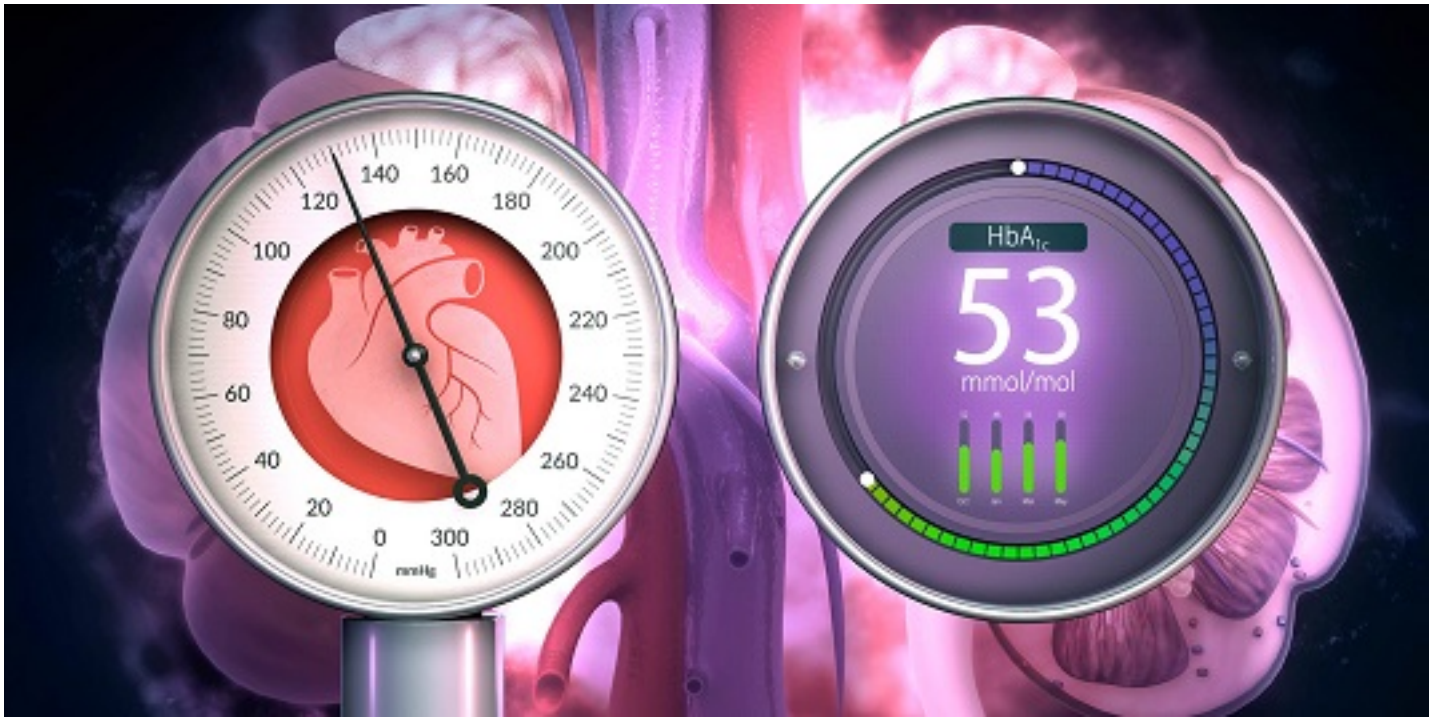
Bs CK2 Lê T□ Đ□nh -

GI□I THI□U

Th□ng kê t□ Trung tâm ki□m soát và Phòng ng□a b□nh t□t Hoa K□ (CDC) và C□ s□ d□ li□u Đi□u tra ki□m tra Dinh d□□ng và S□c kh□e Qu□c gia Hoa K□ (NHANES) cho th□y t□ l□ m□c đái tháo đ□□ng týp 2 đã tăng m□nh trong vài th□p k□ qua. Ng□□i ta □□c tính r□ng đái tháo đ□□ng (ĐTĐ) □nh h□□ng đ□n 30,3 tri□u ng□□i □ Hoa K□ và 73,6% b□nh nhân ĐTĐ t□ 18 tu□i tr□ lên, b□ tăng huy□t áp (THA). Các b□nh nhân ĐTĐ týp 2 th□□ng b□ h□i ch□ng chuy□n hóa. H□i ch□ng chuy□n hóa là m□t nhóm các y□u t□ nguy c□ tim m□ch nh□ ĐTĐ týp 2, THA, r□i lo□n lipid máu, béo phì trung tâm và b□nh th□n m□n (CKD). S□ đ□ng m□c THA và ĐTĐ làm tăng nguy c□ m□c b□nh tim m□ch (CVD), tai bi□n m□ch máu não (CVA), b□nh võng m□c và b□nh th□n. S□ gia tăng t□ l□ béo phì, ĐTĐ, THA làm tăng chi phí chăm sóc s□c kh□e là m□t m□i quan tâm quan tr□ng v□ s□c kh□e c□ng đ□ng.



Nh□ d□ đoán, các bi□n ch□ng m□ch máu nh□ cũng nh□ m□ch máu l□n c□a ĐTĐ týp 2 song song v□i s□ gia tăng t□ l□ m□c ĐTĐ. ĐTĐ ti□p t□c là nguyên nhân hàng đ□u gây mù lòa, b□nh th□n giai đo□n cu□i (ESRD), c□t c□t chi d□□i không do ch□n th□□ng và là nguyên nhân gây t□ vong th□ b□y □ Hoa K□ vào năm 2015. Trong khi ki□m soát đ□□ng huy□t t□i □u là t□i quan tr□ng, đ□c bi□t trong vi□c ngăn ng□a các bi□n ch□ng vi m□ch (b□nh võng m□c, b□nh th□n và b□nh th□n kinh), thì các r□i lo□n chuy□n hóa đi kèm nh□ THA và r□i lo□n lipid máu đóng vai trò then ch□t trong kh□i phát và ti□n tri□n c□a b□nh m□ch máu l□n (b□nh tim thi□u máu c□c b□, đ□t qu□, b□nh m□ch máu ngo□i biên). Do đó, vi□c qu□n lý ĐTĐ thích h□p nên ti□p c□n nhi□u m□t nh□m vào vi□c qu□n lý m□c tiêu huy□t áp và lipid máu t□i □u bên c□nh vi□c ki□m soát đ□□ng huy□t. □ đây, bài vi□t s□ th□o lu□n v□ vi□c qu□n lý THA □ b□nh nhân ĐTĐ.

B□NH SINH TĂNG HUY□T ÁP □ B□NH NHÂN ĐÁI THÁO Đ□□NG

THA và ĐTĐ cùng t□n t□i và b□nh sinh THA liên quan đ□n nh□ng thay đ□i kém thích nghi và t□□ng tác ph□c t□p gi□a h□ th□ng th□n kinh t□ ch□, l□c c□ h□c, h□ th□ng renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) cũng nh□ các y□u t□ môi tr□□ng và c□ đ□a b□nh nhân. Các y□u t□ đ□□c li□t kê d□□i đây có liên quan đ□n sinh b□nh h□c c□a THA và đ□□c nh□m m□c tiêu cho các can thi□p đi□u tr□.

L□i s□ng ít v□n đ□ng, l□□ng calo đ□a vào c□ th□ quá m□c và đ□ kháng insulin

M□t l□i s□ng ít v□n đ□ng và l□□ng calo quá m□c n□p vào c□ th□ có th□ d□n đ□n gia tăng ch□ng béo phì có liên quan đ□n gia tăng nguy c□ phát tri□n đ□ kháng insulin. Kháng insulin có liên quan đ□n s□ gia tăng bi□u l□ phân t□ bám dính m□ch máu, stress oxy hóa, ph□n □ng viêm và gi□m n□ng đ□ oxit nitric m□ch máu, t□ đó thúc đ□y đ□ c□ng m□ch máu d□n đ□n THA kéo dài.

Gia tăng th□ tích n□i m□ch

Th□ tích n□i m□ch đ□□c xác đ□nh b□i t□ng l□□ng natri trong c□ th□. Natri là cation ngo□i bào chính □ ng□□i, duy trì áp l□c th□m th□u ngo□i bào giúp xác đ□nh th□ tích máu h□u hi□u. S□ m□t cân đ□i gi□a l□□ng natri h□p thu và l□□ng natri m□t có th□ d□n đ□n cân b□ng natri d□□ng. Đi□u này d□n đ□n tăng n□ng đ□ natri trong khoang n□i m□ch s□ kéo n□□c vào n□i bào làm tăng th□

tích n□i m□ch. K□t qu□ làm tăng h□i l□u tĩnh m□ch v□ tim d□n đ□n tăng cung l□□ng tim theo lu□t Frank Starling, cu□i cùng d□n đ□n tăng áp l□c đ□ng m□ch.

Huy□t áp tăng làm tăng l□c c□u th□n và thúc đ□y bài ti□t mu□i qua n□□c ti□u. S□ bài ti□t natri qua n□□c ti□u giúp khôi ph□c t□ng l□□ng natri trong c□ th□. B□nh th□n mãn tính (CKD)/ b□nh th□n giai đo□n cu□i (ESRD) là m□t th□c th□ b□nh khác trong đó quá t□i th□ tích góp ph□n d□n đ□n THA. THA trong CKD th□□ng khó ki□m soát, tr□ khi tr□ng thái th□ tích bình th□□ng ho□c g□n bình th□□ng đ□□c ph□c h□i, đi□u này th□□ng có th□ đ□t đ□□c khi s□ d□ng thu□c l□i ti□u ho□c l□c máu.

Lão hóa m□ch máu s□m

Nh□ng thay đ□i trong lòng m□ch và đ□ đàn h□i □nh h□□ng đ□n s□ m□m m□i mà máu có th□ ch□y qua các m□ch máu. Gi□m kích th□□c lòng m□ch liên quan d□n s□ gia tăng theo c□p s□ nhân trong s□ đ□ kháng v□i l□u l□□ng máu. □ b□nh nhân THA, nh□ng thay đ□i v□ c□u trúc và ch□c năng có th□ làm gi□m lòng □ng c□a các đ□ng m□ch nh□ và ti□u đ□ng m□ch.

Tái c□u trúc m□ch máu, x□ hóa m□ch máu và x□ v□a đ□ng m□ch d□n đ□n gi□m kh□ năng v□n đ□ng c□a m□ch máu, do đó làm tăng s□c c□n m□ch máu ngo□i biên, cu□i cùng d□n đ□n THA. □ b□nh nhân ĐTĐ, x□ v□a đ□ng m□ch nhanh d□n đ□n lão hóa m□ch máu s□m, đ□c tr□ng b□i gia tăng s□ co th□t c□ tr□n m□ch máu, đ□ c□ng và s□c đ□ kháng. Nh□ng thay đ□i m□ch máu kém thích nghi này sau đó góp ph□n vào s□ phát tri□n c□a THA.

R□i lo□n di□u hòa h□ th□n kinh t□ ch□

H□ th□n kinh t□ ch□ là y□u t□ quan tr□ng quy□t đ□nh m□c huy□t áp. C□ ho□t đ□ng giao c□m và phó giao c□m đ□u giúp di□u hòa huy□t áp. Tăng ho□t đ□ng giao c□m d□n đ□n tăng nh□p tim, l□c co bóp c□a tâm th□t, s□c c□n m□ch máu ngo□i biên và gi□ n□□c. Nh□ng thay đ□i sinh lý và b□nh lý này thúc đ□y tăng huy□t áp. Gi□m xung đ□ng ra đ□i giao c□m cũng d□n đ□n tăng nh□p tim, do đó góp ph□n gây THA. Béo phì trung tâm, kháng insulin, ng□ng th□ khi ng□ và THA kháng tr□ th□□ng đi kèm v□i tăng ho□t đ□ng c□a h□ th□n kinh giao c□m. H□n n□a, kích ho□t h□ th□ng th□n kinh giao c□m thúc đ□y kháng insulin và nguy c□ m□c b□nh ĐTĐ týp 2. Gi□m xung đ□ng giao c□m trung □□ng, có th□ đ□t đ□□c b□ng cách ph□u thu□t c□t th□n kinh th□□ng th□n, có liên quan đ□n vi□c c□i thi□n nh□y insulin, ki□m soát đ□□ng huy□t t□t h□n và gi□m huy□t áp.

H□ Renin Angiotensin Aldosterone (RAAS)

RAAS đóng m□t vai trò quan tr□ng trong c□ ch□ b□nh sinh c□a THA thông qua tác d□ng c□a angiotensin II và aldosteron. Angiotensin II là tác nhân co m□ch m□nh và có tác d□ng tr□c ti□p lên c□ tr□n m□ch máu. Angiotensin II cũng kích thích s□n xu□t aldosteron, giúp thúc đ□y gi□ natri và n□□c. Hi□u v□ sinh lý c□a RAAS là r□t quan tr□ng vì nó là m□c tiêu cho các thu□c □c ch□ men chuy□n và ch□n th□ th□ (ARB), là n□n t□ng c□a x□ tr□ THA □ b□nh nhân ĐTĐ. Renin là m□t enzyme phân gi□i protein đ□□c tìm th□y trong các t□ bào c□nh c□u th□n □ th□n. Renin tách angiotensinogen thành angiotensin I. ACE tác d□ng v□i angiotensin I và bi□n đ□i nó thành angiotensin II. Vi□c s□n xu□t và gi□i phóng renin đ□□c đi□u hòa ch□t ch□ b□i nhi□u y□u t□ ph□ thu□c l□n nhau nh□ áp l□c t□□i máu th□n, n□ng đ□ natri clorua □ □ng l□□n xa và kích thích t□ bào ti□t renin b□ng h□ th□ng th□n kinh giao c□m.

Gi□m áp l□c t□□i máu th□n trong tình tr□ng m□t n□□c ho□c gi□m th□ tích n□i m□ch, thúc đ□y gi□i phóng renin. S□ phóng thích renin d□n đ□n m□t lo□t các b□□c, k□t qu□ là tăng s□n xu□t angiotensin II. Tăng angiotensin II d□n đ□n co m□ch và cũng kích thích ti□t aldosterone và do đó ph□c h□i th□ tích n□i m□ch b□ng cách tăng gi□ n□□c và natri.

Béo phì và kháng insulin có liên quan đ□n vi□c kích ho□t RAAS và h□ th□n kinh giao c□m không thích h□p. Gia tăng béo phì cũng liên quan đ□n n□ng đ□ aldosterone huy□t t□□ng cao cho th□y béo phì là m□t tình tr□ng đ□c tr□ng b□i RAAS b□ ho□t hóa. Angiotensin II và aldosterone đã đ□□c ch□ng minh là □c ch□ tín hi□u chuy□n hóa insulin trong các mô nh□y c□m v□i insulin c□ đi□n và đi□u này có th□ đóng vai trò làm gi□m s□ th□ giãn m□ch máu qua trung gian n□i mô và s□ phát tri□n THA. Angiotensin II và aldosterone cũng có th□ thúc đ□y kháng insulin thông qua các c□ ch□ không bi□n đ□i gen nh□ kích ho□t serine kinase và tăng phosphoryl hóa serine c□a phân t□ tín hi□u insulin quan tr□ng, protein c□ ch□t th□ th□ insulin 1 (IRS1), làm suy y□u s□ tham gia c□a phosphatidylinositol 3-kinase và kích thích protein kinase làm gi□m tín hi□u chuy□n hóa insulin giãn m□ch qua trung gian oxit nitric.

Vai trò c□a mi□n d□ch b□m sinh và thích nghi

Có b□ng ch□ng m□i cho th□y mi□n d□ch b□m sinh và m□c ph□i có liên quan đ□n angiotensin II và THA do aldosterone và b□nh m□ch máu.

M□C TIÊU HUY□T ÁP □ B□NH NHÂN ĐÁI THÁO Đ□□NG

T□m quan tr□ng c□a ki□m soát huy□t áp trong phòng ng□a b□nh t□t liên quan đ□n ĐTĐ có th□ đ□□c nh□n m□nh quá m□c. Đi□u này đúng v□i các bi□n ch□ng m□ch máu l□n cũng nh□ m□ch máu nh□ và đ□□c h□ tr□ b□i b□ng ch□ng m□t c□ th□ l□p ghép. Nghiên c□u ti□n c□u v□ ĐTĐ □ V□□ng qu□c Anh (UKPDS), cho th□y gi□m 44, 32 và 34% nguy c□ đ□t qu□, t□ vong liên quan đ□n ĐTĐ và b□nh võng m□c t□□ng □ng v□i gi□m huy□t áp (huy□t áp m□c tiêu <150/85 mmHg). M□t m□i quan h□ tuy□n tính gi□a gi□m huy□t áp tâm thu và k□t qu□ b□t l□i đã đ□□c nhìn th□y trong các bài báo cáo th□p t□i 120 mmHg.

Th□ nghi□m tăng huy□t áp trên m□c tiêu (HOT) cho th□y gi□m k□t c□c tim m□ch v□i gi□m huy□t áp tâm tr□□ng. Tuy nhiên, đi□u thú v□ là l□i ích này ch□ đ□□c nhìn th□y □ nh□ng ng□□i m□c ĐTĐ, cho th□y s□ c□n thi□t ph□i thi□t l□p m□t m□c tiêu huy□t áp khác và có l□ tích c□c h□n trong phân nhóm qu□n th□ này.

Hành đ□ng □ b□nh ĐTĐ và b□nh m□ch máu: Th□ nghi□m đánh giá ki□m soát Preterax and Diamicron MR (ADVANCE)) là th□ nghi□m đ□u tiên xem xét c□ th□ v□ ki□m soát huy□t áp □ nh□ng đ□i t□□ng m□c ĐTĐ. K□t qu□ r□t □n t□□ng, cho th□y gi□m đáng k□ các bi□n c□ vi m□ch, t□ vong do tim m□ch và t□ vong do m□i nguyên nhân v□i vi□c gi□m m□nh c□ huy□t áp tâm thu và tâm tr□□ng (có nghĩa là huy□t áp đ□t đ□□c là 134/74 mmHg so v□i 140/76 mmHg).

Các hi□p h□i y t□ l□n bao g□m H□i ĐTĐ Hoa K□ (ADA) tr□□c đây đã khuy□n cáo huy□t áp m□c tiêu nên d□□i 130/80 mmHg cho b□nh nhân m□c ĐTĐ và cho đ□n g□n đây, b□ng ch□ng đ□ng sau khuy□n cáo này khá y□u và d□a trên các nghiên c□u quan sát nh□. Đi□u này đ□c bi□t đúng v□i m□c tiêu tâm thu <130 mmHg. Th□ nghi□m đ□u tiên đ□ tìm ki□m s□ bi□n minh cho khuy□n ngh□ này là th□ nghi□m Ki□m soát huy□t áp phù h□p theo tiêu chu□n □ b□nh ĐTĐ (ABCD). M□c dù không có m□c tiêu huy□t áp c□ th□ nào đ□□c theo đu□i, nh□ng huy□t áp trung bình đ□t đ□□c là 128/75 mmHg trong nhóm đi□u tr□ tích c□c, n□m d□□i m□c tiêu tâm thu là 130 mmHg. Trong th□i gian theo dõi năm năm, không th□y s□ khác bi□t đáng k□ nào v□ đ□ thanh th□i creatinin (k□t c□c chính) ho□c các bi□n c□ tim m□ch khi so sánh v□i nhóm gi□ d□□c (huy□t áp trung bình 137/81). Nhóm đi□u tr□ tích c□c đã đ□□c gi□m đáng k□ ti□n tri□n c□a b□nh võng m□c, albumin ni□u và nguy c□ đ□t qu□ tuy□t đ□i.

Tuy nhiên, khái ni□m v□ m□c tiêu huy□t áp tâm thu d□□i 130 mmHg đã b□ thách th□c b□i th□

nghi□m huy□t áp ACCORD. Th□ nghi□m đ□i ch□ng ng□u nhiên l□n này đã so sánh m□c tiêu tâm thu <120 mmHg (đi□u tr□ tích c□c) v□i m□c tiêu tâm thu <140 mmHg (đi□u tr□ chu□n). V□i h□n 4500 b□nh nhân và theo dõi trung bình 4,7 năm, không có s□ khác bi□t đáng k□ nào gi□a hai nhóm v□ k□t qu□ tim m□ch k□t h□p (c□n đau tim, đ□t qu□ và t□ vong do tim m□ch). T□□ng t□ nh□ k□t qu□ c□a th□ nghi□m ABCD, gi□m 40% nguy c□ đ□t qu□. Tuy nhiên, đi□u này d□n đ□n vi□c tăng t□ l□ m□c các tác d□ng ph□ không mong mu□n và khá nghiêm tr□ng nh□ h□ huy□t áp, ng□t, tăng kali máu và gi□m ch□c năng th□n. Tr□□c d□ li□u này, đ□c bi□t là k□t qu□ c□a th□ nghi□m huy□t áp ACCORD, ADA đã s□a đ□i các khuy□n ngh□ vào đ□u năm 2013 đ□ ph□n h□i m□c tiêu huy□t áp hi□n t□i d□□i 140/80 mmHg □ b□nh nhân ĐTĐ trong khi nh□n m□nh s□ c□n thi□t c□a các m□c tiêu và li□u pháp cá th□ hóa.

Th□ nghi□m đ□i ch□ng ng□u nhiên quy mô l□n g□n đây nh□t là đánh giá m□c tiêu huy□t áp tâm thu th□p h□n là Th□ nghi□m can thi□p huy□t áp tâm thu (SPRINT). Th□ nghi□m này đã so sánh l□i ích c□a vi□c đi□u tr□ v□i m□c tiêu huy□t áp tâm thu d□□i 120 mm Hg (nhóm đi□u tr□ tích c□c) v□i đi□u tr□ v□i m□c tiêu d□□i 140 mm Hg (nhóm đi□u tr□ chu□n). Sau 1 năm, nhóm đi□u tr□ tích c□c có huy□t áp tâm thu trung bình là 121,4 mm Hg so v□i nhóm đi□u tr□ chu□n v□i huy□t áp tâm thu trung bình là 136,2 mm Hg. K□t qu□ cho th□y t□ l□ th□p h□n đáng k□ v□ các bi□n c□ tim m□ch và t□ vong do b□t k□ nguyên nhân nào trong nhóm đi□u tr□ tích c□c. Các tác d□ng ph□ nghiêm tr□ng đ□□c phân lo□i là có th□ ho□c ch□c ch□n liên quan đ□n can thi□p th□□ng xuyên h□n □ nhóm đi□u tr□ tích c□c v□i t□ l□ nguy hi□m là 1,88 (P <0,001). Nghiên c□u này bao g□m 9361 ng□□i tham gia v□i th□i gian theo dõi trung bình là 3,26 năm; tuy nhiên b□nh nhân ĐTĐ đã đ□□c lo□i tr□. Do đó, th□ nghi□m SPRINT h□ tr□ m□c tiêu th□p h□n nh□ng □ng d□ng c□a nó đ□i v□i b□nh nhân ĐTĐ là v□n đ□ do thi□t k□ nghiên c□u.

M□t s□ ng□□i đã đ□ xu□t r□ng th□ nghi□m ACCORD không đ□ m□nh đ□ cho th□y s□ khác bi□t đáng k□ đ□i v□i đi□m k□t thúc chính. M□t phân tích đ□□c t□ng h□p g□n đây đã h□p nh□t d□ li□u t□ các th□ nghi□m SPRINT và ACCORD và xem xét cùng m□t đi□m k□t thúc chính đ□□c s□ d□ng trong SPRINT. Đi□m cu□i chính khác v□i th□ nghi□m ACCORD □ ch□ nó bao g□m đau th□t ng□c không □n đ□nh và các bi□n c□ suy tim m□t bù c□p tính ngoài nh□i máu c□ tim, đ□t qu□ và t□ vong do tim m□ch. Phân tích cho th□y m□t tác d□ng thu□n l□i đáng k□ cho nhóm đi□u tr□ tích c□c □ c□ b□nh nhân m□c ho□c không m□c ĐTĐ . Đi□u này cho th□y r□ng có th□ không có tác d□ng khác bi□t c□a vi□c gi□m huy□t áp tích c□c □ b□nh nhân m□c ĐTĐ tý p2 ho□c nguy c□ m□c b□nh tim m□ch cao h□n 10 năm.

Đ□ k□t lu□n, nhi□u th□ nghi□m ng□u nhiên có ki□m soát có giá tri đã cho th□y gi□m t□ l□ m□c b□nh v□i gi□m huy□t áp □ nh□ng ng□□i m□c ĐTĐ. B□nh nhân ĐTĐ týp 2 d□□ng nh□ đ□c bi□t d□ b□ □nh h□□ng x□u c□a THA khi b□nh m□ch máu b□t đ□u và ti□n tri□n nh□ đã th□y trong th□ nghi□m HOT. Dù m□c tiêu huy□t áp chung d□□i 140/80 mmHg có v□ h□p lý đ□i v□i h□u h□t nh□ng ng□□i m□c b□nh ĐTĐ týp 2, c□n chú ý đ□n các y□u t□ nguy c□ và b□nh đ□ng m□c. Ch□ng h□n, m□c tiêu huy□t áp th□p h□n có th□ phù h□p h□n v□i m□t ng□□i tr□ tu□i có kh□ năng h□□ng

l□i t□ vi□c gi□m nguy c□ đ□t qu□ và gi□m ti□n tri□n c□a b□nh võng m□c mà không g□p ph□i tác d□ng ph□ không mong mu□n là h□ huy□t áp, ng□t và tăng kali máu, th□□ng g□p □ qu□n th□ l□n tu□i có nhi□u b□nh đ□ng m□c.

ĐI□U TR□ TĂNG HUY□T ÁP

Đi□u tr□ THA □ b□nh nhân ĐTĐ là m□t thách th□c vì THA kháng tr□ th□□ng g□p □ b□nh nhân ĐTĐ. M□t ch□ đ□ đi□u tr□ hi□u qu□ s□ gi□i quy□t t□t c□ các khía c□nh c□a các r□i lo□n chuy□n hóa cá nhân c□a b□nh nhân. Ch□□ng này s□ t□p trung ch□ y□u vào đi□u tr□ tăng huy□t áp liên quan đ□n ĐTĐ týp 2.

Chúng tôi s□ ki□m tra các chi□n l□□c đi□u tr□ THA □ b□nh nhân ĐTĐ týp 2 theo nhóm thu□c, đánh giá nh□ng □u đi□m và nh□□c đi□m c□a t□ng lo□i. T□m quan tr□ng c□a vi□c đo huy□t áp chính xác và s□ d□ng các k□ thu□t phù h□p c□n đ□□c nh□n m□nh, đ□c bi□t là xem xét các tác d□ng su□t đ□i đ□i v□i b□nh nhân. M□t khi ch□n đoán THA đã đ□□c thi□t l□p □ m□t b□nh nhân ĐTĐ, nên đi□u tr□ tích c□c.

Đi□u ch□nh l□i s□ng

Đi□u ch□nh l□i s□ng là m□t khía c□nh r□t quan tr□ng trong đi□u tr□ ĐTĐ và THA. Ng□□i ta th□□ng đ□ng ý đi□u ch□nh l□i s□ng có tác d□ng h□ huy□t áp khiêm t□n d□n đ□n gi□m huy□t áp hi□u qu□ 5-10 mmHg. Thay đ□i l□i s□ng d□□ng nh□ có l□i cho s□c kh□e bao g□m:

- Gi□m l□□ng mu□i xu□ng d□□i 1,5 g / ngày
- Tăng tiêu th□ trái cây và rau qu□ (8-10 kh□u ph□n m□i ngày)
- Tăng tiêu th□ các s□n ph□m s□a ít béo (2-3 ph□n m□i ngày)
- Tăng m□c đ□ ho□t đ□ng / tham gia ho□t đ□ng th□ d□c nh□p đi□u th□□ng xuyên (ví d□: đi b□ nhanh 30 phút / ngày)
- Gi□m cân
- Tránh tiêu th□ quá nhi□u r□□u (ít h□n 2 ly (30 ml ethanol) / ngày đ□i v□i nam và d□□i 1 ly / ngày đ□i v□i n□)
- S□a đ□i l□i s□ng có th□ đ□□c s□ d□ng nh□ ph□□ng th□c đi□u tr□ duy nh□t □ b□nh nhân huy□t áp <140/80, nh□ng lý t□□ng nh□t là nên k□t h□p v□i li□u pháp d□□c lý □ b□nh nhân huy□t áp tâm thu (SBP) ≥ 140mmHg và ho□c huy□t áp tâm tr□□ng (DBP) ≥ 80mmHg.

Các thu□c □c ch□ men chuy□n angiotensin (ACE)

Thu□c □c ch□ men chuy□n □c ch□ enzyme ACE và do đó ngăn c□n chuy□n angiotensin I thành angiotensin II. Đi□u này cùng v□i các c□ ch□ khác d□n đ□n gi□m s□c c□n ngo□i biên và tác d□ng h□ huy□t áp. Các thu□c men chuy□n có ch□n l□c làm giãn các ti□u đ□ng m□ch th□n, do đó làm gi□m áp l□c n□i c□u th□n. Tác d□ng huy□t đ□ng này là b□o v□ th□n □ b□nh nhân b□nh th□n ti□u đ□□ng. Khi b□t đ□u đi□u tr□ b□ng thu□c □c ch□ men chuy□n, tăng m□c creatinine huy□t thanh c□p có th□ x□y ra.

Creatinine huy□t thanh tăng lên đ□n 30% so v□i m□c bình th□□ng không đ□□c coi là ch□ng ch□ đ□nh v□i đi□u tr□ ti□p t□c nh□ng c□n thi□t ph□i theo dõi c□n th□n. Thu□c □c ch□ men chuy□n đ□□c ch□ đ□nh g□n nh□ theo ph□n x□ là đi□u tr□ h□ huy□t áp ban đ□u □ b□nh nhân ĐTĐ kèm THA. Thu□c □c ch□ men chuy□n đã đ□□c ch□ng minh hi□u qu□ trong vi□c ngăn ng□a ho□c gi□m t□n th□□ng c□ quan đích □ b□nh nhân ĐTĐ và THA.

Nói chung, thu□c □c ch□ men chuy□n có tác d□ng không mong mu□n thu□n l□i và đ□□c dung n□p t□t. S□ d□ng thu□c □c ch□ men chuy□n không liên quan đ□n thay đ□i c□u hình lipid, n□ng đ□ glucose và axit uric, nh□ng thay đ□i th□□ng đi kèm v□i vi□c s□ d□ng các thu□c đi□u tr□ THA khác. Ho khan là tác d□ng ph□ th□□ng g□p và lý do ng□ng đi□u tr□. □ nh□ng b□nh nhân b□ ĐTĐ lâu năm, b□nh th□n ĐTĐ, r□i lo□n ch□c năng t□ ch□ (gi□m aldosteron máu gi□m renin / toan □ng th□n type 4) và tăng kali máu có th□ x□y ra. S□ d□ng thu□c □c ch□ men chuy□n cũng liên quan đ□n phù m□ch, m□t ph□n □ng quá m□n nghiêm tr□ng th□□ng th□y □ ng□□i M□ g□c Phi. H□n n□a, thu□c □c ch□ men chuy□n có kh□ năng gây quái thai b□ng cách can thi□p vào s□ phát tri□n th□n c□a thai nhi và ph□i th□n tr□ng khi s□ d□ng thu□c □c ch□ men chuy□n □ ph□ n□ trong đ□ tu□i sinh đ□.

Các thu□c ch□n th□ th□ Angiotensin (ARB)

ARB phát huy tác d□ng t□□ng t□ nh□ thu□c □c ch□ men chuy□n, b□ng cách thay th□ angiotensin II kh□i th□ th□ c□a nó. □u đi□m chính c□a ARB so v□i các thu□c đi□u tr□ THA khác là tác d□ng ph□ ít. Nghiên c□u ONTARGET đã so sánh telmisartan v□i ramipril (thu□c □c ch□ men chuy□n) và s□ d□ng k□t h□p các thu□c này. Th□ nghi□m này cho th□y telmisartan không thua kém so v□i ramipril liên quan đ□n ki□m soát huy□t áp đ□□c đánh giá b□i các k□t qu□ nh□ t□ vong do tim m□ch, nh□i máu c□ tim, đ□t qu□ và nh□p vi□n vì suy tim. Ngoài ra, nhóm telmisartan có tình

tr□ng ho và phù m□ch th□p h□n đáng k□. D□ li□u t□ th□ nghi□m ONTARGET cho th□y rõ ràng r□ng c□ telmisartan và ramipril đ□u có tác d□ng b□o v□ th□n t□□ng đ□□ng nhau, nh□ng vi□c s□ d□ng k□t h□p hai lo□i thu□c này d□n đ□n k□t c□c th□n kém h□n. Cũng nh□ các thu□c □c ch□ men chuy□n, tăng kali máu v□n là m□t ph□n □ng b□t l□i ti□m tàng. Nguy c□ tăng kali máu có th□ gi□m n□u ARB đ□□c k□t h□p v□i các thu□c khác nh□ thiazide ho□c thu□c l□i ti□u quai làm tăng m□t kali. ARB có th□ có giá cao h□n thu□c □c ch□ men chuy□n, m□c dù s□ s□n có c□a losartan chung đã gi□i quy□t m□i lo ng□i này. B□t k□, ARB th□□ng đ□□c ch□ đ□nh đ□ đi□u THA và phòng ng□a các bi□n ch□ng th□n □ b□nh nhân ĐTĐ, đ□c bi□t là nh□ng ng□□i b□ ho v□i thu□c □c ch□ men chuy□n.

Các thu□c l□i ti□u

Thu□c l□i ti□u làm gi□m huy□t áp thoáng qua b□ng cách tăng bài ti□t natri qua th□n và do đó gi□m th□ tích huy□t t□□ng. Theo th□i gian, nh□ng thay đ□i v□ tr□ng thái âm tr□ l□i bình th□□ng, nh□ng hi□u qu□ h□ huy□t áp v□n t□n t□i do gi□m s□c c□n m□ch máu ngo□i biên. Thiazide (HCTZ) và các h□p ch□t sulfonamid liên quan (Chlorthalidone) có hi□u qu□ trong đi□u tr□ huy□t áp □ b□nh nhân THA nh□ đ□n trung bình và eGFR> 50. □ nh□ng b□nh nhân có eGFR <30, thu□c l□i ti□u quai, ho□c k□t h□p thu□c l□i ti□u quai và thiazide có hi□u qu□ h□n.

D□ li□u t□ th□ nghi□m □ Th□y Đi□ntrên b□nh nhân l□n tu□i b□ THA-2 (STOP Hypertension-2) đã ch□ng minh r□ng thu□c l□i ti□u có hi□u qu□ nh□ thu□c □c ch□ men chuy□n ho□c thu□c ch□n kênh canxi (CCBs) trong vi□c h□ huy□t áp và gi□m t□ vong tim m□ch □ b□nh nhân ĐTĐ.

S□ d□ng thu□c l□i ti□u có liên quan đ□n các r□i lo□n chuy□n hóa nh□ h□ kali máu, tăng đ□□ng huy□t và tăng axit uric máu. M□t l□n n□a, nguy c□ h□ kali máu liên quan đ□n s□ d□ng thu□c l□i ti□u có th□ gi□m b□ng cách k□t h□p thu□c l□i ti□u v□i thu□c khác, nh□ thu□c □c ch□ men chuy□n, ARB, thu□c l□i ti□u ti□t ki□m kali ho□c thu□c đ□i kháng aldosterone. □ nh□ng b□nh nhân b□ ĐTĐ và tăng huy□t áp đ□ng th□i, vi□c gi□m huy□t áp v□ đêm ít h□n so v□i b□nh nhân không b□ ĐTĐ. Chlorthalidone, v□i th□i gian tác d□ng dài h□n và hi□u l□c cao h□n có th□ là l□a ch□n t□t h□n đ□ đi□u tr□ THA □ nhóm b□nh nhân này.

Các thu□c ch□n kênh canxi (CCBs)

CCBs đã đ□□c phân lo□i là Dihydropyridine (DHPs) (amlodipine, felodipine, isradipine,

nicardipine, nifedipine) và non-DHPs (NDHP) (verapamil, diltiazem). Các DHP gây tác d□ng h□ huy□t áp b□ng cách gây giãn m□ch ngo□i biên, mà không □nh h□□ng đáng k□ đ□n d□n truy□n tim và co bóp. NDHP cũng có tác d□ng h□ huy□t áp khiêm t□n, nh□ng chúng □nh h□□ng đ□n tính t□ đ□ng và d□n truy□n c□a tim, và do đó ch□ y□u đ□□c s□ d□ng đ□ ki□m soát r□i lo□n nh□p tim.

Th□ nghi□m tránh các bi□n c□ tim m□ch thông qua li□u pháp ph□i h□p □ b□nh nhân THA tâm thu (ACCOMPLISH) đ□□c thi□t k□ đ□ so sánh benazepril ph□i h□p amlodipine v□i benazepril ph□i h□p hydrochlorothiazide □ b□nh nhân THA và nguy c□ m□c các b□nh tim m□ch cao. Đ□i t□□ng đ□□c đi□u tr□ b□ng ph□i h□p CCB / ACE có ít bi□n c□ tim m□ch h□n so v□i các đ□i t□□ng đ□□c đi□u tr□ b□ng ph□i h□p ACE / L□i ti□u. Nh□ng k□t qu□ này không phù h□p v□i nh□ng th□ nghi□m c□a ALLHAT ch□ ra r□ng ACEI, CCB ho□c thu□c ch□n alpha không v□□t tr□i so v□i thu□c l□i ti□u thiazide đ□ ki□m soát huy□t áp, ho□c c□i thi□n k□t c□c v□ tim m□ch ho□c th□n.

B□t k□, b□ng ch□ng nào có s□n các thu□c ch□n kênh canxi phù h□p v□i ACE / ARB và thiazide đ□ đi□u tr□ THA □ nh□ng b□nh nhân có nguy c□ cao b□ bi□n c□ tim m□ch. Thu□c ch□n kênh canxi đ□□c dung n□p t□t □ h□u h□t b□nh nhân. Các tác d□ng ph□ th□□ng g□p bao g□m đau đ□u, phù ngo□i biên và ph□ng m□t.

Các thu□c đ□i kháng th□ th□ Adrenergic

Các thu□c đ□i kháng th□ th□ adrenergic đã đ□□c phân lo□i thành ba lo□i: thu□c ch□n beta, thu□c ch□n alpha và thu□c ch□n alpha và beta k□t h□p. Thu□c ch□n alpha-beta nh□ carvedilol và labetol làm gi□m huy□t áp nhi□u h□n so v□i thu□c ch□n beta thu□n túy.

Thu□c ch□n beta đã tr□ nên ph□ bi□n do l□i ích trên t□ vong □ b□nh nhân suy tim và □ nh□ng b□nh nhân b□ nh□i máu c□ tim. M□c dù thi□u b□ng ch□ng m□nh m□, các thu□c ch□n beta cũng đã đ□□c s□ d□ng đ□ phòng ng□a nh□i máu c□ tim. S□ d□ng thu□c ch□n beta có th□ liên quan đ□n tình tr□ng co th□t ph□ qu□n, b□nh đ□ng m□ch ngo□i biên, ch□c năng tình d□c và ki□m soát b□nh ĐTĐ. Quan tâm đ□c bi□t là gi□m nh□n th□c v□ các tri□u ch□ng h□ đ□□ng huy□t □ b□nh nhân ĐTĐ.

Nebivolol là m□t thu□c ch□n beta-1 có tính ch□n l□c cao. Ngoài các đ□c tính đ□i kháng beta, nó còn có các đ□c tính giãn m□ch ph□ thu□c oxit nitric. Cho dù đ□c đi□m đ□c đáo này s□ chuy□n

thành k□t qu□ trên lâm sàng đ□□c nh□ng v□n ch□a ch□c ch□n vào th□i đi□m này.

Các thu□c đ□i kháng Aldosterone

Thu□c đ□i kháng Aldosterone (spironolactone và eplerenone) th□□ng đ□□c s□ d□ng k□t h□p v□i thiazide và thu□c l□i ti□u quai đ□ gi□m kali, cũng nh□ tác d□ng h□ huy□t áp. Thu□c đ□i kháng Aldosterone làm gi□m t□ l□ t□ vong □ b□nh nhân suy tim và có hi□u qu□ □ b□nh nhân THA kháng tr□.

Tăng kali máu là m□t tác d□ng ph□ ph□ bi□n và theo dõi đ□i v□i tăng kali máu có t□m quan tr□ng đ□c bi□t, vì thu□c đ□i kháng aldosterone th□□ng đ□□c đi□u tr□ ph□i h□p thu□c □c ch□ men chuy□n ho□c ARB. Ch□ng vú to □ nam và kinh nguy□t không đ□u là nh□ng tác d□ng ph□ ti□m □n khác đ□□c th□y v□i spironolactone. Eplerenone là m□t ch□t đ□i kháng aldosterone ch□n l□c h□n và nó hi□m khi gây ra tác d□ng ch□ng androgen. Tuy nhiên, chi phí v□n là m□t y□u t□ h□n ch□ t□i th□i đi□m này.

Ch□t □c ch□ Renin

Aliskiren, m□t ch□t □c ch□ renin tr□c ti□p, là m□t trong nh□ng thu□c đi□u tr□ THA m□i h□n trên th□ tr□□ng. Nó là thu□c h□ huy□t áp hi□u qu□ và b□o v□ c□ quan đích, nh□ng v□ trí chính xác c□a nó trong chi□n l□□c đi□u tr□ THA v□n không ch□c ch□n. Aliskiren c□i thi□n ch□ng phì đ□i th□t trái và khi đ□□c s□ d□ng k□t h□p v□i ARB, nó tác d□ng b□o v□ c□ quan đích. H□ s□ tác d□ng ph□ c□a nó t□□ng t□ nh□ ARB và nên theo dõi m□c kali huy□t thanh.

CÁC THU□C ĐI□U TR□ ĐÁI THÁO Đ□□NG CÓ TÁC D□NG H□ HUY□T ÁP

M□t s□ thu□c đ□□c s□ d□ng đ□ ki□m soát đ□□ng huy□t trong b□nh ĐTĐ có tác d□ng h□ huy□t áp khiêm t□n. Tác d□ng ph□ c□a thu□c th□□ng đ□□c xem xét khi quy□t đ□nh đi□u tr□ b□ng thu□c. Tuy nhiên, đi□u quan tr□ng là ph□i xem xét các tác đ□ng có l□i đ□i v□i tình tr□ng đ□ng m□c.Thiazolidinediones, □c ch□ DPP-4, đ□ng v□n th□ th□ GLP-1 và thu□c □c ch□ kênh đ□ng v□n chuy□n natri-glucose (SGLT 2) là các nhóm thu□c có liên quan đ□n vi□c gi□m huy□t áp. Trong s□ các nhóm thu□c này, thu□c đ□ng v□n th□ th□ GLP-1 d□□ng nh□ có tác d□ng l□n nh□t đ□i v□i

huy□t áp, tuy nhiên d□ li□u ch□ y□u t□ các nghiên c□u quy mô nh□ và nghiên c□u sâu h□n s□ cung c□p thêm chi ti□t v□ tác d□ng h□ huy□t áp. Exenatide, m□t ch□t ch□ v□n th□ th□ GLP -1 đã đ□□c ch□ng minh là làm gi□m huy□t áp tâm thu kho□ng 6 mm Hg khi huy□t áp tâm thu c□ s□ nh□ h□n 130 mm Hg và gi□m 11,4 mm Hg khi huy□t áp tâm thu c□ s□ l□n h□n 130 mm Hg. Các nhóm thu□c khác đã cho th□y gi□m huy□t áp tâm thu d□□i 5 mm Hg.

CÁC GUIDELINES G□N ĐÂY

L□c l□□ng đ□c nhi□m ACC/ AHA đã công b□ h□□ng d□n th□c hành lâm sàng đi□u tr□ THA năm 2017, trong đó xác đ□nh l□i THA. Đ□nh nghĩa m□i này giúp lo□i b□ ti□n THA và đ□nh nghĩa THA là huy□t áp l□n h□n 130/80 mmHg. Đi□u này s□ d□n đ□n s□ gia tăng t□ l□ m□c và t□ l□ m□c tăng huy□t áp trong qu□n th□ b□nh nhân m□c ĐTĐ. Các h□□ng d□n khuy□n cáo r□ng li□u pháp d□□c lý đ□□c b□t đ□u □ nh□ng b□nh nhân ĐTĐ có huy□t áp cao h□n 130/80 mmHg vì ng□□i ta cho r□ng h□ có nguy c□ m□c b□nh tim m□ch. Trong qu□n th□ nói chung, nên tính toán nguy c□ m□c b□nh tim m□ch do x□ v□a đ□ng m□ch 10 năm. B□nh nhân có nguy c□ l□n h□n m□□i ph□n trăm nên đ□□c b□t đ□u đi□u tr□ b□ng d□□c lý khi huy□t áp l□n h□n 130/80 mmHg và nh□ng ng□□i có nguy c□ d□□i m□□i ph□n trăm ch□ nên đi□u tr□ b□ng cách đi□u ch□nh l□i s□ng. S□ ch□p nh□n và áp d□ng c□a các h□□ng d□n m□i này v□n ch□a đ□□c nhìn th□y.

K□T LU□N

Đi□u tr□ đ□y đ□ tăng huy□t áp□ b□nh nhân đái tháo đ□□ng r□t ph□c t□p b□ng cách xem xét t□n th□□ng c□ quan đích, ph□n □ng b□t l□i và ý nghĩa kinh t□ xã h□i. L□a ch□n phù h□p c□a tr□ li□u và xem xét t□ng lo□i thu□c h□, tác d□ng ph□ c□a thu□c là đi□u t□i quan tr□ng. M□t s□ nhóm thu□c có th□ ch□ng l□i tác d□ng ph□ c□a các lo□i thu□c khác và do đó nên ch□n ph□i h□p sau khi cân nh□c. Thu□c □c ch□ men chuy□n và ARB ti□p t□c đ□□c h□□ng m□t v□ trí đ□c bi□t trong qu□n lý tăng huy□t áp □ b□nh nhân đái tháo đ□□ng và v□n là các thu□c đ□□c □a thích trong phân nhóm qu□n th□ này. Tuy nhiên, vi□c s□ d□ng k□t h□p các thu□c này không đ□□c khuy□n cáo do k□t c□c th□n kém.

D□ li□u đang n□i lên liên quan đ□n các m□c tiêu huy□t áp □ b□nh nhân đái tháo đ□□ng. Cho đ□n nay, các b□ng ch□ng h□□ng t□i ki□m soát huy□t áp t□ do h□n v□i huy□t áp m□c tiêu 140/ 80mmHg, dù cách ti□p c□n cá th□ hóa d□a trên các y□u t□ nguy c□ c□ th□ c□a b□nh nên đ□□c áp d□ng và nên xem xét đ□ ki□m soát huy□t áp ch□t ch□ h□n.

TÀI LI□U THAM KH□O

1. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2017.
2. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. Ann Intern Med. 2003; 139(9):761-776.
3. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329:977-86.
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348:383.
5. Sowers JR, Zemel MB. Clinical implications of hypertension in the diabetic patient. Am J Hypertens. 1990;3(5 Pt 1):415-24.
6. Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. Hypertension. 2013;61(5): 943-7.
7. Victor RG. In Braunwald’s Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 9 th Philadelphia, PA: Elsevier, Saunders. 2012. Chapter 45, Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis; p. 935.
8. Van Buren PN, Toto RD. The pathogenesis and management of hypertension in diabetic kidney disease. Med Clin North Am. 2013;97(1):31-51.
9. Victor RG, Goldman's Cecil Medicine 24 th Eds: L. Goldman, AI Schafer. Vol. 1. 2012. Saunders, An Imprint of Elsevier.
10. Whaley-Connell A, Sowers JR. Aldosterone and risk for insulin resistance. Hypertension. 2011;58(6):998-1000.
11. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative Review: The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. Ann Intern Med. 2009;150:776-83.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352:837-53.
13. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998;317:703-13.
14. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998; 351:1755-62.
15. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 370:829-40.
16. Bakris GL, Sowers JR; American Society of Hypertension Writing Group. ASH position paper: treatment of hypertension in patients with diabetes-an update. J Clin Hypertens

(Greenwich). 2008;10:707-13.

17. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int. 2002; 61:1086-97.

18. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1575-85.

19. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015; 373:2103-2116.

20. Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, Berger WR, van den Born BH, Peters RJ, Knops RE. Intensive Blood Pressure Lowering in Patients With and Patients Without Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis From Two Randomized Trials. Diabetes Care. 2017 Dec 6. pii: dc171722. doi: 10.2337/dc17-1722. [Epub ahead of print]

21. Kaplan NM. In Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 9th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier, Saunders. 2012. Chapter 46. Systemic Hypertension: Therapy; p. 955.

22. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet. 1998; 351:28-31.

23. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ; Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Eng J Med. 2003;348:583-92.

24. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Eng J Med. 2003;349:1893-906.

25. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Eng J Med. 2008;358:1547-59.

26. Lindholm LH, Hansson L, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, Scherstén B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypetension-2 Study Group. J Hypertens. 2000; 18:1671-5.

27. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Eng J Med. 2008;358:1887-98.

28. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension. 2006;47:352-8.

29. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M,

Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Eng J Med. 2008;359:2417-28.

30. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J, Margolis KL, Ong ST, Sadler LS, Summerson J; ALLHAT Collaborative Research Group. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med. 2006;166(20):2191-201.

31. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet. 2000; 356:359-65.

32. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998;317:713-20.

33. Hillebrand U, Lang D, Telgmann RG, Hagedorn C, Reuter S, Kliche K, Stock CM, Oberleithner H, Pavenstädt H, Büssemaker E, Hausberg M. Nebivolol decreases endothelial cell stiffness via the estrogen receptor beta: a nano-imaging study. J Hypertens. 2009;27:517-26.

34. Darshan Khangura, L. Romayne Kurukulasuriya & James R. Sowers (2016) Treatment of hypertension in diabetes: a contemporary approach with a focus on improving cardiovascular outcomes, Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 11:1, 41-50.

35. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(suppl 2):S49-S73.