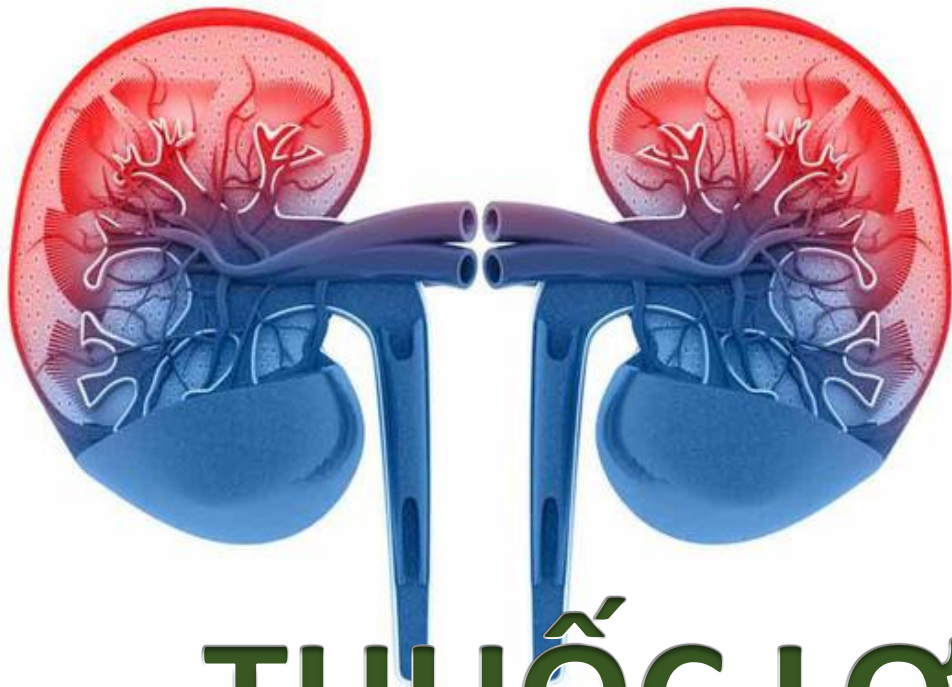


TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ
CÂU LẠC BỘ SINH VIÊN DƯỢC LÂM SÀNG



THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

Huế, 4/2018

Nội dung

A

TỔNG QUAN



B

THIAZIDE

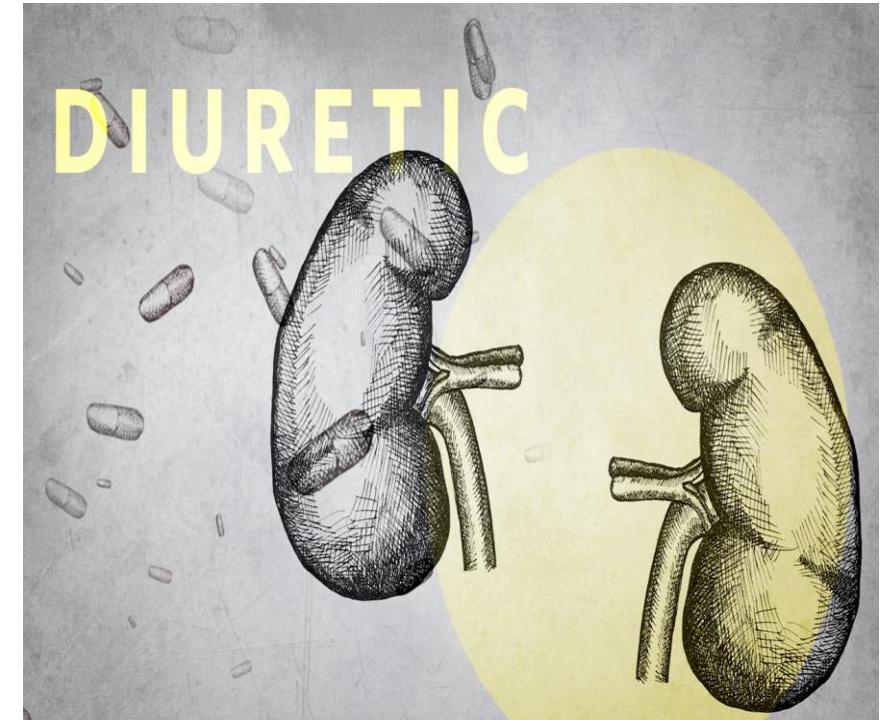


A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU

I. Định nghĩa

Thuốc lợi tiểu – Diuretic

Thuốc lợi tiểu là những thuốc làm tăng đào thải Na^+ và nước do tác động trực tiếp tại các vị trí khác nhau của nephron nơi tái hấp thu dịch lọc.



A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU

II. Phân loại

01

Dựa vào vị trí và cơ chế tác động

02

Dựa vào hiệu lực của thuốc lợi tiểu

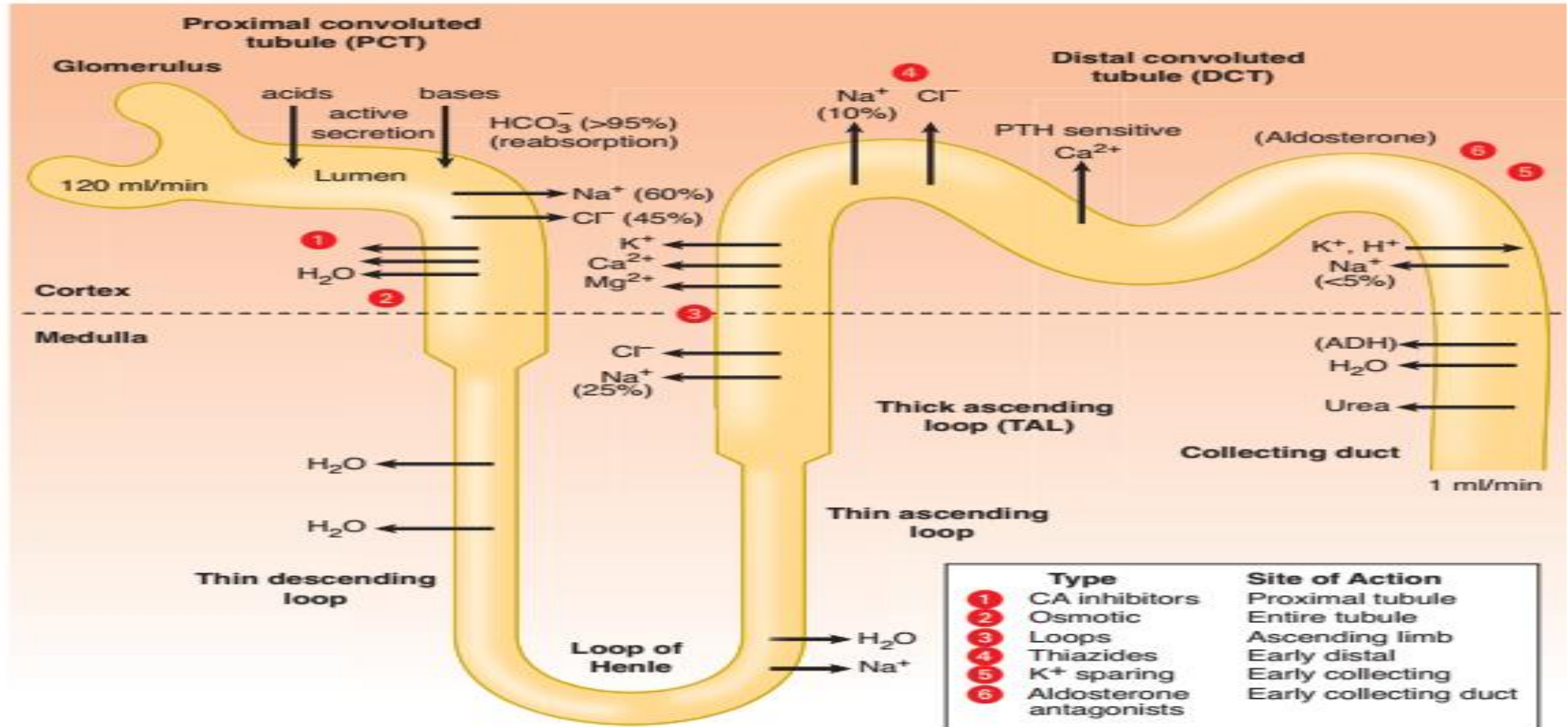
03

Dựa vào sự bài tiết kali

A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU

II. Phân loại

1. Dựa vào vị trí và cơ chế tác động



A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU



II. Phân loại

1. Dựa vào vị trí và cơ chế tác động



A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU

II. Phân loại

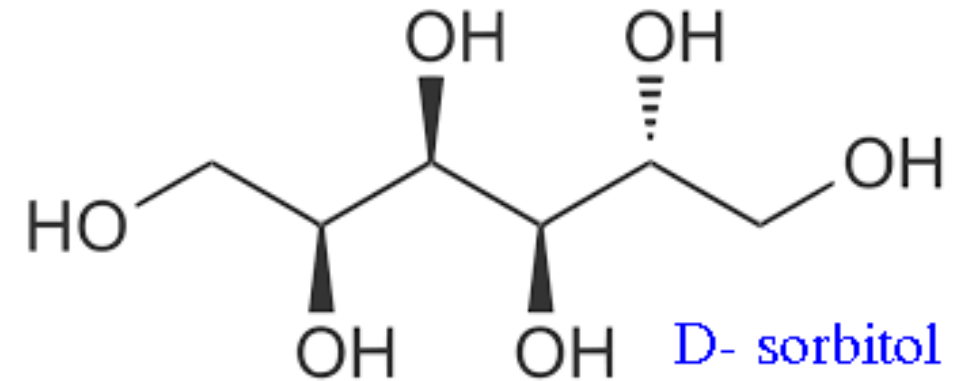
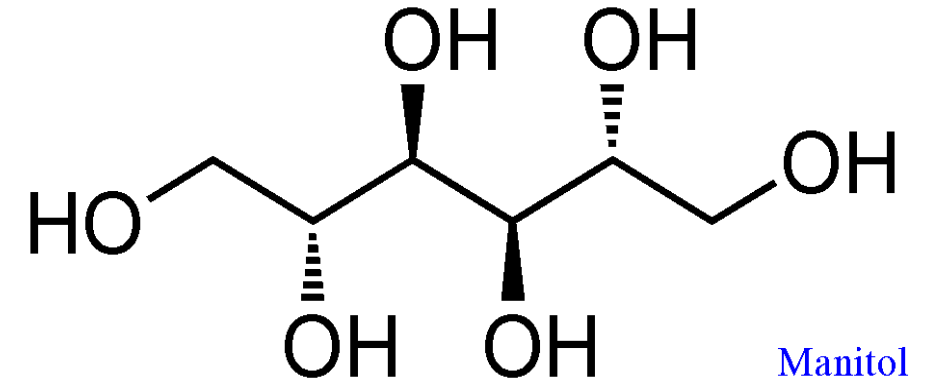
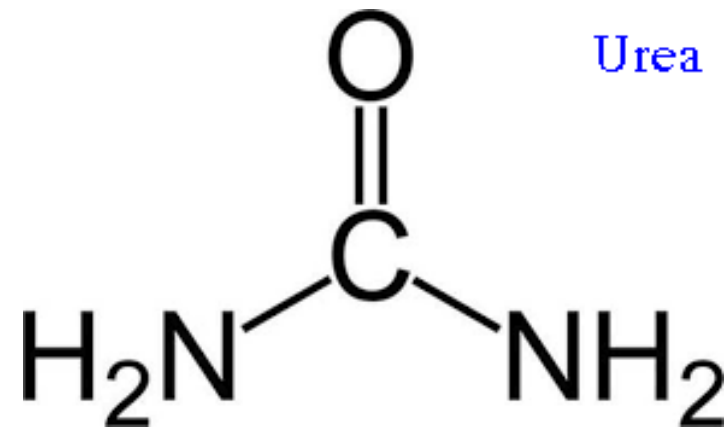
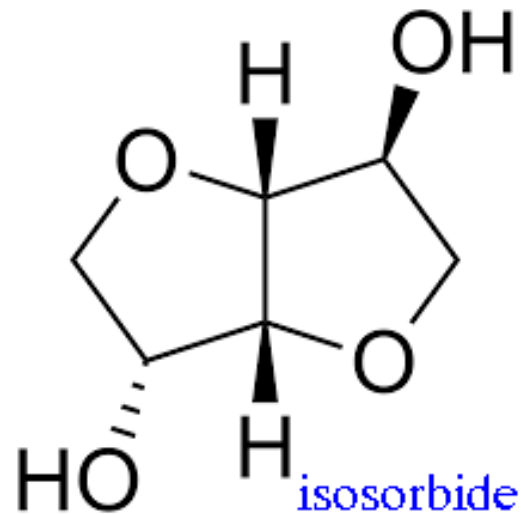
1. Dựa vào vị trí và cơ chế tác động

a. Lợi tiểu thẩm thấu

Vị trí tác động:

- Ống lượn gần (vị trí tác động chính)
- Nhánh xuống mỏng quai henle
- Ống góp

Thuốc: Mannitol, sorbitol, isosorbide, urea

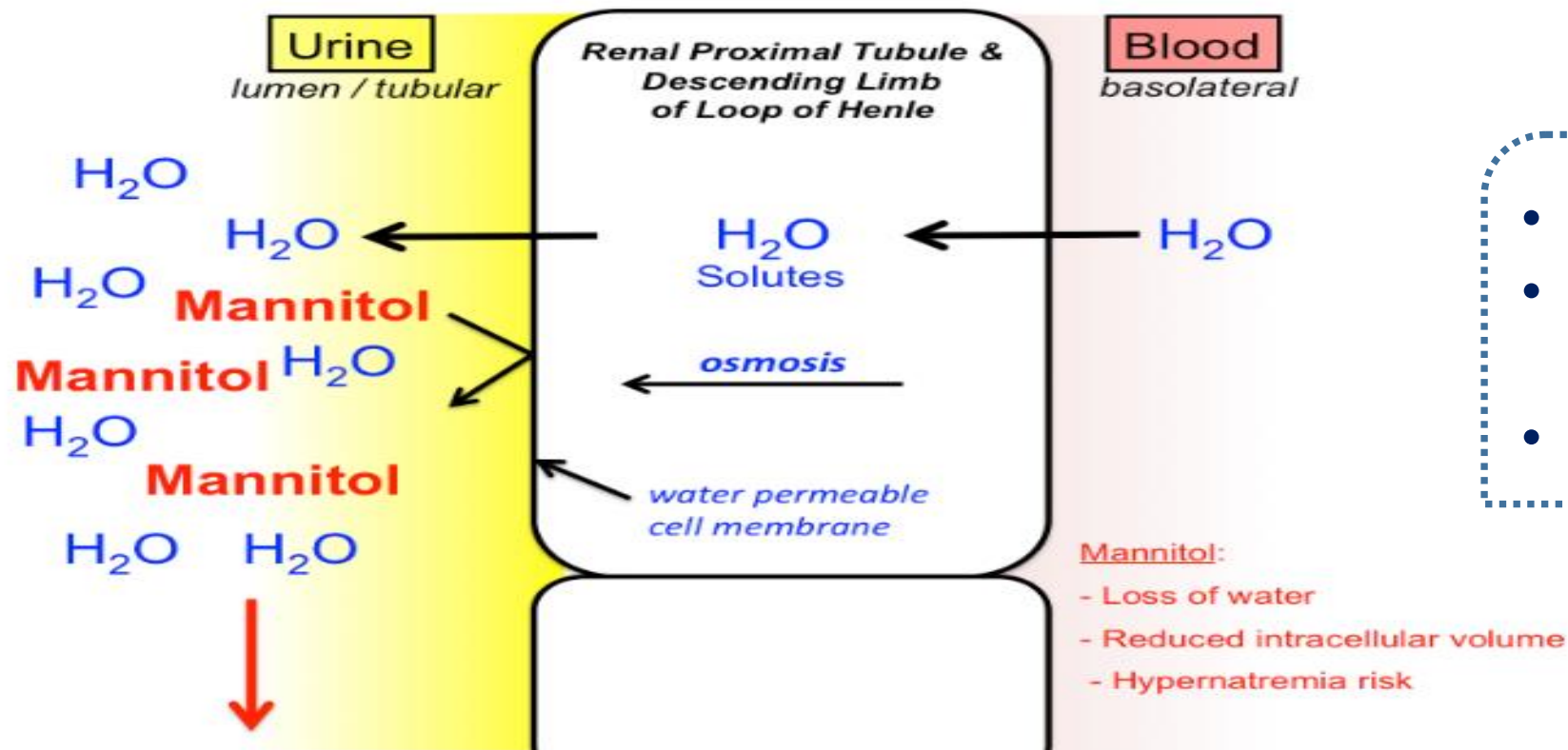


A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU

II. Phân loại

1. Dựa vào vị trí và cơ chế tác động

a. Lợi tiểu thẩm thấu



- Ống lượn gần
- Nhánh xuống mỏng quai henle
- Ống góp

A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU

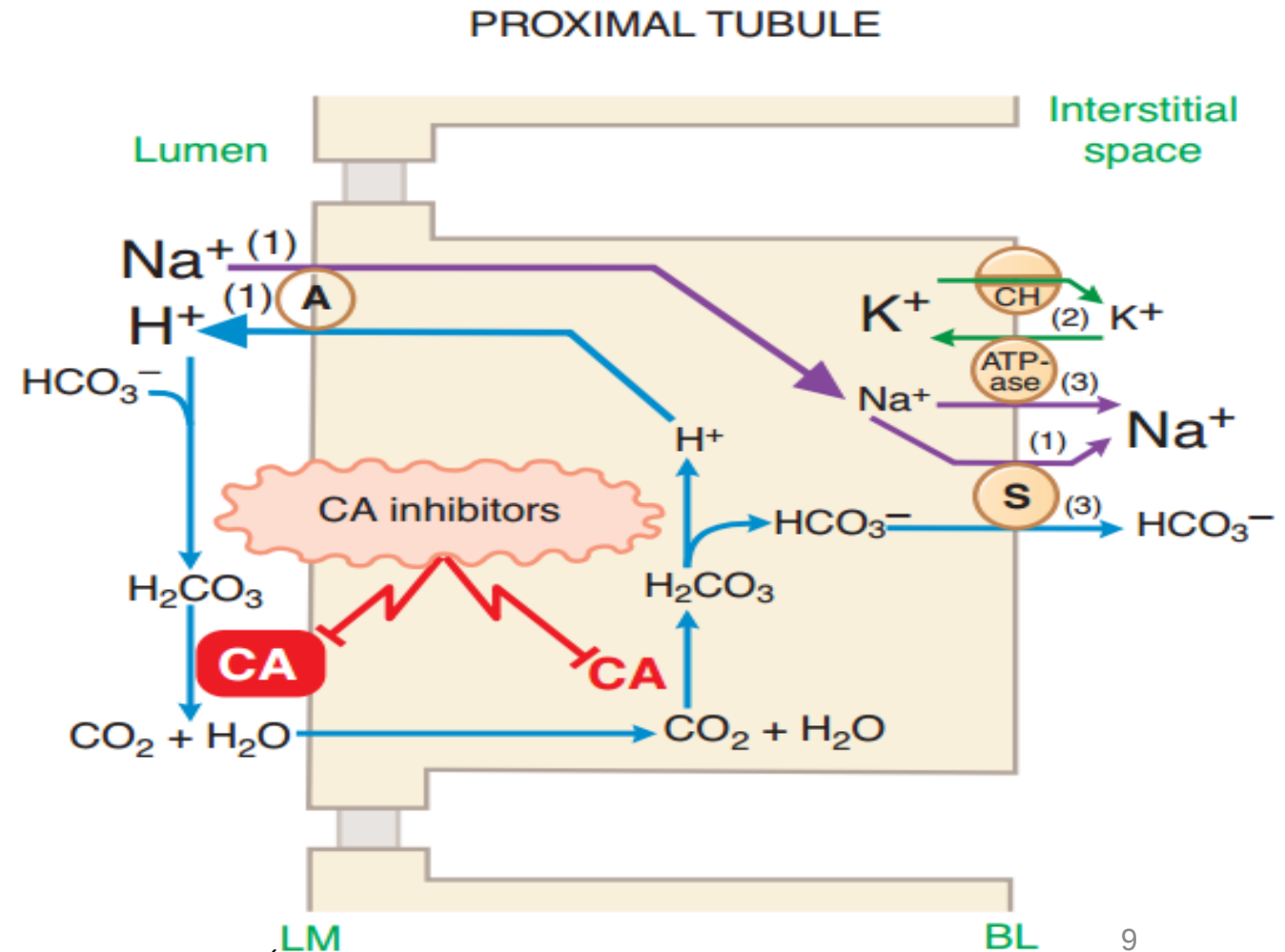
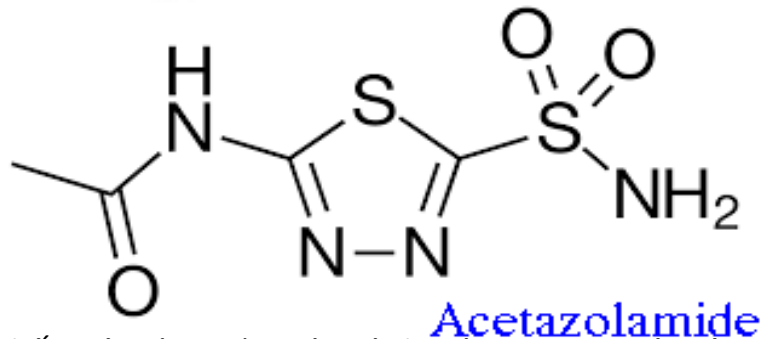
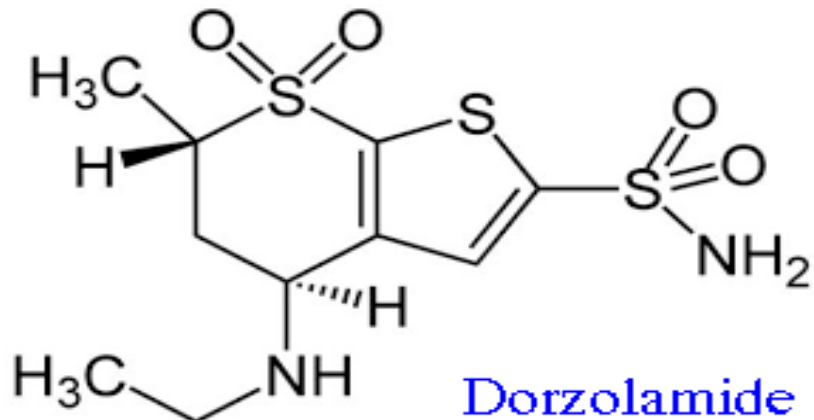
II. Phân loại

1. Dựa vào vị trí và cơ chế tác động

b. Các chất ức chế Carbonic Anhydrase

Vị trí tác động: Ống lượn gần

Thuốc: Dorzolamide, acetazolamide



A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU

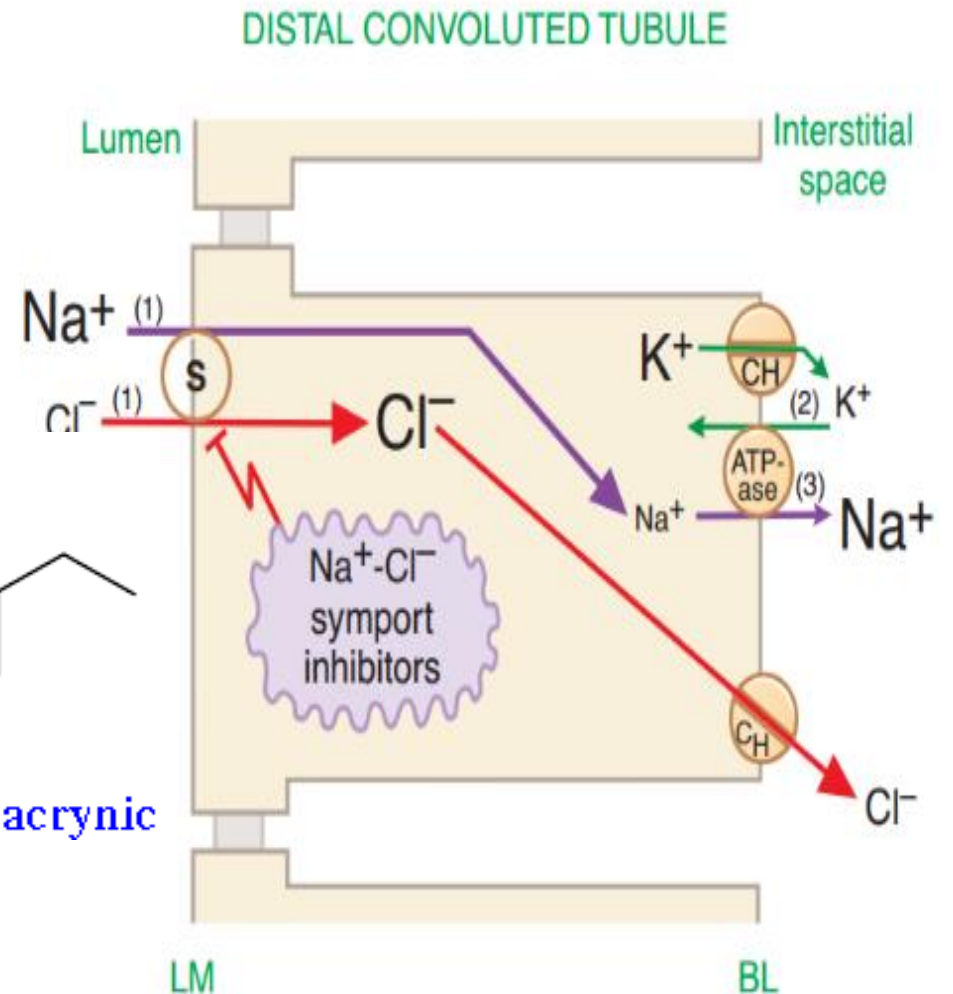
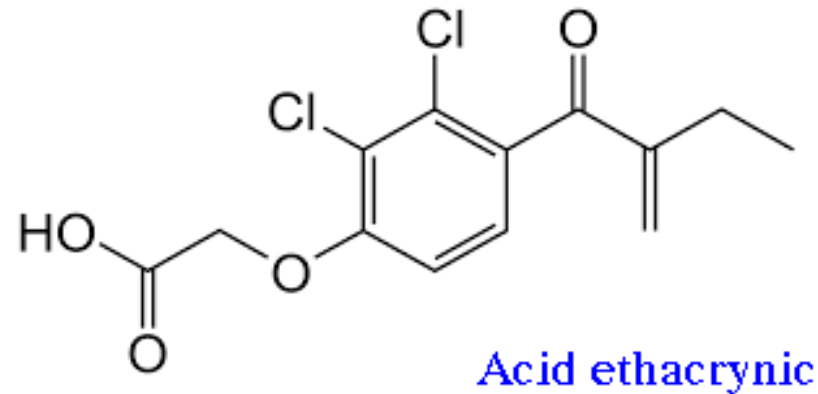
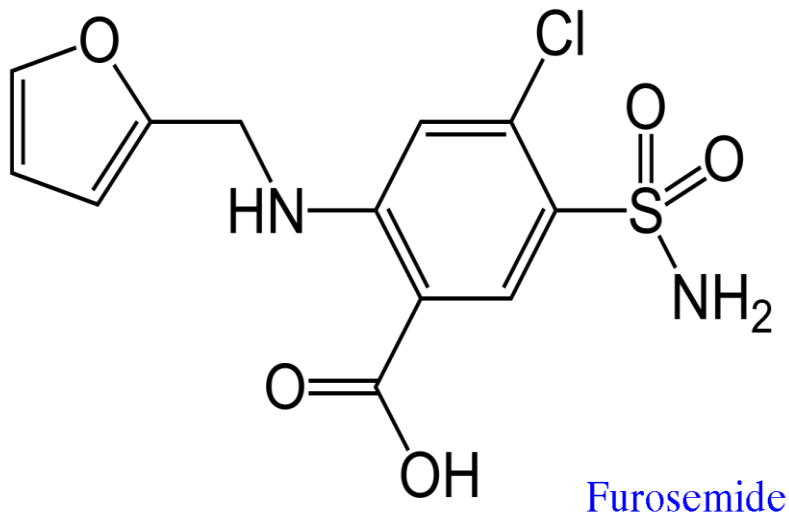
II. Phân loại

1. Dựa vào vị trí và cơ chế tác động

c. Thuốc lợi tiểu quai

Vị trí tác động: nhánh lên dày quai Henle

Thuốc: Furosemide, acid ethacrynic



A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU

II. Phân loại

1. Dựa vào vị trí và cơ chế tác động

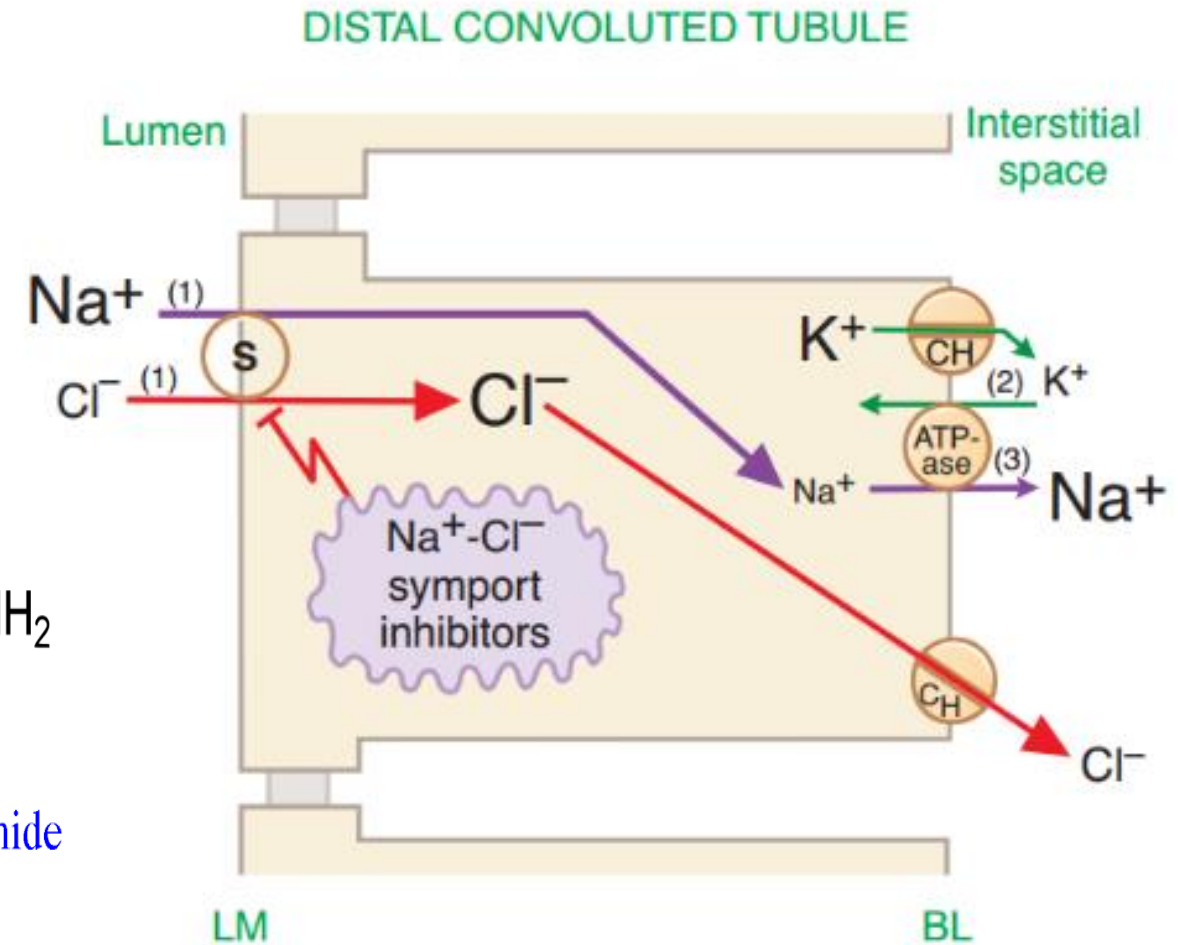
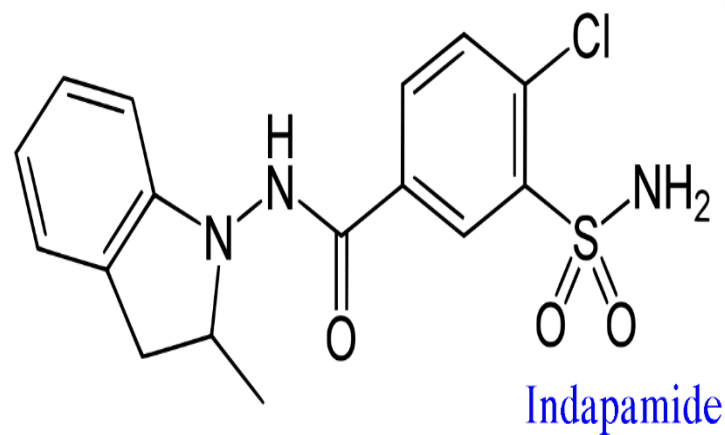
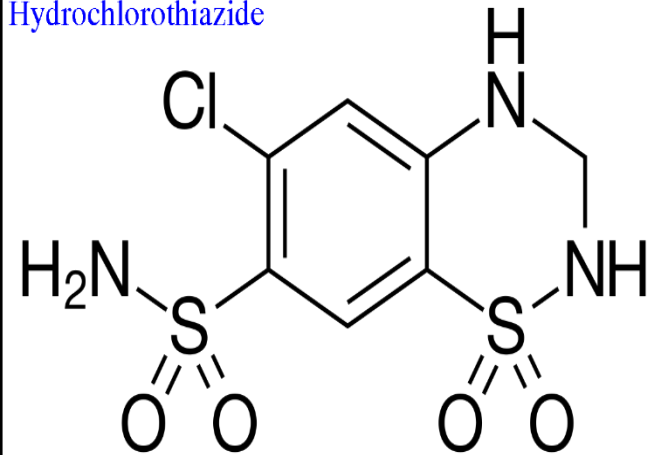
d. Thuốc lợi tiểu thiazide

Vị trí tác động: Ống lượn xa

Thuốc:

- Thiazide (hydrochlorothiazide)
- Thiazide – like (indapamide, chlorthalidone)

Hydrochlorothiazide



A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU

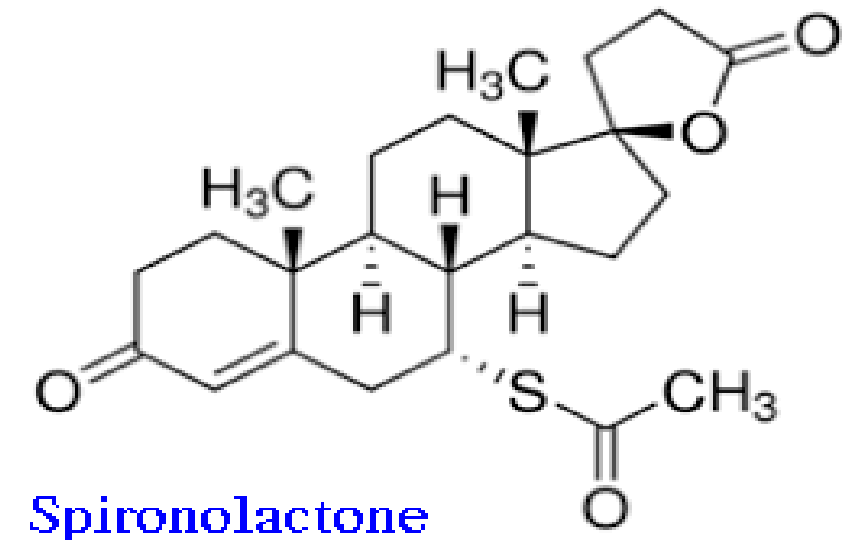
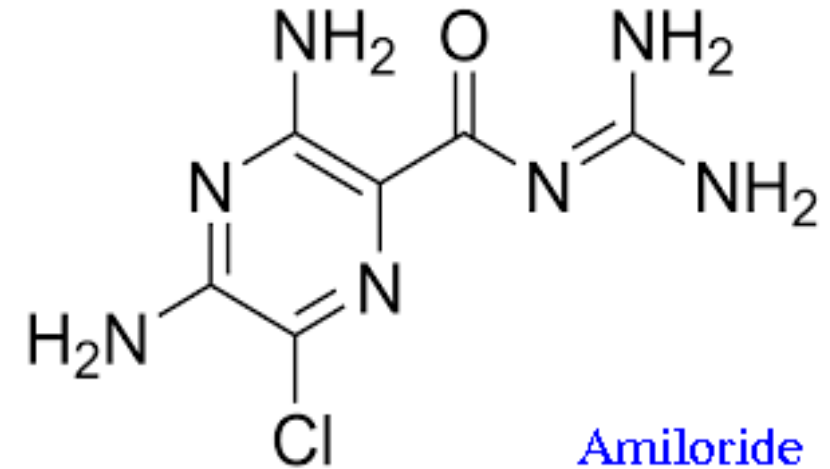
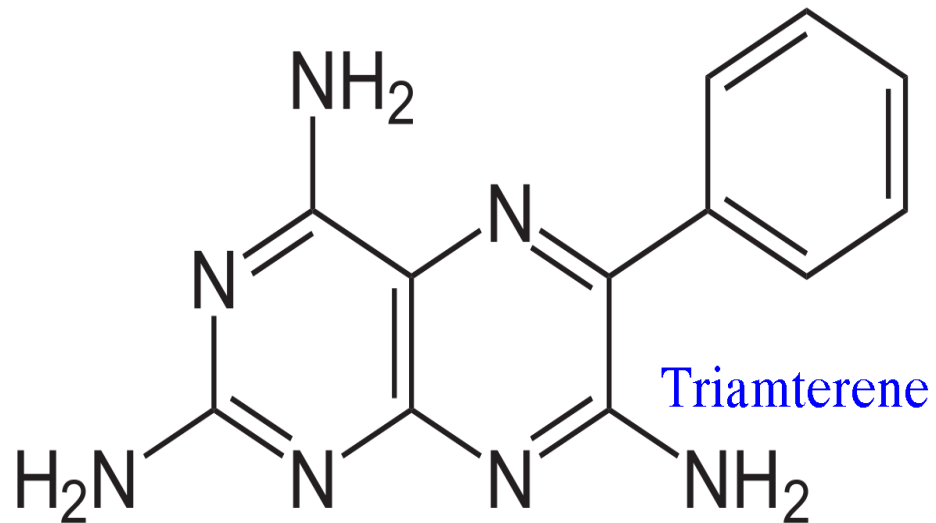
II. Phân loại

1. Dựa vào vị trí và cơ chế tác động

e. Thuốc lợi tiểu giữ kali

Vị trí tác động: ống góp

Thuốc: Amiloride, triamterene, spironolactone



A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU

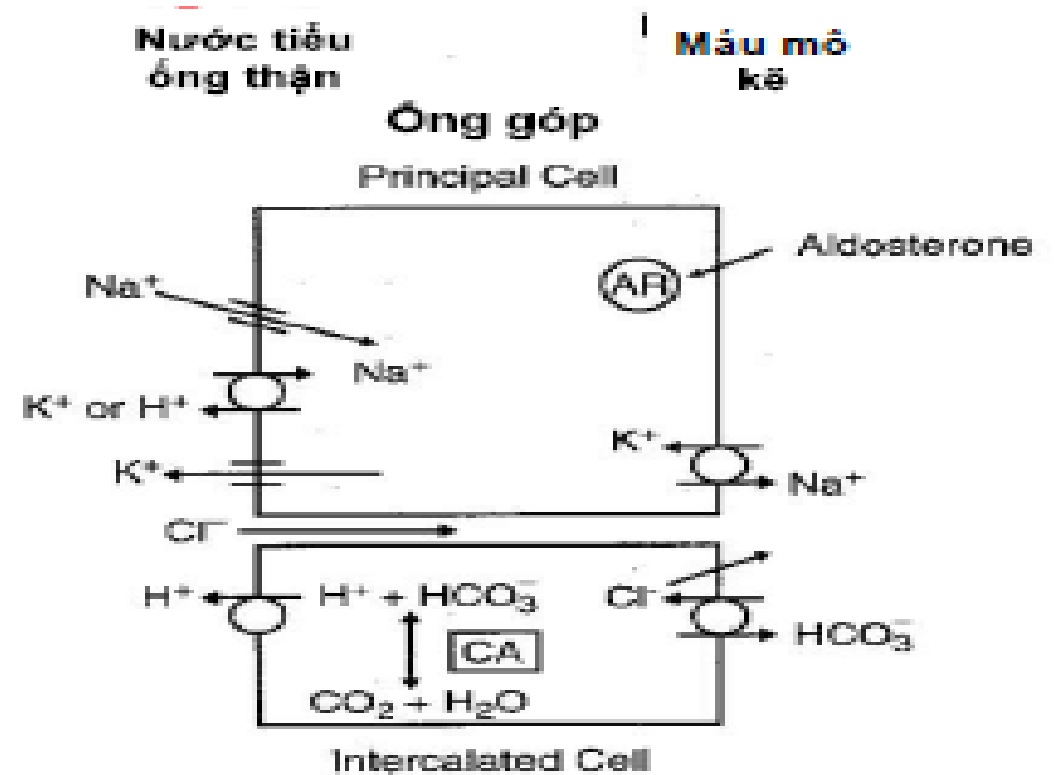
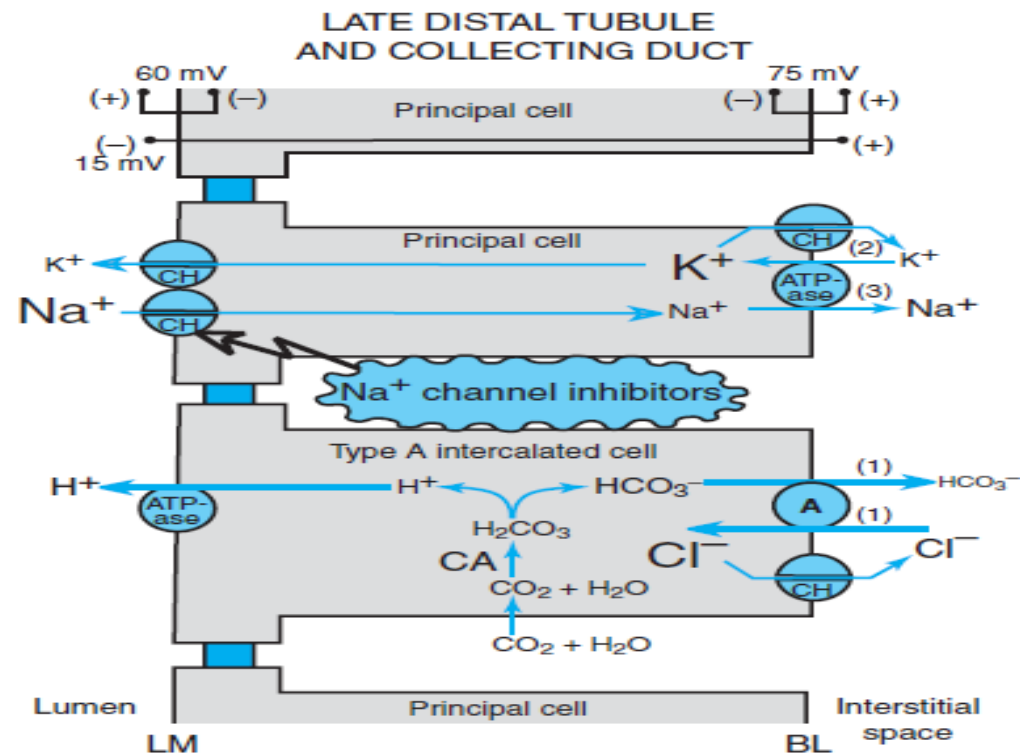
II. Phân loại

1. Dựa vào vị trí và cơ chế tác động

e. Thuốc lợi tiểu giữ kali

Amiloride, Triamterene

Spironolactone



II. Phân loại

2. Dựa vào hiệu lực của thuốc lợi tiểu

Thuốc lợi tiểu có thể được liệt kê như thuốc lợi tiểu có hiệu quả cao, vừa và hiệu quả thấp:

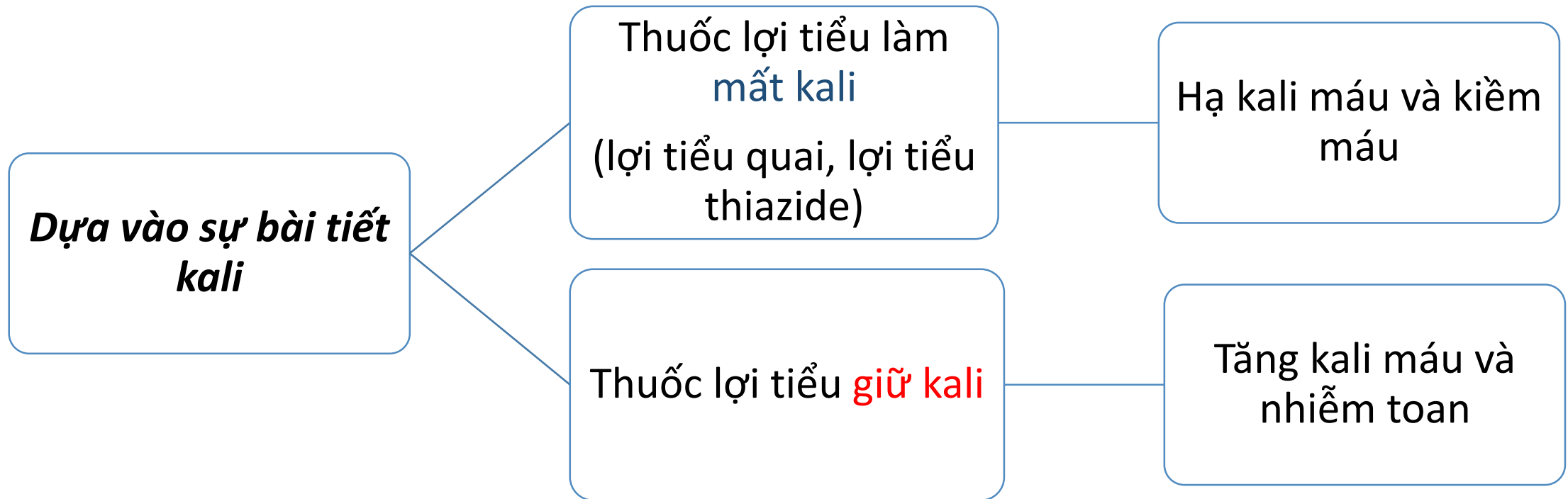
Highly effective diuretics +25% of GFR may be voided	• Loop diuretics (furosemide, bumetanide, torasemide, ethacrynic acid) • Mannitol infusion (at a high rate)
Moderately effective diuretics +6% of GFR may be voided	• Thiazides (chlorothiazide, hydrochlorothiazide = HCTZ) • Thiazide-like drugs (clopamide, indapamide, chlorthalidone)
Weak diuretics +3% of GFR may be voided	• Carbonic anhydrase inhibitors (acetazolamide) • Na⁺ channel inhibitors (amiloride, triamterene) • Aldosterone antagonists (spironolactone, eplerenone, canrenoate)

A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU



II. Phân loại

3. Dựa vào sự bài tiết kali



II. Phân loại

3. Dựa vào sự bài tiết kali

K⁺ (and H⁺) losing diuretics	• Loop diuretics (furosemide, bumetanide, torasemide, ethacrynic acid) • Thiazides (chlorothiazide, hydrochlorothiazide) • Thiazide-like drugs (clopamide, indapamide, chlorthalidone)
K⁺ (and H⁺) sparing diuretics	• Aldosterone antagonists (spironolactone, canrenoate, eplerenone) • Na⁺ channel inhibitors (amiloride, triamterene)

Thuốc lợi tiểu thuộc 2 nhóm có thể được kết hợp để giảm thiểu những tác dụng không mong muốn một cách hiệu quả

A. TỔNG QUAN VỀ THUỐC LỢI TIỂU



II. Phân loại

Diuretics by class

Thiazide diuretics

- Chlorothiazide
- Hydrochlorothiazide
- Chlorthalidone
- Indapamide
- Methyclothiazide
- Metolazone

Loop diuretics

- Furosemide
- Ethacrynic acid
- Bumetanide
- Torsemide

Potassium-sparing diuretics

- Spironolactone
- Triamterene
- Amiloride

Carbonic anhydrase inhibitor

- Acetazolamide

Osmotic diuretic

- Mannitol

Vasopressin receptor antagonists

- Tolvaptan
- Conivaptan

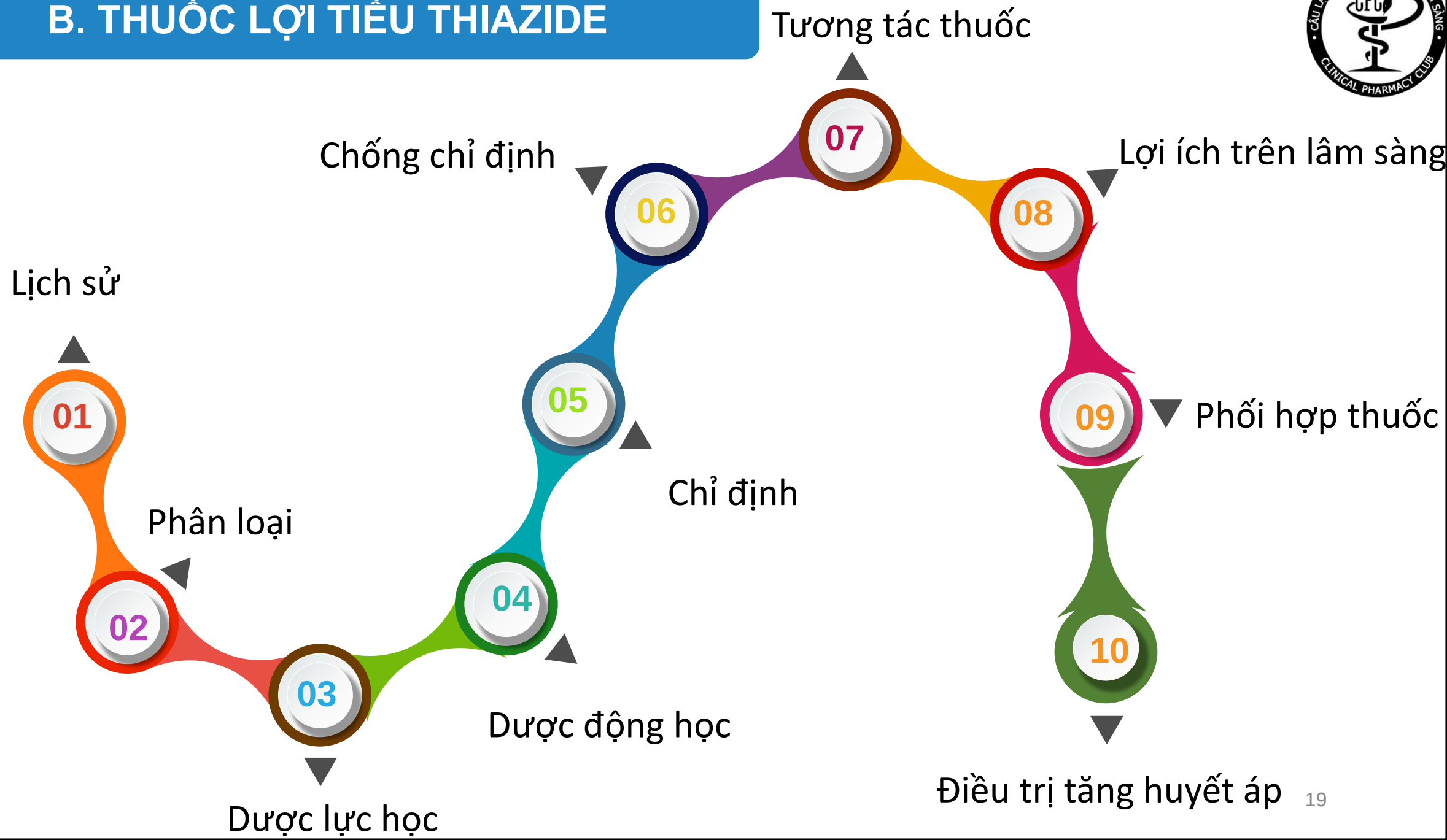
Source: Catherine E. Pelletier-Dattu: Lange Smart Charts: Pharmacology, 2nd Edition
www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

III. Thuốc lợi tiểu điều trị tăng huyết áp

Thiazide, thuốc lợi tiểu quai và các thuốc lợi tiểu giữ kali

- **Thiazide**: nhóm thuốc được ưu tiên hơn khi điều trị THA, dựa vào bằng chứng đưa ra từ nghiên cứu ALLHAT
- **Thuốc lợi tiểu quai**: THA + phù, THA + suy thận mạn ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- **Thuốc lợi tiểu giữ kali**: sử dụng đơn độc cho tác dụng hạ huyết áp kém => phối hợp với thiazide hoặc thuốc lợi tiểu quai

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

1. Lịch sử

1957

1967

1977

1980

1990

Thời đại liệu pháp lợi tiểu mới bắt đầu với sự tổng hợp của chlorothiazide.

Thuốc lợi tiểu thiazide được sử dụng ở liều cao một cách không cần thiết trong điều trị THA.

Khẳng định thuốc lợi tiểu thiazide có **đường cong đáp ứng liều bằng phẳng**

Dẫn xuất sulfonamid

Tăng liều:

→ Tăng nhẹ đào thải Na^+ nhưng **tăng rối loạn chuyển hóa và điện giải** phụ thuộc liều.

Nhân benzothiadiazin

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

2. Phân loại

❖ Theo cấu trúc hóa học

- **Thiazide:** hydrochlorothiazide, benzthiazide, chlorothiazide
- **Thiazide-like:** chlorthalidone, Metolazone, xipamide, indapamide, clopamide

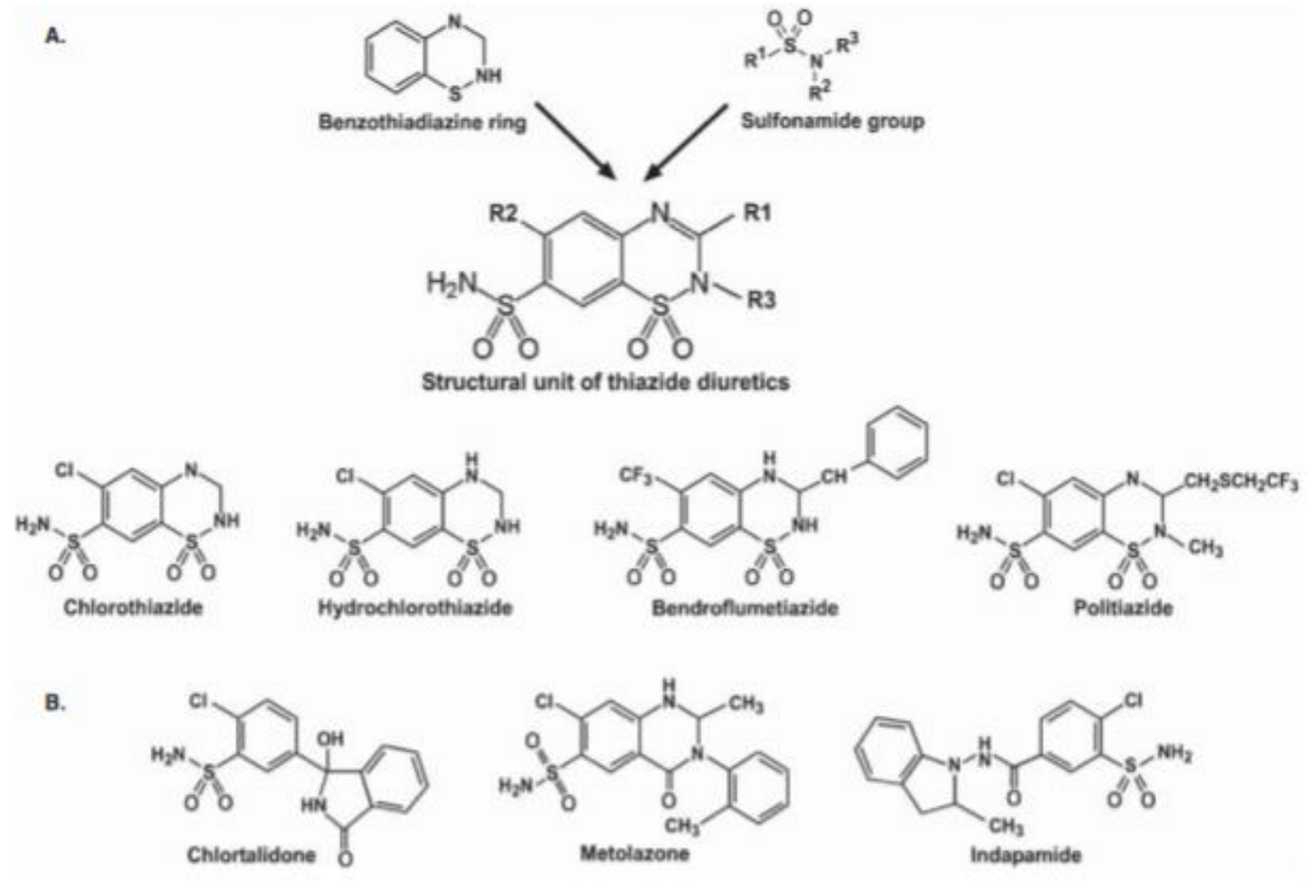


Figure 1. Schematic representation of the chemical structures of several thiazide and thiazide-like diuretics. A. Thiazide diuretics are analogs of 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide. B. Chemical structure of thiazide-like diuretics is shown. They are a structurally diverse group of sulfonamide derivatives that contain the sulfonamide group but not the benzothiadiazine ring.

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Thiazide không làm giảm huyết áp ở người có huyết áp bình thường, chỉ có hiệu quả với những người cao huyết áp

Bài tiết ở ống lượn gần

Ống lượn xa

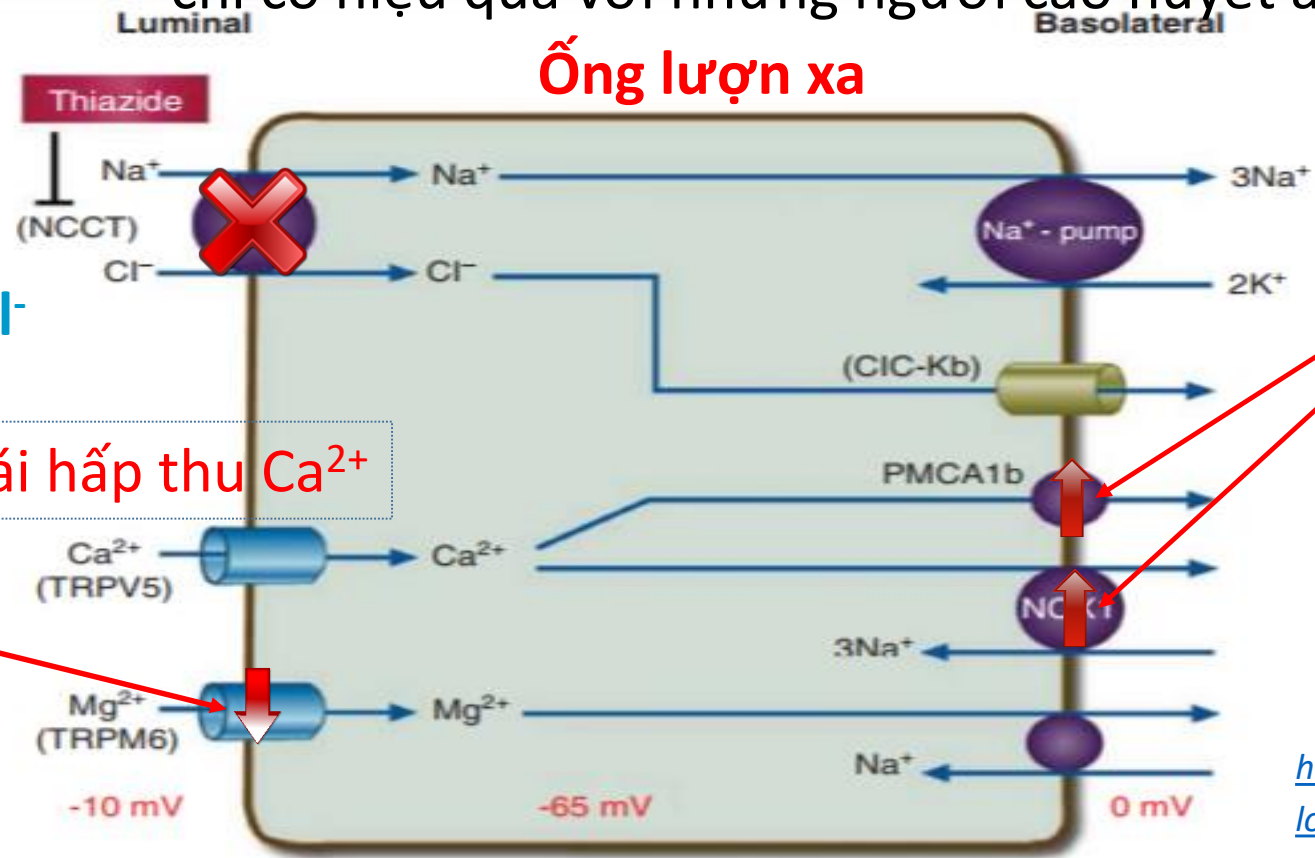
Nước tiểu:
↑ Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , H^+ , Cl^-

↓ Ca^{2+}

HCTZ

Tái hấp thu Ca^{2+}

Hạ magie huyết



Tăng calci huyết

<https://www.redheracles.net/media/upload/research/pdf/244442541415009695.pdf>

Figure 2. Mechanism of action of thiazide diuretics is shown.

ClC-Kb: Basolateral chloride channel; NCCT: Na^+ - Cl^- cotransporter located on the apical membrane of the distal convoluted tubules; NCX1: Na^+ / Ca^{2+} exchanger; PMCA1b: Plasma membrane Ca^{2+} -ATPase; TRPM6: Transient receptor potential cation channels, subfamily M, member 6; TRPV5: Apical Ca^{2+} -selective channels.

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

HUYẾT ĐỘNG HỌC

Tác dụng của thiazide lên huyết động học có thể xét trên 2 pha:

- pha ngắn (2 – 4 tuần đầu)
- pha dài (vài tháng sau)

Table 2. Hemodynamic and Physiological Effects after Initiation and Cessation of Diuretic Therapy.

Variable	Short-Term Phase (first 2–4 wk)	Long-Term Phase (mo)	Post-Therapy Period
Cardiac output	Decrease	Increase (return to pretreatment level)	No change
Plasma volume	Decrease	Increase (near-return to pretreatment level)	Increase (possibly exceeding pretreatment level)
Plasma renin activity	Increase	Increase	Decrease (return to pretreatment level)
Peripheral resistance	Transient increase	Gradual decrease	Increase (gradual return to pretreatment level)
Blood pressure	Decrease	Decrease	Gradual increase

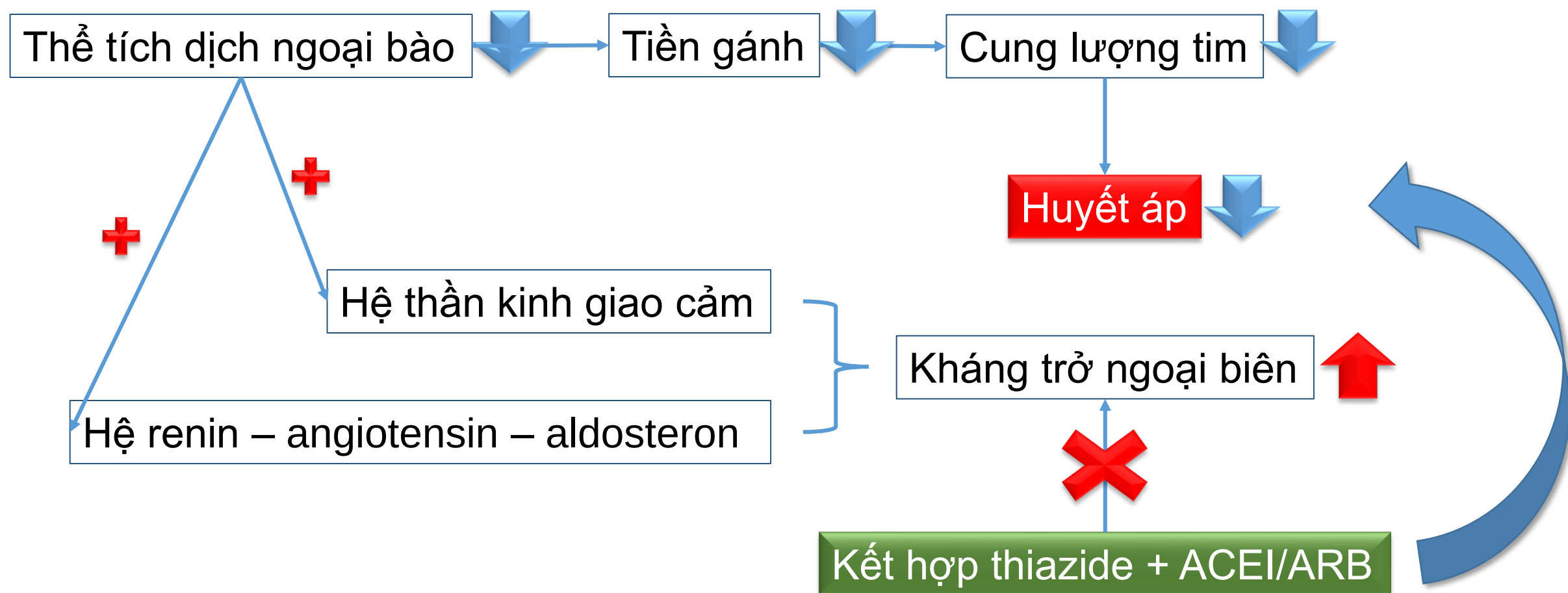
Huyết động học và tác dụng sinh lý khi sử dụng và sau khi dừng liệu pháp lợi tiểu

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

HUYẾT ĐỘNG HỌC

Sau khi sử dụng 2 – 4 tuần



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

HUYẾT ĐỘNG HỌC

Sau khi sử dụng vài tháng

Thể tích dịch ngoại bào



?

Huyết áp



(Gần trở về mức trước khi điều trị)

Kháng trở hệ thống

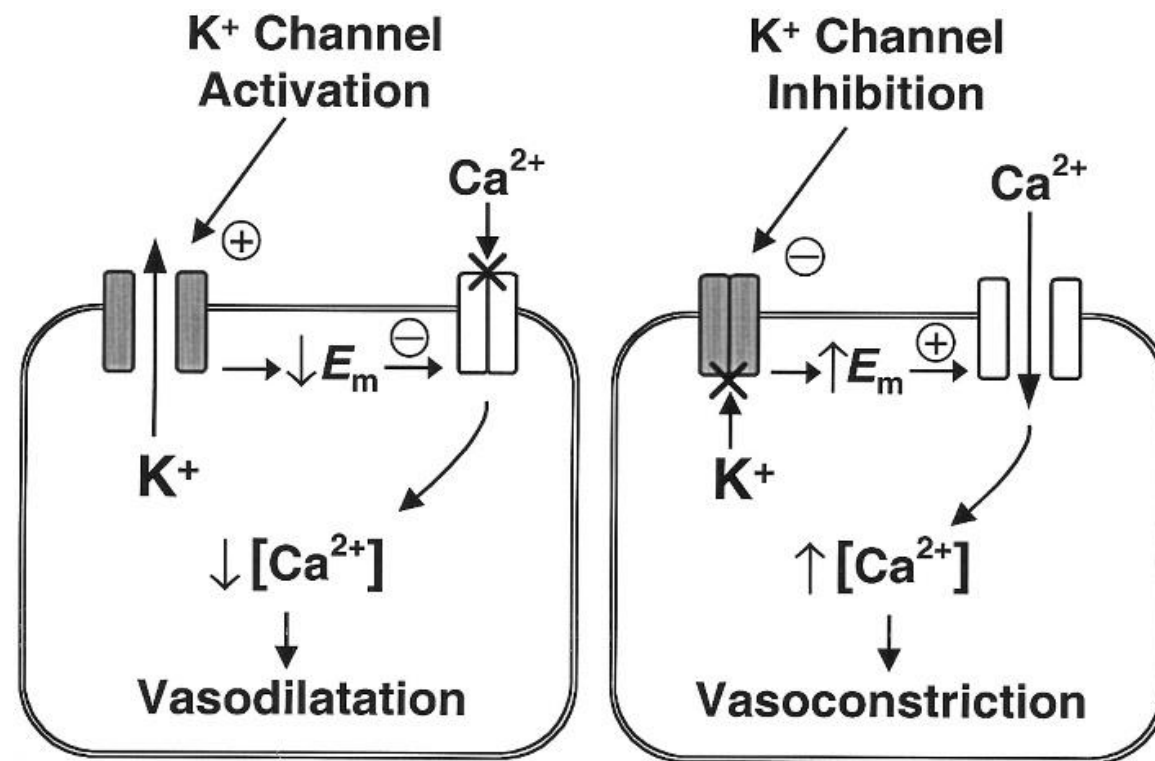


B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

TÁC DỤNG GIÃN MẠCH

1. Giảm phản ứng mạch máu với angiotensin II, norepinephrin và thromboxan A2 (in vitro và in vivo)
2. **Mở kênh K^+** . Thiazide có hoạt tính ức chế carbonic anhydrase (HCTZ), làm tăng pH nội bào, từ đó hoạt hóa kênh K^+



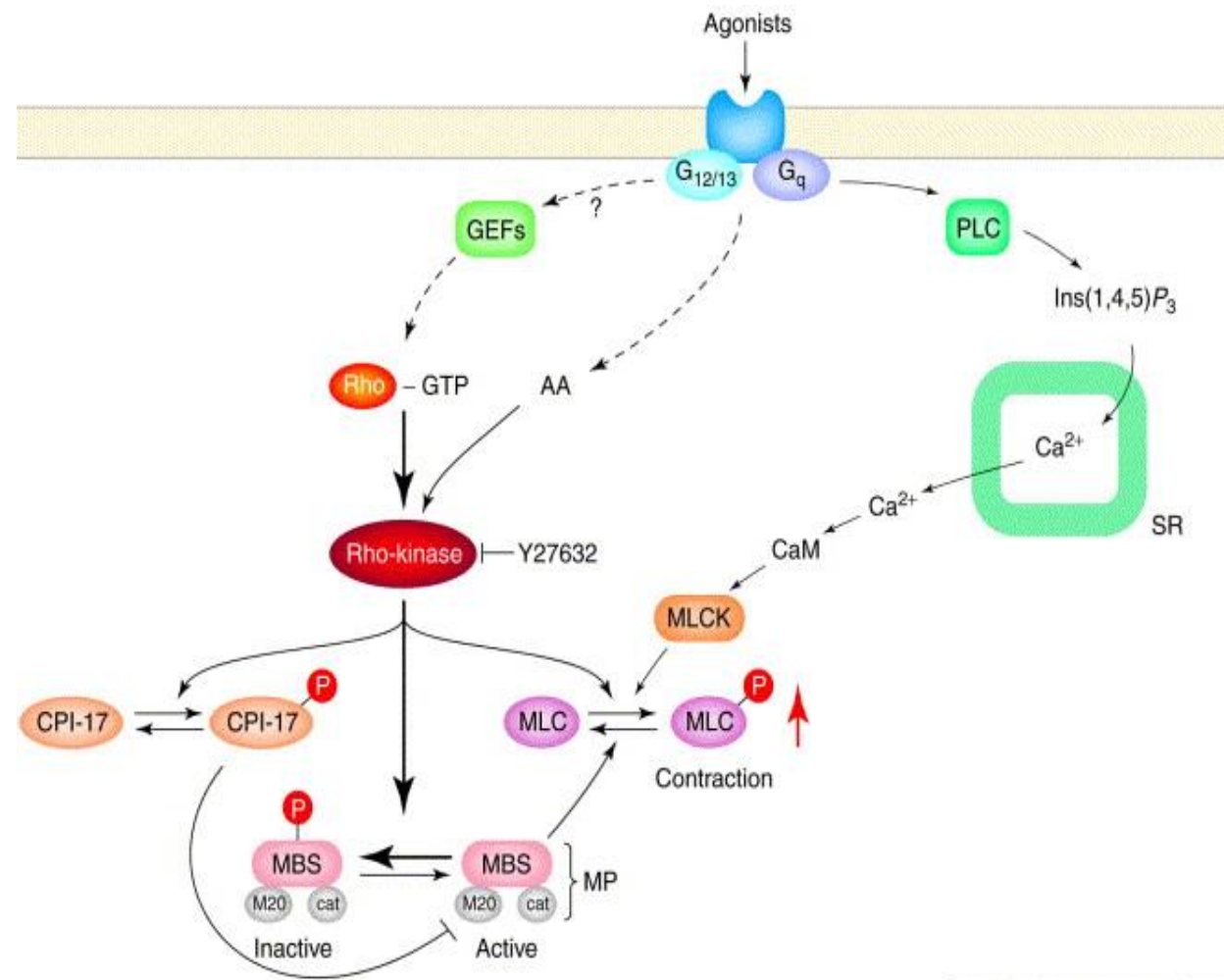
B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

TÁC DỤNG GIÃN MẠCH

3. CTD và HCTZ làm giảm sự co thắt mạch máu bằng cách làm **giảm nhạy cảm với Ca^{2+}** , cơ chế này liên quan đến sự ức chế con đường kinase RhoA- Rho

4. **Ức chế các kênh Ca^{2+} type L** phụ thuộc điện thế (indapamide)



TRENDS in Pharmacological Sciences

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

TÁC DỤNG GIÃN MẠCH

5. Giải phóng các chất giãn mạch (**NO**) ở nội mạc mạch máu.
6. Tăng phóng thích các chất giãn mạch tại chỗ, bao gồm **prostaglandins E2 và F2a** (indapamide), HCTZ không có tác dụng này

Yêu cầu nồng độ thuốc trong huyết tương cao (dùng liều lớn hơn liều điều trị), tuy nhiên việc sử dụng thuốc kéo dài làm tích lũy thuốc tại các thành mạch máu, do đó có thể có tác dụng giãn mạch mà không cần sử dụng liều cao



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

GIẢ THUYẾT ĐIỀU HÒA NGƯỢC

Thể tích dịch ngoại bào



Mạch máu co lại

*Sau thời gian
sử dụng kéo dài*

*Yêu cầu chuyển
hóa tại mô*

Mạch máu giãn ra



Cơ chế hạ huyết áp chuyển từ giảm thể tích dịch sang giãn mạch máu

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



3. Dược lực học

TÁC DỤNG PHỤ

- Tương đối nhẹ và biểu hiện thoáng qua (ở liều thấp được khuyến cáo)
- Tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều phổ biến ở nhóm thiazide tác dụng kéo dài (CTD, metolazone)
- **indapamide** ít gây rối loạn chuyển hóa hơn các thuốc khác trong nhóm

Rối loạn điện giải

Rối loạn chuyển hóa

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

TÁC DỤNG PHỤ

Rối loạn điện giải

- Hạ natri huyết
- Hạ kali huyết
- Hạ magie huyết
- Tăng calci huyết
- Hạ clo huyết
- Nhiễm kiềm

Tỉ lệ hạ kali máu, hạ magie máu ít phổ biến hơn khi **sử dụng thiazide liều thấp** (ví dụ 12,5 mg HCTZ)

Phối hợp với ACEI/ARB hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali một mặt tăng hiệu quả điều trị THA, mặt khác làm giảm tác dụng phụ liên quan đến kali máu

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



3. Dược lực học

TÁC DỤNG PHỤ

Rối loạn chuyển hóa

Glucose máu

Điều trị dài hạn bằng thuốc lợi tiểu thiazide có thể dẫn đến sự **đề kháng insulin** và **không dung nạp glucose**



Tăng nguy cơ khởi phát
đái tháo đường type 2

Kiểm soát đường huyết kém ở
bệnh nhân đái tháo đường



Tiền sử gia đình về bệnh đái tháo đường

Béo phì vùng bụng

Hội chứng chuyển hóa *

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

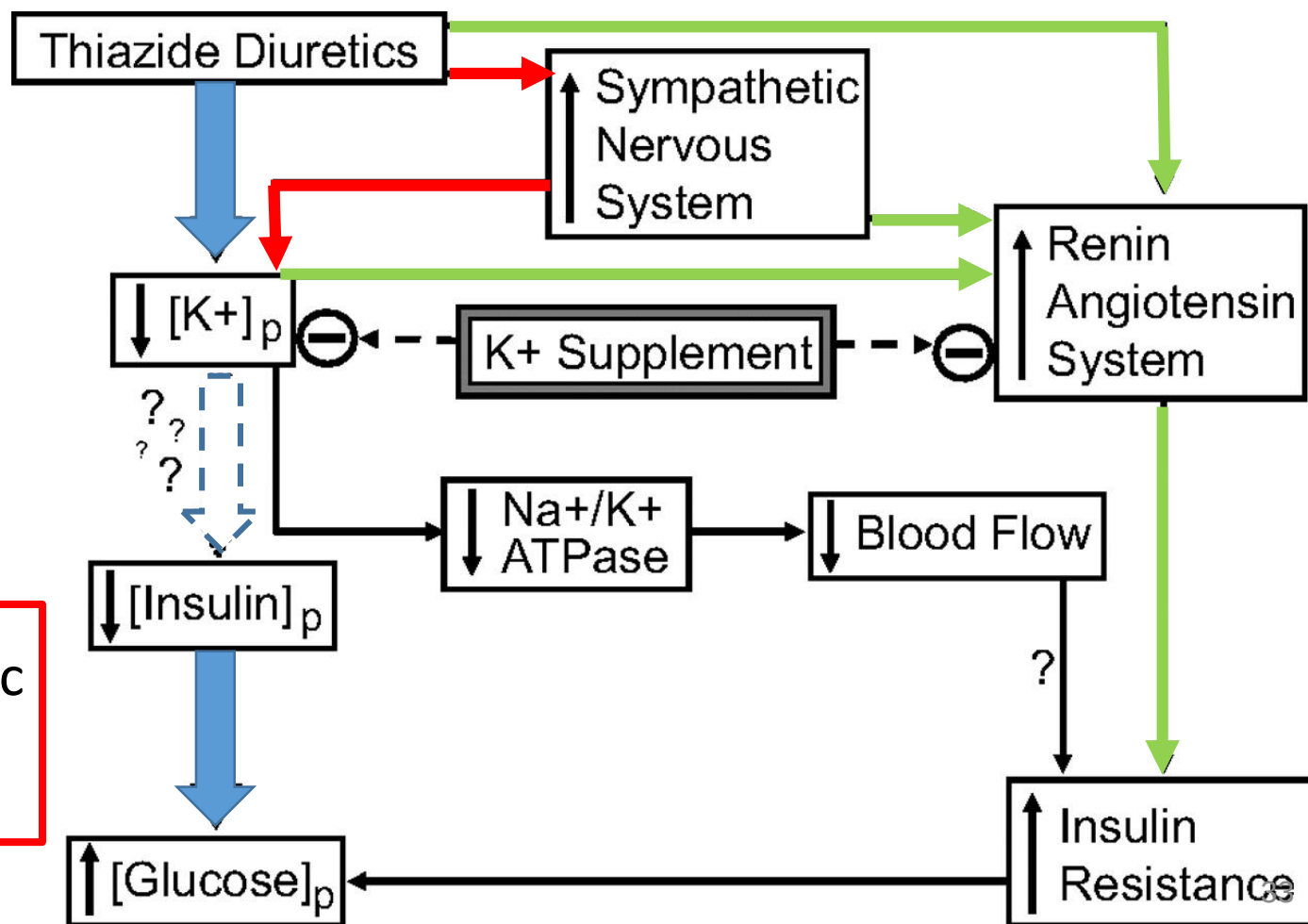
TÁC DỤNG PHỤ

Rối loạn chuyển hóa

Glucose máu

- Hạ kali máu được cho là nguyên nhân chủ yếu gây tăng đường huyết do thiazide

Kết hợp **thiazide** với **ACEI** hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



3. Dược lực học

TÁC DỤNG PHỤ

Rối loạn chuyển hóa

Glucose máu

Ảnh hưởng đến các biến chứng tim mạch

- Phân tích thứ phát của ALLHAT cho thấy:
 - Không có mối liên hệ có ý nghĩa giữa thay đổi glucose máu trong 2 năm với bệnh mạch vành, đột quỵ, các biến chứng tim mạch thứ phát khác, tỉ lệ tử vong hay bệnh thận.
 - Không có mối liên hệ có ý nghĩa ở bệnh nhân mắc đái tháo đường trước đó với các kết cục trên lâm sàng, ngoại trừ bệnh mạch vành, tuy nhiên tỉ lệ nguy cơ thấp hơn và không có ý nghĩa ở nhóm sử dụng **chlorthalidone**
- **Indapamide** không có tác dụng bất lợi với việc dung nạp glucose.
- Không dung nạp glucose ít phổ biến hơn khi **sử dụng thiazide liều thấp**

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

TÁC DỤNG PHỤ

Rối loạn chuyển hóa

Lipid máu

Cholesterol toàn phần ↑

LDL – C ↑

Triglyceride huyết tương ↑

Tỷ lệ apolipoprotein B đến A1 ↑

HDL – C ↓

Biểu hiện rõ ràng hơn ở:

- ✓ Người da đen
- ✓ Nam giới
- ✓ Bệnh nhân đái tháo đường
- ✓ Những người không đáp ứng với liệu pháp thiazide



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

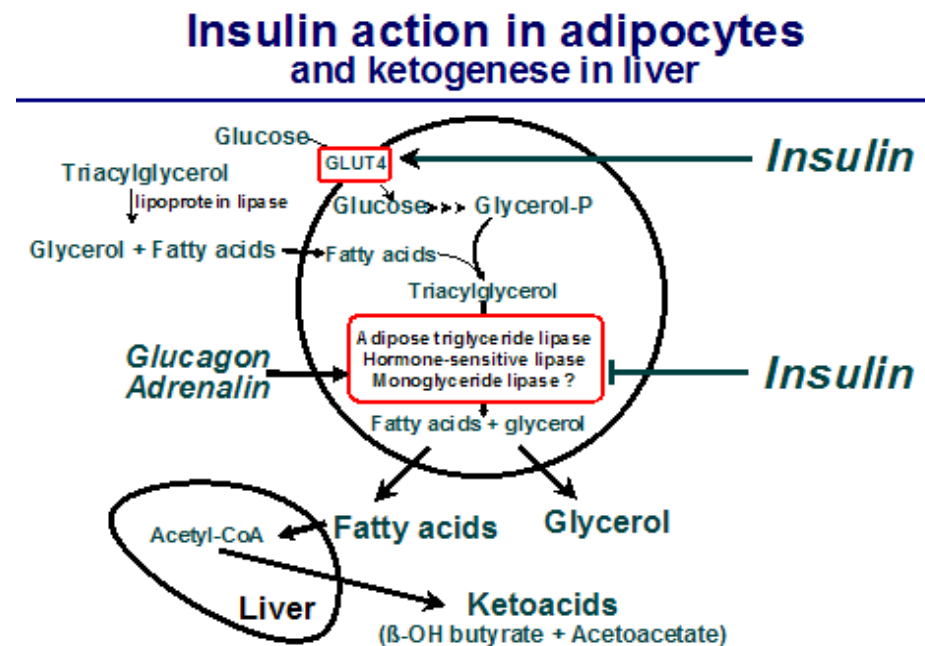
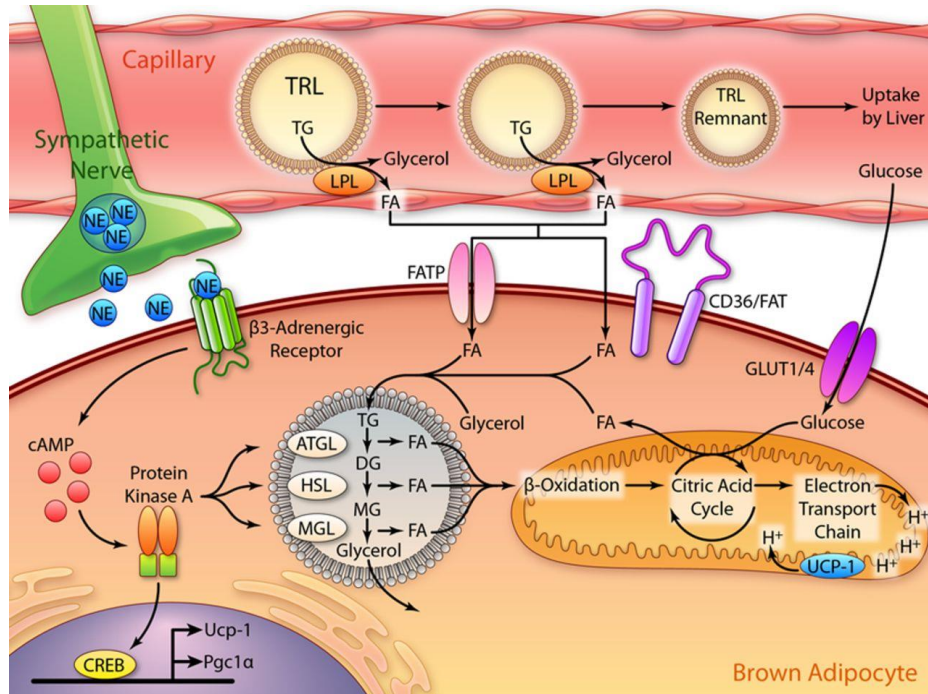
3. Dược lực học

TÁC DỤNG PHỤ

Rối loạn chuyển hóa

Lipid máu

- Giảm nhạy cảm với insulin và / hoặc
- Đáp ứng phản xạ của hệ thần kinh giao cảm và hệ RAA khi thể tích dịch giảm



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



3. Dược lực học

TÁC DỤNG PHỤ

Rối loạn chuyển hóa

Lipid máu

- **Liều thấp** thuốc lợi tiểu không làm tăng đáp ứng thần kinh và do đó không làm tăng lipid máu.
- Khi điều trị thiazide kéo dài, lipid máu nên được kiểm soát và **chế độ ăn giảm lipid** nên được khuyến cáo cho bệnh nhân.
- Tuy nhiên trong một vài nghiên cứu, lipid máu có thể trở về giá trị bình thường sau thời gian sử dụng thuốc kéo dài.
- Nguy cơ rối loạn lipid máu thấp hơn với **indapamide**

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

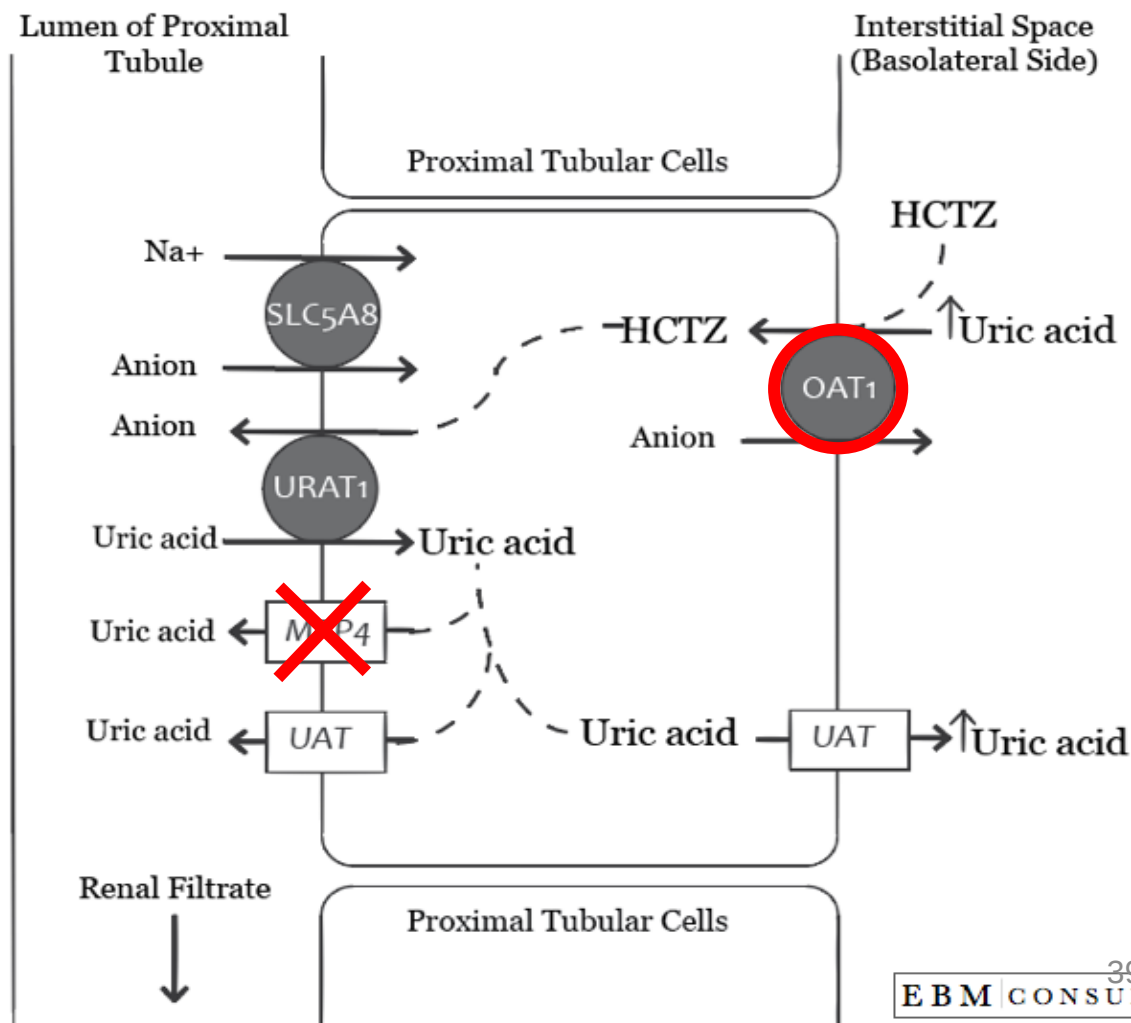
TÁC DỤNG PHỤ

Rối loạn chuyển hóa

Acid uric máu

- Tăng tái hấp thu acid uric ở ống lượn gần (do giảm thể tích dịch)
- Cạnh tranh đào thải với acid uric tại ống lượn gần qua kênh rOAT1
- Thiazide ức chế bơm MRP4

<https://www.redheracles.net/media/upload/research/pdf/244442541415009695.pdf>



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

TÁC DỤNG PHỤ

Rối loạn chuyển hóa

Acid uric máu

Hiếm khi gây ra bệnh gout

- Tiền sử bệnh gout
- Nồng độ acid uric huyết thanh thường xuyên vượt quá 12 mg/dl

Liều thấp thiazide

Thiazide + allopurinol

Thiazide + **losartan** (ARB)

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

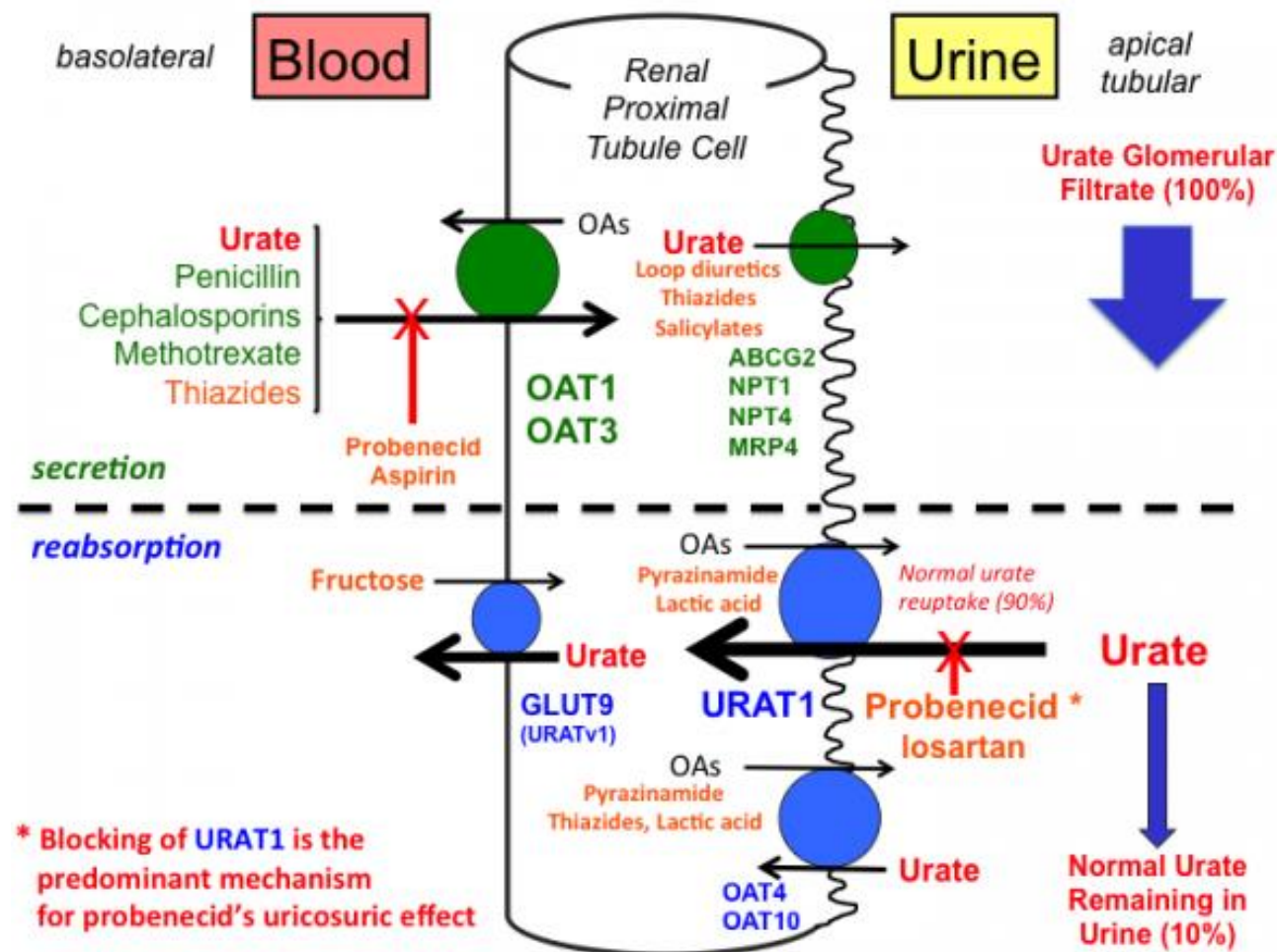
3. Dược lực học

TÁC DỤNG PHỤ

Rối loạn chuyển hóa

Acid uric máu

Thiazide + losartan (ARB)



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

3. Dược lực học

TÁC DỤNG PHỤ



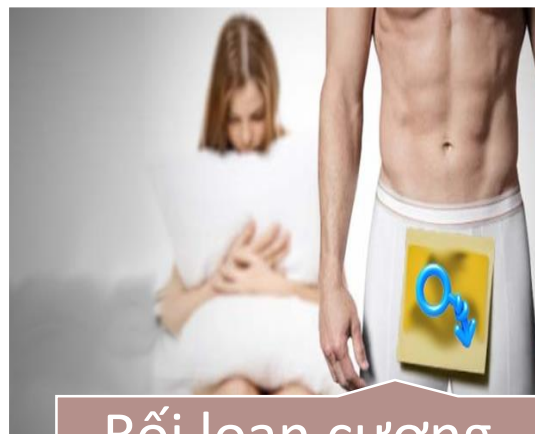
Hạ huyết áp tư thế đứng



Đau đầu



Tiêu hóa



Rối loạn cương dương



Quá mẫn

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

4. Dược động học



Hấp thu

Phân bố

Chuyển hóa

Thải trừ

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



4. Dược động học

Những đặc tính dược động học của thuốc lợi tiểu thiazide được chấp thuận tại Mỹ*

Thuốc lợi tiểu ☼	Có hoạt tính ức chế carbonic anhydrase	Sinh khả dụng (%)	Thể tích phân bố (l / kg)	Khả năng gắn kết với protein huyết tương	Con đường thải trừ	Thời gian bán hủy (h)
Thiazide						
Chlorothiazide	++	15-30	1	70	100% đào thải qua thận	1.5-2.5
Hydrochlorothiazide	+	60-70	2.5	40	95% đào thải qua thận	9-10
Methychlorothiazide	—	—	—	—	Chuyển hóa qua gan	—
Polythiazide	+	—	—	—	25% đào thải qua thận	26
Bendroflumethiazide	0	90	1.0-1.5	94	30% đào thải qua thận	9
Thiazide- like						
Chlorthalidon	+++	65	3-13	99	65% đào thải qua thận	50-60
Metolazone	+	65	113 (toàn bộ thể tích)✓	95	80% đào thải qua thận	8-14
Indapamide	++	93	25 (toàn bộ thể tích)✓	75	Chuyển hóa qua gan	14 ₄₄

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



4. Dược động học

Hấp thu

- Tất cả các thuốc thiazide đều hấp thu qua đường tiêu hóa

Phân bố

- Liên kết mạnh với protein huyết tương
- Hầu hết các thuốc cho tác dụng khởi đầu sau 2 đến 3 giờ, kéo dài hiệu quả trong vòng 6 giờ

Chuyển hóa

- Một số thiazide được chuyển hóa qua gan
- Số khác được thải qua nước tiểu dưới dạng còn nguyên vẹn

Thải trừ

- Hầu hết thiazide có thời gian bán thải từ 8 – 12 giờ, cho phép sử dụng 1 lần/ngày

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



4. Dược động học

❖ Chlorthalidone

- ✓ Yêu cầu liều cao để thuốc có thể đến được nơi tác dụng
- ✓ Tác dụng kéo dài, $t_{1/2}$ 50 – 60 giờ (do thể tích phân bố lớn)
- ✓ Gần 99% chlorthalidone gắn kết với carbonic anhydrase ở hồng cầu.

❖ Hydrochlorothiazide

- ✓ Sinh khả dụng cao (60% – 70%)
- ✓ Thức ăn làm tăng hấp thu.
- ✓ Suy tim giảm 50% hấp thu

❖ Indapamide và metolazon

- ✓ Cũng gắn kết với carbonic anhydrase ở hồng cầu
- ✓ Thể tích phân bố rộng và thời gian bán thải dài hơn HCTZ

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

5. Chỉ định



PHARMACOLOGY

Nursing Mnemonics & Tips

Thiazides Indications "CHIC"

C	Congestive Heart Failure	
H	Hypertension	
I	Insipidus	
C	Calcium calculi	

MORE INFORMATION:

Thiazide diuretics (water pills) are medications that are used to treat high blood pressure (hypertension) and reduce fluid accumulation in the body. They work by reducing the ability of the kidneys to reabsorb salt and water from the urine and into the body thereby increasing the production and output of urine (diuresis).

NursesTips.com
Nursing Mnemonics and Tips

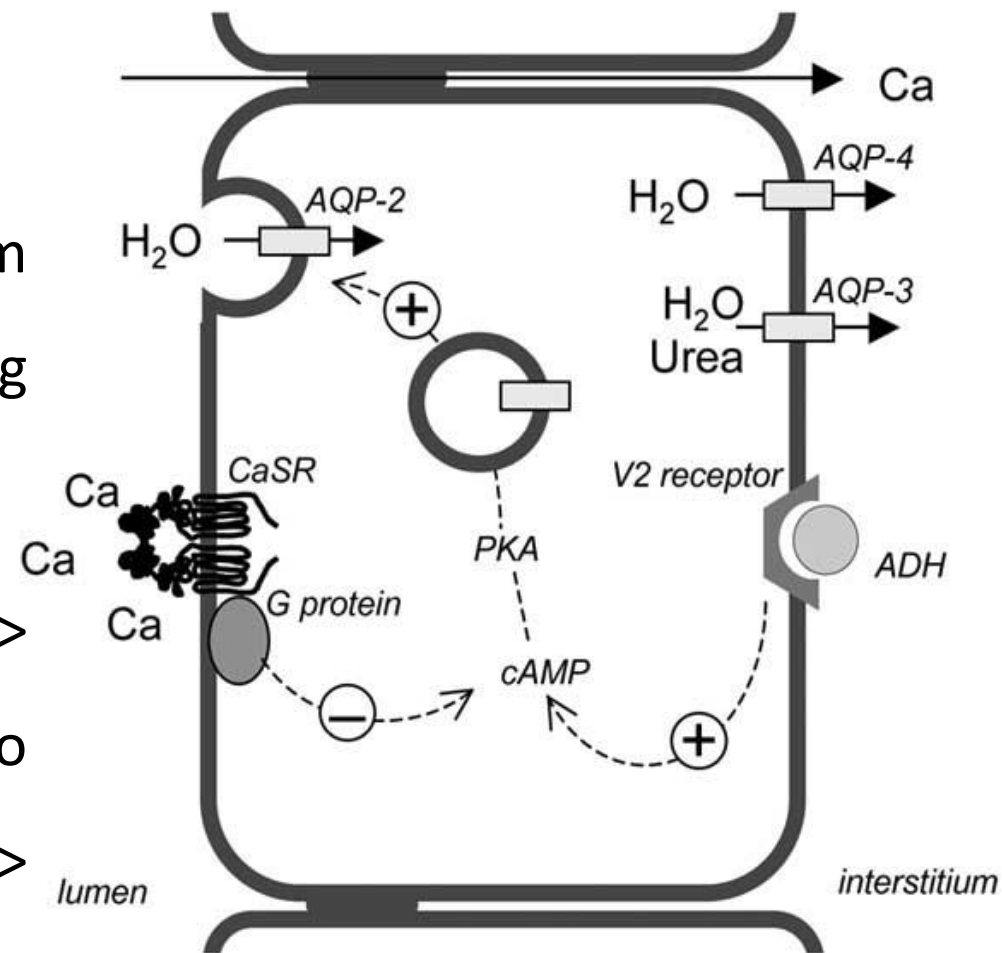
fb.com/nursingmnemonics

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

5. Chỉ định

ĐÁI THÁO NHẬT

- Điều trị **lithium** dài ngày có thể gây đái tháo nhạt: giảm hoạt kênh AQP2, kênh tái hấp thu nước dưới tác dụng của hormon ADH tại ống góp
- **Thiazide** làm giảm tái hấp thu Na^+ ở ống lượn xa => tăng bài tiết nước tiểu => giảm thể tích dịch ngoại bào => tăng tái hấp thu Na^+ và nước ở ống lượn gần => giảm vận chuyển Na^+ và nước ở ống lượn xa => **giảm thể tích nước tiểu**



6. Chống chỉ định – thận trọng

Chống chỉ định: bệnh nhân bí tiểu hoặc quá mẫn cảm với các thuốc là dẫn xuất của sulfonamide.

Thận trọng:

- Bệnh nhân hạ kali huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, không dung nạp glucose, đái tháo đường, tăng acid uric huyết
- Bệnh nhân phì đại cơ tim, suy tim hay nhồi máu cơ tim cấp tính. Giảm kali huyết do Thiazide có thể gây loạn nhịp
- Bệnh nhân suy giảm chức năng gan
- Bệnh nhân phẫu thuật (tránh tương tác bất lợi do giảm thể tích dịch)

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



6. Chống chỉ định – thận trọng

➤ Phụ nữ mang thai và cho con bú:

Thiazide **qua được nhau thai**, gây quái thai hoặc gây dị tật sơ sinh (giảm tiểu cầu, vàng da) => thiazide không được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ có thai (cấp độ B theo FDA)

Thiazide được **tiết qua sữa mẹ**, tuy nhiên chưa xác định được chúng có hại hay không, mặc dù khi sử dụng liều cao có thể gây tắc sữa

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



7. Tương tác thuốc

Thuốc	Tương tác thuốc	Hạn chế
Alcohol, baclofen, barbiturate, MAOi, nitrates, opioid, tizanidine, thuốc chống trầm cảm 3 vòng	Hạ huyết áp tư thế đứng	
ACEI/ARB	Hạ huyết áp liều đầu	Dừng hoặc giảm liều thuốc lợi tiểu, tăng dần liều ACEI/ARB, thường xuyên theo dõi huyết áp
NSAIDS	Giảm tác dụng hạ huyết áp của thiazide, có lẽ là do sự giảm tổng hợp prostaglandin có chức năng giãn động mạch thận, gây giữ Na^+ và có thể dẫn đến suy chức năng thận	Theo dõi cả chức năng thận và huyết áp
Chất giữ axit mật (cholestyramine và colestipol)	làm giảm lượng hấp thu thiazide và làm giảm tác dụng lợi tiểu	thiazide nên được uống 1 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi dùng các thuốc trên

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

7. Tương tác thuốc



Thuốc	Tương tác thuốc	Hạn chế
Glucocorticoids và hoocmon adrenocorticotropic	Giữ muối, hạ kali máu và tăng đường huyết, chống lại tác dụng điều trị tăng huyết áp của thiazide	
Digitalis	Tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim và nhịp nhanh thất do digitalis khi dùng kèm các thuốc kéo dài khoảng QT	Theo dõi kali huyết
Amphotericin B, các chất chủ vận β_2 -adrenergic, carbenoxolone, thuốc lợi tiểu quai hoặc reboxetine	Tăng nguy cơ hạ kali huyết	Theo dõi kali huyết
Muối Ca^{2+} hoặc vitamin D (cholecalciferol, ergocalciferol)	Tăng nguy cơ tăng calci huyết	Theo dõi kali huyết

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

7. Tương tác thuốc



Thuốc	Tương tác thuốc	Hạn chế
Thuốc điều trị đái tháo đường	Kiểm soát đường huyết kém và giảm hiệu quả của insulin	Liều thấp thiazide Indapamide / chlorthalidone
Allopurinol	Tăng nguy cơ phản ứng dị ứng nghiêm trọng ở bệnh nhân suy thận mạn	Điều chỉnh liều allopurinol dựa theo chức năng thận
Lithium	Thiazide làm giảm bài tiết lithium qua thận, tăng nguy cơ độc tính lithium	Nồng độ lithium nên được kiểm soát chặt chẽ

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

8. Lợi ích trên lâm sàng

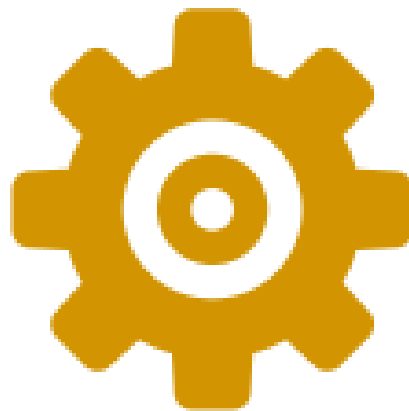
GIẢM TỈ LỆ MẮC VÀ TỈ LỆ TỬ VONG DO ĐỘT QUY

Nghiên Cứu
Trung Quốc



Indapamide làm giảm nguy cơ đột quy xuống 31% ở bệnh nhân tiền sử đột quy hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua

Theo nghiên cứu INSIGHT



25 mg **hydrochlorothiazide** + **amiloride** hiệu quả gấp 2,5 lần so với 30 mg **nifedipine** trong phòng ngừa đột quy.

Nghiên cứu
PROGRESS



Indapamide + **perindopril** làm giảm nguy cơ đột quy xuống 43% so với giả dược ở bệnh nhân mắc bệnh liên quan mạch máu não. Sử dụng đơn độc **perindopril** thì nguy cơ đột quy giảm không có ý nghĩa thống kê

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



8. Lợi ích trên lâm sàng

GIẢM TỈ LỆ MẮC VÀ TỈ LỆ TỬ VONG DO ĐỘT QUY

Nghiên cứu ALLHAT



Chlorthalidone hiệu quả hơn **doxazosin mesylate** (a-blocker) và **lisinopril** (ACEI) trong việc phòng ngừa đột quy ở bệnh nhân da đen

Nghiên cứu MRC



Bendrofluazide hiệu quả gấp 3 lần **propanolol hydrochloride** (b-blocker) trong phòng ngừa đột quy

Thuốc lợi tiểu mang lại hiệu quả phòng ngừa đột quy tốt hơn so với các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

8. Lợi ích trên lâm sàng

PHÒNG NGỪA SUY TIM

Phân tích meta gồm 18 các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng giả dược



Thuốc lợi tiểu cho thấy khả năng giảm nguy cơ suy tim xuống 83% (liều cao), giảm 42% (liều thấp)

Nghiên cứu ALLHAT



Chlorthalidone cho hiệu quả phòng ngừa suy tim cao hơn so với doxazosin, lisinopril và amlodipine



Hiệu quả hơn các nhóm thuốc khác trong phòng ngừa suy tim ở bệnh nhân tăng huyết áp

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

9. Phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp

a β -blocker

Lợi ích:

- ▶ Tăng tác dụng điều trị THA ở người da đen và người có hoạt tính renin huyết tương thấp
- ▶ β -blocker làm giảm bớt hoạt động của hệ RAA gây ra do thiazide

Nguy cơ:

- ▶ Tăng nặng tình trạng không dung nạp glucose, khởi phát ĐTĐ mới
- ▶ Mệt mỏi
- ▶ Rối loạn chức năng sinh dục



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



9. Phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp

b ➤ **ACEI/ARB**

Lợi ích:

- ▶ ACEI/ARB làm giảm những đáp ứng của thiazide lên hệ RAA
- ▶ ACEI/ARB làm **hạn chế các rối loạn chuyển hóa** gây ra do thiazide (hạ kali máu, không dung nạp glucose)
- ▶ Thiazide làm **hạn chế sự khác biệt chủng tộc** thường thấy trong đáp ứng với chất ức chế hệ RAA khi sử dụng đơn độc.

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

9. Phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp

b ACEI/ARB

Perindopril + Indapamide



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

9. Phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp

c

CCB

Lợi ích:

- ▶ Tăng cường tác dụng điều trị THA.
 - ▶ CCB cũng làm tăng đào thải Na^+ qua thận
 - ▶ Cả 2 nhóm thuốc đều có khả năng gây giãn mạch.
-
- ▶ Phối hợp này không làm giảm tác dụng phụ của mỗi thuốc.



Amlodipine + Indapamide

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

9. Phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp

d Thuốc lợi tiểu giữ kali

Lợi ích:

- ▶ Tăng tác dụng điều trị THA
- ▶ Giảm nguy cơ hạ K^+ máu, Mg^{2+} máu
- ▶ Giảm nguy cơ rối loạn nhịp tim
- ▶ Giảm nguy cơ đột tử ở bệnh nhân THA

Lưu ý:

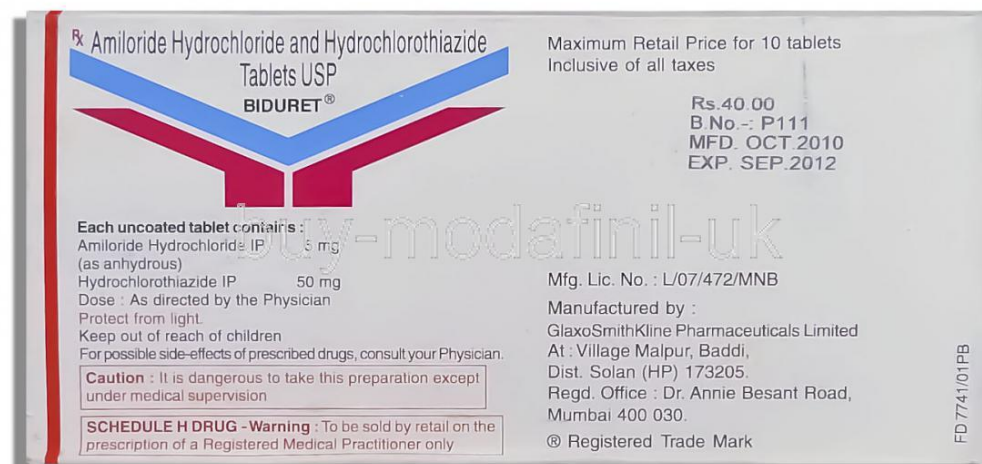
- ▶ Khuyến cáo ở bệnh nhân có $eGFR > 50$ ml/min/1,73 m²
- ▶ Nguy cơ hạ K^+ máu tăng và tác dụng lợi tiểu của thiazide giảm khi có GFR thấp hơn

Triamterene
Amloride
Spironolacton

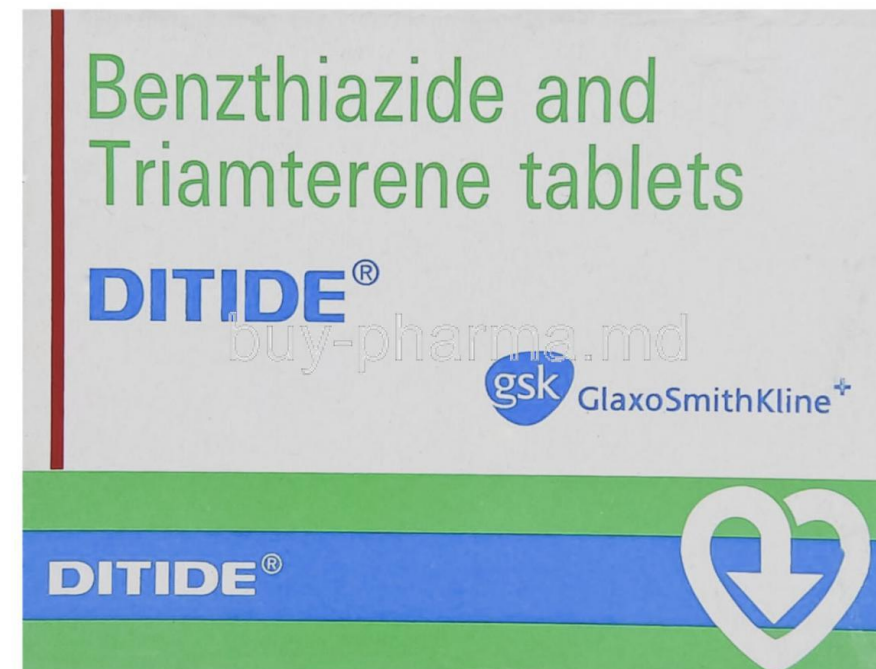
B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

9. Phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp

d ➤ Thuốc lợi tiểu giữ kali



Amiloride + HCTZ



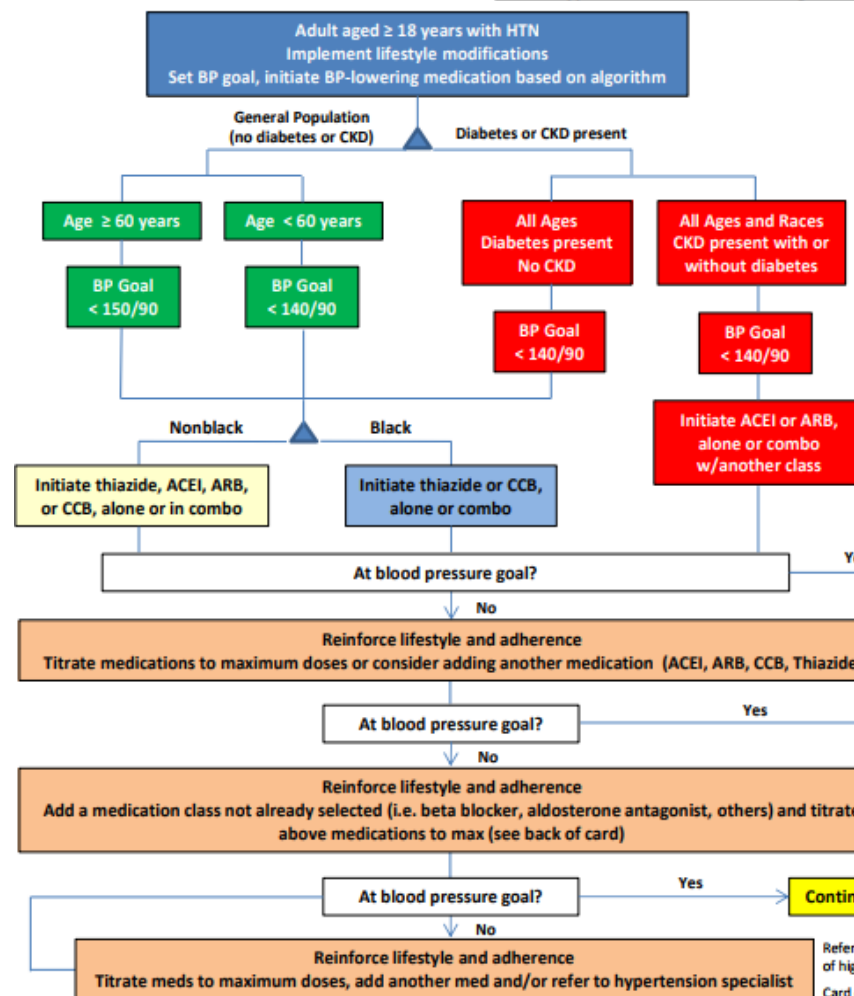
Benzthiazide + Triamterene

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

10. Thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị tăng huyết áp

a Tăng huyết áp đơn thuần

JNC 8 Hypertension Guideline Algorithm



Initial Drugs of Choice for Hypertension

- ACE inhibitor (ACEI)
- Angiotensin receptor blocker (ARB)
- Thiazide diuretic
- Calcium channel blocker (CCB)

Strategy	Description
A	Start one drug, titrate to maximum dose, and then add a second drug.
B	Start one drug, then add a second drug before achieving max dose of first
C	Begin 2 drugs at same time, as separate pills or combination pill. Initial combination therapy is recommended if BP is greater than 20/10mm Hg above goal

Lifestyle changes:

- Smoking Cessation
- Control blood glucose and lipids
- Diet
 - ✓ Eat healthy (i.e., DASH diet)
 - ✓ Moderate alcohol consumption
 - ✓ Reduce sodium intake to no more than 2,400 mg/day
- Physical activity
 - ✓ Moderate-to-vigorous activity 3-4 days a week averaging 40 min per session.

Reference: James PA, Ortiz E, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: (JNC8). JAMA. 2014 Feb 5;311(5):507-20
Card developed by Cole Glenn, Pharm.D. & James L Taylor, Pharm.D.

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

10. Thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị tăng huyết áp

a Tăng huyết áp đơn thuần



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



10. Thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị tăng huyết áp

a Tăng huyết áp đơn thuần

Khuyến cáo	Thuốc		Ghi chú
JNC8 2014	Không da đen	Thiazide, ACEI/ARB, CCB	Sử dụng đơn độc hay phối hợp (theo chiến lược phối hợp thuốc A, B, C)
	Da đen	Thiazide, CCB	
ESC 2013	Thuốc lợi tiểu, BB, CCB, ACEI/ARB		Chiến lược tiếp cận đơn trị liệu hoặc phối hợp thuốc từ đầu
VSH/VNHA 2015	Thuốc đầu tiên (ưu tiên lựa chọn)	ACEI/ARB	Thêm thuốc nếu cần đạt HA < 140/90 mmHg
	Thêm thuốc thứ 2	CCB hoặc thiazide	
	Thêm thuốc thứ 3	CCB + ACEI/ARB + thiazide	

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



10. Thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị tăng huyết áp

a Tăng huyết áp đơn thuần

Điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân cao tuổi

Khuyến cáo	Thuốc	
JNC8 2014 (≥60 tuổi)	Không da đen	Thiazide, ACEI/ARB, CCB
	Da đen	Thiazide, CCB
ESC 2013	Thuốc lợi tiểu, BB, CCB, ACEI/ARB	
VSH/VNHA 2015 (>60 tuổi)	Thuốc đầu tiên (ưu tiên lựa chọn)	Thiazide, CCB
	Thêm thuốc thứ 2	ACEI/ARB (hoặc CCB hoặc thiazide nếu ACEI/ARB đã sử dụng đầu tiên)
	Thêm thuốc thứ 3	CCB + ACEI/ARB + thiazide

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



10. Thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị tăng huyết áp

a Tăng huyết áp đơn thuần

Điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân cao tuổi

Thiazide giảm tỉ lệ mắc và tử vong do CV ở người lớn tuổi

Phòng ngừa đột quỵ



Chlorthalidone tốt hơn doxazosin mesylate (α -blocker) và tốt hơn lisinopril (ACEI) ở người da đen

Phòng ngừa suy tim



Chlorthalidone tốt hơn doxazosin, lisinopril, amlodipine

Giảm nguy cơ gãy xương chậu/hông



Thiazide cho nguy cơ thấp hơn so với CCB hoặc ACEI

Giảm huyết áp



Thuốc lợi tiểu hiệu quả hơn β -blocker

Giảm nguy cơ mắc bệnh mạch vành



Thuốc lợi tiểu giúp giảm nguy cơ mắc và giảm tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân

Liều thấp hydrochlorothiazide ít gây hạ kali máu ở người cao tuổi so với chlorthalidone

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632199/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8341624>

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



10. Thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị tăng huyết áp

b Tăng huyết áp có tình huống đi kèm

Điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân đái tháo đường

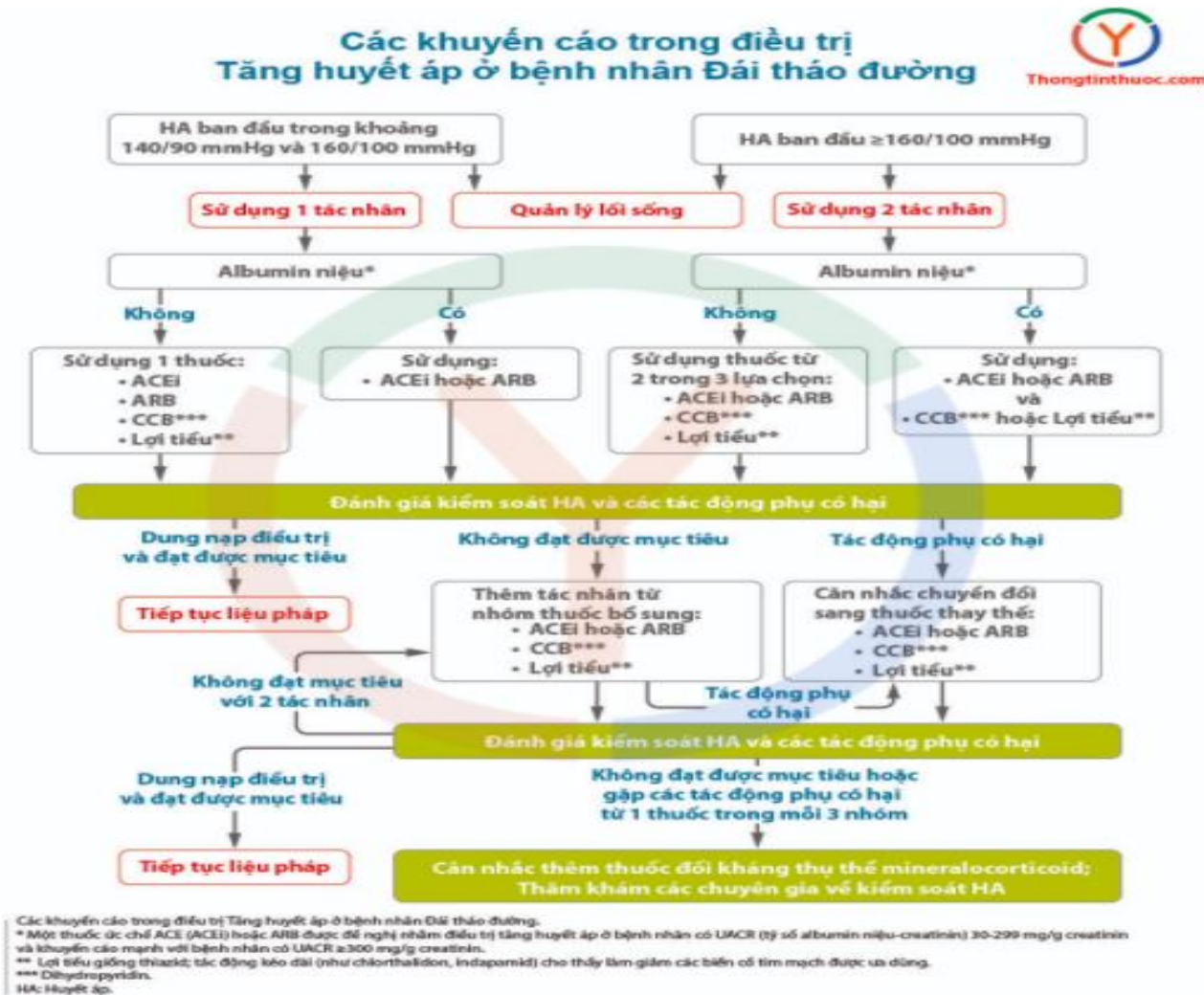
Khuyến cáo	Thuốc	
JNC8 2014	Không da đen	Thiazide, ACEI/ARB, CCB
	Da đen	Thiazide, CCB
ESC 2013	ACEI/ARB Tất cả các nhóm thuốc đều dùng được Tuy vậy, ACEI/ARB nên được lựa chọn, đặc biệt ở bệnh nhân đã có protein niệu hoặc microalbumin niệu	
VSH/VNHA 2015	Thuốc đầu tiên (ưu tiên lựa chọn)	ACEI/ARB
	Thêm thuốc thứ 2	CCB hoặc thiazide
	Thêm thuốc thứ 3	Thuốc thứ 2 thay thế (thiazide hoặc CCB)

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE

10. Thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị tăng huyết áp

b Tăng huyết áp có tình huống đi kèm

Điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân đái tháo đường ADA 2017



B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



10. Thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị tăng huyết áp

b Tăng huyết áp có tình huống đi kèm

Điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân bệnh thận mạn

Khuyến cáo	Thuốc		Ghi chú
JNC8 2014	ACEI/ARB		
ESC 2013	ACEI/ARB		
VSH/VNHA 2015	Thuốc đầu tiên (ưu tiên lựa chọn)	ACEI/ARB	Nếu mức lọc cầu thận < 40 ml/phút, dùng lợi tiểu quai (furosemide) thay thế thiazide
	Thêm thuốc thứ 2	CCB hoặc thiazide	
	Thêm thuốc thứ 3	Thuốc thứ 2 thay thế (thiazide hoặc CCB)	

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



10. Thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị tăng huyết áp

b Tăng huyết áp có tình huống đi kèm

Điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân bệnh thận mạn

- Tất cả các nhóm thuốc điều trị THA đều có thể được sử dụng để giảm huyết áp ở bệnh nhân CKD
- Phối hợp các thuốc là cần thiết ở hầu hết các bệnh nhân CKD để đạt được mục tiêu điều trị
- Ưu tiên sử dụng ACEI/ARB đầu tiên cho bệnh nhân CKD
- Thuốc lợi tiểu nên được phối hợp sử dụng điều trị tăng huyết áp ở hầu hết bệnh nhân

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



10. Thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị tăng huyết áp

b Tăng huyết áp có tình huống đi kèm

Điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân bệnh thận mạn

HCTZ 25 mg và furosemide 60 mg cho hiệu quả hạ huyết áp tâm trương tương tự

Kết hợp 2 thuốc này cho hiệu quả hạ huyết áp tâm trương tốt hơn

Chlorthalidone cho tác dụng cao gấp đôi HCTZ ở liều dùng tương tự

Thay thế thiazide bởi một TLT quai nếu huyết áp không được kiểm soát tốt hoặc tăng thể tích dịch ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn 4 – 5 đang điều trị thiazide

B. THUỐC LỢI TIỂU THIAZIDE



10. Thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị tăng huyết áp

b Tăng huyết áp có tình huống đi kèm

Điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân bệnh thận mạn

Ngoại trừ metolazone, các thuốc thiazide hầu như không hiệu quả ở bệnh nhân suy thận mạn nặng (creatinin huyết tương $> 1,5$ mg/dl, eGFR < 30 ml/min/m²).

- Sự giảm tiết thuốc qua ống lượn gần do cạnh tranh với các acid hữu cơ nội sinh được tạo thành khi suy giảm chức năng thận
- Chức năng thận suy giảm dẫn tới giảm eGFR từ đó làm giảm lọc Na⁺

[illegible]