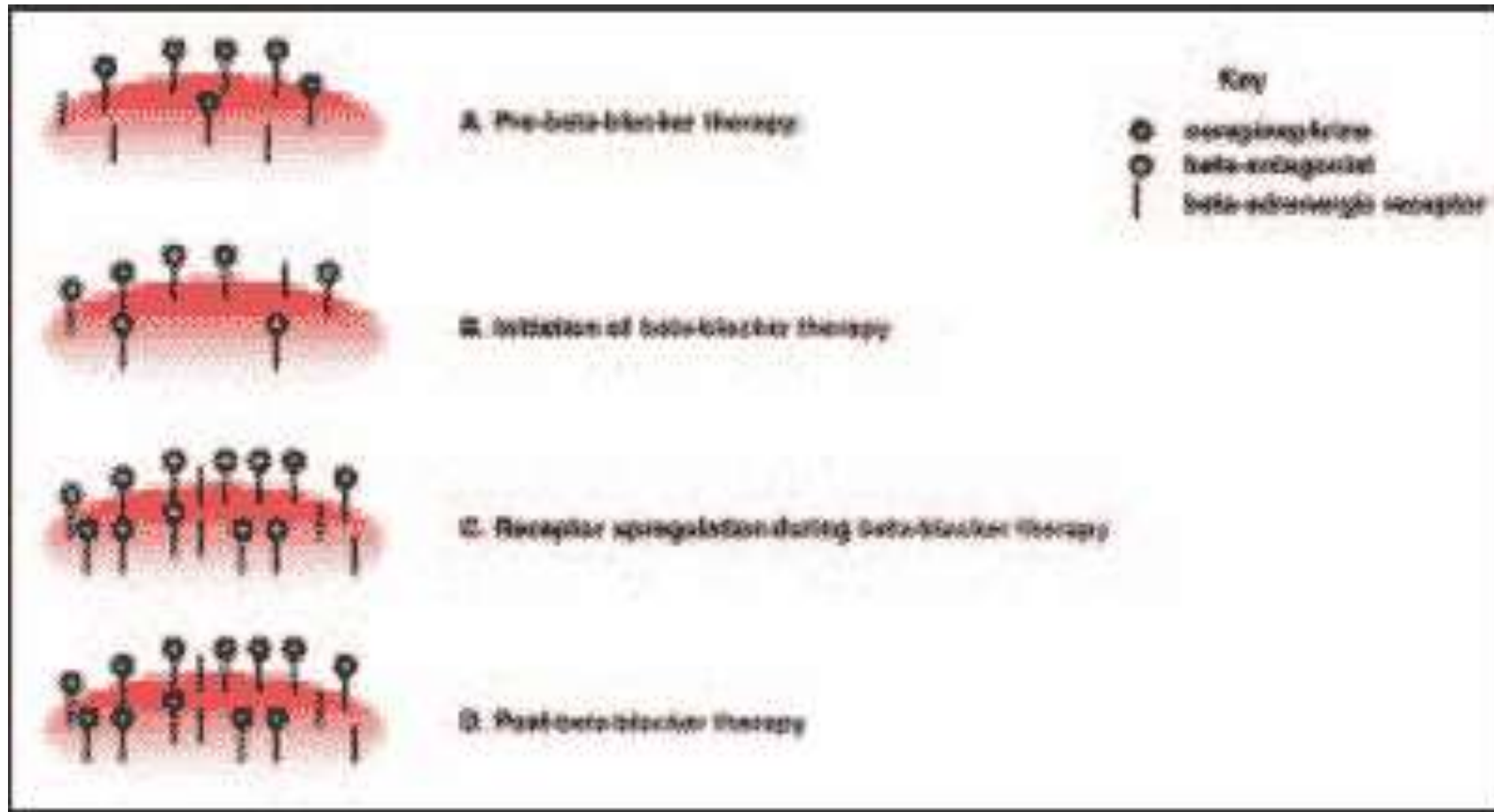


# THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ $\beta$

## ➤ Tác dụng bất lợi

- Hen, rối loạn chức năng nút SA hoặc nút AV, tiểu đường phụ thuộc insulin: tránh dùng
- $\uparrow$  TG,  $\downarrow$  HDL-c, cholesterol TP không đổi
- Tăng HA “kích phát” với thuốc ức chế  $\beta$  *không chọn lọc*: pheochromocytoma, hạ đường huyết, dùng trị liệu epinephrine
- Hội chứng ngưng thuốc

# THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ $\beta$



# THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ $\beta$

## ➤ Ứng dụng

- THA
- Đau thắt ngực
- NMCT
- Loạn nhịp tim
- Suy tim

# THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ $\alpha\beta$

## ➤ Labetolol

- $\alpha_1^-$  và  $\beta^-$  có ISA(+)
- Giảm nhịp tim
- Dẫn mạch
- Cấp cứu tăng HA khi dùng đường tĩnh mạch

# THUỐC LỢI TIỂU

## ➤ Cơ chế tác động

- Ban đầu
  - giảm thể tích dịch ngoại bào, giảm CO
- Sau đó
  - Vdịch ngoại bào, CO: bình thường
  - Giảm PR: giảm  $\text{Na}^+$ /máu kéo dài → giảm  $\text{Na}^+$ /cơ trơn mạch máu → giảm  $\text{Ca}^{2+}$



# THUỐC LỢI TIỂU

## ➤ TLT Thiazides

- CHLOROTHIAZIDE
- HYDROCHLOROTHIAZIDE

## ➤ TLT quai

- FUROSEMIDE

## ➤ TLT giữ $K^+$

- SPIRONOLACTON
- TRIAMTERENE, AMILORIDE

# THUỐC LỢI TIỂU

## ➤ TLT Thiazides

- CHLOROTHIAZIDE, HYDROCHLOROTHIAZIDE
- Hay dùng
- Lâu dài: phối hợp với các thuốc giữ  $K^+$

# THUỐC LỢI TIỂU

## ➤ TLT quai

- FUROSEMIDE
- Chức năng thận bình thường: nhiều t/d phụ hơn, ít hiệu quả hơn Thiazide
- Suy thận, phù nhiều: đặc biệt hiệu quả

# THUỐC LỢI TIỂU

## ➤ TLT giữ $K^+$

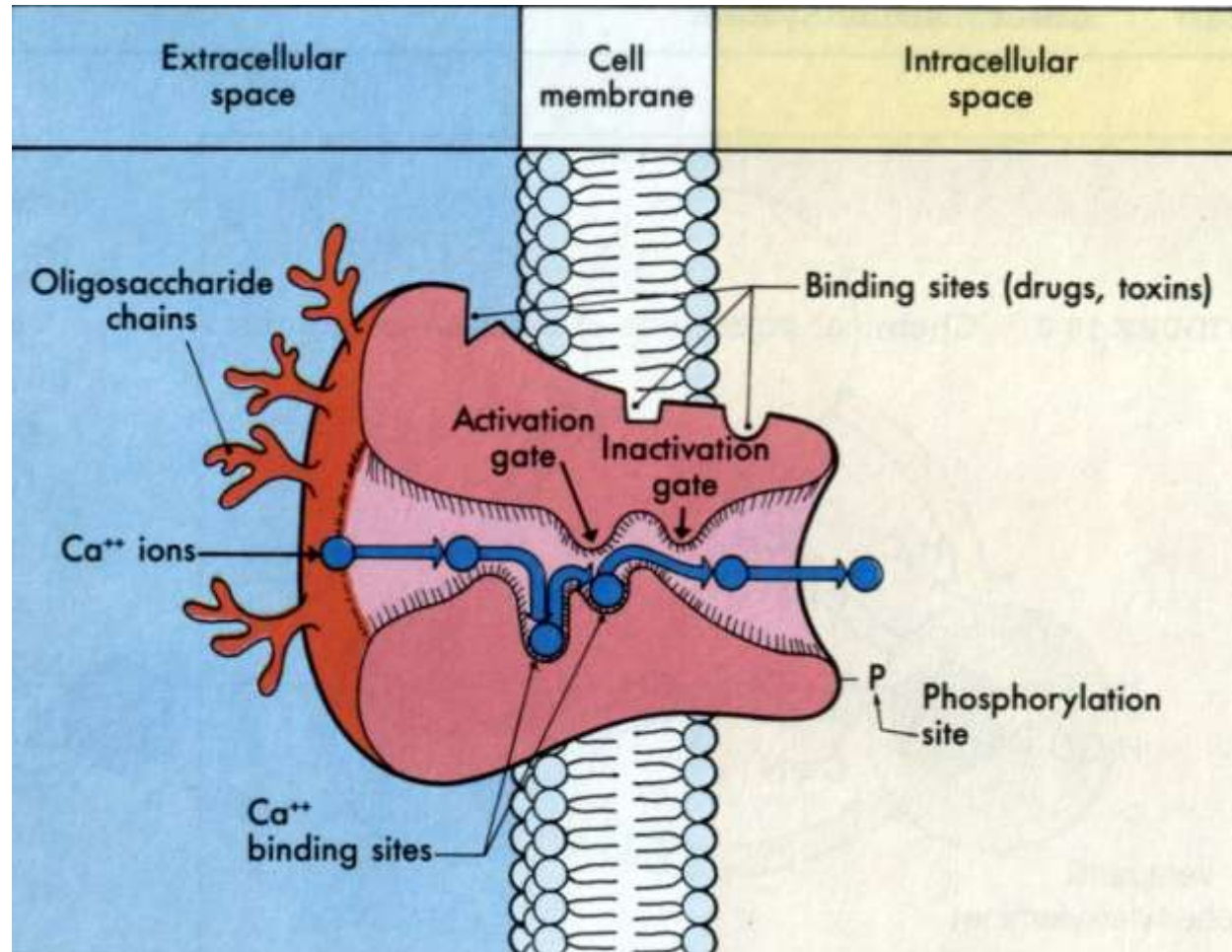
- SPIRONOLACTON
- TRIAMTERENE, AMILORIDE
- Có lợi/tăng uric acid, hạ  $K^+$ , không dung nạp Glucose
- Hay dùng phối hợp với Thiazides

# THUỐC LỢI TIỂU

## ➤ Tác dụng bất lợi

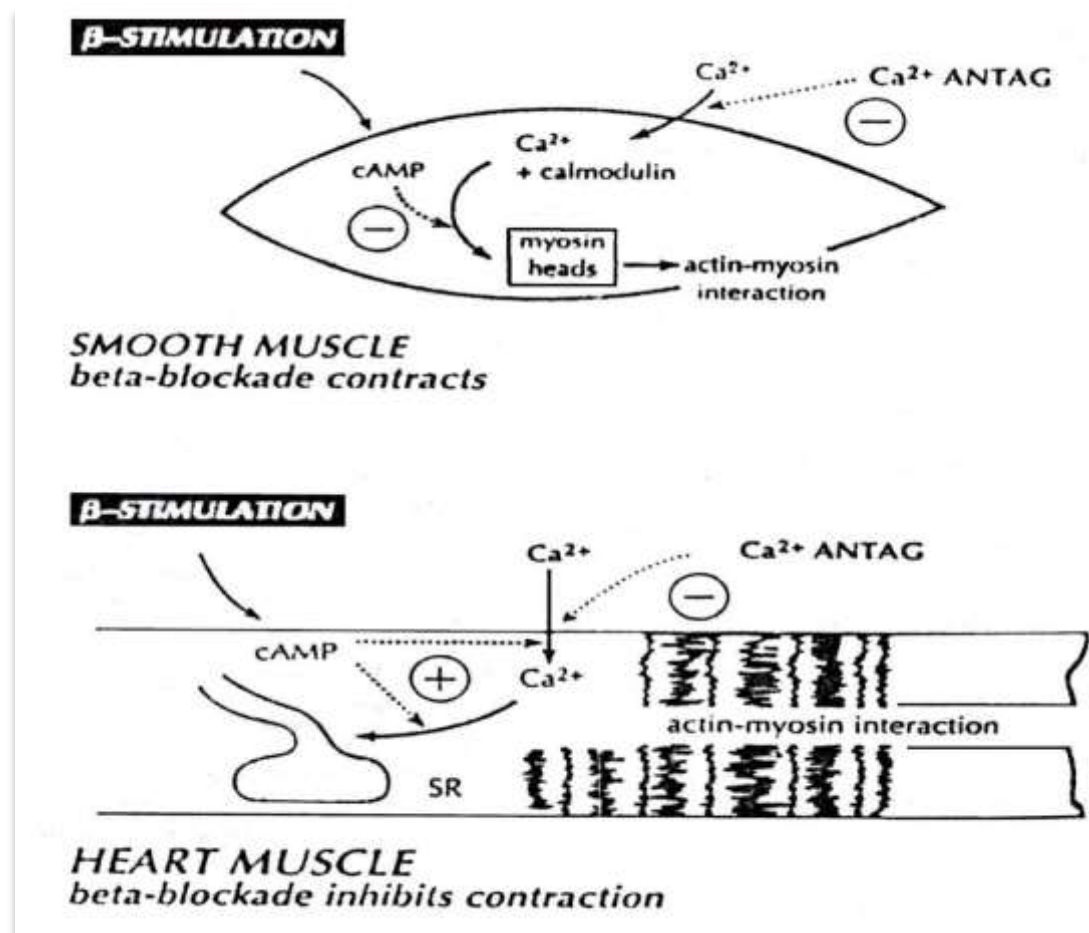
- Mất  $K^+$ , trừ TLT giữ  $K^+$
- Thiazides:
  - Tăng LDL-c, tỉ lệ LDL-c/HDL-c
  - Tăng uric acid/máu
  - Tăng đường huyết

# THUỐC ỨC CHẾ KÊNH CALCIUM



# THUỐC ỨC CHẾ KÊNH CALCIUM

## ➤ Cơ chế tác động



# THUỐC ỨC CHẾ KÊNH CALCIUM

## ➤ Benzothiazepines

- Diltiazem

## ➤ Phenylalkamines

- Verapamil

## ➤ Dihydropyridines

- Amlodipine, Bepridil, Nicardipine
- Nifedipine, Nimodipine



# THUỐC ỨC CHẾ KÊNH CALCIUM

	Dẫn mạch	Giảm dẫn truyền A-V	Giảm sức co bóp cơ tim
VERAPAMIL	+	+++	+++
DILTIAZEM	++	++	++
NIFEDIPINE	+++	+	+

# THUỐC ỨNG CHẾ KÊNH CALCIUM

## ➤ Tác dụng bất lợi

- Tim mạch:
  - hạ HA, hồi hộp, tim nhanh
- Tiêu hoá:
  - táo bón, buồn nôn
- Khác:
  - nổi ban, phù ngoại biên, viêm da

# THUỐC ỨNG CHẾ KÊNH CALCIUM

## ➤ Ứng dụng

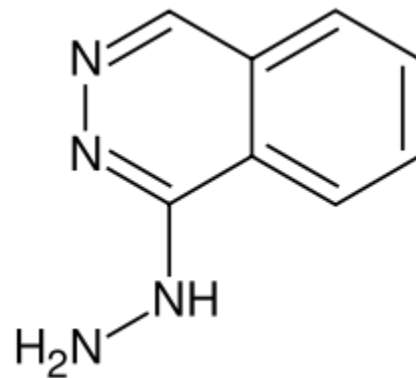
- Đau thắt ngực
- THA
- Rối loạn nhịp
- Đau đầu Migraines
- Bệnh Raynaud

# THUỐC DẪN MẠCH

- HYDRALAZINE
- MINOXIDIL
- DIAZOXIDE
- NITROPRUSSIDE

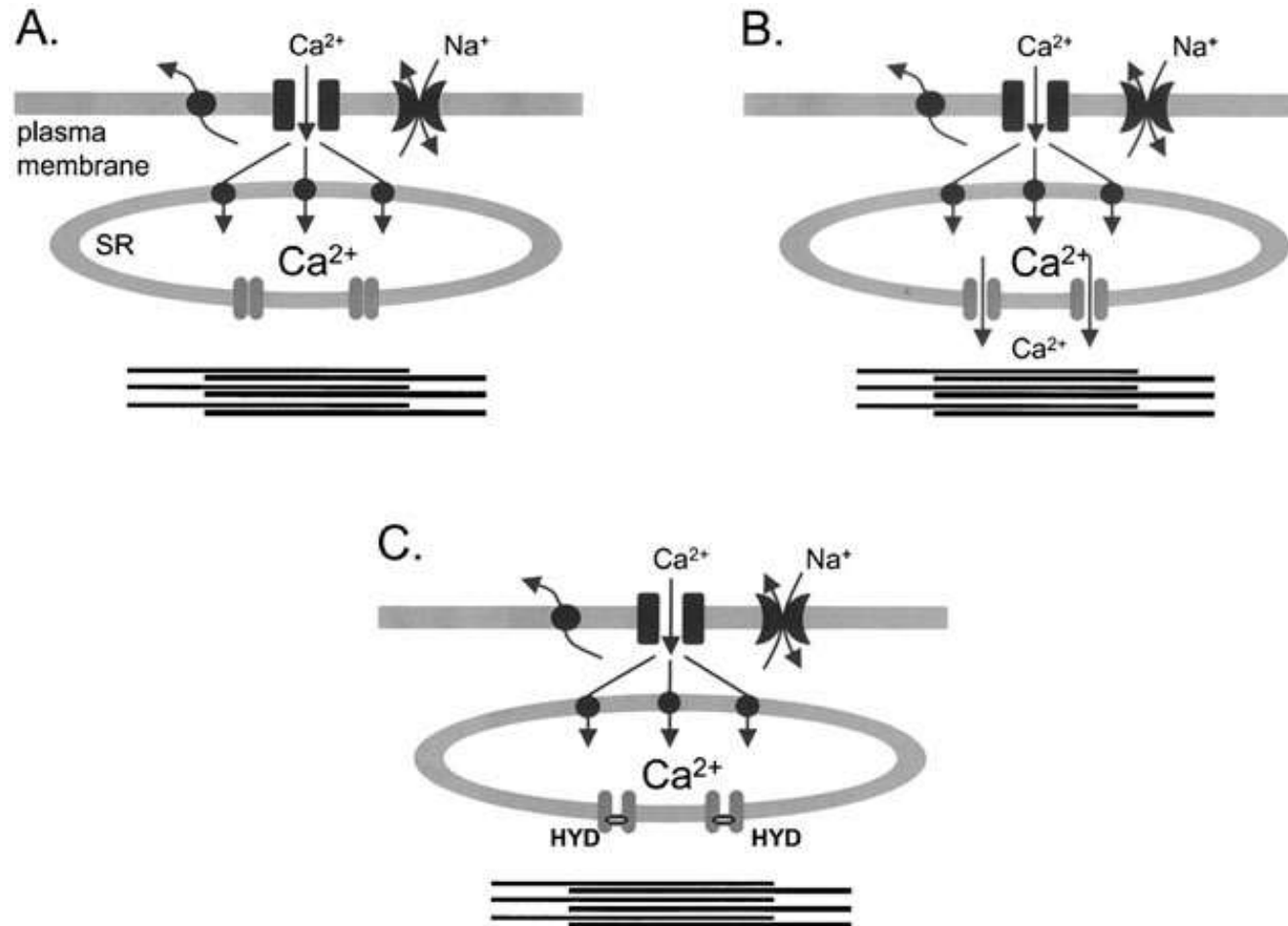
# THUỐC DẪN MẠCH

## ➤ HYDRALAZINE



# THUỐC DẪN MẠCH

## ➤HYDRALAZINE: Cơ chế tác động



# THUỐC DẪN MẠCH

## ➤ HYDRALAZINE: Tác dụng

- Dẫn cơ trơn tiểu ĐM
- Không dẫn ĐM lớn và TM
- Dẫn mạch do hydralazine → kích thích mạnh hệ giao cảm

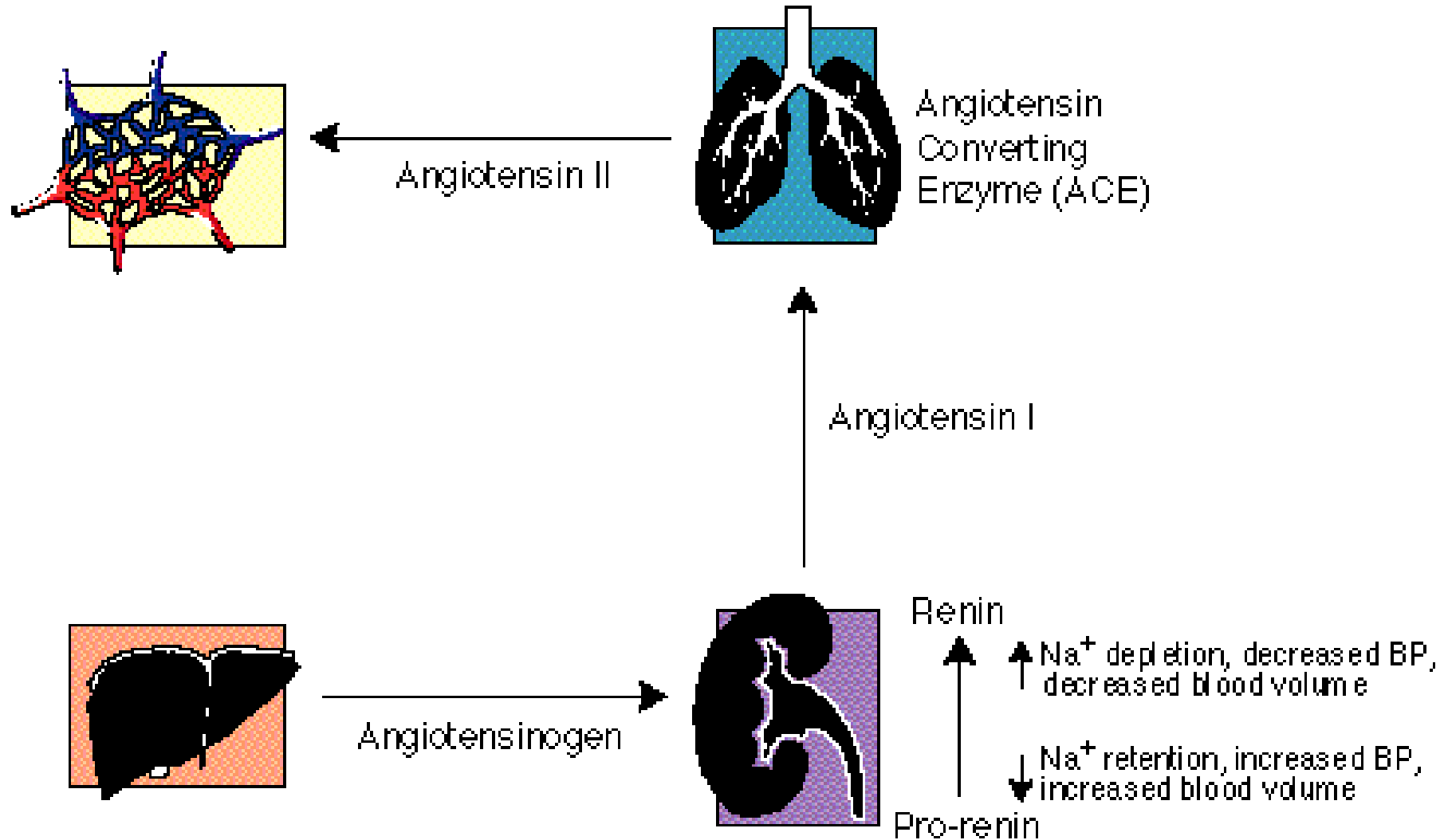
# THUỐC DẪN MẠCH

## ➤ HYDRALAZINE: Tác dụng bất lợi

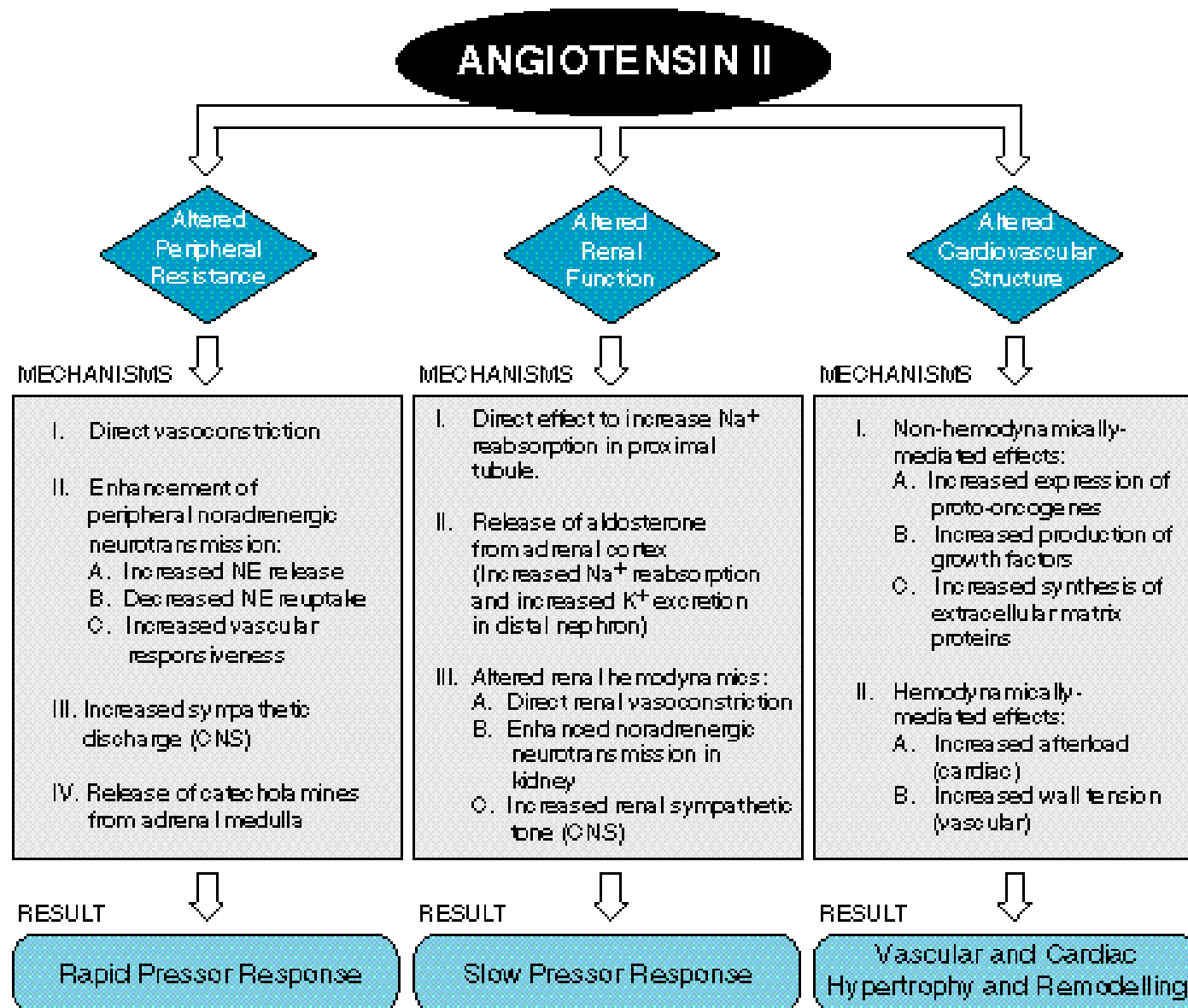
- Do t/d dược lý của thuốc:
  - Nhức đầu, buồn nôn, phù mắt, hạ HA, tim nhanh, đau thắt ngực
  - TMCT do:
    - ✓ Kích thích hệ giao cảm → tăng nhu cầu  $O_2$
    - ✓ Dẫn tiểu đm hệ thống, không dẫn mạch vành màng ngoài tim → “trộm máu mạch vành”
- Do phản ứng miễn dịch:
  - Scleroderma do thuốc: hay gặp
  - Bệnh giống bệnh huyết thanh, thiếu máu tán huyết...



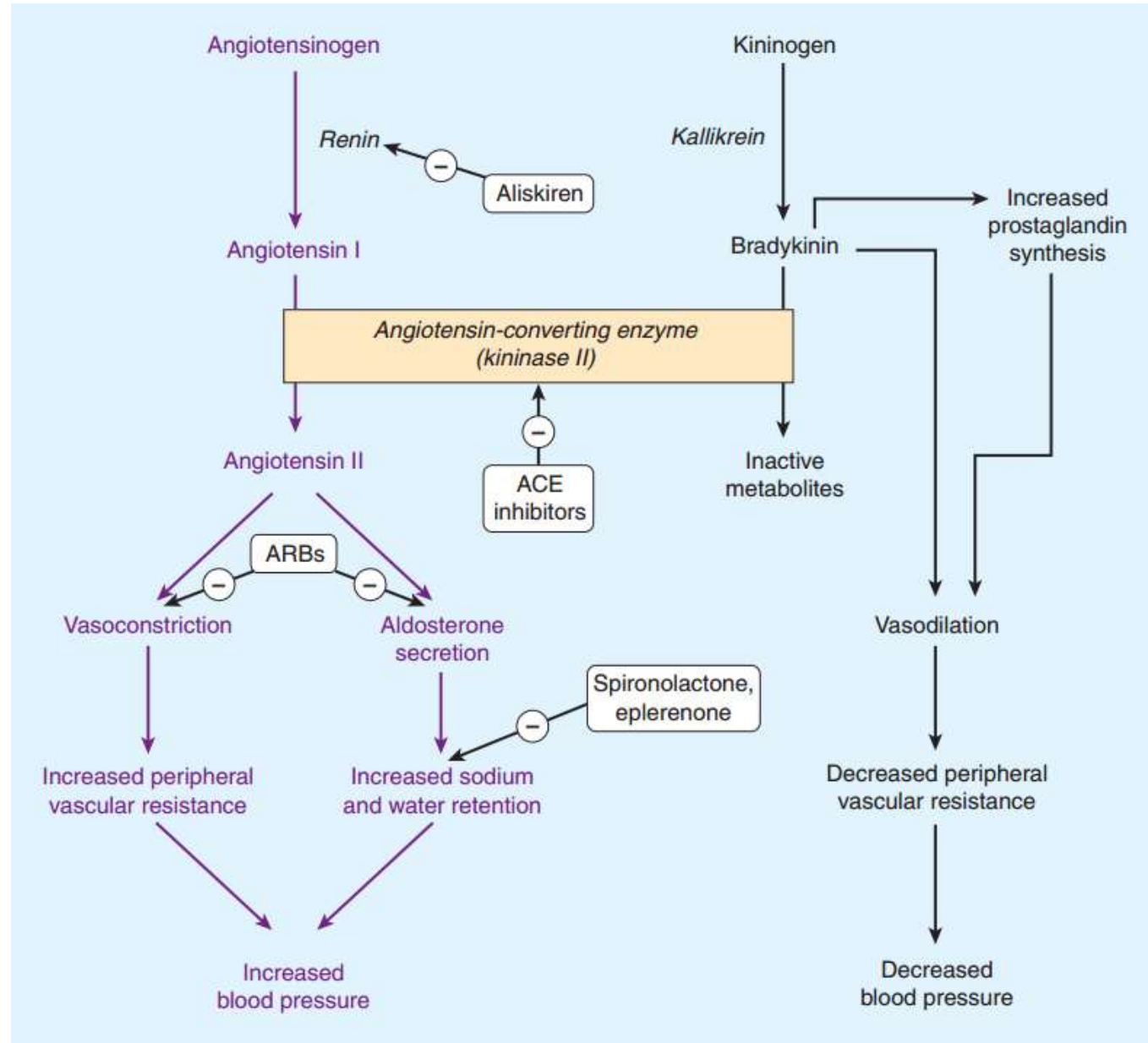
# THUỐC CAN THIỆP LÊN HỆ RA



# THUỐC CAN THIỆP LÊN HỆ RA



# THUỐC CAN THIỆP LÊN HỆ RA



ACEIs

ARBs

# THUỐC ỨNG CHẾ MEN CHUYỂN ACEI

## ➤ Cơ chế tác dụng

## ➤ Tác dụng dược lý

- HA: giảm HA tâm thu và tâm trương
- Tim:
  - Nhịp tim, CO: ít ảnh hưởng
  - Giảm phì đại LV, cải thiện chức năng tâm trương LV
  - Ở người rối loạn chức năng tâm thu LV: trì hoãn suy tim, giảm tỉ lệ đột tử và NMCT, cải thiện chất lượng cuộc sống
- Thận: chậm tiến triển bệnh cầu thận do tiểu đường, xơ chai cầu thận

# THUỐC ỨNG CHẾ MEN CHUYỂN ACEI

## ➤ Tác dụng bất lợi

- T/d bất lợi nặng: hiếm gặp
- Hạ HA
- Ho khan: dai dẳng, có khi phải ngưng thuốc
- Suy thận cấp: hẹp ĐM thận
- Tăng  $K^+$ /máu: suy thận, dùng kèm thuốc giữ  $K^+$

# THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN ACEI

## ➤ Ứng dụng

- Giảm HA đáng kể ở nhiều BN
- Sau liệu khởi đầu:
  - HA giảm đáng kể ở nhiều BN, phụ thuộc hoạt tính renin huyết tương
- Chưa đạt hiệu quả, tiếp tục điều trị, HA giảm dần trong khoảng 1 tuần

# THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ ANGIOTENSIN II

## ➤ Cơ chế tác dụng:

- Gắn kết đặc hiệu với thụ thể  $AT_1$

## ➤ Tác dụng dược lý

## ➤ Tác dụng bất lợi

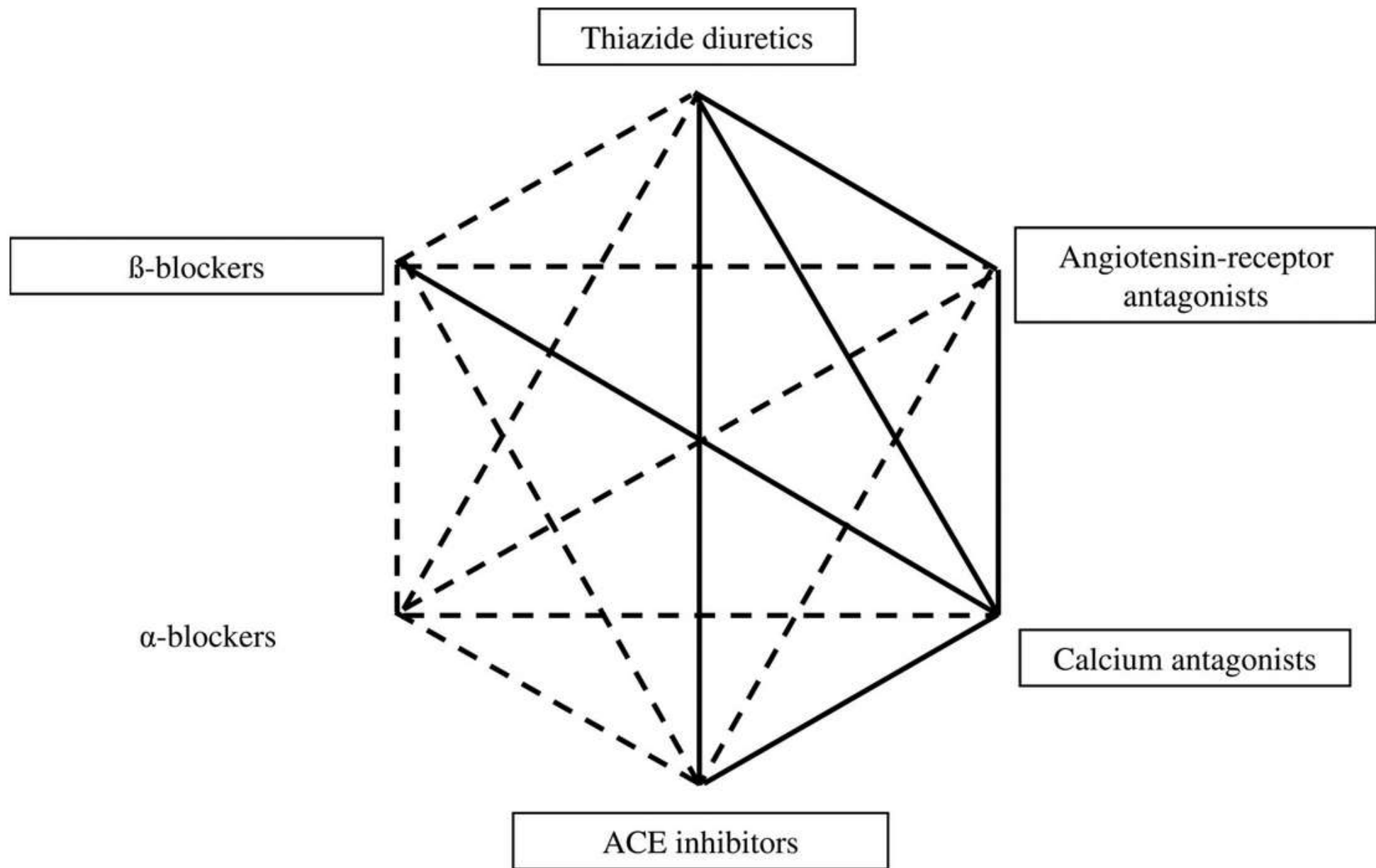
- Ho khan

## ➤ Ứng dụng

# CÁC THUỐC CHỦ YẾU

- Thuốc lợi tiểu
- Thuốc ức chế  $\beta$
- CCBs
- ACEI
- ARBs

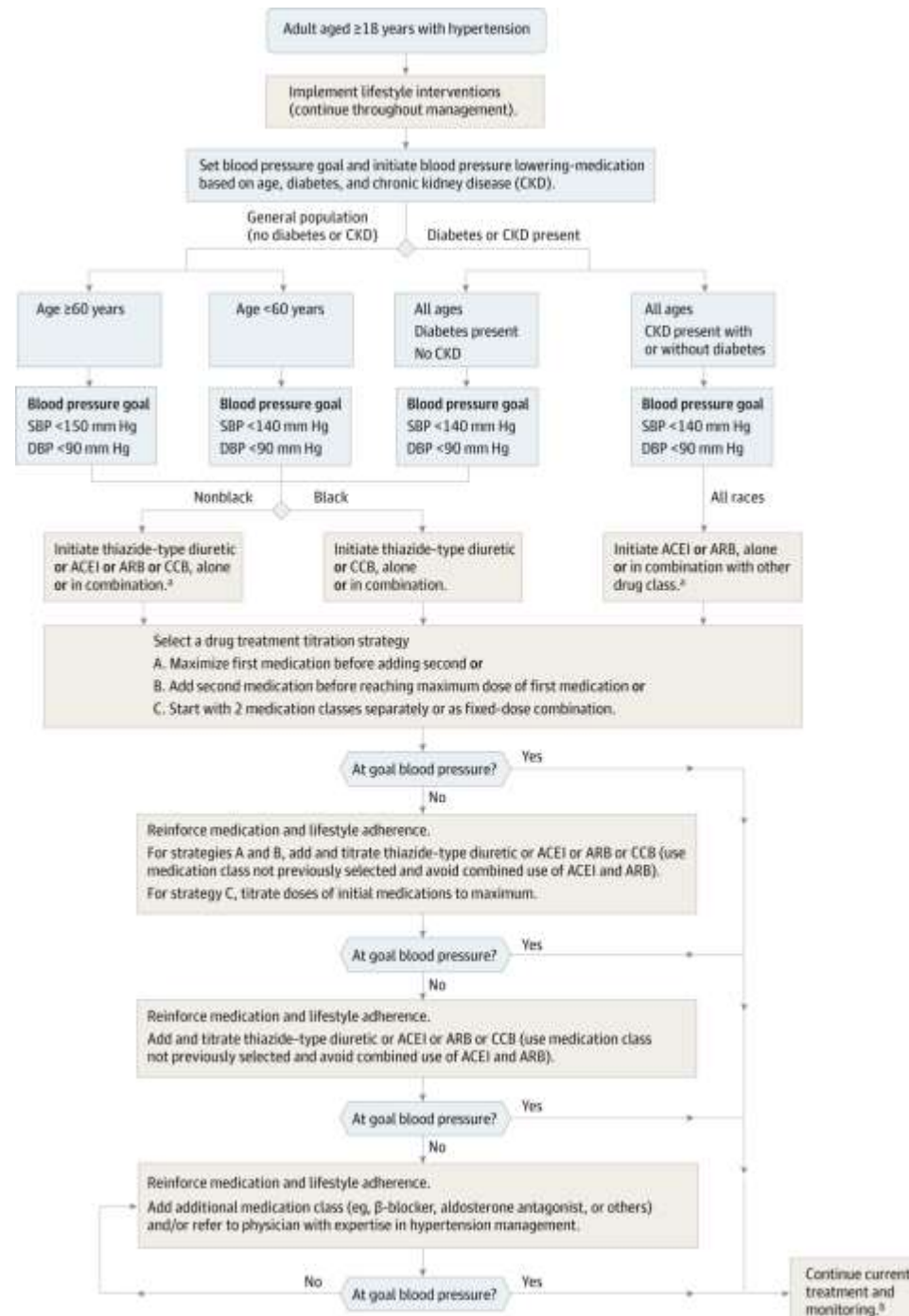




The preferred combinations in the general hypertensive population are presented as thickened lines.  
The frames indicate classes of agents proven beneficial in controlled intervention trials.

# JNC 8

## 2014 Hypertension Guideline Management Algorithm



<sup>a</sup>ACEIs and ARBs should not be used in combination.

<sup>b</sup>If blood pressure fails to be maintained at goal, reenter the algorithm where appropriate based on the current individual therapeutic plan

**Table 4. Evidence-Based Dosing for Antihypertensive Drugs**

Antihypertensive Medication	Initial Daily Dose, mg	Target Dose in RCTs Reviewed, mg	No. of Doses per Day
ACE inhibitors			
Captopril	50	150-200	2
Enalapril	5	20	1-2
Lisinopril	10	40	1
Angiotensin receptor blockers			
Eprosartan	400	600-800	1-2
Candesartan	4	12-32	1
Losartan	50	100	1-2
Valsartan	40-80	160-320	1
Irbesartan	75	300	1
$\beta$ -Blockers			
Atenolol	25-50	100	1
Metoprolol	50	100-200	1-2
Calcium channel blockers			
Amlodipine	2.5	10	1
Diltiazem extended release	120-180	360	1
Nitrendipine	10	20	1-2
Thiazide-type diuretics			
Bendroflumethiazide	5	10	1
Chlorthalidone	12.5	12.5-25	1
Hydrochlorothiazide	12.5-25	25-100 <sup>a</sup>	1-2
Indapamide	1.25	1.25-2.5	1

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; RCT, randomized controlled trial.

<sup>a</sup>Current recommended evidence-based dose that balances efficacy and safety is 25-50 mg daily.

## Evidence-Based Dosing for Antihypertensive Drugs

# KẾT LUẬN

- Điều trị THA là điều trị lâu dài
  - Thay đổi lối sống
  - Thuốc
- Chọn lựa thuốc điều trị theo cá nhân
- Có thể dùng 1 thuốc hay phối hợp thuốc

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12<sup>th</sup> Edition, 2011.
- Katzung' Basic & Clinical Pharmacology, 12<sup>th</sup> edition, 2012.
- Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review, 10<sup>th</sup> edition, 2013.
- JNC 7.
- JNC 8.
- Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology, 6<sup>th</sup> Edition, 2015.

Sinh viên làm phản hồi cho nội dung bài giảng và phương pháp  
giảng dạy

bsbaotran@yahoo.com