**Điều trị Tăng huyết áp trên bệnh thận mạn**

**Tác giả: Rigas G. Kalaitzidis & Moses S. Elisaf**

**Dịch giả: Tourist Team - Đỗ Thư & Louis Nguyễn**

|  |
| --- |
| *“No man ever steps in the same river twice, for it's not the same river and he's not the same man.”*  Heraclitus |

­\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Tổng quan**

**Mục đích của đánh giá** Bệnh thận mạn (Chronic kidney disease, viết tắt là CKD) được biết đến như một bệnh dịch của thế giới. CKD thường song hành với tăng huyết áp và tỷ lệ hiện mắc của tăng huyết áp đang tăng dần cùng với sự suy giảm của chức năng thận.

**Những phát hiện gần đây** Đối với những bệnh nhân đã mắc CKD và/hoặc đái tháo đường có albumin niệu, những hướng dẫn cập nhật về điều trị tăng huyết áp đề xuất huyết áp mục tiêu < 130/80 mmHg. Những bệnh nhân CKD có mức huyết áp trên 130/80 mmHg cẩn điều chỉnh lối sống và sử dụng nhiều loại thuốc hạ huyết áp. Theo những hướng dẫn gần đây, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (engiotensin-converting enzyme, ACE) được lựa chọn là thuốc đầu tay. Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (angiotensin II receptor blockers, ARBs) được sử dụng nếu ACE không được đem lại tác dụng. Các thuốc chẹn kênh canxi (calcium channel blockers, CCBs) không dihydropyridine tác dụng giảm albumin niệu và làm chậm sự suy giảm chức năng thận một cách mạnh mẽ. CCBs nhóm dihyropyridine không nên dùng đơn độc ở những bệnh nhân CKD có protein niệu mà luôn kết hợp với một thuốc chẹn hệ renin-angiotensin-aldosterol (renin-angiotensin-aldosterol system, RAAS). Thuốc lợi tiểu được sử dụng phổ biến và cơ sở trong việc quản lý những bệnh nhân CKD. Những thuốc khác được sử dụng để điều trị trong trường hợp những thuốc chính thất bại.

**Tóm tắt** Ở những bệnh nhân mắc CKD, huyết áp mục tiêu < 130/80 mmHg được khuyến cáo. Chúng ta xem xét những lựa chọn điều trị hiện tại.

# Giới thiệu

Tăng huyết áp và bệnh thận mạn (CKD) là hai yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh tim mạch (cardiovascular, CV). Ở Mỹ, tăng huyết áp ảnh hưởng đến 80 triệu người trong đó tỷ lệ người trưởng thành mắc tăng huyết áp là 14.8% vào năm 2011-2014. Hơn nữa, ở những người trên 65 tuổi, tỷ lệ mắc CKD hàng năm hơn 1200 người trên 1 triệu dân. Do đó, CKD đã được công nhận như một bệnh dịch trên toàn thế giới. Vì những người suy thận được điều trị bằng lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc và ghép thận liên tục tăng, vậy nên dường như đến năm 2030, những bệnh nhân CKD mắc bệnh thận giai đoạn cuối (end-stage renal disease, ESRD) cần lọc máu nên nhiều hơn 2.2 triệu người.

Tăng huyết áp cùng tồn tại với CKD trong khoảng 80-85% bệnh nhân. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp có trên 15.8% mắc CKD. Mặt khác, trong Nghiên cứu thuần tập về bệnh suy thận mạn (the Chronic Renal Insufficiency Cohort, CRIC), tăng huyết áp được tìm thấy trong 67-92% bệnh nhân. Ngoài ra, tỷ lệ tăng huyết áp đang tăng dần trong khi chức năng thận suy giảm.

Sự song hành của tăng huyết áp và CKD dẫn đến khó khăn tăng lên trong kiểm soát huyết áp. Tại Mỹ, khoảng 52% những người Mỹ trưởng thành được kiểm soát huyết áp trong những năm 2011-2014. Ở bệnh nhân CKD, kiểm soát bệnh tăng huyết áp không tối ưu và tỷ lệ kiểm soát rất thấp (13,2%). Trong Nghiên cứu những nguyên nhân khác biệt về địa lý và chủng tộc trong chống đột quỵ (the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke, REGARDS), tăng huyết áp được phát hiện ở 28.1% người trưởng thành đồng mắc tăng huyết áp và CKD. Những tỷ lệ trên tăng lên theo giai đoạn tiến triển của bệnh thận và tăng huyết áp tâm thu nguyên nhân chủ yếu là do không được kiểm soát. Tuy nhiên tỷ lệ người mắc bệnh CKD đã nhận thức, điều trị và đã kiểm soát bệnh tật tăng đều đặn từ khoảng 8% trong những nghiên cứu thuần tập đầu 1999-2002, lên 28% trong 2011-2014.

Mặc dù bệnh thận đặc trưng bởi tổn thương tiến triển đến cuối cùng ảnh hưởng đến tất cả các cấu trúc của thận do bất kỳ nguyên nhân nào, tuy nhiên, sự xuất hiện của tăng huyết áp có thể đẩy nhanh quá trình phá hủy thận; do đó, điều trị tăng huyết áp rất quan trọng cho việc ngăn ngừa thận nhận thêm tổn thương tạo thành vòng xoắn dẫn đến suy giảm chức năng. Ở những bệnh nhân CKD, mức huyết áp có thể giúp dự đoán sự phát triển của ESRD. Trong chương trình Đánh giá sớm về thận (the Kidney Early Evaluation Program, KEEP), với 88,559 người tham gia, huyết áp tâm thu ban đầu có liên quan độc lập với sự hiện diện của bệnh thận. Trong Thử nghiệm can thiệp đa yếu tố nguy cơ (the Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT), trong hơn 330,000 những người đàn ông trung niên tham gia nghiên cứu kéo dài hơn 16 năm, mối liên kết giữa huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, và ESRD đã được xác định. Do đó, kiểm soát huyết áp ở những bệnh nhân CKD đã trở thành một trong những thử thách lớn nhất để cải thiện sự suy giảm chức năng thận và khả năng sống sót của bệnh nhân.

# Huyết áp mục tiêu ở những bệnh nhân CKD

Những hướng dẫn về tăng huyết áp mới được cập nhật được phát triển bởi Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ (the American Heart Association, AHA) và Đại học tim mạch Hoa Kỳ hỗ trợ kiểm soát huyết áp nghiêm ngặt ở những bệnh nhân được chẩn đoán CKD, ngưỡng huyết áp được hạ xuống còn 130/80 mmHg. Những hướng dẫn đề xuất rằng điều trị hạ huyết áp cần dựa trên đánh giá toàn diện bệnh tim xơ vữa động mạch (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD) kết hợp với mức huyết áp. Báo cáo ủng hộ hỗ trợ thêm mức huyết áp tâm thu mục tiêu từ 125 đến 130 mmHg với những người có thể dung nạp được ở mức này. Chiến lược kiểm soát này có thể ngăn chặn nhiều hơn những biến chứng bệnh tim mạch so với việc điều trị chỉ dựa trên mức huyết áp đơn thuần. Những mục tiêu huyết áp nghiêm ngặt không chấp nhận với các hướng dẫn trong quá khứ, rằng khuyến nghị mục tiêu huyết áp < 140/80 mmHg cho những bệnh nhân CKD và/hoặc đái tháo đường, bao gồm Báo cáo thứ tám của ủy ban đa quốc gia (the Eighth Report of the Joint National Committee, JNC-8) và Hiệp hội tăng huyết áp Châu Âu-Ủy ban tim mạch Châu Âu, cũng như Tổ chức thận quốc gia-Sáng kiến chất lượng điều trị bệnh thận (the National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF-KDOQI) nhóm nghiên cứu CKD. Những khuyến nghị của ADA đề xuất những người mắc bệnh đái tháo đường có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch, huyết áp tâm thu và tâm trương mục tiêu thấp hơn (< 130/80 mmHg) có thể chấp nhận, nếu như nó có thể đạt được mà không kèm theo gánh nặng điều trị quá mức. Tăng cường liệu pháp hạ huyết áp để huyết áp mục tiêu thấp hơn < 130/80 mmHg có thể có lợi cho những bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường cũng như những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch (Bảng 1).

**Bảng 1** Các khuyến nghị chính trong hướng dẫn điều trị liên quan đến quản lý tăng huyết áp ở bệnh nhân CKD và albumin niệu

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 2017 ACC/AHH | 2013 ESH/ESC | 2018 ADA | 2012 NKF KDOQI |
| Loại CKD được xem xét | Albumin niệu ≥300 mg/d hoặc ≥ 300 mg/g creatinin | Protein niệu vượt mức | Tỷ lệ albumin trên creatinin nước tiểu ≥ 300 mg/g creatinin hoặc 30-299 mg/g creatinin | Bài tiết albumin trong nước tiểu 30-300 mg hoặc > 300 mg mỗi 24h |
| Mục tiêu huyết áp được khuyến cáo | Thấp < 130/80 | Huyết áp tâm thu xuống < 140  Thấp < 130/80 mmHg ở những người có protein niệu vượt mức | Thấp < 140/90  Thấp < 130/80 mmHg ở những người có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch | Thấp ≤ 130/80 |
| Khuyến cáo ban đầu về điều trị hạ áp | Thuốc ức chế ACE hoặc ARB nếu thuốc ức chế ACE không đáp ứng | Thuốc ức chế ACE hoặc ARB | Thuốc ức chế ACE hoặc ARB  Nếu như một nhóm không được đáp ứng, nhóm khác nên được thay thế | Thuốc ức chế ACE hoặc ARB |
| Những nhận xét khác | Tăng từ 10-25% creatinin huyết thanh có thể xảy ra ở một số bệnh nhân bị CKD do điều trị RAAS | Chẹn RAAS hiệu quả hơn trong việc làm giảm albumin niệu so với những thuốc hạ áp khác và cũng hiệu quả trong việc ngăn ngừa xuất hiện microalbumin niệu | Bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng nên thảo luận đưa ra quyết định chung xác định mục tiêu huyết áp mỗi bệnh nhân  Liều dùng trước khi ngủ: Dùng ít nhất một thuốc hạ áp trước khi đi ngủ | Những tác động hạ áp và kháng albumin niệu của thuốc ức chế ACE hoặc ARB tăng cường bởi chế độ ăn kiêng hạn chế natri hoặc sử dụng thuốc lợi tiểu |

*ACC/AHA,* Đại học tim mạch Hoa Kỳ/Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ; *ACE*, men chuyển hóa angiotensin; *ADA*, Hiệp hội tiểu đường Hoa Kỳ; *ARBs*, chẹn thụ thể angiotensin II; *CKD*, bệnh thận mạn; *ESH/ESC*, Hiệp hội tăng huyết áp châu Âu/Hiệp hội tim mạch Châu Âu; *RAS*, hệ renin-angiotensin; *NKF,* Tổ chức thận học quốc gia

Điều này được thể hiện rõ nhất trong chương trình Hành động kiểm soát nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tiểu đường (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure, ACCORDBP) là việc kiểm soát huyết áp nghiêm ngặt ở những người mắc bệnh đái tháo đường type 2 với huyết áp tâm thu mục tiêu < 120 mmHg đã làm giảm nguy cơ đột quỵ, với sự gia tăng chi phí kèm theo, có thể phù hợp cho những bệnh nhân được chọn-những người đã được giải thích về việc tăng thêm gánh nặng trong điều trị.

Những dữ liệu này cũng được chấp nhận bởi chương trình Hành động trong bệnh tiểu đường và bệnh mạch máu: Thử nghiệm Preterax và Diamicron MR đánh giá có kiểm soát huyết áp (the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation-Blood Pressure, ADVANCE BP), những nơi có can thiệp huyết áp cánh tay tích cực, một liều lượng cố định kết hợp của peridopril và indapamide, được so sánh với nhóm giả dược. Giảm huyết áp tâm thu trong quá trình theo dõi, thậm chí tới mức < 110 mmHg, có liên quan đến tỷ lệ thấp dần hơn các biến chứng về thận mà không có bất kỳ huyết áp dưới ngưỡng này làm mất lợi ích cho thận.

Ở những bệnh nhân không bị đái tháo đường, bằng chứng hiện tại không thể kết luận cho toàn bộ nhóm CKD vì sự tồn tại các thử nghiệm ngẫu nhiên, bao gồm Thử nghiệm thay đổi chế độ ăn trong bệnh thận mạn (the Modification of Diet in Renal Disease, MDRD), Nghiên cứu về bệnh thận của những người Mỹ gốc Phi (the African American Study of Kidney Disease, AASK), và Nghiên cứu sự bảo vệ thận ở những bệnh nhân bệnh thận mạn không có đái tháo đường (REIN 2), thất bại trong chỉ ra bất kỳ lợi ích nào khi huyết áp giảm <130/80 mmHg. Thử nghiệm MDRD đã kiểm chứng xem liệu hai mức huyết áp với áp lực động mạch trung bình (mean arterial pressure, MAP) < 92 so với 102-107 mmHg đem lại hiệu quả làm giảm CKD chậm hơn và làm giảm nguy cơ thay thế thận với mức lọc cầu thận (glomerular filtration rate, GFR) trung bình ban đầu 39 mL/phút, và protein niệu nhiều hơn 500 mg trên ngày. Nghiên cứu AASK trên hơn 1000 bệnh nhân Mỹ gốc Phi có mức lọc cầu thận từ 20 đến 65 mL/phút/1.73m2 và albumin niệu ở hai mức huyết áp 140/80 mmHg với 128/77 mmHg. Nghiên cứu REIN-2 trên những bệnh nhân có protein niệu lớn hơn 1000 mg/ngày được chỉ định ngẫu nhiên kiểm soát huyết áp thông thường (tâm trương < 90 mmHg) hoặc tăng cường (tâm thu/tâm trương < 130/80 mmHg). Những nghiên cứu này đã không chứng minh được huyết áp mục tiêu thấp hơn 130/80 mmHg cải thiện hiệu quả lâm sàng hơn so với 140/90 mmHg ở những người trường thành có CKD. Những người có protein niệu cao hơn > 1000 mg có thể hưởng lợi từ việc hạ huyết áp nghiêm ngặt. Những hướng dẫn mới đây chịu tác động bởi Thử nghiệm can thiệp huyết áp tâm thu (the Systolic Blood Pressure Intervention Trial, SPRINT) được công bố 3 năm trước. Thử nghiệm SPRINT được thiết kế để kiểm tra lợi ích của huyết áp tâm thu mục tiêu dưới 120 mmHg so với < 140 mmHg ở những bệnh nhân không đái tháo đường trên 55 tuổi, bao gồm một nhóm bệnh nhân đáng kể mắc CKD. Thử nghiệm cho thấy kiểm soát huyết áp tâm thu nghiêm ngặt < 120 mmHg làm giảm gần 1/3 tỷ lệ kết hợp của nhồi máu cơ tim, hội chứng vành cấp, suy tim, hoặc đột quỵ, và giảm gần 1/4 tỷ lệ tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào so với việc giảm huyết áp xuống dưới 140 mmHg. Kết quả của SPRINT cung cấp bằng chứng cho thấy mục tiêu của huyết áp tâm thu nên gần với 120 hơn là 140 mmHg. Các lợi ích tim mạch đã được nhìn thấy ở 30% những bệnh nhân có CKD trong SPRINT. Thật vậy, trong việc phân tích kết quả ở nhóm nhỏ những người tham gia mắc CKD từ trước, kiểm soát huyết áp nghiêm ngặt < 120 mmHg so với < 140 mmHg dẫn đến giảm đáng kể trong những biến chứng chính của tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân. Điều thú vị, ở những bệnh nhân CKD, kiểm soát huyết áp nghiêm ngặt không liên quan đến sự suy giảm chậm hơn chức năng thận. Tỷ lệ chung của các biến chứng nghiêm trọng không khác nhau giữa các nhóm điều trị, mặc dù một số biến chứng xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm nghiêm ngặt. Trong một đánh giá có hệ thống gần đây và phân tích tổng hợp trên hơn 8000 bệnh nhân mắc CKD không có đái tháo đường trong thời gian theo dõi 3.3 năm, kiểm soát huyết áp nghiêm ngặt (< 130/80 mmHg) được so sánh với kiểm soát huyết áp tiêu chuẩn (< 140/80 mmHg) dựa vào các hiệu quả chính với thận. Nó cho thấy rằng huyết áp mục tiêu thấp hơn so với tiêu chuẩn hiện tại không mang lại lợi ích bổ sung hiệu quả với thận. Ngay cả trong đánh giá này, bệnh nhân không phải người da đen hoặc những người có mức protein niệu cao có thể hưởng lợi từ việc hạ huyết áp nghiêm ngặt và nguy cơ xảy ra những biến chứng hầu như tương tự nhau giữa những huyết áp mục tiêu khác nhau, nhấn mạnh sự cần thiết cá nhân hóa các huyết áp mục tiêu.

# Đo huyết áp ở những bệnh nhân CKD

CKD đã được chứng minh có liên quan đến sự thay đổi trong hồ sơ huyết áp sinh học, ví dụ như tăng huyết áp nhiều về đêm, không trũng huyết áp về đêm (hạ huyết áp về đêm), hoặc tăng huyết áp đột ngột. Do đó, nhấn mạnh sự cần thiết của phương thức ghi lại huyết áp và tính thiết thực của việc tự theo dõi huyết áp tại nhà (the Home Blood Pressure Self-monitoring, HBPM) và theo dõi huyết áp lưu động trong 24 giờ (24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM). Trong phòng khám, phương pháp ghi lại huyết áp phổ biến là đo huyết áp tự động ngay tại phòng khám (Automated Office Blood Pressure Measurement, AOBPM) được chứng minh rằng có thể dự đoán được các biến chứng tim mạch có thể xảy ra. Hơn nữa, các nghiên cứu ACCORD BP và SPRINT đo huyết áp bằng AOBPM nhìn chung thu được giá trị huyết áp thấp hơn tại phòng khám thường trong khoảng từ 5-10 mmHg. HBPM và 24-h ABPM có thể cung cấp bằng chứng về tăng huyết áp áo choàng trắng, tăng huyết áp ẩn dấu, sự biến thiên huyết áp, hoặc những sự khác biệt giữa huyết áp tại phòng khám và huyết áp thực tế thường thấy ở những bệnh nhân CKD. Tầm quan trọng của việc loại trừ tăng huyết áp áo choàng trắng trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ở những bệnh nhân CKD có thể thực hiện được bằng HBPM hoặc ABPM một cách thích hợp. Tăng huyết áp ẩn dấu có thể xảy ra ở 30% bệnh nhân mắc CKD và được xem có liên quan đến xấu thêm việc tổn thương thận. Với bệnh nhân CKD, biến thiên huyết áp có liên quan đến kết quả xấu trong điều trị. HBPM cũng có thể cải thiện sự tuân thủ dùng thuốc ở bệnh nhân và do đó giúp giảm nguy cơ tim mạch.

# Thay đổi lối sống

Việc đạt được mục tiêu huyết áp < 130/80 mmHg ở những bệnh nhân CKD là khó khăn và cần thay đổi lối sống và nhiều loại thuốc hạ áp. Những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn biểu hiện suy giảm sự bài tiết muối và hạn chế natri có thể cần thiết, theo sau đó là cai thuốc và uống rượu vừa phải. Hơn nữa, giảm cân nếu như thừa cân, béo phì, thường xuyên tập thể dục, và can thiệp ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ cũng nên là một phần của phương thức toàn diện trong việc điều trị hiệu quả cho tăng huyết áp ở bệnh thận mạn CKD. Thay đổi lối sống nâng cao hiệu quả của các thuốc hạ áp và có thể làm giảm các tác dụng phụ xuất hiện.

**Quang phổ albumin niệu**

Tỷ lệ albumin trên creatinin (urine albumin to creatinine ratio, ACR) < 30 mg/g creatinin, 30-300 hoặc > 300 mg/g, albumin niệu đặc trưng từ bình thường đến tăng nhẹ, trước đây tăng vừa phải được gọi là microalbumin, và tăng nghiêm trọng gọi tương ứng là macroalbumin. Trong dân số Hoa Hỳ, sự phổ biến của ACR ở mức 30-300 mg/g creatinin là 8.5% và ACR > 300 mg/g là 1.4% vào năm 2011-2014. Xấp xỉ 20% cá nhân có ACR niệu dưới ngưỡng albumin niệu 10-29 mg/g creatinin.

Sự có mặt của albumin niệu liên quan đến tiến triển nhanh chóng hình thành suy thận và với việc tăng nguy cơ của bệnh tim mạch. Nguy cơ với các hậu quả, bao gồm tỷ lệ tử vong và ESRD tăng khi tăng albumin niệu và giảm GFR. Do đó, ở những bệnh nhân CKD có albumin niệu, các loại thuốc huyết áp thích hợp nên được điều chỉnh cẩn thận để làm giảm albumin niệu. Thật vậy, người ta đã xác định khá rõ ràng rằng giảm lượng albumin liệu hỗ trợ bảo tồn chức năng thận tốt hơn và giảm tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch. Người ta cho rằng nguy cơ của ESRD ở những bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh thận do đái tháo đường có khả năng liên quan đến giảm albumin niệu nhiều hơn hạ huyết áp. Tối ưu hóa kê đơn thuốc cho những người tăng huyết áp mắc CKD và albumin niệu vẫn đang là một thách thức và trở thành vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng trên thế giới. Tăng dần hạ huyết áp có thể thích hợp khi theo dõi cùng chức năng thận một cách cẩn thận.

# Thuốc ức chế hệ Renin Angiotensin – Aldosterone

CKD là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với CVD về các bệnh đồng mắc nhất định có thể ảnh hưởng đến quyết định trên lâm sàng với bệnh tăng huyết áp. Đa số ở những người trưởng thành mắc bệnh CKD có khả năng nguy cơ mắc ASCVD trong 10 năm vượt trên 10%. Hơn nữa việc lựa chọn loại thuốc để sử dụng trong điều trị huyết áp cao ở những bệnh nhân mắc CKD được hướng dẫn bởi sự tồn tại của các dấu hiệu chỉ dẫn (ví dụ albumin niệu). Những thuốc chẹn hệ renin angiotensin-aldosterone (RAAS) nên là những thuốc được lựa chọn ở bệnh nhân mắc CKD vì vai trò của RAAS trong có chế bệnh sinh của bệnh tim mạch và bệnh thận được ghi nhận rõ ràng. Những biện pháp gián đoạn RAAS nhắm vào mục tiêu đã cho thấy cải thiện kết quả CKD ở những bệnh nhân có albumin niệu dù cho mắc đái tháo đường hay không và ngăn ngừa microalbumin niệu.

Những hướng dẫn mới đây về tăng huyết áp chỉ ra nếu albumin niệu > 300 mg/g ở hiện tại, thì thuốc được đề xuất nên là thuốc ức chế men chuyển ACE hoặc trong trường hợp không dung nạp ACE, dùng ARB. Thuốc ức chế RAAS làm giảm liên tục protein niệu và làm chậm sự suy giảm chức năng thận. Ở những bệnh nhân không có albumin niệu , không có bằng chứng nào cho thấy việc sử dụng thuốc ức chế ACE hoặc là ARB có hiệu quả hơn so với những thuốc hạ áp đầu tay khác. Thuốc chẹn RAAS thường bị ngưng sử dụng hoặc được dùng ở liều lượng dưới mức tối ưu cho một lượng lớn những bệnh nhân mắc CKD có protein niệu do tăng creatinin huyết thanh hoặc do sự xuất hiện tăng kali máu. Điều đó cần được nhấn mạnh để đạt được mục tiêu huyết áp cũng như là làm giảm albumin niệu, liều lượng từ vừa đến cao của những loại thuốc này thường được yêu cầu. Không thể phủ nhận, thống kê tác dụng phụ của những thuốc này không bị ảnh hưởng nhiều bởi liều lượng. Bằng chứng rõ ràng từ các kết quả thử nghiệm đã chứng minh một lợi ích to lớn với việc sử dụng thuốc chẹn RAAS làm chậm sự tiến triển của CKD ở những bệnh nhân có eGFR thấp hơn 50 mL/phút/1.73m2 mặc dù những thuốc này thường bị các bác sĩ tránh dùng trên những bệnh nhân này. Dựa trên cơ sở những bằng chứng hiện tại, sử dụng thuốc chẹn RAAS có thể ngăn ngừa cả quá trình tiến triển CKD thành ESRD và tử vong sớm. Tăng creatinin huyết thanh với giảm đồng thời GFR thường xảy ra do những thuốc này làm giảm áp lực bên trong tiểu cầu thận. Người ta cho rằng việc tăng creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân này trong vòng một vài tuần kể từ khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế RAAS liên quan đến kết quả CKD tốt hơn đặc biệt ở những bệnh nhân bị bệnh thận có xuất hiện protein niệu và dẫn đến sự bảo toàn tốt hơn chức năng thận trong suốt thời gian theo dõi trung bình từ 3 năm hoặc nhiều hơn. Với sự tăng creatinin huyết thanh đến 30%, các nguyên nhân khác cần được xem xét một cách cẩn thận, ví dụ như co thể tích, hẹp động mạch thận hai bên, không nghi ngờ rối loạn chức năng tâm thất trái, sử dụng thuốc chống viêm không steroid, và/hoặc những thuốc khác ảnh hưởng đến tưới máu thận. Khi creatinin huyết thanh tăng hơn 30% so với giá trị ban đầu trong vòng 3 đến 4 tháng đầu tiên của liệu pháp hoặc xuất hiện tăng kali máu xảy ra (kali huyết thanh > 5.2 mEq/L), điều chỉnh liều hoặc rút lại liệu pháp chẹn RAAS nên được cân nhắc.

Nên tránh sự kết hợp của thuốc ức chế ACE cùng với ARB và nó không được đề xuất bởi tất cả những hướng dẫn gần đây do tăng mối quan ngại liên quan đến những biến cố bất lợi chẳng hạn như là rối loạn chức năng thận, tăng kali máu, và có triệu chứng cơ năng hạ huyết áp ở những bệnh nhân CKD có nguy cơ cao. Thuốc ức chế RAAS chống chỉ định sử dụng trong thai kỳ do tác dụng đặc biệt gây quái thai của những thuốc đó. Ngoài ra, những thuốc này không nên sử dụng ở những bệnh nhân có tiền sử phù mạch. (bảng 2)

**Thuốc đối kháng thụ thể Aldosterone**

Ở những bệnh nhân CKD có protein niệu, thuốc đối kháng thụ thể aldosterone, ví dụ như spirolactone hoặc eplerenone ở liều thấp cũng có thể được chỉ định. Thật vậy, sự kết hợp thuốc chẹn RAAS với thuốc đối kháng thụ thể aldosterone có thể mang lại lợi ích cho những bệnh nhân bị bệnh thận có protein niệu và kết quả làm giảm hơn nữa sự bài tiết protein qua nước tiểu. Tuy nhiên, thuốc đối kháng thụ thể aldosterone ở liều thấp được ưu tiên. Trên thực tế, sự gia tăng lượng kali huyết thanh phụ thuộc vào liều lượng thường được quan sát thấy sau khi sử dụng thuốc đối kháng thụ thể aldosterone. Do đó lượng kali huyết thanh nên được giám sát chặt chẽ trong quá trình sử dụng thuốc của những bệnh nhân này. Trong trường hợp như vậy, sự điều chỉnh liều của thuốc đối kháng thụ thể aldosterone hoặc nên sử dụng đồng thời với lệu pháp lợi tiểu quai. Cần cân nhắc khi sử dụng spirolactone bởi vì thuốc này liên quan đến nguy cơ nữ hóa tuyến vú và liệt dương cao hơn so với eplerenone, trong khi eplerenone thường cần dùng hai lần một ngày để kiểm soát huyết áp đầy đủ.

Thuốc lợi tiểu giữa kali là thuốc hạ áp có ít có hiệu quả nhất và nên tránh ở những bệnh nhân CKD có GFR< 45mL/phút. Hơn nữa, spironolactone hoặc eplerenone cũng như là amiloride và triamterene nên tránh sử dụng nếu nồng độ kali huyết thanh > 5.2 mmol/L. Ngược lại ở bệnh nhân CKD và hạ kali máu. Ngược lại, ở những bệnh nhân mắc CKD và hạ kali máu, giả sử rằng những nguyên nhân từ chế độ ăn đã được loại trừ, sự kết hợp điều trị bằng thuốc ức chế ACE hoặc ARB, cùng với liều thấp của thuốc lợi tiểu giữ Kali, có thể được cân nhắc trong việc điều chỉnh hạ kali máu cũng như là giảm protein niệu.

Liệu pháp dược lý mới cho việc quản lý tăng kali máu đại diện là hai loại thuốc mới làm giảm kali ở những bệnh nhân bị bệnh thận. Hai loại thuốc, patiromer và Natri zirconium cyclosilicate, là chất trao đổi ion cho kết quả tốt trong việc điều trị tăng kali máu ở những bệnh nhân CKD mà không biểu hiện những tác dụng phụ nghiêm trọng.

**Thuốc lợi tiểu**

Quá tải thể tích thường là dấu hiệu ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Do đó, những thuốc lợi tiểu là mấu chốt trong việc quản lý CKD, Thiazid và đặc biệt là những thuốc lợi tiểu tương tự thiazid, ví dụ như chlorthalidone và indapamine, được ưu tiên hơn trên cơ sở thời gian bán thải kéo dài của chúng. Thuốc lợi tiểu thiazid có thể kích thích hệ RAAS và sự kết hợp với thuốc ức chế ACE hoặc ARBs có thể thích hợp dẫn đến một hiệu quả bổ sung. Những thuốc này trở nên kém hiệu quả hơn khi GFR giảm xuống thấp hơn 30 mL/phút/1.73 m2. Mặt khác thuốc lợi tiểu quai cho thấy hiệu quả nội tại cao hơn sơ thiazid ở những bệnh nhân suy thận nặng. Thiazid không nên được sử dụng ở những bệnh nhân có tiền sử bị bệnh gút.

**Thuốc chẹn kênh Canxi**

Thuốc chẹn kênh Canxi (CCBs) là thuốc hạ áp rất hiệu quả ở những bệnh nhân bệnh thận. Những ảnh hưởng khác nhau đối với protein niệu trong nhóm CCBs đã được quan sát thấy ngoài tác dụng hạ huyết áp của chúng bởi vì những ảnh hưởng đến tính thấm của cầu thận. Thuốc CCBs không thuộc nhóm dihydropyridine, verapamil và diltiazem, làm giảm protein niệu một cách liên tục ổn định và cũng làm chậm lại sự suy giảm chức năng của thận ở những bệnh nhân CKD có protein niệu. CCBs thuộc nhóm dihydropyridine chỉ khi sử dụng kết hợp với thuốc chẹn RAAS, có thể giảm protein niệu ở những bệnh nhân bệnh thận có protein niệu tiến triển. Điều thú vị là, manidipine , được so sánh với amlodipine mặc dù tác dụng giảm huyết áp tương tự nhau, giảm áp lực nội cầu thận và do đó giảm albumin niệu đến một mức lớn hơn so với amlopidine

Ở những bệnh nhân với CKD giai đoạn 3 đến 5D, CCBs có những tác động lên sự hạ huyết áp dài hạn, tử vong, suy tim, đột quỵ hoặc những biến cố mạch máu não và chức năng thận tương tự với thuốc chẹn RAAS. Hơn nữa, như đã đề cập, CCBS thuộc nhóm dihydropyridine không nên được sử dụng như đơn trị liệu trên những bệnh nhân CKD có protein niệu nhưng luôn kết hợp với thuốc chẹn RAAS. Amlopidine hoặc felodipine có thể được sử dụng nếu được yêu cầu trong điều trị cơn đau thắt ngực và suy tim ở những bệnh nhân CKD với phân suất tống máu được bảo tồn. Người ta đã đề cập rằng CCBs không thuộc nhóm dihydropyridine không nên được sử dụng ở những bệnh nhân CKD có suy tim kèm theo rối loạn chức năng tâm thu. Những thuốc này cũng làm tăng nguy cơ nhịp tim nhanh và block tim, do đó không nên sử dụng cùng với thuốc chẹn beta. Theo như kết quả của thử nghiệm Phòng tránh những biến cố tim mạch thông qua liệu pháp kết hợp ở những bệnh nhân sống chung với tăng huyết áp tâm thu (ACCOMPLISH), một chất đối kháng với canxi, amlopidine thay vì thuốc lợi tiểu thiazid, nên được coi là liệu pháp bổ sung với thuốc ức chế ACE, benazepril, bởi vì sự kết hợp này hiệu quả hơn trong việc ngăn ngừa kép creatinin huyết thanh và ESRD, mặc dù ít hiệu quả hơn trong việc ngăn ngừa protein niệu. Những lợi thế khả thi cần được ghi nhớ khi lựa chọn trong số các thuốc có thể để thêm vào việc điều trị hạ huyết áp

**Thuốc chẹn hệ thần kinh giao cảm**

**Thuốc chẹn Beta**

Thuốc chẹn Beta không phải là thuốc được sử dụng đầu tay trong việc điều trị tăng huyết áp đặc biệt ở những bệnh nhân trên 60 tuổi trừ khi bệnh nhân bị bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ hoặc suy tim. Những thuốc này đã chứng minh giúp làm giảm tử vong do tim mạch ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, trong khi tác dụng bảo vệ của chúng không được thiết lập. Thuốc chẹn Beta có thuộc tính giãn mạch như nebivolol và carvedilol thể hiện khả năng chuyển hóa chất tốt hơn bao gồm chuyển hóa lipid và độ nhạy với insulin so với các thuốc chẹn Beta truyền thống. Ngoài ra nebivolol gây giãn mạch do NO. Một số thuốc của nhóm này ví dụ như bisoprolol và metoprolol succinate được ưu tiên ở những bệnh nhân bị suy tim với giảm phân suất tống máu. Thuốc chẹn Beta không được khuyến cáo ở những bệnh nhân có nhịp tim chậm hoặc block tim độ 2 hoặc độ 3 và không nên kết hợp với thuốc CCB không thuộc nhóm dihydropyridine. Ngoài ra, điều quan trọng chỉ ra rằng nên tránh việc dừng đột ngột những thuốc này.

**Thuốc chủ vận Alpha-Adrenergic trung ương**

Thuốc chủ vận alpha-adrenergic được coi như liệu pháp dự phòng cuối cùng do những tác dụng ngoài ý đặc biệt là ở những người già. Những thuốc này cho thấy những tác dụng phụ phụ thuộc vào liều và khả năng dụng nạp kém của chúng. Lời giải thích rõ ràng nhất về công dụng của chúng là giảm thiểu sự gia tăng hoạt động giao cảm được quan sát thấy ở những bệnh nhân bệnh thận. Clonidine được sử dụng phổ biến nhất. Dừng đột ngột clonidine có thể gây ra tăng huyết áp phục hồi do đó clonidine phải được giảm một cách cẩn thận để tránh tăng huyết áp đột ngột. Những thuốc khác của nhóm này bao gồm guanfacine và methydopa, được sử dụng chủ yếu trong thai kỳ. Điều đáng đề cập đến là moxonidine là một liệu pháp bổ trợ hiệu quả khi kết hợp với những thuốc hạ áp khác. Trên thực tế, một sự cải thiện trong vấn đề chuyển hóa ở những bệnh nhân cao huyết áp có đái tháo đường hoặc sự dung nạp đường bị suy giảm đã được chỉ ra sau khi sử dụng moxonidine. Tuy nhiên, thuốc chủ vận alpha-adrenergic và thuốc chẹn beta kết hợp với nhau có thể gây ra nhịp tim chậm và nên tránh dùng.

**Thuốc chẹn alpha 1- adrenergic**

Các thuốc của nhóm này (doxazosin, prazosin, terazosin) được dự phòng như là dòng thuốc thứ năm ở bệnh nhân CKD. Vì tăng huyết áp và tăng sản lành tính tuyến tiền liệt thường cùng tồn tại ở khoảng 30% ở những người đàn ông trưởng thành, thuốc chẹn alpha có thể được sử dụng như liệu pháp thêm vào ở những bệnh nhân huyết áp cao có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Những thuốc này không làm chậm tiến triển của bệnh thận hoặc cải thiện protein niệu ở những bệnh nhân đái tháo đường. Thử nghiệm điều trị đển ngăn ngừa nhồi máu cơ tim (ALLHAT), tỷ lên suy tim sung huyết cao hơn gấp 2 lần được ghi nhận ở nhóm người dùng doxazosin so với những người nhận chlorthalidone.

**Những thuốc giãn mạch trực tiếp**

Thuốc giãn mạch trực tiếp, minoxidil hoặc hydralazine, được sử dụng để điều trị cùng với những thuốc chính khác đã thất bại. Hydralazine đôi khi được kê đơn để hạ huyết áp cấp tính ở bệnh nhân nhập viện. Một số tác dụng bất lợi liên quan đến hydralazine được ghi lại trong y văn, bao gồm phản xạ nhịp tim nhanh, thiếu máu tan máu, viêm mạch, viêm cầu thận và một hội chứng giống Lupus. Minoxidil như một thuốc hạ áp dự phòng vẫn có chỉ dẫn thích hợp trong phân nhóm cụ thể những bệnh nhân CKD. Nó còn liên quan đến chứng rậm lông và có thể gây nên tràn dịch màng ngoài tim. Bởi vì những thuốc này liên quan đến giữ muối và nước, một sự kết hợp với thuốc chẹn beta-adrenergic và/hoặc thuốc lợi tiểu nên được khuyến cáo và bệnh nhân nên luôn theo dõi chặt chẽ trọng lượng cơ thể họ. Liệu pháp hạ áp cùng với những thuốc giãn mạch trực tiếp chưa chứng minh được kết quả cải thiện lên thận.

**Kết luận**

Tỷ lệ tăng huyết áp đang tăng dần khi chức năng thận bị suy giảm. Ở những bệnh nhân CKD, mục tiêu huyết áp nghiêm ngặt <130/80 được khuyến cáo. Sử dụng HBPM và ABPM 24h có thể cung cấp những dấu hiệu của sự tăng huyết áp áo choàng trắng, tăng huyết áp mặt nạ, và biến thiên huyết áp để dự đoán chính xác những biến cố tim mạch. Ở những bệnh nhân có CKD và albumin niệu > 300 mg/g, thuốc ức chế men chuyển ACE nên là những thuốc được lựa chọn đầu tiên trong khi ARBs nên được sử dụng nếu như thuốc ức chế ACE không được dung nạp tốt. CCB nên được xem xét như một liệu pháp bổ sung với thuốc chẹn RAAS. Non-dihydropyridin và manidipine có thể làm giảm áp lực nội cầu thận và do đó giảm albumin niệu. Chlorthalidone và indapamide được ưu tiên trên cơ sở thời gian bán thải kéo dài của chúng, trong khi thuốc lợi tiểu quai cần được cân nhắc khi GFR giảm xuống dưới 30 mL/phút/1.73 m2. Thuốc chẹn Beta nên được ưu tiên ở những bệnh nhân có nhồi máu cơ tim hoặc suy tim. Thuốc chủ vận alpha-adredergic trung ương , thuốc chẹn alpha-adrenergic, và thuốc giãn mạch trực tiếp được coi như là thuốc hạ áp dự phòng ở những nhóm cụ thể của những bệnh nhân CKD khi những thuốc chính bị chống chỉ định và huyết áp không được kiểm soát một cách đầy đủ

**Những đóng góp của các tác giả** Tất cả các tác giả đã đóng góp vào việc viết bản thảo

**Những tuân thủ các tiêu chuẩn trung thực**

**Xung đột lợi ích** Những tác giả tuyên bố rằng không có những xung đột lợi ích nào liên quan đến bản thảo này

**Quyền con người và hành động và cho phép thông báo** bài viết này không chứa bất kỳ nghiên cứu nào với đối tượng động vật và con người được thực hiện bởi bất kỳ tác giả nào

**Nguồn**

Các bài báo được quan tâm đặc biệt, được xuất bản gần đây, được đánh dấu là

\* Tầm quan trọng

\*\* Tầm quan trọng lớn

# 2. Tài liệu tham khảo

**Sách Những tác nhân chống lại cao huyết áp: Cơ chế hoạt động của thuốc**

Tác giả: Rigas G. Kalaitzidis và Moses S. Elisaf