

# BỆNH THẬN MẠN VÀ TĂNG HUYẾT ÁP: SỰ KẾT HỢP NGUY HIỂM

Nguồn: *US Pharm.* 2012;37(6):26-29

Người dịch: Trần Thúy Ngân

Bệnh thận mạn được định nghĩa là tình trạng tổn thương thận liên tục kéo dài đi kèm với giảm mức lọc cầu thận (glomerular filtration rate - GFR) và xuất hiện albumin trong nước tiểu. Tăng huyết áp xảy ra ở 85-95% bệnh nhân mắc bệnh thận mạn (giai đoạn 3-5). Tăng huyết áp và bệnh thận mạn về bản chất có mối quan hệ qua lại. Tăng huyết áp không được kiểm soát là một yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh thận mạn và làm tăng tốc độ tiến triển bệnh. Trong khi đó, bệnh thận kéo dài làm trầm trọng thêm tình trạng tăng huyết áp không được kiểm soát do làm giãn nở thể tích mạch máu và tăng sức cản của mạch toàn thân. Nhiều hướng dẫn điều trị đã đề cập đến tầm quan trọng của việc giảm huyết áp để giảm diễn biến bệnh thận và làm giảm tỷ lệ mắc bệnh cũng như tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch. Để kiểm soát và duy trì được huyết áp, hầu hết bệnh nhân mắc bệnh thận mạn cần sử dụng kết hợp nhiều thuốc điều trị tăng huyết áp, có thể cần kết hợp ba đến bốn nhóm thuốc khác nhau.

### Sinh lý bệnh

Tăng huyết áp là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến bệnh thận mạn do những ảnh hưởng xấu của việc huyết áp tăng tác động đến mạch máu thận. Tình trạng tăng

huyết áp, không được kiểm soát kéo dài gây ra áp lực cao trong cầu thận, làm giảm mức lọc cầu thận. Tổn thương trên tiểu cầu thận làm đẩy mạnh quá trình lọc protein, do đó, làm tăng bất thường lượng protein trong nước tiểu (albumin niệu vi thể hoặc protein niệu). Albumin niệu vi thể là sự xuất hiện của một lượng nhỏ albumin trong nước tiểu và thường là dấu hiệu đầu tiên của bệnh thận mạn. Protein niệu (tỷ lệ protein/creatinin  $\geq 200\text{mg/g}$ ) tăng theo tiến triển bệnh thận mạn và thường liên quan đến tiên lượng xấu về cả bệnh thận và bệnh tim mạch.

### Các giai đoạn của bệnh thận mạn

Mức lọc cầu thận – chỉ số đánh giá chức năng lọc chất cặn bã của thận được sử dụng để phân loại các giai đoạn của bệnh thận mạn. Hiệp hội Thận Quốc gia Hoa Kỳ định nghĩa bệnh thận mạn xảy ra khi hoặc có tổn thương thận xác định bởi các chất đánh dấu trong nước tiểu hoặc quan sát thấy máu, có thể có hoặc không có sự thay đổi mức lọc cầu thận; hoặc có mức lọc cầu thận giảm dưới 60 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> trong ít nhất ba tháng. Bảng 1 mô tả tiêu chuẩn phân loại các giai đoạn của bệnh thận mạn theo hướng dẫn của tổ chức Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI).

**Bảng 1: Các giai đoạn của bệnh thận mạn**

Giai đoạn	Mô tả	Mức lọc cầu thận (ml/phút/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Tổn thương thận, mức lọc cầu thận không đổi hoặc tăng	$\geq 90$
2	Tổn thương thận, mức lọc cầu thận giảm nhẹ	60-90
3	Mức lọc cầu thận giảm trung bình	30-59
4	Mức lọc cầu thận giảm nhiều	15-29
5	Suy thận	<15 hoặc cần phải thẩm tích máu

### Mục tiêu điều trị

Huyết áp mục tiêu của bệnh nhân mắc bệnh thận mạn kèm hoặc không kèm đái tháo đường là dưới 130/80 mmHg. Mục đích của việc giảm huyết áp ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn là để giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do bệnh thận và bệnh tim mạch. Việc kiểm soát được huyết áp và giảm protein niệu ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn và tăng huyết áp đóng vai trò quan trọng cho việc ngăn chặn quá trình tiến triển của bệnh thận và sự phát triển hoặc trầm trọng hơn của bệnh tim mạch.

Các tài liệu y văn gần đây cho rằng huyết áp mục tiêu cần đạt được của bệnh nhân mắc bệnh thận mạn do đái tháo đường và không do đái tháo đường nên được cá thể hóa trên từng bệnh nhân dựa trên sự có mặt của protein niệu. Kết quả từ một số thử nghiệm lâm sàng đã không chỉ ra được sự giảm biến chứng trên thận và tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn kèm hoặc không kèm đái tháo đường khi huyết áp mục tiêu đạt được dưới 130/80 mmHg so với khi giảm huyết áp xuống dưới 140/90 mmHg. Tuy nhiên, bệnh nhân có protein niệu khi đạt được

mức huyết áp mục tiêu thấp hơn ít bị giảm chức năng thận, suy thận hoặc tử vong hơn. Vì vậy, các hướng dẫn điều trị trong tương lai có thể sẽ đưa ra mức huyết áp mục tiêu thấp hơn, dưới 130/80 mmHg, cho bệnh nhân có protein niệu và giữ mức huyết áp mục tiêu dưới 140/90 mmHg với bệnh nhân không có protein niệu.

**Điều trị**

Các thuốc không chỉ có tác dụng giảm huyết áp mà còn làm giảm protein niệu được khuyến cáo là thuốc điều trị đầu tay cho hầu hết bệnh nhân mắc bệnh thận mạn và tăng huyết

áp. Các dữ liệu cho thấy hiệu quả lâu dài rõ rệt của các thuốc này trong việc giảm hậu quả trên thận và tim mạch khi giảm tỷ lệ protein niệu. Các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosterol (RAAS), như thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể AT1 của angiotensin là các thuốc đầu tay điều trị tăng huyết áp cho các đối tượng bệnh nhân này. Bảng 2 đưa ra hướng dẫn về việc sử dụng các thuốc điều trị tăng huyết áp cho bệnh nhân mắc bệnh thận mạn kèm hoặc không kèm đái tháo đường, có hoặc không có protein niệu.

**Bảng 2: Các thuốc điều trị tăng huyết áp được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân mắc bệnh thận mạn và tăng huyết áp**

Phân loại bệnh nhân/ bệnh thận mạn	Lựa chọn đầu tay	Lựa chọn thứ 2	Lựa chọn thứ 3	Lựa chọn thứ 4
Bệnh thận mạn kèm đái tháo đường có/ không tăng huyết áp	Thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể AT1	Thuốc lợi tiểu thiazid hoặc thuốc lợi tiểu quai	Thuốc chẹn kênh calci không thuộc nhóm dihydropyridin (có thể là lựa chọn thứ 2)	Thuốc kháng aldosteron
Bệnh thận mạn không kèm đái tháo đường có tăng huyết áp và protein niệu	Thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể AT1	Thuốc lợi tiểu thiazid hoặc thuốc lợi tiểu quai	Thuốc chẹn kênh calci không thuộc nhóm dihydropyridin (có thể là lựa chọn thứ 2)	Thuốc kháng aldosteron
Bệnh thận mạn không kèm đái tháo đường có tăng huyết áp nhưng không có protein niệu (<200 mg/g)	Không có thuốc nào ưu tiên, cần nhắc sử dụng một thuốc lợi tiểu	Thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể AT1 hoặc thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin	Thuốc kháng aldosteron	

**Thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể AT<sub>1</sub>**

Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy các thuốc điều trị tăng huyết áp tác động trên hệ renin-angiotensin có hiệu quả trong phòng ngừa suy giảm chức năng thận tốt hơn so với các nhóm thuốc khác, cả trong trường hợp mức huyết áp mục tiêu đạt được là như nhau. Hiệu quả này được ghi nhận rõ rệt ở các bệnh nhân có protein niệu, nhưng ít thấy rõ trên bệnh nhân không có protein niệu. Dựa trên những kết quả trên, các hướng dẫn điều trị khuyến cáo các thuốc ức chế men chuyển hoặc các thuốc ức chế thụ thể AT1 là lựa chọn đầu tay cho những bệnh nhân mắc bệnh thận kèm hoặc không kèm đái tháo đường, tăng huyết áp và có protein niệu. Các dữ liệu cũng chỉ ra rằng các thuốc ức chế men chuyển và các thuốc ức chế thụ thể AT1 có hiệu quả như nhau trong việc làm giảm huyết áp và làm giảm protein niệu. Một phân tích gộp gần đây cho thấy các thuốc

ức chế men chuyển có thể có hiệu quả trội hơn so với các thuốc ức chế thụ thể AT1 trong điều trị tăng huyết áp do làm giảm 10 % tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân. Những kết quả này mới chỉ được xác định ở các bệnh nhân tăng huyết áp và không áp dụng cho những bệnh nhân có bệnh mắc kèm như bệnh thận mạn. Vì vậy, việc ưu tiên lựa chọn thuốc này hơn thuốc kia phụ thuộc vào từng bệnh nhân cụ thể, cần cân nhắc thêm yếu tố giá cả và khả năng xảy ra các phản ứng có hại. Không nên sử dụng đồng thời một thuốc ức chế men chuyển và một thuốc ức chế thụ thể AT1 vì có bằng chứng cho thấy sự kết hợp này làm giảm chức năng thận. Kết hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể AT1 không làm giảm tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch khi so sánh với sử dụng thuốc ức chế men chuyển đơn độc.

Nhìn chung, các thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể AT1 dung nạp tốt. Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây ho khan

khó chịu, trong nhiều trường hợp cần phải thay đổi điều trị. Các thuốc ức chế thụ thể AT1 không gây ho khan. Trường hợp phù mạch tuy ít khi gặp nhưng cần thông báo với bệnh nhân bắt đầu điều trị với thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể AT1 về một số dấu hiệu và triệu chứng xuất hiện cùng phù mạch. Cũng nên lưu ý bệnh nhân trong trường hợp không chắc chắn là phù mạch, khi thấy sưng trên mặt (thường sưng mí mắt) hoặc các chi, vẫn cần dùng thuốc và ngay lập tức hỏi ý kiến cán bộ y tế.

#### **Thuốc lợi tiểu thiazid và thuốc lợi tiểu quai**

Đối với bệnh nhân không có protein niệu, phác đồ điều trị ưu tiên vẫn chưa được xác định rõ ràng, có thể cân nhắc các nhóm thuốc khác như thiazid. Bệnh nhân mắc bệnh thận mạn và tăng huyết áp thường có hiện tượng giữ nước hoặc quá tải dịch, do đó thường cần sử dụng các thuốc lợi tiểu. Thiazid được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 2 và 3 (mức lọc cầu thận  $\geq 30$  ml/phút). Các thuốc này đã được chứng tỏ có hiệu quả trong việc giảm nguy cơ bệnh tim mạch và tăng huyết áp. Thuốc lợi tiểu quai được khuyến dùng cho bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 4 hoặc 5 (mức lọc cầu thận  $< 30$  ml/phút) do các thuốc này đã được chỉ ra là có hiệu quả hơn trong việc làm giảm thể tích dịch ngoại bào ở các bệnh nhân có mức lọc cầu thận giảm nặng. Tuy nhiên, tác dụng lâu dài của thuốc lợi tiểu quai trên việc điều trị bệnh tim mạch vẫn chưa được chứng minh rõ ràng.

Các thuốc lợi tiểu thiazid (clorothalidon, hydrochlorothiazid) và thuốc lợi tiểu quai (bumetanid, furosemid, torsemid) đều làm tăng acid uric máu (lợi tiểu). Sự tăng đào thải dịch có thể dẫn đến sự mất cân bằng điện giải. Bệnh nhân cần được theo dõi điện giải để phát hiện các rối loạn điện giải như tăng kali máu hay hạ magesi máu. Hiện tượng tụt huyết áp thể đứng có thể xảy ra đối với bất kỳ một thuốc điều trị tăng huyết áp nào. Tuy nhiên, hiện tượng này rất phổ biến đối với các thuốc lợi tiểu. Cần dặn dò bệnh nhân khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc lợi tiểu cần phải chuyển từ tư thế ngồi hoặc tư thế nằm sang tư thế đứng một cách từ từ.

#### **Thuốc chẹn kênh calci**

Các thuốc chẹn kênh calci là sự lựa chọn thứ 2 hoặc thứ 3 trong điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn. Trong khi không có nhiều sự khác biệt về tác dụng hạ huyết áp giữa các thuốc chẹn kênh calci không thuộc nhóm dihydropyridin (diltiazem, verapamil) và thuộc nhóm dihydropyridin (amlodipin, nifedipin), các thuốc không thuộc nhóm dihydropyridin lại có tác dụng làm giảm đáng kể protein niệu kể cả

khi sử dụng đơn độc hay dùng đồng thời với một thuốc ức chế men chuyển hoặc một thuốc ức chế thụ thể AT1. Với khả năng làm giảm protein cùng tác dụng hạ huyết áp, các thuốc chẹn kênh calci không thuộc nhóm dihydropyridin được khuyến cáo là lựa chọn thứ 2 hoặc thứ 3 trong điều trị ở các bệnh nhân mắc bệnh thận mạn có kèm hoặc không kèm đái tháo đường và có protein niệu. Các thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin có thể là lựa chọn thứ 2 đối với các bệnh nhân bệnh thận mạn không mắc đái tháo đường và không có protein niệu. Các tác dụng không mong muốn thường gặp bao gồm phù và táo bón khi sử dụng các thuốc không thuộc nhóm dihydropyridin (đặc biệt là verapamil) và hiện tượng đỏ bừng mặt và phù ngoại biên đối với thuốc nhóm dihydropyridin.

#### **Thuốc kháng aldosteron**

Aldosteron gây ảnh hưởng nguy hiểm đến tiến triển của bệnh thận mạn. Thuốc kháng thụ thể aldosteron (như spironolacton, triamteren) có thể được sử dụng trong điều trị bệnh thận mạn nếu sử dụng các thuốc lựa chọn đầu tay và lựa chọn hàng thứ 2 mà vẫn chưa đạt được mức huyết áp mục tiêu. Thử nghiệm lâm sàng cho thấy các thuốc này cho tác dụng làm giảm protein niệu khi kết hợp với một thuốc ức chế men chuyển hay một thuốc ức chế thụ thể AT1.

Các thuốc kháng aldosteron là các thuốc lợi tiểu giữ kali nên làm tăng nguy cơ tăng kali máu, đặc biệt khi sử dụng với các thuốc ức chế men chuyển hoặc các thuốc ức chế thụ thể AT1. Các bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu giữ kali cần được kiểm tra nồng độ kali thường xuyên để kịp thời phát hiện tình trạng rối loạn điện giải. Hậu quả của tăng kali máu bao gồm loạn nhịp tim và yếu cơ nghiêm trọng. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, chứng tăng kali máu có thể không gây ra triệu chứng gì nên việc theo dõi ít được quan tâm.

#### **Thuốc ức chế renin**

Aliskiren là thuốc ức chế renin duy nhất có mặt trên thị trường hiện nay. Thuốc này được chỉ định để điều trị tăng huyết áp dùng đơn độc hoặc phối hợp với valsartan. Các dữ liệu gần đây từ thử nghiệm ALTITUDE đã đưa ra chống chỉ định sử dụng phối hợp thuốc này với các thuốc ức chế men chuyển hoặc các thuốc ức chế thụ thể AT1 trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (mức lọc cầu thận dưới 60 ml/phút) do tăng nguy cơ suy thận, hạ huyết áp và tăng kali máu. Cần nhắc dùng aliskiren nếu bệnh nhân không thể sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể AT1; tuy nhiên không nên sử dụng thuốc này cho bệnh nhân suy thận giai đoạn 4 hoặc 5.

### **Thuốc chặn beta**

Hiện có rất ít tài liệu đánh giá tác dụng của các thuốc chặn beta trên tiến triển của bệnh thận mạn và protein niệu. Tuy thuốc chặn beta không được liệt kê trong bảng 2 nhưng các thuốc này có thể được cân nhắc là lựa chọn thứ 2 hoặc thứ 3 đối với bệnh nhân có chỉ định bắt buộc dùng thuốc chặn beta như bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành hoặc suy tim mạn.

### **Các khuyến cáo khác**

#### **Liệu pháp thời khắc**

Liệu pháp này xem xét huyết áp theo nhịp sinh học và đưa ra hướng dẫn uống mỗi thuốc điều trị tăng huyết áp tại một thời điểm trong ngày, khác với việc uống tất cả các thuốc chống tăng huyết áp vào buổi sáng. Thử nghiệm lâm sàng cho thấy tác dụng kiểm soát huyết áp 24 giờ ở bệnh nhân sử dụng thuốc chặn kênh calci vào buổi tối hiệu quả hơn so với việc sử dụng vào buổi sáng. Một số nghiên cứu khác cũng đã chỉ ra hiệu quả của việc sử dụng các thuốc chống tăng huyết áp khác như các thuốc ức chế men chuyển hoặc các thuốc ức chế thụ thể AT1 vào buổi tối. Liệu pháp thời khắc có thể áp dụng cho bệnh nhân đã sử dụng tất cả các thuốc chống tăng huyết áp vào buổi sáng mà chưa đạt được mức huyết áp mục tiêu. Nếu bệnh nhân được chỉ định từ 3 thuốc tăng huyết áp trở lên, có thể dùng 2 thuốc vào buổi sáng và dùng các thuốc còn lại vào buổi tối.

#### **Điều chỉnh lối sống**

Các bệnh nhân tăng huyết áp cần tăng cường hoạt động thể chất, giảm cân và điều chỉnh chế độ ăn. Dù bệnh nhân có cần thiết phải sử dụng thuốc để đạt mức huyết áp mục tiêu hay không thì việc điều chỉnh lối sống đóng vai trò quan trọng trong liệu pháp điều trị tăng huyết áp. “Chế độ ăn kiêng để loại trừ tăng huyết áp” (The Dietary Approaches to Stop Hypertension) nhấn mạnh đến việc tăng lượng rau quả, các thực phẩm từ sữa ít béo, thịt nạc và hạn chế ăn chất béo bão hòa. Hiệu quả làm giảm huyết áp tâm thu của chế độ ăn này gần như tương đương với liệu pháp sử dụng đơn độc một thuốc chống tăng huyết áp. Thêm vào đó, việc giảm lượng muối và đồ uống có cồn cũng góp phần đáng kể vào việc làm giảm huyết áp. Việc thực hiện một chế độ ăn uống khỏe mạnh cùng với việc tăng hoạt động thể chất hàng ngày góp phần làm tăng hiệu quả điều trị bằng các thuốc chống điều trị huyết áp và đóng vai trò quan trọng trong việc đạt được huyết áp mục tiêu.

### **Kết luận**

Mối quan hệ giữa bệnh thận mạn và tăng huyết áp càng nhấn mạnh thêm tầm quan

trọng của việc kiểm soát huyết áp và giảm protein niệu. Các thuốc vừa có tác dụng làm giảm protein niệu vừa hạ huyết áp thường được lựa chọn hàng đầu. Tuy nhiên, bệnh nhân thường phải sử dụng 3 đến 4 thuốc điều trị tăng huyết áp để đạt được huyết áp mục tiêu và giảm thiểu nguy cơ bệnh tim mạch, đặc biệt ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối. Thêm vào đó, việc điều chỉnh lối sống hợp lý hơn luôn được xem là yếu tố quan trọng trong bất kỳ một phác đồ điều trị tăng huyết áp nào.

