

# CÁC RỐI LOẠN & BỆNH TIM-MẠCH TRONG BỆNH THẬN

PHẠM VĂN BÙI

<b>1.XƠ VỮA VÀ XƠ CỨNG ĐỘNG MẠCH TRONG SUY THẬN MÃN.....</b>	<b>532</b>	<b>3.1. Chẩn đoán rối loạn chức năng thất trái ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.....</b>	<b>570</b>
1.1. Chức năng của động mạch.....	532	3.2. Dây thất trái.....	571
1.1.1. Chức năng dẫn máu của động mạch:.....	532	3.2.1. Chẩn đoán:.....	571
1.1.2. Chức năng đệm:.....	533	3.2.2. Những yếu tố nguy cơ:.....	572
1.2. Xơ vữa của động mạch trong suy thận mãn.....	534	3.2.3. Hậu quả của dây thất trái:.....	572
1.2.1. Xuất độ và sự tiến triển của xơ vữa thành mạch máu trong bệnh nhân suy thận mãn:.....	534	3.2.4. Xử trí:.....	572
1.2.2. Các yếu tố nguy cơ trong sinh bệnh học của xơ vữa mạch máu ở bệnh nhân suy thận mãn: ..	535	3.3. Rối loạn chức năng tâm thu thất trái.....	573
1.2.3. Những cơ chế đối kháng xơ vữa:.....	541	3.4. Suy tim ứ huyết.....	574
1.3. Xơ cứng động mạch trong suy thận mãn.....	542	3.4.1. Xuất độ:.....	574
1.3.1. Những yếu tố huyết động lực trong tái cấu trúc động mạch trong suy thận mãn:.....	542	3.4.2. Yếu tố nguy cơ:.....	574
1.3.2. Những hậu quả của xơ cứng thành mạch ở ESRD:.....	543	3.4.3. Hậu quả lâm sàng:.....	574
<b>2.CAO HUYẾT ÁP Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MÃN</b>	<b>545</b>	3.4.4. Xử trí:.....	575
2.1. Sinh bệnh học.....	546	3.5. Loạn nhịp tim (LNT).....	576
2.1.1. Vai trò của tình trạng muối và nước trong cơ thể.....	546	3.6. Tụt huyết áp liên quan với chạy thận nhân tạo.....	576
2.1.2. Vai trò của hệ thống renin-angiotensin:.....	549	<b>4.BỆNH MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MÃN</b>	<b>577</b>
2.1.3. Vai trò của hệ thần kinh tự chủ:.....	549	4.1. Các hội chứng lâm sàng của bệnh thiếu máu cơ tim.....	578
2.1.4. Vai trò của lớp nội mạch thành mạch: ..	550	4.1.1. Bệnh thiếu máu cơ tim có triệu chứng:..	578
2.1.5. Vai trò của ion hóa trị 2 và hormone cận giáp: ..	554	4.1.2. Thiếu máu cơ tim im lặng:.....	579
2.2. Bệnh cảnh lâm sàng của cao huyết áp.....	555	4.2. Chẩn đoán.....	582
2.3. Điều trị.....	556	4.2.1. Điện tim khi nghỉ và Holter ECG monitoring:.....	582
2.3.1. Thay đổi lối sống:.....	557	4.2.2. Các men:.....	582
2.3.2. Thuốc hạ áp:.....	559	4.2.3. Thử nghiệm vận động gắng sức:.....	583
2.3.3. Thuốc hạ áp thực sự:.....	561	4.2.4. Chụp mạch vành.....	585
2.4. Những vấn đề khi điều trị cao huyết áp cho bệnh nhân suy thận mãn.....	566	4.3. Xử trí bệnh thiếu máu cơ tim.....	586
2.4.1. Cao huyết áp kháng trị:.....	566	4.3.1. Thay đổi các yếu tố nguy cơ:.....	586
<b>3.RỐI LOẠN CHỨC NĂNG THẤT TRÁI Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MÃN.....</b>	<b>569</b>	4.3.2. Xử trí và phòng ngừa cơn đau thắt ngực:.....	588
		4.3.3. Xử trí can thiệp bệnh mạch vành do xơ vữa:.....	591
		<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO.....</b>	<b>593</b>

Theo Carl V. Leier và Harisios Boudoulas<sup>(\*)</sup> thận có thể được xem như là một bộ phận cấu thành của hệ tuần hoàn. Trong hệ thống hợp nhất này, chức năng, sự điều hòa và sự điều chỉnh của tim và hệ mạch máu liên quan chặt chẽ với những chức năng của thận. Rối loạn chức năng thận và suy thận ảnh hưởng không có lợi trên chức năng tim mạch và thường dẫn đến những rối loạn hay suy tim mạch và hậu quả là sẽ ảnh hưởng ngược lại, cản trở thêm chức năng thận. Suy, rối loạn chức năng bệnh tim mạch ngược lại có thể gây rối loạn chức năng thận, đôi khi đưa tới đỉnh điểm gây suy thận cấp hay mãn tính, khi đó lại gây ra những suy sụp hơn nữa tình trạng tim mạch. Từ nhiều năm các nhà lâm sàng đã nhận thấy rằng sự suy sụp của một trong các bộ phận cấu thành

(\*)Carl V. Leier, Harisios Boudoulas.Renal Disorders and Heart Disease, in Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 1997, 5th ed W. B. Saunders, p1914.

của hệ tim-thận (như suy thận) sẽ nhân rộng những khó khăn lớn lao trong việc xử trí sự suy sụp của bộ phận cấu thành khác (như là suy tim).

Phần này sẽ nói lên những rối loạn chức năng tim mạch chính thường gặp mà nguyên nhân là do các bệnh nguyên phát tại thận đặc biệt là suy thận.

## **1. XƠ VỮA VÀ XƠ CỨNG ĐỘNG MẠCH TRONG SUY THẬN MÃN**

### **1.1. Chức năng của động mạch.**

Chức năng động mạch không chỉ là một ống dẫn máu đơn thuần mà còn giữ vai trò “đệm” giúp biến đổi lượng máu tống xuất vào hệ động mạch không liên tục theo nhịp bóp của tâm thất thành một dòng liên tục (1). Hai chức năng dẫn máu và đệm của động mạch độc lập nhau vì sự biến đổi của các chức năng này có nguồn gốc và hậu quả khác nhau. Những rối loạn chức năng dẫn máu do hẹp lòng mạch sẽ ảnh hưởng đến sự tưới máu của các cơ quan và tổ chức ở hạ nguồn. Trong khi những rối loạn của chức năng đệm do xơ cứng thành động mạch có tác dụng tại hại trên tim ở thượng nguồn (1).

#### **1.1.1. Chức năng dẫn máu của động mạch:**

Hiệu quả của chức năng dẫn máu tùy thuộc vào độ rộng của động mạch và áp lực trung bình gần như không đổi dọc theo thân động mạch; ở tư thế nằm ngửa, áp lực trung bình từ động mạch chủ lên giảm đi khoảng 2-3mmHg khi đến các động mạch cẳng tay hay chân (1). Những biến đổi chức năng dẫn máu do hẹp hay tắc động mạch sẽ làm giảm lưu lượng máu và sẽ gây thiếu máu cục bộ hay nhồi máu các tổ chức ở hạ nguồn. Trong những điều kiện nghỉ ngơi cơ bản, chức năng dẫn máu vẫn được duy trì cho tới khi động mạch bị hẹp hơn 80% khẩu kính (1). Xơ vữa động mạch được đặc trưng bằng sự hiện diện của các mảng xơ vữa là nguyên nhân thông thường nhất gây rối loạn chức năng dẫn máu của động mạch. Xơ vữa chủ yếu là bệnh của lớp nội mạc, thường xảy ra ưu trội ở chỗ chia đôi của động mạch cổ chung, động mạch vành, động mạch thận, động mạch chủ dưới thận và động mạch đùi (1), lòng động mạch ngay sau chỗ hẹp và ngay trước vị trí bình thường thường bị dẫn lớn bù trừ (1). Các yếu tố nguy cơ và các cơ chế gây xơ vữa khá phức tạp gồm: hút thuốc, rối loạn lipid máu, bệnh tạo huyết khối, sự sản xuất các chất vận mạch và yếu tố tăng trưởng và các tác nhân trung gian của hiện tượng viêm. Ngoài những yếu tố thể dịch này, Hiện tượng xơ vữa còn tùy thuộc vào các yếu tố (3) cơ học như lực căng (Tensile stress) và những biến đổi lực xé (Shear stress) qua nhiều cơ chế như làm gia tăng tính thấm của nội mạc với các đại phân tử và hoạt hóa lớp nội mạc do các biến đổi của lực xé. Vai trò của các yếu tố cơ học (sức căng) được xác định do tỷ lệ bị xơ vữa cao của những người bị cao huyết áp với các mảng xơ vữa hiện diện ở những nơi có những rối loạn luồng máu. Vai trò của lực xé thể hiện qua tỷ lệ các mảng xơ vữa cao ở các lỗ phát sinh của động mạch, chỗ chia đôi, chỗ uốn cong (1)

### 1.1.2. Chức năng đệm:

Suốt trong kỳ tâm thu, khoảng 50% lượng máu tim tổng xuất được đẩy đi đến hệ tuần hoàn ngoại biên, 50% còn lại được giữ trong động mạch chủ và các nhánh động mạch lớn, làm dẫn các động mạch này và dự trữ một phần năng lượng để sử dụng trong kỳ tâm trương. Trong kỳ tâm trương, năng lượng dự trữ được cung cấp lại một cách thụ động cho động mạch chủ và đẩy lượng máu dự trữ tới các mạch máu ngoại biên. Hiện tượng này gọi là chức năng “Windkessel” biến đổi dòng chảy không liên tục trong các động mạch trung tâm thành một dòng chảy hầu như liên tục trong các tổ chức (1). Chức năng đệm này rất hiệu quả ở người trẻ và khỏe mạnh và chủ yếu tùy thuộc vào các đặc tính nhầy-đàn hồi (Viscoelastic) của thành động mạch được gọi là sự thư giãn (Compliance), độ căng dẫn được (Distensibility) hay độ cứng (ngược với độ căng dẫn) (1,2). Các đặc tính vật lý của thành động mạch sẽ xác định biên độ của các sóng áp lực, sự truyền và sự phản hồi của các sóng này dọc theo thân động mạch. Khi tim tổng xuất máu vào động mạch chủ sẽ sinh ra một sóng áp lực nguyên thủy truyền về phía trước tới các động mạch khác với một vận tốc có sẵn gọi là vận tốc sóng mạch (pulse wave velocity PWV) (1,2). PWV sẽ gia tăng theo độ cứng của thành động mạch và do đó sẽ tăng lên dần dần từ động mạch chủ lên tới các nơi ở xa hơn của thân động mạch. Sóng áp lực nguyên thủy sẽ bị phản hồi lại ở những nơi nào có sự bất liên tục về cấu trúc hay hình học của thân động mạch và tạo ra một sóng phản hồi di chuyển ngược từ nơi phản hồi ngoại vi về phía động mạch chủ lên (1). Sóng nguyên thủy và sóng phản hồi luôn luôn tác dụng cộng với nhau, quyết định biên độ và hình dáng của sóng chênh lệch giữa áp lực cực đại và cực tiểu đo được, sóng này tùy thuộc vào biên độ và giai đoạn tương quan (thời điểm gặp nhau) giữa các thành phần của chúng. Với một tiến trình tổng xuất máu của tâm thất đã có, biên độ và thời điểm gặp nhau của sóng nguyên thủy và sóng phản hồi tùy thuộc vào đặc tính nhầy-đàn hồi của thành động mạch (độ cứng của động mạch). Khi động mạch bị xơ cứng sẽ phối hợp với sự gia tăng áp lực tâm thu và tăng sự chênh lệch giữa áp lực cực đại và cực tiểu vừa trực tiếp do sự gia tăng biên độ của sóng áp lực vừa gián tiếp do sự gia tăng PWV và gây ra một sự dội ngược sớm của sóng phản hồi từ ngoại biên về động mạch chủ (1,2). Cơ chế trực tiếp là nguyên nhân gây tăng áp lực tâm thu và tăng sự chênh lệch giữa áp lực cực đại và cực tiểu trong toàn hệ động mạch vì thời điểm khác nhau của các sóng phản hồi (những vị trí phản hồi gần động mạch ngoại biên hơn là động mạch chủ). Cơ chế gián tiếp gây sự gia tăng ưu trội áp lực động mạch chủ và tâm thất trái ở cuối kỳ tâm thu với giá phải trả là sự giảm áp lực tâm thu trung bình (2). Hậu quả là có sự gia tăng áp lực thủy tĩnh tác động trên thất trái và sự giảm tưới máu của mạch vành cho vùng dưới nội tâm mạc suốt trong kỳ tâm trương (2,3).

Xơ cứng động mạch là nguyên nhân chính làm biến đổi chức năng đệm. Xơ cứng động mạch chủ yếu do sự thoái hóa của lớp giữa thành động mạch, hiện tượng thoái hóa này lan tỏa suốt từ động mạch chủ ngực tới các động mạch chính, gây ra sự giãn rộng, phì đại lan tỏa và cứng của

thành động mạch. Xơ cứng động mạch đôi khi được xem như là một hiện tượng lão hóa sinh lý và được tăng tốc (diễn tiến nhanh hơn) do cao huyết áp. Xơ cứng động mạch gây kết quả là làm dày lan tỏa với mô sợi và đàn hồi ở lớp nội mạc, sự tăng chất nền căn bản và collagen của lớp trung mạc, sự đứt đoạn của các lớp đàn hồi với xơ hóa và vôi hóa thứ phát lớp trung mạc. Những thay đổi này thấy rõ ở động mạch chủ và các mạch máu lớn hơn là các mạch máu ở chi (2).

Nhìn chung xơ vữa là một bệnh điển hình gây rối loạn chức năng dẫn máu trong khi xơ cứng động mạch không ảnh hưởng tới chức năng này. Tuy nhiên hai bệnh này thường hiện diện đồng thời và vì cả hai cùng tiến triển theo tuổi và có nhiều cơ chế sinh bệnh học giống nhau khiến cho sự phân biệt giữa hai bệnh này đôi khi khó khăn. Sự phát triển của các kỹ thuật siêu âm đã cho phép nhìn trực tiếp từng đoạn thành của các mạch máu nhỏ nên có thể đánh giá trực tiếp sự lan tỏa của các mảng xơ vữa và xác định hình học với đo đường kính động mạch và bề dày của lớp nội mạc ở những nơi không có mảng xơ vữa. Như vậy những đặc điểm của các tổn thương động mạch ở các vị trí của các mảng xơ vữa sẽ cung cấp những thông tin liên quan tới các yếu tố sinh bệnh khác hẳn với các yếu tố sinh bệnh ở vùng không có mảng xơ vữa.

## **1.2. Xơ vữa của động mạch trong suy thận mãn.**

### **1.2.1. Xuất độ và sự tiến triển của xơ vữa thành mạch máu trong bệnh nhân suy thận mãn:**

Xơ vữa thành mạch là nguyên nhân thông thường của các biến chứng nằm viện nơi bệnh nhân bị suy thận mãn. Mặc dầu có những tiến bộ đáng kể trong các kỹ thuật lọc máu, nhưng trong các nghiên cứu mới đây của ERA-EPTA)(4) các tỷ lệ mới mắc của xơ vữa mạch máu vẫn không giảm sút trong thập niên vừa qua. Theo nghiên cứu này, tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch ở các bệnh nhân lọc máu định kỳ được phân lớp thành nhiều dưới nhóm dựa theo tuổi, phái, nguồn gốc địa lý cao gấp 20 lần quần thể chung và tỷ lệ tử vong do tai biến mạch máu não gần hơn 10 lần. Như vậy, nguy cơ tương đối cao hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân tiểu đường không suy thận, nhóm này nguy cơ chỉ 3 lần hơn quần thể chung (5,6). Cần nhấn mạnh rằng, trong hầu hết các nghiên cứu về tử vong do tim mạch, không có sự phân biệt nào giữa những nguyên nhân do thiếu máu cục bộ và không thiếu máu cục bộ.

Linder và cs.(7) đưa ra giả thuyết hiện tượng xơ vữa thành mạch được tăng tốc ở bệnh nhân lọc máu định kỳ và giả thuyết này đã được nhiều nghiên cứu sau đó hỗ trợ. Ibels và cs.(8) nghiên cứu tử thi bệnh nhân lọc máu thấy rằng tỷ lệ bị xơ vữa ở thành động mạch cổ và đùi cao hơn so với những người cùng lứa tuổi nhưng không bị suy thận. Gần đây hơn, những phát hiện tương tự đã được báo cáo lại trong nghiên cứu Cohort với một số lớn bệnh nhân lớn ở Nhật. Với kỹ thuật siêu âm người ta thấy rằng có sự gia tăng bề dày lớp nội mạc ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ so với nhóm chứng khỏe mạnh cùng tuổi (9).

Tuy nhiên người ta chưa chắc chắn là hiện tượng xơ vữa thành mạch có thật sự diễn tiến hay không. Tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch cao không phải là bằng chứng của sự diễn tiến nhanh.

Nhiều bệnh nhân lọc máu đã có ít nhiều tổn thương mạch máu trước khi được điều trị. Những yếu tố nguy cơ hiện diện trong giai đoạn trước lọc máu có thể có tầm quan trọng chính yếu. Hơn nữa những bệnh nhân này thường có những yếu tố nguy cơ khác đồng hiện diện như cao huyết áp, rối loạn lipid máu, không dung nạp đường, và hút thuốc.

### **1.2.2. Các yếu tố nguy cơ trong sinh bệnh học của xơ vữa mạch máu ở bệnh nhân suy thận mãn:**

#### **1.2.2.1. Yếu tố vật lý**

##### **1.2.2.1.a. Lực căng thành mạch (*Tensile stress*) – cao huyết áp.**

Bằng chứng của sự gia tăng lực căng thành mạch giữ một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của xơ vữa thành mạch là từ các nghiên cứu thấy rằng các mảng xơ vữa thực sự khu trú ở các động mạch của cơ thể có lực căng cao; tần suất của mảng xơ vữa tăng lên ở những bệnh nhân có cao huyết áp động mạch; trong hẹp eo động mạch chủ xơ vữa thành mạch thường diễn tiến ở các động mạch thuộc phần trên của cơ thể do huyết áp ở các nơi này cao hơn, trong khi xơ vữa giảm ở các động mạch thuộc phần dưới của cơ thể vì huyết áp ở các nơi này thấp hơn, và sự phát triển của xơ vữa thành mạch ở các đoạn tĩnh mạch ghép tự thân có thể phòng ngừa được trong thực nghiệm nhờ lớp bảo vệ cứng chắc bên ngoài đối kháng lại sự gia tăng áp lực xuyên thành của mảnh ghép (10). Nhưng người ta không biết bằng cách nào sự gia tăng lực căng lại tạo tiền đề cho sự xơ vữa thành mạch, dường như là lực căng làm tăng tính thấm nội mạc với các đại phân tử, từ đó hoạt hóa trực tiếp các kênh ion nhạy cảm với lực.

Cao huyết áp là một biến chứng thường gặp của bệnh thận mãn tính xảy ra trong 80% các trường hợp bệnh thận giai đoạn cuối trước khi được lọc máu. Sau khi đã được lọc máu, cao huyết áp vẫn tiếp tục tồn tại ở một số lớn bệnh nhân, đặc biệt là sự giảm thấp huyết áp về đêm thường không có (11). Sự phối hợp giữa cao huyết áp và những thay đổi thành mạch gây ra tắc mạch thường thấy ở những bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ (5,12) và sự kiểm soát chặt chẽ huyết áp ở giai đoạn mới bị suy thận sẽ làm giảm đáng kể tỷ lệ thiếu máu cơ tim sau khi bắt đầu điều trị bằng lọc máu (13). Các nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học cho thấy tần suất mới mắc cao của cao huyết áp tâm thu đơn độc ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (4,14-16). Cao huyết áp tâm thu phối hợp với tăng chênh lệch áp lực cực đại - áp lực cực tiểu do xơ cứng động mạch. Cần ghi nhận rằng, trong nhiều nghiên cứu dịch tễ học, sự gia tăng chênh lệch áp lực cực đại - áp lực cực tiểu là yếu tố tiên lượng độc lập và có ý nghĩa của nhồi máu cơ tim và tử vong do bệnh mạch vành (17).

##### **1.2.2.1.b. Lực xé và những biến đổi của dòng máu.**

Những thay đổi của lực xé có thể giữ vai trò trong sinh bệnh học của xơ vữa thành mạch, nhưng có nhiều tranh cãi là lực xé cao hay thấp sẽ ảnh hưởng đến sự phát triển của các sang thương xơ vữa. Fry (8) đã chứng minh rằng sự gia tăng vận tốc của dòng máu và lực xé thành mạch sẽ làm tăng tính thấm của lớp nội mạc với các đại phân tử, từ đó làm xói mòn lớp nội mạc và có thể gây

tổn thương thành mạch. Ngược lại, Caro và Nerem gợi ý rằng lực xé thấp có thể có ảnh hưởng ngược lại với khối lượng chuyên chở các lipid xuyên qua lớp nội mạc phù hợp với sự phát triển các mảng xơ vữa ở nơi có lực xé thấp như chỗ chia của động mạch. Vận tốc dòng máu thấp hơn và lực xé thấp hơn gây kết quả là các phân tử lưu trú lâu hơn trong lớp đệm giữa máu và thành mạch giúp cho sự tương tác giữa máu và yếu tố gây xơ vữa lớn hơn, cũng như giúp cho sự khuếch tán của lipid và các đại phân tử xuyên qua nội mạc dễ dàng hơn. Vai trò của những biến đổi lực xé trong sự phát triển xơ vữa thành mạch ở bệnh nhân suy thận mãn không được nghiên cứu chuyên biệt chính là do khó khăn trong việc đo lường lực xé ở người.

#### **1.2.2.2. Yếu tố chuyển hóa và thể dịch:**

##### **1.2.2.2.a. Rối loạn chuyển hóa lipid:**

Hội chứng tăng urée huyết có những rối loạn đặc trưng trong định tính và định lượng chuyển hóa lipoprotein. Kết quả của các rối loạn này là góp phần vào sinh bệnh học của xơ vữa thành mạch trong suy thận mãn (18)

Những bất thường quan trọng nhất là:

- Sự gia tăng Triglycerides, IDL, VLDL giàu cholesterol và apolipoprotein (APO) và lipoprotein chứa apoB gồm những thể lipoprotein B giàu cholesterol (LP-B) và những thể lipoprotein B giàu phức hợp triglycerides (LP-Bc).
- Sự giảm HDL cholesterol (đặc biệt là HDL 2), giảm tỷ lệ apo-AI/apo-CIII, apo-CII/apo CHI (18) đặc biệt quan trọng vì những bệnh nhân suy thận mãn với bệnh mạch máu có sự tăng cao đáng kể nồng độ apo CII trong các thể lipoprotein-B so với những bệnh nhân không có những tổn thương mạch máu (19).
- (LP-Bc) giàu triglycerides thoái hóa một phần đã được thấy kết hợp mạnh mẽ với sự phát triển xơ vữa các mạch máu vành nhỏ trong khi nồng độ của các LP-B giàu cholesterol phối hợp với những tổn thương mạch vành lớn (20,21)
- Thêm vào đó, có những rối loạn sâu sắc trong động lực chuyên chở cholesterol gồm giảm tỷ lệ chuyên chở cholesterol trong huyết thanh từ HDL tới VLDL và LDL (21) và sự ức chế sự chuyên chở ngược cholesterol từ các tế bào ngoại biên vào hệ tuần hoàn. Nhiều yếu tố liên quan trong các tác động này như sự giảm hoạt men LCAT (20) và sự tích lũy chất ức chế protein chuyển tải cholesterol ester hóa (CETP) (20). Sự giảm số lượng các thụ thể LDL trên bề mặt tế bào có lẽ cũng góp phần vào bất thường chuyển hóa lipoprotein(19).
- Hơn nữa gần đây, nhiều thay đổi định tính của lipoprotein đã được ghi nhận gồm oxide hóa, carbonylation ... (22,23)
- LDL oxide hóa có thể được lấy dễ dàng ở bệnh nhân lọc máu hơn là người khỏe mạnh vì sự gia tăng biểu lộ các thụ thể Scavenger type I (24).

- Vai trò của lipoprotein giàu triglycerides như là yếu tố nguy cơ tim mạch thì đang còn bàn cãi. Tuy nhiên bệnh nhân chạy thận nhân tạo có bệnh mạch vành thường có sự tăng nồng độ triglycerides và giảm nồng độ HDL-cholesterol (24). Kết quả nghiên cứu của CLASS cho thấy sự tiến triển của thiếu máu cơ tim liên hệ với sự tăng lipoprotein giàu triglycerides trong hệ tuần hoàn (25). Tuy nhiên, tăng triglycerides máu với mức độ tương đối thấp thấy trong phần lớn bệnh nhân suy thận mãn chỉ tương ứng với sự gia tăng ít nguy cơ tim mạch so với quần thể chung không bị suy thận (25). Mặt khác có sự phối hợp giữa IDL, VLDL giàu cholesterol và độ trầm trọng của bệnh mạch vành (26). Thêm vào đó, VLDL giàu cholesterol ở bệnh nhân suy thận mãn có tiềm năng gây xơ vữa lớn hơn là VLDL ở người bình thường. Hơn nữa, những bệnh cảnh lâm sàng với sự tích lũy các thể lipoprotein còn sót lại (residuels) và IDL, như những chất thấy trong suy thận mãn biểu hiện sự gia tăng nguy cơ phát triển bệnh cơ tim do thiếu máu cục bộ. Gần đây, người ta thấy rằng những bệnh nhân lọc máu bị bệnh mạch máu có sự tăng triglycerides, cholesterol toàn phần và VLDL cholesterol so với bệnh nhân không có biểu hiện của bệnh mạch máu (26). Những bệnh nhân lọc máu tiểu đường type I và tiền sử có bệnh nhồi máu cơ tim có nồng độ huyết thanh cholesterol toàn phần và tỷ số LDL/HDL cao hơn một cách có ý nghĩa so với những bệnh nhân không có nhồi máu cơ tim (26).
- Trong một nghiên cứu gần đây ở Ý, bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ được làm siêu âm động mạch cổ, người ta thấy có sự phối hợp có ý nghĩa giữa bề dày của nội-trung mạc thành mạch và nồng độ LDL cholesterol huyết thanh (26).
- Nhiều nghiên cứu gần đây với số bệnh nhân khác nhau (27-29) đều cho thấy có sự tăng Lp(a) ở bệnh nhân suy thận mãn và sự tăng này hồi phục một phần sau khi được ghép thận thành công (29). Nghiên cứu khác cho thấy tăng nồng độ Lp(a) huyết thanh thường nhất ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo có albumin máu thấp tức bệnh nhân suy dinh dưỡng so với Lp(a) bình thường ở bệnh nhân lọc máu có albumin bình thường (30). Tuy nhiên, sự liên hệ phức tạp giữa nồng độ Lp(a) huyết thanh và sinh xơ vữa động mạch trong suy thận mãn chưa được xác định rõ rệt.

#### ***1.2.2.2.b. Rối loạn chuyển hóa đường:***

Bệnh nhân suy thận mãn bị nhiều bất thường trong chuyển hóa carbohydrat, kháng insulin là bệnh cảnh được biết từ lâu và có phần trách nhiệm trong sự hoạt hóa men lipoprotein lipase và sự tích lũy VLDL và IDL trong suy thận mãn. Sự đề kháng này thường được cải thiện nhờ chạy thận nhân tạo. Mặt khác, sự đưa đường vào cơ thể tăng do làm thảm phân phức mạc có thể có nguy cơ gây xơ vữa do gây các rối loạn lipid máu khác nhau như là sự tăng sản xuất VLDL với tăng triglycerides và giảm HDL cholesterol (30). Ghi nhận rằng, gần đây có một hội chứng được mô tả như là hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân cao huyết áp nguyên phát, đặc biệt ở những bệnh nhân

béo phì, dựa trên giả thuyết về sự tương quan giữa đề kháng insulin và tăng khuynh hướng bị xơ vữa mạch máu (31). Cường insulin gần đây được xem như là một yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh tim do thiếu máu cục bộ (32).

Bệnh nhân tiểu đường với suy thận tiến triển có tiên lượng về mạch máu rất xấu, có thể không những do nhiều bất thường chuyển hóa liên quan với tiểu đường mà còn do thương tổn tổ chức qua những thay đổi chậm nhưng không hồi phục của các phân tử ngoại tế bào do những biến đổi của sự tăng đường huyết gây ra. Các chất chứa các gốc oxy phản ứng có thể được thành lập quá mức ở bệnh nhân suy thận mãn, đặc biệt ở những điều kiện chạy thận nhân tạo góp phần vào sự tự oxy hóa.

#### ***1.2.2.2.c. Tăng homocystein máu:***

Suy thận mãn phối hợp với tăng homocystein máu trước cũng như sau khi bắt đầu lọc máu và tồn tại ngay cả sau khi ghép thận thành công. Homocystein có tác dụng độc hại trên nội mạc thành mạch thông qua sự diễn tiến LDL tự oxy hóa (32) hay thông qua cơ chế thuận lợi cho sự thành lập huyết khối mạch máu (33). Homocystein cũng kích thích sự tăng sản tế bào cơ trơn thành mạch thông qua sự cảm ứng với cyclin A; Tăng homocystein được xem như là một yếu tố nguy cơ mạch máu quan trọng trong quần thể chung .

Thiếu acid folic có thể là nguyên nhân chính gây tích lũy homocystein và khi chạy thận nhân tạo thì thiếu acid folic rất dễ xảy ra vì chất này dễ tan trong nước và dễ bị mất đi trong các chu kỳ chạy thận nhân tạo (34). Tuy nhiên theo các báo cáo gần đây, homocystein hiện diện trong huyết thanh dưới ba dạng: toàn phần, tự do và khử và chỉ dạng khử là được xem như yếu tố tiền sinh xơ vữa và người ta thấy rằng ở bệnh nhân lọc máu có sự phối hợp giữa homocystein toàn phần và bệnh tắc mạch (12). Có thể là trong suy thận homocystein khử được thành lập tăng lên và có thể được oxide hóa nhanh chóng, sau đó tác động tăng hoạt oxide hóa trong suy thận. Điều trị với những liều trên mức sinh lý acid folic, B6 và B2 có thể làm giảm hay ngay cả bình thường hóa homocystein huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu (35).

#### ***1.2.2.2.d. Hút thuốc:***

Có vai trò độc hại đã được biết và ở bệnh nhân suy thận mãn không có phương pháp nào bảo vệ người bệnh chống lại tác dụng độc hại của hút thuốc (9,36).

#### ***1.2.2.2.e. Những yếu tố nguy cơ khác:***

##### ***1.2.2.2.e.1. Rối loạn chuyển hóa calci và phosphore:***

Các sang thương xơ vữa bị biến chứng với vôi hóa thành mạch có lẽ xảy ra với xuất độ cao hơn ở người suy thận mãn so với bệnh nhân không suy thận. Sau khi nong thành mạch, tỷ lệ tắc mạch tái phát ở bệnh nhân lọc máu có thể lên đến 70% cao hơn nhiều so với những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ mạch máu khác như tiểu đường không suy thận (7). Sự vôi hóa các mảng xơ vữa có lẽ được tán trợ do sự gia tăng sản phẩm calcium-phosphate phối hợp với cường tuyến cận



giáp thứ phát hay bệnh lý vô năng của xương. Vôi hóa van động mạch chủ cũng có nguy cơ phát triển cao hơn (37). Gần đây, người ta thấy có sự tương quan có ý nghĩa giữa độ dày nội-trung mạc của động mạch cổ với nồng độ phosphate và PTH (9) huyết tương. Vôi hóa thành mạch còn có thể được tán trợ do sử dụng dài hạn vit D (38). Như vậy, kiểm soát thỏa đáng sự chuyển hóa calci và phosphate giữ vai trò chính không chỉ để ổn định tối ưu hệ khung sườn mà còn giảm nguy cơ đối với thành mạch.

#### ***1.2.2.2.e.2. Thiếu Vitamin E:***

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy vai trò của sự thiếu vit E đối với bệnh mạch vành trong quần thể chung (38,39). Vit E có tác dụng bảo vệ chống lại bệnh tim mạch qua nhiều cơ chế: những đặc tính chống lại oxide hóa giúp hạn chế sự oxide hóa lipoprotein (40), tác dụng ức chế sự dính vào thành mạch và sự kết dính tiểu cầu và ức chế sự dính vào tế bào nội mạc của các đơn bào (41), tác dụng chống sự tăng sản tế bào cơ trơn và tác dụng nội bào trên các đơn bào làm giảm khả năng sản xuất các gốc tự do và cytokins như IL-1 $\beta$  (42). Lọc máu dài hạn làm giảm vit E trong LDL, nguyên nhân chưa được biết rõ. Hiệu quả của vit E bảo vệ LDL trong tình trạng tăng urée huyết chống lại sự oxide hóa bị giảm, do vậy, có thể cần phải dùng vit E với liều tương đối cao để có được tác dụng bảo vệ này.

#### ***1.2.2.2.e.3. Các phức hợp vận mạch và phức hợp có nguồn gốc từ tiểu cầu và nội mạc:***

Thật ra rối loạn chức năng tiểu cầu và nội mạc thường là hậu quả tác động độc hại của nhiều yếu tố nguy cơ, còn chính chúng không phải là yếu tố nguy cơ. Thành mạch sản xuất nhiều chất co mạch và giãn mạch tại chỗ, một số có tác dụng tiền sinh xơ vữa như là endothelin, một số khác có tác động kháng xơ vữa như prostacyclin và nitric oxide (NO hay EDRF). Nồng độ endothelin trong huyết thanh tăng ở bệnh nhân suy thận trước cũng như sau lọc máu (43). Sự sản xuất prostacyclin từ thành mạch tăng trong khi sự tổng hợp thromboxan do tiểu cầu bị giảm trong suy thận mãn (44). Sự tăng tổng hợp và hoạt tính của NO synthetase làm tăng sự sản xuất NO xảy ra khi chạy thận nhân tạo sử dụng màng lọc làm bằng cellulose và không xảy ra khi dùng màng lọc polymethylemethacrylate (45). Mặt khác, sự thành lập và ứ đọng chất dimethyl-L-arginine bất đối xứng, là chất ức chế cạnh tranh của NO synthetase có thể góp phần làm giảm sự sản xuất NO (46). Hơn nữa, NO cũng có thể bất hoạt nhanh hơn ở bệnh nhân lọc máu do sự sản xuất quá mức các gốc tự do (46). Tiến trình này đặc biệt rõ rệt ở bệnh nhân tiểu đường và có thể điều trị bằng các chất chống oxy hóa, vit C (47). Cần chú ý là bệnh nhân chạy thận nhân tạo có thể bị thiếu tương đối vit E. Nói chung, trong tình trạng urée huyết, sự quân bình sinh lý giữa các phức hợp vận mạch thành lập tại chỗ bị rối loạn.

Nhiều yếu tố khác phản ánh sự hoạt hóa và/hoặc rối loạn nội mạc thành mạch trong suy thận mãn phối hợp với những thay đổi của hệ thống đông máu như tăng nồng độ yếu tố von Willebrand,

những chất hoạt hóa plasminogen, thrombomodulin, fibrinogen, proconvertin và chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen loại 1 (36,49,50).

#### **1.2.2.2.e.4. Cytokines:**

Một số cytokines như interleukin-1 (IL-1) cũng có tác dụng tiền sinh xơ vữa (51). Sự quân bình sản xuất IL-12 và IL-10 có thể góp phần vào sự tổn thương tổ chức do xơ vữa thành mạch qua trung gian miễn dịch (51). Theo lý thuyết này, ở bệnh nhân suy thận sự tăng sản xuất các loại cytokines và đặc biệt là sự hoạt hóa các đơn bào và tiểu cầu khi máu tiếp xúc với các loại màng lọc không phù hợp sinh học có thể tán trợ cho sự xơ vữa mạch máu (6).

#### **1.2.2.2.e.5. Các yếu tố khác:**

Estrogen có tác động chống lại sự phát triển những thay đổi gây xơ vữa thành mạch có lẽ không chỉ qua sự liên kết thuận lợi hơn của lipoprotein huyết tương mà còn qua sự ức chế oxide hóa LDL. Estrogens có lẽ tác động theo cách tương tự ở bệnh nhân suy thận, họ thường có thiếu estrogen tương đối.

Angiotensinogen và men chuyển (ACE) được xem như là hai yếu tố nguy cơ khác. Tuy nhiên, vai trò của các yếu tố này chưa được chứng minh trong suy thận mãn.

Thiếu vit B6 thường gặp ở bệnh nhân lọc máu cũng có thể tạo thuận lợi cho sự xuất hiện của xơ vữa thành mạch.

Sự tiến triển từ sang thương xơ vữa nặng tới tắc mạch liên quan với sự gắn kết của bạch cầu trung tính vào nội mạc. Bạch cầu trung tính vừa có tác dụng scavenger vừa có tác dụng làm tổn thương thông qua sự tăng biểu lộ các phân tử gắn kết gồm ICAM-1 và L-selectin. Ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo, L-selectin bạch cầu trung tính giảm trong các chu kỳ lọc máu với màng lọc cellulose, trong khi L-selectin huyết thanh tăng, có thể phối hợp với sự kết dính bạch cầu ở phổi và hoạt hóa bạch cầu trung tính (52). Những thay đổi từng lúc đó của chức năng bạch cầu trung tính có thể có liên quan với sự tiến triển của bệnh xơ vữa thành mạch.

Nhiễm siêu vi rất thường gặp ở bệnh nhân suy thận cũng có thể giữ vai trò, đặc biệt là loại cytomegalovirus (CMV) hay adenovirus, có thể gây sự tăng sinh các tế bào cơ trơn thứ phát do những thay đổi của sự chuyển hóa lipid, tổn thương miễn dịch hay ngăn cản sự sửa chữa những sang thương xơ vữa mạch máu (53,54). Trước khi tiếp xúc với CMV, nhiễm trùng gần đây tỏ ra là một yếu tố độc lập gây hẹp lại mạch vành sau khi ngưng hay cắt bỏ mảng xơ vữa. Sự dùng lâu ngày các thuốc ức chế miễn dịch như corticosteroids và cyclosporin cũng cần được xem xét, cả hai chất đều có thể sinh xơ vữa qua tác dụng âm tính trên sự chuyển hóa lipids nên làm tăng cholesterol toàn phần và triglycerides máu (54).

Cyclosporin cũng có thể làm tăng sự phát triển các sang thương xơ vữa qua tác dụng ức chế miễn dịch qua trung gian tế bào. Thêm vào đó, cyclosporin còn bị nghi ngờ có tác dụng kích thích Lp(a) (56).

Các thuốc lợi tiểu và hạ áp như thiazides và ức chế B theo lý thuyết cũng có thể sinh xơ vữa vì chúng thường làm tăng triglycerides và LDL-cholesterol và/hoặc giảm hoạt tính LDL. Tuy nhiên, tác dụng có lợi của chúng trên huyết áp được xem như là quan trọng hơn tác dụng hại của chúng qua những thay đổi nhỏ của sự chuyển hóa lipoprotein (57).

Sự sử dụng thường xuyên héparine trong chạy thận nhân tạo dẫn đến sự giảm trữ lượng 02 men chính làm tan mỡ là LPL và HTGL (58). Hơn nữa, héparine ngăn cản tác động của một enzyme khóa thứ ba trong sự chuyển hóa lipoprotein là LCAT do phóng thích quá mức các acid béo tự do. Sự sử dụng heparin phân tử thấp có thể phòng ngừa những tác dụng âm tính này (58)

### **1.2.3. Những cơ chế đối kháng xơ vữa:**

#### ***1.2.3.1. Những yếu tố phụ thuộc lọc máu và tình trạng urée huyết:***

- a. Như trên đã nói, sự tổng hợp ưu trội tại chỗ các phức hợp vận mạch và đối kháng xơ vữa như là prostacyclin và NO, theo lý thuyết, sẽ có tác dụng bảo vệ chống lại sự sinh xơ vữa. Tác dụng bảo vệ này còn do sự giảm phóng thích thromboxane và yếu tố phân bào PDGF do tiểu cầu(6).
- b. Thiếu máu được xem như có phần bảo vệ chống lại sự sinh xơ vữa vì thiếu máu ngăn cản sự tương tác của tiểu cầu với thành mạch, làm giảm sự kết dính tiểu cầu và vì vậy làm giảm nguy cơ sinh huyết khối. Tuy nhiên, thiếu máu lại phối hợp với bệnh tim thấy trên lâm sàng và siêu âm tim cũng như tỷ lệ tử vong chung (58).
- c. Nồng độ vit A thường tăng trong suy thận mãn (59). Vì đài chất thông thường nhất của vit A là B carotene và vì nhiều nghiên cứu dịch tễ học và ở động vật gợi ý rằng sự cung cấp B carotene sẽ phối hợp với sự giảm nguy cơ bệnh mạch vành (60) nên có thể suy luận rằng bệnh nhân suy thận mãn được bảo vệ tương đối nhờ nồng độ vit A huyết thanh tăng cao.
- d. Sự giảm chất hoạt động của vit D là calcitriol trong suy thận cũng có thể được xem như là điều kiện thuận lợi khác vì calcitriol là chất tiền sinh xơ vữa (6).

Điều trị suy thận mãn bằng các loại màng lọc có tính thấm và tương hợp sinh học cao, theo lý thuyết, có thể đối kháng sự sinh xơ vữa do ảnh hưởng có lợi trên sự chuyển hóa lipid thông qua sự cải thiện chức năng men LPL hay giảm apo-CIII (61).

#### ***1.2.3.2. Những yếu tố độc lập với suy thận:***

Hiện nay, nhiều tác giả cho rằng sử dụng rượu đặc biệt là rượu vang, đều đặn và vừa phải là biện pháp có lợi chống lại sự phát triển các sang thương xơ vữa (62), do một trong nhiều cơ chế vẫn còn giả thuyết là sự ức chế oxid hóa LDL nhờ các chất phenols chứa trong rượu vang hay do giảm sự kết dính tiểu cầu. Tuy nhiên, giảm nguy cơ bệnh mạch vành cũng được thấy khi tiêu thụ vừa phải các rượu bia khác. Giảm nguy cơ chỉ thấy ở người có LDL cholesterol cao nhưng không thấy ở người LDL cholesterol thấp hay bình thường (63)

### **1.3. Xơ cứng động mạch trong suy thận mãn.**

Hệ động mạch của những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối trải qua những tái cấu trúc tương tự như những thay đổi theo tuổi và được đặc trưng bởi sự dày và dẫn lan tỏa và cứng của động mạch chủ và các động mạch chính (9). Mặc dầu một phần các biến đổi động mạch ở bệnh thận giai đoạn cuối (End-Stage Renal Disease: ESRD) phối hợp với tiến trình lão hóa, có nhiều bệnh cảnh tái cấu trúc động mạch quan sát ở suy thận mãn khác với những bệnh cảnh của tiến trình lão hóa tự nhiên.

Tái cấu trúc là một tiến trình chủ động nhằm duy trì lực căng hay lực xé không đổi. Tái cấu trúc thường xảy ra nhằm đáp ứng với những thay đổi dài hạn trong các điều kiện huyết động lực (vật lý) trong sự tương tác với những yếu tố tăng trưởng được sản xuất tại chỗ, những chất vận mạch và những tác nhân viêm trung gian (64). Nội mạc giữ vai trò ưu trội trong tiến trình tái cấu trúc.

#### **1.3.1. Những yếu tố huyết động lực trong tái cấu trúc động mạch trong suy thận mãn:**

Thành động mạch và lớp nội mạc tiếp xúc với ảnh hưởng của các yếu tố cơ học như dòng chảy và áp lực. Những thay đổi của dòng máu và vận tốc dòng máu làm biến đổi lực xé trong khi những thay đổi áp lực máu làm biến đổi lực căng chu vi. Những lực cơ học làm biến đổi các đặc tính của thành động mạch dẫn đến những thay đổi cấp tính của chức năng hay mãn tính của cấu trúc để thích ứng (65,66).

##### **1.3.1.1. Những thay đổi động mạch phối hợp với những biến đổi dòng chảy.**

Những thay đổi cấp tính của dòng chảy và lực xé điều hòa đường kính động mạch thông qua hiện tượng dẫn mạch phụ thuộc dòng chảy. Lực xé tăng suốt trong sự gia tăng của dòng chảy sẽ gây ra sự dẫn rộng chức năng thích ứng của lòng mạch có tác dụng ngược lại để bình thường hóa lực nhờ sự sản xuất NO, prostacyclin và yếu tố tăng khử cực (67). Sự tăng mãn tính dòng chảy điều hòa sự tăng trưởng mạch máu bằng cách gây ra những thay đổi cấu trúc với sự tái tổ chức các thành phần tế bào và ngoài tế bào của thành mạch. Những nghiên cứu thực nghiệm cho thấy sự giảm dòng máu chảy sẽ làm đường kính động mạch và khối lượng lớp giữa thành mạch (trung mạc) nhỏ hơn trong khi sự tạo lỗ dò động-tĩnh mạch và sự gia tăng mãn tính dòng chảy sẽ làm dẫn động mạch (65,66). Ở bệnh nhân ESRD tác dụng tương tự của sự tăng mãn tính dòng chảy được quan sát ở động mạch của chi tạo lỗ dò (67). Mặt khác, trong ESRD, có những điều kiện như thiếu máu, lỗ dò động-tĩnh mạch, quá tải nước sẽ gây ra tình trạng quá tải thể tích /dòng chảy mãn tính phối hợp với sự gia tăng lưu lượng và vận tốc dòng chảy từng vùng và toàn thân tạo những điều kiện để tái cấu trúc động mạch toàn thân (64). Do đó, dường như là sự dẫn động mạch toàn thân ở người ESRD một phần là do quá tải thể tích và dòng chảy, cho nên khác với những thay đổi thấy trong lão hóa bình thường.

### **1.3.1.2. Những thay đổi động mạch phối hợp với sự tăng lực căng:**

Lực căng là một yếu tố quan trọng đối với cấu trúc mạch máu, sự tăng mãn tính lực căng như trong cao huyết áp gây phì đại mạch máu với sự tăng bề dày lớp nội-trung mạc và sự giảm đường kính lòng mạch gây kết quả là tăng tỷ lệ trung mạc/lòng mạch (68,69). Theo luật Laplace, sức căng thành mạch tỷ lệ thuận với bán kính và áp lực trong lòng động mạch và tỷ lệ nghịch với bề dày thành mạch, sự phì đại bù trừ với sự gia tăng áp lực máu hay bán kính nhằm duy trì stress bình thường. Khi so sánh với bệnh nhân không suy thận, bề dày lớp nội-trung mạc của các động mạch lớn tăng lên ở bệnh nhân ESRD (64). Giống như quần thể chung, ở ESRD, bề dày thành mạch gia tăng theo tuổi, lực căng và đường kính động mạch (64). Sự tăng bề dày thành mạch tỷ lệ với những thay đổi của đường kính, điều này là hậu quả logic của luật Laplace, theo đó sức căng thành mạch tỷ lệ thuận với bán kính động mạch, Song cũng theo luật này, khi áp lực máu tăng, và dù cho bán kính nào của động mạch, tỷ lệ thành mạch/lòng mạch phải tăng để bình thường hóa lực căng. Điều này được quan sát ở bệnh nhân không suy thận, trong đó tỷ lệ thành mạch/lòng mạch được ghi nhận là tăng theo áp lực trong lòng mạch (68,69) nhưng không thấy có ở bệnh nhân ESRD (64) lý do của sự khác biệt này chưa rõ. Có thể là các ống dẫn động mạch có khả năng hạn chế để đáp ứng thích hợp với sự quá tải tổng hợp của cả áp lực và dòng chảy. Điều này quan sát được ở động mạch quay được dùng để tạo lỗ dò động tĩnh mạch để chạy thận nhân tạo định kỳ (67). Dobrin, Littogoy và Endean đã chứng minh rằng những thay đổi của dòng chảy ảnh hưởng làm dày nội mạc, trong khi dày trung mạc đáp ứng với những thay đổi của lực căng thành mạch. Dày nội mạc xảy ra để đáp ứng với vận tốc dòng chảy thấp trong khi dày trung mạc xảy ra để đáp ứng với sự tăng áp lực thành mạch.

Trong ESRD sự tăng bề dày nội-trung mạc phối hợp với sự giảm tính căng dẫn (sự thư giãn) động mạch, tăng PWV và sự trở lại sớm của các sóng phản hồi (64). Tính căng giãn động mạch giảm khi áp lực máu tăng (1); sự giảm tính căng dẫn động mạch trực tiếp do phì đại thành động mạch và tăng thành phần đàn hồi khi so sánh với những người chứng cùng nhóm tuổi và huyết áp (64). Sự liên hệ khác biệt giữa phì đại và đặc tính đàn hồi nội tại ở bệnh nhân không suy thận với bệnh nhân suy thận mãn chỉ ra những sự khác biệt định tính về tiến trình phì đại thuận lợi cho những biến đổi đặc tính đàn hồi nội tại thấy trong thực nghiệm với sự dày lớp xơ - đàn hồi của nội mạc, hóa vôi lớp đàn hồi và sự lắng đọng chất căn bản (8).

### **1.3.2. Những hậu quả của xơ cứng thành mạch ở ESRD:**

Hậu quả quan trọng nhất của xơ cứng động mạch là làm tăng gánh thất trái trong kỳ tâm thu từ đó gây phì đại thất trái và biến đổi tưới máu vành với sự giảm dòng máu ở vùng dưới nội tâm mạc.

#### **1.3.2.1. Phì đại thất trái:**

Những yếu tố quan trọng liên quan tới sự tăng gánh áp lực gây phì đại thất trái là sự tăng áp lực đỉnh và áp lực cuối kỳ tâm thu trong động mạch chủ và các động mạch trung tâm. Áp lực ở

các nơi này tùy thuộc vào tính chất vật lý của động mạch tức là sự cứng và cường độ và thời gian của các sóng phản hồi (1,2).

Các nghiên cứu cũng cho thấy, phì đại thất trái ở bệnh nhân suy thận mãn liên quan với sự gia tăng áp lực mạch (pulsatile pressure) do sự cứng động mạch và sóng phản hồi (16,71). Đường kính thất trái và đường kính động mạch liên quan với nhau: một sự tương quan có ý nghĩa đã được quan sát giữa bề dày lớp nội-trung mạc động mạch cảnh chung và/hoặc diện tích cắt ngang lớp nội-trung mạc với bề dày thành thất trái và/hoặc khối lượng thất trái. Những sự liên quan này độc lập với các yếu tố khác như tuổi, diện tích cơ thể và phái (64). Hơn nữa, mức độ phì đại thất trái tỷ lệ trực tiếp với sự giảm độ thư giãn của động mạch và độc lập với mức độ của áp lực. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy thận mãn sự liên quan có ý nghĩa được quan sát giữa đường kính động mạch và đường kính thất trái trong kỳ tâm trương cũng gợi ý rằng có sự liên hệ trực tiếp giữa dẫn động mạch và phì đại thất trái, thật vậy, lực quán tính thì lớn hơn trong những động mạch dẫn rộng vì động mạch chứa nhiều máu hơn đòi hỏi tim phải tạo một lực (công) quá mức nhằm tổng máu chống lại những lực quán tính lớn hơn này trong kỳ tâm thu. Một hậu quả quan trọng của phì đại thất trái là làm giảm dự trữ của mạch vành và phì đại cơ trơn đã được biết từ lâu như là một yếu tố chính trong sinh bệnh học của thiếu máu cơ tim.

#### **1.3.2.2. Giảm tưới máu vành:**

Hiệu quả thứ hai quan trọng nhất của xơ cứng động mạch là làm tổn hại sự tưới máu vành. Những nghiên cứu trên chó cho thấy xơ cứng động mạch chủ trực tiếp làm giảm lưu lượng máu vùng dưới nội tâm mạc bất chấp có sự gia tăng lưu lượng máu trung bình của mạch vành và sự xơ cứng mãn tính động mạch chủ làm giảm sự tưới máu xuyên thành và làm nặng thêm thiếu máu cục bộ dưới nội tâm mạc (2).

Thiếu máu cơ tim và biến đổi tưới máu dưới nội tâm mạc thường thấy ở bệnh nhân suy thận mãn dù cho động mạch vành vẫn thông suốt không bị hẹp hay tắc nghẽn. Do sự giảm tính thư giãn và tăng PWV, các sóng phản hồi trở lại sớm hơn và tác động trên sóng nguyên thủy suốt trong kỳ tâm thu làm tăng áp lực động mạch chủ và động mạch cảnh chung và làm tăng áp lực đối với thất trái kỳ tâm thu, và tăng chỉ số sức căng-thời gian tâm thu, đây là chỉ số về nhu cầu máu và oxy của thất trái. Mặt khác, tác động sóng phản hồi trong kỳ tâm thu làm giảm áp lực trung bình và cuối kỳ tâm trương, làm giảm chỉ số sức căng-thời gian tâm trương, đây là chỉ số của khả năng tưới máu thất trái (1).

Bên cạnh vai trò cấu trúc và chức năng bất thường của động mạch chủ và các động mạch chính, những biến đổi này một phần còn do những bất thường hệ vi tuần hoàn trong cơ tim.

Ngoài ra cũng cần chú ý vai trò của thiếu máu trong sinh bệnh học của các rối loạn động mạch và các biểu lộ lâm sàng của chúng. Do góp phần vào sự duy trì sự quá tải thể tích và lưu lượng, thiếu máu là một yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của phì đại thất trái và những hậu quả của

nó (72). Thiếu máu làm tăng lượng máu tĩnh mạch hồi lưu và tăng tiền tải thất trái và do góp phần vào tái cấu trúc động mạch thiếu máu cũng làm tăng hậu tải thất trái (64). Mặt khác bản thân thiếu máu cũng gây biến đổi sự tương quan áp lực–lưu lượng (dòng chảy) và làm giảm dự trữ mạch vành. Thiếu máu luôn luôn có ở bệnh nhân suy thận mãn, mặc dầu tự thân nó không góp phần vào sự phát triển bệnh thiếu máu cơ tim nhưng giữ vai trò quan trọng trong sự xuất hiện các triệu chứng thiếu máu cơ tim dù cho có hay không có mảng xơ vữa. Điều này thường bị các nhà tim mạch đánh giá không đầy đủ hay bỏ qua. Sự sử dụng rHu-EPO đã cải thiện tiên lượng nói chung, làm thoái giảm phì đại cơ tim và thiếu máu cơ tim có thể được cải thiện (72).

Nói tóm lại các biến chứng tim mạch của bệnh nhân suy thận mãn có thể được mô tả chung theo hai cơ chế chính khác nhau đó là xơ cứng động mạch và xơ vữa động mạch. trong khi xơ vữa động mạch là bệnh làm rối loạn chức năng dẫn máu của động mạch thì xơ cứng động mạch lại không gây rối loạn này. Hầu hết các cơ chế và yếu tố nguy cơ khác nhau, nhưng xơ vữa và xơ cứng động mạch có thể chia xẻ một số những cơ chế và nguy cơ chung như cao huyết áp, rối loạn nội tiết và tùy thuộc vào yếu tố tăng trưởng.

## **2. CAO HUYẾT ÁP Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MÃN**

Sự kết hợp giữa cao huyết áp và bệnh thận mãn tính đã được nhận biết từ những nghiên cứu tiên phong của Richard Bright tại bệnh viện Guyton năm 1836.

Bệnh thận là nguyên nhân thường gặp nhất của cao huyết áp thứ phát và cao huyết áp là một bệnh cảnh quan trọng của bệnh thận và góp phần vào sự tiến triển của bệnh thận đến giai đoạn cuối (ESRD). Cao huyết áp xuất hiện trong 80% các trường hợp suy thận mãn giai đoạn cuối. Các số liệu thu thập được từ các hệ thống quản lý suy thận mãn giai đoạn cuối và các thống kê ẩn bản hàng năm của hệ thống dữ liệu bệnh thận Hoa Kỳ (United States Renal Data System and the National Forum of ESRD Networks) cho thấy ESRD do cao huyết áp gia tăng dần dần với số lượng ngày càng lớn trong chương trình chăm sóc y tế trong khi ESRD do các bệnh viêm cầu thận đang có khuynh hướng giảm xuống. Người ta cũng nhận thấy với liệu pháp kháng áp hiệu quả sẵn có từ ba thập niên qua đã và đang làm giảm xuất độ của đột quỵ và suy tim nhưng không làm giảm được tỷ lệ bệnh mới mắc của ESRD do cao huyết áp.

Một trong các bệnh cảnh thường gặp ở người chạy thận nhân tạo bị cao huyết áp là sự mất thay đổi về đêm của huyết áp với sự giảm thấp huyết áp trong đêm bị mất (2,3) có lẽ do rối loạn hệ thần kinh tự chủ hay do sự thay đổi tiến trình giấc ngủ. Đây không phải là vấn đề nhỏ (4) khi thấy rằng huyết áp thường được đo suốt trong ngày đôi khi gây ấn tượng sai lầm là đã được kiểm soát tốt.

Thận quan trọng trong hầu hết các hình thức của cao huyết áp vì:

- Những khiếm khuyết trong chức năng thận thì hầu như chắc chắn có liên quan trọng sinh bệnh học của cao huyết áp nguyên phát (5).

- Tổn thương thận thường xuất hiện trong diễn tiến của cao huyết áp nguyên phát. Ở Mỹ, cao huyết áp đứng hàng thứ hai ngay sau tiểu đường là nguyên nhân của bệnh thận giai đoạn cuối và là yếu tố gây tử vong quá mức cho người Mỹ da đen (6,7).
- Bệnh thận mãn tính là nguyên nhân thông thường nhất của cao huyết áp thứ phát, hiện diện trong 2-5% các cao huyết áp nói chung hay 50% cao huyết áp thứ phát (5).
- Cao huyết áp thường gặp ở tất cả các thể của bệnh chủ mô thận bẩm sinh hay mắc phải (8). Khi hiện diện, cao huyết áp hầu như luôn luôn làm diễn tiến nhanh sự mất chức năng thận (9), cho nên kiểm soát huyết áp ở những bệnh này có thể là biện pháp phòng ngừa quan trọng nhất có thể tạm thời làm ngưng diễn tiến của tổn thương thận.

Như vậy là rõ ràng là có một mức độ tổn thương thận nào đó thường gặp trong cao huyết áp và cao huyết áp là nguyên nhân của phần lớn suy thận (10). Thận vừa là nạn nhân vừa là kẻ gây cao huyết áp. Về phương diện lâm sàng, thường có một vòng luẩn quẩn: cao huyết áp gây tổn thương thận, khi thận bị tổn thương lại làm cao huyết áp nặng thêm. Vòng luẩn quẩn này có thể bị phá vỡ nhờ điều trị hạ áp sớm và hiệu quả, điều trị tốt các bệnh thận do tiểu đường (11) cũng như các nguyên nhân khác nhau của bệnh thận mãn tính (12,13,14).

## **2.1. Sinh bệnh học**

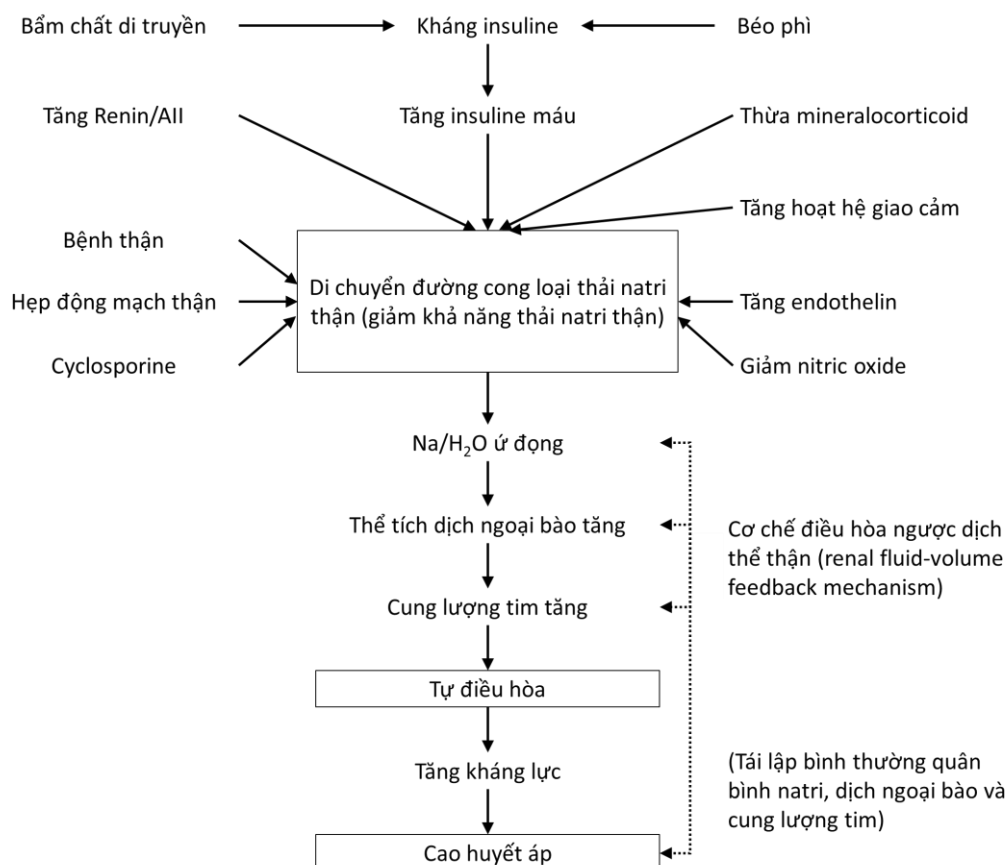
### **2.1.1. Vai trò của tình trạng muối và nước trong cơ thể**

Những thực nghiệm với thận tách biệt (1) chứng minh rằng mức độ bài tiết muối vào nước tiểu của thận tỷ lệ thuận với áp lực truyền đến động mạch thận và do sự thay đổi về áp lực thủy tĩnh quanh tiểu quản thận. Như vậy, sự gia tăng áp lực truyền làm gia tăng áp lực thủy tĩnh quanh ống thận và sẽ làm giảm khả năng tái hấp thu muối của ống thận tức làm gia tăng bài tiết muối vào nước tiểu.

Khảo sát vi thể trên chuột bạch cho thấy có sự liên hệ nghịch đảo giữa áp lực truyền đến thận và sự tái hấp thu muối của ống thận gần. Vấn đề tranh cãi là nếu sự gia tăng bài tiết muối do cơ chế áp lực hoạt động theo một chế độ bình thường khi bị cao huyết áp thì sẽ đưa đến hậu quả là giảm thể tích trầm trọng. Thực tế, hiện tượng này đã không xảy ra và cho thấy rằng trong mỗi tình trạng cao huyết áp, có sự di chuyển của đường cong thải natri do áp lực sao cho áp lực truyền đến thận phải cao hơn để đạt đến một mức độ đủ để gây sự thải natri. Xét theo khía cạnh này, sự di chuyển của đường cong thải natri do áp lực được xem là một phản ánh thực sự của một bất thường tiềm ẩn của thận hiện diện trong cao huyết áp nguyên phát và bất thường này đều có thực trong mọi hình thức của cao huyết áp thứ phát. Nếu có một khiếm khuyết nguyên phát của thận trong việc thải natri thì để tránh thảm họa do sự tồn tại của cân bằng natri dương tính với sự tích tụ dịch không kiểm soát được, một cơ chế bù trừ phải có để giúp tái lập lại quân bình muối. Những tiến trình bù trừ này giúp tái lập lại quân bình muối và thể tích dịch ngoại bào bình thường nhưng lại gây cao huyết áp trong tiến trình đó.



Giả thuyết của Guyton (1) cho rằng cơ chế quan trọng và cơ bản nhất quyết định sự kiểm soát huyết áp lâu dài là cơ chế điều hòa ngược dịch thể của thận. Theo cách nói đơn giản đây là cơ chế căn bản xuyên suốt mà thận điều hòa huyết áp bằng cách thay đổi sự bài tiết muối và nước của thận. Từ đó, kiểm soát thể tích tuần hoàn và cung lượng tim. Ngược lại những sự thay đổi của huyết áp sẽ ảnh hưởng trực tiếp lên sự bài tiết muối và nước của thận, giúp cho một cơ chế điều hòa ngược để kiểm soát thể tích dịch ngoại bào, cung lượng tim và huyết áp. Giả thuyết cho rằng những rối loạn của cơ chế điều hòa dịch thể của thận để kiểm soát huyết áp là nguyên nhân căn bản của tất cả các tình trạng cao huyết áp (Hình 20.1).



**Hình 20.1** Giả thuyết Guyton.

Sự phát triển cao huyết áp là một cơ chế bảo vệ, nó thúc đẩy thận đi vào giai đoạn thải natri do áp lực và lợi niệu. Từ đó, tái lập lại quân bình muối bình thường và đưa thể tích dịch ngoại bào trở lại bình thường. Cơ chế này giải thích tại sao một vấn đề tiềm ẩn trong loại thải natri, như trong trường hợp cao huyết áp nhạy cảm muối (salt-sensitive hypertension) được biểu hiện như là cao huyết áp do tăng kháng lực huyết mạch toàn thân mà không có biểu hiện rõ rệt của hiện tượng quá tải thể dịch. Bảo vệ cho giả thuyết này được tìm thấy trong mẫu thực nghiệm thú vật gây cao huyết áp do mineralocorticoides. Hall et al (1) đã so sánh huyết áp toàn thân và tác dụng thải natri do truyền aldosterone ở chó trong đó áp lực truyền đến thận được cho phép gia tăng hay duy trì ở một áp lực bình thường trong con thú còn nguyên, sự truyền liên tục aldosterone gây ra một thời kỳ ứ đọng muối và nước tạm thời với sự gia tăng nhẹ của huyết áp. Tuy nhiên sự ứ đọng muối chỉ kéo

dài vài ngày, sau đó là thoát khỏi tác dụng giữ muối của aldosterone và tái lập lại quân bình muối bình thường. Ngược lại khi áp lực động mạch thận được kiểm soát cố định suốt trong lúc truyền aldosterone thì không có thoát khỏi tác dụng của aldosterone và khi đó có sự ứ đọng muối và nước kèm theo là cao huyết áp nặng, phù, báng bụng và suy tim; nhưng khi không kiểm soát áp lực động mạch thận nữa mà cho phép nó gia tăng theo áp lực toàn thân tức khắc sẽ có sự thải natri, lợi niệu xảy ra với sự tái lập lại quân bình muối và sự giảm huyết áp. Những quan sát này soi sáng vai trò trung tâm của huyết áp trong sự điều hòa bài tiết muối và nước của thận.

Trong trường hợp cao huyết áp nguyên phát, bệnh thận nguyên phát, thừa mineralocorticoid hay kháng insuline với tăng insuline máu, sự khiếm khuyết trong khả năng nội tại loại thải natri của thận hiện diện khiến cơ chế quân bình muối ở tình trạng huyết áp bình thường bị cản trở. Lúc đầu sự cản trở trong loại thải natri dẫn đến sự gia tăng thể tích dịch ngoại bào và cung lượng tim. Tuy nhiên, tình trạng huyết động lực này chỉ tồn tại trong một thời gian ngắn. Cơ chế tự điều hòa tuần hoàn xảy ra để duy trì sự tưới máu bình thường tới các tổ chức và dẫn đến sự gia tăng kháng lực toàn cơ thể. Sự gia tăng kháng lực toàn cơ thể dẫn đến cao huyết áp. Với sự thải natri do tăng áp lực gây ra, cơ chế điều hòa ngược dịch thể của thận sẽ đưa quân bình muối, thể tích dịch ngoại bào và cung lượng tim trở về bình thường. Cao huyết áp toàn thân có thể khái niệm như là cơ chế bảo vệ cốt lõi giúp phòng ngừa quá tải thể dịch đe dọa tính mạng khi có sự giảm khả năng loại thải muối của thận. Quân bình muối bình thường và thể dịch được duy trì bình thường nhưng phải trả giá bằng cao huyết áp toàn thân (1).

Ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ, cao huyết áp do nhiều nguyên nhân nhưng sự quá tải thể tích dịch nội mạch là yếu tố sinh bệnh học chính vì khi lượng nước dư thừa được lấy ra khỏi cơ thể nhờ chạy thận nhân tạo thì huyết áp sẽ bình thường trong 50-60% trường hợp. Khi điều này không xảy ra, thì những cơ chế sinh học gây cao huyết áp khác cần được xem xét.

Cơ chế sự thừa muối dẫn đến cao huyết áp ở bệnh nhân suy thận mãn thì phức tạp. Cũng theo giả thuyết của Guyton (15) thừa natri dẫn đến gia tăng thể tích và cung lượng tim tiếp theo sau là sự gia tăng kháng lực ngoại vi toàn thể do cơ chế tự điều hòa cục bộ. Ở bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối có huyết áp bình thường, khuynh hướng tăng cung lượng tim được bù trừ đầy đủ nhờ sự giảm kháng lực mạch máu ngoại biên. Tuy nhiên, sự thích ứng bù trừ này không xảy ra ở người cao huyết áp (16). Theo một số nghiên cứu, sự kiện này có thể do sự tăng cao không tương xứng của angiotensin II liên quan với tình trạng dịch thể của cơ thể. Một giải thích khác là sự tăng gánh natri có thể làm gia tăng một chất giống ouabaine ức chế  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase của cơ trơn thành mạch (17), Boero và cs.(18) đo hoạt động bơm  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase của hồng cầu và kháng lực mạch máu ngoại biên cho 38 bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ ghi nhận rằng hoạt động của bơm ở người có cao huyết áp thấp hơn người có huyết áp bình thường. Trong nhóm cao huyết áp, có sự liên hệ nghịch đảo giữa hoạt động của  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase và kháng lực mạch máu ngoại biên. Hậu

quả của sự ức chế hoạt động bơm  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase là natri nội bào sẽ tăng lên, kèm theo song song là sự gia tăng calci của bào chất, dẫn đến sự kích thích trương lực thành mạch và gia tăng đáp ứng của thành mạch với các tác nhân co mạch. Sự tăng natri nội bào còn có thể làm phồng thành tiểu động mạch, làm hẹp lòng tiểu động mạch và làm gia tăng kháng lực mạch máu ngoại biên (19).

Sau vài tháng đầu lọc máu, tỷ lệ bệnh nhân cao huyết áp giảm đáng kể, từ lúc khởi đầu là 70-90% giảm xuống còn 20-40%. Ở những bệnh nhân vẫn còn cao huyết áp sự thừa muối nước chỉ giữ vai trò thứ yếu. Sự mất liên hệ giữa ion natri trao đổi được và/hoặc thể tích ngoại bào và huyết áp ở các bệnh nhân này bảo vệ cho khái niệm này (20-22).

Giảm khẩu phần muối cung cấp xuống còn 1g/ngày và điều chỉnh lượng nước nhập phù hợp với lượng nước tiểu và lượng nước mất không kiểm soát được khoảng 10ml/Kg/ngày giúp kiểm soát tình trạng nước của cơ thể

### **2.1.2. Vai trò của hệ thống renin-angiotensin:**

Vai trò của sự bài tiết renin quá mức liên quan với quân bình muối nước đã được nhận biết từ lâu như là yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học cao huyết áp nơi các bệnh nhân được chạy thận nhân tạo định kỳ (23,24). Những bệnh nhân có tình trạng gọi là cao huyết áp kháng trị với lọc máu (hay chạy thận nhân tạo) (dù rút tích cực muối-nước dư thừa nhờ thận nhân tạo, huyết áp vẫn không giảm) thường được xem cao huyết áp lệ thuộc renin (renin dependent hypertension) (25). Nhiều yếu tố hỗ trợ vai trò của hệ renin-angiotensin trong sinh bệnh học cao huyết áp ở bệnh nhân lọc máu định kỳ. Trước tiên, người ta có thể thấy ở những bệnh nhân này có sự liên hệ bất thường giữa natri trao đổi được hay thể tích máu và hoạt động renin huyết tương hoặc nồng độ angiotensin II của huyết tương. Điều này gợi ý rằng ngay cả nồng độ renin huyết tương bình thường trong một số trường hợp, vẫn có thể là cao đối với sự dư thừa natri hay gia tăng thể dịch. Thứ hai, sự liên quan trực tiếp giữa hoạt động renin huyết tương và huyết áp có thể thấy được ở bệnh nhân lọc máu dù cho điều này không được xác nhận bởi các tác giả khác. Thứ ba là huyết áp có thể được giảm một cách hữu hiệu trong hầu hết các bệnh nhân này nhờ dùng saralasin hay chất ức chế men chuyển (ACEIs). Cuối cùng cắt thận hai bên sẽ bình thường hóa huyết áp cho hầu hết các bệnh nhân này. Tuy nhiên sự bình thường hóa huyết áp sau cắt thận cũng có thể do những yếu tố khác như là những tín hiệu nhập từ tiểu động mạch đến của thận tới hệ thần kinh giao cảm trung ương đã bị loại bỏ.

### **2.1.3. Vai trò của hệ thần kinh tự chủ:**

Những nghiên cứu ở động vật cho thấy thận không chỉ là một bộ phận lọc phức tạp mà còn là cơ quan cảm giác được phân phối dày đặc bởi các sợi thần kinh cảm giác và thần kinh hướng tâm (afferent). Có hai loại thụ thể cảm giác và thần kinh hướng tâm chính ở thận. (a) thụ thể huyết áp đáp ứng với các thay đổi về lượng máu đến thận và áp lực trong thận (b) những thụ thể hóa học

thận (chemoreceptors) được kích thích do những chất chuyển hóa sinh ra trong tình trạng thiếu máu cục bộ hay các độc tố bị ứ đọng trong cơ thể do suy thận (26,27). Trong chuột, những thụ thể cảm nhận hóa học này được chia thêm thành hai loại R, và R dựa trên ngưỡng hoạt động và loại tác nhân gây kích thích (27). Sự hoạt hóa những thụ thể cảm ứng hóa học này thông qua các dây thần kinh hướng tâm của thận, có thể tạo ra sự tiếp nối với những nhân tích hợp của hệ thần kinh  $\Sigma$  hay hệ thần kinh trung ương. Trên động vật thực nghiệm, sự kích thích những dây thần kinh hướng tâm này hoặc bằng các chất chuyển hóa sinh ra trong tình trạng thiếu máu cục bộ như là adenosine hoặc bằng những độc tố của tình trạng suy thận mãn như urée sẽ gây phản xạ gia tăng hoạt động 2 và tăng huyết áp (28). Sự kích thích mãn tính những dây thần kinh hướng tâm này có thể dẫn đến tăng hoạt hệ  $\Sigma$  (giao cảm) và cao huyết áp.

Ở người, hoạt động của hệ thần kinh  $\Sigma$  trước kia chỉ được xác định bằng cách đo catecholamin huyết tương. Ở bệnh nhân suy thận mãn nồng độ norepinephrin thay đổi từ thấp (29,30) tới rất cao (31,32). Sự thay đổi này có lẽ liên quan với tác dụng phức tạp của tình trạng tăng urée máu trên sự điều hòa tiền nối (prejunction) của sự phóng thích norepinephrine và trên độ thanh thải catecholamin huyết tương (33,34) cũng như do phương pháp sử dụng để đo catecholamin huyết tương. Gần đây, Converse và cộng sự (35) dùng vi điện cực ghi nhận trực tiếp hoạt động điện thế giao cảm hậu hạch ở các sợi thần kinh trâm (peroneal) ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ có hay không có cắt thận hai bên thấy rằng tỷ lệ phóng thích luồng giao cảm ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo còn thận cao hơn nhiều ở bệnh nhân đã bị cắt thận hai bên hay lỗ chứng. Trong cả hai nhóm bệnh nhân suy thận mãn, nồng độ norepinephrine rất thay đổi và không có sự liên quan trực tiếp nào được quan sát giữa nồng độ epinephrine huyết tương và sự phóng thích luồng giao cảm của thần kinh trâm ở bệnh nhân bị cắt thận hai bên. Sự giảm luồng thần kinh  $\Sigma$  liên quan với kháng lực mạch máu vùng và huyết áp động mạch trung bình thấp hơn. Những phát hiện này hỗ trợ cho khái niệm là sự gia tăng những luồng thần kinh hướng tâm từ thận đến hệ thần kinh trung ương có thể có vai trò trong sinh bệnh học của cao huyết áp nơi bệnh nhân suy thận mãn.

Ngoài ra có thể có những cơ chế khác có trách nhiệm làm tăng hoạt động giao cảm nơi bệnh nhân suy thận mãn là giảm sự cảm ứng các thụ thể huyết áp (36), bất thường hoạt động phó  $\Sigma$  (37), gia tăng nồng độ calci nội bào (38) và gia tăng nồng độ beta-endorphin và beta-lipotronin huyết tương (39).

#### **2.1.4. Vai trò của lớp nội mạch thành mạch:**

Là một mặt đệm giữa máu tuần hoàn và các tế bào cơ trơn thành mạch. Tế bào nội mạc có nhiều chức năng *khóa* bao gồm:

- Tác dụng như hàng rào đầu tiên đối với các kháng nguyên lưu thông và tham gia một cách trực tiếp vào các phản ứng bảo vệ.

- Giữ vai trò chính trong cả ngăn cản và thúc đẩy sự hình thành cục máu đông thông qua sự tương tác với tiểu cầu, hệ thống tan sợi huyết và dòng thác tạo cục máu đông (clotting cascade).
- Thanh lọc khỏi máu những chất như epinephrin, serotonin.
- Hoạt hóa những chất peptides như angiotensine và bất hoạt những chất khác như bradykinin.
- Có thể có vai trò khóa trong sự thúc đẩy làm dày lên và xơ hóa thành mạch qua tác dụng phân bào.

Giữ vai trò chính trong điều hòa lưu lượng máu và kháng lực mạch máu tại chỗ.

Năm 1977, Moncada và cs (40) đã chứng minh rằng nội mạc là nguồn gốc chính của prostacycline. Năm 1980, Furchgott và cs (41) thấy rằng sự thư giãn động mạch do acetylcholine lệ thuộc vào nội mạc và được gây ra do sự sản sinh từ nội mạc một chất khuếch tán và chuyên chở được, chất này làm giãn các tế bào cơ trơn lúc đầu gọi là yếu tố dẫn cơ trơn nguồn gốc nội mạc (endothelium-derived relaxing factor-EDRF) và sau này được gọi là nitric oxyde (NO) (42-44)

Prostacycline ( $\text{PGI}_2$ ) được hoạt hóa bởi bradykinin và làm gia tăng AMP vòng trong các tế bào cơ trơn thành mạch và gây dẫn mạch. Nó cũng ức chế tiểu cầu dính vào thành mạch và có tác dụng tan cục máu đông và bảo vệ tế bào. Prostacycline và nitric oxyde có tác dụng hợp đồng chống kết dính tiểu cầu với nhau và vào thành mạch ngay cả ở những nồng độ dưới ngưỡng (45-47).

Một yếu tố tăng khử cực lệ thuộc nội mạc (endothelium-dependent hyperpolarization factor - EDHF) được Feketon và cs (48) khám phá năm 1988 trong động mạch đùi của chó có tác dụng làm giảm đáp ứng thành mạch với các nội tiết tố co mạch và được phóng thích từ nội mạc dưới tác dụng của acetylcholine. Hoạt động của EDHF bị giảm nhẹ do ouabain và chất ức chế bơm  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ . Cũng vào khoảng thời điểm này Yanagisawa và cs (49) đã phát hiện ra một peptide gồm 21 aminoacides gọi là endothelin(hay EDCF), đây là chất co mạch mạnh nhất được biết cho tới hiện nay. Có những yếu tố co mạch khác có nguồn gốc nội mạc cũng đang được nghiên cứu gồm  $\text{PGH}_2$  (50) và yếu tố tăng trưởng thượng bì (epidermal growth factor -EGF) là một chất gây phân bào cho tế bào cơ trơn invitro và làm co một mảnh thành động mạch. Các tế bào gian mô cầu thận biểu lộ các thụ thể với EGF, khiến EGF có thể điều hòa độ lọc cầu thận (51).

Nhiều nhà nghiên cứu cho thấy rằng những chất peptides vận mạch này có thể giữ vai trò trong các tình trạng bệnh lý như là cao huyết áp (52-54), những khả năng gồm có:

- Thay đổi quân bình giữa EDRF và EDCF gây kết quả là sự gia tăng kháng lực mạch máu toàn thân và tại thận làm cao huyết áp.
- Tổn thương nội mạc mạch máu do cao huyết áp có thể dẫn đến sự sản xuất bất thường các yếu tố vận mạch có nguồn gốc nội mạc (55).

- Nội mạc có thể ảnh hưởng tới huyết động học toàn thân bằng cách tiết ra những chất có ảnh hưởng trên các chất điều hòa **khóa** (key regulators) như endothelin kích thích sự phóng thích peptide thải natri có nguồn gốc nhĩ (atrial natriuretic peptide ANP).

#### **2.1.4.1. Các yếu tố co mạch có nguồn gốc nội mạc:**

Trong các yếu tố co mạch khác nhau đề cập ở trên, vai trò của endothelin trong cao huyết áp liên quan với lọc máu được chú trọng và nghiên cứu với nhiều bàn cãi.

Một cách tổng quát, ở người có 3 loại endothelin khác nhau gọi là ET<sub>1</sub>, ET<sub>2</sub>, ET<sub>3</sub> đều được tạo thành từ một tiền phân tử gọi là prepro-ET. Ba loại này biểu hiện khác nhau trên các tổ chức khác nhau. Chỉ ET<sub>1</sub> biểu hiện trên tế bào nội mạc của thành mạch nhưng nó cũng biểu hiện trên các tế bào không phải thành mạch khác nhau như não, thận, phổi và các tổ chức khác. ET<sub>2</sub>, ET<sub>3</sub> biểu hiện trong não, thận tuyến thượng thận và ruột. Có hai loại thụ thể của ET đã được nhận ra, một biểu hiện trên tế bào cơ trơn thành mạch gọi là thụ thể ET<sub>A</sub>, và thụ thể kia ET<sub>B</sub> thì có lẽ biểu hiện trên tế bào nội mạc và có trách nhiệm về sự phóng thích prostacyclin và nitric oxide (NO); thứ tự ái tính của thụ thể ET<sub>A</sub> là ET<sub>1</sub>>ET<sub>2</sub>>ET<sub>3</sub> (ái tính với ET-1 lớn hơn ET-3 khoảng 100 lần). Thụ thể ET<sub>B</sub> có ái tính bằng nhau với cả ba loại ET. ET-2 là chất co mạch mạnh nhất, tiếp theo là ET-1 rồi tới ET-3. ET-1 còn làm tăng tác dụng co mạch của các hormones khác như norepinephrin. Ngoài tác dụng làm co tế bào cơ trơn thành mạch, ET còn có tác động phân bào trên tế bào cơ trơn thành mạch, tế bào gian mô cầu thận và tế bào sợi. Nó cũng làm co những tế bào cơ trơn không phải thành mạch (khí quản, tử cung, ruột, bóng đái) và tác dụng trên tim (tăng nhịp tim, tăng sức co bóp và kích thích sự phóng thích ANP). ET phóng thích từ tế bào nội mạc được kích thích bởi cytokines, thrombin và các hormones vận mạch như epinephrine, angiotensine II và vasopressin. Ngoài ra, những kích thích vật lý như lực xé (shear stress) cũng kích thích sự sản xuất ET (56).

Bệnh nhân bị cao huyết áp với suy thận mãn có ET<sub>1</sub> huyết tương cao hơn là người có huyết áp bình thường (57,58). Suzuki và cs thấy rằng ET<sub>1</sub> và ET<sub>3</sub> tăng cao ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo(59), nguyên nhân có thể do tình trạng urê huyết cao hay do sự tiếp xúc của các tế bào với hệ tuần hoàn ngoài cơ thể trong lúc chạy thận nhân tạo(60). ET<sub>1</sub> và ET<sub>3</sub> tăng cao ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo cũng được Miyauchi và đồng nghiệp ghi nhận (61) nhưng chỉ ET<sub>1</sub> có liên quan với huyết áp. Hiện nay đã thấy có sự liên quan giữa nồng độ ET<sub>1</sub> và cao huyết áp nơi bệnh nhân chạy thận nhân tạo nhưng mối tương quan nhân quả chưa được thiết lập. Những nghiên cứu xa hơn với chất ức chế thụ thể ET<sub>1</sub> có thể cần thiết để chứng minh xem ET<sub>1</sub> có giữ vai trò nguyên nhân trong cao huyết áp của bệnh nhân suy thận mãn hay không.

#### **2.1.4.2. Các chất dẫn mạch có nguồn gốc nội mạc:**

Trong số các chất dẫn mạch được nhận diện ra cho tới nay, NO là chất lôi cuốn sự chú ý nhất. NO được thành lập từ L-arginine nhờ NO synthetase trong nội mạc thành mạch máu và có nhiều loại NO synthetase đã được nhận dạng. Loại phụ thuộc cytosolic calci/calmodulin phóng thích NO

trong một thời gian ngắn đáp ứng với các kích thích thụ thể hay vật lý. Loại độc lập với  $\text{Ca}^{++}$  được hoạt hóa nhờ cytokine trong đại thực bào, tế bào nội mạc và một số tế bào khác và chỉ có một vai trò đó là một phân tử độc tế bào đối với vi trùng xâm nhập hay tế bào bướu, ngoài ra có thể còn có nhiều loại NO synthetase khác chưa được nhận biết.

Ribiero và cs (62) cho thấy sự sử dụng chất Nitro-L-arginine (chất ức chế sự tổng hợp NO) cho chuột gây cao huyết áp, co mạch máu thận mạnh, giảm tưới máu thận cũng như giảm 30% độ lọc cầu thận, tăng 39% phân xuất lọc và tăng nồng độ renin huyết tương (có thể có một phần trách nhiệm trong việc gây co mạch mạnh). Khảo sát mô học thận cho thấy sự hẹp lòng mạch máu nhỏ lan tỏa, bế tắc mạch máu nhỏ từng vùng và cầu thận bị hoại tử dạng fibrin từng phần. Theo nghiên cứu của Vallance và cs (63) cao huyết áp nơi bệnh nhân suy thận mãn được lọc máu định kỳ có thể do ức chế sự tổng hợp NO vì sự gia tăng nồng độ của chất ức chế nội sinh là  $\text{N}^G$ ,  $\text{K}^G$ -dimethylarginine (asymmetrical dimethylarginine, ADMA).

#### **2.1.4.3. Vai trò của Erythropoietine:**

Sự xuất hiện của Erythropoietine tái tổ hợp (rHu- EPO) đã và đang cải tiến một cách cơ bản xử trí thiếu máu và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân bị suy thận mãn. Tuy nhiên, sự gia tăng hematocrite nhờ EPO có thể đưa đến nhiều phản ứng không mong muốn như làm nặng thêm cao huyết áp. Ở bệnh nhân bị suy thận mãn, sự kiểm soát huyết áp không tốt có thể thúc đẩy nhanh tiến triển của bệnh thận, trong khi đó ở bệnh nhân lọc máu, điều này sẽ khiến làm tăng nhu cầu sử dụng các thuốc hạ áp và làm tăng các tai biến nằm viện và tử vong do nguyên nhân tim mạch.

Sự tăng huyết áp suốt trong lúc sử dụng rHu- EPO thường xảy ra trong vòng 2-16 tuần mặc dầu một số bệnh nhân bị cao huyết áp nhiều tháng sau bắt đầu điều trị. Bệnh nhân có nguy cơ cao hơn bị cao huyết áp suốt trong lúc sử dụng rHu-EPO là những người bị thiếu máu nặng, thiếu máu được điều chỉnh quá nhanh, có cao huyết áp trước đó và có lẽ những người còn thận.

Những nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm xác nhận sự quan trọng của hematocrite trong sự điều hòa huyết động lực toàn thân ở thận (64,65). Thiếu máu sẽ gây tình trạng tăng động cần thiết để duy trì sự cung cấp oxy thích ứng cho các tổ chức ngoại biên. Tình trạng tăng động được đặc trưng bởi sự tăng cung lượng tim và sự giảm kháng lực mạch máu toàn thân. Khối lượng và đường kính cuối kỳ tâm trương thất trái cũng gia tăng để đáp ứng với tình trạng tăng động. Sự điều chỉnh tình trạng thiếu máu bằng rHu-EPO sẽ dẫn đến sự giảm cung lượng tim và sự gia tăng kháng lực mạch máu ngoại vi. Bệnh nhân sẽ bị cao huyết áp hay cao huyết áp nặng hơn nếu trước đó đã có; suốt trong lúc điều trị bằng rHu-EPO có thể có sự gia tăng quá mức kháng lực mạch máu ngoại biên đáp ứng với sự gia tăng hematocrite hay cung lượng tim không giảm cùng mức độ lúc bệnh nhân còn bình áp. Sự suy giảm của cơ tim để thích ứng với sự thay đổi này có thể là kết quả của sự giảm sự thư giãn (compliance) hay cản trở chức năng phản xạ áp lực (baroreflex function). Sự

gia tăng độ nhầy của máu trong lúc sử dụng rHu- EPO liên quan với sự gia tăng kháng lực của mạch máu ngoại vi nhưng không liên quan với sự thay đổi của huyết áp (66). Ở các bệnh nhân bị cao huyết áp nguyên phát sự tăng cao hematocrite dẫn đến sự tăng độ nhầy của máu (67) và kháng lực mạch máu ngoại vi; sự dẫn mao mạch ngoại vi thứ phát để phóng thích oxy tới các tổ chức tốt hơn cũng bị giảm (68). Sự gia tăng độ nhầy máu không chỉ làm tăng kháng lực mạch máu ngoại biên và giảm lưu lượng máu mà còn làm giảm thể tích huyết tương và như vậy lại làm tăng thêm độ nhầy của máu.

Sinh bệnh học của cao huyết áp do điều trị bằng rHu-EPO cũng có thể do đáp ứng với norepinephrine và angiotensine II (69). Nhưng vai trò cơ mạch trực tiếp của rHu-EPO trên tế bào cơ trơn còn bàn cãi.

Một số khảo sát gợi ý rằng rHu-EPO có thể ảnh hưởng đến sự hằng định của calci nội bào. Sự gia tăng calci tự do trong tế bào chất của tiểu cầu đã được thấy ở những người tình nguyện chích rHu- EPO (70).

Những khảo sát tiền khởi cho thấy rHu-EPO làm tăng  $ET_1$  ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo gợi ý vai trò của chất này trong sinh bệnh học cao huyết áp của các bệnh nhân này (71).

Ở người cũng như động vật, thiếu máu phối hợp theo tỷ lệ thuận với sự gia tăng của lưu lượng huyết tương tới thận lớn hơn là độ lọc cầu thận khiến cho phân xuất lọc có khuynh hướng giảm đi. Khảo sát vi thể cho thấy sự giảm cấp tính hematocrite từ 51% xuống còn 20% sẽ làm gia tăng cấp tính của lưu lượng huyết tương đến mao quản cầu thận ở chuột với tăng ít hơn của độ lọc cầu thận và như vậy có sự giảm phân xuất lọc. Kháng lực ở cả tiểu động mạch đến và đi đều giảm và gây sự giảm áp lực cầu thận (72). Ngoài tác dụng trực tiếp trên huyết động lực cầu thận, sự tăng hematocrite với hậu quả tăng độ nhầy của máu cũng điều hòa tính thấm chọn lọc của cầu thận với các đại phân tử và vì vậy có thể làm tăng đạm niệu (73). Điều này được chứng minh nhờ sự quan sát thấy cầu thận nở lớn, đạm niệu và dần dần bị xơ hóa ở bệnh nhân bị bệnh tim có tím da niêm và bệnh đa hồng cầu và tăng độ nhầy của máu (74).

### **2.1.5. Vai trò của ion hóa trị 2 và hormone cận giáp:**

Suy thận mãn thường phối hợp với cường tuyến cận giáp thứ phát dẫn đến sự tăng calci nội bào ( $[Ca^{++}]_i$ ) trong hầu hết các cơ quan đã được thử nghiệm gồm cơ tim và tiểu cầu lưu thông. Vì sự liên hệ giữa ( $[Ca^{++}]_i$ ) của tiểu cầu hay tế bào lympho và huyết áp đã được chứng minh trong cao huyết áp nguyên phát (75,76) thì có thể là sự gia tăng calci bào chất của các tế bào cơ trơn thành mạch gây ra do cường tuyến cận giáp thứ phát có thể góp phần vào cao huyết áp ở bệnh nhân suy thận mãn. Thêm vào đó, hiện không rõ với mức độ ức chế  $PTH^*$  nào bằng cách cho vitamin D có thể làm hạ thấp huyết áp.

---

\*PTH: Para Thyroid Hormone



Gần đây Rain và cs (77) nghiên cứu 36 bệnh nhân suy thận mãn, 10 trường hợp có PTH bình thường, 17 trường hợp có PTH cao và 09 trường hợp có PTH cao nhưng được điều trị với nifedipine. ( $[Ca^{++}]_i$ ) tiểu cầu cao hơn một cách đáng kể ở 17 bệnh nhân có PTH cao so với bệnh nhân có PTH bình thường. Thêm vào đó, có sự liên hệ có ý nghĩa giữa PTH huyết thanh và ( $[Ca^{++}]_i$ ) tiểu cầu, giữa ( $[Ca^{++}]_i$ ) tiểu cầu và huyết áp trung bình hay giữa PTH và huyết áp trung bình. Ở bệnh nhân có PTH cao điều trị bằng nifedipine, ( $[Ca^{++}]_i$ ) tiểu cầu không tăng. 09 bệnh nhân có cường tuyến cận giáp đã được khảo sát lại suốt trong lúc điều trị với alphacalcidol, một chất chuyển hóa của vit D, trong các bệnh nhân này, PTH, ( $[Ca^{++}]_i$ ) tiểu cầu và huyết áp trung bình tất cả đều giảm một cách có ý nghĩa. Những sự thay đổi huyết áp suốt trong lúc điều trị bằng alphacalcidol đều liên quan thuận với những thay đổi nồng độ PTH và ( $[Ca^{++}]_i$ ). Những nghiên cứu này gợi ý rằng nồng độ huyết thanh của PTH có thể có trách nhiệm về sự gia tăng  $Ca^{++}$  nội bào và tăng huyết áp ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân lọc máu đôi khi bị tăng calci máu do hậu quả của việc dùng quá nhiều vit D ngoại sinh, cung cấp calci bằng đường uống, bệnh mô hạt, đa u tủy hay cường tuyến cận giáp thứ phát nặng. Nơi những bệnh nhân này, tăng calci máu có thể hoặc làm nặng thêm hoặc gây cao huyết áp. Tăng calci máu còn có thể gây cao huyết áp khi có sự gia tăng nồng độ PTH huyết thanh do sự tăng kháng lực mạch máu toàn thân trong khi cung lượng tim thường không thay đổi (78).

## **2.2. Bệnh cảnh lâm sàng của cao huyết áp.**

Cao huyết áp thường được gọi một cách thích hợp là *kẻ giết người thầm lặng* vì bệnh thường tiến triển trong nhiều năm không triệu chứng cho tới khi các biến chứng tim mạch, thần kinh, thận đã phát triển (1).

Ở đây, chúng tôi chỉ nêu những ảnh hưởng của nó trên những cơ quan đích, tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại cũng giống như cao huyết áp ở bệnh nhân không suy thận. Các cơ quan đích bị ảnh hưởng của cao huyết áp là tim, mạch máu, hệ thần kinh trung ương, thận và mắt. Hầu hết các hậu quả của cao huyết áp là do tổn thương tiến triển thành mạch máu, cao huyết áp thúc đẩy nhanh hiện tượng xơ vữa thành mạch và làm nặng thêm các tác dụng có hại của tiểu đường, hút thuốc và tăng lipide máu lên động mạch chủ và các nhánh động mạch chính. Bệnh xơ vữa thành mạch là nguyên nhân của biến chứng nằm viện chính do nhồi máu cơ tim, nhồi máu não do mảng xơ vữa, bệnh mạch máu ngoại vi với đi tập tễnh từng hồi và bệnh thận do thiếu máu cục bộ hay do thuyên tắc bởi cholesterol.

Bệnh thận do cao huyết áp có thể là hậu quả của viêm mạch do cao huyết áp khi bị cao huyết áp ác tính hay do tổn thương thận âm i, với xơ hóa cầu thận do cao áp.

Cao huyết áp cũng là đồng yếu tố quan trọng trong sự tiến triển của các bệnh thận khác đặc biệt là bệnh thận do tiểu đường. Cao huyết áp cũng có thể gây nhồi máu não hay xuất huyết não. Phì đại thất trái và suy tim thường do rối loạn chức năng tâm trương đơn độc là kết quả của sự

tăng kháng lực ngoại vi (hậu tải) do cao huyết áp. Ở người có cao huyết áp, suy tim gặp nhiều hơn 6 lần so với người có huyết áp bình thường. Nguy cơ suy tim liên quan trực tiếp với cả huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu. Phi đại thất trái cũng liên quan trực tiếp với huyết áp, và xuất độ có thể tăng từ 10-20 lần ở độ tuổi từ 45-75 tuổi (1).

Bệnh lý mạch vành biểu hiện bằng cơn đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim hay đột tử cũng gia tăng dần dần với sự tăng huyết áp. Tiểu đường, tăng lipide máu, hút thuốc cũng là những yếu tố nguy cơ quan trọng của các bệnh tim mạch.

Đối với thận, cao huyết áp ác tính làm suy giảm nhanh chức năng thận và đưa đến suy thận mãn giai đoạn cuối trong vòng 1 năm nếu huyết áp không được kiểm soát tốt.

Tổn thương xơ hóa thận ác tính là do các tổn thương mạch máu do cao huyết áp với hoại tử dạng sợi và bệnh nội mạc tắc nghẽn gây thiếu máu thận cục bộ, xơ hóa ác tính thận có thể phòng ngừa và hồi phục được nếu cao huyết áp được phát hiện và điều trị đúng cách, sớm trong tiến triển của bệnh.

Như đã nói ở trên cao huyết áp cũng là một đồng yếu tố quan trọng trong sự tiến triển của các bệnh thận khác đặc biệt là tiểu đường. Ở động vật thực nghiệm bị tiểu đường với cao huyết áp do bệnh mạch máu thận gây ra do kẹp một động mạch thận, bệnh thận do tiểu đường chỉ phát triển ở thận có cao huyết áp, thận có động mạch được kẹp được bảo vệ khỏi cao huyết áp và không bị xơ hóa cầu thận do tiểu đường. Ở các bệnh nhân bị tiểu đường, điều trị cao huyết áp sẽ làm chậm rõ rệt sự tiến triển của bệnh thận do tiểu đường.

Xuất độ mà cao huyết áp nguyên phát, không phải là cao huyết áp ác tính gây ra bệnh thận giai đoạn cuối còn có nhiều tranh cãi. Ở những người da trắng có cao huyết áp và suy thận, suy thận thường gây ra do các bệnh tiềm ẩn nguyên phát của chủ mô thận, xơ vữa mạch máu thận với bệnh thận do thiếu máu cục bộ hay bệnh thận do thuyên tắc bởi cholesterol. Trái lại, ở người da đen, bị cao huyết áp với xơ hóa tiểu động mạch thận lành tính thì biến chứng này lại là nguyên nhân thông thường nhất của suy thận mãn giai đoạn cuối. Có những lý do chưa giải thích được, người da đen bị cao huyết áp đặc biệt là nam, có nguy cơ bị suy thận mãn do xơ hóa thận do cao huyết áp tăng gấp 6 lần so với người da trắng (79).

Các liệu pháp điều trị cao huyết áp có hiệu quả trong hơn 30 năm qua đã giúp giảm xuất độ của đột quy và suy tim nhưng không giảm được tỷ lệ suy thận mãn giai đoạn cuối do cao huyết áp.

### **2.3. Điều trị.**

Xử trí cao huyết áp cho bệnh nhân suy thận mãn có những vấn đề chung giống với bệnh nhân cao huyết áp không bị suy thận nhưng mặt khác do những thay đổi sinh lý phối hợp với bệnh thận có những ảnh hưởng sâu sắc trên mọi cơ quan của cơ thể và dược lý học của nhiều loại thuốc (80) nên đặt ra nhiều thử thách và đòi hỏi phải có kiến thức về đặc tính dược lý, dược động học, tính khả dụng sinh học ... của các thuốc được sử dụng.

### **2.3.1. Thay đổi lối sống:**

Thay đổi lối sống đã chứng tỏ hiệu quả trong việc giảm huyết áp và góp phần giảm nguy cơ tim mạch khác đặc biệt nếu có các nguy cơ phụ trội khác như tăng lipide máu hay tiểu đường.

#### **2.3.1.1. Giảm cân:**

Chỉ số trọng lượng cơ thể (trọng lượng/chiều cao)  $\geq 27$  liên quan chặt chẽ với cao huyết áp, vòng hông  $>85\text{cm}$  ở nữ và  $98\text{cm}$  ở nam sẽ làm tăng nguy cơ bị cao huyết áp, tăng lipid máu, kháng insuline với tiểu đường và tử vong do nguyên nhân tim mạch. Giảm cân ít nhất  $4\text{kg}$  sẽ làm giảm huyết áp đáng kể. Các thuốc làm chán ăn cần tránh vì chúng làm tăng huyết áp (81).

#### **2.3.1.2. Rượu:**

Dùng nhiều rượu là yếu tố nguy cơ quan trọng làm tăng huyết áp và có thể đưa đến cao huyết áp kháng trị. Lượng rượu được uống mỗi ngày không được vượt quá  $30\text{ml}$  ở nam và  $15\text{ml}$  ở nữ hay ở người nam nhẹ cân. Giảm rượu ở lượng này còn làm giảm nguy cơ bệnh mạch vành.

#### **2.3.1.3. Vận động và dinh dưỡng:**

Tập thể dục nhịp điệu đều đặn hoặc tăng hoạt động thể lực giúp giảm cân, giảm nguy cơ bệnh tim mạch và tử vong do các nguyên nhân khác nhau.

Ở người không bị suy thận, lượng kali nhập không đủ sẽ gây tăng huyết áp trong khi lượng kali cao trong khẩu phần có thể giúp kiểm soát huyết áp tốt hơn, cung cấp  $90\text{mEq}$  kali mỗi ngày từ trái cây, rau quả tươi cần được khuyến cáo, tuy nhiên, ở người suy thận mãn có lượng nước tiểu  $<1\text{lít/ngày}$  thì cần hạn chế tối đa các thức ăn có nhiều kali để tránh bị tăng kali máu. Mặc dù lượng calci cao trong khẩu phần không làm giảm huyết áp đáng kể nhưng cần cung cấp thêm để phòng ngừa loãng xương và ở người suy thận sẽ giúp tăng calci và hạ phosphore máu.

Ngưng hút thuốc, giảm mỡ và cholesterol trong khẩu phần ăn cũng được khuyến cáo để làm giảm các nguy cơ tim mạch nói chung. Mặc dầu tác dụng tăng huyết áp của caffeine được dung nạp một cách nhanh chóng nhưng ở người suy thận mãn cũng không nên dùng vì có nguy cơ tăng kali máu.

Thay đổi dinh dưỡng ở bệnh nhân suy thận mãn bị cao huyết áp gặp nhiều khó khăn vì phải điều chỉnh sao cho có ảnh hưởng thuận lợi trên huyết áp và sự tiến triển của chức năng thận lại không gây suy dinh dưỡng vì đây là bệnh cảnh thường gặp và góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong khi chạy thận nhân tạo ở các bệnh nhân này.

#### **2.3.1.4. Muối và nước:**

Trong các can thiệp về lối sống, sự thay đổi chế độ muối và nước là quan trọng nhất đặc biệt với bệnh nhân suy thận. Metaanalysis (82) những thử nghiệm lâm sàng cho thấy giảm muối  $75\text{--}100\text{mEq/l}$  sẽ giảm huyết áp từ nhiều tuần đến nhiều năm. Giảm lượng muối nhập sẽ giúp giảm nhu cầu thuốc hạ áp, giảm được tình trạng mất kali do các thuốc lợi tiểu, dẫn tới giảm phì đại thất trái và phòng ngừa sỏi thận qua cơ chế giảm bài tiết calci vào nước tiểu. Ở người không bị suy thận

mãn, lượng muối nhập dưới 100mEq/ngày (khoảng 2.4g natri hay 6g muối) được khuyến cáo để điều trị cao huyết áp không dùng thuốc (83).

Ở người suy thận, ngoài muối còn cần phải chú ý tới lượng nước nhập. Như trên chúng ta thấy ở người cao huyết áp luôn luôn có một bất thường về khả năng bài tiết natri của thận, ở người suy thận khả năng bài tiết natri của thận còn bị ảnh hưởng nặng hơn nữa, do đó, lượng muối nhập cần được giới hạn từ 1-1.5g/ngày và lượng nước nhập là bằng lượng nước tiểu cộng với lượng nước mất không kiểm soát được là 10ml/kg/ngày. Ở người suy thận mãn bị thiếu hoặc vô niệu kiểm soát lượng muối nước nhập cần chặt chẽ, bệnh nhân càng ăn mặn thì cảm giác khát càng tăng và phải uống nhiều nước, thận không thải được, hậu quả là bệnh nhân thừa cả muối lẫn nước với tất cả các tai hại của nó. Nơi bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối với thiếu-vô niệu không được quan niệm bệnh nhân cần được uống nhiều nước để có nhiều nước tiểu, điều này chỉ xảy ra khi chức năng thận còn bình thường.

Ở bệnh nhân có chạy thận nhân tạo định kỳ, ngoài việc giới hạn muối và nước nhập cần phải đạt đến và duy trì trọng lượng khô của cơ thể bằng chiến lược chạy thận nhân tạo thích hợp (trước chạy thận nhân tạo, bệnh nhân thường bị thừa nước nhiều và phù vì vô/thiếu niệu, trọng lượng khô là trọng lượng cơ thể mà về nguyên tắc, ở đó bệnh nhân hết phù, và không còn lượng nước dư thừa nào trong cơ thể ngay sau chạy thận nhân tạo). Khi bắt đầu chạy thận nhân tạo, trọng lượng khô của bệnh nhân cần được đạt đến dần dần trong vòng 4-8 tuần lễ và quân bình nước âm tính không được vượt quá 1- 2kg/tuần vì rút nước quá nhiều và nhanh sẽ làm tụt huyết áp, giảm nhanh phần chức năng còn lại của thận và làm bệnh nhân dễ bị các tai biến, biến chứng não hay mạch vành.

Trái lại, cao huyết áp nghịch lý (paradoxical hypertension) đôi khi lại xảy ra do rút quá nhiều nước dẫn đến kích hoạt quá đáng hệ renin- angiotensine.

Tuy nhiên, rút nước nhanh sẽ cần thiết khi bệnh nhân có các dấu hiệu của suy thất trái, cao huyết áp ác tính, bệnh não do cao huyết áp, phù phổi cấp, tràn dịch màng tim hay bóc tách mạch lưu động mạch chủ.

Nơi bệnh nhân bắt đầu lọc máu, điều trị cao huyết áp bằng các thuốc hạ áp không nên bắt đầu cho tới khi đạt được trọng lượng khô. Ở các bệnh nhân trước đó đã được điều trị bằng các thuốc hạ áp, thì liều thuốc cần được giảm từ từ theo sự giảm huyết áp nhờ rút nước khỏi cơ thể bằng thận nhân tạo, trong hơn 50% trường hợp bệnh nhân cao huyết áp sẽ trở lại bình thường không cần thuốc khi đạt đến trọng lượng khô. Trong các ngày không chạy thận nhân tạo, huyết áp có thể tăng trở lại theo lượng muối-nước ứ đọng. Nếu huyết áp trong các ngày không chạy thận nhân tạo <160/95mmHg thuốc kháng áp có thể không cần thiết vì dùng thuốc trước chạy thận nhân tạo thường gây ra những giai đoạn tụt huyết áp trong lúc chạy thận nhân tạo. Nhưng điều trị bằng thuốc kháng áp cần được bắt đầu khi bệnh nhân có cao huyết áp nặng hơn, tiến triển nhanh, huyết

áp >189/115 mmHg hay có tổn thương đáng kể các cơ quan đích như bệnh mạch vành nặng, suy tim sung huyết, tai biến mạch máu não hay bóc tách mạch lự động mạch chủ.

### **2.3.2. Thuốc hạ áp:**

Quyết định để điều trị cao huyết áp bằng thuốc sau khi đã thất bại trong việc thay đổi lối sống hay bổ túc thêm cho thay đổi dựa trên độ nặng của cao huyết áp và lượng giá các nguy cơ tai biến, biến chứng tim mạch hay sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ khác hay tổn thương cơ quan đích đã có hay bệnh tim mạch. Như trên đã nói, đối với bệnh nhân suy thận mãn phải chạy thận nhân tạo định kỳ, sự sử dụng thuốc kháng áp chỉ bắt đầu khi cao huyết áp vẫn tồn tại sau khi đã rút nước khỏi cơ thể đạt đến trọng lượng khô.

#### **2.3.2.1. Hiệu quả của thuốc kháng áp:**

Giảm huyết áp bằng thuốc làm giảm rõ rệt tử vong, biến chứng nằm viện do tim mạch cho tất cả bệnh nhân bị cao huyết áp dù cho bệnh nhân ở tuổi, phái, chủng tộc, tình trạng kinh tế xã hội hay giai đoạn cao huyết áp nào. Các lợi ích của điều trị đã được chứng minh trong đột quỵ, tai biến mạch vành, suy tim, tiến triển của bệnh thận nguyên phát, phòng ngừa tiến triển đến cao huyết áp ác tính và tử vong do mọi nguyên nhân.

#### **2.3.2.2. Lựa chọn thuốc hạ áp:**

Hầu như, tất cả các nghiên cứu đều chứng minh có sự cải thiện về tử vong và biến chứng nằm viện nhờ điều trị kháng áp với các thuốc truyền thống hàng đầu là lợi tiểu thiazides và ức chế beta hay cả hai, vì vậy JNC VI (1) tiếp tục khuyến cáo nhóm lợi tiểu thiazides và ức chế beta là thuốc được lựa chọn hàng đầu trong cao huyết áp nguyên phát. Trong những trường hợp có các đồng yếu tố nằm viện đi kèm, những thuốc khác được khuyến cáo lựa chọn hàng đầu như ức chế men chuyển (UCMC) cho bệnh nhân có bệnh thận do tiểu đường. UCMC, ức chế calci, ức chế thụ thể  $\alpha_1$ , và phối hợp ức chế  $\alpha$ - $\beta$  cũng làm giảm huyết áp giống như lợi tiểu và ức chế  $\beta$ . Nghiên cứu ALL HAT (84) đang thực hiện trên 40.000 bệnh nhân để so sánh tác dụng của một trong các loại ức chế  $\alpha$ , UCMC, ức chế calci với lợi tiểu trong giảm tỷ lệ và sự tiến triển bệnh mạch vành sẽ báo cáo trong tương lai.

Điều trị cao huyết áp ở bệnh nhân lọc máu nhằm đạt và duy trì huyết áp <140/90mmHg bằng các phương pháp càng ít nặng nề càng tốt. Điều này không dễ dàng thực hiện vì khuynh hướng huyết áp thường tăng lên trong những ngày không chạy thận nhân tạo và lại có khuynh hướng tụt xuống trong chạy thận nhân tạo. Như các bệnh nhân cao huyết áp khác, mục đích của điều trị cao huyết áp nhằm làm giảm tử vong và tai biến nằm viện liên quan đến cao huyết áp.

#### **2.3.2.3. Thuốc lợi tiểu:**

Thiazide và các thuốc giống thiazide được lựa chọn để điều trị cao huyết áp. Liều thấp thường được khuyến cáo với các thuốc như hydrochloro-thiazide (12,5-50mg/ngày) hay chlorthalidone (12,5-50mg/ngày). Các nhóm sulfonamide khác như chlorothiazide, quinethazone và metolazone

có hiệu quả tương đương. Điều ngạc nhiên là các lợi tiểu quá mạnh như furosemide, bumetamide, torsemide và ethacrynic acid lại không hiệu quả bằng nhóm thiazide trong kiểm soát huyết áp. Tuy nhiên, những thuốc này lại cần thiết cho bệnh nhân có suy giảm chức năng thận hay phù kháng trị và trong bệnh nhân cần điều trị với thuốc dẫn mạch mạnh minoxidil (thuốc này làm thận giữ muối và nước nhiều không thể kiểm soát hiệu quả bằng nhóm thiazide được), khi dùng lợi tiểu quai có tác dụng ngăn thường phải cho 2 lần/ngày hay hơn. Các thuốc lợi tiểu giữ kali như amiloride, triamterene, spironolactone chỉ nên dùng cho một số ít bệnh nhân có giảm kali máu đáng kể, dưới ( $3\text{mEq/l}$ ) do nhóm thiazide gây thải kali.

Nhóm thiazide khi dùng đơn trị có tác dụng hạ áp vào khoảng  $20\text{mmHg}$  với huyết áp tâm thu vào  $10\text{mmHg}$  với huyết áp tâm trương. Dùng natri  $> 100\text{mEq/ngày}$  làm giảm hiệu quả thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu làm tăng khả năng hạ áp của hầu hết các thuốc kháng áp khác. Vì vậy, tiến trình điều trị cao huyết áp trong JNC VI (85) khuyến cáo nên thêm lợi tiểu nếu huyết áp không được kiểm soát tốt bằng một trong các thuốc hạ áp hàng đầu đã được sử dụng.

Cơ chế tác dụng lợi tiểu của thiazide là ức chế sự tái hấp thu muối bằng cách ức chế chất đồng chuyên chở NaCl nhạy cảm với thiazide ở ống thận xa. Tuy nhiên, tác dụng hạ áp kéo dài của thiazide là qua sự giảm kháng lực mạch máu ngoại biên hơn là tác dụng giảm thể tích, giảm cung lượng tim như đã từng nghĩ. Thật ra, thiazide không làm giảm nhiều và kéo dài quân bình thể tích dịch hay natri nội mạch khi được dùng để điều trị cao huyết áp. Trong vòng vài ngày tới vài tuần điều trị bằng thiazide quân bình natri trở lại bình thường và tổng lượng natri cơ thể và thể tích dịch nội mạch trở lại như trước điều trị. Điều tỏ ra nghịch lý này có thể hiểu được theo luận điểm của giả thuyết Guyton (1) về sinh bệnh học của cao huyết áp, qua đó sự phát triển của cao huyết áp toàn thân được khái niệm như là một cơ chế bảo vệ chính yếu để duy trì thể tích dịch bình thường trong các tình trạng bệnh lý khác nhau trong đó có bất thường tiềm ẩn của thận trong việc loại thải lượng natri nhập hàng ngày để giữ vững huyết áp. Theo lập luận này, lợi tiểu làm hạ áp nhờ bù vào những khiếm khuyết nguyên phát của thận trong loại thải muối, khiến cho cao huyết áp toàn thân (do tăng kháng lực mạch máu ngoại vi) không còn cần thiết để duy trì quân bình natri.

Các phản ứng phụ của thuốc lợi tiểu đã được đề cập đến một cách quá mức, trong đó có phần do sự xuất hiện của thể hệ thuốc hạ áp mới hơn và đắt tiền hơn. Với liều cao hơn được sử dụng trong một thời gian ngắn ( $< \text{một năm}$ ) trong các thử nghiệm điều trị hạ áp trước đây (Veterans Administration Cooperative Trials, Hypertension Detection Follow-up Program) (86) thiazide gây tăng cholesterol toàn phần, triglycerides và LDL cholesterol. Tuy nhiên, sự sử dụng thiazide liều thấp được khuyến cáo hiện nay để điều trị cao huyết áp thì không gây ra rối loạn lipid máu. Mặc dù rối loạn lipid máu thường hiện diện ở bệnh nhân cao huyết áp trước khi điều trị nhưng đó không phải là chống chỉ định cho việc sử dụng thiazide liều thấp.

Một mối lo khác là dùng thiazide để điều trị cao huyết áp nguyên phát có thể làm tăng nguy cơ tiểu đường. Tuy nhiên, nghiên cứu sử dụng New Jersey Medical Registry (1) so sánh tỷ lệ bệnh mới mắc của các tiểu đường mới (mới được cho Insuline hay thuốc hạ đường huyết uống) bằng sử dụng đơn trị nhiều loại hạ áp khác nhau đã chứng minh ngược lại. Thật vậy, sử dụng thiazide không làm xuất hiện những trường hợp tiểu đường mới nhiều hơn là dùng UCMC, ức chế calci hay ức chế chọn lọc  $\alpha$ . Hơn nữa, liều thấp thiazide không chống chỉ định ở bệnh nhân tiểu đường. Trong nghiên cứu về cao huyết áp tâm thu ở người lớn tuổi (87), bệnh nhân tiểu đường được điều trị bằng lợi tiểu và ức chế  $\beta$  có sự giảm bệnh mạch vành và các biến cố tim mạch tổng quát lớn hơn là những bệnh nhân cao huyết áp tâm thu nhưng không có tiểu đường. Một sự khẳng định sai lạc khác về thiazide sử dụng để điều trị cao huyết áp là phì đại thất trái vẫn tồn tại bất chấp kiểm soát tốt huyết áp vì sự giảm thể tích nước mẫn tính dẫn đến sự hoạt hóa hệ renin-angiotensine và hệ thần kinh giao cảm tạo ra những kích thích đối với cơ tim và cản trở sự giảm phì đại thất trái. Trong thực tế, nghiên cứu về điều trị cao huyết áp nhẹ (88) so sánh thuốc lợi tiểu và các thuốc hạ áp mới hơn dùng đơn trị trong cao huyết áp đã chứng minh rằng tất cả các thuốc hạ áp gồm cả lợi tiểu đều giúp suy giảm phì đại thất trái (được xác nhận qua siêu âm tim) khi so sánh với giả dược. Giảm nhẹ kali không triệu chứng do lợi tiểu (3-3,5mEq/l) thì không cần điều trị trừ khi bệnh nhân cần điều trị bằng digitalis hay có bệnh tim mạch nặng đi kèm. Trong cao huyết áp không biến chứng, nếu kali giảm dưới 3mEq/l các lợi tiểu giữ kali hay cung cấp thêm kali có thể được sử dụng và cũng cần xem xét xem bệnh nhân có bị cường aldosterone nguyên phát hay không. Ở bệnh nhân có bệnh mạch vành, kali máu cần được giữ  $>3,5\text{mEq/l}$ . Tăng acid urique máu không triệu chứng có thể gặp khi điều trị lợi tiểu nhưng không cần điều trị trừ khi bị goutte.

Ở bệnh nhân suy thận, nhất là suy thận mãn giai đoạn cuối nhóm thiazide không được chỉ định vì không có tác dụng, và nhóm lợi tiểu quai có vai trò khiêm tốn, chỉ được sử dụng khi lưu lượng nước tiểu của bệnh nhân còn đáp ứng với thuốc, liều dùng thường cao trung bình 400mg Furosemide/ngày. Còn với bệnh nhân đã chạy thận nhân tạo hay thẩm phân phúc mạc định kỳ, lợi tiểu hoàn toàn không có lợi ích gì mà chỉ gây thêm phản ứng phụ do thuốc nên không được chỉ định ở các bệnh nhân này.

### **2.3.3. Thuốc hạ áp thực sự:**

Chúng tôi chỉ đề cập những vấn đề thấy cần thiết theo quan điểm thận học.

Các tiêu chuẩn để lựa chọn thuốc về căn bản không khác với cao huyết áp nguyên phát không suy thận. Khi lựa chọn thuốc hạ áp cần chú ý đến những đặc điểm địa lý, các bệnh lý đi kèm, các yếu tố nguy cơ, lối sống và giá thành điều trị ... Chẳng hạn ức chế  $\beta$  không được sử dụng cho bệnh nhân bị suyễn hay bệnh mạch máu ngoại biên, nhưng ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành, có nhồi máu cơ tim trước đó, loạn nhịp tim, tình trạng tăng động tuần hoàn (như cường giáp) căng thẳng thần kinh, nhức đầu kiểu bán đầu thống thì ức chế B lại được ưu tiên lựa chọn.

Ở bệnh nhân bị suy thận, sự chuyển hóa và phân phối các thuốc hạ áp bất thường và có thể gây tích tụ các thuốc đưa vào cơ thể hay các chất chuyển hóa của chúng và bệnh nhân thường hay có các phản ứng phụ của thuốc. Hơn nữa, độ thanh thải của các thuốc khi chạy thận nhân tạo lại thay đổi, có thuốc nhiều thuốc ít. Một cách tổng quát, những thuốc tan trong nước và ở dạng tự do bị thanh thải qua màng lọc của thận nhân tạo nhanh, dễ hơn những thuốc tan trong mỡ hay gắn kết nhiều với albumin huyết tương. Cao huyết áp sau chạy thận nhân tạo thường gặp ở bệnh nhân dùng các loại thuốc thải được qua màng lọc do nồng độ thuốc trong máu bị giảm đột ngột. Vì lý do này, sự lựa chọn các thuốc hạ áp cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo đòi hỏi thầy thuốc phải không những nắm vững về tác dụng, tác dụng phụ mà còn về cả dược lý học, dược động học của các thuốc này.

#### **2.3.3.1. Thuốc ức chế $\beta$ :**

Cơ chế hạ áp chính do tác dụng trên hệ thần kinh trung ương và thứ phát do giảm cung lượng tim và hoạt động renin huyết tương.

Trước kia sự phối hợp giữa ức chế  $\beta$  với các thuốc dẫn mạch được sử dụng rộng rãi trong điều trị cao huyết áp cho bệnh nhân suy thận mãn dựa trên khái niệm là thuốc làm hạ huyết áp, ít nhất có phần là nhờ ức chế bài tiết renin. Tuy nhiên từ khi có sự xuất hiện các thuốc UCMC và ức chế calci sự sử dụng các thuốc này để điều trị cao huyết áp cho bệnh nhân có suy thận bị giảm đi.

Sự khác biệt dược lý quan trọng nhất giữa chất ức chế  $\beta$  là tính tan trong mỡ, hoạt tính giống giao cảm nội tại và tính chọn lọc trên thụ thể  $\beta$ .

Độ hòa tan trong mỡ ảnh hưởng đến sự xâm nhập của thuốc vào hệ thần kinh trung ương lẫn độ chuyển hóa ở gan. Thuốc có độ tan trong mỡ cao (propranolol, metoprolol) dễ gây phản ứng phụ ở hệ thần kinh trung ương và bị chuyển hóa nhiều ở gan (sau khi hấp thu từ ruột, chỉ 30-50% thuốc được vào hệ tuần hoàn cơ thể) sự sử dụng đồng thời các thuốc chuyển hóa ở gan sẽ có ảnh hưởng lên sự chuyển hóa chung. Ngược lại các ức chế  $\beta$  ít tan trong mỡ (như atenolol, nadolol) sẽ được bài tiết chính qua thận. Vì vậy các thuốc tan trong mỡ không cần chỉnh liều trong khi các thuốc ít tan trong mỡ cần phải chỉnh liều khi cần sử dụng cho bệnh nhân bị suy thận. Những thuốc như atenolol, nadolol bị thải nhiều qua màng lọc thận nhân tạo nên cần cho thuốc sau chạy thận nhân tạo.

Tính chọn lọc của các chất ức chế  $\beta$  nhằm làm giảm tác dụng phụ trên lâm sàng ví dụ như các thuốc chọn lọc trên tim ít ảnh hưởng vào sự co phế quản, hiện tượng Raynaud và rối loạn chuyển hóa đường, mỡ.

Hoạt tính giống giao cảm nội tại rất cần chú ý, những thuốc này có cùng lúc hai tác dụng ức chế và kích thích trực tiếp các thụ thể  $\beta$  giao cảm, về phương diện huyết động lực chúng không những gây ra tác dụng dẫn mạch ngoại vi mà còn ít có ảnh hưởng làm giảm nhịp tim, cung lượng tim và bài tiết renin.



Sự sử dụng đồng thời ức chế  $\beta$  và nhóm ức chế calci không dihydropyridine nên tránh khi có suy thận vì nguy cơ tác dụng ức chế trên tính co bóp cơ tim. Tương tự sự sử dụng các chất ức chế cyclooxygenase cũng cần tránh vì chúng có thể đối kháng với tác dụng hạ áp của thuốc ức chế  $\beta$ . Tụt huyết áp trong lúc chạy thận nhân tạo có thể xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân sử dụng ức chế  $\beta$  do thuốc ức chế phản xạ làm nhanh nhịp tim.

Ức chế  $\beta$  đặc biệt hữu dụng để điều trị cao huyết áp cho bệnh nhân có đau thắt ngực hay loạn nhịp tim và là thuốc được lựa chọn cho các bệnh nhân có nhồi máu cơ tim trước đó. Các nghiên cứu cho thấy ức chế  $\beta$  giảm 25% nhồi máu cơ tim tái phát. Vì ức chế  $\beta$  gia tăng số lượng các thụ thể trên các tế bào cơ trơn thành mạch nên cần phải thận trọng khi ngưng đột ngột các thuốc này vì chúng có thể gây co thắt mạch vành hay loạn nhịp tim.

#### **2.3.3.2. *Ức chế calci:***

Ức chế calci hạ huyết áp do ngăn cản sự co thắt lệ thuộc calci của các tế bào cơ trơn thành mạch và giảm kháng lực mạch máu ngoại vi; do tác dụng ức chế trên tính co bóp cơ tim nên diltiazem, verapamil có thể hạ huyết áp do giảm cung lượng tim. Các dẫn xuất của dihydropyridine có tác dụng chọn lọc trên các tế bào cơ trơn mạch máu ngoại vi do đó dễ kích thích phản xạ hệ thần kinh giao cảm và làm nhanh nhịp tim. Chỉ dưới 1% felodipine, nisoldipine, nitrendipine và khoảng 10% các dẫn xuất dihydropyridine khác được bài tiết không đổi dưới dạng nguyên thủy vào nước tiểu, nên những thuốc này khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận mãn dù có chạy thận nhân tạo cũng không cần chỉnh liều. Do tính hòa tan trong nước kém, bám vào protein cao và thể tích phân phối lớn chúng chỉ được thải rất ít qua màng lọc thận nhân tạo nên không cần cho thêm thuốc sau chạy thận nhân tạo.

Nhóm verapamil và diltiazem cũng bài tiết rất ít qua thận nên cũng không cần chỉnh liều cho bệnh nhân bị suy thận dù có hay không chạy thận nhân tạo. Nhóm này và nhóm nicardipine làm tăng nồng độ cyclosporine trong huyết thanh nên cần phải theo dõi sát nồng độ thuốc này ở bệnh nhân ghép thận. Vì verapamil và diltiazem có tác dụng ức chế tính co bóp và làm chậm nhịp tim nên cần thận trọng khi phối hợp thuốc này với ức chế  $\beta$  vì suy tim ứ huyết và rối loạn dẫn truyền nặng đe dọa tính mạng có thể xảy ra.

Nồng độ của chất 25-hydroxyvitamin D tăng đáng kể khi sử dụng vitamin D chung với ức chế calci do giảm hoạt tính của men  $\alpha$ -hydroxylase trong tế bào gan, trong khi nồng độ PTH cũng như 1, 25- dihydroxyvitamin D thì không đổi.

Trong các cơn cao huyết áp thực sự, sự sử dụng nifedipine ngâm dưới lưỡi hay uống không được khuyến cáo vì đáp ứng với thuốc không lường trước được và có nguy cơ gây tụt huyết áp quá đáng kéo dài. Hơn nữa, cũng không nên sử dụng nifedipine để điều trị các cơn cấp tính của cao huyết áp nặng không biến chứng (1).

### 2.3.3.3. *Ức chế men chuyển:*

UCMC làm giảm kháng lực ngoại vi mà không làm gia tăng nhịp tim, cung lượng tim hay áp lực mao quản phổi và cũng không gây hoạt hóa phản xạ hệ thần kinh giao cảm trung ương. Lưu lượng máu tới não thường không đổi.

Tác dụng hạ áp của UCMC có phần qua trung gian tác dụng có lợi của chúng trên sự thải natri của thận. AngiotensinII kích thích một cách trực tiếp sự tái hấp thu natri ở ống thận gần. Những thay đổi về huyết động lực cầu thận và quanh ống thận do angiotensine II cũng làm tăng hấp thu natri. Sự tăng aldosterone do angiotensine II cũng làm tăng sự tái hấp thu natri ở ống thận xa. Như vậy, UCMC có tác dụng lợi tiểu tương đối góp phần vào tác dụng hạ áp. Song sự cho thêm lợi tiểu vẫn làm tăng đáp ứng hạ áp với ức chế men chuyển. Angiotensine II còn kích thích cảm giác khát nước nên các ức chế men chuyển sẽ làm giảm khát giúp các bệnh nhân suy thận mãn đang chạy thận nhân tạo định kỳ bớt uống nước và nhờ vậy ít lên cân trong các ngày không chạy thận nhân tạo (sự tăng cân quá nhiều giữa các lần chạy thận nhân tạo do ứ muối và nước là một yếu tố làm gia tăng các biến chứng tim mạch như suy tim, cao huyết áp, phù phổi cấp, tăng các tai biến, biến chứng trong chạy thận nhân tạo và góp phần làm giảm tỷ lệ sống còn của bệnh nhân lọc máu).

UCMC được chứng minh là có tác dụng có lợi cho bệnh nhân bị suy tim do rối loạn chức năng tâm thu và cũng có lợi sau nhồi máu cơ tim đặc biệt ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu thất trái giúp phòng ngừa suy tim và tử vong sau đó.

Nghiên cứu về kiểm soát huyết áp thích hợp so sánh UCMC và ức chế calci tác dụng kéo dài như là trị liệu lựa chọn hàng đầu trong sự phòng ngừa và làm chậm sự tiến triển của các biến chứng ở bệnh nhân tiểu đường type II (89,1) cho thấy trong số 470 bệnh nhân bị cao huyết áp tỷ lệ mới mắc của nhồi máu cơ tim chết người và không chết người cao hơn một cách đáng kể trong nhóm điều trị với ức chế calci so với nhóm điều trị với UCMC. Sự khác biệt có lẽ là do tác dụng có lợi của UCMC hơn là tác dụng có hại của ức chế calci. Phi đại thất trái là một biến chứng của cao huyết áp và là yếu tố độc lập mạnh mẽ của các bệnh tim mạch. Metaanalysis gợi ý rằng UCMC có thể hiệu quả hơn các thuốc hạ áp lựa chọn hàng đầu khác trong sự giảm khối lượng thất trái (90).

UCMC còn cho thấy có tác dụng có lợi trên sự tiến triển của bệnh thận do tiểu đường cũng như không do tiểu đường. Trong trường hợp kiểm soát huyết áp tốt, ức chế men chuyển tỏ ra có tác dụng có lợi trên sự làm chậm tiến triển của các bệnh thận độc lập với tác dụng hạ áp của chúng (82,91,92). Tác dụng này có thể do sự giảm cao áp trong mao mạch cầu thận bằng cách làm giảm trương lực của tiểu động mạch đi và ức chế tác dụng gây phì đại gian mô và xơ hóa cầu thận của angiotensine II, như vậy bệnh nhân bị cao huyết áp có suy thận cần sử dụng ức chế men chuyển trừ khi có chống chỉ định. Tuy nhiên, ức chế men chuyển đơn độc có thể không kiểm soát huyết áp tốt và trong hầu hết các trường hợp, các thuốc hạ áp khác như lợi tiểu thường được phối hợp để kiểm soát huyết áp lý tưởng và làm chậm sự tiến triển của bệnh thận.

Ở bệnh nhân bị suy thận có ý nghĩa (creatinine trên 3mg%) hay tiểu đường có giảm renin hay giảm aldosterone, cần thận trọng khi sử dụng ức chế men chuyển vì có nguy cơ tăng kali máu đe dọa tính mạng do ức chế sự sản xuất aldosterone. Ở bệnh nhân điều trị bằng ức chế men chuyển có thể tích dịch thể bình thường, một sự tăng cao của creatinin máu hơn 1mg% so với trước điều trị thì cần nghi ngờ có hẹp động mạch thận hai bên với bệnh thận do thiếu máu cục bộ vì sự giảm tác dụng angiotensine II ngăn cản cơ chế tự điều hòa sự lọc cầu thận khi có giảm tưới máu thận. Trong trường hợp này phải ngưng sử dụng thuốc ức chế men chuyển hay ức chế thụ thể angiotensine vì chúng có thể làm giảm đáng kể sự tưới máu thận và làm nặng thêm tổn thương thận ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hay hẹp động mạch thận trên thận đơn độc.

Ngoài ra, cần chú ý là ức chế men chuyển có thể làm nặng thêm tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân suy thận mãn do ức chế tác dụng của erythropoietine

#### **2.3.3.4. Các nhóm thuốc hạ áp khác:**

##### **2.3.3.4.a. Ức chế thụ thể Angiotensine II:**

Saralasin là thuốc đối kháng cạnh tranh thụ thể angiotensine II đầu tiên được khám phá và dùng để điều trị cao huyết áp cấp cứu nhưng thuốc chỉ được dùng bằng đường tĩnh mạch, có thời gian bán hủy rất ngắn và chỉ đối kháng một phần nên sự sử dụng có nhiều hạn chế.

Gần đây, Losartan và những thuốc khác, là những chất dẫn xuất của imidazole đã được khám phá có hiệu quả khi dùng để uống và có tác dụng ức chế rất chuyên biệt thụ thể angiotensine II nên có hoạt tính hạ áp và dẫn mạch, tạo ra những tác dụng huyết động lực tương tự như các thuốc ức chế men chuyển nhưng do không ảnh hưởng đến hoạt động của kininase II nên không gây ho.

Tuy nhiên chưa có những dữ liệu dài hạn về tác dụng bảo vệ thận và tim ở bệnh nhân cao huyết áp. Ức chế thụ thể Angiotensine II chỉ nên sử dụng chính yếu cho bệnh nhân có chỉ định dùng ức chế men chuyển nhưng không thể dung nạp được thuốc này vì ho (1).

##### **2.3.3.4.b. Ức chế thụ thể $\alpha_1$ , giao cảm hậu hạch:**

Như prazosine, doxazosine, tetrasosine, không cần chỉnh liều khi dùng cho bệnh nhân suy thận, tác dụng hạ áp là nhờ làm giãn các tiểu động mạch. Tuy nhiên, tác dụng phụ chính của nhóm thuốc này là hạ huyết áp tư thế nên có thể gặp nhiều vấn đề khi điều trị cao huyết áp cho người già hay bệnh nhân tiểu đường thường có kèm theo bệnh của hệ thần kinh tự chủ. Nhóm thuốc này cũng được sử dụng rộng rãi trong điều trị nội khoa bứơc lạnh tiền liệt tuyến giúp cải thiện chức năng tổng xuất nước tiểu của bọng đái. Chúng cũng có lợi trên tình trạng lipid máu của bệnh nhân bằng cách làm giảm cholesterol toàn phần và làm tăng HDL-cholesterol.

##### **2.3.3.4.c. Ức chế thụ thể $\alpha_1$ trung ương:**

Clonidine, guanabenz, guanfacine và methyl- dopa hoạt hóa thụ thể  $\alpha_2$  ở não làm giảm trương lực thần kinh giao cảm trung ương nên làm giảm kháng lực ngoại vi và nhịp tim, những thuốc này

không được sử dụng hàng đầu để điều trị cao huyết áp vì có khuynh hướng gây hiện tượng lờn thuốc giả do ứ đọng muối và nước và nhiều phản ứng phụ khác.

Ở các bệnh nhân suy thận hay đang được điều trị cùng lúc với ức chế  $\beta$ , sự ngưng đột ngột các thuốc này có thể gây hội chứng ngưng thuốc do tăng hoạt động ngược quá mức hệ giao cảm biểu hiện bằng nhức đầu, tăng nhịp tim, vã mồ hôi, run rẩy, vật vã đôi khi cao huyết áp nặng.

#### **2.3.3.4.d. Các thuốc dẫn tiểu động mạch trực tiếp:**

Sodium nitroprusside (dẫn cả động mạch lẫn tĩnh mạch) và diazoxide (chỉ dẫn tiểu động mạch) chỉ dùng qua đường tĩnh mạch, rất hiệu quả và chỉ được chỉ định để điều trị cấp cứu cao huyết áp.

Hydralazine và minoxidil dùng đường uống và chỉ được sử dụng trong điều trị cao huyết áp như là một phần của chế độ điều trị hạ áp bằng ba thuốc gồm ức chế  $\beta$  để ức chế phản xạ nhịp tim nhanh và lợi tiểu để ức chế phản xạ giữ muối và nước của thận do tác dụng dẫn mạch của chúng. Hydralazine thì cần chỉnh liều nhưng minoxidil do được chuyển hóa chính ở gan nên không cần chỉnh liều khi suy thận. Minoxidil có tác dụng dẫn mạch ngoại vi mạnh hơn nhiều nên được dùng để điều trị cao huyết áp nặng hay kháng trị và có thể thay thế cho cắt thận hai bên đôi khi được chỉ định để điều trị cao huyết áp kháng trị ở bệnh nhân suy thận mãn đang chạy thận nhân tạo định kỳ.

Sự sử dụng minoxidil cho bệnh nhân có biểu hiện hội chứng thận hư của bệnh thận do tiểu đường hay những bệnh nguyên phát khác của thận thì gặp khó khăn vì tình trạng đề kháng thuốc lợi tiểu sẽ trở nên có vấn đề và khó xử trí.

### **2.4. Những vấn đề khi điều trị cao huyết áp cho bệnh nhân suy thận mãn.**

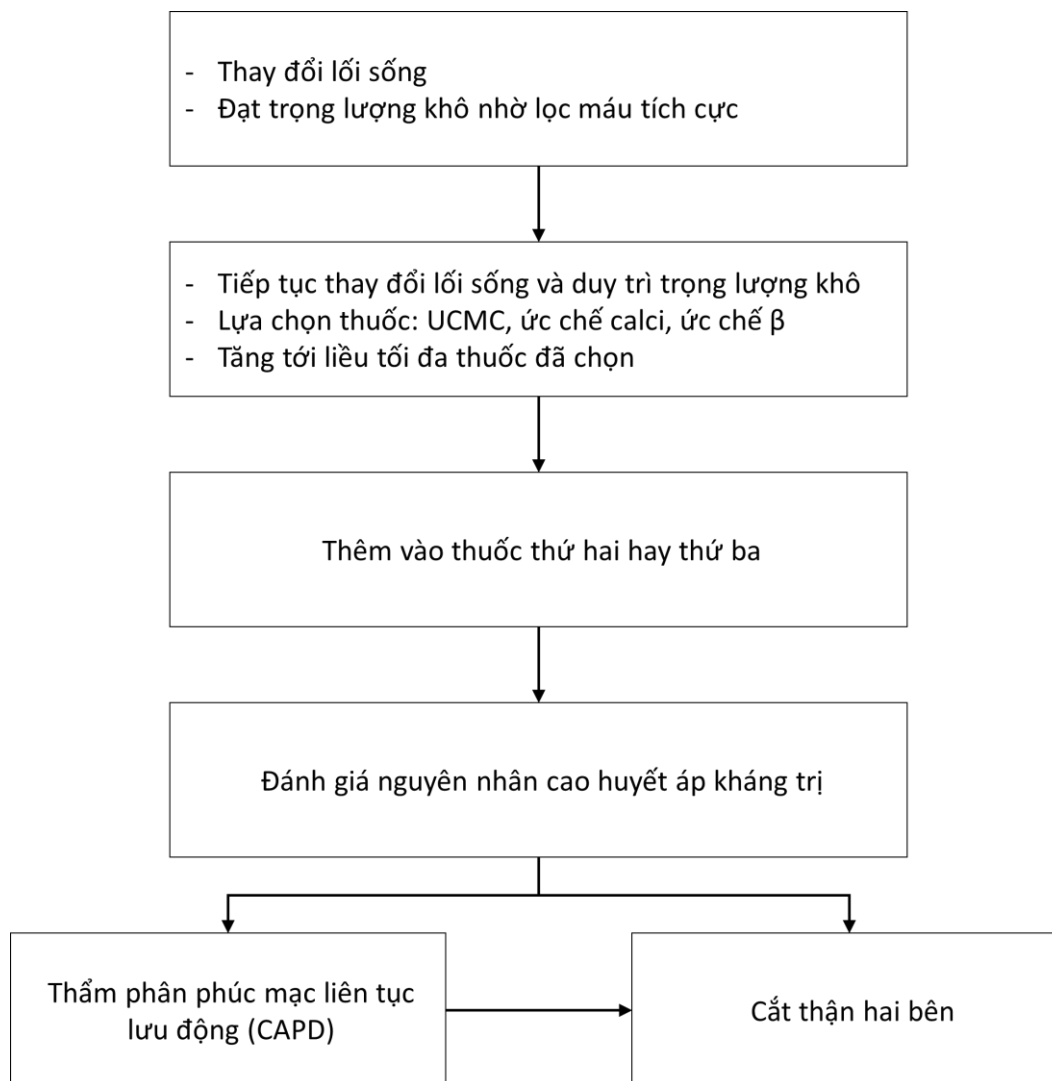
#### **2.4.1. Cao huyết áp kháng trị:**

Ở bệnh nhân suy thận mãn có chạy thận nhân tạo hay không, cao huyết áp được xem như là kháng trị nếu huyết áp dù đã được điều trị đầy đủ, đúng cách với liều cực đại bằng chế độ ba loại thuốc hạ áp (và đã được rút nước đến cân nặng khô ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo) mà huyết áp vẫn  $>140/90\text{mmHg}$ . Ở bệnh nhân lớn tuổi có cao huyết áp tâm thu đơn độc, cao huyết áp được định nghĩa là kháng trị khi điều trị 1 thích hợp không làm giảm huyết áp dưới  $140-150\text{mmHg}$ . Chế độ điều trị đầy đủ gần như những liều tối đa của ít nhất ba loại thuốc lựa chọn có tác dụng dược lý khác nhau gồm lợi tiểu (ở bệnh nhân không suy thận), ức chế men chuyển, ức chế calci, ức chế  $\beta$ , kháng giao cảm hay dẫn mạch trực tiếp. Các nguyên nhân gây cao huyết áp kháng trị gồm:

- Bệnh nhân.
- Dinh dưỡng: thừa muối-nước, uống nhiều rượu, không giảm được sự thừa cân quá mức.
- Thuốc: phản ứng phụ, không hợp tác, giá thành quá cao.
- Tương tác thuốc.
- Sử dụng rHu-EPO
- Cao huyết áp thứ phát: cao huyết áp do bệnh mạch thận, pheochromocytoma, nhược tuyến giáp trạng, cường aldosterone nguyên phát.

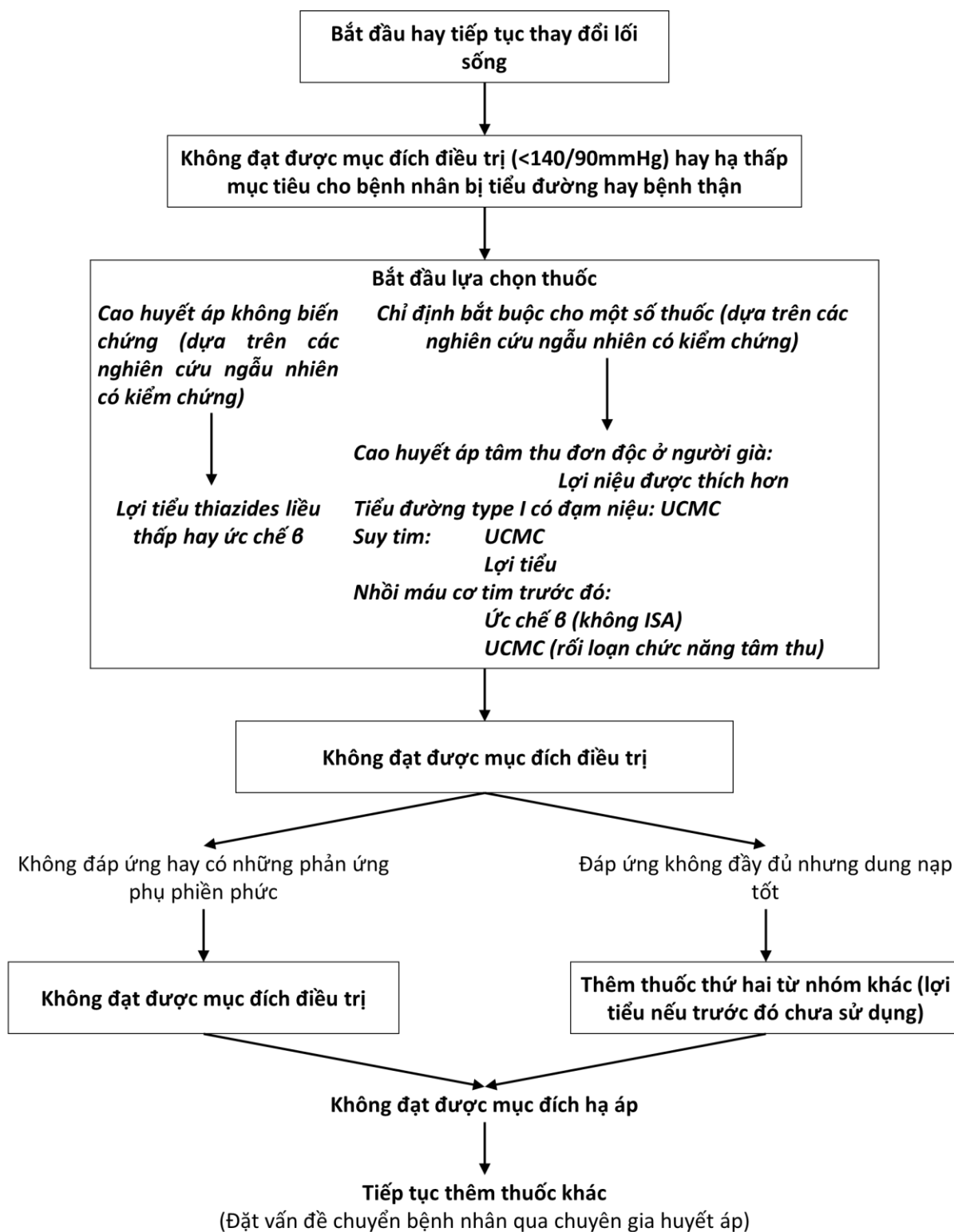
- Giả kháng trị (pseudo-resistance), giả cao huyết áp
- Những cơ chế áp lực không nhận ra được: biến đổi huyết động lực, lạm dụng thuốc (cocain, amphetamin), ngưng thở lúc ngủ.

Nguyên nhân thường gặp nhất của cao huyết áp kháng trị là do bệnh nhân không theo đuổi chế độ điều trị đúng cách: tự ý ngưng thuốc, giảm liều do phản ứng phụ và đặc biệt là giá thành điều trị quá cao so với khả năng tài chính của bệnh nhân.



**Hình 20.2 Tiến trình điều trị bệnh nhân lọc máu bị cao huyết áp**

Ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo nếu huyết áp không kiểm soát được bằng chạy thận nhân tạo và 3 loại thuốc kháng áp thuộc các nhóm khác nhau thì cần tìm nguyên nhân của cao huyết áp kháng trị, nếu không có nguyên nhân tìm thấy thì cần chuyển bệnh nhân qua làm CAPD (Continuous ambulatory peritoneal dialysis), nếu thất bại thì cần xem xét vấn đề cắt thận.



**Hình 20.3 Tiến trình điều trị cao huyết áp (JNC) (1)**

rất thường gặp khiến cho động mạch không bị ép xẹp hoàn toàn khi đo huyết áp gián tiếp bằng bơm phồng bao tay máy đo huyết áp, khiến cho huyết áp tâm trương cao hơn thật sự khoảng 20mmHg đôi khi đến 40-50mmHg. Trong khi đó nếu đo huyết áp trong lòng mạch thì bình thường. Nghiệm pháp Osler có thể giúp chẩn đoán trường hợp giả cao huyết áp này: khi bơm phồng bao tay máy đo huyết áp tới trị số lớn hơn trị số huyết áp tâm thu thì khi đó mạch cánh tay hay mạch quay vẫn còn đập. Giả kháng trị cần nghi ngờ khi bệnh nhân có huyết áp đo bằng phương pháp gián tiếp cao nhưng có rất ít hay không có tổn thương cơ quan đích. Cao huyết áp thứ phát như do bệnh mạch máu thận, pheochromocytoma, cường aldosterone nguyên phát đôi khi cần xem xét; bệnh mạch thận cần nghi ngờ khi bệnh nhân có tiền sử hút thuốc nhiều, bị xơ vữa thành mạch lan tỏa, có tiếng thổi bất thường ở thận, chức năng thận bị suy sụp nhanh chóng khi dùng ức chế men chuyển. Chẩn đoán xác định là chụp động mạch thận nhưng đây là một xét nghiệm sang chấn có thể gây nhiều biến chứng như độc tính thận của các thuốc cản quang, thuyên tắc mạch thận do xơ vữa, Hơn nữa, hình ảnh hẹp thực thể thấy trên động mạch thận đồ không hoàn toàn khẳng định đó là cao huyết áp do bệnh mạch máu vì hẹp động mạch thận cũng có thể gặp trong cao huyết áp nguyên phát. Đồng vị phóng xạ thận trước và sau tiêm captopril có thể góp phần xác định vai trò của hẹp mạch thận trong cao huyết áp trước khi can thiệp bằng phẫu thuật.

Đôi khi những thay đổi về huyết động lực (tăng thể tích huyết tương, tăng cung lượng tim không phát hiện) hoặc những thay đổi về thần kinh thể dịch (tăng catécholamine, tăng aldosterone, tăng hoạt renin huyết tương) có thể là nguyên nhân cao huyết áp kháng trị. Chẳng hạn bệnh nhân được điều trị bằng thuốc dẫn mạch trực tiếp, cao huyết áp có thể duy trì do sự gia tăng cung lượng tim hay tác dụng giữ muối và nước của chúng.

**Mặc dầu các thuốc kháng viêm không steroid không có tác dụng trên huyết áp ở người có huyết áp bình thường hay cao huyết áp không điều trị, sự sử dụng các thuốc này sẽ làm mất tác dụng hạ áp của hầu hết tất cả các loại thuốc kháng áp do ức chế sự bài tiết prostaglandines tại thận, sự tăng huyết áp gây ra ở bệnh nhân cao huyết áp có điều trị có thể tới 25-30mmHg, Một số thuốc như amphetamine, thuốc ngừa thai cũng có thể cản trở đáp ứng với thuốc hạ áp.**

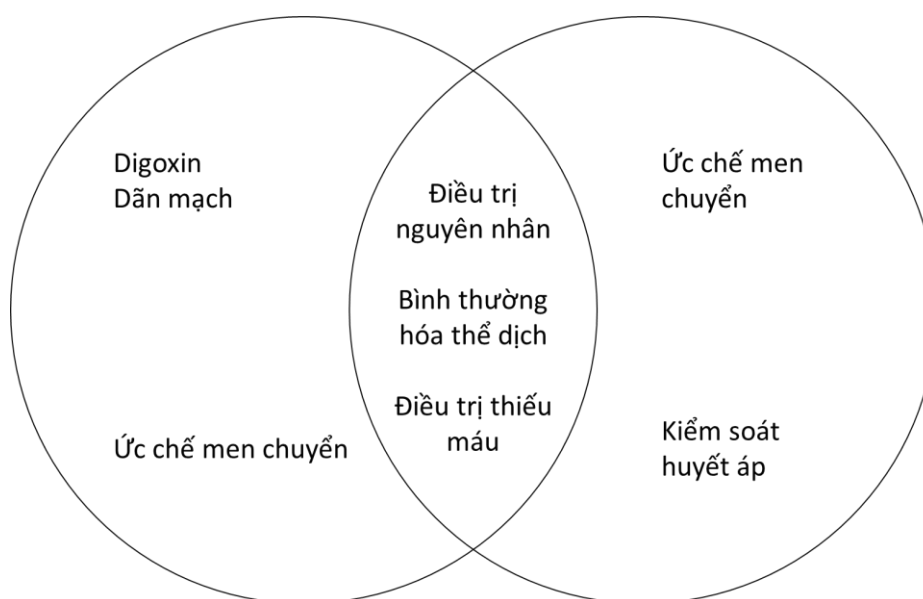
### **3. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG THẤT TRÁI Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MÃN**

Bệnh tim là nguyên nhân gây tử vong thường gặp nhất ở những người chạy thận nhân tạo định kỳ. Theo thống kê của CORR (1) (Canadian Organ Replacement Registry) từ năm 1990 cho thấy bệnh tim mạch chiếm 44.7% các trường hợp tử vong. Các dữ liệu từUSRDS (2) (United States Renal Data System) cũng xác nhận các bệnh tim mạch chiếm vị trí hàng đầu và là nguyên nhân đơn độc gây tử vong cho các bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Theo CHMS (3) (Canadian Hemodialysis Morbidity Study) sự hiện diện của bệnh tim lúc bắt đầu điều trị suy thận mãn giai đoạn cuối là yếu tố độc lập tiên lượng tử vong của bệnh nhân, nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ bệnh

nhân bị nhập viện hàng năm vì suy tim ứ huyết và thiếu máu cơ tim là 20%. Theo nghiên cứu của John D.Harnett và Patrick S.Parfrey trong 330 bệnh nhân chạy thận nhân tạo thì sự hiện diện của suy tim ứ huyết, bệnh mạch vành, loạn nhịp tim phải điều trị và bệnh mạch máu ngoại vi nặng cũng là những yếu tố độc lập gây tử vong sớm (4). Xuất độ loạn nhịp nhĩ thất và các phức hợp ngoại tâm thu thất cũng gia tăng nơi bệnh nhân chạy thận nhân tạo (6). Tại Trung Tâm Thận-Niệu của Bệnh Viện Nhân Dân 115 thì tử vong do nguyên nhân tim mạch ở các bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ là 46%. Như vậy chúng ta thấy Bệnh tim mạch có tác động chính trên tử vong và biến chứng nằm viện của các bệnh nhân chạy thận nhân tạo (CTNT) định kỳ.

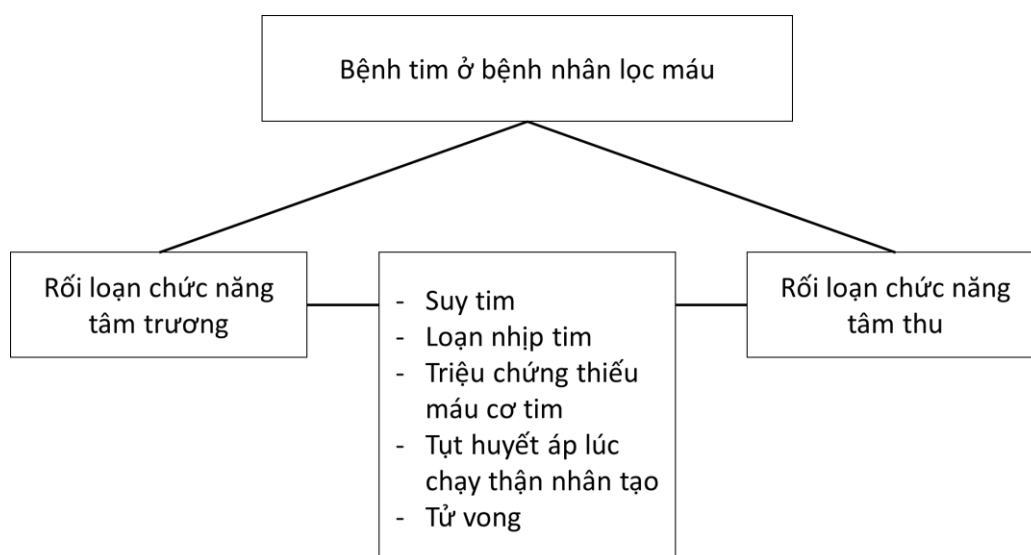
### 3.1. Chẩn đoán rối loạn chức năng thất trái ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Bệnh nhân bị suy thận mãn có rối loạn chức năng thất trái có thể biểu hiện về phương diện lâm sàng bằng suy tim, loạn nhịp tim, tụt huyết áp lúc chạy thận nhân tạo hay các triệu chứng của thiếu máu cơ tim và cả hai thể rối loạn chức năng tâm thu hay tâm trương đều có thể xảy ra. Rối loạn chức năng tâm trương thường biểu hiện bằng suy tim, xảy ra khi bệnh nhân chỉ hơi thừa nước và muối, hiếm khi nào có biểu hiện suy tim khi thể tích dịch thể bình thường. Ngược lại, rối loạn chức năng tâm thu, khi trầm trọng sẽ gây ra suy tim ứ huyết dù bệnh nhân không thừa nước và muối. Cả rối loạn chức năng tâm thu lẫn tâm trương đều có thể gây ra tụt huyết áp khi chạy thận nhân tạo (Hình 20.5).



**Hình 20.4 Xử trí suy tim ứ huyết cho bệnh nhân CTNT**





**Hình 20.5 Hiện diện của bệnh tim ở bệnh nhân lọc máu**

Có khoảng 2/3 bệnh nhân chạy thận nhân tạo bị dày thất trái. Siêu âm tim có thể giúp phân biệt suy tim do rối loạn chức năng tâm thu và dẫn thất trái với suy tim do rối loạn chức năng tâm trương và dày thất trái.

Hầu hết bệnh nhân chạy thận nhân tạo đều có siêu âm tim bất thường lúc bắt đầu điều trị suy thận giai đoạn cuối. Vì vậy cần thực hiện siêu âm tim cho mọi bệnh nhân được điều trị suy thận mãn.

Hình ảnh học thất trái bằng y học hạt nhân sử dụng hồng cầu đánh dấu bằng chất Technetium cũng rất có ích lợi giúp chẩn đoán những vùng giảm động thường do thiếu máu và giúp đánh giá phân suất tống máu toàn phần chính xác hơn là chỉ dùng đơn thuần siêu âm tim.

### **3.2. Dày thất trái.**

#### **3.2.1. Chẩn đoán:**

Đã có nhiều tiến bộ trong những năm gần đây. Huweg và cộng sự (8) đề nghị một cách phân loại mới về hình học tim dựa trên sự đo phổi hợp khối lượng và thể tích thất trái. Công thức của Devereux và Reichek (8) được sử dụng để tính chỉ số khối lượng thất trái. Sự phân loại mới này giúp phân biệt giữa dày đồng tâm và lệch tâm cũng như tăng gánh thể tích thất trái đơn thuần (Hình 20.6). Tuy nhiên định nghĩa về dày thất trái này dựa trên sự đo lường khối lượng thất trái có thể gặp nhiều vấn đề ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo, vì các nghiên cứu cho thấy khối lượng thất trái thay đổi một cách đáng kể trước và sau chạy thận nhân tạo tùy thuộc vào tình trạng nước và muối của bệnh nhân. Vì vậy, khối lượng thất trái cần luôn luôn đo khi tình trạng thể dịch đã ổn định, nếu không, cần đo bề dày thành sau thất trái, vì thông số này ít thay đổi theo tình trạng nước của cơ thể.

Dày thất trái xảy ra cho khoảng 2/3 bệnh nhân chạy thận nhân tạo mà không bị suy chức năng tâm thu (7,9). Trong một nhóm lựa chọn các bệnh nhân chạy thận nhân tạo mà không có cao huyết áp hay những yếu tố tán trợ gây rối loạn chức năng thất trái, London và cs (10) thấy rằng có sự

liên quan bất thường giữa áp suất tâm thu và tỷ số tương đối bề dày thành thất được gọi là dày thất bất tương xứng.

Dày thất ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo có thể là một hiện tượng phức tạp tổng hợp bù trừ giữa dày thất trái đồng tâm và dày thất trái lệch tâm. Do những khó khăn về phương pháp đo khối lượng thất trái nói trên nên khó nói được đầy đủ những đặc trưng của dày thất trái ở từng bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

### **3.2.2. Những yếu tố nguy cơ:**

Những yếu tố nguy cơ gây dày thất trái ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo gồm: cao huyết áp, tuổi, thiếu máu, thừa nước muối, và lỗ dò động-tĩnh mạch, ngộ độc chất aluminium, cường tuyến cận giáp và những chất độc tích tụ lại trong cơ thể vì suy thận ... Sự đóng góp tương đối của từng yếu tố trên trong sinh bệnh học dày thất vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ. Nghiên cứu của John D. Harnett và Patrick S-Parfrey thấy trong 8/12 bệnh nhân được ghép thận, dày thất trái giảm đáng kể dù huyết áp bệnh nhân vẫn còn cao (11). Điều trị thiếu máu với Erythropoietin cũng giúp giảm khối lượng thất trái đã bị lớn (13,14) . Tuy nhiên, nếu huyết áp không được kiểm soát tốt thì có thể ngăn cản tác dụng có lợi này của erythropoietin.

### **3.2.3. Hậu quả của dày thất trái:**

Dày thất trái là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến tiên lượng sống của bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Trong một nghiên cứu cắt ngang của Harnett và Parfrey, trong nhóm bệnh nhân bị dày thất trái nặng tỷ lệ tử vong cao hơn một cách đáng kể so với người có siêu âm tim bình thường hay dày thất trái nhẹ, trong 17 bệnh nhân chết có dày thất trái nặng, 12 là do nguyên nhân tim và mạch máu não (15).

### **3.2.4. Xử trí:**

Xử trí dày thất trái ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo nhằm kiểm soát các yếu tố nguy cơ và điều trị các biểu hiện lâm sàng.

Mặc dù kiến thức của chúng ta về các yếu tố nguy cơ của phì đại thất trái còn hạn chế nhưng có 2 yếu tố nguy cơ có thể điều trị được là cao huyết áp và thiếu máu.

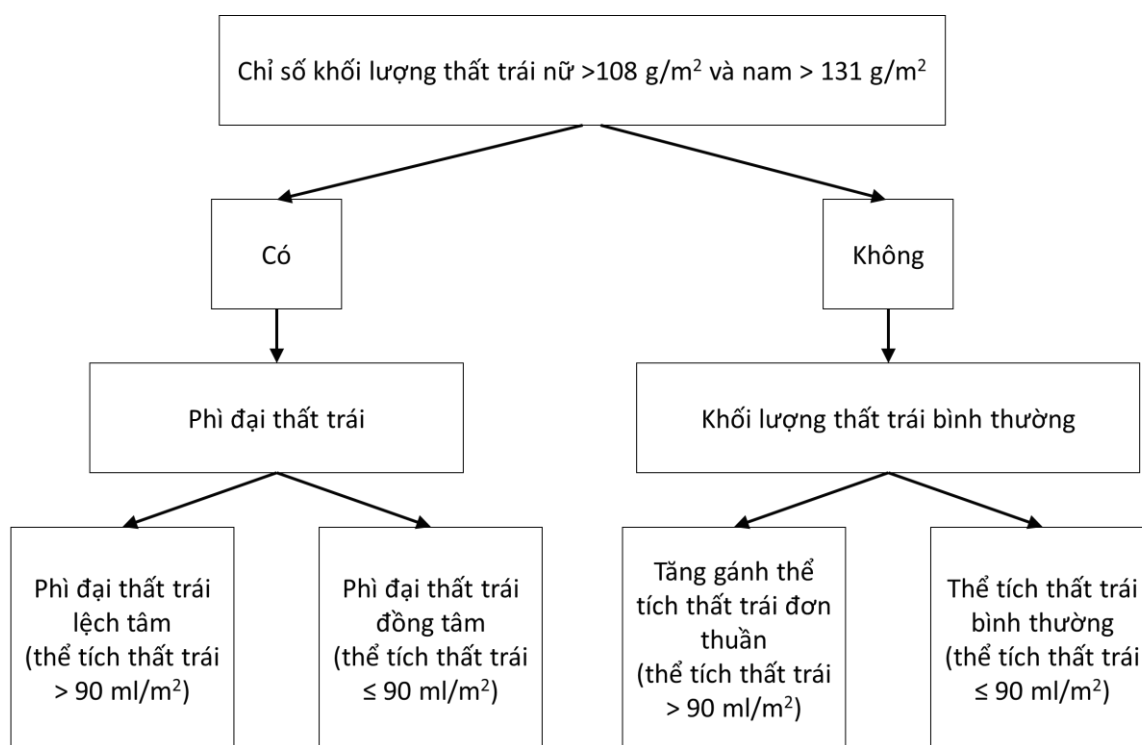
Chúng ta biết rằng, nơi những người không bị suy thận, điều trị huyết áp có thể giúp giảm dày thất trái. Chúng ta cũng biết rằng không phải tất cả các loại thuốc hạ áp đều có tác dụng giảm khối lượng thất trái giống nhau mặc dù tác dụng hạ áp của chúng tương đương với nhau (16,17); Đường như chỉ có các thuốc ức chế men chuyển và ức chế calci là hai nhóm có hiệu quả nhất giúp giảm dày thất trái nơi người bị suy thận.

Mặc dù tới nay chưa có những thử nghiệm trên các bệnh nhân chạy thận nhân tạo, nhưng tất cả đều khuyến cáo phải kiểm soát huyết áp tất cả các bệnh nhân chạy thận nhân tạo nhất là ở những người đã có dày thất trái, thuốc hạ áp được lựa chọn dựa trên đặc điểm của từng bệnh nhân; tuy

cũng không có những dữ kiện đầy đủ để khuyến cáo nên lựa chọn nhóm hạ áp nào nhưng thuốc ức chế men chuyển và ức chế calci tỏ ra hứa hẹn nhất.

Điều trị thiếu máu cũng giúp giảm khối lượng thất trái (12) nhưng nếu không kiểm soát tốt huyết áp những bệnh nhân được chích erythropoietin thì cũng có thể ngăn cản tác dụng có lợi của erythropoietin trên khối lượng thất trái.

Dày thất trái có thể biểu hiện bằng suy tim ứ huyết và dễ gây tụt huyết áp trong lúc chạy thận nhân tạo. Dày thất trái cũng dễ gây những triệu chứng thiếu máu cơ tim dù có hay không xơ vữa mạch vành. Bệnh cơ tim thiếu máu không có xơ vữa mạch vành có thể xảy ra khi có sự dày cơ tim làm gia tăng nhu cầu oxy mà sự dẫn tối đa mạch vành vẫn không bù trừ được.



**Hình 20.6 Phân loại phì đại dây thất trái dựa trên hình học tim**

### 3.3. Rối loạn chức năng tâm thu thất trái.

Gọi là rối loạn chức năng tâm thu khi phân suất rút ngắn  $\leq 28\%$  hay phân suất tổng máu  $\leq 55\%$ , nguyên nhân thường do bệnh cơ tim dẫn nỡ, đôi khi do giảm động lan toả mà không có dẫn thất trái.

Các yếu tố nguy cơ đưa đến bệnh cơ tim dẫn ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo vẫn chưa được biết rõ, có thể là tuổi, hút thuốc và tăng phosphatase kiềm (vì cường tuyến cận giáp). Vai trò chính xác của thiếu máu cục bộ chưa được khảo sát một cách hệ thống như là nguyên nhân cơ học gây ra bệnh cơ tim dẫn nỡ. Tuy nhiên, bệnh cơ tim dẫn nỡ có thể xảy ra ở bệnh nhân lọc máu mà không do xơ vữa mạch vành và ghép thận, nhờ điều chỉnh tình trạng suy thận, có thể có tác dụng có lợi trên chức năng thất trái; điều này gợi ý rằng tình trạng tăng urée máu (biểu hiện sự ứ đọng các độc

chất trong cơ thể) có thể giữ vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của rối loạn chức năng thất trái ở một số bệnh nhân. London và cs (19) cho rằng PTH có tác dụng độc hại quan trọng đối với cơ tim, các tác giả thấy rằng những bệnh nhân chạy thận nhân tạo bị cường tuyến cận giáp có gia tăng đường kính thất trái kỳ tâm trương, tỷ lệ khối lượng/thể tích thất trái giảm và do vậy dễ bị bệnh cơ tim dẫn nỡ. Những thử nghiệm trên súc vật cũng chứng minh vai trò độc tim của PTH.

Rối loạn chức năng tâm thu thất trái làm giảm tiên lượng sống còn của bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Theo một nghiên cứu với một số lượng tương đối nhỏ bệnh nhân chạy thận nhân tạo có bệnh cơ tim dẫn nỡ thì thời gian sống còn là 30 tháng (20).

Rối loạn chức năng tâm thu có thể biểu hiện về lâm sàng bằng suy tim ứ huyết, thường tụt huyết áp khi chạy thận nhân tạo và/hoặc loạn nhịp tim.

### **3.4. Suy tim ứ huyết.**

#### **3.4.1. Xuất độ:**

Theo nghiên cứu cắt ngang của Harnett và Parfrey thì 10% bệnh nhân không tiểu đường chạy thận nhân tạo có suy tim ứ huyết (được định nghĩa như suy tim tồn tại hoặc tái diễn dù bệnh nhân đã được rút nước đạt tới trọng lượng khô với bệnh sử khó thở, phù ngoại vi và tim lớn) (5). Ngoài ra còn có 2 trong 5 triệu chứng sau để chẩn đoán: áp lực tĩnh mạch cổ tăng, ran nổ hai đáy phổi, phù ngoại vi, cao áp tĩnh mạch phổi hay phù mô kẽ phổi trên Xquang. Trong 1/3 các trường hợp, bệnh xuất hiện trước khi suy thận mãn giai đoạn cuối được điều trị (20).

#### **3.4.2. Yếu tố nguy cơ:**

Trong các bệnh nhân bị suy tim ứ huyết thì 53% có bệnh cơ tim dẫn nỡ và 47% có bệnh cơ tim phì đại, tăng động.

Bệnh cơ tim dẫn nỡ ảnh hưởng đến chức năng tâm thu và được đặc trưng bằng phân suất tống máu thấp, và gia tăng đường kính tim ở cuối kỳ tâm thu và cuối kỳ tâm trương. Bệnh cơ tim phì đại, tăng động ảnh hưởng đến chức năng tâm trương phối hợp với sự gia tăng phân suất tống máu trên 70% và bề dày thành thất trái  $\geq 1.4\text{cm}$  trong kỳ tâm trương. Bệnh cơ tim thiếu máu là một yếu tố nguy cơ độc lập góp phần thêm vào suy tim ứ huyết.

Rất khó phân biệt bệnh cơ tim dẫn nỡ với bệnh cơ tim phì đại về phương diện lâm sàng mặc dù sự hiện diện của cao huyết áp với những dấu hiệu của suy tim ứ huyết có thể gợi ý bệnh cơ tim phì đại. Hơn nữa, xử trí lâm sàng suy tim ứ huyết khác nhau giữa bệnh cơ tim dẫn và bệnh cơ tim phì đại, nếu siêu âm tim chẩn đoán là bệnh cơ tim phì đại thì cần phải thay đổi điều trị với ngưng sử dụng Digoxin và các thuốc dẫn mạch.

#### **3.4.3. Hậu quả lâm sàng:**

2/3 bệnh nhân CTNT có suy tim ứ huyết sẽ tử vong trong vòng 4 năm. Tương tự như kết quả nghiên cứu Framingham về ảnh hưởng của suy tim trên những bệnh nhân không bị bệnh thận thì 55% bệnh nhân nam và 24% bệnh nhân nữ sẽ chết trong vòng bốn năm từ lúc chẩn đoán suy tim.

#### 3.4.4. Xử trí:

Nơi bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối, thừa muối nước chỉ có thể kiểm soát được bằng chạy thận nhân tạo. Thận nhân tạo có tác động hữu ích trên chức năng thất trái không những nhờ kiểm soát tình trạng quá tải thể dịch mà còn lấy đi các chất độc tích lũy trong cơ thể vì suy thận. Henrich, Nixon và cs chứng minh có sự cải thiện tính co bóp thất trái sau khi chạy thận nhân tạo phần lớn là do sự gia tăng ion  $\text{Ca}^{++}$  suốt trong lúc chạy thận nhân tạo (21,22). Một số tác giả khác cũng đã chứng minh có sự tương quan có ý nghĩa giữa sự cải thiện các chỉ số chức năng thất trái và sự giảm thể trọng (tức sự giảm lượng nước toàn thể) nhờ chạy thận nhân tạo (23).

Theo nghiên cứu CONSENSUS (1987) mù đối với nhóm điều trị bằng giả dược và nhóm điều trị bằng ức chế men chuyển tỷ lệ tử vong sau 6 tháng giảm 40% so với nhóm điều trị bằng giả dược (24). Đây là những thử nghiệm trên các bệnh nhân bị suy tim mà không bị bệnh thận tiến triển. Tuy nhiên có nhiều cơ chế sinh lý bệnh của suy tim ứ huyết giống nhau giữa những bệnh nhân có hay không có suy thận. Các bệnh nhân trong nghiên cứu CONSENSUS là những bệnh nhân già (tuổi trung bình  $\geq 70$  tuổi) và 21-24% bị tiểu đường tương tự như những bệnh nhân chạy thận nhân tạo có suy tim ứ huyết.

Theo một nghiên cứu khác, các bệnh nhân bị suy tim độ III (NYHA) có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân được điều trị bằng ức chế calci và ức chế men chuyển. Sau 16 tuần các bệnh nhân được điều trị bằng Enalapril có sự gia tăng khả năng vận động và độ tiêu thụ oxy cực đại ( $\text{VO}_2 \text{ max}$ ) mà không có sự thay đổi nhịp tim và huyết áp xảy ra nơi nhóm bệnh nhân được điều trị bằng ức chế calci.

Vì vậy hoàn toàn có lý khi dùng thuốc ức chế men chuyển để điều trị suy tim ứ huyết cho các bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối miễn là không có các chống chỉ định nào khác.

Trong một tổng quan về liệu pháp dẫn mạch để điều trị suy tim ứ huyết đánh giá 28 thử nghiệm với tổng số 2000 bệnh nhân (25), chỉ ức chế men chuyển làm giảm tử vong. Hiện nay, ức chế men chuyển là chất dẫn mạch được lựa chọn trong suy tim ứ huyết, nếu bệnh nhân không dung nạp được hoặc có chống chỉ định ức chế men chuyển thì có thể chuyển sang Nitrates uống và/hoặc Hydralazine. Liệu pháp Nitrate uống và ức chế calcium có thể có vai trò phụ trợ trong kiểm soát các triệu chứng của đau thắt ngực.

Một tổng quan và Metaanalysis được xuất bản gần đây (26) về hiệu quả của Digoxin để điều trị suy tim ứ huyết cho thấy Digoxin phụ góp vào sự kiểm soát thể dịch và ức chế men chuyển cho bệnh nhân suy tim và bệnh cơ tim dẫn.

Burt và cộng sự (27) báo cáo kết quả ghép thận cho 4 trường hợp bệnh nhân bị suy thận mãn có bệnh cơ tim dẫn nở không do thiếu máu cục bộ và suy tim độ III, IV (NYHA), cả 4 bệnh nhân có sự cải thiện rõ rệt chức năng thất trái sau ghép thận và không còn triệu chứng suy tim.

Erythropoietin cũng giúp giảm kích thước và khối lượng thất trái và bình thường hóa tình trạng

tăng động tuần hoàn (Hyperdynamic) nơi những bệnh nhân suy thận mãn thiếu máu. Low và cộng sự chứng minh có sự giảm các đường kính thất trái với sự cải thiện các chỉ số về tính co bóp thất trái ở 13 bệnh nhân chạy thận nhân tạo được cho Erythropoietin (8)

Tóm lại, suy tim ứ huyết là vấn đề thường gặp ở các bệnh nhân chạy thận nhân tạo, xuất độ rối loạn chức năng tâm trương và bệnh cơ tim phì đại với suy tim ứ huyết chiếm tỷ lệ cao ở các bệnh nhân này. Mục tiêu của xử trí là điều trị những nguyên nhân có thể hồi phục được, tối ưu hóa thăng bằng nước- muối và cải thiện thiếu máu do suy thận. Ước chế men chuyển có lẽ là thuốc được lựa chọn để điều trị các trường hợp suy tim ứ huyết không đáp ứng với các xử trí trên. Digoxin có thể hữu ích cho các bệnh nhân bị rối loạn chức năng tâm thu dù không có rung nhĩ và không nên dùng trong các trường hợp mà rối loạn chức năng tâm trương ưu trội.

### **3.5. Loạn nhịp tim (LNT).**

Loạn nhịp tim có thể là biểu hiện của rối loạn chức năng thất ở các bệnh nhân chạy thận nhân tạo, cũng có thể xuất hiện khi có các rối loạn điện giải, kiềm toan, những bệnh tim đặc biệt dễ gây loạn nhịp tim ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo gồm bệnh mạch vành, dày thất trái, bệnh cơ tim dẫn nỡ và viêm màng ngoài tim (29). Bản thân chạy thận nhân tạo cũng có thể gây ra loạn nhịp tim do sự giảm  $K^+$ , tăng  $Ca^{++}$ , giảm nồng độ các thuốc chống loạn nhịp tim và nếu có tụt huyết áp, thiếu máu cơ tim có thể xảy ra.

Đa số các loạn nhịp tim này đều không quan trọng về mặt lâm sàng, tuy nhiên có 9% bệnh nhân chạy thận nhân tạo bị chết vì ngưng tim không rõ nguyên nhân (29) và phần lớn các trường hợp ngưng tim đột ngột tham khảo được là do rung thất (30).

Thuốc điều trị loạn nhịp tim ngay cả cho những người không bị suy thận còn bàn cãi rất nhiều. Một số thuốc chống loạn nhịp tim có thể làm tăng nguy cơ đột tử. Ngoài ra, trong suy thận, dược động học bị biến đổi và thận nhân tạo có ảnh hưởng quan trọng trên nồng độ thuốc.

Xử trí ưu tiên phải hướng về các bệnh tim tiềm ẩn, cải thiện các phương pháp lọc thận hay tình trạng urée huyết và chỉ sử dụng thuốc kháng loạn nhịp tim khi các biện pháp này thất bại.

### **3.6. Tụt huyết áp liên quan với chạy thận nhân tạo**

Các đáp ứng huyết động lực với chạy thận nhân tạo tùy thuộc vào số lượng, tốc độ nước rút bỏ khỏi cơ thể và tính chất rối loạn chức năng thất trái đang có. Rút nước khỏi cơ thể trong lúc chạy thận nhân tạo sẽ làm giảm thể tích huyết tương, giảm thể tích và đường kính cuối kỳ tâm trương có thể gây tụt huyết áp. Đáp ứng bình thường chống lại hiện tượng tụt huyết áp này thực hiện qua trung gian hệ giao cảm gây co mạch ngoại vi, tăng kháng lực và nhịp tim và tăng cung lượng tim. Bệnh nhân chạy thận nhân tạo nếu có rối loạn chức năng hệ thần kinh tự chủ thì cơ chế bù trừ này có thể bị khiếm khuyết. Tụt huyết áp cũng có thể xảy ra nếu rối loạn chức năng thất trái không cho phép gia tăng bù trừ cung lượng tim. Nếu số lượng và tốc độ rút nước quá cao, tụt huyết áp cũng có thể xảy ra dù hệ thần kinh tự chủ còn nguyên vẹn và không bị bệnh tim.

Ảnh hưởng của bệnh tim trên sự xuất hiện tụt huyết áp lúc chạy thận nhân tạo chưa được khảo sát kỹ. Một số nghiên cứu cho thấy rõ rằng chạy thận nhân tạo có thể cải thiện tính co bóp thất trái nơi những bệnh nhân có tim đã bị dẫn hay giảm phân suất tống máu do thừa nước trước khi chạy thận nhân tạo. Tuy nhiên, nếu do bệnh cơ tim nội tại, tính co bóp sẽ không được cải thiện và những bệnh nhân này sẽ rất dễ bị tụt huyết áp lúc chạy thận nhân tạo.

Bệnh nhân bị đầy thất với rối loạn chức năng tâm trương dễ bị giảm cung lượng tim và tụt huyết áp dù với thể tích dịch nội mạch giảm ít hơn và cũng dễ phát triển suy tim với sự gia tăng thể tích nội mạch ít.

Chiến lược để tránh tụt huyết áp lúc chạy thận nhân tạo ở những người có bệnh và không có bệnh tim không khác nhau. Tuy nhiên nếu bệnh nhân có bệnh thì tụt huyết áp dễ xảy ra hơn nhất là đối với bệnh nhân bị đầy thất trái nặng.

#### **4. BỆNH MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MÃN**

Biến chứng tim mạch các loại là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong suy thận mãn giai đoạn cuối, trong đó nhồi máu cơ tim là nguyên nhân đứng hàng thứ hai gây tử vong ở người lớn bị suy thận mãn giai đoạn cuối (1,2)

Tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch ở bệnh nhân suy thận mãn đã và đang gia tăng dần dần từ 20 năm qua trong lúc tử vong trong quần thể chung do nhồi máu cơ tim và các bệnh tim mạch khác đang giảm đáng kể (1).

Sự duy trì ở mức độ cao xuất độ của các tai biến, biến chứng nằm viện và tử vong do tim mạch trên bệnh nhân suy thận mãn được giải thích do nhiều nguyên nhân:

- Số bệnh nhân suy thận mãn do cao huyết áp và tiểu đường ngày càng tăng trong khi nguyên nhân thận niệu của suy thận mãn đang ngày càng giảm. Ở Mỹ, tiểu đường chiếm 1/3 và là nguyên nhân gây suy thận mãn hàng đầu trong số bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ theo sau là cao huyết áp.
- Tuổi thọ của bệnh nhân suy thận mãn được chạy thận nhân tạo định kỳ ngày càng cao và ngày càng có nhiều người lớn tuổi đưa vào chạy thận nhân tạo. Ở Mỹ, từ 1987–1989 tuổi trung bình được chỉ định chạy thận nhân tạo là 60 tuổi, gần 42% lớn hơn 64 tuổi và 16% lớn hơn 74 tuổi.
- Nhiều yếu tố nguy cơ thường kết hợp với suy thận như rối loạn lipid máu, cao huyết áp, phì đại thất trái, thiếu máu, quá tải dịch ngoại bào, những hậu quả trên huyết động lực và chuyển hóa của các kỹ thuật lọc máu ...

Do vậy không có gì ngạc nhiên khi bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối có nhiều nguy cơ cao bị bệnh thiếu máu cơ tim với những hậu quả của nó.

#### **4.1. Các hội chứng lâm sàng của bệnh thiếu máu cơ tim.**

Bệnh thiếu máu cơ tim là hậu quả của bất tương xứng giữa sự cung cấp oxy tới tế bào cơ tim và nhu cầu oxy của tế bào cơ tim. Trong phần lớn trường hợp gây ra do sự bế tắc vì xơ vữa thành mạch của một hay nhiều nhánh động mạch vành hay do sự bất thường về cấu trúc hay chức năng của các mạch vành nhỏ có thể phối hợp với sự tái phân phối lưu lượng máu vành và giảm sự đáp ứng mạch máu đối với nhu cầu oxy của tế bào cơ tim. Thêm vào đó thiếu máu cơ tim có thể gây ra do các yếu tố khác ngoài xơ vữa mạch vành như là: hẹp van động mạch chủ, co thắt mạch vành, loạn nhịp tim nhanh hay giảm nhanh tốc độ hay thể tích đổ đầy mạch vành hay những yếu tố làm tăng công của cơ tim.

Bệnh thiếu máu cơ tim thường được chẩn đoán khi cơn đau thắt ngực điển hình xảy ra lúc đang vận động hay đang chạy thận nhân tạo và cũng có thể nghĩ đến dù không có đau ngực khi có sự xuất hiện sóng Q mới hay những thay đổi điển hình của ST-T trên điện tâm đồ, xuất hiện của suy tim xung huyết hay loạn nhịp thất không giải thích được và xuất hiện của tụt huyết áp trong lúc chạy thận nhân tạo hay sự chuyển động bất đối xứng của thành thất trái khi siêu âm tim. Những bệnh cảnh lâm sàng khác như viêm túi mật, trào ngược dạ dày-thực quản có thể tạo bệnh cảnh giống hay che dấu những triệu chứng của thiếu máu cơ tim thực sự. Hơn nữa, viêm màng ngoài tim xảy ra trong khoảng 10% các trường hợp suy thận mới và khoảng từ 1-3% bệnh nhân được chạy thận nhân tạo có thể gây đau ngực và những thay đổi trên điện tâm đồ nhưng lại không có tiếng cọ màng tim khiến cho khó chẩn đoán phân biệt với thiếu máu cơ tim (3).

Bệnh thiếu máu cơ tim có triệu chứng hay im lặng thường xảy ra trong lúc chạy thận nhân tạo hơn là trong lúc vận động có lẽ do những vận động gắng sức bị giảm đáng kể ở bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối. Simon và cs (4) thấy cơn đau thắt ngực xảy ra trong lúc chạy thận nhân tạo ở 13% bệnh nhân nhưng Stephen G Rostand (5) thấy tỷ lệ này là 65%. Chạy thận nhân tạo có thể gây thiếu máu cơ tim do làm tụt huyết áp, nhanh nhịp tim hay tăng tính co bóp cơ tim. Hơn nữa chạy thận nhân tạo cũng làm tăng ái tính của hemoglobin với oxy và làm giảm PO máu động mạch (6-8). Như vậy chạy thận nhân tạo đồng thời làm giảm sự phóng thích oxy tới tế bào cơ tim, làm tăng công và nhu cầu oxy cơ tim nên không ngạc nhiên lắm khi thấy rằng chạy thận nhân tạo thường gây thiếu máu cơ tim nơi những người có nguy cơ cao vì giảm trữ lượng dẫn mạch vành và bệnh xơ vữa mạch vành.

##### **4.1.1. Bệnh thiếu máu cơ tim có triệu chứng:**

Vì bệnh thiếu máu cơ tim có thể biểu hiện bằng nhiều triệu chứng và dấu hiệu thay đổi và xảy ra khi có tổn thương mạch vành lớn hay nhỏ nên xuất độ của bệnh thiếu máu cơ tim, đặc biệt bệnh xơ vữa mạch vành không được biết rõ. Song nhiều yếu tố nguy cơ gây bệnh mạch vành và bệnh thiếu máu cơ tim im lặng đã được biết nên việc nhận ra những yếu tố này rất quan trọng để quyết định những khảo sát và chế độ điều trị nào mà bệnh nhân cần đến.



Một nghiên cứu (9) chụp mạch vành cho bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối với bệnh mạch vành có triệu chứng gồm 81 bệnh nhân cho thấy có 59 (73%) có chứng cứ của hẹp có ý nghĩa của bệnh mạch vành (hẹp  $\geq 50\%$ ) sau đó tác giả đánh giá thêm 29 bệnh nhân khác thấy 86% có bệnh mạch vành quan trọng. Sự gia tăng này, theo tác giả được giải thích một phần là do tuổi của bệnh nhân lớn và được lựa chọn kỹ hơn, nhiều người trong số này được các trung tâm khác chuyển đến vì cơn đau thắt ngực hay mới bị nhồi máu cơ tim. Tổng cộng 76% (83 người trong tổng số 110 trường hợp suy thận mãn giai đoạn cuối có triệu chứng) được đánh giá có bệnh mạch vành quan trọng. Khi so sánh với quần thể chung, những phụ nữ bị suy thận mãn giai đoạn cuối bị bệnh mạch vành có ý nghĩa 50% cao hơn là trong quần thể nói chung. Các lý do chưa chắc chắn nhưng có lẽ liên quan đến sự tăng xuất độ của tiểu đường và những bất thường ở trục tuyến yên-tuyến sinh dục. Những yếu tố báo trước có ý nghĩa khác của bệnh mạch vành là tăng cholesterol máu, tiền sử có thiếu máu cơ tim trước đó và rối loạn vận động từng phần thành thất (5,10,11).

Ngược lại 25% bệnh nhân suy thận mãn có triệu chứng thiếu máu cơ tim nhưng có hình ảnh mạch vành bình thường hay không có hẹp, những bệnh nhân thường trẻ hơn và có xuất độ rất cao bị phì đại thất trái gây ra do cao huyết áp và cũng bị thiếu máu nặng hơn là những người bị bệnh mạch vành; những yếu tố này cùng với cao huyết áp và tăng gánh thể dịch ngoại bào đã làm tăng tấn kích (stress) đối với thành cơ tim và nhu cầu oxy của cơ tim. Kết quả là mạch máu vành được dẫn ra và lưu lượng máu vành lớn hơn bình thường (12). Trong những tình trạng này, khi có yếu tố phụ trội cần gia tăng thêm nhu cầu oxy của cơ tim như lúc chạy thận nhân tạo, thiếu máu nặng hơn nữa, tăng gánh thêm, thể dịch ngoại bào, cao huyết áp hay những stress khác đối với cơ tim thì lưu lượng máu mạch vành không thể tăng tương ứng được nữa (trữ lượng dẫn mạch giảm) và vì vậy sự phóng thích oxy tới cơ tim, sự tái phân phối lưu lượng máu vành bị hạn chế gây ra những bất thường chức năng thất trái và làm tăng nguy cơ cơn đau thắt ngực (12,13). Như vậy ở những bệnh nhân này có thể bị nguy cơ thiếu máu cơ tim tăng lên mà không do xơ vữa mạch vành.

#### **4.1.2. Thiếu máu cơ tim im lặng:**

Được xem là thiếu máu cơ tim im lặng khi không có cơn đau thắt ngực hay những triệu chứng tương đương nhưng lại có thay đổi của ST xảy ra trong lúc vận động hay theo dõi điện tim liên tục lưu động, hình ảnh khiếm khuyết trong tưới máu cơ tim khi làm xạ hình với thallium hay có sự giảm phân suất tổng máu cơ tim trong lúc vận động (14,25)

Thiếu máu cơ tim im lặng được phân thành 03 loại chính: loại I gặp trong khoảng 2-3% ở người tuổi trung niên không triệu chứng và không có tiền sử thiếu máu cơ tim trước đó, loại II gồm những bệnh nhân có thiếu máu cơ tim im lặng sống sót sau nhồi máu cơ tim cấp trong đó 15-20% sẽ có thiếu máu cơ tim im lặng. Những bệnh nhân có cơn đau thắt ngực mãn tính, ổn định thuộc loại III trong đó 30-100% (trung bình 40-60%) các trường hợp được ghi nhận có thiếu máu cơ tim yên lặng (14), cần thực hiện chụp mạch vành để xác định có thiếu máu cơ tim im lặng khi xạ hình tưới

máu cơ tim (+) ở người có tiền sử thiếu máu cơ tim trước đó hay có giải phẫu học về mạch vành trước đó. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân không có bằng chứng của bệnh mạch vành trên phim hay có bằng chứng của bệnh mạch vành nhưng không có thiếu máu cơ tim được biết (bệnh mạch vành tiềm ẩn) làm phức tạp thêm những hiểu biết của chúng ta về thiếu máu cơ tim im lặng.

Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bị thiếu máu cơ tim im lặng là những bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ của mạch vành đã được biết, lớn tuổi, tiểu đường, cao huyết áp hay bệnh xơ vữa động mạch ngoại vi, phì đại thất trái và tiền sử gia đình bị bệnh mạch vành sớm (14-18). Bệnh nhân tiểu đường có nguy cơ bị thiếu máu cơ tim và bệnh tim do xơ vữa thành mạch cao nhất, thiếu máu cơ tim im lặng rất thường gặp trong nhóm này và được ghi nhận ở 42 trong 100 bệnh nhân trước đó có nhồi máu cơ tim và 17 trong 30 bệnh nhân (57%) bệnh nhân tiểu đường có bệnh mạch máu ngoại vi nhưng không có tiền sử mạch vành trước đó (16). Hầu hết các nghiên cứu bảo vệ quan điểm cho rằng thiếu máu cơ tim im lặng ảnh hưởng lớn đến nguy cơ các biến cố mạch vành sau đó gồm nhồi máu cơ tim, loạn nhịp thất đe dọa tính mạng và đột tử (15,17,18), những bệnh nhân bị thiếu máu cơ tim yên lặng và có nhồi máu cơ tim trước đó, cơn đau thắt ngực mãn tính ổn định hay giảm phân suất tống máu thất trái có nguy cơ cao nhất bị các biến cố tim. Tử vong của nhóm có triệu chứng và không triệu chứng tương tự và tùy thuộc vào độ trầm trọng của bệnh mạch vành (được đánh giá dựa trên số lượng mạch vành bị tổn thương hay mức độ chênh xuống của ST) hơn là sự có triệu chứng hay không (17,19).

Xuất độ của thiếu máu cơ tim im lặng và bệnh mạch vành tiềm ẩn ở bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối không rõ. Tuy nhiên nó có thể hiện diện thường hơn là quần thể nói chung vì có nhiều yếu tố nguy cơ hơn, Gelber và cs (20) thấy rằng 100% xạ hình với thallium thực hiện ở 10 bệnh nhân chạy thận nhân tạo và không có triệu chứng cho thấy có khiếm khuyết độ dày hồi phục được, trong đó 06 trường hợp có thay đổi ST. Stephen G Rostand ghi nhận xạ hình thallium (+) sau chạy thận nhân tạo ở 12 trong tổng số 19 bệnh nhân (63%) không có triệu chứng. Pochmalicki và cs (21) thấy 37% trong 62 bệnh nhân suy thận mãn được đo holter trong lúc chạy thận nhân tạo có những giai đoạn thiếu máu cơ tim im lặng đặc biệt ở người có tiểu đường, hút thuốc, lớn tuổi và những người có tiền sử bệnh mạch vành trước đó. Suốt trong 14 tháng theo dõi, 05 bệnh nhân chết vì bệnh tim mạch và 06 bệnh nhân có những biến cố tim mạch. Tuy nhiên số bệnh nhân ở lô nghiên cứu này cũng như ở nghiên cứu của Gelber đều không được chụp mạch vành. Delima và cs (22) đánh giá 57 bệnh nhân chạy thận nhân tạo ổn định, 14 trường hợp (27%) có thiếu máu cơ tim im lặng và chụp mạch vành bình thường. Khi so sánh những bệnh nhân này với 43 người khác không có thay đổi trên điện tâm đồ thì không có sự khác biệt giữa hai nhóm về hematocrit, huyết áp, chỉ số khối lượng thất trái hay tuổi. Kremastinos và cs (23) thấy 15% của 45 bệnh nhân có thiếu máu cơ tim yên lặng trong lúc hay ngay sau chạy thận nhân tạo nhưng không thấy có sự liên

hệ giữa các biến cố của thiếu máu cơ tim im lặng với bệnh mạch vành thấy trên phim chụp mạch vành ... Như thế, những nghiên cứu này đặt ra câu hỏi về cơ chế những sự thay đổi của điện tâm đồ thấy trong lúc chạy thận nhân tạo: những thay đổi này biểu hiện những rối loạn chức năng của hệ vi tuần hoàn mạch vành hay là dương tính giả vẫn chưa được xác định. Stephen G. Rostand đánh giá 32 bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối không có biểu hiện của cơn đau thắt ngực hay tương đương và được cho chụp mạch vành vì những rối loạn tim khác hay là một phần trong các đánh giá trước khi ghép thận. Họ thấy rằng 12/32 bệnh nhân (37.5%) có bệnh mạch vành có ý nghĩa (hẹp  $\geq 50\%$ ), 9/10 bệnh nhân tiểu đường trong nhóm có hẹp mạch vành có ý nghĩa, nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân tiểu đường có nguy cơ rất cao bị những biến cố mạch vành. Những hồi cứu các bệnh nhân tiểu đường bị suy thận mãn giai đoạn cuối và không có triệu chứng, chụp mạch vành đã được thực hiện như là một phần trong lượng giá bệnh nhân trước ghép thận và phát hiện 19–90% (24) có bệnh mạch vành tiềm ẩn và 25-50% nhóm tiểu đường có các triệu chứng khác nhau của tim 24. Tác động của bệnh mạch vành tiềm ẩn hay thiếu máu cơ tim im lặng trên tiến triển và tiên lượng của những bệnh nhân này giống như trong quần thể chung. Weinrauch và cs (25) thấy rằng trong những bệnh nhân tiểu đường có bệnh mạch vành tiềm ẩn, 22% có thời gian sống còn là 02 năm so sánh với 88% khi không có bệnh mạch vành. Trong nhóm có bệnh mạch vành 62% chết do nhồi máu cơ tim hay đột tử.

### **Tóm lại**

Những người lớn tuổi hầu như luôn luôn có bệnh mạch vành có ý nghĩa khi có cơn đau thắt ngực hay những biểu hiện tương đương. Phụ nữ có nguy cơ cao hơn trong quần thể nhưng có xuất độ bệnh mạch vành thấp hơn nam. Người lớn tuổi ( $\geq 50$  tuổi) tăng cholesterol máu, bệnh sử có thiếu máu cơ tim trước đó, phát hiện có bất thường vận động thành thất trái từng phần trên siêu âm tim tất cả là những chỉ điểm mạnh mẽ cho bệnh mạch vành ở nhóm bệnh nhân này. Tiểu đường cũng là yếu tố nguy cơ quan trọng. Từ 1/3-1/2 những người trẻ suy thận mãn giai đoạn cuối có cơn đau thắt ngực mà không có hẹp có ý nghĩa mạch vành. Những rối loạn vi tuần hoàn mạch vành có thể giải thích những triệu chứng này đặc biệt vì phì đại thất trái và thiếu máu nặng rất thường gặp trong nhóm này và được biết làm giảm đáp ứng vi tuần hoàn mạch vành với những yêu cầu gia tăng oxy cơ tim. Những nghiên cứu hiện nay gợi ý rằng khoảng 1/3 bệnh nhân suy thận mãn có thể có thiếu máu cơ tim im lặng và khoảng 25% có bệnh mạch vành tiềm ẩn, những người có nguy cơ cao nhất bị thiếu máu cơ tim im lặng giống như trong quần thể chung, là những người lớn tuổi, tiểu đường, cao huyết áp, bệnh xơ cứng mạch máu ngoại vi, có tiền sử gia đình bị bệnh nhồi máu cơ tim sớm (26).

## **4.2. Chẩn đoán.**

### **4.2.1. Điện tâm khi nghỉ và Holter ECG monitoring:**

Những tiêu chuẩn và phương pháp dùng để chẩn đoán bệnh thiếu máu cơ tim ở người suy thận mãn giống như quần thể nói chung. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy thận mãn sự đánh giá và chẩn đoán phức tạp hơn do bệnh nhân thường bị thiếu máu, kém dung nạp với gắng sức, những bất thường điện tâm đồ khi nghỉ có thể gây ra do các rối loạn điện giải và do xuất độ cao bị phì đại thất trái.

Bất chấp những bất thường thường gặp trên điện tâm đồ của bệnh nhân khi nghỉ, những thay đổi điện tâm đồ điển hình của thiếu máu cơ tim phối hợp với cơn đau thắt ngực hay nhồi máu cơ tim cấp tính thường là những chỉ dẫn đáng tin cậy của thiếu máu cơ tim khi xem xét chung với tình trạng điện giải và điện tâm đồ trước đó của bệnh nhân.

Holter là kỹ thuật dùng để đánh giá nhịp tim 24h hay hơn. Trong hơn thập niên qua kỹ thuật này đã được cải tiến để phân tích những sự thay đổi đoạn ST, thường trong 48h để xác định có những thay đổi điện tâm đồ của thiếu máu im lặng xảy ra khi bệnh nhân hoạt động trong ngày. Sự phát hiện những thay đổi đó sẽ rất quan trọng để tiên lượng những biến cố tim mạch trong tương lai và phát hiện những bệnh nhân có nguy cơ cao. Tuy nhiên giá trị cần xem xét với những dấu hiệu khác của thiếu máu cơ tim như các khảo sát chức năng và tưới máu cơ tim. Điều không may là Holter có độ nhạy và độ chuyên biệt tương đối thấp nên không được đặc biệt tin tưởng để loại sự hiện diện của bệnh mạch vành. Hơn nữa, nó còn bị hạn chế do bất thường thường gặp khác ở những bệnh nhân suy thận mãn như là block nhánh. Tuy nhiên khi dương tính có thể ích lợi để tiên lượng những biến cố tim mạch có thể chết người ở những bệnh nhân có những xác suất trước xét nghiệm bị bệnh mạch vành cao như: đau thắt ngực mãn tính ổn định, nhồi máu cơ tim trước đó (26,27) và có thể nói lên tiên lượng xấu.

Ở bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối, theo dõi sự thay đổi ST bằng holter không tỏ ra có ích lợi để phát hiện những bệnh nhân có bệnh mạch vành có ý nghĩa hay có những biến cố tim mạch có ý nghĩa sau đó, Tuy nhiên, những giai đoạn thiếu máu cơ tim im lặng phát hiện qua holter có thể rất thường phối hợp với bệnh mạch vành trước đó và ở những bệnh nhân này có thể tiên lượng sự gia tăng các biến cố tim (21). Song rất ít bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối được phân tích và theo dõi holter để xác định độ tiên lượng chính xác của phương pháp này.

### **4.2.2. Các men:**

Sự xác định nồng độ các men giúp khẳng định sự hiện diện của hoại tử tế bào cơ tim. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy thận mãn, xác định này có thể kém hữu ích vì nồng độ các men thường bị biến đổi dù không có thiếu máu cơ tim. LDH luôn luôn tăng ở bệnh nhân bị suy thận mãn và nồng độ huyết tương toàn phần của creatinin phosphokinase (CPK) cũng có thể tăng cao (28) chuyên biệt hơn là phân suất (fraction) creatinin phosphokinase-myocardial band (CPK-MB) cũng có thể

tăng cao ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ dù không có bằng chứng nào của thiếu máu cơ tim (28,29). Song khi nghi ngờ nhồi máu cơ tim, sự theo dõi cẩn thận phân suất CPK- MB trong 24 giờ đầu từ lúc bị đau ngực có thể cung cấp thông tin chẩn đoán có ý nghĩa. Tương tự, đo LDH sau 24 giờ ở bệnh nhân có cơn đau ngực tăng dần hay nghi ngờ nhồi máu cơ tim có thể ích lợi và giúp chẩn đoán (30,31)

#### **4.2.3. Thử nghiệm vận động gắng sức:**

Chẩn đoán bệnh thiếu máu cơ tim được bỏ túc nhiều nhờ điện tâm đồ gắng sức. Tuy nhiên, có nhiều vấn đề khi giải thích kết quả đặc biệt ở những dân số không đồng nhất, những người không triệu chứng và những người có khả năng bị bệnh mạch vành thấp thì độ chuyên biệt của thử nghiệm thấp. Mark và cs (32) phát triển bảng điểm cho thử nghiệm vận động gắng sức có thể giúp tiên liệu một cách chính xác bệnh mạch vành, bảng điểm này dựa trên thời gian gắng sức, mức độ chênh lệch đoạn ST suốt trong lúc và sau vận động và có hay không có đau ngực suốt trong lúc làm test. Như vậy, ở mức độ gắng sức mà những thay đổi đoạn ST do thiếu máu gây ra rất quan trọng để xác định sự hiện diện của bệnh mạch vành. Thử nghiệm (+) với gắng sức dưới cực đại rất tiên liệu bệnh mạch vành. Điều này đặc biệt quan trọng ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (phần lớn chỉ đạt tới 85% của gắng sức tối đa).

Để làm tăng độ tiên lượng chính xác và chẩn đoán của điện tâm đồ gắng sức nhiều phương pháp đã được sử dụng phối hợp như cardiac fluoroscopy (33) để xác định sự hiện diện của vôi hóa động mạch vành, radionuclide cineangiography để chứng minh có rối loạn chức năng cơ tim toàn thể hay từng vùng (34,35), siêu âm tim để lượng giá những bất thường vận động từng vùng của thành thất, xạ hình thallium để xác định những bất thường tưới máu cơ tim hồi phục được khi có hay không có đau ngực và để khẳng định những điều thấy trên điện tâm đồ gắng sức. Sự thêm các phương pháp này làm tăng độ nhạy của điện tâm đồ gắng sức từ khoảng 60-65% lên khoảng 85-90% với độ chuyên biệt khoảng 90%. Tuy nhiên, sự chính xác chẩn đoán của các test này tùy thuộc vào nguy cơ lâm sàng của bệnh nhân được khảo sát (36,37).

Với các bệnh nhân suy thận, việc sử dụng test gắng sức có nhiều vấn đề vì sự dung nạp kém của tim với gắng sức do những bệnh đi kèm như bị cắt cụt chi (bệnh nhân tiểu đường), bệnh thần kinh, bệnh cơ, thiếu máu và thể trạng thường kém ngăn cản bệnh nhân đạt đến và duy trì ở nhịp tim muốn đạt đến, hơn nữa nhiều bất thường về ST-T khi nghỉ và trên holter do suy thận cũng giới hạn lợi ích của test. Song khi phối hợp xạ hình thallium có thể hữu ích hơn nhưng khi thực hiện cho bệnh nhân có tiểu đường thì tỷ lệ dương tính giả là 30 – 50%.

Nhằm vượt qua sự dung nạp gắng sức kém, sự sử dụng các test như vận động nắm tay đẳng trường (isometric hand grip exercise) hay test áp lực lạnh (cold pressor test) (cả hai đều nhạy cảm để phát hiện bệnh mạch vành) đã được đề nghị (38). Xen kẽ xạ hình với thallium sau khi truyền dipyridamole ở bệnh nhân nghỉ có thể vượt qua vấn đề dung nạp gắng sức kém vì dipyridamole

có thể gây nhịp tim nhanh và dẫn mạch tương đương với vận động (39). Kỹ thuật này có độ nhạy hơn 90% và độ chuyên trên 80% trong quần thể chung (40). Tuy nhiên, Marwick và cs (40) khảo sát 45 bệnh nhân bị suy thận mãn được đánh giá trước ghép thận và chụp mạch vành và làm SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography thallium imaging) với dipyridamole thấy rằng độ nhạy chỉ 37% và độ chuyên là 73%. Sự khác biệt này có thể liên quan tới kém tuyển chọn quần thể suy thận mãn giai đoạn cuối trong đó có nhiều người không có triệu chứng của bệnh tim do thiếu máu cục bộ.

Một giải thích cho tỷ lệ dương tính giả cao của thử nghiệm xạ hình tưới máu cơ tim cho bệnh nhân suy thận mãn trong nhiều nghiên cứu có thể liên quan với việc sử dụng những bệnh nhân không triệu chứng. Một lý do khác là bệnh nhân suy thận mãn có thể bị giảm đáp ứng của vi tuần hoàn mạch vành với sự gia tăng nhu cầu oxy như đã nói ở trên, điều này có thể gây ra những khiếm khuyết tưới máu với test vận động gắng sức hay dipyridamole. Nếu dưới những điều kiện đó, không có bệnh của mạch vành lớn test được xem như dương tính giả và vì vậy không chuyên biệt. Tuy nhiên như trên đã đề cập, thiếu máu cục bộ do co mạch hay rối loạn chức năng vi tuần hoàn mạch vành gây ra có thể tạo hình ảnh xạ hình tưới máu tim dương tính giả mà không có bệnh mạch vành lớn. Những phát hiện này có thể có ý nghĩa tiên lượng cho sự xuất hiện sau đó của bệnh cơ tim do thiếu máu cục bộ, loạn nhịp tim và đột tử (41).

Để giảm thiểu hơn nữa những vấn đề do đo xạ hình tưới máu cơ tim đặt ra, những test về chức năng cơ tim có thể có ích lợi. Những test này có thể được thực hiện khi vận động hay sử dụng các tác nhân dược lý như adenosine, dipyridamole hay dobutamine. Trên nguyên tắc, những phương pháp này làm gia tăng nhịp tim, huyết áp, tính co bóp cơ tim và như vậy làm tăng nhu cầu oxy cơ tim. Nếu sự cung cấp oxy bị giới hạn do hẹp động mạch hay giảm lưu lượng tuần hoàn phụ, những bất thường vận động thành thất từng phần có thể xuất hiện và có thể được phát hiện hoặc bằng chụp mạch vành với chất đồng vị phóng xạ (radionuclide angiography) hoặc bằng siêu âm tim 2D.

Chụp mạch máu không sang chấn với chất đồng vị phóng xạ (noninvasive radionuclide angiography) khi được thực hiện với vận động tỏ ra nhạy và chuyên biệt để phát hiện những bệnh nhân bị bệnh mạch vành. Ở bệnh nhân có bệnh mạch vành có ý nghĩa và đau ngực thì 94% có rối loạn chức năng từng vùng của cơ tim khi vận động và 89% có giảm phân suất tống máu toàn thể thất trái. Test tỏ ra nhạy hơn và chuyên biệt hơn điện tâm đồ gắng sức và có độ chính xác tiên liệu là 100%. Tuy nhiên, khi quần thể bệnh nhân kém chọn lọc hơn gồm nhiều người bệnh nhân, Sochor và cs (42) thấy rằng chỉ 31 trong tổng số 40 bệnh nhân có xạ hình thallium dương tính có bất thường vận động thành thất từng phần khi sử dụng dipyridamole-radionuclide angiography và chỉ 19% có giảm phân suất tống máu toàn phần thất trái và trị số tiên liệu của test là 23%, bằng 1/3 trị số tiên liệu của xạ hình thallium.

Khi siêu âm tim được thực hiện cùng với adenosine, dipyridamole hay dobutamine, các kết quả khác nhau đã được ghi nhận, dobutamine cho các kết quả nhạy nhất, và adenosine cho kết quả chuyên biệt nhất với các lý do chưa được biết rõ. Không may, kết quả của những test này chưa được ghi nhận ở suy thận mãn nhưng có thể có nhiều hứa hẹn trong việc loại ra sự thường có của các kết quả dương tính giả khi thực hiện xạ hình tưới máu cơ tim.

Tóm lại điện tâm đồ khi nghỉ, holter theo dõi những thay đổi trên đoạn ST và điện tâm đồ vận động gắng sức rất khó để giải thích ở bệnh nhân suy thận mãn vì khả năng kém dung nạp gắng sức của họ và vì xuất độ cao của các bất thường điện tâm đồ khi nghỉ. Song những test này được dùng một cách thành công để tiên đoán sự hiện diện của bệnh mạch vành và xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao. Sự sử dụng xạ hình thallium với vận động hay dipyridamole đã cải thiện độ tiên đoán chính xác ở bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối nhưng tỷ lệ dương tính giả một phần có thể gây ra do xuất độ cao của các bất thường vi tuần hoàn mạch vành liên quan với phì đại thất trái và thiếu máu toàn thân. Giải thích những test này ở bệnh nhân không triệu chứng đặc biệt nhiều vấn đề, kết quả là độ tiên liệu chính xác của xạ hình tưới máu cơ tim cho các bệnh mạch vành bị xơ vữa bị giảm đi ở bệnh nhân suy thận mãn giai đoạn cuối. Như vậy khi thấy độ tiên đoán của những test này không chính xác thì cần dựa vào bệnh sử để lượng giá nguy cơ. Sự chụp mạch vành có thể cần thiết để nghiên cứu cơ thể học mạch vành nếu lâm sàng thấy cần thiết.

#### **4.2.4. Chụp mạch vành.**

Do những giới hạn của các test gắng sức và hình ảnh học tim không sang chấn, và xuất độ những bệnh nhân có triệu chứng và thiếu máu cục bộ im lặng cũng như xuất độ cao của cơn đau thắt ngực mà không có hẹp mạch vành có ý nghĩa, chụp mạch vành cần thiết để xác định sự hiện diện của bệnh mạch vành có ý nghĩa do xơ vữa. Để tránh chụp mạch vành không cần thiết và những biến chứng liên quan với thủ thuật, chụp mạch vành nên giới hạn cho những bệnh nhân có nguy cơ cao bị bệnh mạch vành, cho những người đã điều trị nội khoa tích cực nhưng thất bại và cho những người thấy rằng có thể mổ bắc cầu (CABG) hay nong mạch vành (PTCA). Như vậy cần đặt câu hỏi khi muốn chụp mạch vành cho người thiếu máu cơ tim im lặng đặc biệt ở những bệnh nhân mà tiền sử trước đó có nhồi máu cơ tim hay đau thắt ngực mãn tính ổn định. Hiện nay, chụp mạch vành đang được chỉ định thực hiện cho các bệnh nhân tiểu đường bị suy thận mãn giai đoạn cuối (nhưng không có triệu chứng thiếu máu cơ tim) như là một phần trong lượng giá bệnh nhân trước ghép thận.

Nguy cơ chính của chụp mạch vành là làm suy sụp cấp tính chức năng thận của bệnh nhân bị suy thận mãn nhưng chưa cần chạy thận nhân tạo. Ở bệnh nhân suy thận mãn hay bệnh thận giai đoạn cuối chụp mạch vành có thể gây phù phổi cấp, đặc biệt khi thể tích lớn chất cản quang ưu trương được sử dụng. Nồng độ thẩm thấu của những chất cản quang này thay đổi từ 1500-2100mOsm/l và sự sử dụng các chất này có thể làm tăng dịch ngoại bào vào khoảng 400ml khi sử

dụng liệu chuẩn là khoảng 150-200ml (43). Để tránh nguy cơ quá tải thể dịch và phù phổi cấp ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), bình thường hóa thể tích dịch bằng chạy thận nhân tạo trước khi làm thủ thuật và giảm thiểu số lượng chất cản quang sử dụng bằng cách tránh chụp buồng thất bằng chất cản quang nếu chức năng thất trái có thể xác định bằng radionuclide angiography hay 2D-Echo. Hiện nay, người ta còn có thể sử dụng chất cản quang có độ thẩm thấu thấp, điều này còn làm giảm phản ứng phản vệ. Những biến chứng khác tuy nhỏ nhưng nguy cơ đã được xác định là chảy máu rỉ rả và túi phình giả động mạch động mạch đùi ở nơi chích. Những biến chứng này cũng có thể tránh bằng cách chụp vào ngày không chạy thận nhân tạo.

### **4.3. Xử trí bệnh thiếu máu cơ tim.**

#### **4.3.1. Thay đổi các yếu tố nguy cơ:**

Sự liên quan chính xác giữa một số yếu tố nguy cơ kinh điển của bệnh mạch vành, đặc biệt là các bất thường lipid máu, lại không đặc hiệu ở bệnh nhân ESRD đặc biệt ở người lớn tuổi. Tuy nhiên, cần cố gắng thay đổi những yếu tố nguy cơ tạo tiền đề hay thúc đẩy bệnh thiếu máu cơ tim nhất là ở người có nguy cơ tương đối bị bệnh mạch vành lớn nhất dù có triệu chứng hay không.

Tăng triglycerides máu là một bất thường lipid máu thường gặp nhất trong suy thận. Tuy vậy, sự tăng cao của cholesterol toàn phần, VLDL, IDL, Lp(a), LDL cũng như sự giảm HDL được ghi nhận rất khác nhau. Giảm apolipoprotein, AI, AII và AIII và sự tăng apolipoprotein CIII cũng được ghi nhận (44). Sự thay đổi của các bất thường này tùy thuộc vào sự đo lipid được thực hiện ở giai đoạn tiến triển nào của suy thận vì các bất thường của lipoprotein ngày càng rõ rệt hơn khi suy thận càng tiến triển (44). Hơn nữa, tính chất và ý nghĩa của các bất thường lipoprotein cũng có thể tùy thuộc vào chủng tộc và phái tính. Mặc dầu tăng triglycerides máu phối hợp một cách có ý nghĩa thống kê với tắc nghẽn mạch vành quan trọng trên phim nhưng hầu hết các nghiên cứu dịch tễ và can thiệp điều trị đều không chứng minh có sự liên quan giữa bệnh mạch vành, tỷ lệ biến chứng nằm viện và tử vong do mạch vành với sự phân phối cholesterol và các lipoprotein của nó. Vì vậy, ý nghĩa của tăng triglycerides máu như là yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành có thể cần đặt câu hỏi. Sự phối hợp giữa tăng triglycerides máu với sự hiện diện của bệnh mạch vành nơi bệnh nhân ESRD chưa được thiết lập (10) mặc dù tử vong và biến chứng nằm viện do tim mạch trong giai đoạn chạy thận nhân tạo định kỳ cao hơn ở người đàn ông da trắng thấy có liên quan với triglycerides máu cao hơn và HDL thấp hơn. Điểm lý thú là người da đen bị ESRD ít có bất thường lipid máu gây xơ vữa và những bất thường lipid máu thấy được ở người da đen thì không phối hợp có ý nghĩa với bệnh mạch vành thấy được trên phim chụp (45).

Một số các tác nhân hạ lipid máu như nicotinic acid và các dẫn xuất fibrates như gemfibrozil có thể hạ triglycerides, cholesterol toàn phần, LDL và VLDL và làm tăng HDL máu, tuy nhiên ở ESRD, các dẫn xuất fibrates có nguy cơ gây sỏi mật, viêm tụy, đau cơ do ly giải cơ. Những tác dụng phụ này đòi hỏi phải giảm liều và như vậy sẽ giảm tác dụng của chúng. Nicotinic acid có thể



gây bùng đỏ, mặt nặng, ngứa và rối loạn tiêu hóa và có thể làm giảm sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân tiểu đường không lệ thuộc insuline. Vì vậy những thuốc này thường kém dung nạp nên những lợi ích bị hạn chế. Bile sequestrants như cholestyramine và colestipol có thể giảm LDL nhưng thường phối hợp với sự tăng triglycerides, những thuốc này thường gây táo bón, cản trở sự hấp thu của nhiều loại thuốc và thường kém dung nạp. Probucol có thể giảm nhẹ LDL nhưng cũng làm giảm HDL trong khi ít có tác dụng trên triglycerides, nên sự sử dụng thuốc này cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo bị hạn chế. Tác nhân hứa hẹn nhất là chất ức chế men Hb-CoA reductase các thuốc này hạ thấp LDL và dung nạp tốt. Tuy nhiên, nó có thể gây nhiều phản ứng phụ như đau cơ và ly giãn cơ vân, đặc biệt khi có sự hiện diện của bệnh gan, cyclosporin A hay những tác nhân làm giảm lipid máu khác như nicotinic acid và các dẫn xuất fibrates. Những tác nhân hạ lipid khác như L carnitin, dầu cá chứa acid béo không bão hòa Q23 và các Heparin trọng lượng phân tử thấp cũng có thể hữu ích nhưng được sử dụng hạn chế ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo (46).

Điều không may là không có nghiên cứu nào chứng minh sự sử dụng các tác nhân hạ lipid máu sẽ làm giảm biến chứng nằm viện và tử vong do tim mạch & ESRD.

Các biến chứng nằm viện, tử vong và những thay đổi của nồng độ lipid thì thay đổi tùy thuộc vào tuổi, phái, chủng tộc, loại và độ trầm trọng của bất thường lipid, loại và thời gian điều trị ... Trong quần thể rộng lớn những yếu tố này chứng tỏ có sự cải thiện về lipid máu và tạo ra sự thoái triển và làm chậm sự tiến triển của các tổn thương mạch vành, nhưng sự giảm số lượng các biến cố mạch vành gây tử vong hay không vẫn còn nhỏ ngay cả khi theo dõi 5-15 năm (647). Thời gian cần thiết để cho các tác nhân này chứng minh được có sự tạo ra hay chứng minh được có sự giảm các biến cố mạch vành cần thời gian dài hơn là tiên lượng sống còn của hầu hết bệnh nhân chạy thận nhân tạo, từ đó đặt ra câu hỏi về sự hữu dụng của các thuốc này trong hầu hết ESRD, hơn nữa, những thuốc này rất đắt tiền.

Những liệu pháp khác để điều trị tăng triglycerides và những rối loạn lipid máu liên quan cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ cũng có những vấn đề tương tự. Giảm cân và giảm carbohydrate trong khẩu phần có thể giảm sự sản xuất triglycerides từ gan (48) và vận động cũng có thể hạ thấp triglycerides (49), tương tự không hút thuốc và kiểm soát tốt huyết áp cũng góp phần làm giảm tiến trình xơ vữa. Ngoài ra, những thay đổi xử trí bệnh nhân ESRD cũng có tác động thuận lợi trên lipid máu của bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ như không dùng dịch chạy thận nhân tạo chứa acétate vì acétate làm tăng cholesterol máu. Sự sử dụng erythropoietin để điều trị thiếu máu do suy thận thay thế cho androgen (chất này cũng làm tăng cholesterol và triglycerides máu) ở các bệnh nhân chạy thận nhân tạo đã làm giảm có ý nghĩa cholesterol toàn phần, triglycerides và với những thay đổi thuận lợi về nồng độ HDL và phân suất LDL.

#### 4.3.2. Xử trí và phòng ngừa cơn đau thắt ngực:

Chiến lược cơ bản để xử trí và phòng ngừa bệnh thiếu máu cơ tim có triệu chứng ở bệnh nhân ESRD giống như bệnh nhân không bị suy thận và gồm có cải thiện sự phóng thích oxy và tối ưu hóa sự sử dụng oxy bằng cách làm giảm công của tim (50). Trong suy thận, có 4 yếu tố quan trọng đặt bệnh nhân nhiều nguy cơ bị cơn đau thắt ngực là cao huyết áp, thiếu máu toàn thân, phì đại thất trái và quá tải thể dịch dịch ngoại bào. Mỗi yếu tố này đều làm tăng stress lên thành thất trái và như vậy nhu cầu oxy cơ tim tăng lên. Như đã nói ở trên sự tái phân phối lưu lượng máu vành và sự giảm trữ lượng dẫn mạch vành có thể kèm theo các yếu tố này và có thể gây thiếu máu cơ tim và cơn đau thắt ngực.

Sự điều chỉnh hematocrite tới 30-34% có thể đạt được nhờ erythropoietine (51). Sau nhiều tháng giữ vững được hematocrite trong giới hạn này, không những số lần cơn đau giảm mà còn có sự giảm thể tích buồng thất trái và bề dày thành thất trái (52-54) và giảm sự chênh lệch của đoạn ST với vận động (55,56). Như vậy, sự điều chỉnh thiếu máu có thể đồng thời cải thiện nhu cầu và sự phóng thích oxy tới tế bào cơ tim.

Kiểm soát gắt gao cao huyết áp sớm có thể phòng ngừa sự phát triển của phì đại thất trái, đây là yếu tố nguy cơ mạnh gây tính kích thích thất và tử vong tim ở ESRD (57). Hầu hết bệnh nhân suy thận mãn có phì đại thất trái lúc bắt đầu lọc máu. Sự giảm phì đại thất trái đều được ghi nhận ở những người cao huyết áp được kiểm soát tốt với hầu hết các loại thuốc kháng áp, nhưng những thay đổi này được ghi nhận cao hơn ở người sử dụng ức chế men chuyển, ức chế B và ức chế calci (58,59).

Kiểm soát dịch ngoại bào bằng chạy thận nhân tạo có thể làm giảm stress lên thành thất trái, cải thiện sự oxy hóa cơ tim, giảm đau ngực nhưng bản thân chạy thận nhân tạo có thể làm giảm oxy máu và tụt huyết áp. Sự sử dụng dung dịch bicarbonate trong chạy thận nhân tạo (thay vì acétate) và dùng các màng lọc thận phù hợp sinh học đều giúp giảm nguy cơ cơn đau thắt ngực lúc chạy thận nhân tạo. Thảm phân phúc mạc ít gây ảnh hưởng lên huyết động lực ở một số bệnh nhân bị tiểu đường có nguy cơ cao hay bệnh xơ vữa mạch máu nặng hơn là chạy thận nhân tạo.

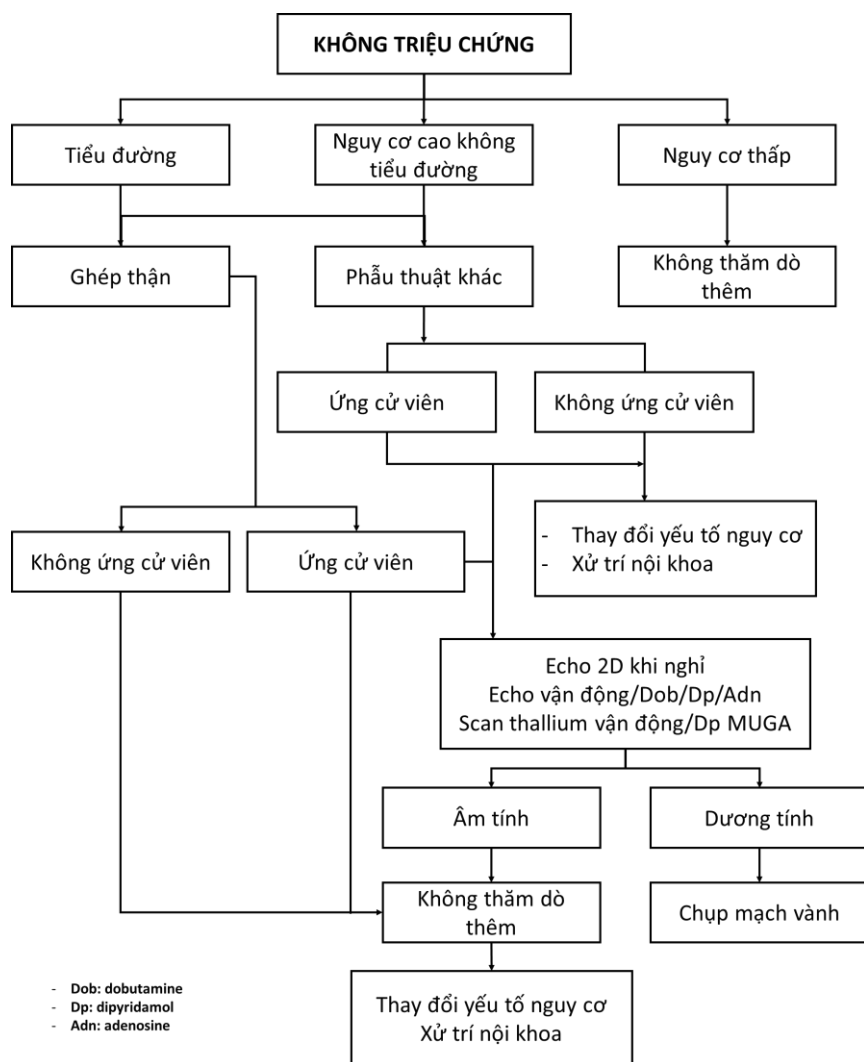
Ở bệnh nhân ESRD có đau thắt ngực, nitrates tác dụng kéo dài tỏ ra có hiệu quả dù dùng đường uống hay thấm xuyên qua da. Ở các bệnh nhân thiếu máu cơ tim im lặng, nitrates có tác dụng kéo dài tỏ ra làm giảm số lần bị thiếu máu cơ tim, chúng thường dung nạp tốt và làm giảm các triệu chứng đau ngực trong lúc chạy thận nhân tạo. Giống như ở người không suy thận, hiện tượng lờn với nitrates được giảm thiểu nếu thuốc được cho hai lần với một khoảng thời gian không có thuốc (nguyên tắc cửa sổ). Đau ngực xảy ra trong lúc chạy thận nhân tạo có thể đáp ứng với bồi hoàn thể dịch và giảm lưu lượng máu trao đổi ngoài cơ thể đặc biệt ở người mà đau ngực gây ra do hạ huyết áp hay giảm thể tích. Sử dụng nitroglycerine ngâm dưới lưỡi trong những trường hợp này cần cẩn thận vì nó có thể làm hạ thêm huyết áp và làm nặng thêm đau ngực.

Những thuốc khác cũng có thể cần thiết để làm giảm công của tim. Đặc biệt nếu huyết áp bệnh nhân cao, ức chế  $\beta$  có thể làm giảm hậu tải và giảm công của tim và thường dung nạp tốt. Ức chế calci dẫn mạch vành và giảm hậu tải của vành. Tác dụng trên huyết áp và sức co bóp cơ tim thay đổi giữa các thuốc khác nhau. Những thuốc này có thể không những làm giảm tần số các cơn đau thắt ngực mà còn làm giảm số các biến cố thiếu máu cơ tim xảy ra ở những bệnh nhân có thiếu máu cơ tim im lặng (26). Cần cẩn thận theo dõi chặt chẽ nếu một số loại ức chế calci (diltiazem và verapamil) được dùng chung với ức chế  $\beta$  vì nguy cơ chậm nhịp tim quá đáng và giảm tính co bóp cơ tim.

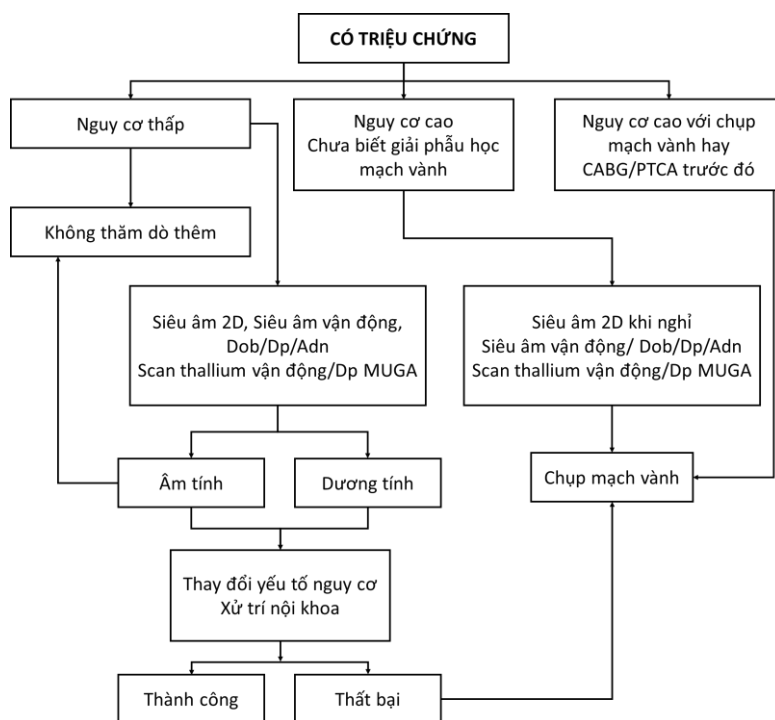
Hình 20.7 và 20.8 trình bày sơ đồ để đánh giá bệnh thiếu máu cơ tim có triệu chứng và không triệu chứng ở bệnh nhân bị suy thận mãn. Sơ đồ dựa trên sự mô tả các yếu tố nguy cơ của bệnh thiếu máu cơ tim có triệu chứng và thiếu máu cơ tim im lặng và xem xét cạm bẫy trong việc giải thích những phương pháp chẩn đoán không sang chấn đã thảo luận ở trên.

#### **Kết quả bắc cầu mạch vành bệnh nhân chạy thận nhân tạo**

<b>Tác giả</b>	<b>Bệnh nhân</b>	<b>Tuổi (năm)</b>	<b>EF (%)</b>	<b>3 động mạch hay nhánh chính trái vị bệnh</b>	<b>Tử vong quanh mổ n (%)</b>	<b>Tử vong muộn n (%)</b>
Restand and Resky	42	51.6	45.6	34 (80.9)	8 (19.1)	12 (28.5)
Opsahl et al (110)	39	61.5	-	21 (54)	1 (2.6)	11 (29)
Deutsch et al (111)	16	62	55	13 (81)	1 (6.3)	-
Batiuk et al (122)	25	56.7	45	17 (68)	5 (20)	4 (16)



**Hình 20.7 Sơ đồ điều trị bệnh nhân không triệu chứng nghi ngờ có bệnh mạch vành**



**Hình 20.8 Sơ đồ đánh giá bệnh nhân ESRD có triệu chứng của thiếu máu cơ tim**

Hầu hết bệnh nhân không triệu chứng không cần đánh giá, đặc biệt ở người có nguy cơ thấp bị bệnh mạch vành, Những người không triệu chứng có nguy cơ bệnh mạch vành cao như tiểu đường, những người có nhồi máu cơ tim trước đó hay những người có bệnh xơ cứng động mạch ngoại vi có thể là ứng cử viên của những thăm dò khác, đặc biệt nếu cần đặt vấn đề phẫu thuật (gồm ghép thận). Những bệnh nhân này có thể có nguy cơ cao hơn bị các biến cố thiếu máu cơ tim trong, quanh phẫu thuật hay muộn hơn nhất là khi có thiếu máu cơ tim im lặng hiện diện.

Vì phẫu thuật viên luôn luôn không chú ý đánh giá những bệnh nhân không triệu chứng, nguy cơ cao và tiểu đường, nên vẫn chưa có sự thống nhất ý kiến những bệnh nhân nào cần phải đánh giá tim. Vì xuất độ cao của bệnh xơ vữa mạch vành tiềm ẩn và các nguy cơ bị các biến cố mạch vành ở bệnh nhân tiểu đường, đã có nhiều cố gắng lớn nhằm xác định sự hiện diện của thiếu máu cơ tim im lặng và hình ảnh về giải phẫu học mạch vành ở những bệnh nhân trước khi ghép thận.

Với độ nhạy và độ chuyên biệt khác nhau, có nhiều lựa chọn trong sơ đồ để đánh giá bệnh nhân không triệu chứng. Bệnh nhân tiểu đường hay những bệnh nhân có nguy cơ cao khác với tiền sử có nhồi máu cơ tim trước đó hay với giải phẫu học mạch vành đã được biết nhờ chụp mạch vành trước đó có thể tiến hành chụp mạch vành nếu chỉ định can thiệp bằng CABG hay PTCA được xem xét, điều này sẽ tiết kiệm đáng kể chi phí phải thực hiện các test không sang chấn trước. Trong số các xét nghiệm không sang chấn cần lựa chọn thì xạ hình thallium (khi vận động hay với dipyridamole) được thực hiện thường nhất. Cần ghi nhận rằng siêu âm tim 2D khi nghỉ cho thấy vận động thành trái bất đối xứng có thể là một cách rất giản dị và hữu ích để phát hiện những bệnh nhân có bệnh mạch vành và thiếu máu cơ tim tiềm ẩn.

Sự đánh giá bệnh nhân có nguy cơ cao và bị đau thắt ngực thì ít mơ hồ hơn và gồm xạ hình thallium và nếu dương tính thì chụp mạch vành. Với những bệnh nhân này khi có tiền sử nhồi máu cơ tim hay những người đã có mổ bắc cầu mạch vành trước đó hay PTCA thì chụp mạch vành là test duy nhất cần thiết, đặc biệt nếu các triệu chứng rõ rệt và chỉ định can thiệp được xem xét. Khi xạ hình tưới máu âm tính, những bệnh nhân nguy cơ thấp có lẽ sẽ không cần đánh giá thêm nữa và có thể được điều trị nội khoa. Tuy nhiên, chụp mạch vành sẽ được xem xét nếu điều trị nội khoa thất bại. Những bệnh nhân có nguy cơ cao có thể được điều trị nội khoa nhưng nếu thất bại hay bệnh nhân là ứng cử viên của phẫu thuật thì chụp mạch vành được chỉ định.

#### **4.3.3. Xử trí can thiệp bệnh mạch vành do xơ vữa:**

Giống như trong dân số chung, ghép bắc cầu mạch vành cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo được chỉ định khi đau thắt ngực không ổn định hay tiến triển nhanh không thể điều trị nội khoa được hay cản trở việc thực hiện chạy thận nhân tạo và phối hợp với hình ảnh chụp mạch vành cho thấy những tổn thương có thể điều trị bằng phẫu thuật được. Thêm vào đó, mặc dù còn bàn cãi, CABG hay PTCA có thể chỉ định cho bệnh nhân không triệu chứng bị thiếu máu cơ tim im lặng

hay bệnh mạch vành tiềm ẩn vì những phương pháp này được ghi nhận là làm giảm các giai đoạn thiếu máu cơ tim im lặng (26).

Nhiều nghiên cứu về tử vong trong mổ (tử vong bệnh viện) của CABG thực hiện ở bệnh nhân ESRD cho thấy tỷ lệ thay đổi từ 1-25% (56-59) mặc dầu kết quả của các nghiên cứu tỏ ra khác nhau nhiều nhưng thực sự lại không khác nhau nhiều vì số lượng bệnh nhân nghiên cứu rất nhỏ.

Trong tổng số 122 bệnh nhân thuộc 4 nghiên cứu công bố lớn nhất (60,61,62,63) tỷ lệ tử vong bệnh viện chung là 12% (lớn hơn tử vong trong quần thể chung của mổ mạch vành, tỷ lệ này là 1-5%) và tỷ lệ tử vong muộn là 16-31%. Những người sống còn có phân suất tổng máu cao hơn là các trường hợp tử vong (EF 50% so với 42%) (63). Tử vong quanh mổ cao hơn ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo lớn tuổi giống như là ở quần thể chung. Những cố gắng nhằm làm giảm tử vong quanh mổ đã được thử nghiệm như chạy thận nhân tạo trong mổ. Mặc dù phương pháp điều trị này dung nạp được nhưng vẫn không giảm tử vong quanh mổ (64). CABG giúp giảm triệu chứng cho hầu hết các người sống còn lâu ngày (60,63) nhưng các dữ kiện cho thấy rằng thời gian sống còn có thể ngắn hơn ở bệnh nhân ESRD so với bệnh nhân không ESRD đặc biệt nếu có sự giảm chức năng thất trái (65).

Để quyết định giữa xử trí nội khoa hay ngoại khoa cần nhớ rằng những bệnh nhân có đau thất ngực ổn định và chức năng thất trái tốt (phân suất tổng máu > 50%) sẽ có tiên lượng sống còn lâu dài tương đương nhau dù được điều trị nội khoa hay CABG bất chấp số lượng mạch vành bị tổn thương. Sự sống còn lâu dài khi thực hiện CABG thì cao hơn điều trị nội khoa nơi các bệnh nhân có bệnh quan trọng của nhánh vành chính trái và ở những bệnh nhân có bệnh 3 nhánh động mạch và giảm chức năng thất trái (phân suất tổng máu 35-50%). Ở bệnh nhân có phân suất tổng máu EF < 35% quyết định phẫu thuật khó khăn nhất vì nguy cơ tăng rất cao. Mặc dầu nguy cơ tử vong tăng lên, nếu bệnh nhân sống còn sau thời kỳ quanh mổ thì có lợi ích sống còn lớn cho các bệnh nhân bị bệnh mạch vành và những nguy cơ nội khoa nặng như lớn tuổi, tiểu đường, giảm chức năng thất trái và đau ngực không ổn định (67).

Những bệnh nhân có nguy cơ phẫu thuật cao cũng như những bệnh nhân có nguy cơ thấp hơn mà điều trị nội khoa thất bại có thể là ứng cử viên để thực hiện PTCA. Những nghiên cứu về hiệu quả và sự an toàn của PTCA ở bệnh nhân ESRD còn thấp. Rinehart và cs (68) báo cáo kinh nghiệm về PTCA thực hiện cho 24 ESRD nơi những bệnh nhân có các điểm tương đồng, PTCA phối hợp với sự tái phát các biến cố tim mạch (như là: đau thất ngực, nhồi máu cơ tim, tử vong do tim mạch) ở sáu tháng theo dõi lớn hơn là làm CABG. Sau khi đã điều chỉnh nhánh vành chính trái và số các mạch vành bị bệnh, nguy cơ tương đối để xuất hiện đau thất ngực, nhồi máu cơ tim hay tử vong do tim mạch ở bệnh nhân thực hiện PTCA lớn hơn 10 lần ở bệnh nhân được làm CABG. Những bệnh nhân không có chỉ định làm PTCA hay CABG và chạy thận nhân tạo bị hạn chế do những

con đau ngực (thường do điều trị nội khoa thất bại), có thể giảm được triệu chứng nếu chuyển từ chạy thận nhân tạo sang thẩm phân phúc mạc.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### I. XƠ VỮA VÀ XƠ CỨNG ĐỘNG MẠCH

1. Nichols WW, O'Rourke MF: Vascular impedance, in McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretic, Experimental and clinical Principles, edited by ARNOLD E, London, Great Britain, 1991, pp 276-278.
2. O'Rourke M: Mechanical principles in arterial disease. Hypertension 6:2-9,1995.
3. Wanatabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y: Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. J Am Coll Cardiol 21:1497-1506, 1993.
4. Rainer AEG, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JHH, Geelings W, Landais P, Loirat C, Mallick NP, Selwood NH, Tufveson G, Valderrabano F: Report on the management of renal failure in Europr, XXII, 1991. Nephrol Dial Transplant (suppl 2): 7-35.1992.
5. Parfrey PS, Griffiths SM, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE: Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. Kidney Int: 49: 1428-1434,1996.
6. Ritz E, Deppisch R, Stier E, Hansch G: Atherogenesis and cardiac death: are they related to dialysis procedure and biocompatibility? Nephrol Dial Transplant 9 (suppl 2): 165-172,1994.
7. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Sribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N Engl J Med 290: 697- 701, 1994.
8. Ibels LS, Alfrey Ac, Hufer We, Raswell Pw, Anderson Jt, Weil R: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. Am J Med 66:790-796, 1979.
9. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morii H: High- resolution ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. Kidney Int 48:820-826,1995.
10. Batellier J, Wassef M, Merval R, Duriez M, Tedgui A: Protection from atherosclerosis in veins grafts by rigid external support. arteriosler Thromb 13:379- 374, 1993.
11. Luik AJ, Struijk DG, Gladziwa U, Van Olden RW, Van Hooff JP, Leeuw PWD, Leunissen KML: Diurnal blood-pressure variations in haemodialysis and CAPD patients. Nephrol Dial Transplant 9:1616-1621,1994.
12. Bachmann J, Tepel M, Raidt H, Riezler R, Greafe U, Langer K, Zidek W: Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 6:121-125,1995.
13. Vincenti F, Amend WJ, Abele J, Feduska NJ, Salvatierajr O: The role of hypertension in hemo- dialysis associated atherosclerosis. Am J Med 68: 363-369.1980.
14. Piccoli G, Bonallo F, Salomone M, Boero R, Piccoli GB, Bergia R, Segoloni GP, Quarello F: Epidemiology of arterial blood pressure and hypertension in maintenance hemodialysis, in IXth Symposium Gambro, "la pression artérielle chez l'urémique," 1988, pp 177-183.
15. Simon P, Ang KS, Benziane A: Hypertension artérielle systolique isolée chez urémique chronique hémodialysé. Arch Mal Coeur 84:1205-1210,1991.
16. London JM, Guérin AP, Pannier B, Marchais Sj, Banetos A, Safar ME: Increased systolic pressure in chronic uremia: role of arterial wave reflections. Hypertension 20:10-19,1992.

17. Madhavan S, Ooi WL, Cohan H, Alderman MH: Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 23:395-401, 1994.
18. Lacour B, Drucke T: Lipid metabolism, in *Textbook of Nephrology*, edited by MASSRY SG, GLASSOCK RC: Baltimore, Williams and Wilkins, 1995, pp1395- 1404.
19. Parsy D, Dracon M, Cachera C, Parra HJ, Vanhoutte G, Tacquet A, Fruchart JC: Lipoprotein abnormalities in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplants* 3:51-56, 1988.
20. Hodis HL, Mack WJ, Azen SP, Alaupovic P, Pogoda JM, Labree L, Cashin-Hemphill L, Kramsch DM, Blankenhorn DH: Triglyceride- and cholesterol- rich lipoproteins have a differential effect on mild/ moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation* 90: 42-49, 1994.
21. Alaupovic P, Knight-Gibson C, Hodis HL, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Blankenhorn DH: Effect of apo- B containing lipoprotein particles on the progression of atherosclerotic lesions in the Monitored Atherosclerosis Study (MARS). (abstract) *Atherosclerosis* 109:154, 1994.
22. Paul JL, Sall Nd, Soni T, Poignet JI, Lindenbaum A, Man NK, Moatti N, Raichvarg: Lipid peroxidation abnormalities in hemodialysed patients. *Nephron* 63:230-231, 1993.
23. Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F, Frattoni A, Perani G, Finardi G, Gazo A, Nai M, Romanini D, Bellomog: Enhanced LDL oxidation in uremic patients: An additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int* 45:876-883, 1994.
24. Ando M, Lundkvist I, Bergstrom J, Lindholm B: Enhanced scavenger receptor expression in monocyte-macrophages in dialysis patients. *Kidney Int* 49: 773-780, 1996.
25. Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham E, Chin HP, Azen SP: Prediction of angiographic changes in native human coronary arteries and aorto-coronary bypass grafts: lipid and non-lipid factors. *Circulation* 81:470-476, 1990.
26. Burdick L, Periti M, Salvaggio A, Bertoli S, Mangiarotti R, Castagnone D, Anguissola G: Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non-invasive study. *Clin Nephrol* 42:121-126, 1994.
27. Kandoussi A, Cachera C, Pagniez D, Dracon M, Fruchart Jc, Tacquet A: Plasma level of lipoprotein Lp(a) is high in predialysis and hemodialysis, but not in CAPD. *Kidney Int* 42:424-425, 1992.
28. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'neil J, Skibinski JI, Hoff HF: Is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 86:475-482, 1992.
29. Massy ZA, Bader CA, Chevalier A, Chauveau P, Zingraff J, Lambrey G, Drueke TB, Jungers P, Kreis H, Lacour B: Serum Lipoprotein(a) level in chronic renal failure and renal transplant patients. *J Nephrol* 7:229-236, 1994
30. Yang WS, Kim SB, Min WK, Lee MS, Park JS: Atherogenic lipid profile and lipoprotein(a) in relation to serum albumin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10:1668-1671, 1995.
31. Lithell H: Pathogenesis H: Pathogenesis and prevalence of atherosclerosis in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 7:2S-6S, 1994.
32. Després J-P, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien P-J: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 334:952-957, 1996.
33. Tsai J-C, Wang H, Perella MA, Yoshizumi M, Sibinga NES, Tan LC, Haber E, Chang



- THT. Schlegel R, Lee M-E: Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 97:146-153, 1996.
34. Descombes E, Hanck AB, Fellay G: Water-soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need supplementation. *Kidney Int* 43:1319-1328, 1993.
  35. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, Hume AL, Yoburn D, Nadeau MR, Bendich A, Selhub J, Rosenberg IH: High dose-vitamin B treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 49:147-152, 1996.
  36. Haaber AB, Eidemak I, Jensen T, Feldt Rasmussen B, Strandgaard S: Vascular endothelial cell function and cardiovascular risk factors in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 5:1581-1584, 1995.
  37. Rinehart AL, Ferzog CA, Collins AJ, Flack JM, Ma JZ, Opsahl JA: Greater risk of cardiac events after coronary angioplasty (PTCA) then bypass grafting (CABG) in chronic dialysis patients. (abstract) *J Am Soc Nephrol* 3:389, 1992.
  38. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC: Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 328:1444-1449, 1993.
  39. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu I, Bostick RM: Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 334:1156-1162, 1996.
  40. Lafont AM, Chai YC, Cornhill JF, Whitlow PL, Lowe PH, Chisholm GM: Effect of alpha-tocopherol on restenosis after angioplasty in a model of experimental atherosclerosis. *J Clin Invest* 95:1018-1025, 1995.
  41. Salonen JT, Salonen JK, Seppanen M, Kikkas MR, Korpela H, Alfthan G, Kantola M, Schalch W: Effect of antioxidant supplementation on platelet function: A randomized pair-matched, placebo-controlled, double blind trial in men with low antioxidant status. *Am J Clin Nutr* 53:1222-1229, 1991.
  42. Davaraj S, Li D, Jialal I: The effects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function. *J Clin Invest* 98:756-763, 1996.
  43. Warrens AN, Cassidy MJD, Takahashi K, Ghatei MA, Bloom SR: Endothelin in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 5:428-422, 1990.
  44. Remuzzi G, Marchesi D, Livio M, Lavenaghi AE, Mecca G, Donati MB, Gaetano GD: Altered platelet and vascular prostaglandin generation in patients with renal failure and prolonged bleeding time. *Thromb Res* 13:1007-1015, 1978.
  45. Amore A, Bonaudo R, Ghigo D, Arese M, Costamagna C, Cirina P, Gianoglio B, Perugini L, Coppo R: Enhanced production of nitric oxide by blood-dialysis membrane interaction. *J Am Soc Nephrol* 6:1278-1283, 1995.
  46. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339:572-575, 1992.
  47. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA: Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 97:22-28, 1996.
  48. Gastaldello K, Vereertraeten A, Nzame-Nze T, Vanherweghem JL, Tielemans C: Resistance to erythropoietin in iron-overloaded haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 6) 44-47, 1995.
  49. Nakayama M, Yamada K, Yamamoto Y, Yokoyama K, Nakano H, Kubo H, Shigematsu T, Kawaguchi Y, Sakai O: Vascular endothelial dysfunction in patients

- on regular dialysis treatment. *Clin Nephrol* 42:117-120, 1994.
50. Gris JC, Branger B, Vécina F, Sabadani BA, Fourcade J, Schved JF: Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int* 46:807-813, 1994.
  51. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Julien D, Berliner JA, Gately MK, Warrier RR, Pham N, Fogelman AM, Modlin RL: Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 97:2130-2138, 1996.
  52. Rabb H, Agosti SJ, Bitle PA, Fernandez M, Ramirez G, Tedder TF: Alterations in soluble and leukocyte surface L-selectin (CD 62L) in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 6:1445-1450, 1995.
  53. Chang MW, Barr E, Lu MM, Barton K, Leiden JM: Adenovirus-mediated overexpression of the cyclin/cyclin-dependent kinase inhibitor, p21 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation in the rat carotid artery model of balloon angioplasty. *J Clin Invest* 96:2260-2268, 1995.
  54. Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, Farzadegan H, Melnick JL, Comstock JW, Sjeklo M: Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 94:922-927, 1996.
  55. Drucke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, Bader C, Chevalier A, Kreis H: Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 39(suppl 31): S24-S28, 1991.
  56. Roselaar SE, Schonfeld G, Daugherty A: Enhanced development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by suppression of cell-mediated immunity. *J Clin Invest* 96:1389-1394, 1995.
  57. Swales JD.: Pharmacological treatment of hypertension. *Lancet* 344:380-385, 1994.
  58. Deuber HJ, Shulz W: Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin. *Kidney Int* 40:496-500, 1991.
  59. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent JM, Murray DC, Barre PE: The impact of anemia cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 28:53-61, 1996.
  60. Hennekens CH, Buring JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, Lamotte F, Gaziano JM, Didker P, Willett W, Peto R: Lack of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasm and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334:1145-1149, 1996.
  61. Blankestijn PJ: Hemodialysis using high flux membranes improves lipid profiles. *Clin Nephrol* 42(suppl 1): S48-S51, 1994.
  62. Friedman GD, Klatsky AL: Is alcohol good for your health? *N Engl J Med* 329:1882-1883, 1993.
  63. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ: Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: Is the effect due to beer, wine, or spirits? *Br Med J* 312:731-736, 1996.
  64. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F: Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50:600-608, 1996.
  65. Kamiya A, Togawa T: Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol* 239:H14-H21, 1998.
  66. Langille BL, O'donnell F: Reductions in arterial diameters produced by chronic decrease in blood flow are endothelium-dependent. *Science* 231:405-407, 1996.
  67. Girerd X, London G, Boutouyrie P, Mourad JJ, Laurent S, Safar M, Remodelling of radial artery and chronic increase in shear stress. *Hypertension* 27 (part 2): 799-803, 1996.

68. Roman MJ, Saba PS, Pini R, Spitzer M, Pickering TG, Rosen S, Alderman MH, Devereux RB: Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 86:1909-1918, 1992.
  69. Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X, Banetos A, Lacolley P, Abergel E, Safar M: Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension* 25 (part 1): 651-659, 1995.
  70. Laurent S, Girard X, Mourad JJ, Lacolley P, Beck L, Boutouyrie P, Mignot J-P, Safar M: Elastic modulus of the radial artery wall material is not increased in patients with essential hypertension. *Arterioscler Thromb* 14:1223-1231, 1994.
  71. Marchais SJ, Guérin AP, Pannier B, Lévy Bi, Safar ME, London GM: Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia: influence of body size. *Hypertension* 22:876-83, 1993.
  72. MANN JFE: Hypertension and cardiovascular effects-Long-term safety and potential long-term benefits of rHu-EPO. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 2): 80-84, 1995.
- II. CAO HA Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MÃN**
1. Charles R. Nolan: The patient with hypertension, in Robert W. Schrier. *Manual of Nephrology* 5th Ed., Lippincott Williams and Wilkins, 2000 chap 14: 231- 264.
  2. Baumgart P, Walger P, Gemen S, et al. Blood pressure elevation in the night in chronic renal failure, hemodialysis and renal transplantation. *Nephron* 1991; 57:293-298.
  3. Kosansky SJ. Nocturnal hypertension in patients receiving chronic hemodialysis. [Letter] *Ann Intern Med* 1991; 114:96.
  4. Gosse P, Campello G, Roudaut T, et al. High night blood pressure in treated hypertensive patients: not harmless. *Am J Hypertens* 1988; 1: S195-S198.
  5. Kaplan NM: Renal parenchymal hypertension. In *Clinical Hypertension* 1998, 7th Ed; 9:281-299.
  6. Geronimus AT, Bound J, Waidmann TA et al: Excess mortality among blacks and whites in the United States. *N Engl J Med* 1996; 335:1552-1558.
  7. Klag MI, Whelton PK, Randall B et al: End-stage renal disease in African-American and white men. *JAMA* 1997; 277:1293-1298.
  8. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang S-R, et al: Prevalence of hypertension in 1795 subjects with chronic renal disease: The modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:811-821.
  9. Working Group 1995 update of the Working Group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension [NIH publication No 95-3791]. Washington DC. National Heart, Lung and Blood Institute. Oct. 1995.
  10. Ruilope LM, Campo C, Rodriguez-Artalejo F et al: Blood pressure and renal function therapeutic implications. *J Hypertens* 1996; 14:1259-1263.
  11. Parving H-H: Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335:1682-1683.
  12. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buclalew VM et al: Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The modification of diet in renal disease study group. *Hypertension* 1997; 29:641-650.
  13. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al: Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754-762.
  14. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, et al: "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995; 48:851-859.

15. Coleman TG, Guyton AC. Hypertension caused by salt loading in the dog: III. Onset transients of cardiac output and other variables. *Circ Res* 1989; 25:153- 160.
16. Weidman P. Pathogenesis of hypertension associated with chronic renal failure. *Contr Nephrol* 1994; 41: 47-65.
17. De Wardener HE, Mac Gregor GA. Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: its possible role in essential hypertension. *Kidney Int* 1980; 18:1-9.
18. Boero R, Guarena C, Berto IM. Pathogenesis of arterial hypertension in chronic uremia. The role of reduced Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase active. *J Hypertens* 1988; 6(suppl 14): S363-S365.
19. Tobian L Jr, Binion JT. Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation* 1992; 5:754-758.
20. Dathan JRE, Johnson DM, Goodwin FJ. The relationship between fluid compartment volumes, renal activity and blood pressure in chronic renal failure. *Clin Sci Mol Med* 1993; 45:77-78.
21. Dorhout Mees EJ. Renin and blood volume in chronic renal failure: a comparison with essential hypertension. *Nephron* 1987; 45:7-15.
22. Schultze G, Prefke S, Malzahn M. Blood pressure in terminal renal failure. Fluid spaces and renin- angiotensin system. *Nephron* 1990; 25:15-24.
23. Schalekamp MA, Schalekamp-Kuyken MP, Moor- Fruytier M de, Meininger T, Vaandrager-Kranenberg DJ, Birkenhager WH. Interrelationships between blood pressure, renin, renin substrate and blood volume in terminal renal failure. *Clin Sci Mol Med* 1987; 45:417-428.
24. Lazarus JM, Hampers CL, Merrill JP. Hypertension in chronic renal failure. Treatment with hemodialysis and nephrectomy. *Arch Intern Med* 1994; 133:1059- 1065.
25. Weidmann P, Maxwell MH, Lupu AN, Lewin AJ, Massry SG. Plasma renin activity and blood pressure in terminal renal failure. *N Eng J Med* 1991; 285:757-762.
26. Recordati G, Moss NG, Genovisi S, Rogenes P. Renal chemoreceptors. *J Auton Nerv Syst* 1997; 3:237-251.
27. Katholi RE. Renal nerves and hypertension: an update. *Fed Proc* 1995; 44:2846-2850.
28. Katholi RE, Whitlow PL, Hageman GR, Woods T. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves. *J Hypertension* 1984; 2:349-359.
29. Lake CR, Ziegler MJ, Coleman MD, Kopin IJ. Plasma levels of norepinephrine and dopamine- $\beta$ - hydroxylase in CRF patients treated with dialysis. *Cardiovasc Med* 1989; 4:1099-1111.
30. Textor SC, Gavras H, Tiffet CP, Bernard DB, et al. Norepinephrine and renin activity in chronic renal failure. *Hypertension* 1991; 3:294-299.
31. Henrich WL, Katz FH, Molinoff PB, Schrier RW. Competitive effects of hypokalemia and volume depletion on plasma renin activity, aldosterone and catecholamines. *Kidney Int* 1997; 12:279-284.
32. Cuche JL, Prinseau J, Selz F, Ruget G, et al. Plasma free sulfo and glucuro-conjugated catecholamines in uremic patients. *Kidney Int* 1986; 30:566-572.
33. Zoller RP, Mark AL, Abboud FM, Schmid PG, et al. The role of low pressure baroreceptors in reflex vasoconstrictor response in man. *J Clin Invest* 1992; 51:2967-2972.
34. Smogorzewski M, Campese VM, Massry SG. Abnormal norepinephrine uptake and release in brain synaptosomes in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 36:458-465.
35. Converse RL Jr. Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in

- patients with CRF. *N Eng J Med* 1992; 327:1912-1918.
36. Pickering TG, Gribbin B, Oliver DO. Baroreflex sensitivity in patients on long-term hemodialysis. *Clin Sci* 1994; 43:645-647.
37. Zuchelli P, Catizone L, Degli Espoti E, Fusaroli M, Ligabue A, Zuccala A. Influence of ultrafiltration on plasma renin activity and adrenergic system. *Nephron* 1998; 21:317-324.
38. Zimlichman RR, Chaimovitz C, Chaichenko Y, Goligorski M, et al. Vascular hypersensitivity to noradrenaline: a possible mechanism of hypertension in rats with chronic uremia. *Clin Sci*. 1984; 67:161-166.
39. Elias AN, Vasiri ND. Plasma catecholamines in chronic renal disease. *Int J Artif Org* 1995;8:243-244.
40. Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vale C. Differential formation of prostacyclin (PGX or PG12) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res* 1987; 11:323-344.
41. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1998; 299:373-376.
42. Palmer RMJ, Ferrige JAG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxation factor. *Nature* 1997; 327:524-526.
43. Amezuca JL, Dusting GJ, Palmer RMJ, Moncada S. Acetylcholine induces vasodilation in the rabbit isolated heart through release of nitric oxide, the endogenous vasodilator. *Br J Pharmacol* 1998; 95:830-834.
44. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333:664-666.
45. Randski MW, Palmer RMJ, Moncada S. The anti- aggregating properties of vascular endothelium. Interaction between nitric oxide and prostacyclin. *Br J Pharmacol* 1997; 92:639-646.
46. Shimokawa H, Flavahan NA, Lorenz RR, Vanhoutte PM. Prostacyclin release EDRF and potentiates its action in the coronary arteries of the pig. *Br J Pharmacol* 1988; 95:1197-1203.
47. Kloog Y, Ambar I, Solokovski M. Sarfatoxin, a novel vasoconstrictor peptide: phosphoinositide hydrolysis in rat heart and brain. *Science* 1988; 242:268-270.
48. Feketou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1988; 93:515-524.
49. Yanagisawa M, Hurihara M, Kimura S, Yoko T, et al. A novel vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-415.
50. Kato T, Imawa Y, Okumura K, Hashimoto H, Ito Y, Satake T. Prostaglandin H2 may be the EDCF released by acetylcholine in the aorta of the rat. *Hypertension* 1990; 15:475-481.
51. Harris RC, Munger KA, Badr KF, Takahashi K. Mediation of renal vascular effects of epidermal growth factor by arachidonate metabolites. *FASEB J* 1998; 4:1654-1660.
52. Luscher TF. The endothelium-target and promoter of hypertension? *Hypertension* 1990; 15:482-485.
53. Luscher TF. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Am J Hypertens* 1990; 3:317-330.
54. Schultz PJ, Tolins JP, Rajj L. Endothelial-derived vasoactive substances and the kidney. *Kidney* 1990; 23:1-7.
55. Mcguire PG, Brocks DG, Killen PD, Orkin RW. Increased deposition of basement membrane macromolecules in specific vessels of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Pathol* 1999; 135(2): 291-299.

56. Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T, Yazaki Y. Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 161:859-864.
57. Shichiri M, Hirata Y, Ando K, Emori T, Ohta K, Kimoto S, Ogura M, Inoue A, Marumo F. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990; 15:493-496.
58. Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y, Inoue T, Morii H, Yamaji T. Plasma endothelin levels in patients with uremia. *Lancet* 1989; 1:991-992.
59. Suzuki N, Matsumoto H, Miyauchi T, Goto K, Masaki T, Tsuda M, Fujino M. Endothelin -3 concentrations in human plasma: the increased concentrations in patients undergoing hemodialysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169:809-815.
60. Warrens AN, Cassidy MJD, Takahashi K, Ghatei MA, Bloom SR. Endothelin in renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 1990; 5:418-422.
61. Miyauchi T, Sugishita Y, Yamaguchi I, Ajisaka R, Tomizawa T, Onizuka M, Matsuda M, Kono I, Yanagisawa M, Goto K, Suzuki N, Matsumoto H, Masaki T. Plasma concentrations of endothelin-1 and endothelin-3 are altered differently in various pathophysiological conditions in human. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(suppl 7): S394-S397.
62. Ribiero MO, De Nucci G, Zatz R. Persistent arterial hypertension by chronic blockade of nitric oxide synthesis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:512A.
63. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339:572-575.
64. Raine AEG. Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 1998; 1:97-100.
65. Garcia DL, Anderson S, Renke HG, et al. Anemia lessens and its prevention worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 85: 6142-6146.
66. Steffen HM, Brunner R, Muller R, et al. Peripheral hemodynamics, blood viscosity, and the renin- angiotensin system in hemodialysis patients under therapy with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 1999; 76:292-298.
67. Latcher RL, Chien S, Pickering TG, et al. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration. *Am J Med* 1991; 70:1195-1202.
68. Coleman TG. Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 1992; 45:510-511.
69. Yamakado M, Umezu M, Nagano M, Tagawa H. Mechanisms of hypertension induced by erythropoietin in patients on hemodialysis. *Clin Invest Med* 1995; 14:623-629.
70. Van Geet C, van Damme-Loombaerts R, Vanrusselt M, et al. Recombinant human erythropoietin increases blood pressure, platelet aggregability and platelet free calcium mobilization in uremic children: a possible link? *Throm Haemost* 1990; 64:7-10.
71. Carlini R, Rothstein M. Erythropoietin (rHu-EPO) increases endothelin-1 (ET-1) in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:424.
72. Myers BD, Deen Wm, Robertson CR, et al. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VIII. Effects of hematocrit. *Circ Res* 1995; 36:425-435.
73. Simpson LO. Blood viscosity induced proteinuria. *Nephron* 1994; 36:280-281.
74. Spear GS. The glomerulus in cyanotic congenital heart disease and primary

- pulmonary hypertension. A review. *Nephron* 1994; 1: 238-248.
75. Erne P, Bolli P, Brugisser E, Buhler FR. Correlation of platelet calcium with blood pressure. *N Engl J Med* 1984; 310: 1084-1088.
  76. Alexiewicz JM, Gaciong Z, Parise M, Karubian F, Massry SG, Campese VM. Effect of dietary sodium intake on intracellular calcium in lymphocytes of salt-sensitive hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1992; 5:536-541.
  77. Raine AEG, Bedford L, Simpson AWM, Ashley CC, Brown R, Woohead S, Ledingham JGG. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993; 43:700-705.
  78. Iseki K, Massry SG, Campese VM. Effects of hypercalcemia and PTH on blood pressure in normal and renal failure rats. *Am J Physiol* 1986; 250:F924- F929.
  79. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, et al. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African Americans Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *Kidney Int* 1997; 51:244-252.
  80. George R, Aronoff. Practical guidelines for drug dosing in patients with renal impairment, in Robert W Schrier *Manual of Nephrology*, 5th Ed 2000, 12:182-202
  81. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73:460-468.
  82. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997; 29:641-650.
  83. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CMT, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 1590-1597.
  84. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALL-HAT). *Am J Hypertens* 1996; 9:342-360.
  85. Joint National Committee: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446.
  86. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114mmHg. *JAMA* 1970; 213:1143-1152.
  87. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. for the Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension, Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-1892.
  88. Neaton JD, Grimm RH Jr., Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 1993; 270:713-724.
  89. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Trial. *Am J Cardiol* 1998; 83:9R-14R.
  90. Roman MJ, Alderman MH, Pickering TG, et al. Differential effects of angiotensin converting-enzyme inhibition and diuretic therapy on reductions in ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and vascular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1998; 11:387-396.
  91. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin- converting-enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal

disease: a meta-analysis of randomized trials. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor in progressive renal insufficiency study group. *Ann Intern Med* 1997; 127:337-345.

92. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329:1456-1462.

### III. LOẠN CHỨC NĂNG THẤT TRÁI

1. Canadian organ replacement Registry, 1990 Annual Report, Hospital Medical records Institute, Don Mills, Ontario, April 1992.
2. United States Renal Data System, USRDS. Annual Data Report. Bethesda, MD: The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, August 1991.
3. Churchill, DN, Taylor DW, Cook RJ, et al. Canadian hemodialysis morbidity Study. *Am J Kidney Dis* 1998;19:214-234.
4. Foley RN, Heffeton D, Parfrey PS. Advance prediction of early death in maintenance dialysis programs. [Abstract] *Am Soc Nephrol* 1992; 3(3): 364.
5. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Gault MH, Barre P. Congestive heart failure in dialysis patients. *Arch Intern Med* 1998; 148:1519-1525.
6. Wizenann V, Kramer W. Cardiac arrhythmias in end stage: prevalence, risk factors and management. In: Parfrey PS, Harnette JD, eds. *Cardiac dysfunction in chronic uremia*. Boston: Kluwer Academic, 1992: 67- 81.
7. Harnett JD, Parfrey PS, Gault MH et al. Left ventricular hypertrophy in end stage renal disease. *Nephron* 1998; 48: 107-115.
8. Reichek N, Devereux RB. Ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1991; 63: 1391-1398.
9. London GM, Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end stage renal disease: echocardiographic insights. In: Parfrey PS,

Harnette JD, eds. *Cardiac dysfunction in chronic uremia*. Boston: Kluwer Academic, 1992: 125.

10. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1997; 31: 973-980.
11. Harnett JD, Kent GM, Parfrey PS. Regression of increased left ventricular mass (LVM) in hypertensive renal transplantation. [Abstract] *JASN* 1990; 1(4): 759.
12. Silberberg J, Racine N, Barre P, Sniderman A. Regression of increased left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 1990; 6: 1-4.
13. Harnette JD, Li H, Parfrey PS. The importance of blood pressure control in dialysis patients receiving erythropoietin. [Abstract] *JASN* 1992; 3(3): 426.
14. Zehnder C, Zuber M, Sulzer M, Meyer B, Straumann F, Jenzer HR, Blumberg A. Influence of longterm amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 1992; 61:21-25.
15. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM et al. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990; 55: 114-120.
16. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
17. Zite WP, Shulman I, Karimeddini MH, Smith VE. Regression of left ventricular mass is followed by improvement in rapid left ventricular filling following antihypertensive treatment with metoprolol. *Am heart J* 1989; 117: 145-150.
18. Rostant SG, Rutsky EA. Ischemic heart disease in chronic renal failure: demography, epidemiology and



- pathogenesis. In: Parfrey PS, Harnette JD, eds. Cardiac dysfunction in chronic uremia. Boston: Kluwer Academic, 1992: 59-60.
19. London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, et al. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 32: 900-927.
  20. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, et al. Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, hypertrophic hyperkinetic disease and ischemic heart disease in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1990; 10: 213-221.
  21. Nixon SV, Mitchell JH, McPhaul JJ, Henrich WL. Effect of haemodialysis on left ventricular function. Dissociation of changes in filling volume and contractile state. *J Clin Invest* 1993; 17: 337-384.
  22. Henrich WL, Hunt JM, Nixon JV. Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. *N Engl J Med* 1994; 310 (1): 19-23.
  23. Vaziri ND, Prakash R. Echocardiographic evaluation of the effect of hemodialysis on cardiac size and function in patients with end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 1999; 278(3): 201-206.
  24. The CONSENSUS trial study Group. Effects of Enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316 (23): 1429-1435.
  25. Mulrow CD, Mulrow JP, Linn WD, Aguilar C, Ramirez G. Relative efficacy of vasodilator therapy in chronic congestive heart failure. 1988; 259(23): 3422-3426.
  26. Jaeschke R, Oxman AD, Guyatt GH. To what extent do congestive heart failure patients in sinus rhythm benefit from digoxin therapy? A systematic overview and metaanalysis. *Am J Med* 1990; 88: 279-286.
  27. Burt RK, Gupta-Burt S, Suki WN, Barcenas CG, Fergensan JJ, Van Buren CT. Reversal of left ventricular dysfunction after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1989; 111: 635-640.
  28. Low I, Grutzmacher P, Bergmann M, Schoeppe W. Echocardiographic findings in patients on maintenance hemodialysis substituted with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 1999; 31 (1): 26-30.
  29. Wizemann V, Kramer W. Cardiac arrhythmias in end stage renal disease: prevalence, risk factors and management. In: Parfrey PS, Harnette JD, eds. Cardiac dysfunction in chronic uremia. Boston: Kluwer Academic, 1992: 73.
  30. Chazan J. Sudden death in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Dial Transplant* 1997; 16: 447-448.
- IV. BỆNH MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MÃN**
1. United States Renal Data System, USRDS 1991 Annual Report. Bethesda, MD: The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Kidney Diseases. August, 1991.
  2. Held PJ, Levin NW, Port FK. Cardiac disease in chronic uremia. In: Parfrey PS, Harnett JD, eds. Cardiac dysfunction in chronic uremia. Norwell, A: Kluwer Academic Publishers, 1992:3-17.
  3. Rostand SG, Rutsky EA. Pericarditis in end-stage renal disease. In: Shabetai R, ed. Diseases of the pericardium. *Cardio Clin* 1990; 8:701-707.
  4. Simon P, Autuly V, Ang KS, et al. Epidemiologic data on ischemic heart disease (IHD) in a dialyzed population. [Abstract] *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:39a.
  5. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. The epidemiology of coronary artery disease in patients on maintenance hemodialysis: implications for management. In: Wizeman V, *Contrib Nephrol* 1995; 52:34-41.
  6. Burns CB, Scheinhorn DJ. Hypoxemia during hemodialysis. *Arch Int Med* 1992; 142:1350-1353.
  7. Tolchin N, Roberts JL, Lewis EJ. Respiratory gas exchange by high

- efficiency hemodialysis. *Nephron* 1998; 21:137-145.
8. Hirszel P, Maher JF, Tempel GE, et al. Effect of hemodialysis on factors influencing oxygen transport. *J Lab Clin Med* 1995; 85:978-986.
9. Rostand SG, Rutsky EA. Ischemic heart disease in chronic renal failure: management considerations. *Semin Dial* 1989; 2:98-101.
10. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Relationship of coronary risk factors to hemodialysis-associated ischemic heart disease. *Kidney Int* 1996; 22:304-308.
11. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int* 1994; 25:653-659.
12. Vatner SF, Shannon R, Hittinger L. Reduced subendocardial coronary reserve: a potential mechanism for impaired diastolic function in the hypertrophied and failing heart. *Circulation* 1990; 81 (suppl III): 1118-III14
13. O'Gorman DJ, Sheridan DJ. Abnormalities of the coronary circulation associated with left ventricular hypertrophy. *Clin Sci* 1991; 81:703-713.
14. Cohn PF. Silent myocardial ischemia: an update. *Adv Int Med* 1989; 34:377-392.
15. Conti CR. Silent myocardial ischemia: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Cardiol* 1998; 11:807-811.
16. Nesto RW, Watson FS, Kowalchuk GJ. Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: assessment of dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J* 1990; 120:1073-1077.
17. Tzivoni D, Benhorin J, Stern S. Significance and management of silent myocardial ischemia. *Adv Cardiol* 1990; 37:312-317.
18. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallom SM, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary spasm. *N Eng J Med* 1992; 326:1451-1455.
19. Gottlieb SO. Management strategies for high-risk patients with silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 725-729.
20. Gelber CM, Diskin CJ, Claunh BC, et al. Thallium- 201 imaging in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1994; 36:136-142.
21. Pochmalicki G, Jan F, Fouchard I, et al. The prognosis of painless myocardial ischemia during hemodialysis. [Abstract] *Circulation* 1990; 82(suppl III): II1586.
22. DeLima JGG, Gruppi CJ, Lopes HF, et al. Ischemic electrocardiographic alterations in hemodialysis (HD). [Abstract] *J Am Soc Nephrol* 1999; 1:354a.
23. Kremastinos D, Paraskevaidis I, Voudiklari S, et al. Painless myocardial ischemia during hemodialysed patients: a real event? *Nephron* 1992; 60:164-170.
24. Holley JL, Fenton RA, Arthur RS. Thallium stress testing does not predict cardiovascular risk in diabetic patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplant. *Am J Med* 1991; 90:563-570.
25. Weinrauch LA, D'Elia JA, Healy RW, et al. Asymptomatic coronary artery disease: angiography in diabetic patients before renal transplantation: relationship of findings to post-operative survival. *Ann Int Med* 1998; 88:346-348.
26. Gottlieb SO. Asymptomatic or silent myocardial ischemia in angina pectoris: Pathophysiology and clinical implications. *Cardiol Clin* 1991; 9:49-61.
27. DiMarco JP, Philbrick JT. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. *Ann Int Med* 1990; 113:53-68.
28. Green TR, Golper TA, Swenson RD, et al. Diagnostic value of creatinine kinase and creatinine kinase MB isoenzyme in chronic

- hemodialysis patients: a longitudinal study. *Clin Nephrol* 1996; 25:22-27.
29. Ma KW, Brown DC, Steele BW, et al. Serum creatinine kinase MB isoenzyme activity in long-term hemodialysis patients. *Arch Int Med* 1991; 141:164-166.
  30. Irwin RG, Cobb FR, Roe CR, et al. Acute myocardial infarction and MB creatinine phosphokinase: relationship between onset of symptom of infarction and appearance and disappearance of enzyme. *Arch Int Med* 1990; 140:329-334.
  31. Lee TH, Goldman I. Serum enzyme assays in the diagnostic of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Int Med* 1986; 105:221-223.
  32. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill score in out patients with suspected coronary artery disease. *N Eng J Med* 1991; 325:849-853.
  33. Marwich T, Hobbs R, Vanderlaan RL, et al. Use of digital subtraction fluorography in screening for coronary artery disease in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 14:105-109.
  34. Borer JS, Kent KM, Bacharach SL, et al. Sensitivity, specificity and predictive accuracy of radionuclide cineangiography during exercise in patients with coronary artery disease: comparison with exercise electrocardiography. *Circulation*. 1989; 60: 572-580.
  35. Armstrong WF, O'donnell JA, Dillon JC, et al. Complementary value of two-dimensional exercise echocardiography to routine treadmill exercise testing. *Ann Int Med* 1986; 105:829-835.
  36. Kottler TS, Diamond GA. Exercise thallium-201 scintigraphy in the diagnostic and prognosis of coronary artery disease. *Ann Int Med* 1990; 113:684-702.
  37. Simonetti J, Rexai K, Rossen JD, et al. Physiological assessment of sensitivity of noninvasive testing for coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83 (suppl III): III43-III49.
  38. Wagner HNJr. Nuclear techniques in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1982; 103:681-688.
  39. Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, et al. Dipyridamole cardiac imaging. *Am Heart J* 1988; 115:432-443.
  40. Marwich TH, Steinmuller DR, Underwood DA, et al. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening tehnique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation* 1999; 49:100-103.
  41. Saragoca MA, Canziani ME, Gil MA, et al. Dipyridamole thallium tests are predictive of severe cardiac arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (suppl 2): S139-S140.
  42. Sochor H, Pachinger O, Ogris E, et al. Radionuclide imaging after coronary vasodilation: myocardial scintigraphy with thallium-201 and radionuclide angiography after administration of dipyridamole. *Eur Heart J* 1994; 5:500-509.
  43. Francis GS, Comptly CM, Sharma B, et al. Myocardial revascularization in chronic renal disease. In: Love J ed. *Cardiac surgery in patients with chronic renal disease*. Mt. Kisco, NY: Futurra, 1992:115-133.
  44. Attman P-O, Alaupovic P-A. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia -relation to renal function and dialysis. *Nephron* 1998; 57:401-410.
  45. Goldberg AP, Harter HR, Patsch WS, et al. Racial differences in plasma high-density lipoproteins in patients receiving hemodialysis. A possible mechanism for accelerated atherosclerosis in white men. *N Engl J Med* 1983; 308:1245-1252.
  46. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Eng J Med* 1990; 323:1289-1298.

47. Conner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in coronary drug project patients. Long- term benefits with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1245-1255.
48. Sanfelippo ML, Swenson RS, Reaven GM. Reduction of plasma triglyceride by diet in subjects with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 11:54-67.
49. Goldberg AP, Hagberg JM, Delmez JA, et al. Metabolic effects of exercise training in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 18:754-761.
50. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO III, et al. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:1053-1062.
51. Eschbach JW, Abduhadi MH, Browne JK, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Int Med* 1989; 111:992-1000.
52. London JM, Zins B, Pannier B, et al. Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 36:878-882.
53. Low-Fiedrich J, Grutzmacher P, Marx W, et al. Therapy with recombinant human erythropoietin reduces cardiac size and improves heart function in chronic renal hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1999; 11:54-60.
54. Zehnder C, Zuber M, Sulzer M, et al. Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 1992; 61:21-25.
55. MacDougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, et al. Long- term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anemia by erythropoietin. *Lancet* 1990; 335:489-493.
56. Wizeman V, Kaufmann J, Kramer W. Effect of erythropoietin on ischemia tolerance in anemic hemodialysis patients with confirmed coronary artery disease. *Nephron* 1992; 62:161-165.
57. Saragoca MA, Canziani ME, Cassiolato JL, et al. Left ventricular hypertrophy as a risk factor for arrhythmias in hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (suppl 2): S136-S138.
58. Messerli FH, Kaeser VR, Losem CJ. Effects of antihypertensive therapy on hypertensive heart disease. *Circulation* 1989; 80(suppl IV):IV145-150.
59. Schulman SP, Weiss JL, Becker LC, et al. The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Eng J Med* 1990; 322:1350-1356.
60. Opsahl JA, Husebye DG, Helseth HK, et al. Coronary artery bypass surgery in patients on maintenance dialysis: Long-term survival. *Am J Kidney Dis* 1998; 12:271-274.
61. Deutsch E, Bernstein RC, Addonizio P, et al. Coronary artery bypass surgery in patients on chronic hemodialysis: a case-control study. *Ann Int Med* 1989; 110:369-372.
62. Batiuk TD, Kurtz SB, Oh JK. Coronary artery bypass operation in dialysis patients. *Mayo Clinic Proc* 1991;66:45-53.
63. Rostand SG, Kirk KA, Rustky EA, et al. Results of coronary artery bypass grafting in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:266-270.
64. Ilson BE, Bland PS, Jorkasky DK, et al. Intraoperative versus routine hemodialysis in end- stage renal disease patients undergoing open-heart surgery. *Nephron* 1992; 61:170-175.
65. CASS principle investigators and associates. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Eng J Med* 1994; 310:750-758.
66. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with

- low ejection fraction. N Eng J Med 1985; 312:1665-1671.
67. Califf RM, Harrell FEJr, Lee KL, et al. The evolution of medical and surgical therapy for coronary artery disease. A 15 year perspective. JAMA 1989;261:2077-2086.
68. Rinehart AL, Herzog CA, Collins AJ, et al. Greater risk of cardiac events after coronary angioplasty (PTCA) than bypass grafting (CABG) in chronic dialysis patients. [Abstract] Am Soc Nephrol 1992; 3:389a.